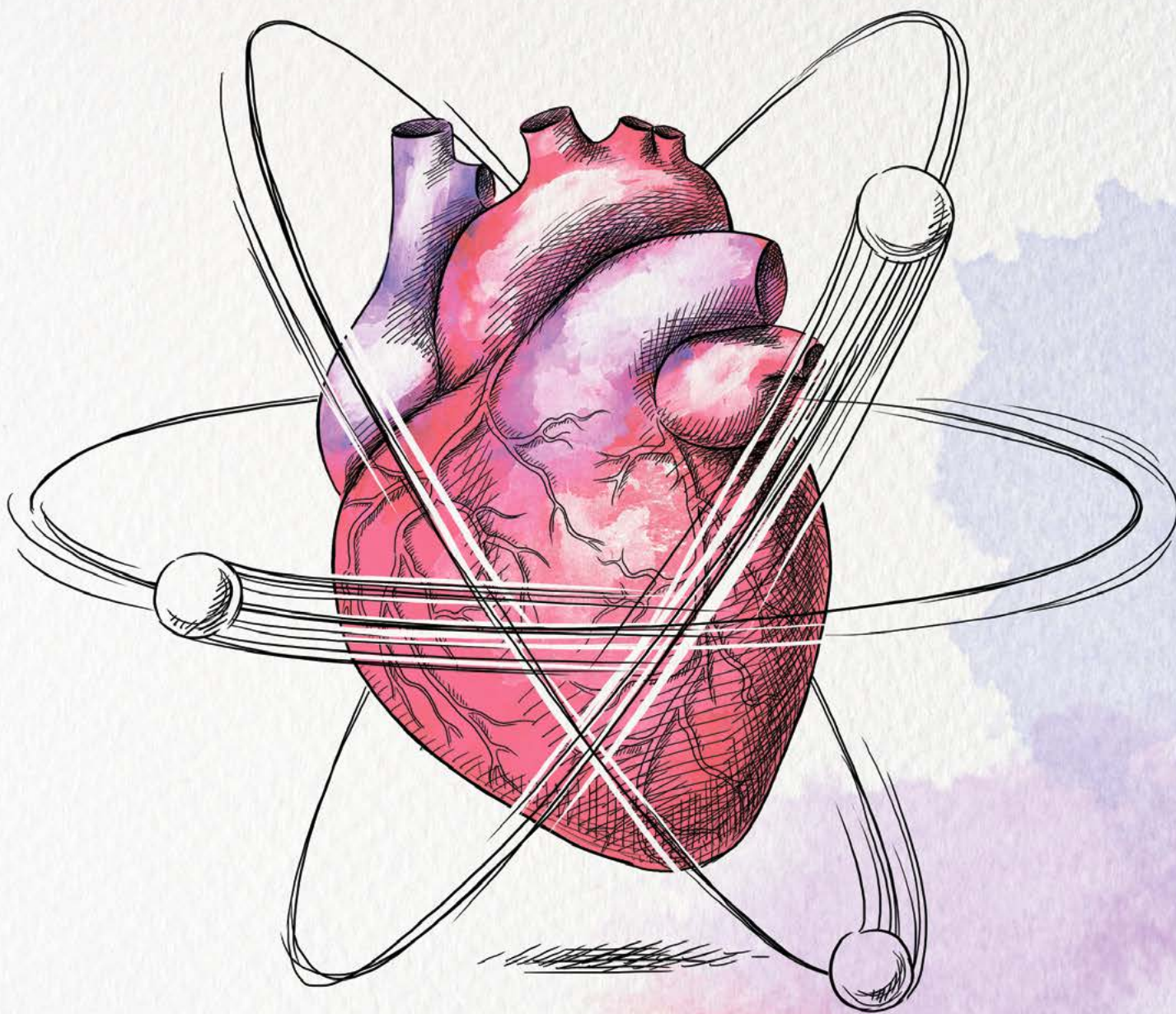


# ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

А. А. Аншелес, В. Б. Сергиенко  
Под редакцией проф. В. Б. Сергиенко



# ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко  
под редакцией проф. В.Б. Сергиенко

МОСКВА, 2021

ISBN 978-5-93856-283-7

УДК 616-079.2

ББК 53.6

А 66



А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко. **Ядерная кардиология.**  
Издательство ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.  
Москва: 2021. - 516 с.

Монография посвящена современным методам радионуклидной диагностики в кардиологии: сцинтиграфии, ОЭКТ, ПЭТ, гибридным методам.

© А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко, 2021

© ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |     |
|---|-----|
| Список сокращений .....   | 7   |
| От авторов .....  | 12  |
| Глава 1. Становление отечественной ядерной кардиологии .....  | 16  |
| Глава 2. Физические принципы радионуклидной диагностики.....  | 27  |
| 2.1 Диагностические изотопы, понятия эмиссии и облучения.....   | 28  |
| 2.2 Производство некоторых диагностических изотопов.....  | 31  |
| 2.3 Детекция излучения.....   | 34  |
| 2.3.1 Эксплуатационные параметры детектирующих систем.....  | 35  |
| 2.3.2 Виды взаимодействия излучения с веществом.....  | 42  |
| 2.3.3 Сцинтилляторы.....  | 48  |
| 2.3.4 Коллимация.....   | 53  |
| 2.3.5 Детекция излучения в ПЭТ.....   | 59  |
| 2.3.6 Усиление сигнала .....  | 62  |
| 2.4 Коррекция поглощения и рассеяния излучения .....  | 64  |
| 2.5 Контроль качества и обслуживание радиодиагностического<br>оборудования .....  | 68  |
| Глава 3. Методы радионуклидной диагностики в кардиологической практике .....  | 75  |
| 3.1 Статическая и динамическая планарная сцинтиграфия .....   | 75  |
| 3.2 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография .....  | 77  |
| 3.3 Сцинтиграфия и ОЭКТ, синхронизированные с ЭКГ.....  | 79  |
| 3.4 Гибридная ОЭКТ/КТ.....  | 79  |
| 3.5 Динамическая ПЭТ и ОЭКТ .....   | 82  |
| 3.6 Обработка томографических исследований.....   | 85  |
| 3.6.1 Контроль качества .....   | 85  |
| 3.6.2 Реконструкция и реориентация изображений.....   | 88  |
| Глава 4. Объекты исследования в ядерной кардиологии .....   | 93  |
| 4.1 Перфузия, ишемия и жизнеспособность миокарда.....   | 95  |
| 4.1.1 Определение терминов и клиническая значимость при исследовании<br>различными методами .....                             | 95  |
| 4.1.2 Клинические задачи радионуклидных методов оценки перфузии<br>миокарда .....   | 100 |
| 4.1.3 Радиофармпрепараты для перфузионных радионуклидных<br>исследований .....  | 103 |
| 4.1.3.1 РФП для перфузионной сцинтиграфии и ОЭКТ.....   | 104 |
| 4.1.3.2 РФП для перфузионной ПЭТ .....  | 108 |
| 4.2 Сократительная функция миокарда .....   | 110 |
| 4.3 Метаболизм миокарда .....   | 113 |
| 4.4 Радионуклидная оценка жизнеспособности миокарда .....   | 115 |
| 4.5 Нейротропные радионуклидные методы в визуализации симпатической<br>активности миокарда и опухолей хромаффинной ткани..... | 117 |
| 4.5.1 Нервная регуляция сердечной деятельности.....   | 117 |
| 4.5.2 Радиофармпрепараты для нейротропных радионуклидных методов .....  | 119 |
| 4.5.3 Клинические задачи нейротропных методов .....   | 119 |
| 4.5.4 Мета-йод-бензилгуанидин в оценке состояния симпатической<br>иннервации миокарда .....                                   | 123 |
| 4.6 Острое повреждение и репарация миокарда.....  | 125 |



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

|  |     |
|--|-----|
| 4.7 Исследования органов-мишеней.....  | 128 |
| 4.7.1 Перфузионная и вентиляционная сцинтиграфия легких.....   | 128 |
| 4.7.2 Сцинтиграфия почек .....   | 129 |
| 4.7.3 Перфузионная ОЭКТ головного мозга.....   | 131 |
| Глава 5. Протоколы выполнения и интерпретация радионуклидных исследований сердечно-сосудистой системы.....                   | 132 |
| 5.1 Перфузионная ОЭКТ и ОЭКТ/КТ миокарда.....  | 132 |
| 5.1.1 Нагрузочные пробы в ядерной кардиологии.....   | 132 |
| 5.1.1.1 Проба с физической нагрузкой .....   | 133 |
| 5.1.1.2 Фармакологические пробы .....  | 156 |
| 5.1.2 Протоколы введения РФП и временные интервалы исследования  | 166 |
| 5.1.3 Протокол сбора данных .....  | 169 |
| 5.1.4 Обработка перфузионных ОЭКТ/КТ-изображений. Влияние КТ-коррекции на визуальную оценку и количественные параметры...172 |     |
| 5.1.4.1 Базы нормы .....   | 173 |
| 5.1.4.2 Оконтуривание ЛЖ .....   | 174 |
| 5.1.4.3 Оконтуривание ПЖ.....  | 179 |
| 5.1.4.4 Визуальная оценка и анализ серий срезов и полярных карт ОЭКТ миокарда .....  | 180 |
| 5.1.4.5 КТ-коррекция поглощения излучения при визуальной оценке данных перфузионной ОЭКТ миокарда.....                       | 181 |
| 5.1.4.6 Параметры перфузионной ОЭКТ/КТ миокарда ЛЖ.....  | 187 |
| 5.1.4.7 Параметры перфузионной ОЭКТ/КТ миокарда ПЖ.....  | 195 |
| 5.1.4.8 Параметры синхронизированной ОЭКТ миокарда.....  | 197 |
| 5.1.5 Интерпретация результатов перфузионной ОЭКТ и синхронизированной ОЭКТ миокарда.....                                    | 206 |
| 5.1.5.1 “Дефект” перфузии перегородочной локализации .....   | 207 |
| 5.1.5.2 “Дефект” перфузии апикальной локализации .....   | 207 |
| 5.1.5.3 Диффузная неравномерность перфузии миокарда.....   | 209 |
| 5.1.5.4 Совместный анализ перфузионных и синхронизированных ОЭКТ-изображений.....  | 214 |
| 5.1.6 Составление заключения .....   | 223 |
| 5.2 Нейротропная сцинтиграфия и ОЭКТ .....   | 224 |
| 5.2.1 Процедуры, выполняемые перед исследованием .....   | 224 |
| 5.2.2 Протокол исследования с <sup>123</sup> I-МИБГ для оценки симпатической иннервации миокарда .....                       | 227 |
| 5.2.3 Вопросы стандартизации количественных параметров при интерпретации исследования миокарда с <sup>123</sup> I-МИБГ ..... | 228 |
| 5.2.4 Выполнение и интерпретация исследования с <sup>123</sup> I-МИБГ для выявления нейроэндокринных опухолей.....           | 235 |
| 5.3 Сцинтиграфия и ОЭКТ/КТ миокарда с <sup>99m</sup> Tc-пирофосфатом.....  | 238 |
| 5.4 Радионуклидная равновесная вентрикулография .....  | 242 |
| 5.5 Сцинтиграфия и ОЭКТ/КТ легких .....  | 245 |
| 5.5.1 Протоколы записи и обработки исследований.....   | 245 |
| 5.5.2 Интерпретация сцинтиграфических и ОЭКТ/КТ-исследований легких...248  |     |
| Глава 6. Радионуклидная диагностика ишемической болезни сердца.....  | 258 |
| 6.1 Ишемическая и коронарная болезнь сердца: вопросы терминологии, эпидемиологии и патогенеза .....                          | 258 |
| 6.2 Радионуклидная визуализация при атеросклерозе и дислипидемиях.....   | 263 |

|  |     |
|--|-----|
| 6.3 Визуализация преходящей ишемии миокарда – краеугольный камень диагностики ИБС .....  | 270 |
| 6.3.1 Расцвет и кризис “ишемического” подхода.....   | 270 |
| 6.3.2 “Анатомический” и “функциональный” подходы .....   | 273 |
| 6.3.3 Возрождение “ишемического” подхода.....  | 276 |
| 6.3.4 Комплексный инструментальный подход к выбору тактики ведения и оценке прогноза у пациентов с стабильной ИБС .....                  | 282 |
| 6.4 Варианты стабильных и преходящих нарушений перфузии при различных стадиях ИБС и результатах нагрузочных проб.....                    | 286 |
| 6.4.1 Семиотика нарушений перфузии при ИБС.....  | 286 |
| 6.4.2 Перфузионная ОЭКТ миокарда у пациентов с предполагаемой или недавно установленной ИБС до выполнения коронарного вмешательства..... | 290 |
| 6.4.3 Перфузионная ОЭКТ миокарда у пациентов с установленной ИБС при планировании тактики ведения и оценки эффективности терапии...306   |     |
| 6.4.4 Перфузия миокарда у пациентов с многососудистым поражением КА  | 314 |
| 6.4.5 Ишемическая кардиомиопатия.....  | 326 |
| 6.5 Нарушения перфузии миокарда при ишемических состояниях без атеросклероза крупных КА.....   | 332 |
| 6.6 Острый коронарный синдром.....   | 341 |
| Глава 7. Радионуклидная визуализация при некоронарогенной и коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы.....                       | 351 |
| 7.1 Артериальная гипертония.....   | 353 |
| 7.1.1 Исследования миокарда при артериальной гипертонии.....   | 354 |
| 7.1.2 Исследования головного мозга при артериальной гипертонии .....   | 357 |
| 7.1.3 Исследования почек при артериальной гипертонии.....  | 358 |
| 7.1.4 Радионуклидная визуализация при феохромоцитоме.....  | 360 |
| 7.2 Сахарный диабет .....  | 362 |
| 7.3 Первичные кардиомиопатии .....   | 367 |
| 7.3.1 Гипертрофическая кардиомиопатия.....   | 367 |
| 7.3.2 Дилатационная кардиомиопатия.....  | 373 |
| 7.3.3 Воспалительная кардиомиопатия.....   | 377 |
| 7.3.4 Кардиомиопатия такоцубо.....   | 377 |
| 7.4 Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией .....  | 380 |
| 7.5 Кардиомиопатии при некоторых системных заболеваниях .....  | 388 |
| 7.5.1 Амилоидоз.....   | 388 |
| 7.5.2 Саркоидоз.....   | 395 |
| 7.5.3 Ревматологические заболевания.....   | 401 |
| 7.6 Некоторые нарушения ритма и проводимости .....   | 406 |
| 7.6.1 Влияние нарушений ритма и проводимости сердца на результаты перфузионной С-ОЭКТ миокарда.....                                      | 406 |
| 7.6.2 Нейротропная скintiграфия при фибрилляции предсердий.....  | 409 |
| 7.6.3 Радионуклидные методы в оценке прогноза и профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма при ХСН .....                               | 410 |
| 7.7 Легочная гипертензия .....   | 414 |
| 7.7.1 Тромбоэмболическая легочная гипертензия.....   | 423 |
| 7.7.2 Идиопатическая легочная гипертензия .....  | 431 |
| 7.7.3 ЛГ при поражении левых отделов сердца.....   | 436 |
| 7.7.4 ЛГ при врожденных пороках сердца и системных заболеваниях .....  | 437 |

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

|   |     |
|---|-----|
| Приложения .....  | 440 |
| Приложение 1. Радионуклидные методы в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC).....  | 440 |
| Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами (2019).....                                   | 441 |
| Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда (2018).....   | 446 |
| Рекомендации ESC по ведению пациентов с диабетом и ССЗ (2019).....  | 449 |
| Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018).....   | 451 |
| Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (2017) .....                                   | 452 |
| Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (2015) .....                                  | 454 |
| Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016).....                                    | 455 |
| Рекомендации ESC/(ERS) по диагностике и лечению острой легочной эмболии (2019) .....  | 456 |
| Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии (2015).....  | 462 |
| Рекомендации ESC по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и предотвращению внезапной сердечной смерти (2015)                      | 463 |
| Рекомендации ESC/(ESVS) по диагностике и терапии заболеваний периферических артерий (2017) .....  | 463 |
| Позиция ESC в отношении лечения рака и кардиотоксичности (2016).....  | 465 |
| Рекомендации ESC/ESA по внесердечной хирургии: оценка состояния сердечно-сосудистой системы (2014) .....                                | 466 |
| Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда (2015).....   | 467 |
| Рекомендации ESC по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом (2015) .....  | 467 |
| Рекомендации ESC по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии (2014) .....  | 469 |
| Рекомендации ESC по диагностике и лечению заболеваний аорты (2014).....   | 469 |
| Другие рекомендации ESC .....   | 470 |
| Приложение 2. Крупные кардиологические исследования с использованием методов радионуклидной диагностики.....                            | 472 |
| Приложение 3. Перечень патентов и диссертаций, выполненных в отделе радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ..... | 477 |
| Список литературы .....   | 486 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|               |   |
|---------------|---|
| <b>AC</b>     | коррекция поглощения излучения (attenuation correction)   |
| <b>АНА</b>    | Американская кардиологическая ассоциация<br>(American Heart Association)                              |
| <b>ASNC</b>   | Американское общество специалистов по ядерной кардиологии<br>(American Society of Nuclear Cardiology) |
| <b>АТТR</b>   | транстиретиновый амилоидоз  |
| <b>AUC</b>    | площадь под кривой (area under the curve)   |
| <b>BMIPP</b>  | $\beta$ -метил-омега-( <i>p</i> -йодофенил)-пентадекановая кислота)                                   |
| <b>CAD</b>    | коронарная болезнь сердца (coronary artery disease)   |
| <b>CFR</b>    | резерв коронарного кровотока (coronary flow reserve)  |
| <b>COR</b>    | центр вращения (center of rotation)   |
| <b>CZT</b>    | кадмий-цинк-теллуридный (детектор) (cadmium-zinc-telluride)   |
| <b>EANM</b>   | Европейская ассоциация специалистов по ядерной медицине<br>(European Association of Nuclear Medicine) |
| <b>ESC</b>    | Европейское общество кардиологов  |
| <b>FBP</b>    | FBP – метод обратных проекций с фильтрацией<br>(filtered back-projection)                             |
| <b>FFR</b>    | фракционный резерв кровотока (fractional flow reserve)  |
| <b>FOV</b>    | поле зрения (field of view)   |
| <b>FWHM</b>   | полная ширина (распределения) на уровне половины его высоты<br>(full width at half-maximum)           |
| <b>HLA</b>    | длинная горизонтальная ось  |
| <b>HU</b>     | единицы Хаунсфилда  |
| <b>IAEA</b>   | Международное агентство по атомной энергии  |
| <b>IHD</b>    | ишемическая болезнь сердца (ИБС)  |
| <b>INOCA</b>  | ишемия без обструктивного поражения коронарных артерий  |
| <b>IVS</b>    | межжелудочковая перегородка   |
| <b>LAO</b>    | левая передняя косая проекция   |
| <b>LEGP</b>   | (коллиматор) для низких энергий общего назначения   |
| <b>LEHR</b>   | (коллиматор) для низких энергий высокого разрешения   |
| <b>LPO</b>    | левая задняя косая проекция   |
| <b>MBF</b>    | миокардиальный кровоток (myocardial blood flow)   |
| <b>MFR</b>    | резерв миокардиального кровотока (myocardial flow reserve)  |
| <b>MIBG</b>   | мета-йод-бензилгуанидин   |
| <b>MIBI</b>   | метокси-изобутил-изонитрил  |
| <b>MINOCA</b> | инфаркт миокарда без обструктивного поражения<br>коронарных артерий                                   |
| <b>MLEM</b>   | (метод) ожидаемой максимизации максимального правдоподобия  |
| <b>MUGA</b>   | радионуклидная вентрикулография (multigated acquisition)  |
| <b>NM</b>     | ядерная медицина  |
| <b>NYHA</b>   | Нью-Йоркская ассоциация кардиологов   |
| <b>OSEM</b>   | (метод) ожидаемой максимизации упорядоченных подмножеств  |
| <b>PCI</b>    | чрескожное коронарное вмешательство   |
| <b>PET</b>    | позитронная эмиссионная томография  |
| <b>PFR</b>    | пиковая скорость наполнения (peak filling rate)   |
| <b>PSF</b>    | функция рассеяния точки (point spread function)   |



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

|              |  |
|--------------|--|
| <b>PYP</b>   | пирофосфат   |
| <b>QA</b>    | (процедура) гарантии качества (quality assurance)  |
| <b>QC</b>    | (процедура) контроля качества (quality control)  |
| <b>RAO</b>   | правая передняя косая проекция   |
| <b>ROI</b>   | зона интереса (region of interest)   |
| <b>RV</b>    | правый желудочек   |
| <b>SAX</b>   | короткая ось (short axis)  |
| <b>SDS</b>   | сумма разностей баллов (нарушений перфузии после нагрузки и в покое) (summed difference score) |
| <b>SMS</b>   | сумма баллов (нарушений систолического) движения (summed motion score)                         |
| <b>SPECT</b> | однофотонная эмиссионная компьютерная томография (single-photon emission computed tomography)  |
| <b>SRS</b>   | сумма баллов (нарушений перфузии) в покое (summed rest score)                                  |
| <b>SSS</b>   | сумма баллов (нарушений перфузии) после нагрузки (summed stress score)                         |
| <b>SUV</b>   | стандартизированный уровень захвата (standardized uptake value)                                |
| <b>TAC</b>   | кривая активность-время (time-activity curve)  |
| <b>TID</b>   | транзиторная ишемическая дилатация   |
| <b>TOF</b>   | времяпролетная (технология) (time-of-flight)   |
| <b>TPD</b>   | общий дефицит перфузии (total perfusion deficit)   |
| <b>VLA</b>   | вертикальная длинная ось   |
| <b>VOI</b>   | объемная зона интереса (volume of interest)  |
| <b>WPW</b>   | (синдром) Вольфа-Паркинсона-Уайта  |
| <b>WR</b>    | скорость вымывания (washout rate)  |
| <b>AB</b>    | предсердно-желудочковый  |
| <b>AG</b>    | артериальная гипертония  |
| <b>AD</b>    | артериальное давление  |
| <b>АКШ</b>   | аортокоронарное шунтирование   |
| <b>АПФ</b>   | ангиотензин-превращающий фермент   |
| <b>АСБ</b>   | атеросклеротическая бляшка   |
| <b>АТК</b>   | артерия тупого края  |
| <b>АТФ</b>   | аденозинтрифосфорная кислота   |
| <b>ББИМ</b>  | безболевого ишемия миокарда  |
| <b>БКК</b>   | блокаторы кальциевых каналов   |
| <b>БЛНПГ</b> | блокада левой ножки пучка Гиса   |
| <b>БПНПГ</b> | блокада правой ножки пучка Гиса  |
| <b>ВГН</b>   | верхняя граница нормы  |
| <b>ВНС</b>   | вегетативная нервная система   |
| <b>ВОЗ</b>   | Всемирная организация здравоохранения  |
| <b>ВПС</b>   | врожденный порок сердца  |
| <b>ВСС</b>   | внезапная сердечная смерть   |
| <b>ВсС</b>   | вазоспастическая стенокардия   |
| <b>ВЭМ</b>   | VELOЭРГОМЕТРИЯ   |
| <b>ГБ</b>    | гипертоническая болезнь  |
| <b>ГВР</b>   | группы визуальных различий   |
| <b>ГКМП</b>  | гипертрофическая кардиомиопатия  |

|              |   |
|--------------|---|
| <b>ГЛЖ</b>   | гипертрофия левого желудочка              |
| <b>ГМПАО</b> | гексаметилен-пропилен-амин-оксим          |
| <b>ГХС</b>   | гиперхолестеринемия                       |
| <b>ДА</b>    | диагональная артерия                      |
| <b>ДАД</b>   | диастолическое артериальное давление      |
| <b>ДИ</b>    | доверительный интервал                    |
| <b>ДКМП</b>  | дилатационная кардиомиопатия              |
| <b>ДТПА</b>  | диэтилен-триамин-пентаацетат              |
| <b>ЖК</b>    | жирная кислота                            |
| <b>ЖКТ</b>   | желудочно-кишечный тракт                  |
| <b>ЖТ</b>    | желудочковая тахикардия                   |
| <b>ЖТА</b>   | желудочковая тахиаритмия                  |
| <b>ЖЭС</b>   | желудочковая экстрасистолия               |
| <b>ЗБВ</b>   | заднебоковая ветвь                        |
| <b>ЗНА</b>   | задняя нисходящая артерия                 |
| <b>ИБС</b>   | ишемическая болезнь сердца                |
| <b>ИКД</b>   | имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор |
| <b>ИКМП</b>  | ишемическая кардиомиопатия                |
| <b>ИЛГ</b>   | идиопатическая легочная гипертензия       |
| <b>ИМ</b>    | инфаркт миокарда                          |
| <b>ИМА</b>   | интермедиарная артерия                    |
| <b>ИМТ</b>   | индекс массы тела                         |
| <b>КА</b>    | коронарные артерии                        |
| <b>КАГ</b>   | коронароангиография                       |
| <b>КБС</b>   | коронарная болезнь сердца                 |
| <b>КДО</b>   | конечно-диастолический объем              |
| <b>КДР</b>   | конечно-диастолический размер             |
| <b>КИ</b>    | кальциевый индекс                         |
| <b>КМП</b>   | кардиомиопатии                            |
| <b>КМЦ</b>   | кардиомиоцит                              |
| <b>КСО</b>   | конечно-систолический объем               |
| <b>КСР</b>   | конечно-систолический размер              |
| <b>КТ</b>    | компьютерная томография                   |
| <b>КТА</b>   | КТ-ангиография                            |
| <b>КШ</b>    | коронарное шунтирование                   |
| <b>ЛА</b>    | легочная артерия                          |
| <b>ЛАГ</b>   | легочная артериальная гипертензия         |
| <b>МИБИ</b>  | метокси-изобутил-изонитрил                |
| <b>МО</b>    | минутный объем                            |
| <b>МПП</b>   | межпредсердная перегородка                |
| <b>МРТ</b>   | магнитно-резонансная томография           |
| <b>МСКТ</b>  | мультиспиральная компьютерная томография  |
| <b>МСС</b>   | микрососудистая стенокардия               |
| <b>НА</b>    | норадреналин                              |
| <b>НЖТ</b>   | наджелудочковая тахикардия                |
| <b>НЖЭС</b>  | наджелудочковая экстрасистолия            |
| <b>НРС</b>   | нарушения ритма сердца                    |
| <b>НТГ</b>   | нитроглицерин                             |
| <b>НЭО</b>   | нейроэндокринные опухоли                  |

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

|       |  |
|-------|--|
| ОА    | оггибающая артерия                               |
| ОВТЛЖ | обструкция выходного тракта ЛЖ                   |
| ОИМ   | острый инфаркт миокарда                          |
| ОКС   | острый коронарный синдром                        |
| ОМТ   | оптимальная медикаментозная терапия              |
| ОНМК  | острое нарушение мозгового кровообращения        |
| ОПСС  | общее периферическое сосудистое сопротивление    |
| ОР    | отношение рисков                                 |
| ОХС   | общий холестерин                                 |
| ОШ    | отношение шансов                                 |
| ОЭКТ  | однофотонная эмиссионная компьютерная томография |
| ПЖ    | правый желудочек                                 |
| ПИКС  | постинфарктный кардиосклероз                     |
| ПКА   | правая коронарная артерия                        |
| ПНА   | передняя нисходящая артерия                      |
| ПО    | программное обеспечение                          |
| ПТВ   | претестовая вероятность                          |
| ПХТ   | полихимиотерапия                                 |
| ПЭТ   | позитронная эмиссионная томография               |
| РА    | ревматоидный артрит                              |
| РВГ   | радионуклидная вентрикулография                  |
| РКМП  | рандомизированные клинические исследования       |
| РКИ   | рестриктивная кардиомиопатия                     |
| РКО   | Российское кардиологическое общество             |
| РНД   | радионуклидная диагностика                       |
| РРВГ  | радионуклидная равновесная вентрикулография      |
| РТВГ  | радионуклидная равновесная томовентрикулография  |
| РФП   | радиофармпрепарат                                |
| РЧА   | радиочастотная абляция                           |
| СА    | симпатическая активность                         |
| САД   | систолическое артериальное давление              |
| СГХС  | семейная гиперхолестеринемия                     |
| СД    | сахарный диабет                                  |
| СДЛА  | среднее давление в легочной артерии              |
| СКВ   | системная красная волчанка                       |
| СКФ   | скорость клубочковой фильтрации                  |
| СН    | сердечная недостаточность                        |
| СНС   | симпатическая нервная система                    |
| СРТ   | сердечная ресинхронизирующая терапия             |
| СС    | сердечно-сосудистый                              |
| ССД   | системная склеродермия                           |
| ССЗ   | сердечно-сосудистые заболевания                  |
| ССО   | сердечно-сосудистые осложнения                   |
| ССР   | сердечно-сосудистый риск                         |
| ССС   | сердечно-сосудистая система                      |
| ТГ    | триглицериды                                     |
| ТИА   | транзиторная ишемическая атака                   |
| ТФН   | толерантность к физической нагрузке              |
| ТЭЛА  | тромбоэмболия легочной артерии                   |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|              |  |
|--------------|--|
| <b>УЗИ</b>   | ультразвуковое исследование                |
| <b>УО</b>    | ударный объем                              |
| <b>ФВ</b>    | фракция выброса                            |
| <b>ФДГ</b>   | фтордезоксиглюкоза                         |
| <b>ФК</b>    | функциональный класс                       |
| <b>ФП</b>    | фибриляция предсердий                      |
| <b>ФР</b>    | факторы риска                              |
| <b>ФРК</b>   | фракционный резерв кровотока               |
| <b>ФХЦ</b>   | феохромоцитома                             |
| <b>ФЭУ</b>   | фотоэлектронный умножитель                 |
| <b>ХБП</b>   | хроническая болезнь почек                  |
| <b>ХИБС</b>  | хроническая ишемическая болезнь сердца     |
| <b>ХКС</b>   | хронические коронарные синдромы            |
| <b>ХОБЛ</b>  | хроническая обструктивная болезнь легких   |
| <b>ХС</b>    | холестерин                                 |
| <b>ХСН</b>   | хроническая сердечная недостаточность      |
| <b>ХТЭЛГ</b> | хроническая тромбоэмболия легочной артерии |
| <b>ХТО</b>   | хроническая тотальная окклюзия             |
| <b>ЧКВ</b>   | чрескожное коронарное вмешательство        |
| <b>ЧПЭС</b>  | чреспищеводная электростимуляция           |
| <b>ЧСС</b>   | частота сердечных сокращений               |
| <b>ЩЖ</b>    | щитовидная железа                          |
| <b>ЭКГ</b>   | электрокардиография                        |
| <b>ЭКС</b>   | электрокардиостимулятор                    |
| <b>ЭПП</b>   | эффективный почечный плазмоток             |
| <b>ЭЦД</b>   | этиленцистеиндимер                         |



Основной целью при публикации данной монографии была необходимость систематизации результатов 40-летнего опыта исследования сердечно-сосудистой системы сотрудниками отдела радионуклидной диагностики НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии МЗ РФ, созданного академиком Е.И. Чазовым.

С точки зрения клинической значимости радионуклидные методы отличаются высокой чувствительностью и объективностью на различных стадиях заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это крайне важно с учетом сохраняющейся согласно мировой статистике высокой смертности от кардиологических заболеваний, в особенности ишемической болезни сердца [1, 2]. В докладе МАГАТЭ (IAEA Human Health Series №23, 2016) отмечается, что наиболее высокая сердечно-сосудистая смертность характерна для стран с недостаточным объемом использования радионуклидных методов в кардиологии [3]. Однако несмотря на принятую Минздравом России межведомственную программу “Развитие ядерной медицины в РФ”, отечественная радионуклидная диагностика все еще в значительной мере отстает от ведущих стран Европы и Америки. По данным Росстата за 2012 год в РФ функционирует всего 217 отделений радионуклидной диагностики (РНД), оснащенных 282 гамма-камерами и однофотонными эмиссионными томографами (ОЭКТ). При этом в Японии функционируют 3000 ОЭК-томографов, в Западной Европе – 4000, в США – 13000. Число выполняемых изотопных исследований на душу населения в этих странах на порядки выше, чем в Российской Федерации. В 2019 году Европейское общество кардиологов (ESC) обновило клинические рекомендации по хроническим коронарным синдромам. В них была снижена претестовая вероятность ишемической болезни сердца (ИБС) у нескольких категорий пациентов, что должно привести к снижению количества нецелесообразных инвазивных и неинвазивных диагностических процедур [4]. Кардиологические сообщества США и Европы констатируют, что в этих странах смогли добиться увеличения уровня выявления пациентов высокого риска, стабилизации показателей сердечно-сосудистой смертности, значительного улучшения прогноза кардиологических пациентов на уровне популяции. Это стало возможным в том числе благодаря своевременному и обоснованному использованию лучевых методов визуализации. По мнению G.A. Beller, редактора журнала *Journal of Nuclear Cardiology*, методы ядерной кардиологии за последние 20 лет уже в значительной мере помогли снизить риски неблагоприятных исходов у пациентов высокого риска, благодаря их своевременному выявлению, эффективному терапевтическому ведению или более обоснованному направлению на инвазивные вмешательства [5]. В частности, по данным Cedars-Sinai Group, среди всех пациентов, направленных на перфузионную ОЭКТ, доля пациентов с выраженной преходящей ишемией миокарда снизилась с 29,6% в 1991 г. до 5,0% в 2009 г. [6].

Если обратиться к мировому опыту, становится очевидным, что радионуклидные методы диагностики всегда занимали особую позицию среди всех визуализирующих методов. С момента появления первых серийных сцинтилляционных гамма-камер в 50-х годах и до 80-х годов XX века радионуклидная диагностика (РНД) находилась на недостижимой высоте диагностических возможностей. Именно в этой области были задействованы лучшие клиницисты, аналитики, математики, программисты, физики и химики. Все они создавали, обеспечивали и отработывали диагностические методики и протоколы с единой целью – заглянуть в клетку, оценить ее жизнеспособность и функциональное состояние, найти причину патологического процесса и оценить его воздействие на организм пациента. Визуализация такого рода открывала новые воз-

возможности, изображения на сцинтилляционных экранах позволяли врачу видеть не только структурно-функциональное состояние органов и систем организма человека, но и многие тонкости физиологических процессов их жизнедеятельности.

В 1980-х годах начался период бурного развития так называемой “анатомической” диагностики – ультразвуковых, рентгеновских (МСКТ) и магнитно-резонансных (МРТ) томографических методов, и к 1990-2000-м годам РНД была временно смещена с лидирующих позиций. Но с начала XXI века ситуация начала меняться. Сегодня уже методики МСКТ и МРТ, по-видимому, достигают своего технологического пика. Дальнейшее повышение скорости вращения рентгеновской трубки, увеличение числа рядов детекторов и напряженности магнитного поля стало уже и достаточно сложным, и малоэффективным. И что более важно, этим методам, предоставляющим эффективные изображения, так и не удалось достичь тех возможностей, которыми располагает функциональная радионуклидная диагностика. Появились новые данные, убедительно свидетельствующие об улучшении прогноза пациентов с ИБС только при использовании терапевтических стратегий, основанных на результатах функциональных и физиологических исследований [7-10]. Это привело к возобновлению мирового интереса к ОЭКТ- и ПЭТ-диагностике в кардиологии. Популяризация этих методов, доказавших свою уникальную диагностическую ценность, вновь стимулировала активную деятельность лучших инженеров, медицинских физиков и химиков, радиофармацевтов и других технических и медицинских специалистов в совершенствовании этого направления.

Наиболее бурное развитие претерпевает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Согласно данным IMV Medical Information Division, в США в 2001 году было выполнено 18.6 тыс. ПЭТ-исследований сердца, а в 2011 году – уже 54.4 тыс. При этом однофотонно-эмиссионная томография (ОЭКТ) остается намного более распространенной в силу меньшей стоимости оборудования и исследований. Важно подчеркнуть, что в США 57% всех ОЭКТ-исследований – кардиологические, в то время как в России ядерной кардиологией занимаются менее 20 лабораторий. Сохраняющаяся востребованность ОЭКТ приводит к тому, что и на долю этого метода приходится некоторая часть технологических инноваций. Современные ПЭТ- и ОЭКТ-сканеры массово укомплектовываются КТ-подсистемой, которая существенно увеличивает общую диагностическую ценность такого гибридного исследования. Число инсталляций ОЭКТ и ПЭТ-систем во всем мире растет в геометрической прогрессии. Параллельно в мире развивается радиохимия, постоянно разрабатываются и внедряются новые радиофармпрепараты (РФП), что приводит к дальнейшему расширению возможностей радионуклидной визуализации. И наконец, развивается компьютерная техника, в РНД появляются новые, мощные и эффективные программы фильтрации и реконструкции томосцинтиграфических изображений. Субъективная оценка планарных сцинтиграмм, имевшая место в прошлом, уступает точной, воспроизводимой, количественной, стандартизированной оценке томографических изображений.

К сожалению, специалистам в области РНД до сих пор приходится сталкиваться с различного рода предрассудками и стереотипами. Наличие некоторой лучевой нагрузки на пациента при выполнении исследований не только все еще вызывает тревожные вопросы у самих пациентов, но и по-прежнему декларируется как недостаток, причем об этом заявляют не только недостаточно осведомленные клиницисты, но и врачи других диагностических специальностей. Парадигма максимально возможного снижения лучевой нагрузки от радиологических исследований, в том числе радионуклидных, в мире уже принимает характер навязчивой идеи, ей посвящаются заседания на конгрессах и целые главы ограничительных документов. А это, в свою очередь, ока-

зывает давление на производителей радиодиагностического оборудования, отвлекая от действительно важных направлений развития. И это при том, что за всю историю РНД так и не было зафиксировано ни одного существенного побочного эффекта, ни одного случая непосредственного или отдаленного негативного влияния от введения диагностических доз РФП (в отличие, например, от введения контрастных препаратов для КТ или МРТ). И это неудивительно – достаточно сопоставить величины эффективных доз облучения, получаемых человеком при диагностическом исследовании и, к примеру, при естественном радиационном воздействии окружающей среды. Кроме того, лучевые нагрузки пациентов и персонала достаточно четко определены в основных нормах и правилах при работе с радиоактивными веществами (МУ 2.6.1.1892-04, НРБ-99/2009, СанПиН 2.6.1.2523-09).

Отдельной ремарки требует звучащая со всех сторон критика методов РНД за невысокую разрешающую способность. И действительно, на фоне детальных субмиллиметровых МСКТ- и МР-изображений, томосцинтиграммы с разрешающей способностью 6-8 мм выглядят для непосвященного человека недостаточно эффективно. Но необходимо понимать, что при сравнении анатомических и функциональных изображений происходит подмена понятий. Вместо диагностической ценности исследования нам предлагают обращать внимание на визуальную красоту картинку и ее детальность, за которой можно легко упустить главное – суть изучаемого процесса. Применение термина “пространственное разрешение” к радионуклидным методам в принципе некорректно, поскольку эти методы не являются анатомическими, они не исследуют структурные объекты, требующие измерений линейкой. Для оценки физиологических процессов более важно **контрастное** разрешение, и оно у радионуклидных методов чрезвычайно высоко – стандартом является регистрирующий диапазон пиксела сцинтиграммы от 0 до 32768 гамма-импульсов (Рис. 47). Кроме того, только изотопные изображения, благодаря высочайшей избирательности накопления РФП, позволяют четко выделить исследуемый орган, без фона от окружающих тканей, что означает крайне высокую чувствительность детекции патологических процессов. Этот принцип аналогичен тому, как мы видим звезды лишь ночью, поскольку сигнал от них различим только на фоне черноты окружающего неба. Но еще важнее то, что методы РНД предоставляют прямую информацию об изучаемом процессе, поскольку детектируют сигнал от радиоиндикатора, специфичного для визуализации конкретной клеточной системы исследуемого органа. В то же время анатомические методы зачастую предоставляют косвенную информацию, искаженную многочисленными допущениями, обусловленными физическими принципами их работы.

Таким образом, мы видим свою важнейшую задачу в том, чтобы противопоставить имеющимся предрассудкам общественное образование и исчерпывающие разъяснения о возможностях и принципах работы изотопных методов диагностики. Мы готовы доносить эти знания до клиницистов и пациентов с любым уровнем медицинского образования. Это крайне важно именно сейчас, когда РНД в мире переживает свое второе рождение, что приводит к улучшению качества ранней неинвазивной диагностики в самых разных клинических сферах. Уже сейчас у РНД есть огромный потенциал для получения неопределимой диагностической информации о метаболическом, клеточном и молекулярном состоянии сердечно-сосудистой системы. Важно, что РНД, в отличие от других методов неинвазивной визуализации, уже давно пришла к своей универсальной концепции получения диагностических изображений. Ее дальнейшее развитие сейчас носит во многом чисто технический характер, за счет более качественной детекции излучения от введенной в организм радиоактивной метки. И эта задача успешно решается – с каждой новой моделью томографов мировые производители приближаются к совершенству.

Если же снова вернуться к российским реалиям, то в имеющихся условиях мы видим свою миссию прежде всего в уменьшении той пропасти, которая образовалась между уровнем зарубежной и отечественной радиологии. Необходимо собирать весь доступный зарубежный опыт и переосмысливать его применение в России. Объединение анатомических и функциональных методов в одном томографе уже привело к повышению требований к квалификации персонала, особенно врачей-радиологов. На практике нередко оказывается, что радиолог быстро осваивает методы анатомической томографии. Обратный же процесс идет намного тяжелее, поскольку изображения в РНД не столь наглядны и требуют, кроме наблюдательности, еще и понимания физиологических процессов, лежащих в основе получения такого изображения. Кроме того, необходимо постоянно обращать внимание клиницистов на возможности РНД, внедрять мировой опыт в свою ежедневную диагностическую и клиническую практику. Одновременно с этим необходимо сохранять и адаптировать под сегодняшний день отечественную радиологическую школу, имеющую глубокие корни и накопившую свою собственную уникальную базу знаний. Многие задачи, поставленные кардиологами перед специалистами по РНД на протяжении последних 40 лет, успешно решались и решаются отечественными научными группами, несмотря на значительное отставание материальной базы [11-18].

Очевидно, что объем отечественной литературы по РНД не покрывает потребностей в знаниях молодых специалистов-радиологов. Этой монографией мы продолжаем нашу образовательную работу для них. В ней описываются основные методы РНД в кардиологии, протоколы, укладки, принципы анализа и интерпретации сцинтиграфических изображений. Также мы учитываем то обстоятельство, что сейчас во многих учреждениях с изотопными лабораториями сервисные и инженерные службы либо малокомпетентны, либо вовсе отсутствуют. В результате врачи-радиологи сами вынуждены не только разбираться в имеющемся оборудовании, осуществлять его настройку и ремонт, но и комплектовать планируемые к закупке аппараты в рамках имеющегося бюджета, трезво взвешивая маркетинговые заявления фирм-производителей. По этой причине в монографии также приводятся и общие данные о физических принципах получения изображений в РНД, а также технических аспектах, калибровках и обслуживании эмиссионных томографов.

Книга предназначена радиологам, кардиологам и медицинским физикам, может использоваться для подготовки специалистов и повышения квалификации врачей на кафедрах лучевой диагностики и терапии. Материал, изложенный в данной монографии, является результатом анализа современных мировых тенденций и изложением нашего многолетнего опыта в области радионуклидной диагностики. Мы надеемся, что выход этой книги будет служить поддержкой дальнейшего внедрения новейших мировых диагностических разработок на благо отечественной кардиологии.



## ГЛАВА 1

### Становление отечественной ядерной кардиологии

---

Радионуклидная диагностика берет свое начало с первых научных опытов с радиоактивными изотопами в 1910-1920-х гг. Родоначальником ядерной медицины считается венгерский химик, лауреат Нобелевской премии по химии (1943) Дьердь де Хевеши (Hevesy György). В 1913 г. Д. Хевеши и Ф. А. Панетом был впервые предложен метод изотопных индикаторов. В 1923 г. им издана первая статья, посвященная использованию радиоактивных изотопов свинца для оценки процессов в растениях *in vivo* [19]. Практически данная работа и открыла новую эру в биологии. В 1925 г. Герман Блумгарт (Hermann Blumgart) выполнил первую радиодиагностическую процедуру у пациента (определение времени циркуляции крови), используя при этом внутривенное введение радиоактивной смеси “радий С”, содержащей продукты распада  $^{226}\text{Ra}$  –  $^{214}\text{Pb}$  и  $^{214}\text{Bi}$  [20]. Им же были сформулированы основные требования к диагностическим радиоактивным индикаторам, а также была предложена первая система детекции излучения – модифицированная камера Вильсона, известная как туманная камера Блумгарта-Йенса [21]. Искусственные радионуклиды, принципиальная возможность получения которых была установлена Э. Резерфордом в 1919 г., появились лишь после изобретения циклотрона Э.О. Лоуренсом в 1930 г.

Дальнейшие исследования Д. Хевеши были связаны с изучением распределения в организме кроликов радиоактивного  $^{32}\text{P}$ , полученного бомбардировкой серы нейтронами, а также с первым клеточным “перфузионным” индикатором –  $^{42}\text{K}$ , полученным при бомбардировке металлического калия дейтронами [22, 23]. В 1936 г. Э. Д. Сегре и К. Перье при циклотронной бомбардировке дейтронами молибденовой фольги получили первый искусственный химический элемент – технеций, в 1937 г. выделили его изотопы  $^{95\text{m}}\text{Tc}$  и  $^{97}\text{Tc}$ . В 1938 г. Э. Д. Сегре и Г.Т. Сиборг на циклотроне в лаборатории Лоуренса получили метастабильный изомер  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  –  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , который на сегодняшний день остается наиболее востребованным изотопом для радиодиагностических исследований *in vivo*. В 1946-1948 г. началась рутинная поставка радиоактивных изотопов потребителям (Abbott). Накопленный мировой опыт по диагностическому использованию первых изотопов стал доступен отечественным ученым благодаря изданию в СССР в 1950 г. монографии Г. Хевеши “Радиоактивные индикаторы, их применение в биохимии, нормальной физиологии и патологической физиологии, человека и животных”, переведенной Н.А. Габеловой, Н.А. Райской, В.В. Хвостовой, И.В. Цоглиной, под редакцией и с предисловием М.Н. Фотеевой.

В отечественной практике возможность выполнения исследований с радиоактивными изотопами была обеспечена благодаря введению в строй в 1937, 1944 и 1947 г. первых циклотронов и в 1946 г. – первого в стране ядерного реактора. С 1948 г. стал осуществляться регулярный выпуск радиоактивных изотопов для научных и медицинских целей:  $^{24}\text{Na}$ ,  $^{42}\text{K}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{59}\text{Fe}$  [24]. Интерес к медицинскому применению этих изотопов значительно возрос к 1950-м гг., когда в экспериментальных исследованиях была показана зависимость степени облучения биологических объектов от физических характеристик радиоактивных изотопов (величины их энергии, периодов физического полураспада) и времени воздействия на объект. Тем самым были определены основные характеристики и величины активностей изотопов, допустимых к использованию у человека без риска развития изменений в клетках вследствие

ионизирующего излучения. Далее основная работа состояла в систематизации всех разнообразных условий медицинского использования простейших соединений с радиоактивными изотопами, применявшихся в то время. Были определены клинические возможности йодида натрия, меченного  $^{131}\text{I}$ , для диагностики заболеваний щитовидной железы (Н.А. Габелова, В.К. Модестов, В.Г. Спасивцева), фосфата натрия, меченного  $^{32}\text{P}$  – для изучения его накопления в пигментных образованиях кожи и других опухолевых образованиях (В.К. Модестов). Измерение интенсивности скорости счета излучения над исследуемым органом проводилось с помощью простого экранированного счетчика Гейгера-Мюллера. Определение скорости и путей распределения этих соединений осуществлялось посредством методов радиометрии. Эта аппаратура после определенной модификации была использована для регистрации динамических процессов с применением препаратов, меченных радиоактивными изотопами в организме человека, и во многом определила будущие возможности проведения клинических исследований сердечно-сосудистой системы. Пионером в этой области была профессор Маргарита Николаевна Фатеева (Фотева) (1900-1985), которая в 1953 г. применила хлорид натрия, меченный  $^{24}\text{Na}$ , для изучения скорости местного и общего кровотока при гипертонической болезни. Результаты ее исследований были изложены в монографиях “Очерки радиоизотопной диагностики” под редакцией и с предисловием академика Г.А. Зедгенидзе (М.: Медгиз, 1960) и “Радиоактивные изотопы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний” (М.: Медгиз, 1963).

В 1960-е гг. особое внимание было уделено разработке новых, более сложных органических и неорганических меченых соединений – радиофармпрепаратов (РФП), селективно включающихся в различные клеточные системы организма человека. Для изучения структурно-функционального состояния внутренних органов были внедрены в клиническую практику органотропные соединения, меченные фосфором  $^{32}\text{P}$ , ртутью  $^{203}\text{Hg}$ , коллоидные растворы, меченные золотом  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{131}\text{I}$ -бенгальский розовый,  $^{131}\text{I}$ -гиппуран,  $^{131}\text{I}$ -йодид натрия,  $^{131}\text{I}$ -альбумин человеческой сыворотки (М.Н. Фатеева, В.К. Модестов, Г.А. Зубовский, Ю.Н. Касаткин, В.З. Агранат, Н.П. Фадеев, Д.С. Сивошинский, А.А. Крамер, Ф.М. Лясс, Г.А. Малов, Н.Н. Ходарев, В.М. Боголюбов, Р.И. Габуня). Появление новых РФП и расширение возможностей их клинического применения стимулировало разработку специальной детектирующей аппаратуры (в том числе и отечественной) – многоканальных радиографов со сцинтилляционными детекторами, счетчиками всего тела и сканеров (К.Д. Калантаров, Ю.Я. Элькинд). Получают развитие новые методики радиоизотопного исследования, такие как радиометрия, радиография, скеннирование органов для изучения топографического распределения РФП в щитовидной железе, печени, почках и легких (Г.А. Зубовский, Ю.Н. Касаткин, А.Н. Регинский, В.Н. Корсунский). Для оценки разрешающей способности сканеров для визуализации объемных нарушений в органах были проведены и первые фантомные исследования (рис. 1).

В кардиологии приобретает важное значение метод циркуляторной радионуклидной кардиографии (радиокардиография) с целью исследования процессов быстрого прохождения альбумина, меченного  $^{131}\text{I}$ , по сердечно-сосудистой системе с определением количественных параметров времени и скорости движения и поступления в органы (Г.А. Малов, В.А. Боголюбов, Е.Б. Свирщевский, Ф.Ф. Каперко). Стали активно проводиться исследования по ранней диагностике онкологических заболеваний (рис. 2).

В 1958 г в США. был создан первый генератор технеция  $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$  (W. Tucker, M. Greene), что дало мощный стимул для разработки новых радиофармпрепаратов. В период 1957-1963 г. разрабатывалась и проходила испытания первая сцинтилляци-

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

онная гамма-камера (Н. Anger), в 1961 г. создан первый ПЭТ-сканер (J. Robertson). В 1962 г. был представлен метод реконструктивной эмиссионной томографии (D. Kuhl), который стал основой для используемых в настоящее время технологий ПЭТ, ОЭКТ (а также КТ). В 1970 г. был создан первый набор для приготовления РФП –  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА (W. Eckelman, P. Richards), в 1971 г. – первый меченный  $^{99m}\text{Tc}$  фосфатный комплекс для визуализации костной системы (G. Subramanian, J. McAfee). Стало ясно, что радионуклидная диагностика превратилась в самостоятельную и перспективную отрасль медицинской визуализации. Вследствие этого в 1971 г. Американская медицинская Ассоциация официально закрепила статус ядерной медицины как медицинской специальности.

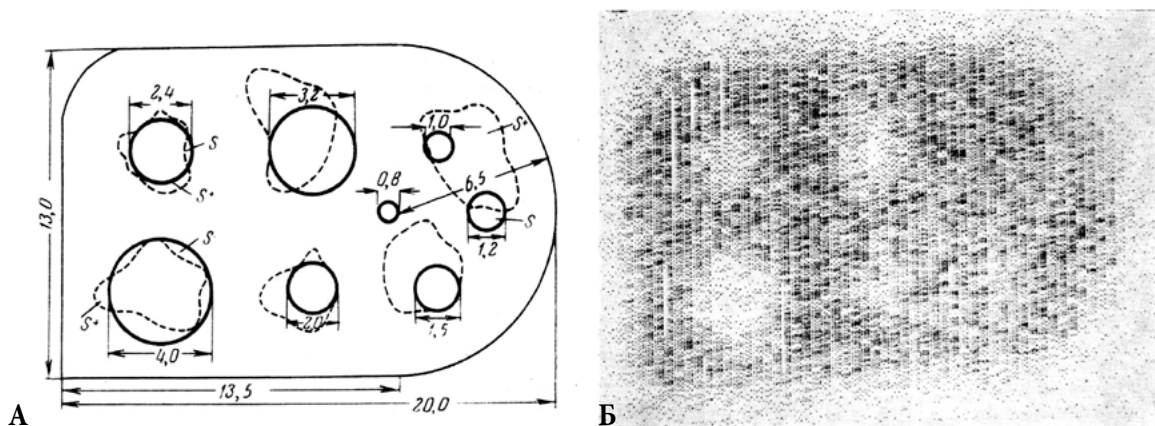


Рис. 1. Скенирование фантома с имитацией очаговых поражений. А. Схема фантома. Б. Среднеконтрастная скеннограмма (У.В. Игнатъев, Э.Г. Серебряный, В.Б. Сергиенко, В.И. Филатов, 1970) [25]

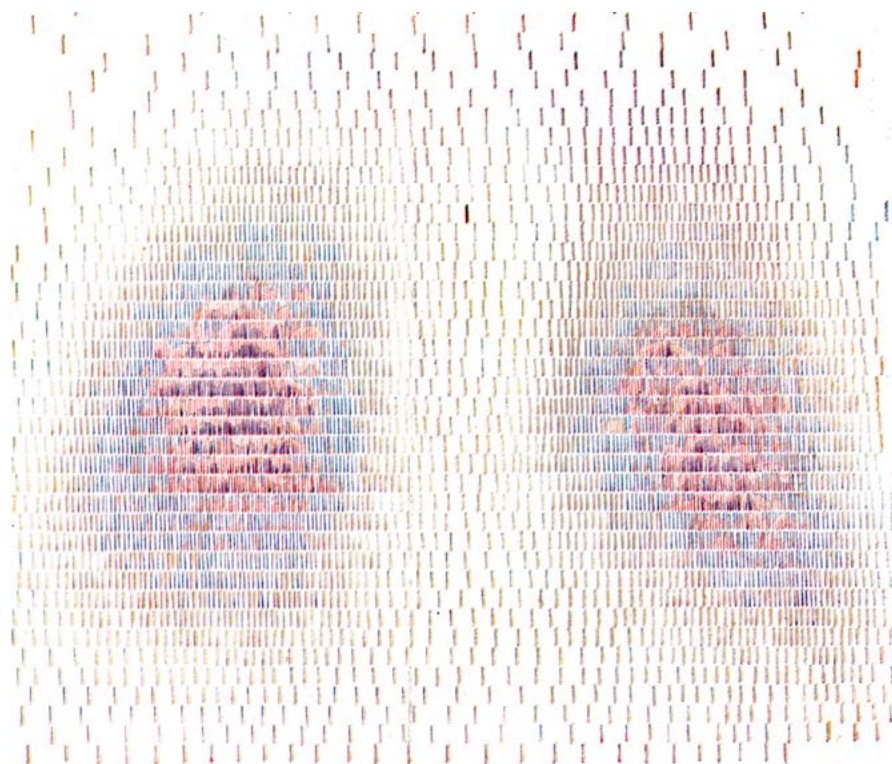


Рис. 2. Скеннограмма легких больного центральным раком левого легкого (В.М. Боголюбов, 1975)

В этот период в нашей стране ведущим специалистам-радиологам и организаторам здравоохранения стала очевидна важность популяризации “метода меченых атомов” среди медицинской общественности и внедрения его в клиническую практику. Большую роль в развитии отечественной радиологии принимали ведущие ученые страны – проф. В.К. Модестов, Г.А. Зубовский, Т.П. Сиваченко, Ю.Н. Касаткин, Н.М. Оганесян, Н.Н. Ходарев. В 1960-70 гг большой вклад в развитие отечественной радиоизотопной диагностики внес профессор Герман Александрович Зубовский. Будучи главным специалистом Минздрава РСФСР, он акцентировал внимание правительства и общественности страны на значимость радионуклидных методов практически во всех отраслях клинической медицины. Это послужило толчком в организации радиоизотопных отделений по всей стране. Неоценимый вклад был внесен Г.А. Зубовским в развитие отечественной радиологии при решении вопроса о централизованных поставках радиодиагностического оборудования во многие лаборатории страны. Тогда же были разработаны первые стандарты и утверждено штатное расписание этих подразделений. Это было особенно важно, поскольку на то время, кроме рентгенографии, других инструментальных методов визуализации органов не было. Уже в 1969 г. Минздравом СССР были утверждены Нормы радиационной безопасности, разработанные на основе рекомендаций Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ) 1958-1965 гг. и учитывающие работы отечественных радиологов и положения “Основных норм радиационной безопасности при защите от излучения” 1967 года.

На 1970-е годы приходится период становления отечественной радионуклидной диагностики. Он отмечен широким спектром используемых в рутинной клинической практике радиодиагностических исследований, внедрением их результатов в клиническую практику врачей различных специальностей, значительным увеличением количества исследований и качества получаемой диагностической информации. Открытие в мировой практике радиолигандных методов – радиоконкурентного и радиоиммунного анализа (РИА) (S.A. Berson, R.S. Yalow, 1960), положило начало широкому внедрению в медицинскую практику радиоизотопной диагностики *in vitro*.

По мере внедрения новой диагностической аппаратуры, в частности гамма-камер, радиографические методики и радиоизотопное скеннирование постепенно сменялись сцинтиграфией с возможностью прямой визуализации органов. Сцинтиграфия стала первым и единственным неинвазивным методом прямой визуализации органов, задолго до появления методов ультразвуковой, рентген-компьютерной и магнитно-резонансной диагностики. Особую значимость сцинтиграфические методы получили в педиатрической практике (С.П. Миронов, Ю.Н. Касаткин). Вплоть до начала 1980-х годов радиоизотопная ренография и определением почечного плазмотока с  $^{131}\text{I}$ -гиппураном оставалась скрининговым методом при обследовании больных с артериальной гипертензией, а радиокардиография являлась основным методом оценки показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики в покое и в условиях физической нагрузки у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Широко использовались методики определения объема циркулирующей крови и внутренних кровотоков, особенно в хирургической практике, с использованием меченой плазмы и эритроцитов крови с  $^{131}\text{I}$ -альбумином,  $^{51}\text{Cr}$  (в составе  $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$ ) или  $^{59}\text{Fe}$  (в составе  $^{59}\text{FeCl}_3$ ).

Для решения задач РНД привлекались специалисты различного профиля, и в первую очередь – радиохимики, работавшие над созданием новых РФП. Развитие радиодиагностической аппаратуры приводит к их оснащению электронными машинами, что потребовало привлечения математиков и программистов, которые открывали

новые возможности компьютерной обработки и удобного представления получаемой информации о распределении РФП. В наиболее продвинутых моделях компьютерных систем (например, "Gamma-11", построенной на базе мини-ЭВМ типа PDP-11) имелась возможность программирования на языках Basic или Fortran. Первый опыт математического моделирования кинетики радиофармпрепаратов в органах человека был представлен во Всесоюзном онкологическом научном центре Д.С. Сивошинским и Б.Я. Наркевичем. Наиболее сложными и при этом интересными с точки зрения практического использования были математические модели анализа результатов радиоизотопных исследований сердечно-сосудистой системы. В этой связи нужно отметить одну из первых в нашей стране диссертационных работ в этой области – "Разработка алгоритмов обработки результатов радиоизотопных исследований кардиоваскулярной системы" (С.Б. Буров, 1985) Эти программы и алгоритмы вошли в комплект программного обеспечения выпускавшейся в СССР автоматизированной системы САОРИ-01, предназначенной для обработки сцинтиграфических изображений на гамма-камерах.

Развитие инструментального обеспечения в радионуклидной диагностике повлекло за собой возникновение во многих клиниках небольших групп энтузиастов, которые старались использовать на практике различные вычислительные методы, позволяющие улучшить качество и информативность сцинтиграфических изображений или вычислять различные параметры процессов кинетики радиоактивной метки в исследуемых органах. В научной периодике стали появляться статьи с описанием этих подходов, что по сути привело к зарождению нового научно-клинического направления – медицинской физики (К.Д. Калантаров, Б.Я. Наркевич, В.А. Костылев, Л.Д. Сошин, С.Б. Буров, В.И. Коптев, М.И. Девишев).

В 1970-х годах ядерная кардиология становится одним из основных направлений радионуклидной диагностики и радиологии в целом. Первоначально исследования микроциркуляторного русла и миокардиального кровотока у больных ИБС проводились после интракоронарного введения меченых микросфер альбумина (рис. 3).

Диагностические возможности радиоиммунологических лабораторных исследований сразу привлекли внимание клиницистов-кардиологов. В 1975 г. в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова были начаты первые исследования по определению уровня альдостерона (В.П. Масенко, Л.А. Виноградова, В.Д. Рыжиков). Стали проводиться лабораторные исследования у пациентов с ХСН, гипертонической болезнью и многими другими заболеваниями, определение уровня миоглобина для диагностики ОИМ (Н.В. Овтрахт, В.П. Масенко, И.И. Староверов, В.Н. Титов, 1980). В дальнейшем были развернуты исследования с новыми РИА-наборами для определения уровня вазопрессина, ангиотензина II, АКТГ,  $\beta$ -эндорфина, соматостатина и ряда других биологически активных веществ. В настоящее время РИА широко используются в кардиологической практике для диагностики, мониторинга терапии и определения прогноза ССЗ, для изучения действия новых лекарственных препаратов на организм человека.

В 1973 г. происходит настоящая революция в мировой ядерной кардиологии – создание РФП, тропного к здоровому миокарду –  $^{201}\text{Tl}$ -хлорида, аналога калия, важного компонента ионного обмена кардиомиоцита с внеклеточной средой (E. Lebowitz. M. Greene) [26]. Клиническое использование собственно  $^{42}\text{K}$ -хлорида оказалось невозможным вследствие высокой энергии излучения радиоактивного калия и, соответственно, высокой лучевой нагрузки. С 1980 г. Всесоюзным объединением "Изотоп" в отечественные учреждения регулярно поставляется  $^{201}\text{Tl}$ -хлорид, коммерческие генераторы  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  французско-итальянского производства CIS(CEA)-SORIN и американской Amersham (а впоследствии – и отечественного производства). Налажена поставка наборов для приготовления РФП для оценки состояния перфузии миокарда



–  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (Cardiolite, DuPont) и  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмина (Myoview, Amersham), головного мозга –  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО (эксаметазим, Ceretec, Amersham), для проведения лимфографии –  $^{99m}\text{Tc}$ -нанокolloида (Nanocis, CIS).

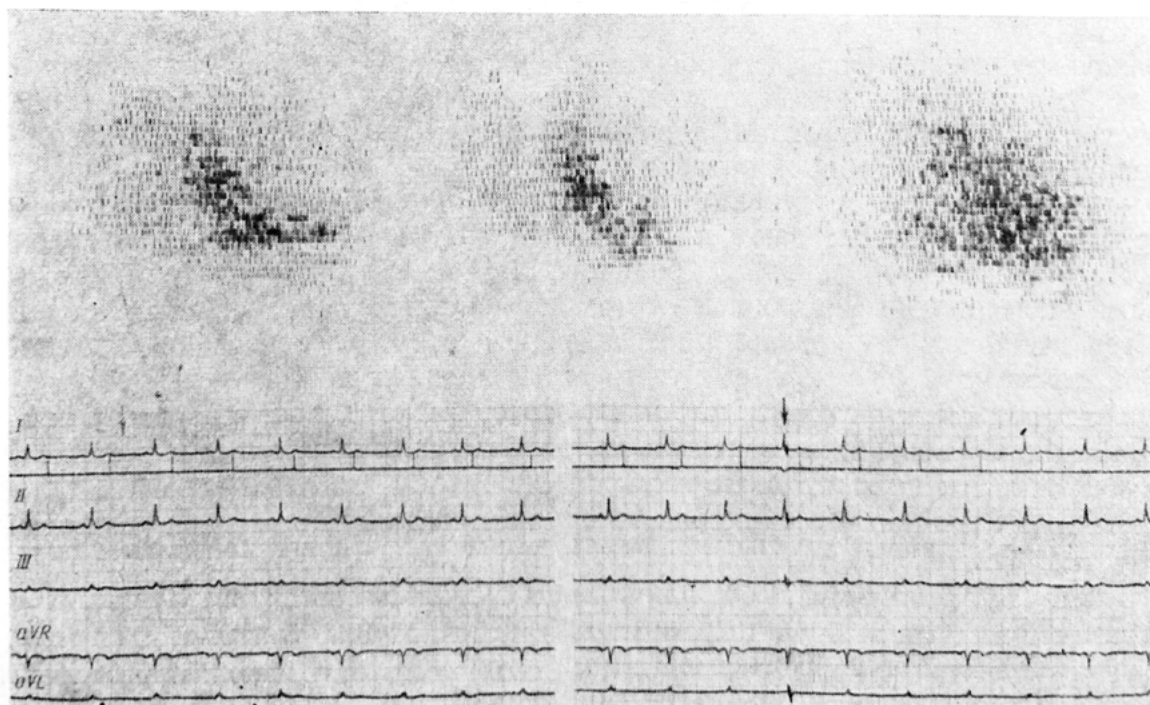


Рис. 3. Сканнограммы сердца с интракоронарным введением в коронарные артерии микросфер альбумина, меченных  $^{99m}\text{Tc}$  у больного со значимым стенозом ПКА, окклюзией ПНА с ретроградным заполнением ее из ПКА. Слева – прямая проекция, в середине – правая косая, справа – левая косая проекция. На сканнограммах распределение РФП патологическое, кровоснабжение миокарда лучше в передней и боковой стенках ЛЖ, выраженное обеднение рисунка выявляется в бассейне ПКА (Е.И. Чазов, А.А. Крамер, Ю.М. Малышев, Л.М. Куликов, А.В. Мазаев, К.М. Иванов, М.Я. Руда, 1971)

Централизованное обеспечение позволило вывести радионуклидную диагностику в кардиологии в нашей стране на новый уровень. Многие отечественные кардиологические учреждения были вовлечены в масштабную научно-клиническую работу в области ядерной кардиологии, а ведущим подразделением стала лаборатория радиоизотопной диагностики Института терапии, а в последующем Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в Москве. В составе института это подразделение начинало работу в начале 1960-х годов как кабинет радиоизотопной диагностики Института терапии АМН СССР, где внедрение самого перспективного на тот момент направления изотопной диагностики осуществлялось при участии профессоров В.М. Боголюбова и Н.Н. Ходарева. К середине 1970-х годов кабинет был преобразован в самостоятельную лабораторию радиоизотопных методов исследования, руководителем которой стала профессор Ариадна Александровна Крамер. Будучи убежденным в потенциале новых методов ядерной кардиологии, большую поддержку этому направлению стал оказывать академик Е.И. Чазов. В частности, его внимание было сосредоточено на вопросах тромболизиса при остром инфаркте миокарда, в связи с чем проводились исследования по визуализации тромбозов с использованием  $^{131}\text{I}$ -фибриногена (1969 г.). В начале 1980-х гг. передвижная гамма-камера (Techicare Sigma) использовалась в рентген-операционной совместно с ангиографией сосудов сердца (рис. 4).

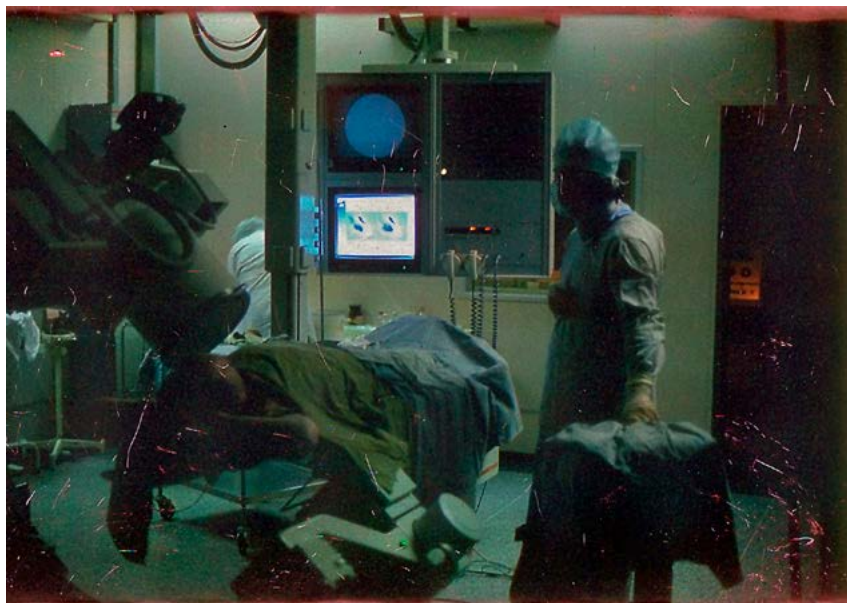


Рис. 4. Проведение скintiграфического исследования в условиях рентген-операционной

Перфузионная скintiграфия миокарда с  $^{201}\text{Tl}$ -хлоридом впервые позволила изучать кровоснабжение здорового и поврежденного миокарда на уровне кардиомиоцитов, оценивать резерв перфузии и жизнеспособность миокарда. Даже в режиме планарной скintiграфии метод обладал самой высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике ишемической болезни сердца среди других неинвазивных методов исследования. Докторские диссертации, посвященные клиническому применению однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (В.Б. Сергиенко, 1984) и радионуклидным исследованиям миокарда в диагностике хронической ИБС (А.З. Эвентов, 1985), подытожили первый опыт работы с  $^{201}\text{Tl}$ -хлоридом [27, 28], стали фундаментальными отечественными трудами по радиоизотопной оценке структурно-функционального состояния сердца и положили начало целому ряду исследований в ВКНЦ в этом направлении [29-33]. Параллельно с исследованиями перфузии и повреждения миокарда при ОИМ в центре проводились исследования по изучению сократительной функции и резерва миокарда, оценке влияния различных видов лечения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями на показатели общей и региональной сократимости миокарда методами радионуклидной вентрикулографии с упором на анализ фазовых изображений (Е.Н. Остроумов) [34, 35]. Разработка РФП, тропных к очагу повреждения миокарда ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкогептонат, затем  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфат) сделала возможным высокоточную визуализацию зон острого инфаркта миокарда в ранние сроки начала заболевания [36, 37]. Для этого по инициативе проф. М.Я. Руды и В.Б. Сергиенко в 1984 г. передвижная гамма-камера была установлена в блоке интенсивной терапии. Применение скintiграфии для оценки повреждения миокарда при остром инфаркте миокарда, нестабильной и стабильной стенокардии, способствовало выполнению целого ряда научных исследований по изучению динамики репаративных процессов в миокарде, прогноза заболевания, оценке эффективности тромболитической терапии [38, 39].

Дальнейшее развитие радионуклидной диагностики было связано с улучшением материально-технической базы изотопных лабораторий. В 1976 г. был представлен первый универсальный однофотонный эмиссионный томограф (J. Keyes, R. Jaszczak).

В том же году венгерской компанией GAMMA по лицензии Picker была выпущена первая массовая гамма-камера, и по прямому указанию Совета экономической взаи-

мопомощи (СЭВ) фирма GAMMA стала централизованным поставщиком радиодиагностической аппаратуры в социалистические страны. К концу 1980-х гг. в республике СССР было поставлено более 500 гамма-камер, изготовленных на заводе GAMMA. С 1998 года преемником GAMMA в производстве медицинского оборудования стала основанная в 1990 году компания Mediso.

Первый в стране однофотонный эмиссионный томограф (ОЭКТ) был установлен в 1980 г. в ЦКБ 4-го Главного управления при Минздраве СССР (В.Б. Сергиенко). Это была французская система CGR GAMMATOME T 9000 с компьютером IMAC, на ней были выполнены первые в стране томографические радионуклидные исследования органов (рис. 5, рис. 6), опубликованные в 1985 году [40]. После назначения В.Б. Сергиенко в 1984 году Е.И. Чазовым на должность руководителя отдела радионуклидной диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, в отделе были установлены гамма-томографы того же производителя под новой маркой Sopho Medical – Gammatome 2, затем SophyCamera DSX, уже имевшей прямоугольный детектор, а в 1998 году – двухдетекторный томограф Siemens e.Cam, который позволил значительно ускорить выполнение кардиологических исследований и стандартизовать их интерпретацию (рис. 7).

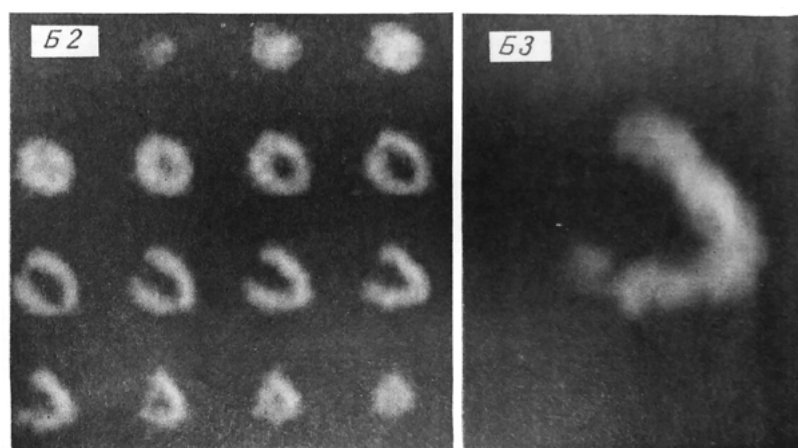


Рис. 5. ОЭКТ сердца с  $^{201}\text{Tl}$  здорового человека, полученная на эмиссионном томографе CGR GAMMATOME T 9000 с системой обработки IMAC (В.Б. Сергиенко, Д.Д. Щербаткин, А.П. Борисенко, 1985) [40]

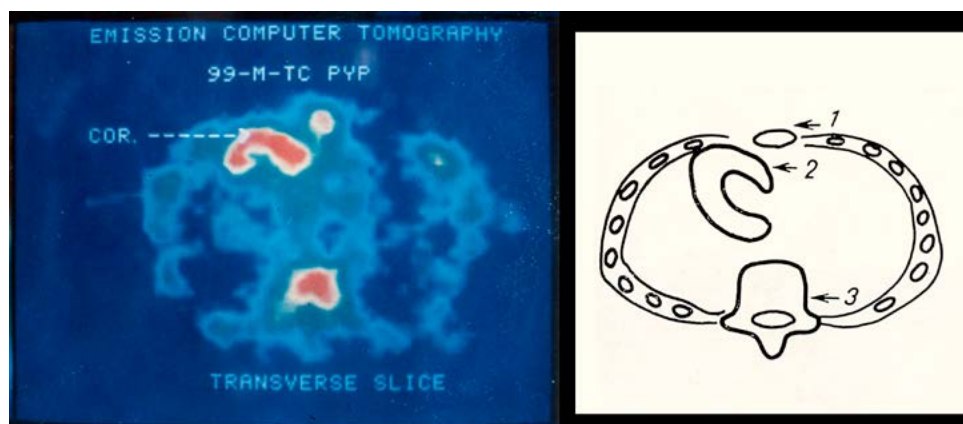


Рис. 6. ОЭКТ сердца с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом у пациента с острым трансмуральным инфарктом миокарда верхушечно-перегородочной локализации с распространением на боковую стенку, полученная на эмиссионном томографе CGR GAMMATOME T 9000 с системой обработки IMAC (В.Б. Сергиенко, Д.Д. Щербаткин, А.П. Борисенко, 1985) [40]



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

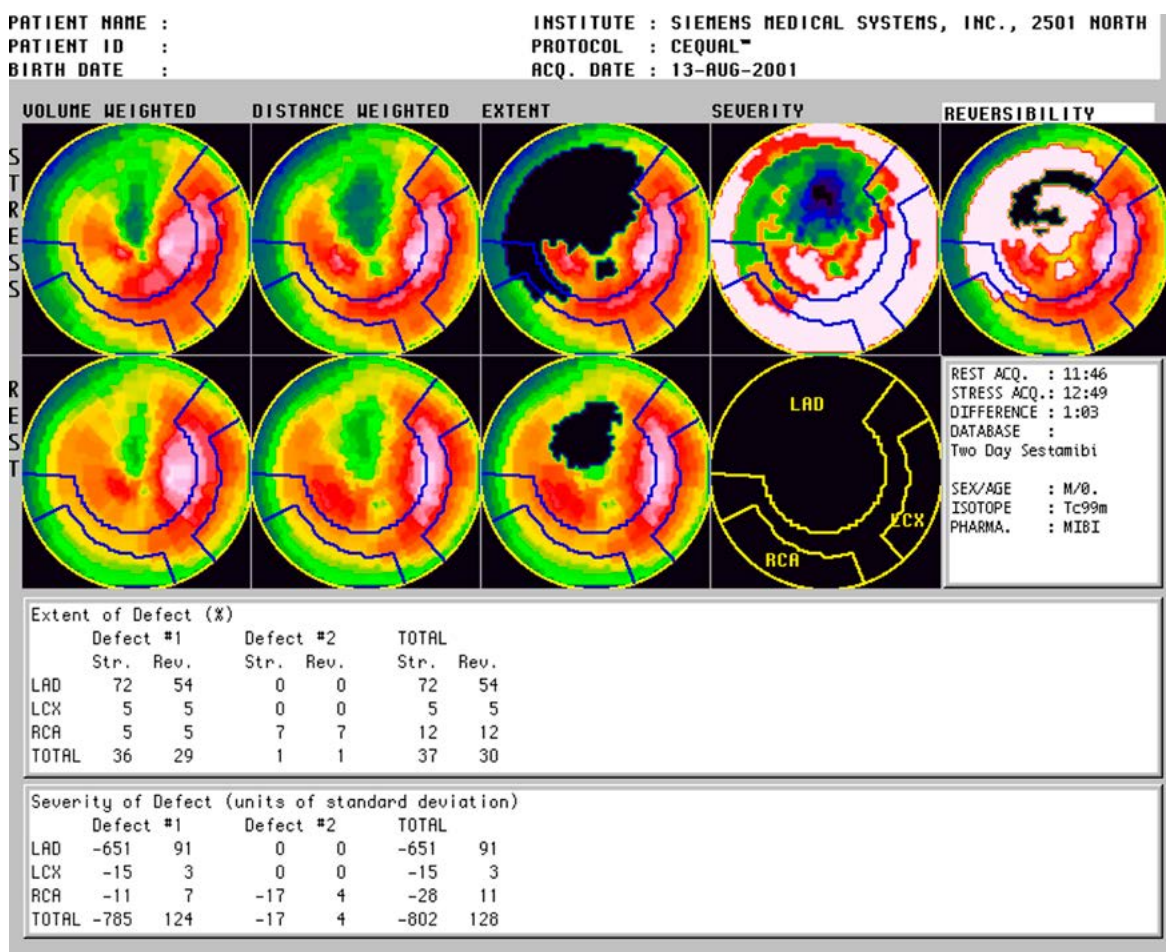


Рис. 7. Результаты полуколичественной обработки данных перфузионной ОЭКТ миокарда в программе CEQUAL (1998). До эпохи DICOM, в ОЭКТ-изображениях использовался стандарт NEMA 2.0, а в кардиологических программах обработки не было общепринятых и воспроизводимых параметров

*NB! Аббревиатура ОЭКТ появилась в отечественной научной литературе в 1984-1985 годах и с тех пор была закреплена в радиологическом научном сообществе. Некорректная аббревиатура "ОФЭКТ" появилась лишь в середине 1990-х годов "благодаря" буклетам зарубежных фирм-производителей, переведенных менеджерами-неспециалистами по аналогии с англ. SPECT (single-photon emission CT). Однако в русском языке слово "однофотонный" пишется слитно. Это отражено в российской аббревиатуре ОЭКТ, которую мы используем в знак уважения к первоисточникам отечественной радиологической школы.*

В 1976 г. в США был впервые продемонстрирован самый популярный в настоящее время РФП для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) –  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза (ФДГ). Изначально позитронно-эмиссионная томография, как и препарат ФДГ, использовались в нейровизуализации. Первый ПЭТ в России с этой целью был установлен в 1991 г. в институте мозга человека (Scanditronix PC 2048-15B SCX) (директор института академик Н.П. Бехтерева). В 1998 г. в РНЦ РХТ была установлена первая в России ПЭТ-система для исследований всего тела Siemens Ecat Exact 47, там же выполнены первые ПЭТ-исследования миокарда.

В 1980-х годах стало очевидным, что вынужденное приобретение зарубежного оборудования, генераторов и наборов во многом ограничивало развитие отечественной радионуклидной диагностики. Это обуславливало необходимость консолидации

ученых различных специальностей в разработке и производстве отечественных аналогов. Так, на основании первых положительных результатов в нескольких клиниках страны была принята государственная программа по разработке отечественного  $^{201}\text{Tl}$ -хлорида таллия. К 1984 году он был синтезирован и была проведена его клиническая апробация. Постановлением Совета министров СССР от 12 апреля 1990 г. N 357 весь коллектив исследователей был удостоен звания Лауреатов Премии Совета Министров СССР, в том числе сотрудники Курчатовского института Н.И. Веников, В.А. Шабров, В.Н. Унежев, сотрудники института Биофизики М.Д. Козлова, А.Б. Малинин, Г.П. Чурсин, Н.Ф. Тарасов, сотрудник физико-энергетического института Н.А. Коняхин, врачи ряда медицинских учреждений: сотрудники ВКНЦ АМН СССР В.Б. Сергиенко, Л.Е. Самойленко, клиники 4-го ГУ при МЗ СССР Р.В. Михайлова, М.В. Зеленцова, С.А. Ласкин, Л.Д. Сошин. Использование отечественного  $^{201}\text{Tl}$ -хлорида таллия – РФП для оценки перфузии и жизнеспособности миокарда, предоставило возможность выполнять значительно большее число радионуклидных исследований в стране.

Параллельно в начале 1980-х гг. разрабатывались и внедрялись в клиническую практику отечественные генераторы  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (КСУ-3 и ГТ-2М). При этом для ядерной кардиологии давно стояла острая необходимость разработки нового препарата для исследования перфузии миокарда с меткой  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технецием. Это было обусловлено не только значительным увеличением потребности в исследованиях миокарда, но и технологическими неудобствами работы с  $^{201}\text{Tl}$ -хлоридом, в том числе высокой стоимостью циклотронного производства таллия-201 и неоптимальным по времени суток графиком поставок РФП от производителя. В конце 1980-х гг. в Институте экспериментальной кардиологии ВКНЦ АМН СССР с этой целью было синтезировано около десяти изонитрилов, в том числе трет-бутил изонитрил, а затем метокси-бутил-изонитрил (М.И. Паписов, В.П. Торчилин). С помощью химиков Московского Университета (А. Братков) удалось масштабировать этот синтез и получить медный борфторидный комплекс высокой чистоты. Взаимодействия изонитрилов с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  изучались данным коллективом совместно с нами при участии чешских и кубинских коллег [41]. Проект ИЭК ВКНЦ не был завершен в связи с политическими событиями начала 1990-х годов, однако с 1991 г. производство МИБИ (и других лиофилизатов к генератору  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) было организовано в институте Биофизики Минздрава СССР, и с тех пор выпускается фирмой ДИАМЕД под коммерческим названием Технетрил. Во многом благодаря этому удалось сохранить позиции ядерной кардиологии в отечественной медицине [42].

Помимо перфузионных РФП, значительный интерес вызывало изучение симпатической иннервации миокарда, оценка состояния органов-мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях. В 1980-1990-х годах проводились работы по визуализации легочных сосудов (с помощью  $^{111}\text{In}$ -АСЕ-МАВ – меченных моноклональных антител к АПФ) [43], тромбозов (с помощью меченных моноклональных антител к тромбоспондину) [44], влиянию плазмафереза на захват печенью меченного технецием-99m апо-липопротеина В (апоВ) [45], сцинтиграфической и ОЭКТ-диагностике коморбидной пульмонологической, неврологической патологии [46-49]. Большой объем исследований был выполнен в ВКНЦ с использованием мета-йод-бензилгуанидина, меченного йодом-123 ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ) [50, 51]. МИБГ производился на заводе «Медрадиопрепарат» ФМБА, а йод-123 нарабатывался на циклотроне в Курчатовском институте.

Одновременно с разработкой необходимых радиофармпрепаратов, в стране предпринимались попытки разработки отечественных эмиссионных томографов. Первый и единственный отечественный экспериментальный ПЭТ-томограф был разработан в институте ИТЭФ (Москва) под руководством к.ф.-м.н. Г.Г. Шимчука. Однако в условиях тяжелейшего состояния в 1990-е гг. промышленности и медицины в стране в целом,

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

отсутствие необходимой финансовой поддержки привело к вынужденной остановке этих работ. В конце 1990-х годов при финансировании Росатома РФ в НИИЭФА им. Д.В. Ефремова (Санкт-Петербург) группой сотрудников под руководством к.ф.-м.н. А.В. Сидорова был разработан проект отечественного однофотонного эмиссионного компьютерного томографа и создан экспериментальный образец, который прошел успешные испытания в 83-ей больнице ФМБА. Однако отсутствие средств на создание линий сборки этих томографов также привел к остановке незавершенного проекта.

Вопрос создания отечественной радиодиагностической аппаратуры, РФП и технологий полного цикла остается до сих пор актуальным, учитывая высокую диагностическую значимость методик ПЭТ и ОЭКТ в кардиологии, онкологии, неврологии и других дисциплинах. В 2008-2010 гг. была разработана “Концепция развития ядерной медицины в Российской Федерации”. Для этого, при содействии Президента Курчатовского института М.В. Ковальчука, была создана рабочая группа: академики А.Ф. Цыб и А.М. Гранов, проф. В.Б. Сергиенко (координатор группы), член-корр. Ю.С. Мордынский, Н.С. Марченков, Ю.А. Рахманин, Г.Г. Шимчук, В.С. Хорошков). Концепция была активно поддержана правительством России, были выделены средства на организацию ПЭТ центров и обновление парка радиодиагностического оборудования за счет гибридных приборов и защитно-технологического оборудования ведущих зарубежных производителей.

## ГЛАВА 2

### Физические принципы радионуклидной диагностики

---

Отличительной особенностью РНД является определение структурно-функционального состояния органов и систем организма с возможностью количественной оценки различных биологических процессов в норме и при патологии на клеточном уровне. Для этого используется введение в организм пациента (чаще внутривенно) селективных радиофармпрепаратов (РФП) – соединений, меченных радиоактивными изотопами. В настоящее время в ядерной медицине используется более 100 РФП, каждый из них обладает специфичностью к определенным органам, тканям или процессам. Каждый РФП фактически порождает новый метод исследования. В отличие от контрастных препаратов, используемых при рентгенологических исследованиях, меченные изотопами РФП не вызывают никаких патологических реакций, аллергии и других побочных эффектов. Это связано с минимальным количеством вводимого РФП, а также с его биологической инертностью. Все радиоактивные изотопы, применяемые для диагностических исследований, являются короткоживущими – они быстро распадаются, сводя лучевую нагрузку на пациента до минимума.

Диагностические РФП вводят пациенту в индикаторных количествах, при этом препараты не имеют фармакологических эффектов и быстро выводятся из организма после исследования параллельно с распадом самого изотопа, что дополнительно сокращает так называемый биологический период полураспада. Вследствие этого лучевая нагрузка на пациента снижается в соответствии с нормами радиационной безопасности. Так, расчетная эффективная доза при динамической сцинтиграфии почек с  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА составляет 0,5 мЗв, сцинтиграфии легких – 1,6 мЗв, сцинтиграфии скелета или миокарда – не более 4 мЗв, что значительно меньше, чем, к примеру, при коронароангиографии (15-25 мЗв). После введения РФП, его распределение в организме и исследуемом органе визуализируется при детекции излучения от радиоактивной метки. Для этого используется высокочувствительная регистрирующая аппаратура – гамма-камеры, эмиссионные и позитронные томографы.

Таким образом, методы РНД в целом предлагают универсальную парадигму неинвазивной визуализации – отслеживание кинетики и динамики различных соединений, участвующих в биохимических процессах организма, с помощью радиоактивной метки. В отличие от других лучевых методов, получающих лишь косвенную информацию, РНД основана на физиологических и биохимических процессах, протекающих в организме человека, и максимально приближена к ним. Все это привело к тому, что радионуклидные методы диагностики уже на протяжении 40 лет занимают важнейшее место в алгоритмах обследования пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией [12].

*NB! Радионуклидная диагностика представляет собой универсальную парадигму визуализации, что означает ее неисчерпаемые возможности*

## 2.1 Диагностические изотопы, понятия эмиссии и облучения

Среди всех радиоактивных изотопов, в визуализирующих методах РНД используются только те, что испускают гамма ( $\gamma$ )-излучение, поскольку при его детекции возможен наиболее точный расчет координат излучающего объекта. Это связано с тем, что  $\gamma$ -лучи, в отличие от  $\alpha$ - и  $\beta$ -, после эмиссии движутся прямолинейно, и характеризуется наибольшей пенетрантностью, т.е. менее подвержены отражению, отклонению и поглощению тканями, находящимися на его пути. Термином “фотон” обозначают как  $\gamma$ -излучение, испускаемое изотопами, так и X-лучи, испускаемые рентгеновскими трубками.

Гамма-излучающие изотопы, используемые в РНД, относятся к двум типам: с непосредственной и позитрон-опосредованной гамма-эмиссией. Изотопы первого типа излучают по одному фотону на каждый радиоактивный распад, фотоны распространяются случайным образом во всех направлениях (рис. 8). При этом энергия гамма-излучения у разных изотопов различается. Изотопы второго типа излучают позитроны, которые после небольшого свободного пробега в ткани взаимодействуют с ближайшими электронами, при этом каждая пара позитрон-электрон аннигилирует, с образованием двух гамма-квантов, которые разлетаются в противоположных направлениях (на  $180 \pm 0.25^\circ$ ). Энергия таких гамма-квантов неизменна и равна 511 кэВ:

$$\begin{aligned}
 E &= mc^2 \\
 m_{e^-} &= m_{e^+} = 9.11 \cdot 10^{-31} \text{ кг} \\
 1 \text{ эВ} &= 1.6 \cdot 10^{-19} \text{ Дж} \\
 (1.1) \quad E_\gamma &= m_e c^2 = \frac{9.11 \cdot 10^{-31} \cdot (3 \cdot 10^8)^2}{1.6 \cdot 10^{-19}} \approx 511 \text{ кэВ}
 \end{aligned}$$

где E – энергия, m – масса,  $e^-$  – электрон,  $e^+$  – позитрон, c – скорость света

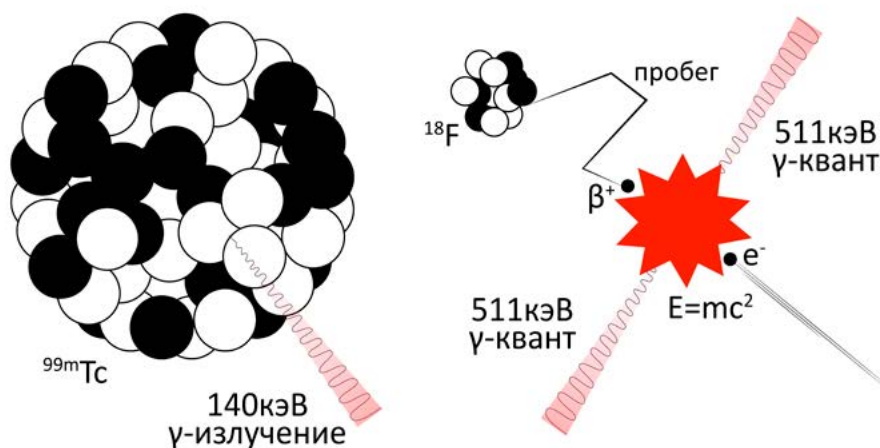


Рис. 8. Непосредственная и позитрон-опосредованная гамма-эмиссия

Особенности этих двух видов гамма-излучения и определяют два различных способа их детекции. Системы для детекции изотопов первого типа называются гамма-камерами или однофотонными эмиссионными компьютерными томографами (ОЭКТ), второго типа – позитронными эмиссионными томографами (ПЭТ).

В настоящее время в практической РНД используется порядка десяти различных изотопов для ОЭКТ и ПЭТ. Это связано с тем, что далеко не всякое химическое вещество можно пометить удобным изотопом. Например, один из самых удобных изотопов, получаемых с помощью генератора – технеций-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), является металлом, который не образует ковалентных связей и может быть только комплексообразователем. Этим, в частности, обусловлены сложности в попытке создать РФП на основе глюкозы с меткой  $^{99m}\text{Tc}$ . И наоборот, фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ ) является универсальной меткой для большого числа соединений, но производство этого изотопа возможно только на циклотроне. Перечень основных диагностических изотопов для ПЭТ приведен в табл. 1, для сцинтиграфии и ОЭКТ – в табл. 2 [52-54].

Табл. 1. Изотопы, наиболее часто используемые при ПЭТ

| Изотоп           | $T_{1/2}$ | Производство                   | Средняя/<br>максимальная<br>энергия<br>позитрона, кэВ | Пробег позитрона в воде, мм |             |                         |                              |
|------------------|-----------|--------------------------------|---|-----------------------------|-------------|-------------------------|------------------------------|
|                  |           |                                |   | Средний                     | PSF<br>FWHM | PSF<br>RMS <sup>1</sup> | 75%-<br>диаметр <sup>2</sup> |
| $^{18}\text{F}$  | 109.7 мин | Циклотрон                      | 248/640   | 0.66                        | 0.13        | 0.23                    | 1.2                          |
| $^{11}\text{C}$  | 20.4 мин  | Циклотрон                      | 386/960   | 1.27                        | 0.13        | 0.39                    | 2.1                          |
| $^{13}\text{N}$  | 9.96 мин  | Циклотрон                      | 492/1190  | 1.73                        |             | 0.57                    |                              |
| $^{15}\text{O}$  | 122 с     | Циклотрон                      | 735/1720  | 2.97                        |             | 1.02                    |                              |
| $^{82}\text{Rb}$ | 76 с      | Генератор ( $^{82}\text{Sr}$ ) | 1535/3350   | 7.49                        | 0.42        | 2.6                     | 12.4                         |
| $^{124}\text{I}$ | 100.2 ч   | Циклотрон                      | 686-975 (23%),<br>электронный<br>захват (77%)         | 4.4                         |             |                         |                              |
| $^{68}\text{Ga}$ | 67.8 мин  | Генератор ( $^{68}\text{Ge}$ ) | 836/1900  | 3.56                        | 0.31        | 1.2                     | 5.4                          |
| $^{64}\text{Cu}$ | 12.7 ч    | Циклотрон                      | 278/653   | 0.7                         |             |                         |                              |

<sup>1</sup> среднее квадратическое отклонение от центра PSF

<sup>2</sup> диаметр круга, ограничивающего 75% аннигиляций [55]

Табл. 2. Изотопы, наиболее часто используемые при сцинтиграфии и ОЭКТ

| Изотоп            | $T_{1/2}$ | Производство                   | Энергия (диагностический фотопик),<br>кэВ |
|-------------------|-----------|--------------------------------|---|
| $^{99m}\text{Tc}$ | 6 ч       | Генератор ( $^{99}\text{Mo}$ ) | 140.5                                     |
| $^{201}\text{Tl}$ | 73 ч      | Циклотрон                      | $\approx 72^1$ (90%), 167 (10%)           |
| $^{123}\text{I}$  | 13.21 ч   | Циклотрон                      | 159 (83%), 529 (1.3%)                     |
| $^{131}\text{I}$  | 8.02 сут  | Реактор                        | 364                                       |
| $^{67}\text{Ga}$  | 78 ч      | Циклотрон                      | 93 (50%), 185 (30%), 300 (20%)            |
| $^{111}\text{In}$ | 67 ч      | Циклотрон                      | 171 (50%), 247 (50%)                      |

<sup>1</sup>  $^{201}\text{Tl}$  распадается электронным захватом до  $^{201}\text{Hg}$ , который испускает X-лучи в диапазоне 67-82 кэВ.

Указанные свойства приведенных изотопов определяют их преимущества и недостатки. Так, генераторные изотопы ( $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ ) наиболее выгодны экономически и с точки зрения логистики. Кроме того, генераторы поставляются в собственной защите и поэтому менее требовательны к защите фасовочных помещений. Все радиоактивные изотопы подчиняются закону распада:

$$(2.1) \quad N_t = N_0 \cdot e^{\frac{-\ln 2 \cdot t}{T_{1/2}}}$$

где  $N_t$  – активность на момент времени  $t$ ,  $N_0$  – активность в исходный момент времени,  $T_{1/2}$  – период полураспада. Слишком короткий ( $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ) или слишком длительный ( $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ) период полураспада является недостатком, т.к. в первом случае существуют временные ограничения на проведение исследования, во втором – увеличивается лучевая нагрузка на пациента и время утилизации изотопа. Изотопы для ПЭТ различаются энергией испускаемых позитронов, ее более высокое значение обуславливает большее расстояние пробега позитрона до аннигиляции. Это является одной из причин непреодолимого ограничения разрешающей способности ПЭТ с такими изотопами, как  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{124}\text{I}$  и  $^{68}\text{Ga}$ . С другой стороны, изотопы для ОЭКТ различаются энергией испускаемого  $\gamma$ -излучения (фотонов). Для детекторов, используемых в ОЭКТ, оптимальной считается энергия 100-200 кэВ. Более низкая энергия излучения (например, 80кэВ у  $^{201}\text{Tl}$ ) приводит к его существенному рассеянию и поглощению в тканях пациента (что приводит к значительному ухудшению качества изображения), а более высокая (например, 364 кэВ у  $^{131}\text{I}$ ) приводит к уменьшению эффективности детекции (требует большей толщины кристалла и коллиматора). Кроме того, для разных диапазонов энергий излучения требуются различные коллиматоры.

Для получения диагностических изображений надлежащего качества, пациенту необходимо вводить достаточное количество изотопа, при этом избегая излишнего облучения. Мерой активности вводимого изотопа являются такие единицы измерения, как кюри и беккерель. 1 беккерель (Бк, Вq) соответствует одному радиоактивному распаду в 1 секунду ( $\text{с}^{-1}$ ), 1 мегабеккерель (МБк, МВq) =  $1 \times 10^6 \text{с}^{-1}$ , а 1 кюри (Ки, Ci) =  $3,7 \times 10^{10}$  Бк. На практике при проведении диагностических исследований оперируют активностями порядка 3-20 милликюри (мКи, mCi), поэтому наиболее удобна следующая формула перевода единиц активности: **1мКи=37МБк**. Измерение активности диагностического изотопа в объеме (шприце или флаконе) осуществляется в дозкалибраторе, который может выдавать результат как в милликюри, так и в мегабеккерелях. Указанные значения вводимой активности обусловлены необходимым компромиссом между достаточным качеством изображения и приемлемой лучевой нагрузкой на пациента. Мерой лучевой нагрузки на пациента является эффективная доза облучения. Она измеряется в миллизивертах (мЗв) и зависит не только от вводимой активности, но и от РФП, поскольку они имеют различную фармакокинетику и динамику выведения из организма в соответствии с особенностями биохимического процесса (т.н. биологический распад).

Эффективная доза облучения пациента при использовании большинства современных диагностических РФП находится в диапазоне порядка 0.5-10 мЗв. При этом важно подчеркнуть, что согласно текущим нормативным документам (п. 2.3. МУ 2.6.1.1892-04, п. 5.4.1. НРБ99/2009/СанПиН 2.6.1.2523-09), при диагностических исследованиях *in vivo* принцип нормирования индивидуальных доз облучения в отношении пациентов не применяется. В паспортной документации каждого РФП в обязательном порядке указывается лучевая нагрузка на большинство органов человека, которая обязательно учитывается при назначении исследования. Это гарантирует полную безопасность и отсутствие побочных эффектов от введения рекомендуемых активностей используемого изотопа.

В то же время принципы радиационной защиты чрезвычайно актуальны для персонала отделений и отделов РНД – научных сотрудников, врачей-радиологов, среднего медицинского персонала. Лучевая нагрузка на сотрудников в обязательном порядке учитывается при помощи индивидуальных дозиметров, измерения проводятся еже-

квартально. На основании специальной оценки условий труда (СОУТ), определяющей наличие факторов производственной среды и трудового процесса (в наибольшей мере – ионизирующего излучения), всем сотрудникам отделений РНД, напрямую взаимодействующим с приготовлением РФП, устанавливается класс условий труда не ниже 3.2, обеспечивающий ряд гарантий и компенсаций согласно ТК РФ и другим нормативным документам (в т.ч. внутренним коллективным договорам учреждения).

*ВВ! Основной принцип радиационной безопасности – это соблюдение защиты временем и расстоянием от радиоактивного источника. Принципы радиационной защиты касаются в основном персонала отделений РНД. Для пациента основным является принцип обоснования, т.е. целесообразности назначаемого радиоизотопного исследования.*

## 2.2 Производство некоторых диагностических изотопов

Радионуклиды, используемые в ядерной кардиологии, не происходят естественным образом, их получают искусственно, одним из трех способов: в ядерном реакторе, в циклотроне или в генераторе.

Два основных реакторных процесса – это бомбардировка стабильного изотопа нейтронами с высокой энергией, в результате чего получается изотоп с избытком нейтронов, и извлечение необходимого изотопа из отработанного уранового топлива. По второй схеме получают  $^{131}\text{I}$  для радиоiodтерапии,  $^{133}\text{Xe}$  (до недавнего времени он использовался для исследования вентиляционной функции легких) и  $^{99}\text{Mo}$ , являющийся основой генератора технеция-99m.

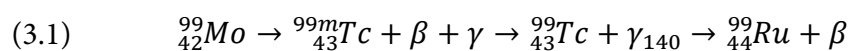
Циклотрон представляет собой ускоритель заряженных частиц в электромагнитном поле. Их столкновение с веществом мишени обычно приводит к увеличению числа протонов в его ядрах. Типичным примером является бомбардировка мишени из  $^{18}\text{O}$  протонами, в результате чего ядро  $^{18}\text{O}$  теряет нейтрон и превращается в  $^{18}\text{F}$ . В катионных циклотронах разгоняют протоны или  $\alpha$ -частицы (ядра атома  $^4\text{He}$ ), для их направления на мишень используется электростатический отражатель. В анионных циклотронах разгоняют ионы  $^1\text{H}^-$ , от которых с помощью карбоновой фольги отделяют два электрона, превращая их в протоны. Изменив заряд, ионы изменяют и направление, в результате чего выходят из циклотрона и направляются на мишень. Анионные циклотроны предпочтительны для установки в клиниках, поскольку требуют меньшей толщины защиты и более компактны.

Наиболее удобным с практической точки зрения способом получения диагностического изотопа является наработка в генераторе (рис. 9). Это возможно в том случае, если необходимый изотоп является продуктом распада другого, более долгоживущего (материнского) изотопа, от которого его удастся отделить с достаточной чистотой. После периода достижения состояния динамического равновесия, отношение активности материнских и дочерних ядер будет относительно постоянным, и активность дочерних ядер будет уменьшаться с наблюдаемым характерным временем, соответствующим периоду полураспада более долгоживущих материнских ядер (рис. 10). Дочерний радионуклид, в свою очередь, распадается со своим собственным временем полураспада. Генераторный принцип позволяет иметь в наличии дочерний радионуклид в течении гораздо более длительного периода времени, чем это было бы возможно при наличии лишь чистого дочернего радионуклида.



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Наиболее часто используемым изотопом для создания целого ряда диагностических РФП в ядерной медицине является  $^{99m}\text{Tc}$ . В основном его получают в виде раствора (элюата) из генератора  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ . Генератор состоит из алюминиевой колонки с силикагелем, на котором сорбирован молибден-99 ( $T_{1/2}=66$  ч). Колонка имеет мощную свинцовую защиту, поскольку  $^{99}\text{Mo}$  испускает как  $\beta$ -частицы, так и жесткое  $\gamma$ -излучение (740-780 кэВ). При этом образуется смесь, состоящая на 12.5% из долгоживущего ( $T_{1/2}=2.1 \times 10^5$  лет) изотопа  $^{99}\text{Tc}$  и на 87.5% из его метастабильного изомера  $^{99m}\text{Tc}$  ( $T_{1/2}=6$  ч), который и представляет собой основной продукт:



При пропускании физиологического раствора (элюента) через колонку, из нее вымывается указанная смесь (элюат, рис. 9). Доля примеси  $^{99}\text{Mo}$  в элюате определяется радиохимическими методами и обязательно представляется ОТК производителя при поставке генераторов потребителю. Активность примеси  $^{99}\text{Mo}$  не должна превышать 0.1% (1 мкКи на 1 мКи  $^{99m}\text{Tc}$ ) [56]. Примеси алюминия определяются химическим путем, его максимально допустимый уровень – 10 мкг/мл элюата.

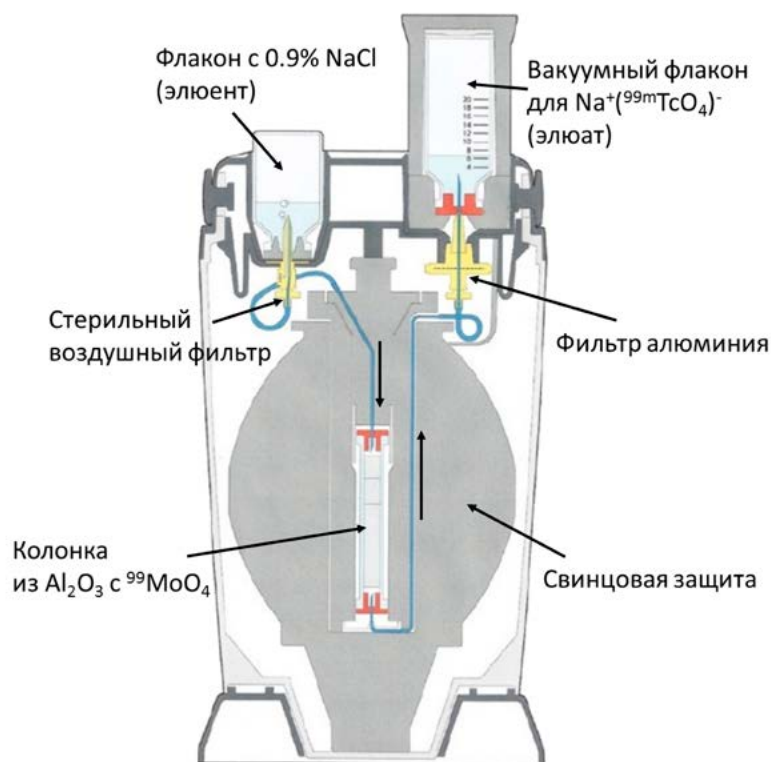


Рис. 9. Схема генератора  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ .

Как следует из рис. 10, оптимальный период смыва элюата составляет 23 часа, что обуславливает его эффективное ежедневное использование. Расчет ежедневной активности элюата приведен на рис. 11. Начиная работу с новым (перезаряженным) генератором, первый смыв 5 мл элюата считают техническим и помещают в распад. На практике смывы в флаконы по 5 мл можно производить каждые 6 часов, однако при этом активность элюата  $^{99m}\text{Tc}$  в каждом последующем смыве будет уменьшаться. Со временем элюат теряет химическую чистоту, поскольку подвергается загрязнению материнским молибденом. Поэтому для медицинских нужд (для метки РФП) генератор

пригоден максимум в течение 2 недель, после чего необходима его замена.

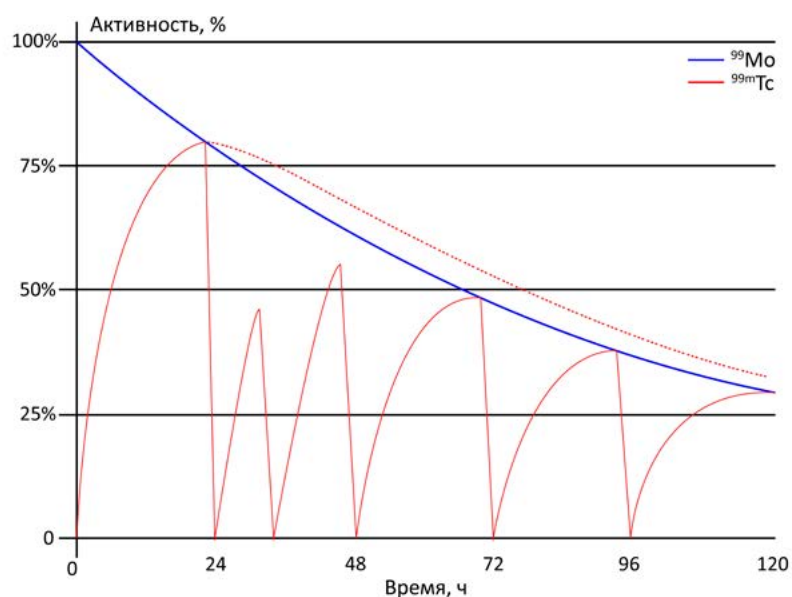


Рис. 10. Активность  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  при нерегулярном элюировании.

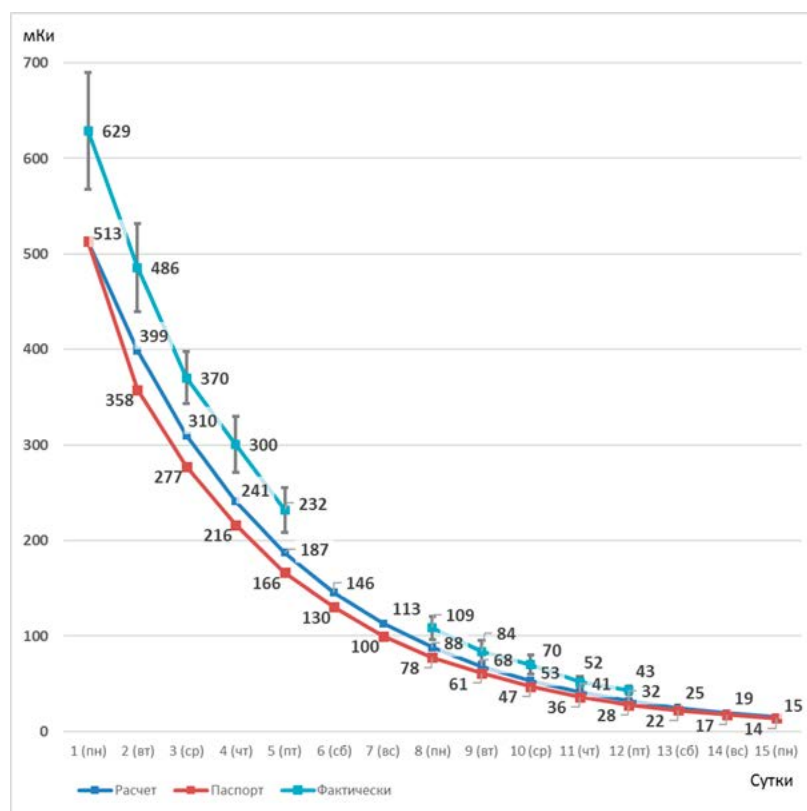


Рис. 11. Активность элюата объемом 5 мл, получаемого из генератора  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  паспортной активности 19 ГБк.

Другой важнейший генератор для РНД в кардиологии –  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ .  $^{82}\text{Rb}$  ( $T_{1/2}=76$  с) возникает при  $\beta$ -распаде  $^{82}\text{Sr}$  ( $T_{1/2}=25$  сут), производимого на циклотроне. Активность  $^{82}\text{Rb}$  сравнивается с активностью материнского  $^{82}\text{Sr}$  очень быстро, что позволяет осуществлять элюирование каждый час. Быстрый распад  $^{82}\text{Rb}$  обуславливает нецелесообразность его транспортировки к пациенту, поэтому генераторы  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  снабжены

катетером для непосредственного введения  $^{82}\text{Rb}$  пациенту через специальный инжектор. Срок службы такого генератора – 30-45 суток [57]. Несмотря на перспективность такого генератора, в настоящее время в отечественной практике он практически не востребован из-за высокой стоимости, обусловленной неоптимальной логистикой (генератор производится в США из доставляемого туда российского  $^{82}\text{Sr}$ ). Разработан отечественный генератор рубидия, но линия производства и зарядки материнским изотопом стронция до сих пор не налажена.

Говоря о генераторах, нельзя не упомянуть быстро развивающуюся в последнее время отрасль использования в ПЭТ изотопа  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2}=67.8$  мин), который может быть получен в генераторе из материнского изотопа германия  $^{68}\text{Ge}$  ( $T_{1/2}=271$  сут). Преимущества  $^{68}\text{Ga}$  заключаются в возможностях метки им множества биомолекул с помощью макроциклических хелаторов. В настоящее время этот изотоп используется для создания целого ряда РФП, и сфера его применения постоянно расширяется.

### 2.3 Детекция излучения

Для детекции  $\gamma$ -излучения традиционно используют сцинтилляционные кристаллы, более новым подходом является использование полупроводниковых детекторов. Сцинтилляционные кристаллы преобразуют  $\gamma$ -излучение в кванты (вспышки) видимого света (с длиной волны 300-700 нм), которые затем усиливаются с помощью фотоумножителей (ФЭУ), и с помощью электронного блока преобразуются в электрические сигналы. Полупроводниковые детекторы являются прямыми преобразователями  $\gamma$ -излучения в электрический ток, они изготавливаются из твердых материалов, обладающих большой плотностью и свойством электропроводности только в условиях ионизирующего излучения. Перспективными для РНД являются кадмий-теллуридные (CdTe) и кадмий-цинк-теллуридные (CZT) детекторы.

Регистрация и первичная обработка поступающих изображений распределения РФП осуществляются компьютером-консолью, в результате чего получают так называемые сырые, или первичные, изображения. Каждый пиксел такого изображения содержит число зарегистрированных фотонов (статистики счета, counts). Затем, как правило, для улучшения качества диагностических изображений и вычисления требуемых параметров выполняются дальнейшая, ручная или автоматическая, обработка и реконструкция изображений на рабочих станциях. Эти компоненты являются общими для ОЭКТ и ПЭТ, в остальном эти два метода имеют существенные различия, обусловленные свойствами используемых изотопов. Так, поскольку изотопы для ОЭКТ испускают  $\gamma$ -кванты во всех направлениях, при регистрации всех из них было бы невозможно определить местоположение источника излучения. Для решения этой проблемы используют свинцовые коллиматоры, пропускающие к кристаллу только кванты, движущиеся в определенном направлении. При ПЭТ можно обойтись без физической коллимации (3D-режим сбора данных), поскольку при акте аннигиляции пары электрон-позитрон, два  $\gamma$ -кванта направлены в противоположные стороны (под углом  $180^\circ$ ). Однако это же явление обуславливает необходимость в ПЭТ наличия блока одновременной детекции двух  $\gamma$ -квантов (коинциденции) с противоположных сторон от точки аннигиляции. По этой причине при ПЭТ используется замкнутое кольцо, состоящее из нескольких тысяч небольших детекторов, в то время как для ОЭКТ используется один, два (наиболее часто) или три плоских детектора большой площади (NaI), или же массив из CZT-детекторов (рис. 12).

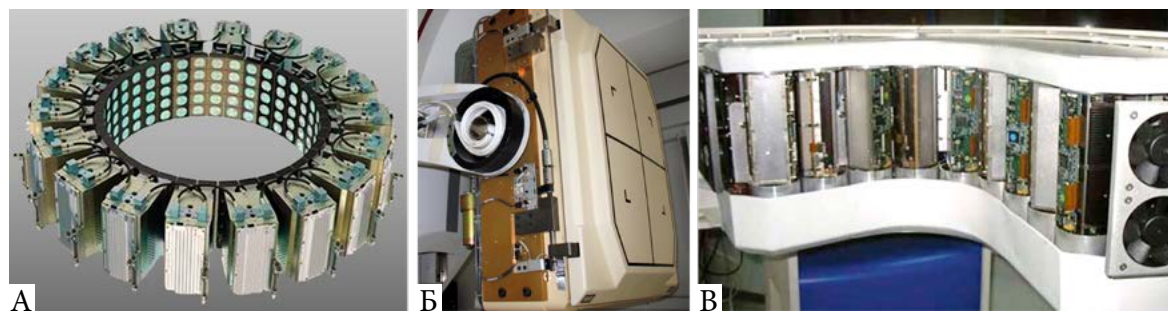


Рис. 12. Детектирующая система ПЭТ (А), ОЭКТ традиционной конструкции (Б), ОЭКТ на базе CZT-детекторов (В)

### 2.3.1 Эксплуатационные параметры детектирующих систем

Детектирующая система эмиссионных томографов призвана обеспечивать максимально возможное качество изображения распределения РФП в исследуемых объектах организма человека. Качество изображения обычно ассоциируют с его детальностью, то есть с пространственной разрешающей способностью (**пространственным разрешением**, spatial resolution). Пространственное разрешение изображения (далее – разрешение) определяется как минимальное расстояние между двумя точечными объектами, на котором они становятся различимыми друг от друга. При этом детектирующие системы состоят из нескольких компонентов, каждый из которых вносит свой вклад в итоговое разрешение, равное корню из сумм квадратов разрешений всех компонентов. Так, для детектирующих систем сцинтиграфии и ОЭКТ приняты следующие параметры разрешения, указываемые в спецификациях фирм-производителей:

- внутреннее (собственное, intrinsic) разрешение (далее –  $R_i$ ), относится к детектору (сцинтилляционному кристаллу с системой усиления сигнала)
- внешнее (геометрическое, extrinsic, geometric) разрешение (далее –  $R_g$ ), относится к коллиматору
- системное (system) разрешение ( $R_s$ ), относится к детектирующей системе в целом и рассчитывается по формуле:

$$(4.1) \quad R_s = \sqrt{R_i^2 + R_g^2}$$

В идеальных условиях разрешение  $R_s$  было бы равно размеру точки (пиксела). Однако при сцинтиграфии визуализируется не объект, а испускаемое им излучение, которое прямолинейно распространяется от объекта в виде постоянно расширяющегося пучка. Это означает, что при любом, даже максимально близком к идеалу способе детекции такого пучка, его ширина заведомо будет превышать размеры исходного объекта. В связи с этим важным понятием в радионуклидной диагностике является понятие “**сцинтиграфического изображения**”. Для точечного источника оно представляет собой не точку (резкий узкий пик интенсивного излучения, рис. 13А), а гауссово распределение интенсивности, с пиком, соответствующим координатам объекта (рис. 13Б). При этом высота этого пика (измеренная интенсивность излучения) всегда оказывается ниже истинной, а его ширина превышает размеры объекта. Форма этого распределения называется функцией рассеяния точки (point spread function, PSF). Ширина распределения на уровне половины его высоты (full width at half-maximum, FWHM) принята в качестве параметра, отражающего разрешение сцинтиграфических изображений: чем меньше ширина PSF (чем меньше FWHM), тем лучше разрешение, и тем детальнее изображение.

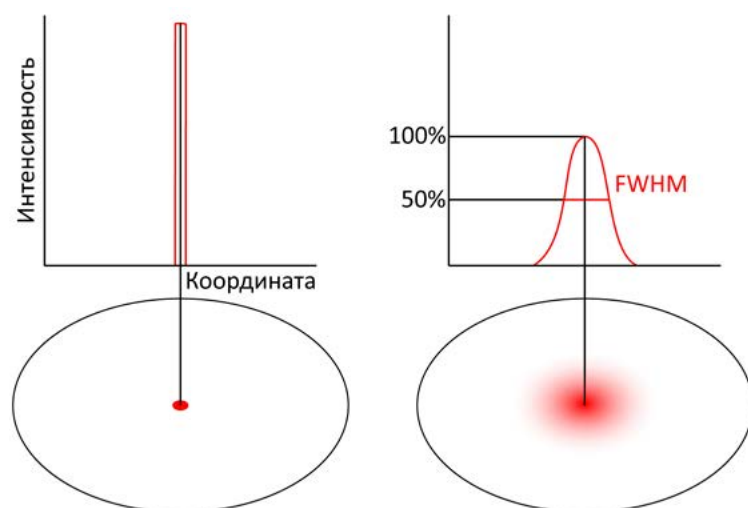


Рис. 13. А. Идеальное изображение объекта Б. Реальное скintiграфическое изображение объекта

Необходимо понимать, что системное разрешение  $R_s$  никак не связано с разрешением конечного цифрового изображения. Изображение, получаемое с детектора, можно представить в виде цифрового изображения, состоящего из любого числа пикселей. На рис. 14 приведено изображение точечного источника, полученное при использовании стандартного NaI-кристалла шириной 59 см с увеличением  $\times 1.46$ , т.е. поле зрения (FOV) составило  $40.4 \times 40.4$  см. При записи этого поля в матрицу  $1024 \times 1024$  пиксел, разрешение цифрового изображения составит  $404/1024 = 0.39$  мм, в матрицу  $128 \times 128$  –  $404/128 = 3.2$  мм. Однако в первом случае общее число пиксел будет в  $(1024 \times 1024) / (128 \times 128) = 64$  раз больше. Поскольку общее число фотонов при этом осталось постоянным, это означает, что в каждом таком пикселе статистика счета будет во столько же раз (в 64) меньше.

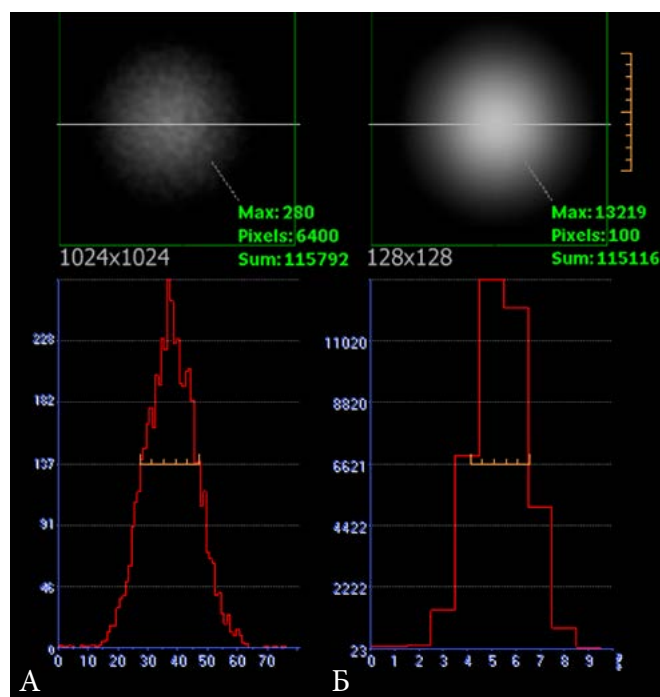


Рис. 14. Точечный источник, записанный в матрицу  $1024 \times 1024$  (А) и  $128 \times 128$  (Б). При повышении числа пиксел матрицы резко снижается число импульсов, регистрируемых каждым пикселом, что ухудшает качество реконструкций



Этот подход идентичен тому, что имеет место для цифровой фототехники. Качество фотографии в первую очередь зависит от объектива и физического размера матрицы, а число пиксел на матрице может быть различным. При этом чем их больше, тем меньше площадь каждого пиксела, тем меньше он собирает света при той же выдержке, и тем хуже в итоге получается соотношение сигнал/шум. Таким образом, “гонка мегапикселей” только ухудшает изображение. Очевидно, что их число должно быть оптимальным и соответствовать качеству других компонентов системы. Применительно к радионуклидным исследованиям это означает, что матрицу необходимо выбирать исходя из того, какая статистика счёта ожидается при том или ином исследовании. Например, при исследовании миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ на ОЭКТ традиционной конструкции скорость счёта в поле зрения обычно составляет до 2 тыс. имп/с, с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ – 3-5 тыс. имп/с, поэтому для них использование матрицы выше, чем  $64 \times 64$ , нецелесообразно (но возможно при использовании более чувствительных CZT-систем). Кроме того,  $R_s$  метода ОЭКТ составляет в лучшем случае 6-8 мм, что лишает смысла использование для таких изображений матриц с собственным разрешением  $< 3-4$  мм, поскольку такое системное разрешение в любом случае не будет достигнуто. Как видно на рис. 15, увеличение матрицы приводит к большей неравномерности изображения (из-за меньшей статистики счёта в каждом пикселе, что приводит к меньшей точности реконструкции) и ухудшению его диагностического качества в целом. При исследованиях легких с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО или костной системы с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом скорость счёта достигает 10 тыс. имп/с, поэтому использование большей матрицы в данных случаях допустимо.

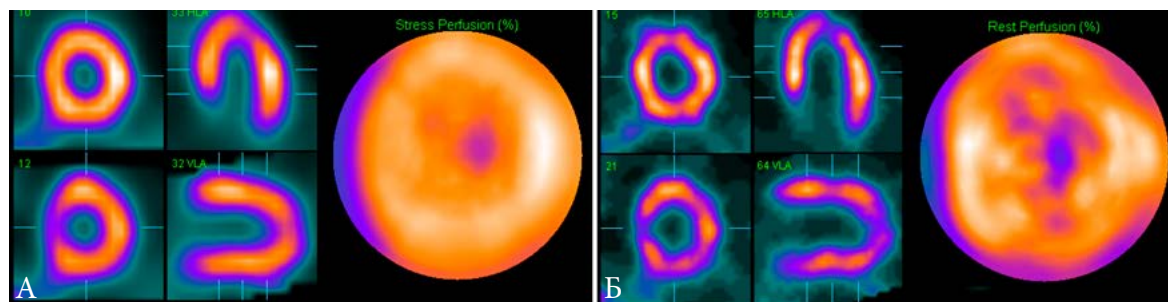


Рис. 15. Изображения, получаемые при перфузионной ОЭКТ миокарда при записи в матрицу  $64 \times 64$  (А) и  $128 \times 128$  (Б)

Ограниченное пространственное разрешение изотопных методов проявляется в значительном влиянии “эффекта частичного объема” (англ. partial volume effect). Он заключается в том, что интенсивность сигнала от объекта, занимающего часть сцинтиграфического пиксела, будет преуменьшена (рис. 16). При этом данный эффект более выражен в тех зонах, где таких частично заполненных пикселей больше, в частности, при изображении изогнутых объектов. Таким объектом, безусловно, является миокарда, и особенно апикальная часть ЛЖ, что приводит к частой визуализации снижения сигнала от этой зоны ЛЖ (рис. 15, 138).

Следует подчеркнуть, что для радионуклидной диагностики понятие пространственного разрешения не так актуально, как для анатомических методов визуализации (ЭхоКГ, КТ, МРТ). В отличие от последних, в изотопной диагностике визуализируется не орган, имеющий некие линейные размеры, а распределение в нем РФП, отражающего определенный физиологический процесс, который, очевидно, не измеряется линейкой. Намного более важным является контрастное разрешение, которое позволяет выявлять начальные нарушения в исследуемом физиологическом процессе. Радионуклидная диагностика располагает недосыга-

емым контрастным разрешением благодаря большому числу “градаций серого” в пикселе (обычно 32768) и высокой избирательности используемых РФП в визуализации требуемого органа или процесса, его четкому выделению без фона от окружающих тканей (рис. 17)

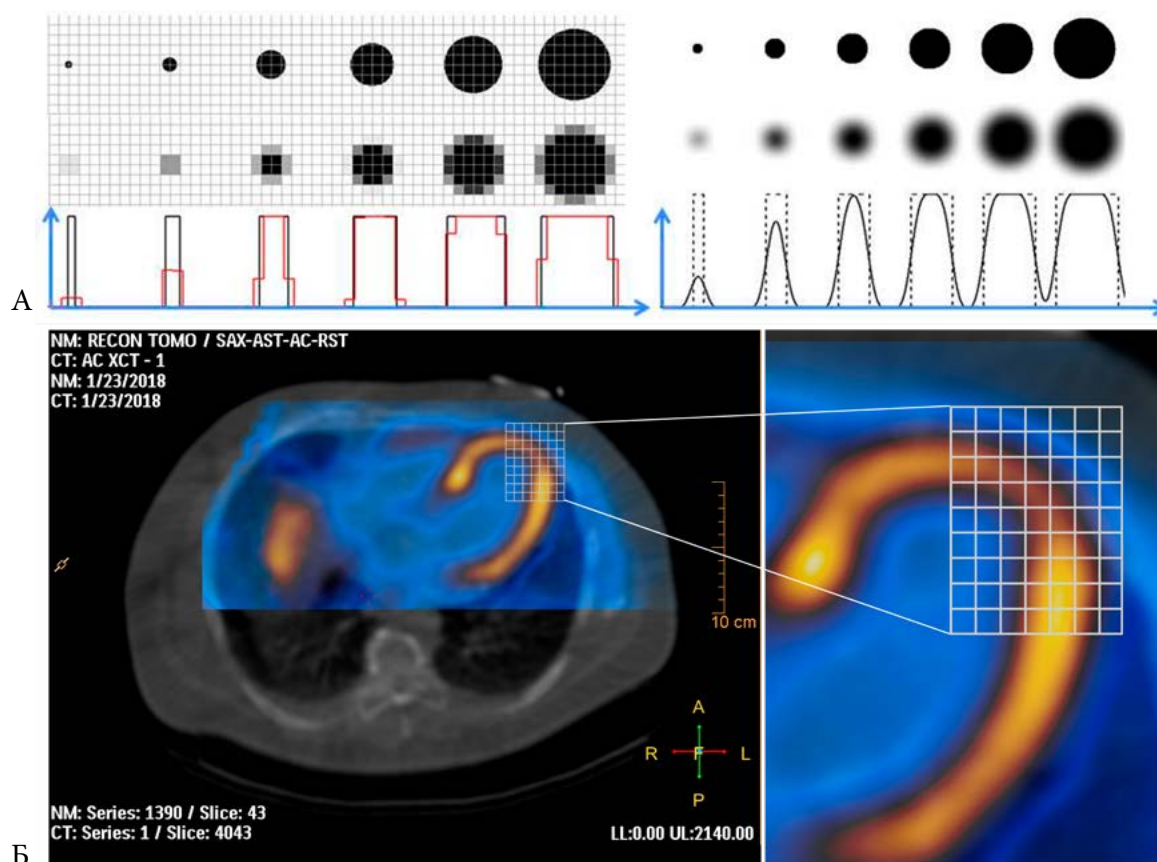


Рис. 16. Иллюстрация эффекта частичного объема. А. Интенсивность сигнала от объекта или его фрагмента (например, контура), занимающего пиксел частично, будет занижена. Кроме этого, контуры скинтиграфического изображения всегда в большей или меньшей мере сглажены. Б. Изображение миокарда при перфузионной ОЭКТ с размером пиксела 6 мм. Толщина миокарда в верхушечном сегменте может быть несколько ниже, чем в других участках, что приводит к снижению интенсивности сигнала из-за эффекта частичного объема.

Между пространственным и контрастным разрешением имеется прямая связь, которую можно проиллюстрировать на примере двух точечных источников, записанных детектором на различном удалении от них (рис. 18). На практике это означает, что удаление детектора от пациента приводит не только к ухудшению детализации изображения, но и потере чувствительности в выявлении небольших отклонений накопления РФП от нормальных значений (рис. 19). В томографическом режиме недостаточное приближение детекторов может привести к значительному ухудшению качества изображений. Применительно к перфузионной ОЭКТ миокарда это выражается в ошибочном определении площади дефектов перфузии, занижении объемных показателей ЛЖ, завышении ФВ ЛЖ (рис. 20).

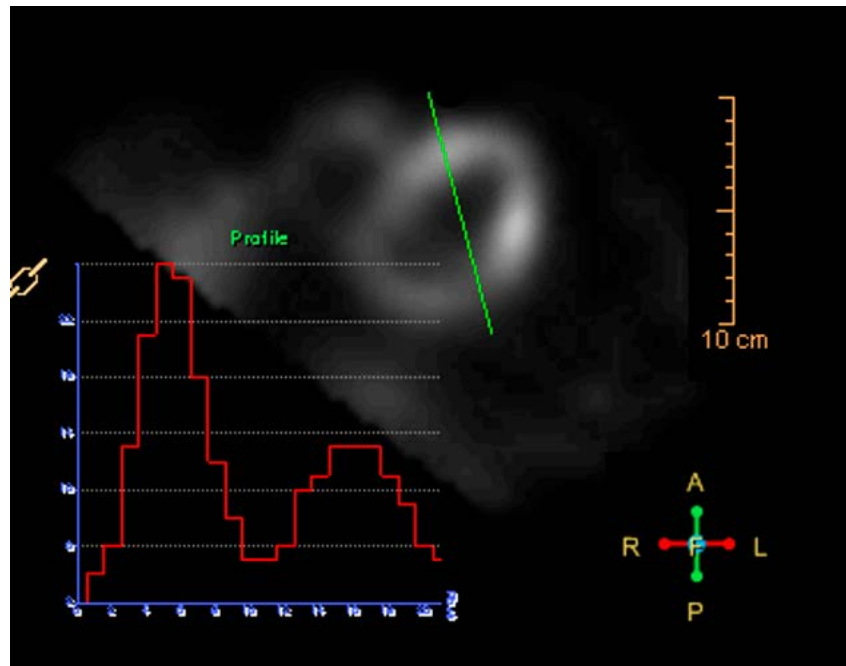


Рис. 17. Контрастная разрешающая способность перфузионной ОЭКТ миокарда. Соотношение интенсивности сигнала от нормального миокарда к фону (полости ЛЖ) составляет 5.2/1, миокарда с интрамуральным повреждением – 2.5/1

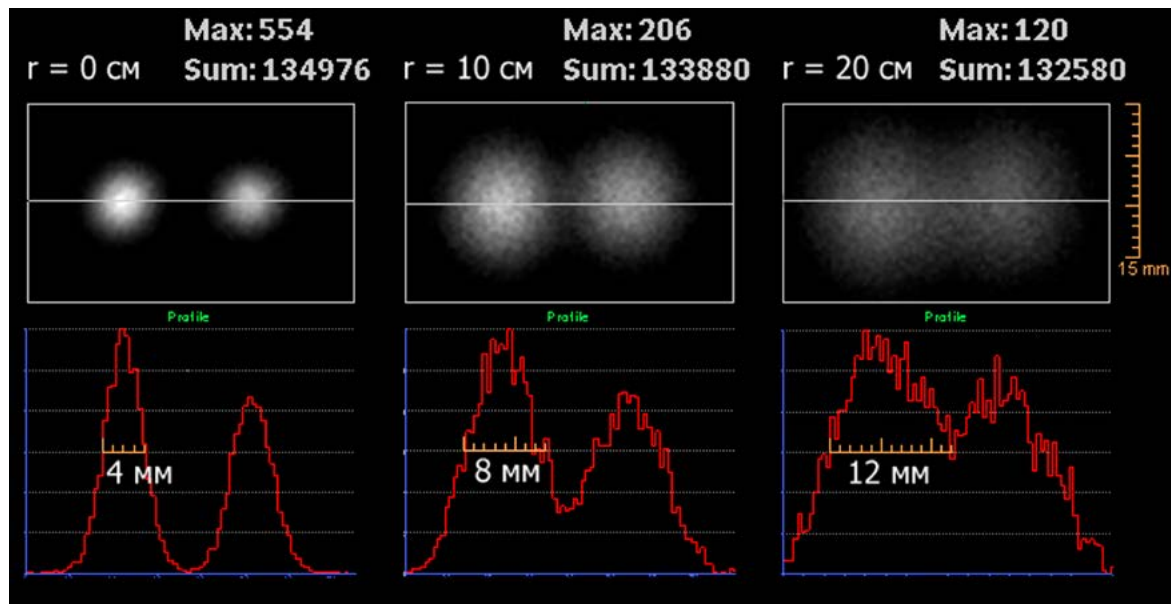


Рис. 18. Ухудшение пространственного и контрастного разрешения при удалении детектора, обусловленное в основном влиянием коллиматора (см. раздел 2.3.4)



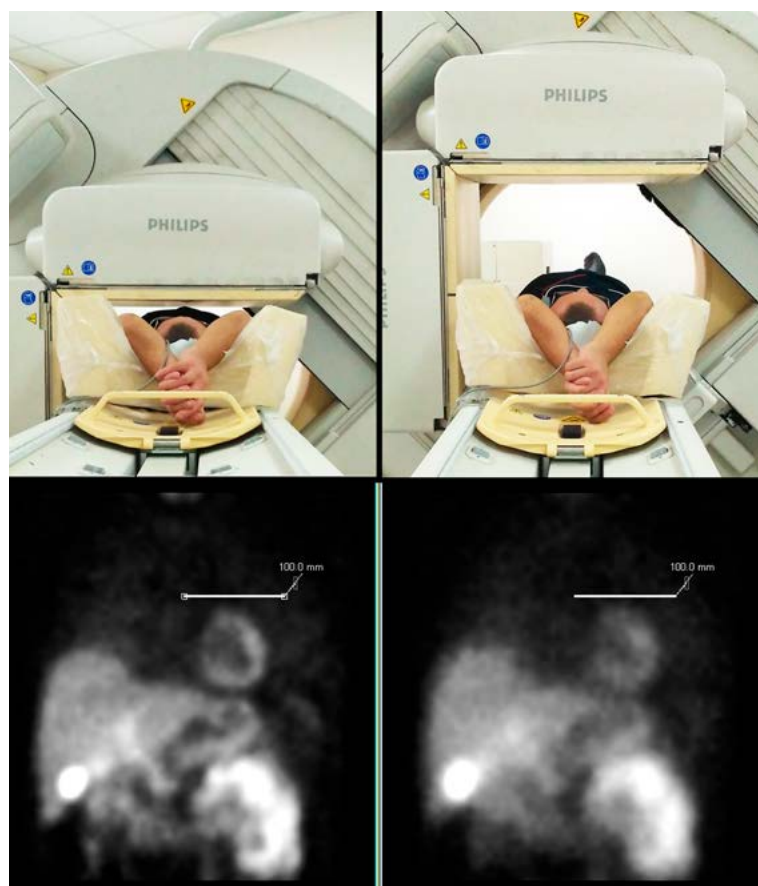


Рис. 19. Ухудшение детализации планарного скintiграфического изображения с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ при недостаточном приближении детектора к пациенту

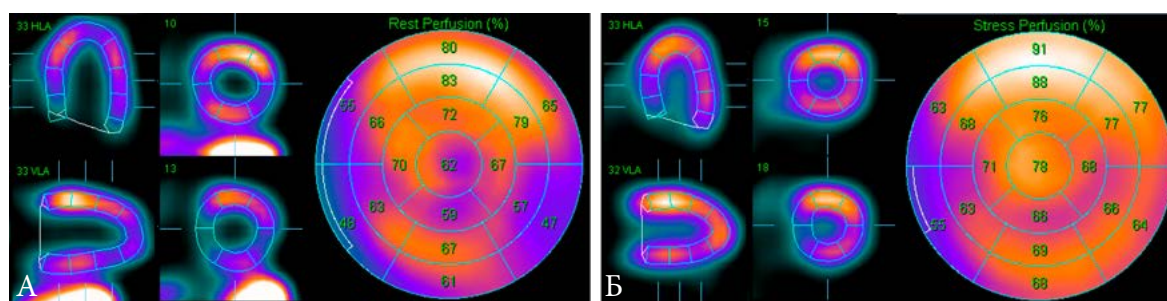


Рис. 20. Изображения миокарда пациента К., полученные в покое (А) и после нагрузочной пробы (Б). Исследование в покое выполнено с близким расположением детекторов, определяется необратимый дефект перфузии (интрамуральный ПИКС). После нагрузки исследование случайно выполнено с неправильной орбитой вращения детекторов. Результат – замыливание дефекта перфузии и недиагностический результат исследования. Еще одним побочным эффектом неправильной записи стало ошибочное занижение объема полости ЛЖ (КДО – 66 мл в покое, 41 мл после нагрузки) и завышение ФВ (64% в покое, 73% после нагрузки)

*NB! При любом скintiграфическом исследовании для получения изображений высокого качества необходимо максимально приближать детектор к пациенту.*

Далее, как следует из рис. 13, скintiграфическое изображение излучения от точечного источника фактически является распределением вероятности. Это означает, что форма распределения становится достаточно предсказуемой только при достаточно высокой статистике счета фотонов. То есть, статистика счета напрямую влияет на

точность детекции, и, как следствие, на разрешение изображения. Это легко продемонстрировать на примере точечного фантома (рис. 21):

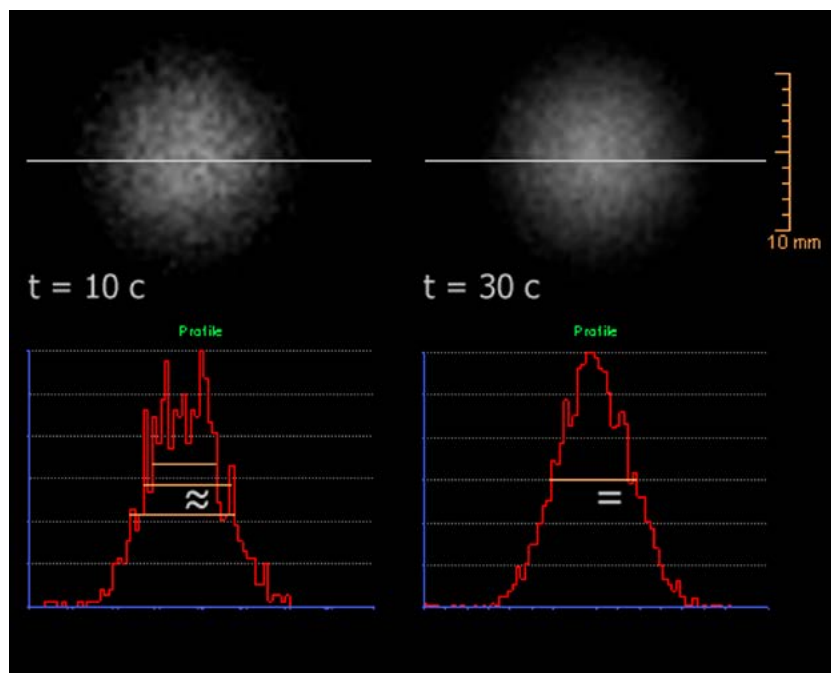


Рис. 21. Улучшение точности измерения пространственных параметров точечного источника при увеличении статистики счета импульсов

Таким образом, вторым важнейшим параметром детектирующей системы является **чувствительность**, то есть число зарегистрированных квантов излучения, испускаемых источником в пересчете на его активность (единица измерения – имп/мин/мкКи, англ.  $\text{срм}/\mu\text{Ci}$ ). Доля зарегистрированных квантов от общего числа испущенных называется **эффективностью**, это понятие чаще применяют по отношению к коллиматорам (поскольку эффективность современных кристаллов близка к 100%). Чувствительность коллиматора на практике выражается в  $\text{срм}/\mu\text{Ci}$  (число квантов/(мин·мкКи)). Например, при записи сигнала от точечного источника (капли раствора  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата) активностью  $42\text{МБк}=1.135\text{мКи}=1135\text{мкКи}$  в течение 30 с системой зафиксировано 115792 импульса (см. рис. 14). Следовательно, чувствительность коллиматора (и системы в целом) составляет  $115792/(0.5 \cdot 1135) = 204 \text{ срм}/\mu\text{Ci}$ . При этом  $1\text{мкКи} = 37000 \text{ Бк}$  (распадов/с) =  $2.22 \times 10^6$  распадов/мин. С учетом того, что сцинтилляционный кристалл, в отличие от гамма-счетчика, плоский и находится от источника только с одной стороны, общее число распадов нужно разделить на 2. Тогда эффективность коллиматора составит  $204/1.11 \times 10^6 = 1.84 \times 10^{-4} = 0.018\%$ .

Как видим, эффективность современного коллиматора чрезвычайно мала: в статистике счета изображения участвуют ничтожные доли процента от числа всех испускаемых  $\gamma$ -квантов. Несмотря на то, что методы радионуклидной диагностики даже на нынешнем этапе развития оказываются крайне чувствительны в визуализации нарушений изучаемых процессов, низкая статистика счета ОЭКТ-систем является значимой проблемой, которую можно решить только двумя способами: увеличением времени сбора данных и уменьшением матрицы изображения (увеличением размера цифрового пиксела).

Наконец, третьим важнейшим параметром детектирующей системы является **однородность поля**, то есть постоянство чувствительности и разрешающей способности

в каждой точке детектора. При классической конструкции детектирующей системы с сотовым расположением ФЭУ источником внутренней неоднородности поля (intrinsic field) в основном являются неточные настройки усиления ФЭУ, требующие соответствующей калибровки (рис. 22).

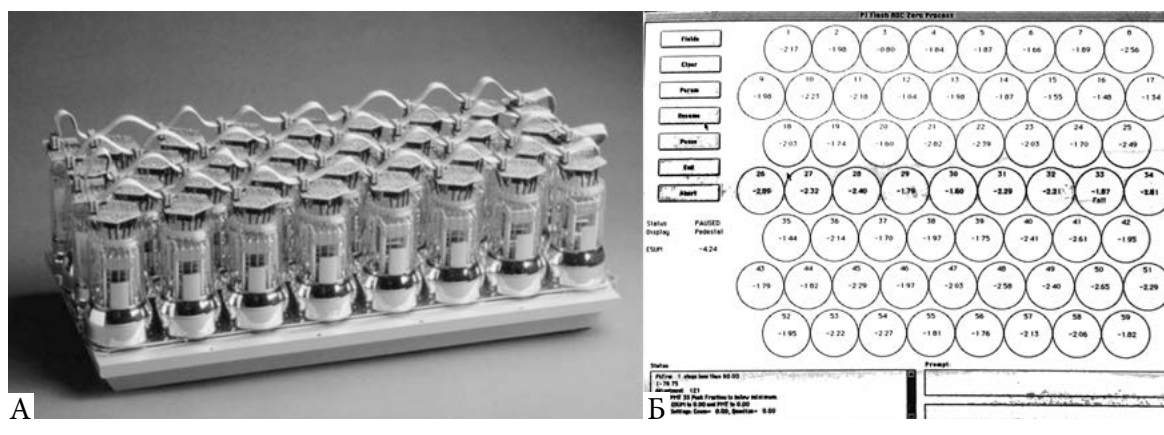


Рис. 22. А. Внешний вид массива ФЭУ на кристалле NaI. Б. Программа подстройки коэффициентов усиления ФЭУ ОЭКТ Siemens e.Cam (1998)

## 2.3.2 Виды взаимодействия излучения с веществом

На практике при детекции  $\gamma$ -излучения от диагностических изотопов, энергия фотонов не в точности соответствует приведенным выше значениям (511 кэВ для ПЭТ-изотопов и данным табл. 1 для изотопов для сцинтиграфии). Как правило, в РНД имеют дело с энергетическим спектром излучения, в рамках которого имеется диагностический фотопик (пик полного поглощения), имеющий определенную ширину (рис. 23-25) и требующий его выделения с помощью **окна дискриминатора** шириной 15-20%.

Такая форма спектра энергий детектируемого излучения обусловлена тем, что  $\gamma$ -лучи, испускаемые введенным в организм изотопом, взаимодействуют с тканями пациента и материалом детекторов (сцинтилляторов). При этом в первом случае исходная энергия излучения изменяется, во втором – полностью теряется. Существует три основных типа такого взаимодействия: фотоэлектрический эффект, Комптоновское (некогерентное) рассеяние и образование пар электрон-позитрон (рис. 26). Вероятность возникновения того или иного типа взаимодействия зависит от энергии фотона и атомного номера ( $Z$ ) облучаемого вещества (рис. 27).

Помимо этого,  $\gamma$ -излучению свойственен эффект **когерентного (классического) рассеяния**, при котором меняется лишь направление излучения без изменения его энергии. Вклад когерентного рассеяния уменьшается по мере увеличения энергии излучения: так, для  $^{201}\text{Tl}$  ( $E_0=72\text{кэВ}$ ) он составляет 11.6% от общего ослабления излучения, а для позитрон-излучающих изотопов ( $E_0=511\text{кэВ}$ ) – 7.0% [58].

**Фотоэффект** (фотоэлектрическое поглощение) возникает при взаимодействии фотона и электрона внутренней оболочки атома облучаемого вещества, в результате чего фотон выбивает электрон (он называется фотоэлектроном) и передает ему свою энергию. Вакантное место электрона замещается электроном из внешней оболочки, в результате этого перехода возникает квант характеристического рентгеновского излучения. Как следует из рис. 27, фотоэффект является преобладающим процессом передачи энергии при прохождении квантов низкой энергии через поглотитель, имеющий относительно большой атомный номер, например, материал детекторов (NaI) и коллиматоров (Pb). В результате фотоэффекта в детекторе, фотопик имеет колоко-

лообразную форму, имеющую Гауссовское распределение. При этом положение центра фотопика соответствует первоначальной энергии  $\gamma$ -излучения. Ширина фотопика (диапазон энергий торможения потока фотонов) является внутренним свойством сцинтиллятора, и фактически означает точность, с которой детектор фиксирует потерю энергии фотоном. Ширина фотопика на уровне половины его высоты (Full Width at Half-Maximum, FWHM) называется энергетическим разрешением сцинтиллятора. Например, у сцинтиллятора NaI FWHM для точечного источника составляет 5-9% от энергии  $\gamma$ -излучения. Уменьшение этого значения является важной технической задачей в медицинской физике, поскольку оно влияет на итоговую разрешающую способность метода. В результате фотоэффекта в свинцовом коллиматоре может возникать дополнительный пик в рентгеновском спектре (74-90 кэВ).

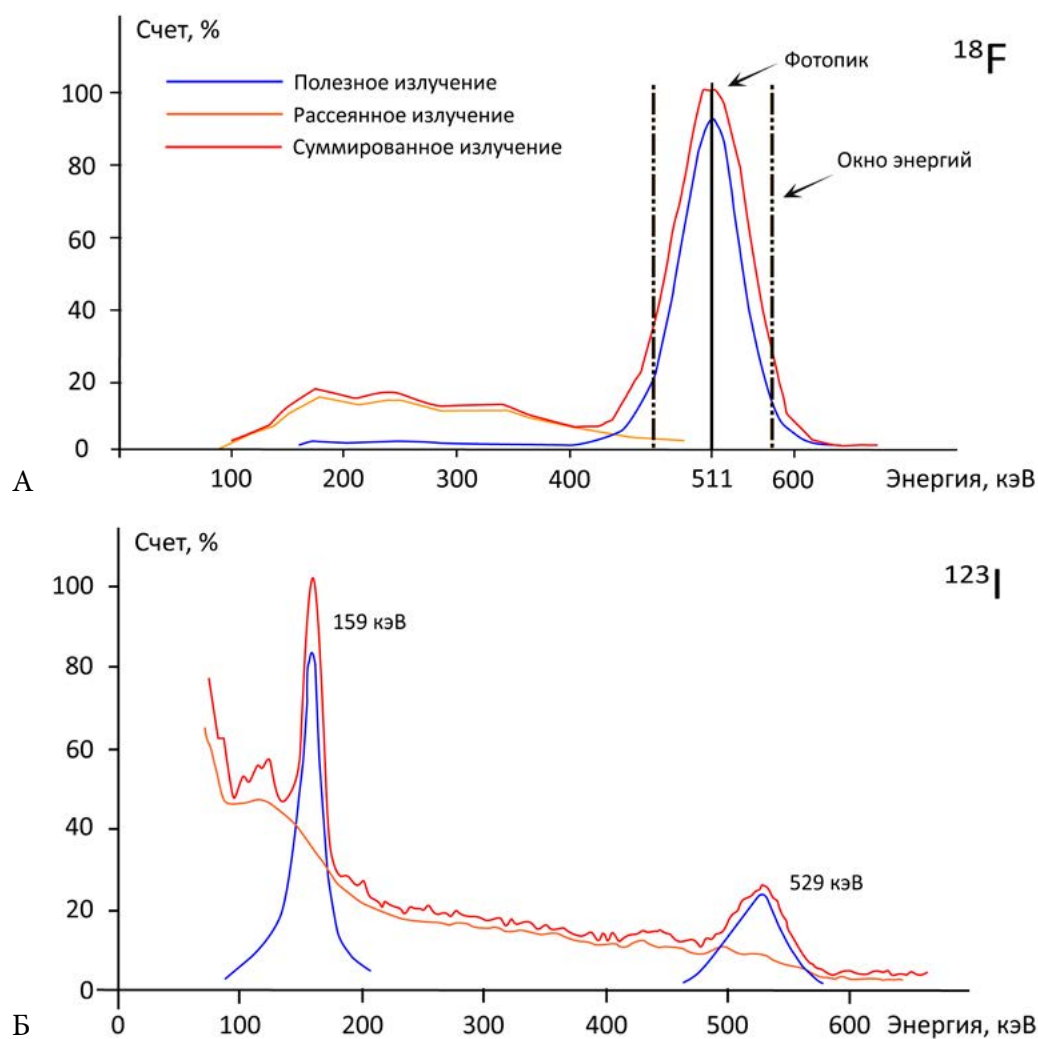


Рис. 23. Характерный вид спектра энергий излучения на примере изотопов для ПЭТ (фотопик 511 кэВ, А) и  $^{123}\text{I}$  (фотопик 159 кэВ с дополнительным высокоэнергетическим компонентом, Б)



# ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

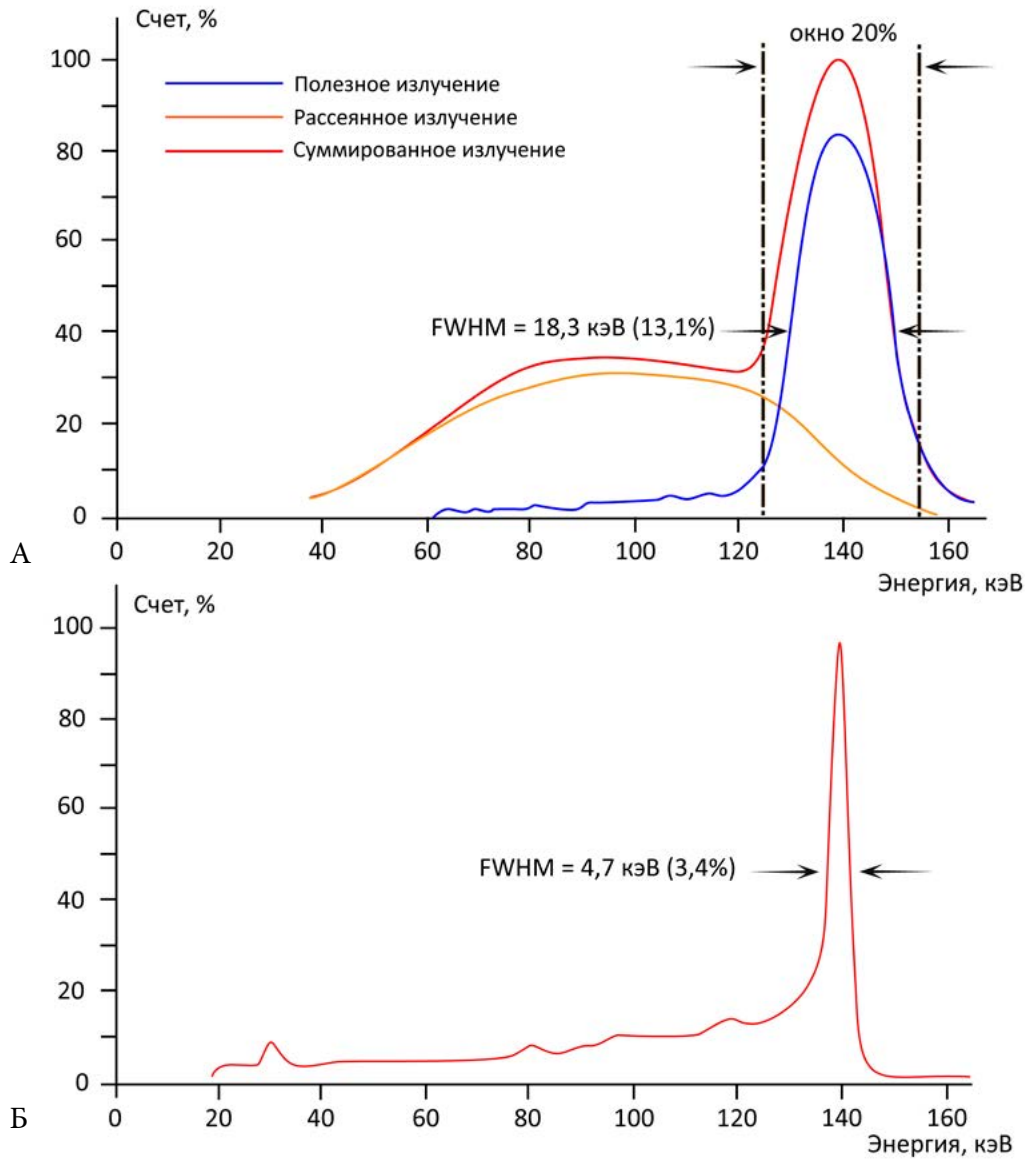


Рис. 24. Спектры энергий излучения  $^{99m}\text{Tc}$ . А. С использованием кристалла NaI. Б. С использованием CZT-детектора, отличающегося низким уровнем детекции рассеянного излучения и лучшим энергетическим разрешением

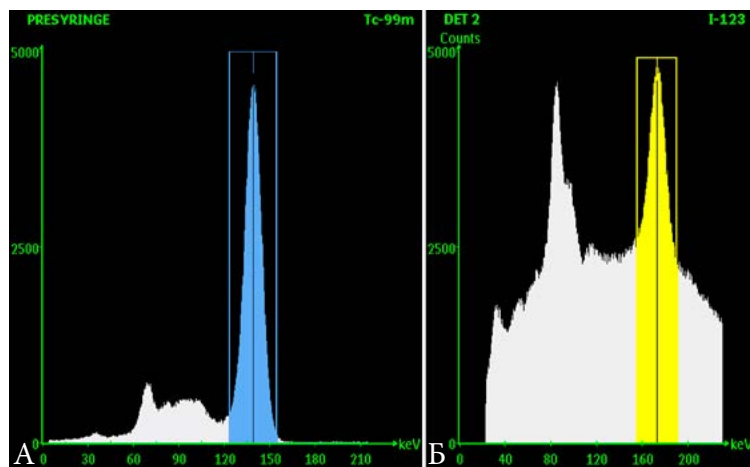


Рис. 25. Спектры энергий излучения, получаемые в практике с помощью детектора классической конструкции с NaI-кристаллом и массивом ФЭУ. А. Точечный источник с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ активностью 1 мКи. Б. Пациент с введенным  $^{123}\text{I}$ -МИБИ активностью 4 мКи. Отмечается большой вклад рассеянного излучения, в том числе пик обратного рассеяния в районе 80 кэВ.

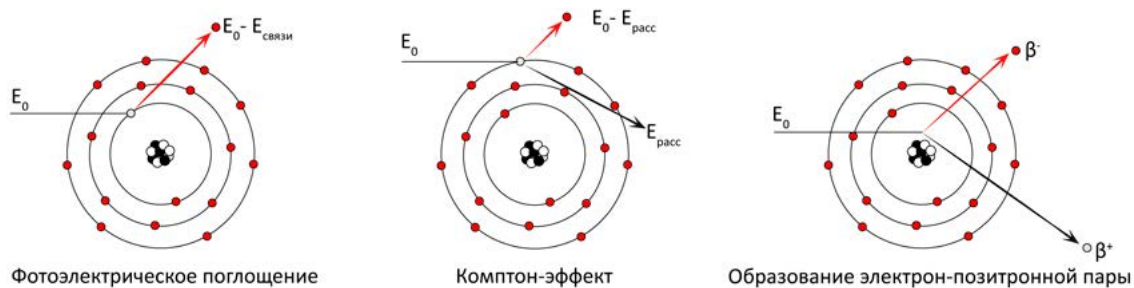


Рис. 26. Основные типы взаимодействия излучения с веществом: фотоэффект, Комптон-эффект и образование пар электрон-позитрон.

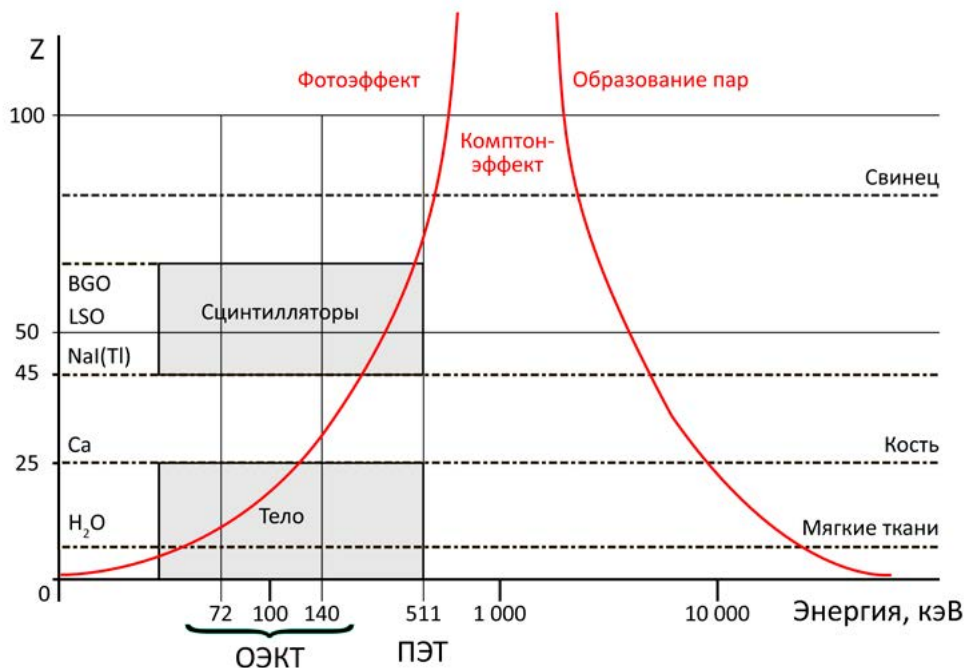


Рис. 27. Определяющие типы взаимодействия излучения с веществом в зависимости от атомного номера ( $Z$ ) вещества и энергии излучения (кэВ). Комптон-эффект вносит основной вклад в практической РНД, поскольку организм человека в основном состоит из воды ( $Z_{\text{eff}}=7.9$ ), а энергии фотонов находятся в диапазоне 30-511 кэВ.

**Комптоновское рассеяние** – передача части энергии фотона электрону внешней оболочки атома облучаемого вещества. В результате, такой электрон покидает атом (он называется электроном отдачи), а фотон теряет часть энергии и отклоняется от первоначального направления. При этом потеря энергии пропорциональна углу отклонения и исходному значению энергии (табл. 3).

Табл. 3. Энергии рассеянных фотонов при различных углах отклонения

|              | Изотоп            | Угол отклонения |     |     |     |      |
|--------------|-------------------|-----------------|-----|-----|-----|------|
|              |                   | $E_0$           | 30° | 60° | 90° | 180° |
| Энергия, кэВ | $^{201}\text{Tl}$ | 72              | 71  | 67  | 63  | 56   |
|              | $^{99\text{mTc}}$ | 140             | 135 | 123 | 110 | 90   |
|              | $^{18\text{F}}$   | 511             | 451 | 341 | 256 | 170  |

При этом, в частности, в спектре может появиться пик обратного рассеяния (backscatter peak) от частиц, отклонившихся на  $180^\circ$ . Такие частицы возникают при отражении от объектов, окружающих детектор под углом близким к  $180^\circ$  (например, стол пациента, коллиматор или корпуса ФЭУ), затем они попадают в детектор и вызывают фотоэффект. Комптон-эффект в самом детекторе приводит к появлению широкого пика в диапазоне 0-50 кэВ, при этом склон пика на 50 кэВ носит название Комптоновского края. Если же в результате Комптон-эффекта в детекторе рассеянный фотон вышел за его пределы, то это приводит к появлению дополнительного пика, который для кристалла NaI находится на 28 КэВ ниже фотопика (такую энергию имеет электронный переход между электронными оболочками атома йода). В частности, для  $^{99m}\text{Tc}$  такой пик (iodine escape peak) находится на  $140-28=112$  кэВ.

Однако наибольшая доля Комптон-эффекта приходится на рассеяние фотонов в теле пациента. С практической точки зрения это означает появление широкого низкоэнергетического спектра, который, в том числе, накладывается на диагностический фотопик (см. рис. 25Б). При этом вклад рассеянного излучения оказывается довольно высоким, и это является еще одной причиной низкой итоговой разрешающей способности метода, поскольку рассеянное излучение не отражает истинное местоположение объекта и “загрязняет” изображение, снижая соотношение сигнал-шум, контрастность и чувствительность изображения. В наибольшей мере этой проблеме подвержены изотопы с низкими энергиями, поскольку, как следует из табл. 3, их рассеянное излучение даже при значительном его отклонении все еще может попасть в стандартное 20%-ное окно дискриминатора.

Еще одним источником “загрязнения” изображения, как уже упоминалось, может быть наличие у изотопа высокоэнергетического компонента, который способен пенетрировать септы LE-коллиматоров. В частности, в спектре  $^{123}\text{I}$ , помимо диагностического пика на 159 кэВ (83%), присутствует высокоэнергетический компонент (2.87% фотонов выше 400 кэВ, включая 1.28%-пик на 529 кэВ). Исследования на фантомах указывают на то, что по этой причине соотношение сердце/средостение (Н/М), являющееся важным прогностическим параметром, при использовании LE-коллиматоров оказывается заниженным, составляя лишь  $\approx 78\%$  от истинного [59]. По этой же причине не удается получить изображения хорошего качества с применением таллия-199, имеющего сразу несколько высокоэнергетических пиков (208 кэВ – 12,8%, 247 кэВ – 9,2%, 334 кэВ – 1,6%, 455 кэВ – 12,3%), пенетрирующих септы коллиматора.

**Образование пары электрон-позитрон** может возникнуть при прохождении фотона рядом с ядром атома облучаемого вещества. Как следует из закона  $E=mc^2$ , это возможно только при энергии фотона более  $2 \times 511 = 1022$  кэВ, т.е. в диагностической РНД этот эффект маловероятен.

Таким образом, часть фотонов, испускаемых изотопом, не достигает детектора по причине фотоэлектрического поглощения или отклонения из-за когерентного или Комптоновского рассеяния. Суммарная потеря излучения называется ослаблением (затуханием, англ. attenuation). Величина этой потери выражается массовым коэффициентом ослабления  $\mu_m$ , он зависит от энергии излучения  $E$  и плотности объекта  $\rho$ . На рис. 28 представлена зависимость  $\mu_m$  от энергии фотонов для свинца ( $\rho=11.34$  г/см<sup>3</sup>).

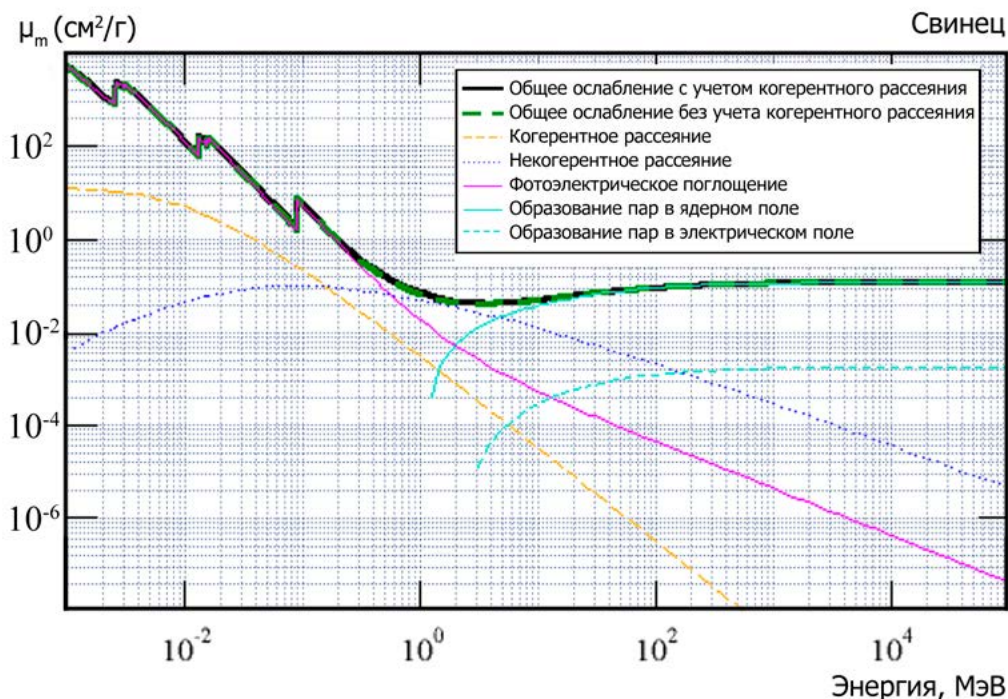


Рис. 28. Зависимость коэффициента ослабления  $\mu_m$  от энергии фотонов для свинца.

На практике пользуются линейным коэффициентом ослабления  $\mu$ :

$$(5.1) \quad \mu = \mu_m \rho = \frac{\ln 2}{HVL}$$

, где  $HVL$  – толщина слоя материала, поглощающего 50% фотонов (слой половинного ослабления,  $\rho$  – плотность материала. Тогда:

$$(5.2) \quad C = C_0 \cdot e^{-\mu s}$$

, где  $C$  – число квантов, оставшееся от исходного числа  $C_0$  после прохождения через слой материала толщиной  $s$ .

Табл. 4. Массовые, линейные коэффициенты ослабления (с учетом когерентного рассеяния) и толщины слоя половинного ослабления энергии различных изотопов мягкими тканями, костной тканью и свинцовой защитой [58]. Плотности даны согласно ICRU Report 44, 1989.

| Изотоп            | $E_0$ ,<br>кэВ | Свинец<br>( $\rho=11.34 \text{ г/см}^3$ ) |                          |            | Костная ткань<br>( $\rho=1.92 \text{ г/см}^3$ ) |                          |            | Мягкие ткани<br>( $\rho=1.06 \text{ г/см}^3$ ) |                          |            |
|-------------------|----------------|---|--------------------------|------------|---|--------------------------|------------|--|--------------------------|------------|
|                   |                | $\mu_m$ ,<br>см <sup>2</sup> /г           | $\mu$ , см <sup>-1</sup> | HVL,<br>см | $\mu_m$ ,<br>см <sup>2</sup> /г                 | $\mu$ , см <sup>-1</sup> | HVL,<br>см | $\mu_m$ ,<br>см <sup>2</sup> /г                | $\mu$ , см <sup>-1</sup> | HVL,<br>см |
| <sup>201</sup> Tl | 72             | 3.15                                      | 35.7                     | 0.019      | 0.25  | 0.48                     | 1.45       | 0.19   | 0.20                     | 3.45       |
| <sup>99m</sup> Tc | 140.5          | 2.37                                      | 26.9                     | 0.026      | 0.15  | 0.29                     | 2.36       | 0.15   | 0.15                     | 4.55       |
| <sup>131</sup> I  | 364            | 0.28                                      | 3.10                     | 0.22       | 0.10  | 0.20                     | 3.50       | 0.11   | 0.11                     | 6.35       |
| <sup>123</sup> I  | 159            | 1.74                                      | 19.8                     | 0.035      | 0.14  | 0.28                     | 2.50       | 0.15   | 0.15                     | 4.73       |
|                   | 529            | 0.15                                      | 1.70                     | 0.41       | 0.09  | 0.17                     | 4.10       | 0.09   | 0.09                     | 7.40       |
| ПЭТ-<br>ИЗОТОПЫ   | 511            | 0.16                                      | 1.80                     | 0.39       | 0.09  | 0.17                     | 4.04       | 0.10   | 0.10                     | 7.29       |



## 2.3.3 Сцинтилляторы

Сцинтилляцией называют процесс люминесценции, при котором ионизирующее излучение при взаимодействии с веществом (сцинтиллятором) переводит его молекулы в возбужденное состояние, при этом энергия заряженной частицы преобразуется в энергию перехода электронов вещества на более высокие энергетические уровни, после чего они возвращаются в исходное состояние с высвобождением фотонов.

Оптимальный сцинтиллятор для регистрации  $\gamma$ -излучения должен обладать следующими характеристиками:

- высоким **световыходом** ( $N$ , единица измерения – число фотонов/эВ), то есть эффективным преобразованием энергии входного излучения в фотоны либо видимого спектра, либо близкого к ультрафиолетовому
- высокой **плотностью** ( $\rho$ ) и высоким **эффективным атомным номером** ( $Z_{\text{eff}}$ ), что означает высокую эффективность регистрации при небольшой толщине кристалла, и в целом связано с высокой **эффективностью фотопика** (фотофракцией, PE, %), то есть отношением числа  $\gamma$ -квантов, полностью потерявших энергию и образующих фотопик, к общему числу зарегистрированных квантов (включая рассеянные)
- низким **временем высвечивания** (decay time,  $\tau$ , нс), то есть максимально быстрым переходом от возбужденного состояния к невозбужденному с высвобождением фотона
- оптимальным спектром длины волн высвечивания (высвобождаемых фотонов), соответствующим спектру чувствительности ФЭУ. В Табл. 6 приведены значения длины излучаемой волны при максимуме эмиссии ( $\lambda$ , нм)
- высоким **энергетическим разрешением** (т.е. низкой шириной фотопика,  $\Delta E$ , %), обычно измеряемым для  $^{137}\text{Cs}$  (фотопик – 662 кэВ). Однако  $\Delta E$ , как правило, увеличивается при низких энергиях. При  $E=140$  кэВ для большинства сцинтилляторов  $\Delta E$  составляет 15-25%, приемлемые значения  $\Delta E$  демонстрируют лишь NaI(Tl) (8.5%), CsI(Na) (9.5%), LaBr<sub>3</sub> (5.8%), лучше всего себя показывают полупроводниковые детекторы (CZT – 3.4%, Ge(Li) – 0.42%)
- линейной зависимостью числа высвобождаемых фотонов от энергии входного излучения
- коэффициентом преломления, близким к стеклу, высокой светопрозрачностью (это необходимо для эффективной передачи фотонов на фотокатод ФЭУ)
- невысокой стоимостью выращивания, механической прочностью, негигроскопичностью, отсутствием собственной радиоактивности

Общую пригодность материала сцинтиллятора ( $\eta$ ) для диагностических задач можно выразить следующей пропорцией:

$$(6.1) \quad \eta \sim \rho^2 \sqrt{N} / \tau$$

Самым распространенным и во многом оптимальным сцинтиллятором на сегодняшний день остается монокристаллический йодистый натрий, активированный таллием NaI(Tl). Им до сих пор комплектуется большинство ОЭКТ-систем традиционной конструкции. Он отличается хорошим энергетическим разрешением, высоким световыходом при комнатной температуре, спектр его люминесценции хорошо согласуется со спектральной чувствительностью бищелочных фотокатодов ФЭУ, он прозрачен и прост в производстве. Средняя величина световыхода 38 фотонов/кэВ означает, что, к примеру, один  $\gamma$ -квант  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (с энергией 140 кэВ) вызовет высвобождение в кристалле 5300 фотонов. ~66% из них достигнут фотокатода ФЭУ, где 15-25% из них преобразуются в фотоэлектроны и в дальнейшем будут усилены. Недостатком NaI(Tl) является гигроскопичность (что требует герметичной упаковки кристаллов в алюминиевую

фольгу), при перепадах температуры и влажности возможно смещение фотопика, увеличение времени высвечивания и ухудшение его собственного разрешения в результате возникновения неоднородности светового выхода (см. рис. 42Б). Как правило, кристаллы NaI выпускают в двух вариантах толщины, при этом у кристалла 5/8" выше эффективность детекции, но хуже разрешающая способность. В табл. 5 приведены типичные характеристики промышленных кристаллов NaI, поставляемых для ОЭКТ-систем (на примере ОЭК-томографа Symbia S/T, 2010).

Табл. 5. Параметры промышленных кристаллов NaI

| Толщина кристалла (дюймы, мм)              | 3/8" (9.5 мм)  |      | 5/8" (15.9 мм) |      |
|--|----------------|------|----------------|------|
| Размеры кристалла                          | 53.3 × 38.7 см |      |                |      |
| Зона                                       | CFOV           | UFOV | CFOV           | UFOV |
| Внутреннее пространственное разрешение, мм |                |      |                |      |
| FWHM (R.)                                  | 3.8            | 3.9  | 4.5            | 4.6  |
| Внутренняя пространственная линейность, мм |                |      |                |      |
| Дифференциальная                           | 0.2            |      |                |      |
| Абсолютная                                 | 0.4            | 0.7  | 0.5            | 1.0  |
| Внутреннее энергетическое разрешение, %    |                |      |                |      |
| FWHM                                       | 9.9            |      |                |      |
| Внутренняя однородность поля, %            |                |      |                |      |
| Дифференциальная                           | 2.5            | 2.7  | 2.5            | 2.7  |
| Интегральная                               | 2.9            | 3.7  | 2.9            | 3.7  |

Монокристалл CsI(Tl) негигроскопичен, пластичен, что позволяет создавать детекторы разных форм и размеров. Его недостатком является максимум эмиссии на 550 нм, что требует применения мультищелочного фотокатода ФЭУ, а также большое время высвечивания. CsI(Na) (активированный натрием) имеет более приемлемый спектр люминесценции, меньшее время высвечивания, но высокий уровень послесвечения и несколько худшее энергетическое разрешение и световыход.

BGO – один из основных сцинтилляторов в современной ПЭТ. Его достоинства – большая плотность, что означает большую эффективность регистрации фотонов при той же толщине кристалла, а также хорошие механические свойства. При схожем времени высвечивания, BGO имеет более высокое быстродействие, чем NaI(Tl), за счет очень малого послесвечения. Его недостатки – спектр люминесценции 480 нм (что несколько правее, чем пик чувствительности бищелочного фотокатода ФЭУ), высокий коэффициент преломления, высокие требования к качеству изготовления кристалла (подвержен образованию воздушных пузырьков), низкий световыход, зависящий от температуры, относительно низкое энергетическое разрешение, зависящее от размера кристалла, собственная радиоактивность.

GSO – относительно универсальный сцинтиллятор с хорошими механическими свойствами, хорошим энергетическим разрешением, без собственной радиоактивности, быстрее, чем BGO, но с таким же низким световыходом.

LSO – запатентованный Siemens плотный сцинтиллятор с быстрым высвечиванием и приемлемым световыходом. LYSO – относительно новый сцинтиллятор большой плотности с универсальными характеристиками, относительно недорогой в производстве. Оба имеют недостатки – хрупкость и наличие собственной радиоактивности из-за содержания в составе изотопа  $^{176}\text{Lu}$ . Эти сцинтилляторы оптимальны для измерения TOF (технология time-of-flight, учитывающая не только коинциденцию гамма-квантов, испускаемых в противоположные стороны после аннигиляции, но и те минимальные различия во времени, с которыми каждый из них достиг своего кристалла, что приводит к улучшению детекции координат события и

улучшению разрешающей способности и соотношения сигнал/шум в ПЭТ).

YAP был впервые получен в 1973 году, это быстрый сцинтиллятор, имеющий, однако, невысокую плотность и очень низкую фотофракцию. Замещение иттрия более тяжелым лютецием привело к появлению LuAP с намного более высокой плотностью, но меньшим световыходом и энергетическим разрешением. Потенциал этого сцинтиллятора сдерживают технические проблемы его выращивания, связанные со стабилизацией ортоалюмината лютеция. В настоящее время продолжают попытки обойти это ограничение путем добавления в ортоалюминат иттрия и гадолиния в различных пропорциях.

Группа сцинтилляционных кристаллов  $\text{LaBr}_3$  и  $\text{LaCl}_3$  при высоком световыходе с низким температурным коэффициентом, обладают очень высоким энергетическим разрешением и коротким временем высвечивания. Однако эти кристаллы дороги в производстве, имеют сильную анизотропию температурного коэффициента линейного расширения, а также имеют собственную радиоактивность, обусловленную наличием нестабильного изотопа  $^{138}\text{La}$  и загрязнением  $^{227}\text{Ac}$ .

GAGG – новый универсальный сцинтиллятор с сбалансированными характеристиками (кроме неоптимального спектра люминесценции – 540 нм), один из самых ярких (56/кэВ), с достаточной прочностью, без собственной радиоактивности.

Также следует упомянуть сцинтиллятор  $\text{CdWO}_4$ , интенсивно используемый в рентгеновских установках, и до недавнего времени – в системах КТ. Обладая высокой плотностью, большим атомным номером и приемлемым световыходом, этот сцинтиллятор является самым медленным из перечисленных, кроме того, этот материал токсичен, как все соединения кадмия. На рис. 29 представлена эволюция разработок сцинтилляторов за последние 80 лет.

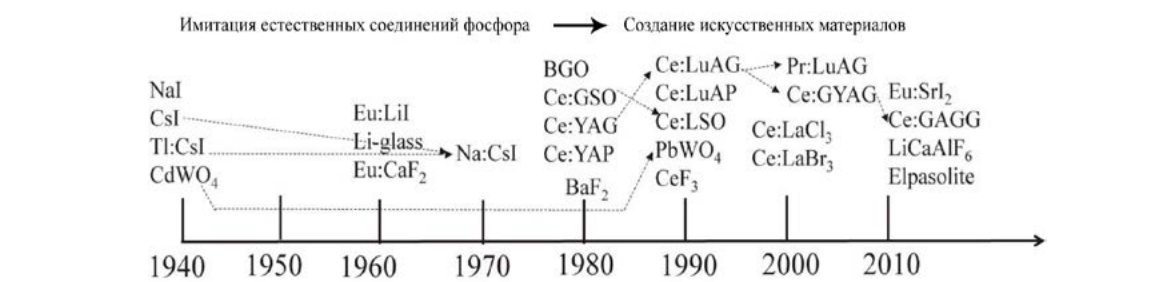


Рис. 29. Временная шкала развития сцинтилляционных материалов [60].

Особняком в этой эволюционной цепи стоит технология полупроводниковых детекторов, из которых наибольшее распространение в настоящее время получили кадмий-цинк-теллуридные детекторы ( $\text{CdZnTe}$  или CZT). В отличие от сцинтилляторов, перечисленных выше, эти детекторы являются прямыми преобразователями  $\gamma$ -излучения в пары заряженных частиц (“электрон-дырка”). Число заряженных частиц, возникающих при взаимодействии полупроводникового кристалла с ионизирующим излучением, пропорционально его энергии. Детекторы имеют на поверхности тонкую сеть металлических электродов (катодов и анодов), при приложении внешнего электрического поля в пределах объема детектора появляется разность электрических потенциалов. При этом поток электронов и дырок разделяется, направляясь к аноду и катоду, соответственно, в результате чего возникает импульс тока, который можно зафиксировать и измерить. Таким образом, для CZT-детекторов не требуется блока фотоэлектронных умножителей, в которых происходит значимая потеря входящих фотонов при преобразовании в фотоэлектроны.

Практические преимущества полупроводниковых детекторов заключаются не только в снижении веса детектирующей системы, но и в их высокой чувствительности и энергетическом разрешении. В то время как другие полупроводники, например, Si(Li) и Ge(Li), работают при низких температурах и требуют охлаждения жидким азотом, CZT – один

из немногих промышленных полупроводников, демонстрирующих высокие показатели при комнатной температуре. Его плотность достаточно высока для того, чтобы эффективно тормозить высокоэнергетическое  $\gamma$ -излучение (в отличие, например, от кремниевых детекторов). Пропускная способность CZT-детекторов достигает  $10^8$  фотонов/с·мм<sup>2</sup>, энергетическое разрешение при 140кэВ составляет 3-6% (что значительно лучше, чем у кристаллов NaI), внутренняя разрешающая способность порядка 2.5 мм (зависит от физического размера кристалла) [61]. Кроме того, при использовании CZT-детекторов достигается намного меньшая степень проникновения рассеянного излучения в зону фотопика (см. рис. 24).

Ограничением к более широкому использованию CZT-кристаллов в радионуклидной диагностике остается высокая сложность выращивания крупных кристаллов требуемой чистоты, что приводит к их высокой стоимости. В серийных моделях основном используются блоки (массивы) из мелких (т.н. пикселизированных) кристаллов (например, детектирующая система GE Discovery NM/CT 570с состоит из 19 детекторов, каждый из которых представляет собой массив 32×32 из элементов CZT размером 2.46×2.46 мм) [62].

В табл. 6 приведены основные характеристики клинических ПЭТ и ПЭТ/КТ-систем, в табл. 7 – параметры основных сцинтилляторов, используемых в радионуклидной диагностике, а также КТ. Полный перечень современных сцинтилляторов: см. <http://scintillator.lbl.gov>

Табл. 6. Основные характеристики клинических ПЭТ и ПЭТ/КТ-систем.

|   | Год <sup>1</sup> | Размеры детектора (мм) | Общее число детекторов | Сцинтиллятор     | Разрешение (мм) | Чувствительность (NEMA, cps/kBq) |
|---|------------------|------------------------|------------------------|------------------|-----------------|----------------------------------|
| Известные ПЭТ-системы                           |                  |                        |                        |                  |                 |                                  |
| GE Advance                                      | 1994             | 3.9×8.2×30             | 12 096                 | BGO              | 4.8             | 6.8                              |
| Siemens ECAT EXACT 47                           | 1998             | 6.8×6.8×20             | 9 216                  | BGO              | 6               | 6.0                              |
| Siemens ECAT EXACT HR+                          | 2000             | 4.1×4.4×30             | 18 432                 | BGO              | 4.6             | 6.8                              |
| Siemens ECAT ACCEL                              | 2000             | 6.8×6.8×20             | 9 216                  | LSO              | 6.2             | 6.3                              |
| Philips Allegro                                 | 2002             | 4×6×20                 | 17 864                 | GSO              | 4.8             | 4.4                              |
| Philips CPET+                                   | 2000-e           | 500×300×25             | 6                      | NaI              | 5               | ?                                |
| Известные ПЭТ/КТ-системы, снятые с производства |                  |                        |                        |                  |                 |                                  |
| GE Discovery LS                                 | 2001             | 4×8×30                 | 12 096                 | BGO              | 4.8             | 9.5                              |
| Philips Gemini GXL                              | 2002             | 4×6×20                 | 17 864                 | GSO              | 4.9             | 8.0                              |
| Siemens Biograph LSO/Hi-Rez                     | 2000-e           | 6.5×6.5×25/<br>4×4×20  | 9 216/<br>24 336       | LSO              | 6.3/4.5         | 4.5                              |
| GE Discovery ST                                 | 2003             | 6.2×6.2×30             | 10 080                 | BGO              | 5.2             | 9.1                              |
| Philips Gemini TF*                              | 2006             | 4×4×22                 | 28 336                 | LYSO             | 4.7             | 6.6                              |
| GE Discovery STE/VCT                            | 2007             | 4.7×6.3×30             | 13 440                 | BGO              | 5.2             | 8.5                              |
| GE Discovery 690*                               | 2008             | 4.2×6.3×25             | 13 824                 | LYSO             | 4.7             | 7.4                              |
| Современные ПЭТ/КТ-системы                      |                  |                        |                        |                  |                 |                                  |
| GE Discovery 710*                               | 2010             | 4.2×6.3×25             | 13 824                 | LYSO             | 5.1             | 7.1                              |
| Siemens Biograph mCT Flow*                      | 2011             | 4×4×20                 | 24 336-<br>32 448      | LSO              | 4.4             | 9.7                              |
| Philips Ingenuity TF*                           | 2013             | 4×4×22                 | 28 336                 | LYSO             | 4.8-5.0         | 7.3                              |
| Philips Vereos Digital <sup>3</sup>             | 2014             | 4×4×19                 | 23 040                 | LYSO             | 4.1-4.6         | 5.7                              |
| GE Discovery IQ                                 | 2014             | 6.3×6.3×30             | 11 520                 | BGO              | 5.1-5.6         | 22.8                             |
| Toshiba Celestion*                              | 2014             | 4×4×12                 | 30 720                 | LYSO             | 5.1             | 3.8                              |
| Mediso Anyscan                                  | 2014             | 3.9×3.9×20             | 26 448-<br>39 672      | LYSO             | 4.9             | 9.1                              |
| GE Discovery MI <sup>4</sup>                    | 2016             | 3.95×5.3×25            | 14 688-<br>24 480      | LBS <sup>2</sup> | 4.2             | 13.5                             |
| Siemens Biograph Vision <sup>3</sup>            | 2018             | 3.2×3.2                | >30 000                | LSO              | 3.5             | 16.5                             |

\* ПЭТ-системы с технологией TOF

<sup>1</sup> Средний срок производства новых моделей составляет порядка 5 лет

<sup>2</sup> LBS – пикселизованный сцинтиллятор на основе лютеция, используемый GE

<sup>3</sup> Используются SiPM вместо ФЭУ [64, 65].

Табл. 7. Параметры основных сцинтилляторов, используемых в радионуклидной диагностике. Высокие показатели выделены зеленым, средние (приемлемые) – желтым, низкие (являющиеся недостатком) – красным.

| Основное применение          | NaI(Tl)     | CsI(Tl) | CsI(Na) | BGO         | GSO         | LSO   | LYSO  | LGSO | LuAP            | YAP        | LaBr <sub>3</sub> | GAGG       | CWO   | BaF <sub>2</sub>   | CZT <sup>1</sup>    |
|------------------------------|-------------|---------|---------|-------------|-------------|-------|-------|------|-----------------|------------|-------------------|------------|-------|--------------------|---------------------|
|                              | ОЭКТ,<br>КТ | КТ      | КТ      | ПЭТ,<br>КТ  | ПЭТ         | ПЭТ   | ПЭТ   | ПЭТ  | ОЭКТ,<br>ПЭТ,   | КТ,<br>ПЭТ | ОЭКТ?             | КТ,<br>ПЭТ | КТ    | Спектро-<br>скопия | ОЭКТ                |
| N, число фотонов/кэВ         | 38-45       | 52-54   | 41      | 8-9         | 8-10        | 25-30 | 25-32 | 16   | 11-13           | 17-25      | 60-63             | 46-56      | 12-15 | 2-12               | 200<br>(эквивалент) |
| τ, нс                        | 230-250     | 1000    | 630     | 300         | 56          | 40    | 40-53 | 65   | 17 <sup>2</sup> | 25-38      | 16-35             | 92         | 15000 | 2 <sup>2</sup>     | -                   |
| ΔE, % (662 кэВ)              | 5,8         | 5,5-6,6 | 7,4     | 10-12       | 7,8-<br>8,5 | 10-12 | 8-9   | 9    | 9,3             | 4,4-5,7    | 2,6               | 6          | 7,5-8 | 11,4               | <3                  |
| ΔE, % (140 кэВ)              | 8,5         | 15,5    | 9,5     | -           | -           | -     | -     | -    | -               | -          | 5,8               | 18         | -     | -                  | 3,4                 |
| ρ, г/см <sup>3</sup>         | 3,67        | 4,51    | 4,51    | 7,13        | 6,71        | 7,35  | 7,2   | 6,5  | 8,34            | 5,4        | 5,08              | 6,63       | 7,9   | 4,89               | 5,8                 |
| Z <sub>eff</sub>             | 50,8        | 54      | 54      | 75          | 59          | 65-75 | 66    | 59   | 75              | 40         | 47                | 54         | 64    | 52                 | 50                  |
| μ, см <sup>-1</sup> (511кэВ) | 0,34        | 0,43    | 0,43    | 0,96        | 0,70        | 0,86  | 0,83  | 0,70 | 0,95            | 0,47       | 0,45              | 0,63       | 0,88  | 0,46               | 0,53                |
| HVL, см (511 кэВ)            | 2,03        | 1,60    | 1,60    | 0,72        | 0,99        | 0,80  | 0,84  | 0,99 | 0,73            | 1,51       | 1,54              | 1,10       | 0,78  | 1,51               | 1,31                |
| PE, %                        | 18          | >18     | >18     | 44          | 26          | 34    | 33    | 28   | 32              | 4,4        | 14-18             | ~20        | ~30   | 19                 | 18                  |
| λ, нм                        | 413         | 550     | 420     | 480-<br>505 | 430         | 420   | 420   | 420  | 365-390         | 360        | 380               | 540        | 480   | 220-310            | -                   |
| Гигроскопичность             | да          | немного | немного | нет         | нет         | нет   | нет   | нет  | нет             | нет        | да                | нет        | нет   | нет                | нет                 |

<sup>1</sup> CZT-детектор не является сцинтиллятором, параметры приведены для сравнения

<sup>2</sup> есть медленный компонент высвечивания.

Обозначения: BGO – Bi<sub>4</sub>Ge<sub>3</sub>O<sub>12</sub>, GSO – Gd<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub>, LSO – Lu<sub>2</sub>SiO<sub>5</sub>, LYSO – (Lu,Y)SiO<sub>5</sub>, LuAP – LuAlO<sub>3</sub>, YAP – YAlO<sub>3</sub>, GAGG – Gd<sub>3</sub>AlGa<sub>x</sub>O<sub>12</sub>;Ce, CWO – CdWO<sub>4</sub>, CZT – Cd<sub>0,9</sub>Zn<sub>0,1</sub>Te [63].

### 2.3.4 Коллимация

Изменение направления лучей является основой получения любого изображения. Так, для получения фотографии используют линзы, преломляющие и направляющие световые лучи. Однако, в отличие от видимого света,  $\gamma$ -излучение имеет слишком большую энергию. С одной стороны, это ключевое достоинство  $\gamma$ -лучей, поскольку их энергия, и, следовательно, большая пенетрантная способность, и дает возможность визуализировать внутренние органы и ткани. Однако это является и недостатком, поскольку отклонять пучки  $\gamma$ -излучения с помощью линз или другого пассивного оборудования не удастся. Практически единственным способом фильтрации  $\gamma$ -излучения остается использование коллиматора. Он представляет собой свинцовую пластину с множеством отверстий, чаще всего расположенных параллельно (рис. 30). Перегородки (септы) между отверстиями задерживают все кванты, кроме тех, что оказались параллельными оси отверстия (точнее – кроме прошедших через отверстие, для чего они должны войти в него под углом, не превышающем  $\angle AP'B'$ , см. рис. 31)

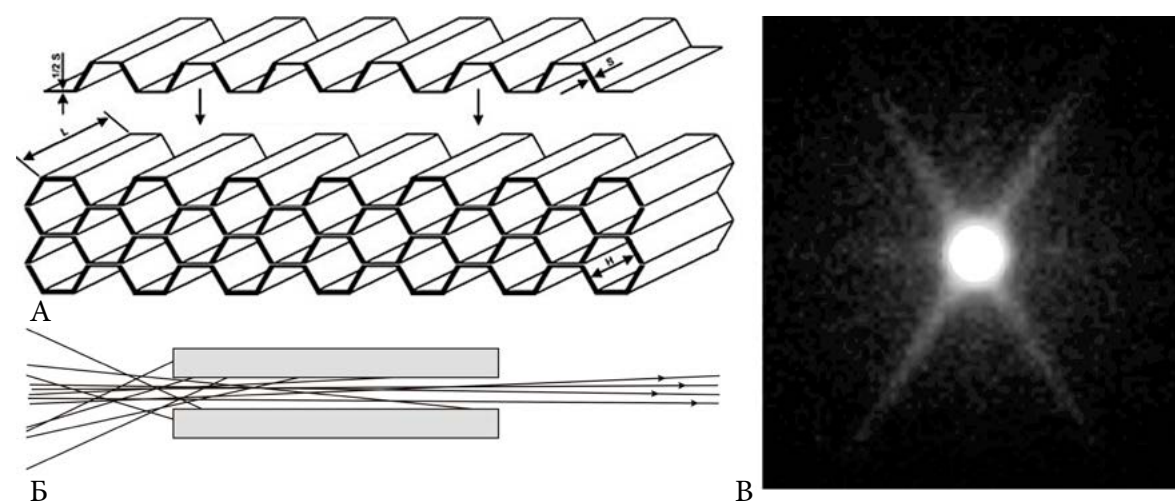


Рис. 30. А. Схема коллиматора, изготавливаемого прессовкой свинцовой фольги. Б. Схема проникновения излучения через отверстия коллиматора. В. Изображение точечного источника, полученное с помощью LEHR-коллиматора. Появление расходящихся лучей обусловлено пенетрацией септ коллиматора.

Коллиматор на первый взгляд кажется простым устройством, как по принципу действия, так и в производстве, но по факту он играет колоссальную роль в итоговом качестве изображения. Собственная разрешающая способность у коллиматора, как правило, намного хуже (у LEGP – порядка 8 мм), чем у кристалла NaI (3 мм). Это означает, что коллиматор в наибольшей мере влияет на детальность итогового изображения. Все параметры и размеры коллиматора должны быть рассчитаны и выверены с точностью до сотых долей миллиметра, в противном случае можно получить наиболее существенное ухудшение качества изображения. Устройство коллиматора – это всегда компромисс между чувствительностью, разрешающей способностью и массой, также необходимо учитывать величину энергии излучения, которое коллиматор должен фильтровать. Необходимые характеристики коллиматора достигаются балансировкой следующих параметров:

- форма отверстий. Эксперименты с формой отверстий коллиматора велись на протяжении нескольких десятков лет с 1960-х годов, были предложены треугольные и квадратные формы отверстий. При этом на изображении могли появляться контуры отверстия и “лучи” разнообразной формы, возникающие из-за большего разброса пучка фотонов в направлениях углов отверстия. В настоящее время стандартной является шестиугольная (сотовая) форма отверстий, имеющая наиболее привле-



мый рисунок пенетрации (рис. 30В)

- длина отверстий (толщина коллиматора,  $l$ ). Как следует из рис. 31, чем она больше (при прочих равных), тем лучше разрешение, ниже чувствительность, выше масса и выше допустимая энергия излучения.
- диаметр отверстий ( $d$ ). Чем он больше, тем хуже разрешение и выше чувствительность.
- толщина перегородок - септ ( $s$ ). Чем она больше, тем лучше разрешение (за счет меньшего процента пенетрации,  $p_{\%}$ ), ниже чувствительность (т.к. септы перекрывают часть детектора, уменьшая его полезную площадь), выше допустимая энергия излучения, выше масса.

Для расчета разрешения коллиматора необходимо также учитывать толщину кристалла ( $c$ ), причем в этом размере нужно также учесть зазоры между коллиматором и кристаллом и между кристаллом и плоскостью изображения, а также задать расстояние от объекта до коллиматора ( $r$ ). Если излучение исходит из точечного источника  $P$  (рис. 31), то в формировании изображения будет участвовать узкий пучок лучей конической формы, которые проходят либо перпендикулярно детектору ( $PA$ ), либо под углом, не превышающим  $\angle AP'B'$ .

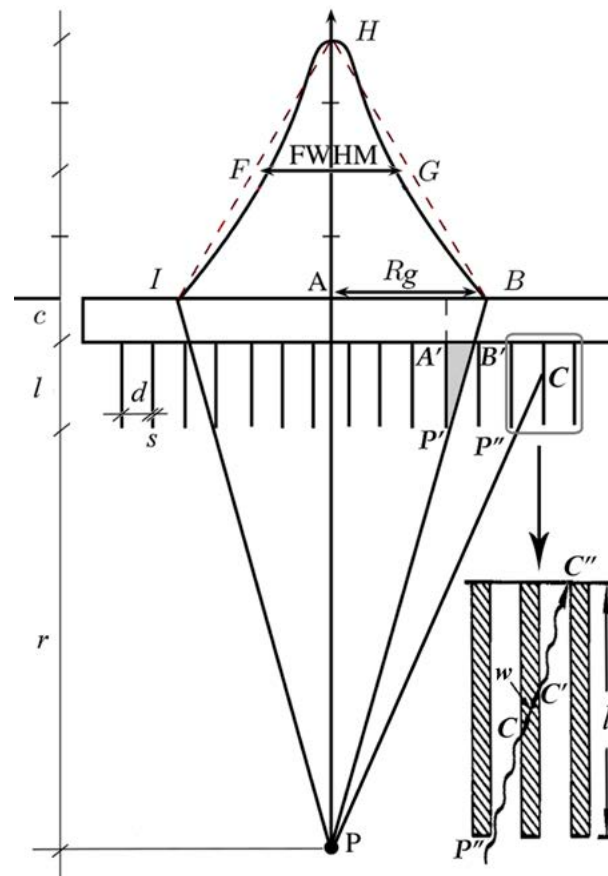


Рис. 31. Параллельная коллимация и формирование PSF

Таким образом, луч  $PB$ , как и  $PA$ , достигнет кристалла, а луч  $PC$  будет поглощен септой. Распределение интенсивности излучения приблизительно соответствует равнобедренному  $\triangle HIB$ , а поскольку  $\triangle HIB \sim \triangle HFG$ , то разрешение коллиматора  $R_g = FWHM \approx FG = AB$ . Учитывая, что  $\triangle PAB \sim \triangle P'A'B'$ , а величиной  $s$  можно пренебречь, поскольку  $s \ll d = A'B'$  (это допустимо, поскольку на практике  $d = 1.2-3.5$  мм, а  $s = 0.15-0.20$  мм), получаем:

$$(7.1) \quad \frac{AB}{A'B'} = \frac{PA}{P'A'}$$

$$(7.2) \quad \frac{R_g}{d} = \frac{r + l + c}{l}$$

Однако часть фотонов все же проникает сквозь септы, поэтому необходимо оценивать процент пенетрации  $p\%$ . На рис. 31 видно, что минимальное расстояние  $w$ , которое может пройти фотон в толще септы, находится на траектории  $CC'$ . Аналогично, по формуле подобия получаем:

$$(7.3) \quad \frac{CC'}{P''C''} = \frac{s}{2d + s}$$

$P''C''$  также выражается через  $l$ ,  $d$  и  $s$ :

$$(7.4) \quad P''C'' = \sqrt{l^2 + (2d + s)^2}$$

На практике принимают  $P''C'' \approx l$  (поскольку  $(2d+s) \ll l$ ), тогда:

$$(7.5) \quad w = \frac{ls}{2d + s}$$

и

$$(7.6) \quad p\% = e^{-\mu w} \cdot 100\%$$

, где  $\mu$  – линейный коэффициент ослабления (например, для свинца и энергии  $^{99m}\text{Tc}$  140.5кэВ  $\mu=26.9 \text{ см}^{-1}$ , см. табл. 4).

Таким образом, очевидно, что при производстве коллиматоров приходится соблюдать непростой баланс между приемлемым значением  $p\%$  (у современных коллиматоров для низких и средних энергий этот показатель составляет 1-2%) и небольшой толщиной септ (поскольку увеличение толщины септ приводит к утяжелению коллиматора, а также к значительному снижению его эффективности за счет перекрывания значительной части площади детектора). Поправку на пенетрацию обычно вносят в значение  $l$ , получая “эффективную толщину” коллиматора  $l_e$ :

$$(7.7) \quad l_e = l - \frac{2}{\mu}$$

Тогда:

$$(7.8) \quad R_g = \frac{d(r + l_e + c)}{l_e}$$

Данная формула в значительной мере упрощена, в ней присутствует ряд допущений, в частности, форма PSF считается треугольной, не учитывается толщина септы  $s$ , а  $d$  должно рассчитываться по-разному для разных типов отверстий. Однако ее можно использовать для приблизительных расчетов разрешения коллиматора  $R_g$  с заданными геометрическими параметрами. Важно, что эта формула обосновывает необходимость максимального приближения детектора к пациенту (для уменьшения  $r$ ) при выполнении любого исследования (см. рис. 19).

Очевидно, что для септы заданной толщины  $s$ ,  $p\%$  растет при увеличении энергии излучения. Максимальным приемлемым значением  $p\%$  для высоких энергий счита-

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ется 5%, а для низких и средних – 2%. Для достижения этих величин  $p\%$  необходимо в первую очередь рассчитать минимальную достаточную толщину септ. Преобразуя формулу (7.5), получаем:

$$(7.9) \quad s = \frac{2dw}{l-w}$$

Для высоких энергий необходимо достичь условия  $p\% \leq 5\%$ :

$$e^{-\mu w} \leq 0.05$$

т.е.

$$-\mu w \leq \ln 0.05 \approx -3$$

$$w \geq 3/\mu$$

и тогда

$$(7.10) \quad s \geq \frac{2d(3/\mu)}{l - (3/\mu)}$$

К примеру, для  $^{131}\text{I}$  (364 кэВ) массовая  $\mu$  свинца составляет  $0.276 \text{ см}^2/\text{г}$  [58], линейная  $\mu = \mu_m \times \rho = 0.276 \text{ см}^2/\text{г} \times 11.34 \text{ г}/\text{см}^3 = 3.13 \text{ см}^{-1}$ , тогда для НЕ-коллиматора толщиной  $l=6 \text{ см}$  с диаметром отверстий  $d=4 \text{ мм}$  получаем:

$$s \geq \frac{2 \times 0.4 \times (3/3.13)}{6 - (3/3.13)} = 1.5 \text{ мм}$$

Очевидно, что свинцовый коллиматор с такими толстыми септами физически не может иметь высокую чувствительность и малый вес (см. табл. 8).

Для низких и средних энергий необходимо достичь условия  $p\% \leq 2\%$ :

$$e^{-\mu w} \leq 0.02$$

т.е.

$$-\mu w \leq \ln 0.02 \approx -3.9$$

$$w \geq -\ln 0.02/\mu = 3.9/\mu$$

и тогда для  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (140.5 кэВ),  $\mu = 2.369 \text{ см}^2/\text{г} \times 11.34 \text{ г}/\text{см}^3 = 26.9 \text{ см}^{-1}$  и LEHR-коллиматора толщиной  $l=2.4 \text{ см}$  с диаметром отверстий  $d=1.1 \text{ мм}$  получаем:

$$s \geq \frac{2 \times 0.11 \times (3.9/26.9)}{2.4 - (3.9/26.9)} = 0.14 \text{ мм}$$

Коллиматор с такими тонкими стенками уже можно изготовить из свинцовой фольги, его вес будет невелик, а показатели чувствительности и разрешающей способности будут высокими. Однако по этой же причине LEHR-коллиматоры являются довольно хрупкими.

Отношение числа фотонов, достигших детектора, к числу испускаемых фотонов, называется эффективностью коллиматора  $g$ :

$$(7.11) \quad g \approx \frac{K^2 d^4}{l_e^2 (d+s)^2}$$

, где  $K$  – константа, равная 0.24 для круглых отверстий в сотовой (шестиугольной) матрице, 0.26 для шестиугольных отверстий, 0.28 для квадратных отверстий. Данная формула применима только для воздушной среды [53].

В формуле (7.11) не фигурирует  $r$ , то есть общая статистика счета импульсов практически не зависит от удаления объекта (см. рис. 18). Это свойство полезно помнить

при записи активности полного шприца (необходимого, например, при проведении исследований поглотительного теста щитовидной железы или нефросцинтиграфии с измерением СКФ). На современных чувствительных детекторах активности даже в 3-4 мКи, сконцентрированной в небольшом шприце, может быть достаточно для засветки (набора более 32768 квантов) в одном или нескольких цифровых пикселях при записи длительностью >20-30 с, в результате чего суммарная статистика счета будет занижена. Во избежание этого следует либо увеличить матрицу записи, либо удалить шприц от детектора на 15-25 см.

Поскольку разрешение коллиматора ухудшается (т.е. увеличивается в мм) пропорционально отношению диаметра отверстия к его длине ( $R_g \sim d/l_e$ ), а эффективность  $g$  увеличивается пропорционально квадрату этого отношения, то

$$(7.12) \quad g \sim R_g^2$$

Именно эта зависимость и вынуждает производить целый модельный ряд коллиматоров для различных задач, имеющих различное соотношение эффективности и разрешающей способности. Для большинства задач в современной сцинтиграфии при использовании изотопа  $^{99m}\text{Tc}$  достаточно одного коллиматора LEHR. Он имеет высокую разрешающую способность за счет большого количества отверстий малого диаметра, но низкую чувствительность, которая компенсируется высокой чувствительностью остальных компонентов современного детектора. При выполнении исследований с низкой ожидаемой статистикой счета (отсроченные исследования с  $^{123}\text{I}$ , исследования миокарда с  $^{201}\text{Tl}$ ) целесообразно использование коллиматора LEHS или LEGP, которые имеют более высокую чувствительность за счет меньшего числа более широких отверстий, что, однако, сказывается на разрешающей способности. Использование изотопов  $^{67}\text{Ga}$  или  $^{131}\text{I}$  требует ME и HE-коллиматоров, соответственно, при использовании LE-коллиматоров качество изображений излучения от этих изотопов будет недиагностическим из-за неприемлемо большого процента пенетрации ( $p\%$ ). Некоторые производители выпускают и более экзотические коллиматоры – например, Siemens производит LEUHR-коллиматор с собственным разрешением 4.6 мм, но с чувствительностью вдвое ниже, чем у LEHR-коллиматора, а также EHE-коллиматор, позволяющий использовать гамма-камеру для детекции излучения от изотопов, используемых при ПЭТ.

К сожалению, согласно формуле (7.11) эффективность коллиматоров составляет всего лишь от 0.01% (LEHR) до 0.06% (LEHS), то есть 99.94-99.99% излучения от объекта не достигает сцинтиллятора, блокируясь коллиматором. Таким образом, коллиматор действительно является “бутылочным горлышком” в конструкции детектора, поскольку он не только является причиной наиболее существенного ухудшения разрешающей способности изображения, но и блокирует подавляющую часть статистики счета от объекта исследования.

Кроме параллельных коллиматоров, в радионуклидной диагностике используются конвергентные, дивергентные и пинхол-коллиматоры (рис. 32). Дивергентный коллиматор дает возможность исследовать объекты большего размера, чем диаметр кристалла, но обладает худшим пространственным разрешением. В настоящее время благодаря использованию NaI-кристаллов большого размера (вплоть до 54 см в диаметре), ситуаций, требующих использования дивергентного коллиматора при исследовании тела человека, практически не возникает.

У конвергентного коллиматора поле зрения меньше, чем размер детектора, но это компенсируется высокой чувствительностью и пространственным разрешением. Такой

коллиматор увеличивает изображение в одинаковой степени по обеим осям. Вариантом конвергентного коллиматора является fan-beam-коллиматор, который является параллельным по одной оси и конвергентным по другой оси. Такой коллиматор используется для более детальной визуализации относительно небольших органов, таких как головной мозг и сердце. Его недостатком является повышение сложности алгоритмов реконструкции при ОЭКТ, поскольку проекции, полученные при его использовании,

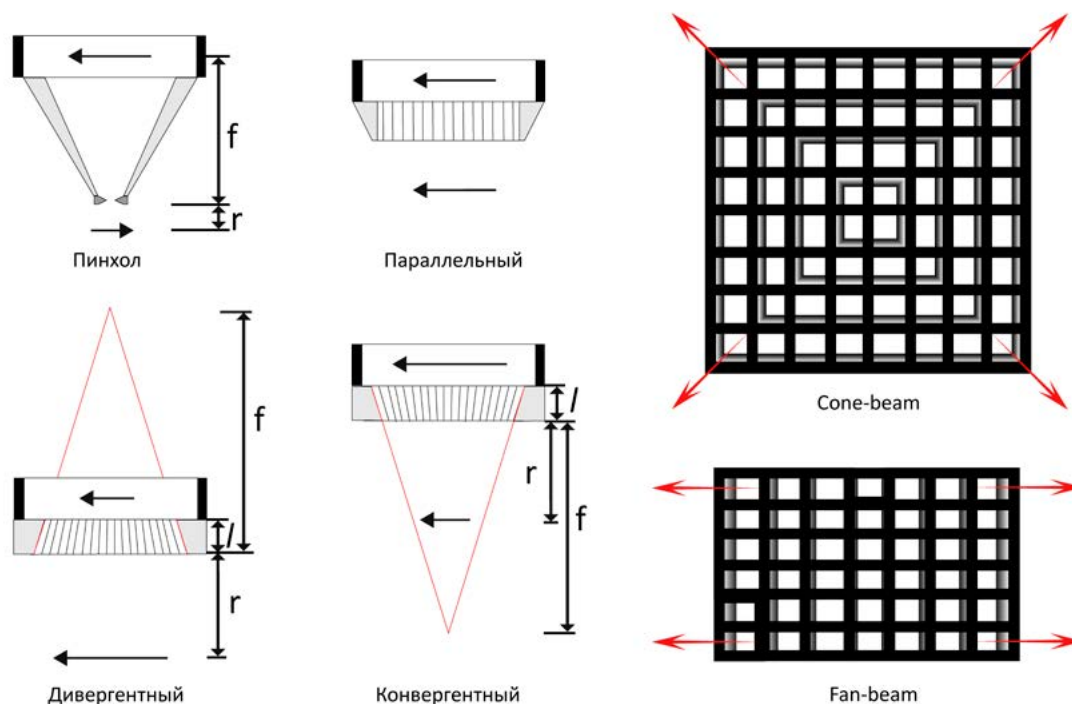


Рис. 32. Типы коллиматоров, используемых в радионуклидной диагностике – пинхол, параллельный, дивергентный и конвергентный. Варианты конвергентного коллиматора – по двум осям (cone-beam), по одной оси (fan-beam)

Пинхол-коллиматор (pin-hole), в отличие от всех вышеперечисленных типов, имеет только одно отверстие и работает по принципу камеры-обскуры. Его конструкция обуславливает получение увеличенного перевернутого изображения объекта, расположенного близко к отверстию коллиматора. Существуют модели, позволяющие изменять диаметр отверстия с помощью насадок. Отсутствие септ в конструкции pinhole-коллиматора делает возможным его использование с диагностическими изотопами любых энергий. Pinhole-коллиматор может представлять собой крупный свинцовый конус для установки на обычный NaI-детектор клинической гамма-камеры или ОЭК-томографа, в такой конфигурации он используется для визуализации небольших органов человека (например, щитовидной железы), а также для исследований на мелких животных. Массивы таких коллиматоров (multi-pinhole) широко распространены в специальных экспериментальных томографах с малым размером гентри для тонких исследований на животных, позволяющих достичь разрешающей способности до 0.5 мм. Multi-pinhole-коллиматоры используются также в новых ОЭКТ-системах на базе CZT-детекторов (например, GE Discovery 530c, 570c). Низкая чувствительность пинхол-коллиматоров в этом случае компенсируется высокой чувствительностью самих CZT-детекторов, но при этом достигается значительное улучшение разрешающей способности.

Приведенная выше информация необходима для понимания и сравнения спец-

ификаций ОЭК-томографов, предлагаемых производителями. В табл. 8 приведены паспортные и рассчитанные по формулам параметры коллиматоров, используемых на распространенных моделях ОЭК-томографов (Mediso AnyScan, Siemens Symbia T и Philips ХСТ). Эти данные позволяют не только оценить технические возможности приобретаемого оборудования, но и понять, почему коллиматоры спроектированы в точности так, а не иначе. Кроме того, эти данные представляют собой референсные значения, на которые необходимо будет ориентироваться при калибровках.

Табл. 8. Характеристики основных видов коллиматоров, используемых для сцинтиграфии и ОЭКТ.

|  | Низкоэнергетические                  |         |         |               | Для средних энергий | Для высоких энергий | Для любых энергий |       |        |
|--|--------------------------------------|---------|---------|---------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------|--------|
|  | Параллельные                         |         |         | Конвергентный | Параллельные        |                     | Pinhole           |       |        |
|  | LEHS                                 | LEAP    | LEHR    | LEFB          | ME                  | HE                  |                   |       |        |
| Изотоп   | $^{99m}\text{Tc}$ , $^{123}\text{I}$ |         |         |               | $^{67}\text{Ga}$    | $^{131}\text{I}$    | $^{99m}\text{Tc}$ |       |        |
| Форма отверстий  | Шестиугольная                        |         |         |               |                     |                     | Круглая           |       |        |
| Число отверстий, тыс.  | 28                                   | 90      | 148     | 64            | 14                  | 8                   | Единственное      |       |        |
| Изготовление   | Фольга                               |         |         |               | Литье               |                     |                   |       |        |
| Толщина (l), мм  | 24.05                                |         |         | 35            | 40.64               | 59.7                | 220               |       |        |
| Диаметр отверстий (d), мм  | 2.54                                 | 1.45    | 1.11    | 1.53          | 2.94                | 4                   | 4                 | 6     | 8      |
| Толщина септ (s), мм   | 0.36                                 | 0.2     | 0.16    | 0.16          | 1.14                | 2                   | -                 |       |        |
| Чувствительность при r=10 см, квантов/мин·мкКи (паспорт)           | 1020                                 | 330     | 202     | 280           | 275                 | 135                 | 123               | 271   | 478    |
| Эффективность (g, расчет, %)                                       | 0.062                                | 0.02    | 0.011   | ~0.018        | 0.021               | 0.017               | -                 |       |        |
| p, % (паспорт/расчет)  | 1.5/1.4                              | 1.9/1.6 | 1.5/1.4 | 1.0/0.9       | 1.2/1.0             | 3.5/2.4             | -                 |       |        |
| Масса, кг  | 22.4                                 | 22.6    | 22.1    | 28.4          | 63.5                | 124.7               | 80.3              |       |        |
| Пространственное разрешение при r=10см (FWHM), мм (паспорт/расчет) |                                      |         |         |               |                     |                     |                   |       |        |
| Геометрическое ( $R_g$ )   | 14.6/14.5                            | 8.3/8.3 | 6.4/6.3 | 6.3/-         | 10.8/11.5           | 13.2/12.2           | 6.2/-             | 9.3/- | 12.3/- |
| Системное ( $R_s$ , при $R_s=3.9$ )                                | 15.6/15.0                            | 9.4/9.2 | 7.5/7.4 | 7.3/-         | 12.5/12.1           | 13.4/12.8           | 6.6               | 9.5   | 12.5   |

LEHS – Low Energy High Sensitivity, LEAP (LEGP) – Low Energy All (General) Purpose, LEHR – Low Energy High Resolution, LEFB – Low Energy Fan Beam, ME – Medium Energy, HE – High Energy

### 2.3.5 Детекция излучения в ПЭТ

Основное отличие в детекции излучения в ПЭТ обусловлено используемыми при данном исследовании позитрон-опосредованными гамма-эмиттерами ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ). При аннигиляции позитрона, испускаемого таким изотопом, с электроном окружающей ткани, высвобождаются два  $\gamma$ -кванта, разлетающиеся под углом  $180^\circ$ . Это означает, что при их детекции не требуются коллиматоры (при 3D-сборе данных), что автоматически означает намного большую (на 1-2 порядка) эффективность сбора статистики счета при ПЭТ, чем при ОЭКТ. Однако это же и обуславливает необходимость в ПЭТ одновременной детекции обоих  $\gamma$ -квантов (коинциденции), поскольку только одновременная их фиксация с противоположных сторон означает, что эти кванты были



испущены из одной и той же точки. Такие события называют “истинными” (true counts) и они определяют правильную линию ответа (LOR). Схема работы блока коинцидентности основана на измерении времени, которое прошло между двумя сигналами, зафиксированными противоположными частями этого блока. Блок генерирует импульс только в том случае, если время между двумя входящими сигналами будет меньше порогового (обычно 6-12 нс, так называемая “электронная коллимация”) (рис. 33).

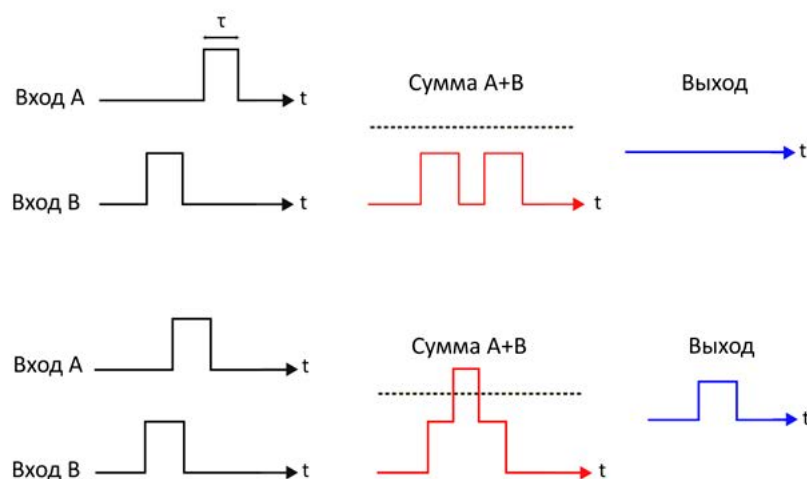


Рис. 33. Схема работы блока коинцидентности

На практике значительная часть регистрируемых событий не является “истинной” коинцидентцией. Несмотря на высокую энергию  $\gamma$ -квантов в ПЭТ (511 кэВ), часть из них рассеивается, отклоняясь от исходного направления, и в результате взаимодействия не с тем детектором. Кванты также поглощаются тканями пациента, поэтому всегда имеется вероятность одновременной регистрации одиночных  $\gamma$ -квантов, испущенных из двух разных точек. Если блок коинцидентности распознает такие события как “истинные”, то LOR будет определена ошибочно, что приведет к ухудшению разрешающей способности и контрастности изображения (рис. 34). Доля рассеянных и случайных событий составляет 8-10% для 2D-режима и до 45% для 3D-режима, и в современных ПЭТ-системах задействованы специальные алгоритмы, позволяющие исключить ложные коинцидентции из общей статистики счета.

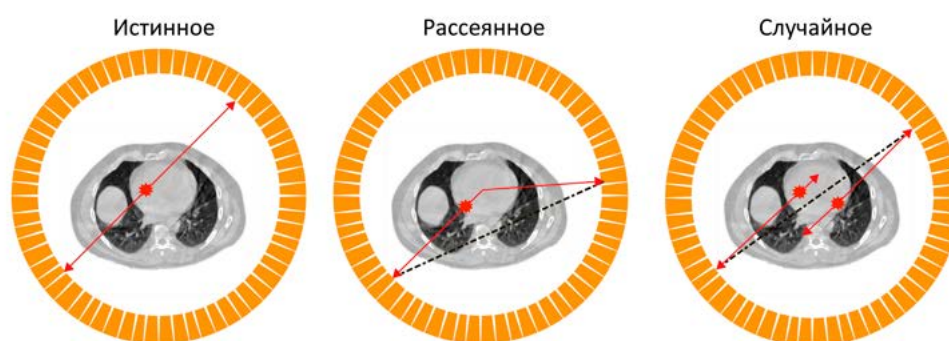


Рис. 34. Истинная, рассеянная и случайная коинцидентция в ПЭТ

ПЭТ исходно собирает данные в трехмерном режиме одновременно со всех противоположных пар детекторов, что позволяет проведение при ПЭТ динамических исследований, в том числе очень быстрых, с длительностью кадра вплоть до 0.1-1 с. Наиболее широкие возможности открывает использование режима list-mode, при котором

в файл исследования заносятся данные о каждом регистрируемом событии и его временная отметка с точностью до 10-100 пс. Такое исследование можно ретроспективно представить в виде последовательности любого числа кадров, исключить какие-либо сегменты, и в целом, обработать максимально гибко.

Такие факторы, как высокая статистика счета импульсов, получаемая при ПЭТ, а также отсутствие физической коллимации, обуславливают более высокую разрешающую способность ПЭТ по сравнению с сцинтиграфией и ОЭКТ, которая, однако, имеет свой физический предел. Одним из фундаментальных ограничений ПЭТ является свойство позитрона, испускаемого изотопом, перемещаться в ткани человека на некоторое расстояние перед тем, как произойдет его аннигиляция, причем дистанция пробега позитрона зависит от его энергии (см. табл. 1). Это означает, что разрешающая способность ПЭТ не может быть меньше, чем средний пробег позитрона в ткани. Далее, на практике угол между двумя  $\gamma$ -квантами составляет не в точности  $180^\circ$ , а составляет Гауссово распределение с FWHM порядка  $0.5^\circ$  (“non-collinearity”). При диаметре кольца ПЭТ 60 см это приводит к дополнительной потере разрешающей способности порядка 1.3 мм. В итоге, согласно формуле (4.1) теоретический предел разрешающей способности ПЭТ при использовании  $^{18}\text{F}$  составляет  $\approx 2$  мм. Для клинических ПЭТ-систем на сегодняшний день этот показатель составляет 3-4 мм, что является выдающимся результатом, и он был достигнут преимущественно за счет технологии TOF, продвинутых методов компенсации DOI и “мертвого времени”, и развития итеративных алгоритмов реконструкций изображений.

Проблема DOI (depth of interaction) связана с тем, что для ПЭТ используются кристаллы большой толщины (2-3 см), что необходимо для эффективного торможения высокоэнергетического  $\gamma$ -излучения. Это приводит к тому, что LOR, фиксируемые под углом к аксиальной плоскости, будут иметь погрешность, сопоставимую с толщиной кристалла. В настоящее время разрабатываются технологии, позволяющие учитывать не только факт взаимодействия  $\gamma$ -кванта с кристаллом сцинтиллятора, но и определять координаты взаимодействия внутри него, что значительно сужает диапазон неопределенности LOR [66].

Для любых детекторов излучения характерна проблема “мертвого” времени, в течение которого происходит полный цикл регистрации события, и система не может корректно реагировать на следующее событие, которое при этом “накладывается” на предыдущее. Для ПЭТ-систем этот эффект имеет большее значение из-за высокой статистики счета – чем она выше, тем в большей мере она может быть недооценена. Коррекция “мертвого времени” осуществляется при помощи эмпирических моделей, в которых статистика счета представлена функцией концентрации активности для различных размеров объекта и энергий.

Технология TOF (time-of-flight) в последние годы де-факто стала стандартной при проектировании ПЭТ/КТ-систем. Она основана на возможности более точного определения координат аннигиляции, учитывая не только факт коинциденции, но и разность во времени ( $\Delta t$ ), с которой два  $\gamma$ -кванта достигли своих детекторов:

$$(8.1) \quad \Delta d = c\Delta t/2$$

где  $\Delta d$  – расстояние от точки аннигиляции до COR,  $c$  – скорость света. Таким образом, важнейшим параметром современных ПЭТ-систем становится временное разрешение TOF – минимальное детектируемое значение  $\Delta t$ . Согласно формуле (8.1) для достижения определения координат аннигиляции вдоль LOR с точностью 1 см,  $\Delta t$  должно быть равно 66 пс. Электроника современных ПЭТ-систем способна изме-

рять такие временные интервалы, поэтому основным ограничивающим фактором для уменьшения  $\Delta t$  является тип используемого сцинтиллятора (его времени высвечивания  $\tau$ , см. табл. 7). Как уже упоминалось выше, минимальным значением  $\tau$  среди современных сцинтилляторов, используемых в клинических ПЭТ-системах, обладают LSO и LYSO ( $\Delta t \sim 600$  пс). Однако даже такие временные границы существенно улучшают соотношение сигнал-шум при реконструкции изображений, полученных с технологией TOF (поскольку неопределенность LOR сужается до ее сегмента порядка 10 см), что опосредованно улучшает разрешающую способность (рис. 35).

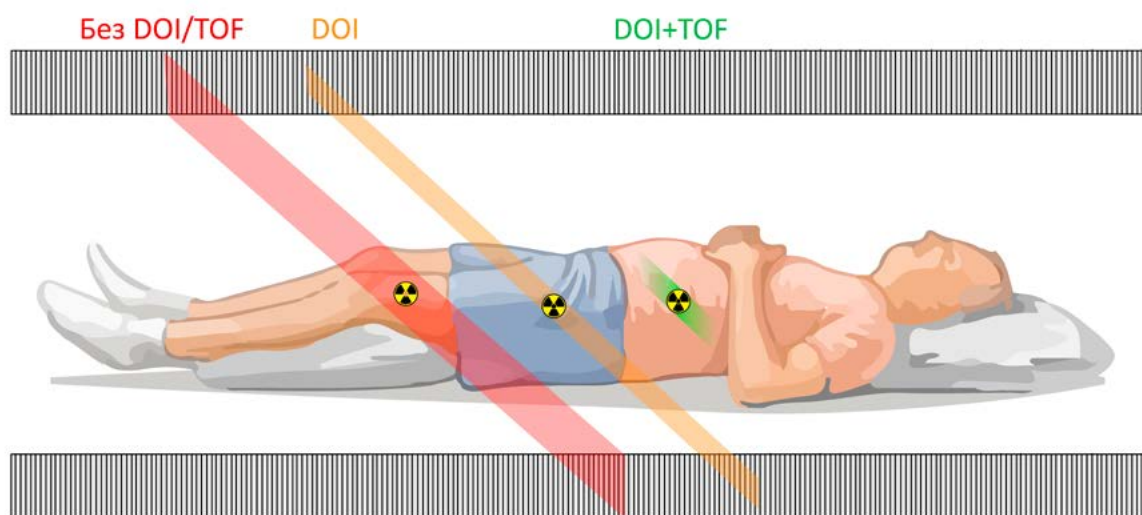


Рис. 35. Уменьшение неопределенности по линии ответа (LOR) при использовании технологий TOF и коррекции DOI

### 2.3.6 Усиление сигнала

Классическим решением для детекторов медицинских гамма-камер является использование фотоэлектронных умножителей (ФЭУ) для усиления люминесцентных сигналов от сцинтиллятора. ФЭУ представляет собой электровакуумный прибор, обладающий способностью производить электрический ток при стимуляции даже очень слабым световым сигналом. Входное окно ФЭУ представляет собой фотокатод – стеклянную поверхность, покрытую фотоэмиссионным составом (обычно это бищелочное соединение, например, Cs-Sb), и посредством световодов (изготавливаемых обычно из оксида титана  $\text{TiO}_2$ ) контактирующую с кристаллом сцинтиллятора (см. рис. 22). Фотокатод под действием световых фотонов испускает электроны (фотоэлектроны), которые проходят через фокусирующий электрод и последовательную цепь из 9-12 динодов (электродов вторичной эмиссии). На диноды подается высокое напряжение (200-400В на первый динод, на каждый последующий – на 50-150В выше), в результате чего диноды притягивают фотоэлектроны, и при взаимодействии с ними испускают в несколько раз (в среднем в 6 раз) больше электронов (рис. 36). Коэффициент умножения зависит от энергии фотоэлектрона, который, в свою очередь, определяется разницей напряжения между динодом и фотокатодом. В итоге, к примеру, при наличии 10 динодов, достигается коэффициент усиления  $6^{10} \approx 6 \times 10^7$ . В промышленных ФЭУ коэффициенты усиления составляют  $10^6$ - $10^9$ . Вторичные электроны достигают анода ФЭУ, в результате чего возникает электрический импульс, который регистрируется электронными схемами.

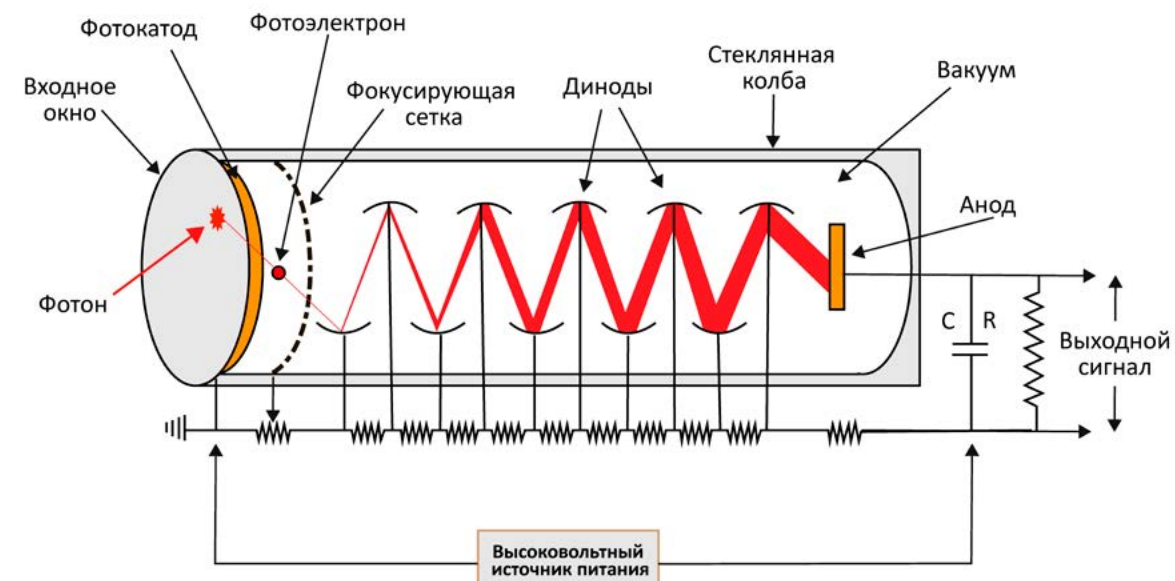


Рис. 36. Принципиальная схема работы ФЭУ.

Современные ФЭУ по своим техническим характеристикам близки к теоретическому идеалу технологии, однако сама эта технология имеет принципиальные и значительные недостатки:

- ФЭУ требуют подачи большого напряжения (в сумме порядка 1.3кВ), причем это напряжение должно быть очень стабильным, поскольку его изменение на 1% повлечет за собой изменение коэффициента усиления примерно на 10%.
- в цепи сцинтиллятор-световод-фотокаатод происходят большие потери сигнала. В частности,  $\approx 30\text{-}35\%$  фотонов теряется в световодах и самом сцинтилляторе, далее начинает играть роль квантовая эффективность фотокаатода, составляющая всего 10-30% (10 фотонов преобразуются в 1-3 фотоэлектрона) и сильно зависящая от длины волны фотона. У обычных бищелочных фотокаатодов пик эффективности находится в районе 380-420 нм, что и обуславливает важность использования сцинтилляторов, испускающих фотоны именно с такой длиной волны (см. табл. 7). Таким образом, на первый динод поступает всего 10% излучения, испущенного сцинтиллятором, и усиление такого малого числа фотоэлектронов неизбежно связано с шумами и искажениями.
- ФЭУ имеют большую толщину и вес, что сказывается на габаритах всей детектирующей системы
- ФЭУ чувствительны к магнитному полю (поскольку оно может отклонять потоки электронов), что требует их экранирования в гамма-камерах и делает их непригодными для использования в гибридных МРТ-системах.

При классической конструкции детектора гамма-камеры (см. рис. 22) используются ФЭУ круглого сечения с диаметром основания порядка 5 см в сотовом порядке и аналоговое позиционирование (вычисление координат) с помощью сетки резисторов. В современных цифровых гамма-камерах используются индивидуальные АЦП для каждого ФЭУ и координаты вычисляются с учетом “веса” (weighting factors) каждого из них. В любом случае, даже при небольшой ошибке в коэффициентах усиления какого-либо из ФЭУ ухудшаются показатели равномерности поля вплоть до появления явных артефактов (рис. 42Б).

В последнее время в новых ОЭКТ и ПЭТ-системах отмечается тенденция к использованию полупроводниковых фотоумножителей. Фотоны, испускаемые сцинтил-

лятором, имеют достаточную энергию для возникновения ионизации атомов полупроводника, и число высвобождаемых при этом заряженных частиц пропорционально числу фотонов. Преимущества фотодиодов заключаются в их чрезвычайно малых размерах (несколько мм) и намного более высокой квантовой эффективности (60-80%). В лавинных фотодиодах (ЛФД, APD) генерируется мощное электрическое поле, в результате чего каждый возникающий фотоэлектрон получает достаточно энергии для запуска вторичной ионизации. Коэффициент усиления в ЛФД может достигать  $10^2$ - $10^3$ , что, однако, на 4-5 порядков меньше, чем у ФЭУ. ЛФД нечувствительны к магнитному полю, что дало возможность их использования в первых ПЭТ/МРТ-системах. Однако их небольшой коэффициент усиления и относительно большое время нарастания (5 нс) не дает возможности использовать их для TOF-ПЭТ. К тому же коэффициент усиления на ЛФД чувствителен к перепадам входного напряжения и температуры, что требует очень стабильного контроля со стороны электроники. В отличие от APD, кремниевые фотоумножители (SiPM) не требуют большого напряжения, имеют большее внутреннее усиление сигнала и меньшее время нарастания (1 нс). Замена одного ФЭУ большой площади массивом пикселизованных SiPM приводит к улучшению разрешающей способности всего детектора, поскольку каждый SiPM считывает сигнал лишь с той части кристалла, над которой он находится, что означает намного более точное определение координат каждого фотона. Развитием SiPM стало их соединение с собственным электронным блоком обработки (цифровые SiPM, dSiPM). Такой детектор при использовании с кристаллом LYSO достигает временного разрешения до 150 пс.

Дальнейшая электронная цепь схожа для всех вышеописанных детекторов (включая CZT). Импульсы зарядов с детектора поступают в предусилитель, который генерирует импульс напряжения, высота которого пропорциональна исходной энергии фотона. Затем этот сигнал поступает в формирующий усилитель, который придает ему форму Гауссова распределения и направляет в счетчик или мультисканальный анализатор, который непосредственно генерирует характерный спектр исходного  $\gamma$ -излучения. В настоящее время применяются монолитные блоки, в которых массив пикселизованных детекторов соединен с ASIC – интегральной схемой специального назначения, имеющей максимально подходящие характеристики для решения требуемой задачи.

## 2.4 Коррекция поглощения и рассеяния излучения

Как было указано выше, часть фотонов, испускаемых введенным пациенту изотопом, не достигает детектора по причине фотоэлектрического поглощения (англ. absorption) или отклонения из-за когерентного или Комптоновского рассеяния (англ. scatter). Суммарная потеря излучения называется ослаблением (затуханием, англ. attenuation). При этом вклад поглощения излучения в ухудшение качества изображения следует считать более весомым, чем вклад рассеяния. Если рассеяние в основном приводит лишь к ухудшению контрастности изображения, то поглощение приводит к потере регистрации большей части излучения. Из табл. 4 следует, что величина потери излучения для диагностических изотопов (особенно низкоэнергетических, используемых при сцинтиграфии) очень значительна и достигает 60-80%, что наблюдается и в практических условиях. Более того, из формулы (5.2) следует, что излучение от глубоких структур пациента поглощается в большей мере, чем от более поверхностных (рис. 37). Очевидно, что это явление будет искажать количественную оценку состояния тех органов, сегменты которых расположены на различной глубине – в первую очередь миокарда и легких.



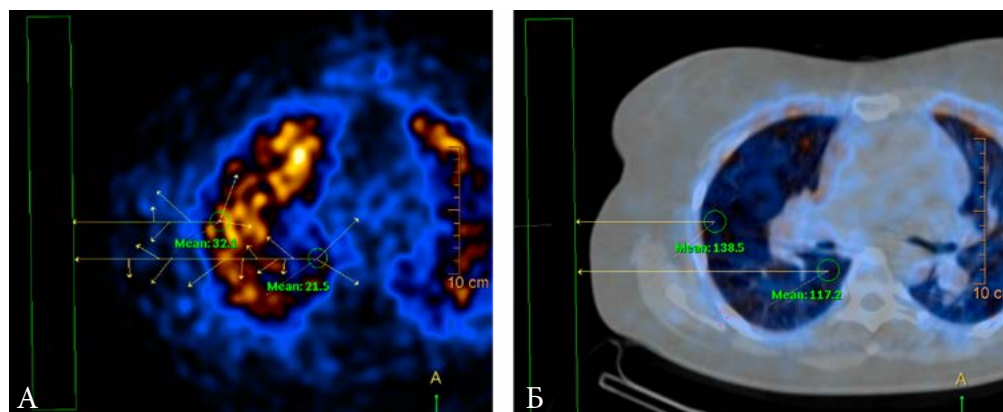


Рис. 37. Влияние коррекции поглощения (АС) излучения на интенсивность счета различных по глубине зон легких у тучного пациента. А. ОЭКТ без АС. Из-за рассеивания и поглощения гамма-излучения окружающими тканями (короткие стрелки) интенсивность счета, регистрируемая детектором (слева) оказывается низкой. Б. ОЭКТ с АС. Восстановление интенсивности счета с помощью КТ-карты компенсации в целом происходит с коэффициентом усиления 4.77. Коэффициент усиления периферических отделов – 4.31, центральных отделов – 5.45

Коррекция поглощения и рассеяния излучения выполняется технически различными способами. В настоящее время в литературе имеется некоторое несогласование терминологии, из-за которого устоявшийся термин “attenuation correction” (АС), который по смыслу должен означать коррекцию как поглощения, так и рассеяния, по факту означает лишь первое, поскольку коррекция поглощения более важна для конечного изображения, чем коррекция рассеяния.

**Коррекция поглощения.** На практике применяются два метода коррекции поглощения излучения: мультипликативный метод Чанга и метод трансмиссионного сканирования.

Метод Чанга выполняется по следующей схеме:

- строится томографическое изображение распределения РФП без учета поглощения
- это изображение используется для определения внешнего контура пациента, таким образом получают расстояние  $s$ , которое прошло  $\gamma$ -излучение в тканях пациента.
- для каждого пикселя исходной проекции вычисляется и применяется корректирующий коэффициент  $e^{\mu s}$ , см. формулу (5.2), после чего строятся скорректированные томографические изображения.

Метод Чанга прост математически, однако он исходит из того, что  $\mu$  неизменно на протяжении всего расстояния  $s$ . Это приблизительно верно для области головы и живота, что позволяет использовать этот метод для данных зон тела. Для органов грудной клетки метод Чанга неприменим, поскольку в этой зоне имеются ткани с большим разбросом плотности: воздух (легкие), жидкости (полости сердца, магистральные сосуды), мягкие ткани (миокард, мышцы), жировая ткань, костный корсет (ребра, грудина, позвоночник)

Трансмиссионное сканирование подразумевает наличие внешнего источника излучения с известными характеристиками, которое бы проходило через пациента и фактически давало бы возможность создать карту плотности его тканей. До недавнего прошлого с этой целью использовался внешний источник  $\gamma$ -излучения, например, стержень  $^{153}\text{Gd}$  ( $E=102\text{кэВ}$ ,  $T_{1/2}=242$  сут). Поскольку пики энергии  $^{153}\text{Gd}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  не пересекаются, эмиссионные и трансмиссионные изображения можно записывать одновременно в двухэнергетическом режиме. Дополнительное трансмиссионное сканирование



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

проводится без пациента для создания точки отсчета (референсное сканирование). Затем для каждого пикселя рассчитывается коэффициент ослабления  $\mu$  по формуле (5.2), где  $C_0$  – интенсивность счета в референсном изображении,  $C$  – интенсивность счета в трансмиссионном изображении с пациентом.

Более современный и в последнее время ставший эталонным способ коррекции поглощения – это использование КТ-данных. По сути, рентгеновское излучение – это мягкое  $\gamma$ -излучение с  $E \approx 70-80$  кэВ, поэтому КТ можно использовать в качестве метода трансмиссионного сканирования. В зависимости от степени поглощения излучения тканями пациента, каждый пиксел КТ-изображения получает числовое обозначение в единицах Хаунсфилда (HU), которое тем выше, чем выше плотность ткани. Таким образом, эмиссионное изображение, получаемое при ОЭКТ, может быть восстановлено путем добавления информации от КТ о поглощении излучения во всех проекциях (рис. 37). Для этого КТ-изображение сначала должно быть преобразовано из карты поглощения 80 кэВ в карту поглощения ( $\mu$ -карту) исследуемого изотопа (в данном случае  $^{99m}\text{Tc}$ , 140 кэВ) путем пересчета коэффициентов поглощения  $\mu$ . Наиболее часто для этой цели используют билинейную модель, позволяющую напрямую использовать данные КТ в единицах Хаунсфилда (HU, рис. 38).

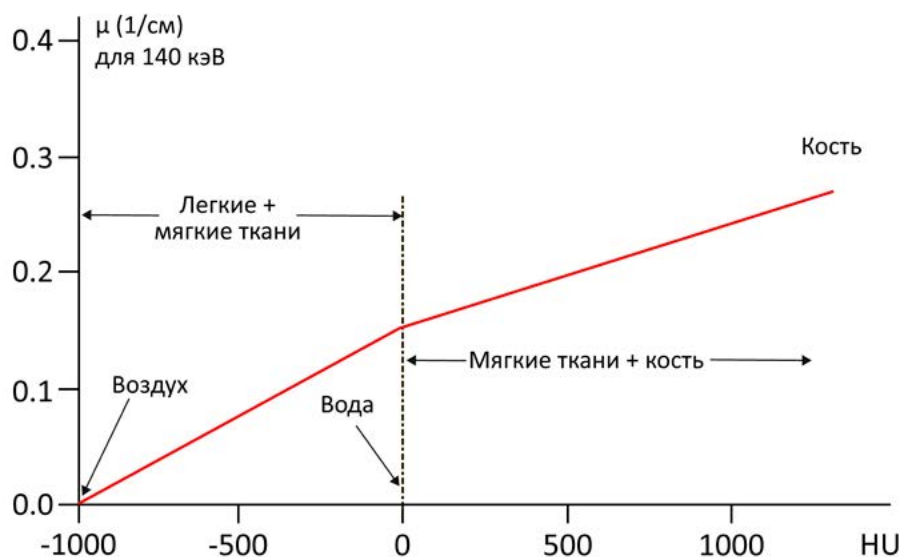


Рис. 38. График перерасчета КТ-единиц Хаунсфилда в коэффициенты поглощения  $\mu$  для  $^{99m}\text{Tc}$  (энергия фотонов 140 кэВ)

При  $HU < 0$  предполагается, что плотность ткани находится между воздухом и водой, и коэффициент поглощения  $\gamma$ -излучения от изотопа будет связан с HU следующим уравнением:

$$(9.1) \quad \mu_{140} = \mu_{H_2O} \cdot \left( \frac{HU}{1000} + 1 \right)$$

При  $HU > 0$  предполагается, что ткань плотнее воды, и уравнение примет следующий вид:

$$(9.2) \quad \mu_{140} = \mu_{H_2O} \cdot \left( 0.665 \cdot \frac{HU}{1000} + 1 \right)$$

где  $\mu_{\text{H}_2\text{O}}=0.154 \text{ см}^{-1}$  – коэффициент поглощения излучения с энергией 140 кэВ в воде. Для учета этой  $\mu$ -карты, происходит расчет матрицы поглощения, содержащей коэффициенты поглощения для каждого пикселя в направлении всех записанных синтиграфических проекций (рис. 39). Затем эта матрица применяется к томосцинтиграфическим изображениям на этапе их реконструкции, для чего необходим итеративный алгоритм (например, OSEM) [67]. Как видно из рис. 39, при преобразовании КТ-данных их качество ухудшается, чтобы соответствовать разрешению томосцинтиграфических изображений (6-7 мм). Из этого следует, что для КТ-коррекции пригодна КТ-подсистема любого уровня, даже начального (плоскопанельная или 2-х-срезовая).

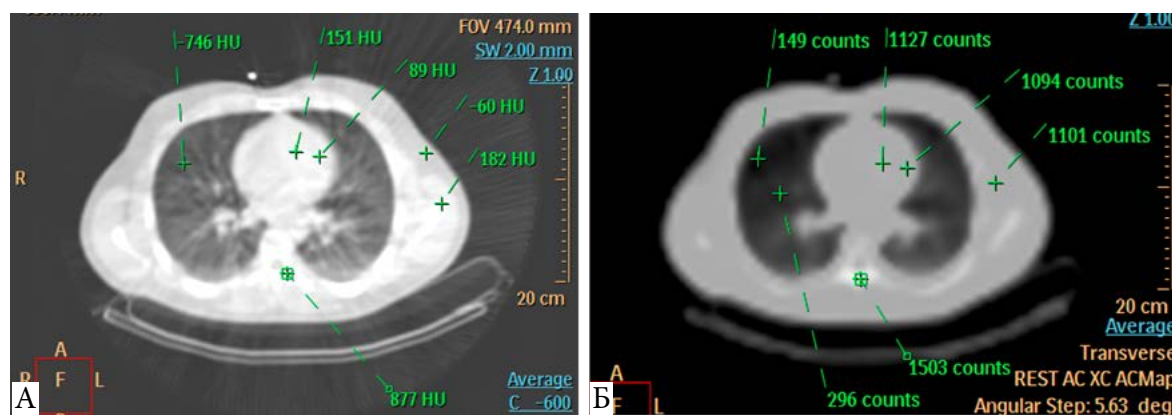


Рис. 39. А. Данные низкодозной КТ грудной клетки для коррекции поглощения излучения. Б. Карта поглощения излучения, полученная из данных КТ

**Коррекция рассеяния** излучения, как следует из механизма этого явления, может быть выполнена двумя способами, наиболее эффективными при совместном использовании. Первый способ актуален в тех случаях, когда изотоп имеет высокоэнергетический компонент спектра излучения, и заключается в использовании другого коллиматора. Так, использование для  $^{123}\text{I}$  коллиматора для средних энергий (МЕ) повышает точность Н/М до 88% [68], также есть сообщения о пригодности использования LME-коллиматора (сочетающего параметры LEHR и МЕ) [69].

Второй способ – это различные манипуляции с окном дискриминатора, позволяющие отсечь области с наибольшим вкладом рассеянного излучения (см. рис. 25Б). Наиболее простой способ, приемлемый для  $^{123}\text{I}$ , заключается в уменьшении ширины окна со стандартных 20% до 15% [69]. Также существуют методы коррекции статистики счета, приемлемые даже для LEHR-коллиматора – DEW (dual-energy window, двух-энергетическое окно) TEW (triple-energy window, трех-энергетическое окно) и IDW ( $^{123}\text{I}$ -dual-window, двойное окно для  $^{123}\text{I}$ , рис. 40) [68]. Все они заключаются в записи дополнительных окон и использовании этих данных для вычитания из основного окна.

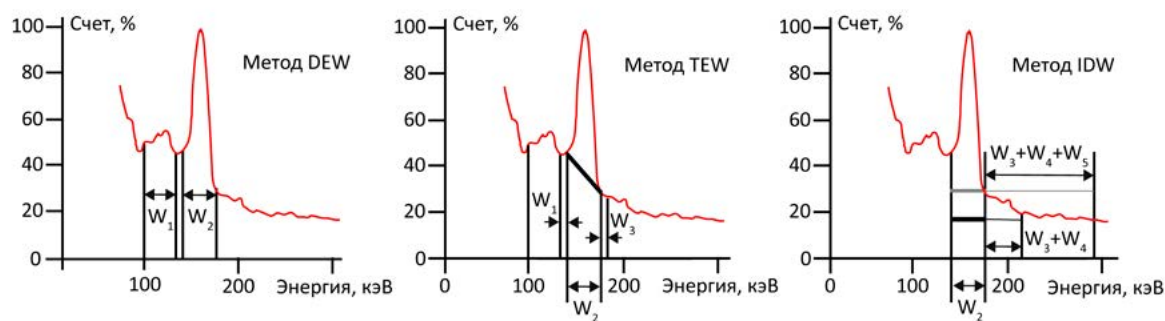


Рис. 40. Коррекция статистики счета при исследованиях с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ методом двух-энергетического окна (DEW, А), трех-энергетического окна (TEW, Б), двойного окна (IDW, В)

Для DEW используют основное окно шириной 20% (для  $^{123}\text{I}$  это 143-175 кэВ,  $W_2$ ) и суб-окно  $W_1$ , захватывающее фрагмент низкоэнергетического спектра (рис. 40А). Число импульсов из  $W_1$  нормализуется путем умножения на коэффициент  $W_2/2W_1$ , и это нормализованное рассеяние вычитается из числа импульсов из основного окна:

$$(10.1) \quad C_{\text{corr}} = C_2 - \frac{W_2}{2W_1} C_1$$

, где  $W$  – ширина окна (в разности кэВ),  $C$  – число импульсов.

Для TEW используют основное окно шириной 20% и два суб-окна шириной 7% (нижнее: 132-142 кэВ,  $W_1$ , и верхнее: 176-186 кэВ,  $W_3$ , рис. 40Б). Таким образом, TEW отсекает рассеянные фотоны с помощью трапециевидной аппроксимации. Скорректированное число импульсов вычисляется по формуле:

$$(10.2) \quad C_{\text{corr}} = C_2 - \frac{1}{2} W_2 \left( \frac{C_1}{W_1} + \frac{C_3}{W_3} \right)$$

Для IDW используется дополнительное высокоэнергетическое окно, его ширина может быть различной и включать либо часть доступного спектра в этой области (187-208 кэВ,  $W_4$ ), либо всю область (209-294 кэВ,  $W_5$ , рис. 40В). Таким образом, IDW исключает фотоны, проникающие сквозь коллиматор, с помощью прямоугольной аппроксимации [68, 70, 71]. Коррекция выполняется по формуле:

$$(10.3) \quad C_{\text{corr}} = C_2 - W_2 \frac{C_3 + C_4 (+C_5)}{W_3 + W_4 (+W_5)}$$

## 2.5 Контроль качества и обслуживание радиодиагностического оборудования

40-летняя история развития технологии производства однофотонных эмиссионных томографов к настоящему времени пришла к тому, что все компании, начинавшие и развивавшие это направление, оказались в составе крупных транснациональных корпораций. Основными мировыми производителями ОЭКТ и ПЭТ-систем в настоящее время являются компании GE, Siemens и Philips, и их продукция уже достаточно близка к технологическому совершенству. Тем не менее, учитывая чрезвычайную сложность конструкции этих систем, в процессе их эксплуатации не удастся избежать поломок. На практике большинство проблем случается в первые несколько месяцев после инсталляции нового прибора, и они обычно связаны с заводским браком определенных модулей и деталей системы, а также допущенными недочетами при сборке. Через несколько лет работы оборудования неизбежны поломки, связанные с недостаточно строгим соблюдением условий эксплуатации томографа и износом наименее надежных его узлов. В современном эмиссионном томографе наиболее надежным (но требующим периодической калибровки) узлом можно считать детектор (сцинтилляторы и ФЭУ), а также, с некоторыми оговорками – электронику. Залогом нормальной работы электронных компонентов является стабильное напряжение переменного тока в сети (для чего необходимо использовать мощные стабилизаторы напряжения и источники бесперебойного питания) и высокое качество изготовления блоков питания. Наиболее уязвимыми частями томографа можно считать шлейфы, а также поворотную механику.

Большую роль в нормальной работе и взаимодействии современных электронных компонентов играют их внутренние программы – “прошивки” (firmware), правильно

подобранные производителем и установленные сервисными инженерами. В связи с этим проблемы возникают в том случае, когда определенные блоки производятся не фирмой-производителем томографа, а закупаются ей у сторонних или дочерних компаний (пример – модули ADAC, используемые под брендом Philips). В случае банкротства такой компании или снятия ей с производства необходимого блока, фирма-производитель оказывается не в состоянии произвести ремонт своего оборудования. Например, проблемы с блоками управления движениями (мотор-контроллерами) могут возникнуть в случае их конфликта с другими узлами системы из-за несоответствия прошивок и версий. При этом для современных производственных тенденций характерна модульная и чрезвычайно интегрированная архитектура томографического оборудования. Это означает, что при выходе из строя определенного модуля, он не ремонтируется (ввиду невозможности ручного ремонта, но чаще ввиду специфической политики компании), а полностью заменяется. Это становится причиной долгого процесса согласования закупок запчастей, и, как следствие, многомесячного простоя оборудования. Все это приводит к двум практическим выводам:

- учитывая схожие технические характеристики оборудования конкурирующих фирм-производителей, практикуется закупка оборудования у производителя, предлагающего наиболее длительный и лояльный пакет сервисного обслуживания, в том числе гарантийного и пост-гарантийного. Сервисное обслуживание должно включать механизмы быстрого устранения неисправностей, в том числе с организацией замены необходимых запчастей, а также удаленный мониторинг за состоянием оборудования (например, с помощью VPN-шлюза) с возможностью оперативного устранения возникающих программных ошибок.
- необходимо наличие сотрудников, отвечающих за техническое состояние эмиссионного томографа, а именно – за выполнение контроля качества и плановых калибровок. Выполнение этих работ осуществляется под контролем технического отдела или службы учреждения, которая обеспечивают надлежащую работу инженерных, электрических и климатических сетей в целом (их состояние напрямую влияет на срок службы томографа), а также тесно взаимодействуют с фирмами-производителями в плане выполнения ими своих обязательств по плановому сервисному обслуживанию и ремонту оборудования.

Важным фактором, способствующим длительной и бесперебойной работе эмиссионного томографа, является регулярное выполнение пунктов контроля (гарантий) качества (QC, quality control или QA, quality assurance), и в случае получения результатов, не укладывающихся в установленные границы, проведение калибровочных процедур согласно рекомендациям производителя. В особенности калибровки влияют на эксплуатационные характеристики томографа, их невыполнение приводит к ухудшению качества изображений, появлению артефактов, что приводит к ненадежной интерпретации изображений и повышает вероятность диагностической ошибки. При QA и калибровках используются точечные источники, представляющие собой требуемую активность в объеме капли. Как правило, для изготовления точечного источника минимальный объем элюата набирают в иглу шприца и аккуратно помещают на донышко остроконечного флакона, не допуская образования капель на его стенках.

Quality assurance (QA) ОЭЖ-томографа включает следующие тесты:

- ежедневно: энергия фотопика и равномерность поля (Uniformity test)
- еженедельно: пространственное разрешение (spatial resolution) и линейность (linearity test)
- ежемесячно или по необходимости: точность центра вращения детекторов (COR)

**Тест энергии фотопика** проводится для проверки правильного расположения пика энергии используемого изотопа (например, 140.5 кэВ для  $^{99m}\text{Tc}$ ). Если фотопик не будет находиться в центре окна дискриминатора, то это приведет к снижению статистики счета и ухудшению качества изображения. Если фотопик выйдет за пределы окна дискриминатора, то это приведет к абсолютно недиагностическому изображению (рис. 41).

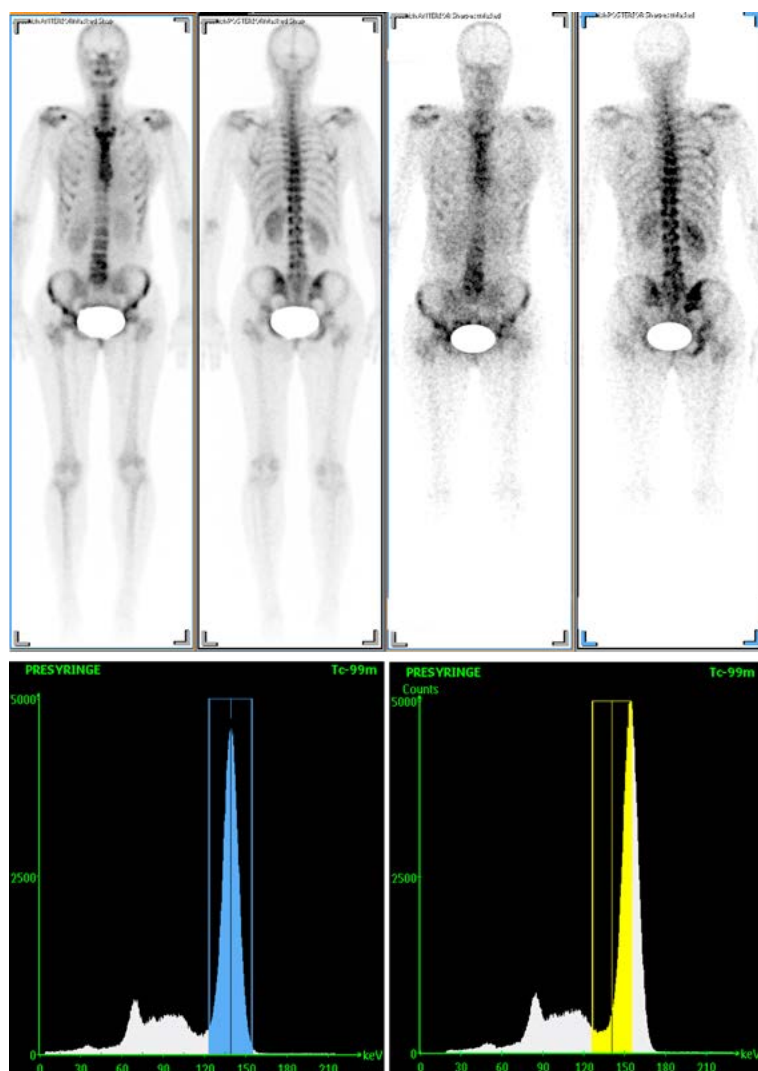


Рис. 41. Пример получения недиагностического изображения по причине смещения фотопика из-за неисправности детектора

Обычно смещение фотопика не составляет труда заметить непосредственно при выполнении диагностических исследований. Чтобы не останавливать текущую работу для проведения калибровки, имеется возможность временного ручного сдвига окна дискриминатора перед началом каждого исследования. Это необходимо сделать для всех режимов исследования, например, отдельно для перфузионной ОЭКТ миокарда и отдельно для сбора данных с ЭКГ-синхронизацией. Калибровку в таком случае необходимо провести на следующий день утром перед укладкой первого пациента. Однако если сдвиг фотопика повторяется регулярно, следует обратить внимание на климатические условия в помещении, где установлен томограф. Причиной ухудшения эксплуатационных характеристик детектора могут стать недопустимые колебания температуры или влажности, например, из-за неисправности кондиционера, батарей

отопления, недостаточно плотно закрытых жалюзи на окнах, протечек.

Для проверки и корректировки фотопика используется один или два (в зависимости от модели томографа) точечных источника. Активность источников подбирается так, чтобы статистика счета находилась в пределах 25-50 тыс. имп/с (обычно соответствует очень малой активности – порядка 50 мКи), источники размещаются на специально размеченных площадках, находящихся на достаточном расстоянии от детекторов.

**Тесты однородности поля зрения детектора** проводятся либо с коллиматором (внешняя, системная однородность, *extrinsic uniformity*), либо без коллиматора (внутренняя однородность, *intrinsic uniformity*).

Первый вариант удобнее в исполнении, поскольку нет необходимости снимать коллиматоры, однако он требует наличия плоского источника излучения, которого может не оказаться в комплектации томографа. В качестве плоского источника используются панели из  $^{57}\text{Co}$  (активность новой заводской панели – 10-15 мКи, энергия  $\gamma$ -излучения – 122 кэВ, период полураспада – 270 дней) или панели-контейнеры из стекла, в которые самостоятельно заливается вода и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат активностью 10-15 мКи.

Второй вариант требует удаления коллиматора, но выполняется с использованием только лишь точечных источников, которые уже были приготовлены для проверки фотопика. Выполняется сбор данных (порядка 1-5 млн. импульсов), при этом получается изображение FOV детекторов, которое должно быть максимально однородным (рис. 42).

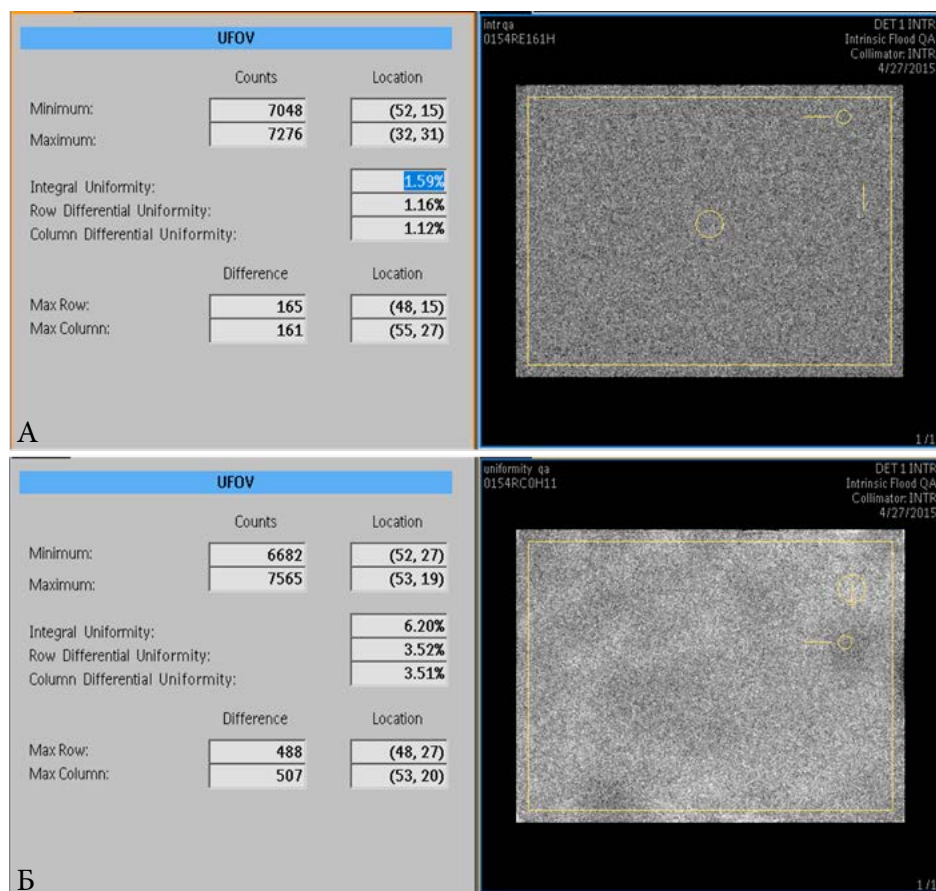


Рис. 42. Детектор с приемлемыми (А) и неприемлемыми (Б) уровнями неоднородности поля



Суммарным показателем однородности является параметр Integral Uniformity, который вычисляется по формуле:

$$(11.1) \quad U_i = \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{ax} + C_{min}} \times 100\%$$

, где  $C_{max}$  и  $C_{min}$  – максимальный и минимальный счет в пикселах изображения (обычно после применения 3×3-сглаживания). Интегральный показатель однородности вычисляется отдельно для полезного (UFOV) и центрального (ограниченного 75%-ной шириной и высотой, CFOV) полей зрения детектора и не должен превышать 4% (в идеале – <2%). Дополнительно вычисляются дифференциальные показатели однородности – по строкам (row) и столбцам (columns), по приведенной выше формуле, где  $C_{max}$  и  $C_{min}$  – максимальная и минимальная разность счета для каждых последовательных 5 пикселей в строках или столбцах.

**Тесты линейности и разрешающей способности.** Проблема нелинейности детекторов проистекает из особенностей его геометрии, точнее, из формы и расположения массива ФЭУ. Например, при перемещении источника от края проекции ФЭУ к его центру, скорость сбора импульсов возрастает быстрее, чем само движение источника. Образно говоря, ФЭУ “притягивают” на себя больше фотонов, оставляя пустоты в участках за пределами их прямых проекций (рис. 43А). Это приводит к характерному искривлению изображения в сторону центров ФЭУ (рис. 43Б, 22Б).

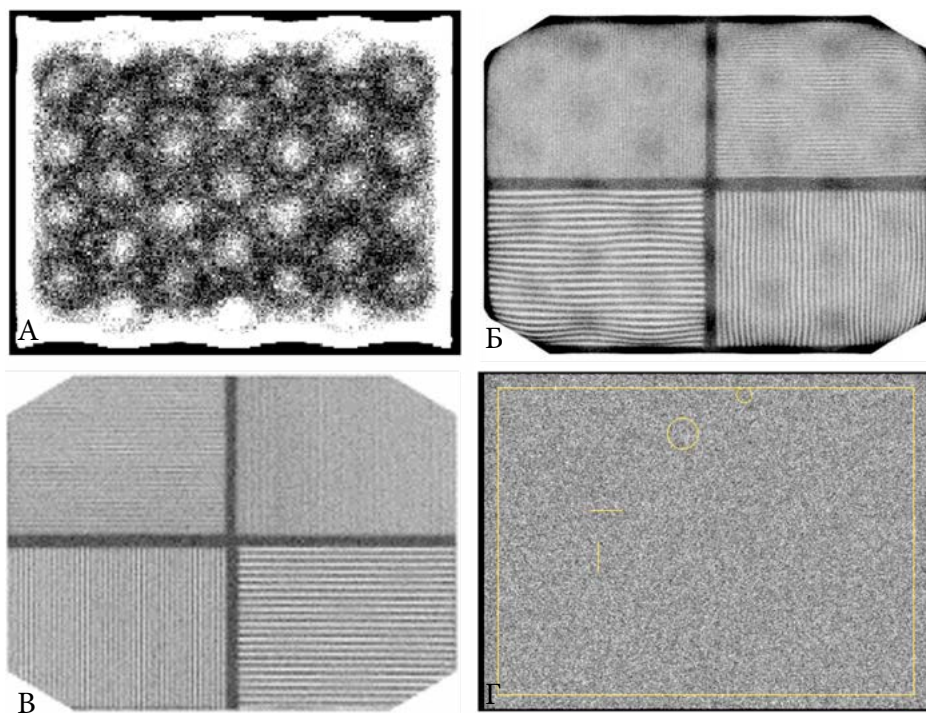


Рис. 43. Изображения поля детектора при проведении контроля качества и калибровок. А. Без коллиматора, без корректировок. Б. С бар-фантомом без корректировок. В. С бар-фантомом после настройки усиления ФЭУ, энергий, с применением корректирующих таблиц по однородности и линейности. Г. То же без бар-фантома (хороший результат калибровок)

Для визуализации нелинейности и разрешающей способности детектора используется специальный целевой фантом (бар-фантом), состоящий из 4 квадрантов свинцовых полос с различными расстояниями между ними. Бар-фантом можно использовать

как в intrinsic-режиме (тогда он устанавливается на кристалл), так и в extrinsic-режиме (тогда он устанавливается на коллиматор). Линейные параметры бар-фантома подобраны таким образом, чтобы при хорошем результате калибровки все его полосы были четко видны (в extrinsic-режиме допускается нечеткость линий в квадранте с самыми тонкими линиями, поскольку установленный коллиматор ухудшает пространственное разрешение), что означает достаточную пространственную способность детектора, а также были прямыми, что означает правильную коррекцию нелинейности (рис. 43В).

Для достижения требуемого результата выполняются калибровки, состоящие из нескольких этапов. Сначала необходимо выровнять коэффициенты усиления на ФЭУ, поскольку они могут изменяться со временем и вносить вклад в неравномерность поля. Затем выполняется коррекция неоднородности поля, для чего используются те же точечные источники, но набирается значительно большая статистика счета (более 100 млн. исп.), после чего коэффициенты усиления пересчитываются для каждого пикселя. По итогам этих этапов создаются т.н. корректирующие (поправочные) таблицы, которые записываются в электронику детектора и исправляют исходные дефекты изображения (рис. 43Г).

**Тесты центра вращения (COR).** Эти тесты выполняются для ОЭКТ-систем и касаются не собственно детекторов, а механики их вращения вокруг пациента. Для расчета томографических реконструкций из серии исходных проекций используются координаты детекторов в момент записи каждой проекции, а именно угол  $\theta$  (theta) и расстояние от центра вращения, который, как правило, устанавливается вручную в центре исследуемого органа. Если предполагаемые координаты при повороте детекторов не будут соответствовать фактическим, качество реконструкций в значительной мере снижается. Для проведения данной серии тестов используется специальный держатель для трех точечных источников примерно по 1 мКи в каждом, и выполняется запись ОЭКТ при различных углах между детекторами ( $90^\circ$ ,  $180^\circ$  и  $270^\circ$ ), при этом вычисляются ошибки (сдвиги) позиционирования детектором при записи каждой проекции. Обычно допустимым значением сдвига при вращении детекторов считается 2 мм, что меньше разрешающей способности метода, т.е. такой сдвиг не может внести существенной ошибки при реконструкции томосцинтиграмм (рис. 44).

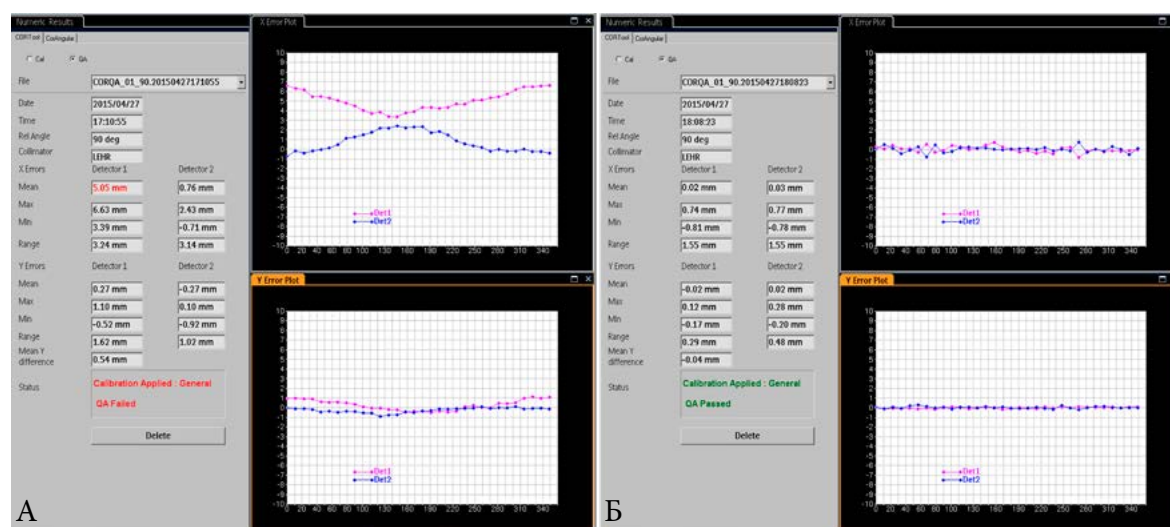


Рис. 44. Тесты центра вращения ОЭКТ. А. До калибровки: разброс в несколько мм в определении координат детектора по оси x или y неприемлем. Б. После калибровки: погрешность составляет в среднем менее 1 мм.

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Калибровка КТ-подсистемы включает прогрев рентгеновской трубки и получение тестовых изображений фантома – заполненного водой резервуара с градуированными плотными объектами внутри. При этом оценивается пространственная разрешающая способность КТ-подсистемы (все точечные объекты в фантоме должны четко визуализироваться), соответствие плотности объектов шкале Хаунсфилда (вода должна иметь значение  $HU=0$  с незначительными отклонениями), а также отсутствие артефактов на изображении фантома. Наиболее частым артефактом КТ-системы является появление колец (ring artifact), в этом случае требуется ее калибровка (рис. 45).

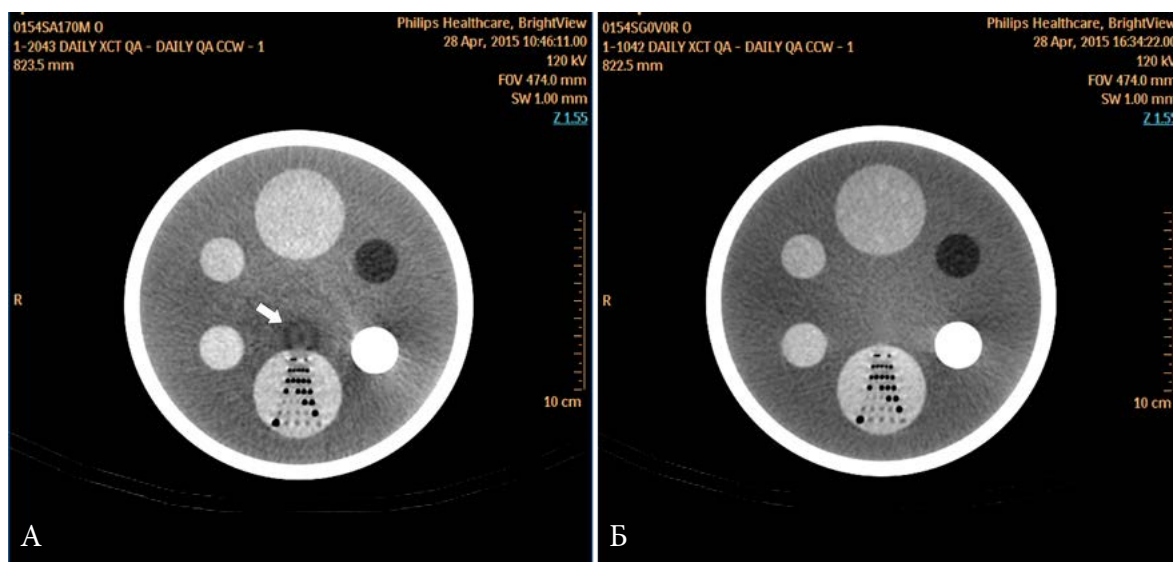


Рис. 45. Кольцевидные артефакты на КТ-изображениях (стрелка) и их устранение после калибровки.

Калибровки позитронного томографа включают проверку основных технических характеристик системы: количество истинных коинциденций, доля рассеянных и случайных коинциденций, которая должна находиться на приемлемом уровне, “мертвого времени”, временного разрешения в целом, энергии. Важным является анализ активности всех детекторов, отсутствия “битых” элементов в кольцах (рис. 46).

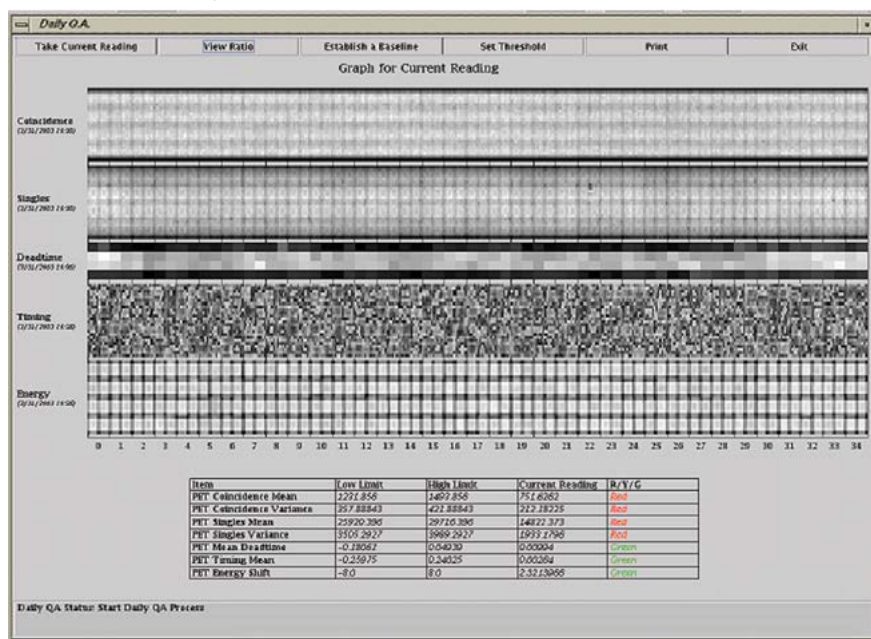


Рис. 46. Ежедневный QA для ПЭТ-системы, включающий подсчет частоты коинциденций, ошибочных детекций, оценку мертвого времени каждого из массива детекторов, смещения фотопика.

## ГЛАВА 3

### Методы радионуклидной диагностики в кардиологической практике

---

По мере совершенствования регистрирующей аппаратуры и внедрения целого спектра меченых радиофармпрепаратов (РФП) радионуклидная диагностика превратилась в самостоятельную дисциплину. В настоящее время визуализирующая радионуклидная диагностика заболеваний человека включает в себя три основных сцинтиграфических метода – планарную сцинтиграфию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) и позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ). Значительный скачок в развитии отрасли произошел с появлением совмещенных гибридных систем – ОЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ.

#### 3.1 Статическая и динамическая планарная сцинтиграфия

При планарной сцинтиграфии детектор  $\gamma$ -излучения неподвижно располагается над областью исследования пациента, в результате чего получают статические или динамические изображения, отражающие включение и распределение РФП в исследуемом органе. Метод применяется по показаниям для структурно-функциональной оценки внутренних органов (щитовидной железы, легких, почек, головного мозга, печени, скелета и др.). Для многих видов планарной сцинтиграфии разработаны количественные показатели, как правило, описывающие отношения интенсивности накопления РФП в различных органах (относительно фона, других органов и т.п.), с указанием границ нормальных значений. В ряде случаев важное значение имеет определение доли РФП, поглощенной или проходящей через исследуемый орган (например, при сцинтиграфии щитовидной железы с поглотительным тестом или при сцинтиграфии почек с гломерулотропным РФП и определением СКФ). Для расчета таких относительных значений необходимы замеры активностей в полном и пустом шприце (измерение остаточной активности), разность этих значений определяет активность РФП, непосредственно введенную пациенту.

Основные параметры изображений, получаемых в статической планарной сцинтиграфии – разрешение и статистика счета. Фактически разрешение зависит от характеристик детектирующей системы (собственно, ее разрешающей способности), однако на практике ее удобно связывать с размером матрицы записи, которая, как правило, составляет от  $64 \times 64$  до  $1024 \times 1024$  пиксел (см. раздел 2.3.1) при зуме от  $\times 1.00$  (все поле зрения) до  $\times 2.85$  (минимальное поле зрения). Для получения хорошего качества изображения, как правило, необходимо набрать от 300 тыс. до 1 млн. импульсов. Возможность набора такой статистики счета, в свою очередь, зависит от чувствительности детектирующей системы, избирательности накопления РФП в исследуемом органе, введенной активности РФП и длительности записи. При этом два последних параметра имеют ограничения: вводимая активность не может быть слишком высокой (поскольку это приводит к увеличению эффективной дозы облучения пациента), а длительность исследования не может быть слишком большой (поскольку это снижает пропускную способность оборудования и увеличивает вероятность произвольного движения пациента). Все эти параметры, в свою очередь, влияют на оптимальные настройки матрицы, которые можно установить при выполнении исследования. Например, при перфузионной сцинтиграфии легких с введением  $^{99m}\text{Tc}$ -МАО активностью всего 4 мКи,



1 млн. импульсов набирается за 2-3 минуты, что позволяет устанавливать для этого метода разрешение до  $256 \times 256$ , а также выполнять исследование в 4-6 проекциях всего за 10-12 минут. Противоположный пример: при сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для поиска феохромоцитом, выполняемой на вторые и третьи сутки после введения РФП, статистика счета настолько мала (100 тыс. импульсов удается собрать лишь в течение 40-60 минут), что для нее, как правило, используется матрица  $64 \times 64$  пиксел, а данные собираются лишь в одной проекции (задней прямой).

Вариантом планарной сцинтиграфии является т.н. режим “всего тела” (whole-body, WB), который используется, к примеру, при сцинтиграфии костей скелета. Этот режим имеет другое название – сканирование, поскольку он похож на работу сканера: стол или детекторы томографа движутся в продольном направлении, постепенно собирая информацию с головы до ног пациента. Серии планарных изображений, получаемых при этом, автоматически склеиваются и преобразуются в единое изображение всего тела пациента. При этом, как правило, не используется зум, разрешение устанавливается на максимально возможное значение (вплоть до  $512 \times 512$  или  $1024 \times 1024$ ), выставляются границы сканирования, зависящие от роста пациента (например, от 0 до 180 см), а также скорость движения (как правило, от 8 до 15 см/мин). При этом исследовании часто используется автоматическое оконтуривание пациента, поскольку, как было показано выше (см. рис. 19), максимальное приближение детектора к пациенту необходимо для получения качественного изображения).

Динамическая сцинтиграфия используется при исследовании кинетики и динамики прохождения РФП, используемого соответственно отражаемому физиологическому процессу в органах. Запись динамических процессов с построением кривых скоростей, времени и объемов, позволяет количественно оценивать эти процессы. Широко используются в клинической практике такие методы, как динамическая сцинтиграфия почек с оценкой их секреторно-экскреторной функции и клубочковой фильтрации, динамическая гепатохолестицистография, ангиография магистральных сосудов, оценка скорости кровотока в органах и др. Помимо статистики счета и разрешения, важнейшим параметром динамической сцинтиграфии является длительность регистрации одного кадра (frame). При записи быстрых процессов (например, первого прохождения РФП по сосудам), длительность кадра, как правило, устанавливается от 200 мс до 1 с. Для некоторых физиологических динамических процессов длительность кадра может составлять от 10 с до 1 мин. Число кадров, в зависимости от задач методики, составляет, как правило, от 10 до 100. В любом случае, за такое короткое время кадра не удается получить высокую статистику счета, что диктует необходимость установления для этих исследований матрицы не более  $64 \times 64$  (рис. 47).

Изображения, получаемые при сцинтиграфии, также называют суммационными, имея в виду тот факт, что они по сути являются проекцией излучения от трехмерного объекта на плоскость. Поэтому при интерпретации планарных сцинтиграмм часто приходится иметь дело с экранированием объектов, удаленных от детектора, объектами, расположенными ближе к детектору. Так, при сцинтиграфии легких в передней проекции, задние сегменты левого легкого экранируются сердцем (см. рис. 175), а при сцинтиграфии миокарда с фосфатными комплексами очаг острого повреждения миокарда может быть невидимым из-за его экранирования ребрами или грудиной в различных проекциях (см. рис. 168). Для устранения этих проблем необходимо использовать метод однофотонной-эмиссионной томографии (ОЭКТ).

**Protocol Information** P-Scope / Spectrum

Protocol Name: GFR Renal RKNPK Step: Dynamic Step Type: Dynamic  Auto-Proceed

**Detector / Imaging**

Detector(s): 1

|                | Detector 1          | Detector 2          |
|----------------|---------------------|---------------------|
| View ID:       | POST                | POST                |
| Flood:         | Tc-99m_INTR         | Tc-99m_INTR         |
| Collimator ID: | LEHR                | LEHR                |
| Zoom:          | 1.00 x (Full Field) | 1.00 x (Full Field) |
| Matrix Size:   | 64 x 64             | 64 x 64             |

**Orientation / State**

Position: Seated Save Location: EBWNM

Orientation: Facing Left

State: None Organ: Other

**Dosage / Energy Window**

Radiopharma: Dosage:

|  | Detector 1 | Detector 2 |
|--|------------|------------|
|  | mCi        | mCi        |
|  | Tc-99m     | Tc-99m     |

**Stop Criteria**

|                      | Detector 1 | Detector 2 |
|----------------------|------------|------------|
| Saturation Level:    | 32,767     | 32,767     |
| Saturation Behavior: | Continue   | Continue   |
| # Phases:            | 2          |            |

| Phase Id | Framcs | Time/Frame(s... | Target Time(sc... |
|----------|--------|-----------------|-------------------|
| FLOW     | 60     | 1.0             | 60.0              |
| S2       | 25     | 60.0            | 1500.0            |

Рис. 47. Протокол динамического исследования на примере динамической нефросцинтиграфии с измерением СКФ.

Слева – этапы исследования (Pre Syringe – замер полного шприца, Dynamic – основной этап, Post Syringe – замер пустого шприца для вычитания активности, оставшейся в шприце после введения).

В центре, сверху вниз:

Detectors – число используемых детекторов (1 или оба);

Flood – настройка на изотоп  $^{99m}\text{Tc}$ ;

Collimator – LEHR (используемый коллиматор – низкоэнергетический высокого разрешения);

Zoom – увеличение (зум, фактически – использование некоторой части поля детектора);

Matrix Size – размер матрицы записи (при динамической сцинтиграфии и ОЭКТ, как правило, используют матрицу 64×64, регулируя пространственное разрешение с помощью параметра Zoom);

Dosage – опциональное указание РФП и вводимой активности,

Energy Window – энергетическое окно, настроенное на изотоп  $^{99m}\text{Tc}$  (фотопик – 140.5кэВ, ширина окна дискриминатора – 15-20%);

Saturation Level – число импульсов в пикселе, достижение которого будет трактоваться как засветка (как правило, это число равно 32767), после чего исследование будет либо остановлено (Saturation Behavior – Stop), либо все равно продолжено (Continue).

При данном исследовании записывается две последовательных фазы (# Phases – 2): ангиофаза (FLOW) – 60 кадров по 1 с (общее время – 60 с), и экскреторная фаза – 38 кадров по 30 с (общее время – 19 мин).

В правой части устанавливается расположение пациента по отношению к детекторам, что определяет правильную ориентацию итогового изображения.

## 3.2 Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

При ОЭКТ детекторы томографа вращаются по заданной программе вокруг тела пациента. При обработке данных исследования получают изображения исследуемого органа в виде срезов – фронтальных, сагиттальных, аксиальных, наклонных. Метод используется для исследования практически всех органов. При выполнении ряда исследований метод ОЭКТ может выполняться в дополнение к планарной сцинтиграфии, как правило, для уточнения локализации выявленного очага гиперфиксации РФП или для решения проблем экранирования (при сцинтиграфии паразитовидных желез, ске-



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

лета, легких, при позитивной скintiграфии миокарда). При некоторых исследованиях проведение и планарной скintiграфии и ОЭКТ является необходимыми этапами протокола исследования (так, при планарной скintiграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ оценивается глобальная симпатическая активность миокарда, а при ОЭКТ оцениваются зоны локального нарушения симпатической иннервации). При некоторых исследованиях исследование в планарном режиме в настоящее время уже практически не проводится, а выполняется только ОЭКТ (например, при перфузионной скintiграфии миокарда).

В основе метода ОЭКТ (как и других видов томографии) лежит возможность преобразования серий суммационных проекций (то есть изображений, получаемых с определенного ракурса) в томографические изображения, что достигается использованием алгоритмов обратного проецирования. Помимо разрешения и статистики счета, при выполнении ОЭКТ необходимо настроить ряд других параметров (рис. 48).

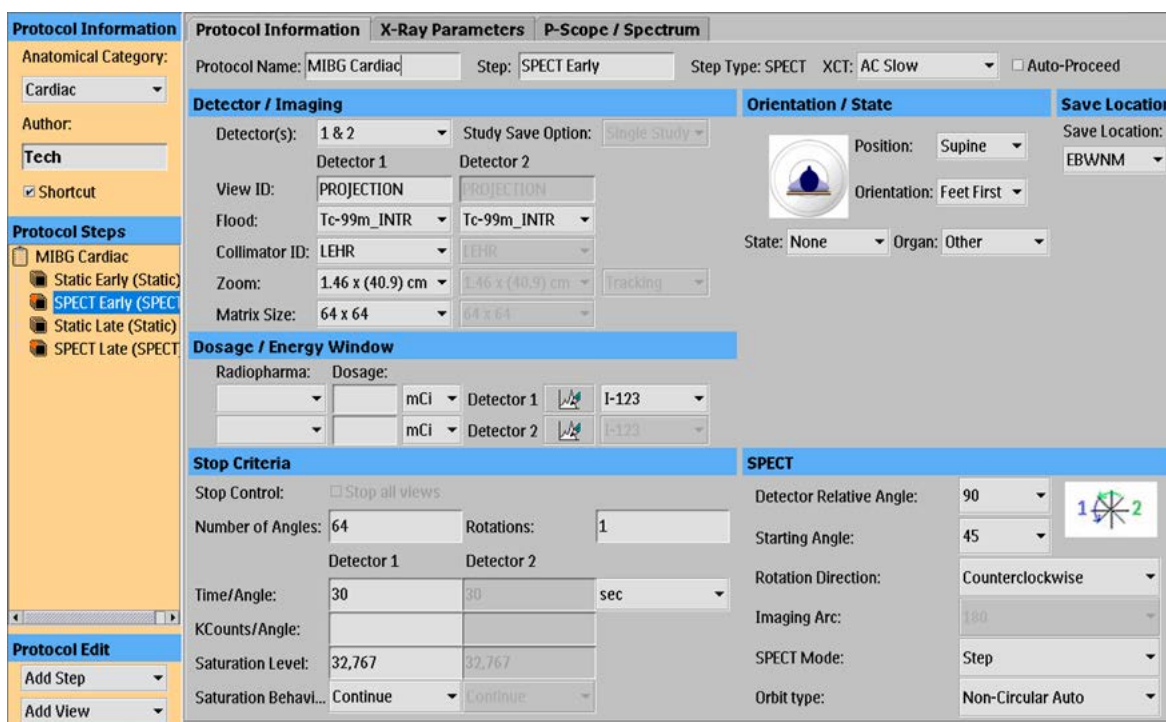


Рис. 48. Протокол томоскintiграфии на примере нейротропной ОЭКТ миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. Слева – этапы исследования (ранняя и отсроченная фазы исследования в планарном режиме для расчета параметров общей СА и в режиме ОЭКТ для оценки региональной СА).

В центре, сверху вниз:

Detectors – число используемых детекторов (используются оба);

Flood – настройка на изотоп  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ;

Collimator – LEHR (используемый коллиматор – низкоэнергетический высокого разрешения);

Zoom – увеличение (зум, фактически – использование некоторой части поля детектора, при исследованиях сердца используют зум  $\times 1.46$  или  $\times 1.85$ );

Matrix Size – размер матрицы записи (при ОЭКТ сердца, как правило, используют матрицу  $64 \times 64$ , регулируя пространственное разрешение с помощью параметра Zoom);

Dosage – опциональное указание РФП и вводимой активности,

Energy Window – энергетическое окно, настроенное на изотоп  $^{123}\text{I}$  (фотопик –  $159\text{кэВ}$ , ширина окна дискриминатора – 15-20%);

Number of Angles – число проекций (ракурсов), как правило, составляет от 16 до 64;

Rotations – число полных циклов вращения (как правило, достаточно одного),

Time(KCounts)/Angle – время записи одного кадра (в секундах или по достижении заданной статистики счета);

Detector Relative Angle – угол между детекторами, при исследованиях миокарда устанавливается под  $90^\circ$ ,

Starting Angle – начальная позиция детекторов,  
 Rotation Direction – направление движения детекторов,  
 Imaging Arc – угол охвата детекторами за все время исследования,  
 SPECT Mode – режим движения детекторов (пошаговый или непрерывный),  
 Orbit Type – оконтуривание пациента (круговое, эллиптическое или с использованием автоматического оконтуривания);  
 Saturation Level – число импульсов в пикселе, достижение которого будет трактоваться как засветка (как правило, это число равно 32767), после чего исследование будет либо остановлено (Saturation Behavior – Stop), либо все равно продолжено (Continue), на практике при ОЭКТ-исследованиях не достигается. В правой верхней части устанавливается расположение пациента по отношению к детекторам, что определяет правильную ориентацию итогового изображения.

### 3.3 Сцинтиграфия и ОЭКТ, синхронизированные с ЭКГ

Данные режимы записи используются только при исследованиях функции миокарда, в частности при вентрикулографии и синхронизированной (gated) перфузионной ОЭКТ (С-ОЭКТ). При проведении этого исследования используется ЭКГ-синхронизатор, обычно представляющий собой простой 3-канальный электрокардиограф. Его задача – определять зубцы R на ЭКГ пациента и передавать информацию о длительности интервала R-R на консоль одновременно с данными от детекторов томографа. Качество ЭКГ-синхронизации зависит от расположения и качества установки электродов. Обычно достаточно установки трех электродов (RA, LA и LL) в области правого, левого плечевых суставов и на левом боку на свободные от волос участки кожи. В результате желательно достичь вид комплекса QRS с высоковольтным монофазным зубцом R и четким зубцом S, и низкой амплитудой зубцов P и T. В дополнение к параметрам, указанным выше, при ЭКГ-синхронизированном исследовании устанавливаются дополнительные значения (рис. 49).

| Gated                  |     |
|------------------------|-----|
| Images/Cycle:          | 16  |
| R-R Interval(msec):    |     |
| % R-R Interval:        | 100 |
| Arrhythmia Rejection:  | On  |
| PVC Rejection:         | 1   |
| Allowable Variance(%): | 40  |
| Normalize?             | No  |

Рис. 49. Протокол ЭКГ-синхронизированного исследования. Images/Cycle – число кадров (фреймов), на которое разбивается интервал R-R (обычно 8 или 16). Arrhythmia/PVC Rejection – адаптивный режим, исключающий влияние аритмий и экстрасистол. Allowable Variance – диапазон ЧСС, за пределами которого сокращение не будет учитываться. Правильные настройки необходимы для получения качественного усредненного паттерна сокращения ЛЖ.

### 3.4 Гибридная ОЭКТ/КТ

Вопрос гибридизации ОЭКТ-систем, происходящей в течение последних 15 лет, требует отдельного пояснения. В отличие от всех современных линеек ПЭТ/КТ-систем, оборудованных полноценной КТ-системой с 64 или 128 рядами детекторов, и позволяющих выполнять КТ-ангиографию коронарных артерий (см. табл. 6), для гибридной однофотонной томографии этот путь оказался менее востребованным. Единственная серийная модель ОЭКТ/КТ-системы с 64-срезовой КТ-подсистемой (GE Discovery

NM/CT 570с) была представлена в 2009 г., и выглядела очень многообещающе. По замыслу производителей, такой гибридный прибор реализовывал концепцию “one-stop shop”-исследования в диагностике ИБС – визуализация стенозов коронарных артерий с одновременной оценкой перфузии миокарда. Такое ОЭКТ/КТ-исследование имело бы диагностическую ценность, аналогичную ПЭТ/КТ, но при значительно меньшей стоимости [62]. К огромному сожалению специалистов-радиологов и кардиологов, эта модель не оказалась коммерчески успешной и была снята с производства без презентации преемника.

Можно предположить несколько объяснений, почему этот подход не оказался удачным. Во-первых, при добавлении к ОЭК-томографу полноценной КТ-подсистемы сводятся на нет многие преимущества ОЭКТ перед ПЭТ – относительная дешевизна оборудования, простота инсталляции и эксплуатации, меньшая масса и меньшие требования к помещениям [72]. Во-вторых, такой ОЭКТ/КТ-томограф по умолчанию оказывается узкоспециализированным, предназначенным только для кардиологических исследований. К сожалению, мировой опыт показывает, что даже его установка в крупных специализированных (кардиологических) клиниках не выводит его на уровень рентабельности. В настоящее время Spectrum Dynamics разрабатывает ОЭКТ с 64-срезовой КТ-системой (Veriton), который, вероятно, сможет изменить эту ситуацию. Однако в настоящий момент парк ОЭКТ/КТ томографов ведущих производителей представлен универсальными двухдетекторными однофотонными томографами с установленной КТ-подсистемой начального класса, играющей лишь вспомогательную роль (табл. 9). Под “начальным классом” КТ-подсистемы подразумевается именно ее возможности в кардиологии, поскольку даже 16-срезовая КТ-система непригодна для проведения ангиографии коронарных артерий у большинства пациентов [73], и фактически может применяться лишь для оценки тяжести коронарного кальциноза, который сам по себе имеет сомнительную диагностическую ценность [74, 75]. В то же время на такой системе ОЭКТ/КТ можно выполнять гибридные исследования других органов и систем, что и делает ее универсальной.

Табл. 9. Основные характеристики современных клинических ОЭКТ/КТ-систем.

|                                     | Назначение               | Число срезов КТ                                | Сцинтиллятор/<br>детектор | Алгоритмы<br>реконструкции |
|-------------------------------------|--------------------------|--|---------------------------|----------------------------|
| GE Optima NM/<br>CT 640             | Универсальная            | 4  | 2×NaI                     | Evolution, ASiR            |
| GE Discovery NM/<br>CT 670 Pro/CZT  | Универсальная            | 16/32<br>(интерполяция)                        | 2×NaI/19×CZT              |                            |
| Philips BrightView<br>ХСТ*          | Универсальная            | Плоскопанельный<br>детектор с<br>охватом 14 см | 2×NaI                     | Astonish                   |
| Siemens Symbia<br>Intevo            | Универсальная            | 2/6/16<br>Bold – 32<br>(интерполяция)          | 2×NaI (HD)                | Flash 3D, SAFIRE           |
| Mediso Anyscan                      | Универсальная            | 8/16   | 2×NaI                     | Tera-Tomo                  |
| Spectrum<br>Dynamics Veriton-<br>CT | Кардио/<br>Универсальная | 16/64  | 12×CZT                    | ?                          |

\* Снята с производства. Philips прекратил производство и поддержку ОЭКТ-систем с 2018 г.

- Можно выделить три основных задачи КТ-подсистемы в эмиссионном томографе:
1. Анатомическая локализация очагов накопления РФП. Эта задача в максимальной мере задействуется в ПЭТ/КТ, например, с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, где чрезвычайно важно определить точное местоположение очага гиперфиксации ФДГ. Комплектация систем ПЭТ/КТ 64-срезовыми КТ-подсистемами обусловлена в основном их более высоким быстродействием, поскольку при ПЭТ, как правило, необходимо выполнять КТ всего тела с контрастированием. При ОЭКТ/КТ экономически целесообразным оказалось использование диагностического КТ с 4-16 рядами детекторов.
  2. Коррекция поглощения излучения (АС, см. раздел 2.4). Несмотря на то, что эту функцию часто называют “технической” в том смысле, что КТ-данные здесь используются лишь для улучшения качества томосцинтиграфических изображений, роль КТ-коррекции в действительности очень велика, и в особенности в кардиологии (см. раздел 5.1.4.5).
  3. Как уже отмечалось выше, в кардиологии диагностической КТ-подсистема может называться лишь в том случае, если она подразумевает возможность выполнения КТ-ангиографии коронарных артерий. Получаемое при этом гибридное изображение включает визуализацию перфузии миокарда и коронарных артерий, при этом удается четко визуализировать, стеноз какой именно ветви отвечает за локальную ишемию миокарда (рис. 50).

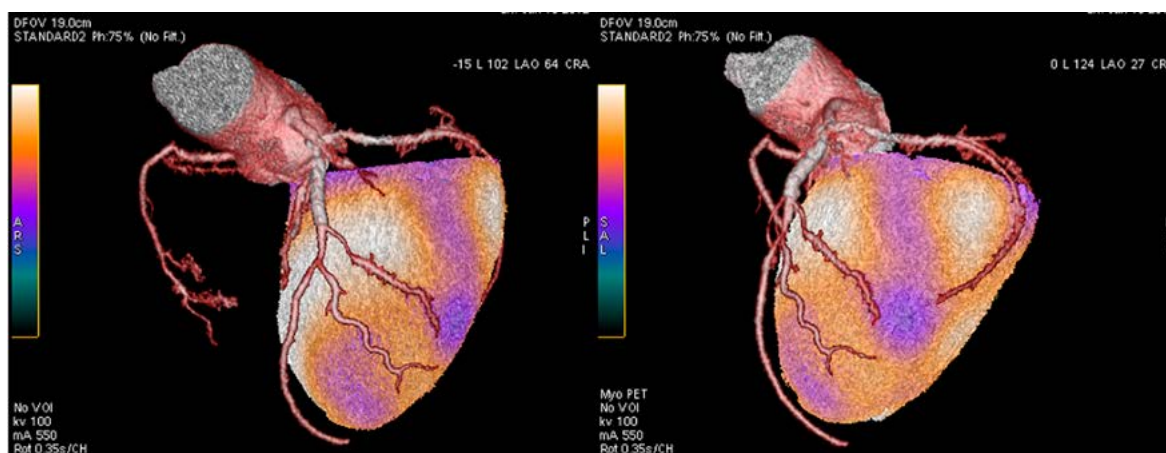


Рис. 50. Гибридная ОЭКТ/КТ миокарда с сопоставлением данных КТА и перфузионной ОЭКТ миокарда позволяет достоверно определять симптом-связанную артерию. Диагностическая ценность такого исследования в рутинном обследовании пациентов с ИБС аналогична ПЭТ/КТ при более низкой стоимости [76].

Таким образом, отказ производителей от моделей ОЭКТ/КТ с 64-срезовой кардиологической системой КТ ставит под сомнение саму парадигму ОЭКТ/КТ как гибридного метода визуализации. Дело в том, что согласно текущим рекомендациям по использованию перфузионной ОЭКТ/КТ миокарда (2015), к ОЭКТ/КТ-исследованиям без диагностической КТ неприменимо понятие “гибридный”, т.к. этот термин подразумевает факт независимого вклада КТ-данных, сравнимых по объему с данными ОЭКТ [77]. Производители ОЭКТ/КТ-систем называют их гибридными, что обосновано самой конструкцией таких приборов, однако по вышеуказанному определению гибридной можно считать систему с диагностической КТ-системой и возможностью проведения контрастного исследования.

Все это заставляет предположить, что в дальнейшем основной вектор развития гибридных томографов будет смещен с “hardware”-решений в сторону “software”-

то есть акцент будет сделан на радиологические информационные системы (РИС) и программное совмещение изображений. И действительно, наличие в радиоизотопной лаборатории, специализирующейся на кардиологических исследованиях, как эмиссионного томографа с КТ-подсистемой начального уровня, так и МСКТ экспертного класса, представляется более рациональным подходом. Это позволяет разделить потоки пациентов и не занимать стол гибридного прибора в том случае, если пациенту требуется лишь одно из двух исследований. Например, пациентам с отрицательным результатом нагрузочного теста и отсутствием преходящей ишемии не требуется проведение КТ-ангиографии, а пациентам с уже установленной ИБС и доказанной ишемией миокарда в определенных случаях (например, при невозможности выполнения нагрузочной пробы) можно ограничиться только лишь визуализацией коронарного русла. Если пациенту было выполнено оба исследования, то их результаты можно совместить в специализированном ПО (как правило, оно имеет приставку “Fusion” в названии). В то же время КТ-подсистема (любого диагностического уровня) необходима эмиссионному томографу для решения двух первых задач и приносит большую пользу в рутинной работе.

### 3.5 Динамическая ПЭТ и ОЭКТ

ПЭТ и ОЭКТ являются функциональными методами, позволяющими оценивать локальную концентрацию меченных соединений в ткани *in vivo*. Выполнение серий исследований позволяет визуализировать движение (кинетику) РФП в организме человека. Одним из важнейших применений динамической ПЭТ в кардиологии является оценка скорости миокардиального кровотока. Для этого применяют математические кинетические модели, подразумевающие наличие нескольких сообщающихся между собой компартментов, между которыми происходит перемещение РФП с течением времени. С некоторыми оговорками для оценки миокардиального кровотока можно применять одно-тканевую двухкомpartmentную модель, подразумевающую, что РФП поступает из кровотока в ткань (миокард), имеющую однородную консистенцию, при этом часть РФП задерживается в ткани, а часть поступает обратно в кровоток. При этом сам кровоток как компартмент представляет собой известную величину (рис. 51) [78].

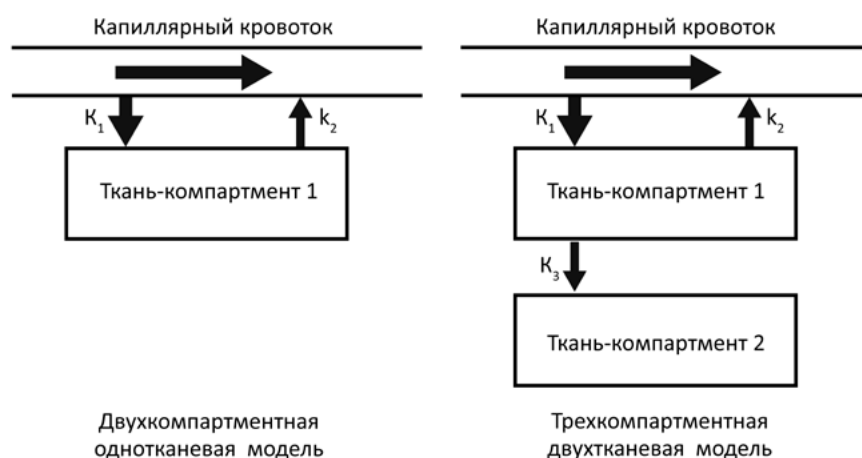


Рис. 51.  $K_1$  (мл/мин\*г) – скорость поступления РФП в миокард,  $k_2$  – скорость вымывания РФП из миокарда.



Искомым параметром здесь является  $K_1$  – скорость поступления РФП в миокард, измеряемая в мл/мин·г ткани, и являющаяся эквивалентом скорости миокардиального кровотока (myocardial blood flow, MBF) [67].

Все РФП, используемые для радионуклидной оценки перфузии миокарда, по умолчанию имеют свойство распределяться в миокарде пропорционально кровотоку. Поэтому мерой величины кровотока можно принять интенсивность излучения от РФП, перемещающегося между компартментами. Если обозначить функцию изменения интенсивности излучения РФП от времени в артериальном кровотоке (обычно в полости ЛП) как  $C_a(t)$  (a – arterial/atrial), а в миокарде – как  $C_m(t)$  (m – myocardium), то чистый кровоток в миокард в каждый момент времени будет равен разности между притоком и оттоком:

$$(12.1) \quad \frac{dC_m(t)}{dt} = K_1 C_a(t) - k_2 C_m(t)$$

, тогда

$$(12.2) \quad C_m(t) = K_1 \int_0^t C_a(x) e^{-k_2(x-t)} dx = K_1 C_a(t) \otimes e^{-k_2 t}$$

где  $\otimes$  означает одномерную свертку, параметр  $k_2$  должен учитывать радиоактивный распад. Значения функций  $C_a(t)$  и  $C_m(t)$  в каждый момент времени получают из кривых активность-время (time-activity curve, ТАС), которые строятся по мере выполнения динамического исследования (рис. 52)

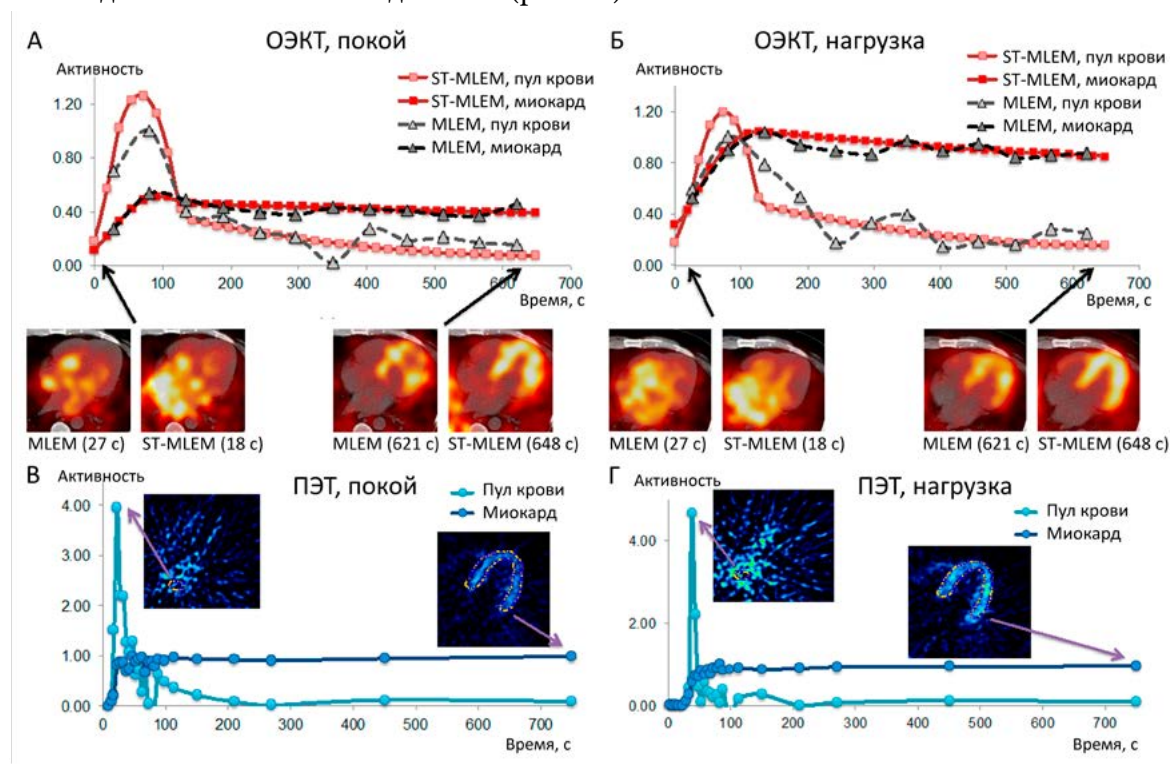


Рис. 52. Кривые активность-время, записанные в течение 5 минут, с реконструкцией ОЭКТ-изображений методом MLEM (серые кривые) и пространственно-временным (ST-) MLEM (красные кривые), а также аксиальные срезы в покое (А), после нагрузки (Б), и аналогичные данные по данным ПЭТ с  $^{13}\text{N-NH}_3$  (в покое, В, и после нагрузки, Г). Оба исследования выполнены у одного и того же пациента [79].

Нужно учесть, что фактически некоторая часть крови уже находится в миокарде (то есть часть  $C_m(t)$  является частью  $C_a(t)$ , обозначим эту долю как  $V$ ), тогда оставшаяся часть  $(1-V)$  будет являться истинным объемом, который поступил в миокард из



кровотока во время исследования. Тогда уравнение примет вид:

$$(12.3) \quad C_m(t) = C_0 + V \cdot C_a(t) + (1 - V) \cdot K_1 C_a(t) \otimes e^{-k_2 t}$$

где  $C_0$  – остаточная активность на втором этапе исследования (в случае однодневного протокола),  $V$  составляет обычно 0.17-0.20 [80], однако с учетом размытых сцинтиграфических границ между полостями и миокардом может достигать 0.35-0.45 [78].

Ключевой проблемой является то, что для построения ТАС необходимо иметь данные об интенсивности излучения в пределах трехмерных ROI (VOI) сложной формы (а именно, зоны полости ЛП и зоны миокарда ЛЖ, поскольку  $C(t)$  имеет размерность МБк/см<sup>3</sup>), а для этого необходимо либо изначально получать данные в 3D-режиме (что возможно лишь при ПЭТ), либо выполнять реконструкции суммационных проекций для получения томографических срезов и затем строить VOI посрезово. Однако при обычной ОЭКТ качественные томосцинтиграммы возможно получить лишь при достаточном количестве проекций (обычно >16), в каждой из которых будет набрана необходимая статистика счета, что в сумме обычно занимает несколько минут. Однако при динамических исследованиях речь обычно идет о секундах и даже долях секунды. Например, после внутривенного введения <sup>99m</sup>Tc-МИБИ, этап ангиофазы, позволяющий визуализировать крупные сосуды и полости сердца, длится всего лишь 10-30 с, а к концу 2 минуты <sup>99m</sup>Tc-МИБИ уже вымывается из кровотока и фиксируется в миокарде (рис. 52). Если в планарном режиме этот процесс удастся зафиксировать, то в томографическом режиме эта задача становится сложной, поскольку ее решение ограничено техническими характеристиками ОЭКТ-систем: за необходимое время не удастся получить даже 8 проекций, поскольку поворот детекторов также занимает время. При этом статистика счета импульсов в этих проекциях будет заведомо недостаточной для получения томограмм сколь-нибудь приемлемого качества. В итоге в настоящий момент единственным достоверным методом радионуклидной оценки резерва миокардиального кровотока остается ПЭТ с перфузионными РФП, поскольку при ПЭТ (см. раздел 2.3.5) число одновременно получаемых проекций намного больше, причем с большей статистикой счета, что позволяет построить ТАС приемлемого качества.

Однако текущая ситуация с ПЭТ-оборудованием в России диктует необходимость переноса этой технологии на более дешевую и массовую сцинтиграфическую методику – ОЭКТ. В наиболее полной мере это удастся сделать с помощью CZT-камер, которые, как и подобно ПЭТ, позволяют одновременно получать несколько проекций с более высокой статистикой счета, а также предусматривают запись исследования в режиме list-mode. При этом для более точной оценки интенсивности излучения, как правило, применяют перечисленные выше методы коррекции поглощения и рассеяния излучения (см. раздел 2.4), а также делают поправку на радиоактивный распад. Однако погрешность при расчете MBF при динамической перфузионной ОЭКТ миокарда с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ достигает 30-40%, поскольку статистика счета все же недостаточно высока, кроме того, вклад вносят низкая разрешающая способность (что особенно играет роль при определении границ миокарда и полости), движение сердца и частичный объемный эффект. В целом, этот подход представляется перспективным, но требующим дальнейшего совершенствования [67, 81].

Заслуживают внимания попытки реализации динамических томографических исследований и на обычных двухдетекторных камерах. Эти эксперименты задействуют все возможные способы улучшения ОЭКТ-изображения, а именно КТ-коррекцию поглощения, максимально возможную скорость вращения гентри (например, на Philips

Precedence 16 полный оборот возможен за 54 с, на Philips XCT – за 12 с), а также наиболее продвинутые методы реконструкции изображений, включая пространственно-временные итеративные алгоритмы [78, 79].

## 3.6 Обработка томографических исследований

При ОЭКТ процесс реконструкции и обработки данных имеет свои особенности. Например, при КТ, как правило, томограммы создаются на станции реконструкции в автоматическом режиме, причем только аксиальные. При необходимости, томограммы в других плоскостях можно создать на станции обработки, с помощью функции MPR (multiplanar reconstructions). При МРТ есть возможность до начала исследования задать любые томографические плоскости. При ПЭТ данные исходно собираются в трехмерном режиме. В отличие от этих методов, при ОЭКТ изначально имеется доступ к исходным проекциям, которые можно самостоятельно реконструировать на рабочей станции, вручную направляя оси, по которым определяются плоскости реконструкций. При этом можно использовать различные алгоритмы реконструкции и их настройки. Если конечным результатом исследования является получение томосцинтиграмм, пригодных для просмотра и не требующих количественного анализа, то на этом этапе обработка проекций завершена. Для исследований миокарда добавляется еще один этап – анализ томосцинтиграмм при помощи специального программного обеспечения. Таким образом, после выполнения собственно ОЭКТ-исследования, выполняют следующие этапы обработки: контроль качества изображений, реконструкция и реориентация изображений, просмотр или анализ в специализированном программном пакете.

### 3.6.1 Контроль качества

Результатом ОЭКТ-исследования является последовательность (серия) проекций – суммационных изображений области тела пациента, находящейся в поле зрения детекторов. В случае перфузионной ОЭКТ миокарда с ЭКГ-синхронизацией, выполненной в покое и после нагрузочной пробы, будет получено 4 набора данных. Эти изображения могут быть представлены в виде кино-петли, и их необходимо просмотреть незамедлительно после окончания исследования, обращая внимание на выполнение следующих условий:

- полнота данных (отсутствие пустых, неполных, нечитаемых проекций). В случае нехватки не более чем 1-2 проекции из 32 (например, если сбой работы томографа произошел в конце исследования) после визуального контроля возможно использование таких данных
- визуализация всего объекта исследования во всех проекциях. В случае “обрезки” объекта необходимо перезаписать исследование, более точно выставив COR или уменьшив зум камеры
- в случае записи данных с КТ-коррекцией – необходимо проверять совпадение координат изображений КТ и ОЭКТ. В противном случае коррекция поглощения излучения будет выполнена неверно, что приведет к артефактам на томосцинтиграммах (рис. 53). При наличии возможности ручного совмещения наборов, в принципе допускается использовать для двух исследований (покой+нагрузка) только одну карту КТ-коррекции (например, если при каком-либо из двух исследований по техническим причинам карту коррекции не удалось получить)

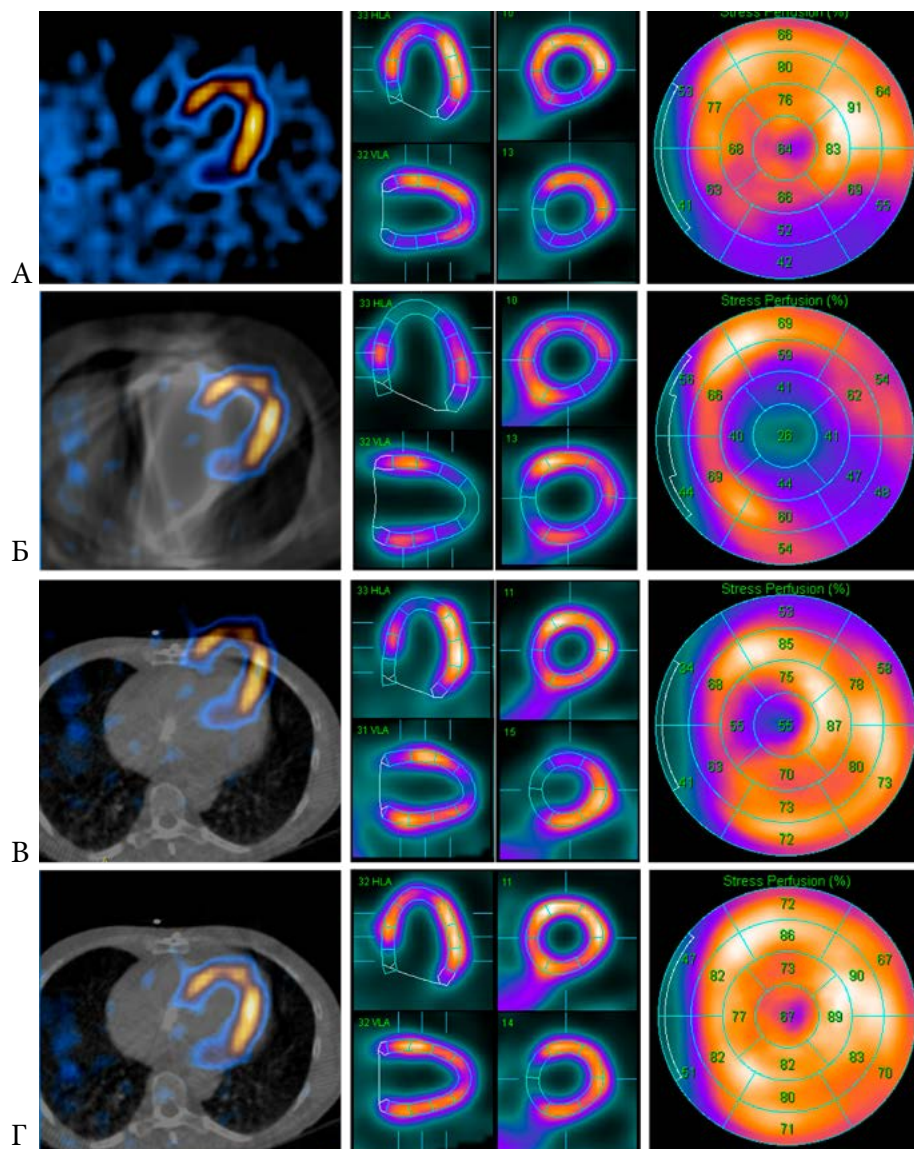


Рис. 53. Типичные артефакты при неправильной КТ-коррекции. А. nAC-изображения – характерное “снижение” перфузии по нижней стенке ЛЖ. Б. Получение недиагностических AC-изображений при использовании дефектной КТ-карты, полученной из-за неправильной калибровки рентгеновской подсистемы. В. Возможный артефакт на AC-изображениях при несовпадении координат изображения КТ и ОЭКТ. В. Достоверный результат исследования с коррекцией поглощения (AC) при правильном совмещении КТ и ОЭКТ

- достаточная статистика счета в каждой проекции (как правило, отправным значением считают 50 тыс. имп.). Недостаточную активность РФП под детектором можно определить еще до начала исследования в окне предпросмотра, при показателях ниже 1.5 тыс. имп./с следует увеличить время каждой проекции (например, с 30 до 40-50 с) и/или число проекций (например, с 16 до 24-32), предварительно предупредив пациента об увеличении продолжительности исследования. В некоторых случаях возможна фиксация пациента специальными ремнями во избежание его движения
- отсутствие артефактов, вызванных техническими причинами. В случае обнаружение таковых, следует остановить работу и провести калибровку оборудования (см. раздел 2.5)
- плавная анимация кино-петли по горизонтали (контроль соблюдения углов по-

вороты детекторов) и по вертикали (отсутствие признаков движения пациента). При сбоях горизонтальной плавности следует выполнить калибровку, вертикальной – можно попробовать использовать автоматическую или ручную коррекцию движения в программе реконструкции. Это важно поскольку при наличии сбоев плавности кино-петли реконструкция может быть выполнена неточно, что скажется на диагностическом качестве итоговых изображений (рис. 54)

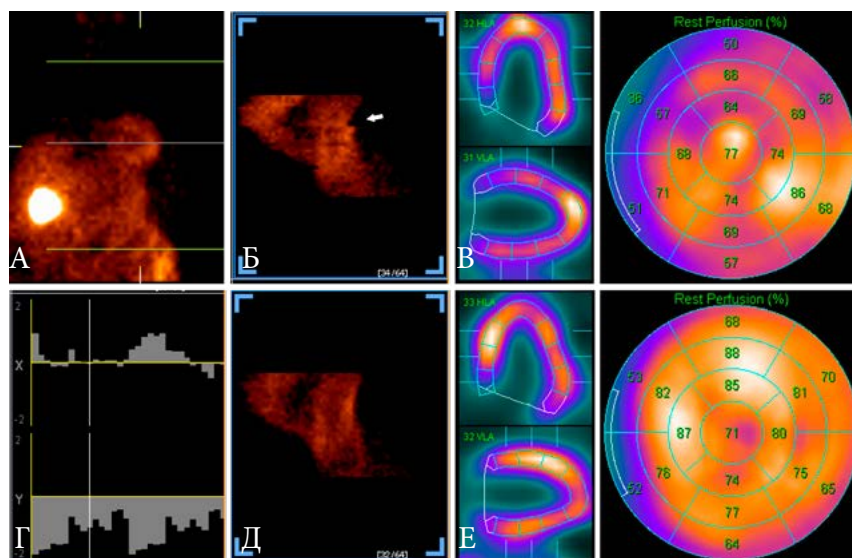


Рис. 54. Коррекция движения. А. Исходная проекция. Горизонтальная полоса посередине – зона построения синограммы. Б. Синограмма без коррекции движения. Стрелкой показаны неровности распределения одномерных проекций. В. Томосцинтиграммы и полярная карта без коррекции движения, диагностический результат сомнителен. Г. График абсолютных значений смещений проекций по осям x и y в результате автоматической коррекции движения. Д. Правильная синограмма после коррекции движения. Е. Томосцинтиграммы и полярная карта с коррекцией движения. Результат может быть интерпретирован как норма

- отсутствие признаков движения (шевеления) пациента во время исследования, что также проявляется нарушением плавности кино-петли. Следует обратить внимание на появление на полярных картах характерного паттерна “песочных часов” (другой вариант названия – паттерн «галстука-бабочки», рис. 55А). Ранее он считался неким особенным вариантом нарушений перфузии, однако к настоящему времени достоверно известно, что такая картина распределения РФП является артефактом вследствие дыхательных движений пациента и требует программной коррекции (рис. 55Б)
- отсутствие иных участков интенсивного накопления РФП в непосредственной близости от миокарда ЛЖ. В случае паравазального введения РФП следует убрать место инъекции из поля зрения детектора. При перфузионной ОЭКТ миокарда возможно интенсивное накопление РФП печенью и желчным пузырем, в этом случае желательно сделать повторную запись через 20 минут после принятия пищи (оптимально – жирная пища и 250-500 мл жидкости).

При невозможности получения качественных изображений исследование необходимо перенести на другой день.



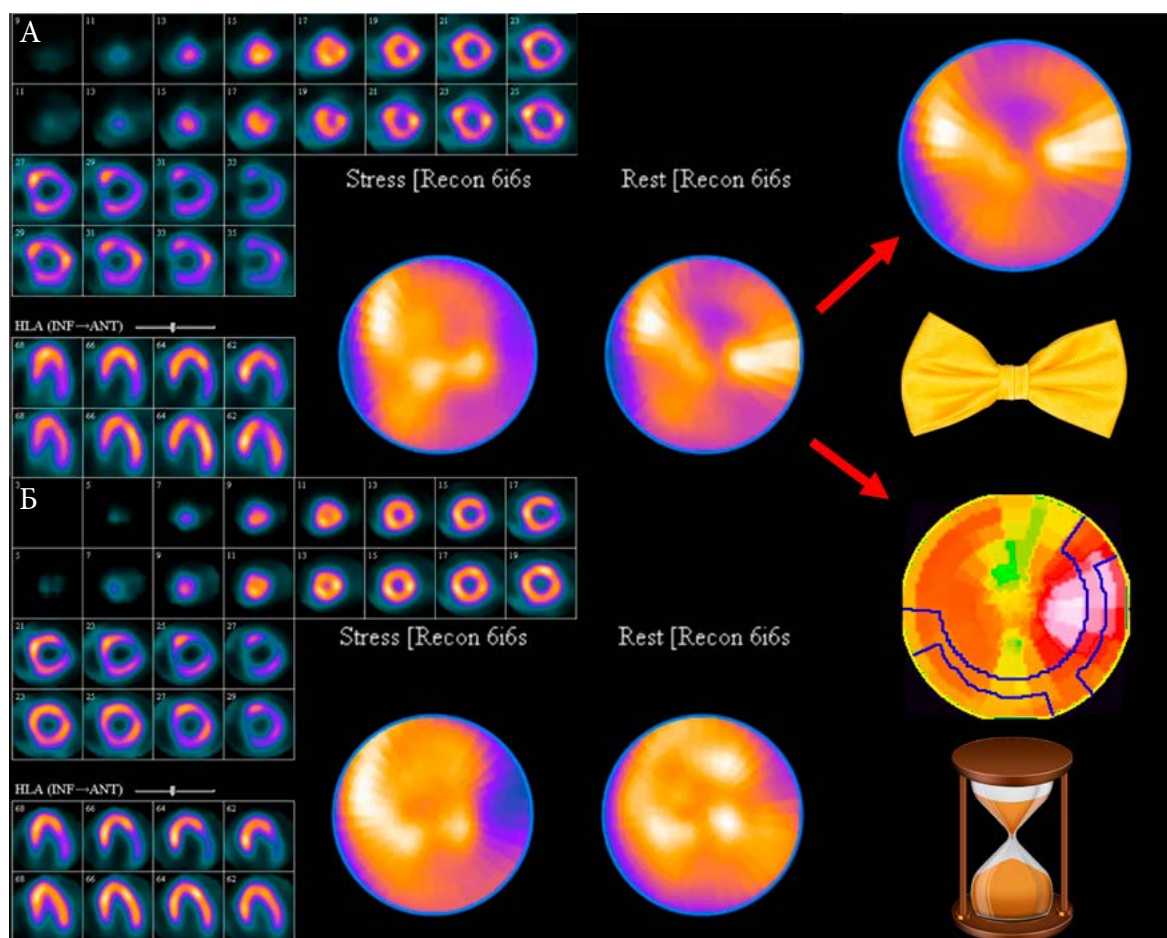


Рис. 55. А. Парадоксальное снижение накопления РФП симметрично по передней и нижней стенкам ЛЖ – паттерн «галстука-бабочки» (А. Scholtens, 2017) или «песочных часов» (собственные данные, полученные на томографе Siemens e.Cam, 2008), в сочетании с «угловатыми» томографическими изображениями по коротким осям, являются характерным артефактом дыхательных движений пациента. Б. Томосцинтиграммы и полярные карты после программной коррекции движения

### 3.6.2 Реконструкция и реориентация изображений

Реконструкция томосцинтиграфических изображений, и в особенности миокарда – важный этап исследования, в большой мере влияющий на их диагностическое качество, и особенно – на получаемые количественные параметры. Это связано с тем, что любой конечный набор исходных проекций изначально является неполным для получения точных аксиальных срезов, а при ОЭКТ используется небольшое число проекций (обычно от 16 до 64, рис. 56).

В связи с неполнотой исходных данных, с математической точки зрения получение томосцинтиграмм относится к классу обратных некорректно поставленных задач. Решение таких задач характеризуется неустойчивостью и сильной зависимостью решения от вида функции источника, от уровня статистики/шума данных, а также от соответствия между реальными физическими явлениями, которые имели место при сборе данных, и физическими эффектами, которые применяются в алгоритмах реконструкции. По этой причине, а также вследствие низкого разрешения проекций и их высокого уровня шума, при реконструкции применяются сложные, ресурсоемкие алгоритмы фильтрации и сглаживания, имеющие множество настроек.

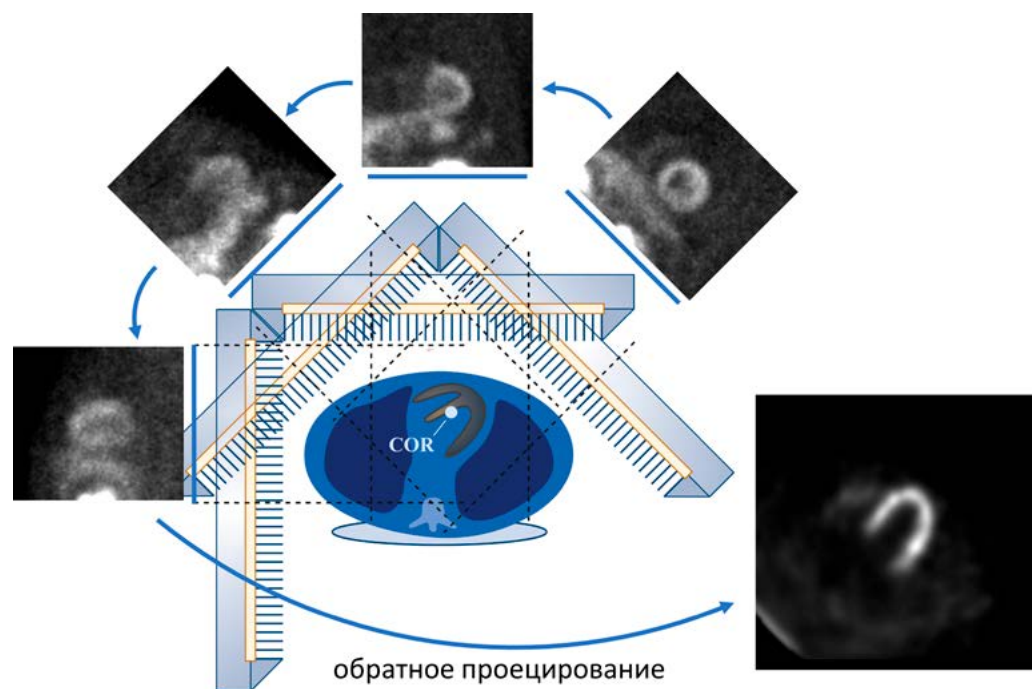


Рис. 56. Метод обратного проецирования: реконструкция томографических срезов из суммационных проекций

К основным алгоритмам реконструкции относятся метод обратных проекций с фильтрацией (FBP) и итеративные методы.

FBP – универсальный и быстрый алгоритм, используемый по умолчанию для реконструкций диагностических изображений (например, в КТ и МРТ). Реконструкция выполняется методом обратного проецирования с линейно меняющимся фильтром. К сожалению, FBP не учитывает многих специфических свойств ОЭКТ-изображений. При достаточно высокой статистике счета в большинстве случаев он позволяет получить приемлемое качество реконструкций, однако оно в целом намного ниже, чем при использовании итеративных фильтров. При низкой статистике счета не удастся избежать артефактов в виде полос и зернистости изображения. Для более визуально приемлемого результата, рекомендуется применение к таким изображениям высокочастотного сглаживания (с помощью алгоритмов Butterworth, Gauss или Hamming), однако оно приводит к “замыливанию”, снижая фактическое пространственное разрешение. Известная рекомендация “использовать фильтр Баттерворта, отсечение 0.5 от частоты Найквиста, порядок – 5” обусловлена необходимостью достичь определенного баланса между зашумленными изображениями с зернистостью и высокой вероятностью ложноположительных заключений, и “замыленными” изображениями, которые могут пропустить достоверную патологию (рис. 57).

Итеративные фильтры MLEM и OSEM обрабатывают изображения в несколько проходов, с каждым разом подчеркивая “истинное” накопление препарата и убирая фоновое накопление. MLEM (метод ожидаемой максимизации максимального правдоподобия) – метод итеративной реконструкции с обновлением, основанным на сравнении оценочных данных с измеренными данными проекции. С помощью этого метода подавляется полосатость на изображениях, которая имеет место на изображениях, реконструированных методом FBP. Метод OSEM (ожидаемая максимизация упорядоченных подмножеств) аналогичен методу MLEM, но при каждой итерации используется подмножество проекций. OSEM осуществляет более быструю реконструкцию по сравнению с методом MLEM при такой же точности, при этом обеспечивает наилучшее визуальное





реконструкции не возрастает, оно возрастает при задании большего числа итераций. Использование 1 подмножества допустимо, однако это фактически аналогично использованию метода реконструкции MLEM без преимуществ алгоритма упорядоченных подмножеств.

**Фильтрация** используется в основном для улучшения визуального качества изображений и сглаживания шумов, мешающих восприятию. При отсутствии фильтра получаются максимально четкие изображения, но с помехами. Фильтр Butterworth (Баттерворта) – это фильтр нижних частот, сглаживающий изображение. Фильтр Gaussian (Гаусса) – это частотный фильтр, действие которого основано на экспоненциальной функции, имеющей вид:  $f(x)=a \cdot e^{-b}$ , где  $a$  – это среднее, а  $b$  – стандартное отклонение. уравнение известно в статистике как “нормальная” или “колоколообразная” кривая. Благодаря экспоненциальному спаду эта функция хорошо работает при фильтрации. Преимуществом фильтра Гаусса является то, что он может работать практически как фильтр любого типа (низкочастотный, высокочастотный или полосовой) и обеспечивать плавную или резкую отсечку. Для фильтра Hanning (Хэннинга) поглощение высоких частот, определяется значением  $\cos^2$ . По сути, это фильтр нижних частот, сглаживающий изображение. Фильтр Hamming (Хэмминга) – это модифицированный полосовой фильтр Хэннинга с более резкой отсечкой по высоким частотам. Иногда используется фильтр Parzen (Парцена) с линейным спадом.

Форма фильтра регулируется частотой отсечки (cutoff) и порядком фильтра (order). Снижение значения отсечки сглаживает изображение за счет подавления высокочастотных сигналов. Повышение значения отсечки делает изображение более четким за счет сохранения высокочастотных сигналов. Необходимо помнить, что оба сигнала, низкочастотный и высокочастотный, поглощаются. Слишком низкое значение отсечки приводит к чрезмерному сглаживанию изображения, что может скрывать патологическое образование. Слишком высокое значение отсечки приводит к появлению изображений с помехами, которые выглядят пятнистыми. Выбор фильтра должен отражать как частотный спектр помех, так и частотный спектр органа на изображении. Частота отсечки вводится в виде относительной доли от частоты Найквиста – от 0 до 1, наиболее часто применяют частоту отсечки, равную 0.5, что соответствует 50% от частоты Найквиста.

Порядок фильтра (order), используемый в функциях фильтров Butterworth или Gaussian, влияет на экспоненту (крутизну), определяющую степень поглощения сигнала фильтром. Порядок фильтра меняет переходную полосу (область, в которой фильтр переходит от пропускания сигналов к поглощению сигналов). Чем выше порядок фильтра, тем круче отсечка. Крутая отсечка необходима для того, чтобы устранить структуры, которые могут перекрываться по частоте. Например, при наличии высокочастотных данных и высокочастотных помех, четкая отсечка помогает выделить данные. В других случаях желательно применять плавную отсечку с широкой переходной полосой, что приводит к уменьшению скорости поглощения высокочастотных сигналов.

Единых стандартов настроек алгоритмов реконструкции и фильтров не существует. Выбор параметров фильтра зависит от природы данных, персональных предпочтений пользователя, статистики счета и рабочих характеристик камеры. В целом рекомендуется учитывать следующие общие тезисы:

- заводские настройки по умолчанию в большинстве случаев обеспечивают оптимальное качество изображения. Изменение этих настроек могут выполнять только лица с достаточными знаниями алгоритмов обработки изображений. Неправиль-

ные настройки могут привести как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам.

- подбор параметров обработки осуществляется эмпирически, однако он должен основываться на клинической верификации. В процессе поиска оптимальных настроек полезна обработка нескольких десятков пациентов разными способами, с последующим сравнением результатов
- достигнув оптимальных настроек обработки, используйте их для всех последующих исследований. Одинаковая обработка множества исследований позволит снизить вариабельность получаемых количественных параметров при последующей статистической верификации метода.

После реконструкции изображений, как правило, выполняют реориентацию для получения томосцинтиграмм в нужной плоскости. Для таких исследований, как ОЭКТ костей скелета, паращитовидной железы, легких, выбирают ортогональные оси, поскольку при этом получают аксиальные срезы, которые удобно сопоставлять с данными КТ (см. рис. 181). При исследованиях миокарда (а именно, при перфузионной, метаболической и нейротропной ОЭКТ миокарда) реориентацию выполняют по длинным осям ЛЖ – горизонтальной (HLA) и вертикальной (VLA), в этом случае получают томосцинтиграммы, перпендикулярные этим осям (рис. 58).

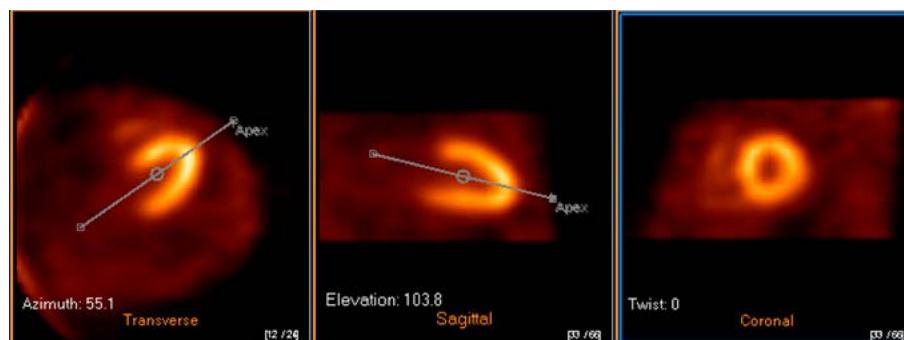


Рис. 58. Реориентация данных перфузионной ОЭКТ миокарда в программе Cedars-Sinai AutoSPECT

Как правило, при достаточной статистике счета и хорошем качестве изображения, реориентация выполняется правильно и в автоматическом режиме. Если результат автоматической реориентации вызывает сомнения, необходимо установить оси вручную, таким образом, чтобы они проходили через центр проекции митрального клапана и верхушку ЛЖ, разделяя миокард ЛЖ на две равные части. При реориентации изображений в покое и после нагрузочной пробы, важно установить оси одинаково на обоих изображениях. Полученные после реориентации томосцинтиграммы миокарда обрабатываются в специализированном ПО с вычислением необходимых количественных параметров (см. раздел 5.1.4).

## ГЛАВА 4

**Объекты исследования в ядерной кардиологии**

Крайне важно понимать, что результатом радионуклидного исследования является изображение, отражающее распределение РФП в организме. Это означает, что заключение должно содержать в себе только наличие нормального/патологического накопления РФП, без привязки к какой-либо нозологии. Знания о кинетике того или иного РФП в организме позволяют лишь предположить, какое патологическое состояние вызвало изменение распределения РФП, и при каких заболеваниях такие состояния возможны. Например, очаговый дефект накопления перфузионного РФП ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ или  $^{13}\text{NH}_3$ ) в миокарде, скорее всего, означает нарушение перфузии в этой зоне, однако это не дает 100%-ной уверенности в том, что это нарушение перфузии вызвано именно постинфарктным кардиосклерозом. Другими словами, в заключении следует избегать нозологических, а тем более гистологических трактовок тех нарушений физиологических процессов, которые видны на сцинтиграммах как изменение распределения радиофармпрепарата, можно ограничиться фразами “*может соответствовать...*” с указанием предполагаемых вариантов.

Понимание разделения между тем, что видит врач-радиолог, и тем, что он под этим подразумевает, поможет избавиться от множества заблуждений и клинических ошибок, в том числе из-за непонимания принципов и возможностей различных методов неинвазивной лучевой диагностики. В настоящее время методы радионуклидной диагностики существуют в тесном соседстве с эхокардиографией (ЭхоКГ), мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ), магнитно-резонансной томографией (МРТ). Эти методы за последние 20 лет претерпели колоссальное развитие, существенно расширив свои возможности. Это привело не только к расширению показаний к их применению, но и к пересечению информации, получаемой с их помощью. В результате к настоящему времени складывается ситуация, когда некоторые врачи считают какой-либо из этих методов исчерпывающим и не требующим проведения другого исследования. Многие кардиологи, по-видимому, по-прежнему не видят принципиальных различий между этими методами, и в случаях необходимости расширить стандартный диагностический алгоритм обследования направляют пациентов на высокотехнологичные томографические исследования без четкого понимания того, какую именно и насколько достоверную информацию может дать это исследование. В то же время радиологи, как правило, осознают преимущества и ограничения каждого из указанных лучевых методов, выступают за мультимодальный диагностический подход, но нередко и они склонны переоценивать возможности тех исследований, которые сами проводят.

Иллюстрацией этому служит сравнение рекомендаций, выпускаемых радиологическими и кардиологическими обществами. Так, центральным объектом рекомендаций радиологических обществ (европейских – EANM, и американских – ASNC/ACR/SNM) всегда является конкретный метод или подход диагностики с акцентом на поиск возможностей его применения в как можно большем числе клинических ситуаций. В то же время в рекомендациях кардиологических обществ (европейских – ESC, и американских – ACC/AHA) центральным объектом является нозология, а обоснование направления пациента на конкретный вид диагностических исследований встречается редко. Все многообразие методов лучевой диагностики вообще может объединяться в понятие «визуализирующий тест» без дальнейших уточнений. К примеру, в рекомендациях ESC по стабильной ИБС (2013) отмечается, что «*неинвазивные*

*визуализирующие диагностические методы выявления ИБС обычно демонстрируют чувствительность и специфичность порядка 85%» [82]. Такое «уравнивание» возможностей лучевых методов, разумеется, обосновано статистической обработкой накопленной обширной базы знаний. Однако оно приводит к тому, что эти рекомендации не дают возможности кардиологу разработать диагностический алгоритм в каждом конкретном случае, что может привести к диагностической ошибке как минимум у оставшихся 15% пациентов.*

Нужно отметить, что такой подход может быть оправдан, к примеру, для оценки сократимости миокарда, поскольку эту задачу можно качественно и воспроизводимо выполнить с помощью каждого из указанных методов. По этой причине для ее решения обычно используют ЭхоКГ как наиболее экономичный из перечисленных методов, но даже при этом нормальные значения ФВ различаются по данным различных методов. И тем более дело обстоит совершенно по-другому при изучении таких тонких процессов, как перфузия, метаболизм, иннервация, где попытки поставить анатомические методы в один ряд с функциональными (каковыми являются методы радионуклидной диагностики) нельзя объяснить иначе как невежеством.

Именно по этой причине объекты исследования радионуклидной диагностики отделены в данной книге и от методической, и от клинической главы, и вынесены в отдельный раздел.

Одновременно с этим очевидно, что изучение физиологических и биохимических процессов с помощью радионуклидной диагностики не может быть оторвано от тех задач, которые перед диагностикой ставит прежде всего практическая кардиология. Поэтому, прежде всего, необходимо перечислить основные клинические задачи ядерной кардиологии:

- оценка структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы
- изучение патогенеза, дифференциальная диагностика и оценка прогноза коронарогенных и некоронарогенных заболеваний миокарда
- оценка эффективности кардиологических вмешательств, оценка репаративных процессов
- топическая диагностика структурных, перфузионных, метаболических, рецепторных нарушений миокарда
- оценка преходящей ишемии и жизнеспособности миокарда
- оценка функционального состояния других органов и систем при кардиологических заболеваниях (почек, головного мозга, щитовидной железы).

К наиболее востребованным в кардиологической практике объектам радионуклидного исследования при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в настоящее время относятся:

- перфузия миокарда
- сократительная функция миокарда
- метаболизм миокарда
- жизнеспособность миокарда
- симпатическая активность (иннервация) миокарда
- острое повреждение миокарда
- перфузия и вентиляция легких
- фильтрационно-экскреторная функция почек

## 4.1 Перфузия, ишемия и жизнеспособность миокарда

### 4.1.1 Определение терминов и клиническая значимость при исследовании различными методами

Возможность визуализации нарушений кровоснабжения миокарда, предшествующих необратимым нарушениям сократимости, стала приоритетным запросом практической кардиологии еще с 50-х годов XX века, когда стали очевидными многообещающие перспективы реваскуляризации коронарных артерий. Это во многом определило бурное развитие радионуклидной диагностики, предложившей к началу 70-х годов целый спектр методик для визуализации перфузии различных органов, в том числе миокарда. Однако в последние годы «перфузионными» стали называть и методики ЭхоКГ, КТ и МРТ сердца, выполняемые с различными видами контрастного усиления. Имеют ли они право называться «перфузионными» наравне с изотопными методами? Не является ли эта приставка подменой понятий, маркетинговым ходом? Какой смысл вкладывается в понятие «жизнеспособности миокарда» при исследовании этими методами? Для ответа на эти вопросы необходимо определиться с терминологией.

Термин «**перфузия**» (лат. «омывание») был введен в медицинскую практику много веков назад в связи с обнаружением жизненно важных процессов взаимодействия крови и тканей. Необходимость уточнения определения данного термина возникла вновь в начале 90-х годов XX века, по мере появления способов визуализации циркуляции и распределения в тканях различных веществ, введенных в кровоток [83]. Тогда оказалось, что термин «перфузия» означает разное для различных специалистов, и не всегда понятно, перфузию ли измеряет некая методика, или же нечто иное. В широком смысле термин «перфузия» используется патологами и радиологами для обозначения плотности микрососудистого русла в тканях, для физиолога же перфузия означает кровообращение в целом. Перфузия артериальной кровью обеспечивает доставку кислорода и питания к клеткам, а продукты метаболизма элиминируются венозным оттоком. Процессы доставки и элиминации зависят от двух основных факторов: микроциркуляции крови и обменных процессов между кровью и тканью. Первый фактор – это кровоток, измеряемый в мл/мин\*г с помощью традиционных радионуклидных методов, основанных на накоплении и вымывании индикатора. Обменный фактор – другой по сути, не менее важный, но он зависит от вводимых молекул, частиц и изучаемых клеток. Если используется индикатор, обладающий свойством свободной диффузии, то кровоток измеряют согласно закону Фика, который фактически является законом сохранения массы. Но конечный измеряемый параметр – это именно кровоток, а не тканевой обмен индикатора, поскольку большинство индикаторов не являются биологическими нутриентами, и поэтому их диффузия и компартиментализация в ткани не отражает реальный физиологический процесс, а является всего лишь техническим приемом для измерения кровотока, и при этом лишь той его части, которая активно участвует в процессах доставки и элиминации. При использовании недиффундирующих (внутрисосудистых) индикаторов обычно рассчитывают лишь объем циркулирующей крови (из-за сложности расчета среднего времени транзита), т.е. общий объем кровотока, включающий шунтирование через физиологические и патологические артериовенозные соединения в обход капилляров, минуя обменные процессы [84].

Такая трактовка термина «перфузия» позволяет сформулировать различия в информации, получаемой при ее измерении с помощью диффундирующих и недиффундирующих индикаторов. Так, упоминаемые выше «традиционные радионуклидные



методы» – это относящиеся к 1980-м гг. исследования перфузии головного мозга с помощью  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата и  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА, которые в норме не проникают через гематоэнцефалический барьер, т.е. применительно к исследованию головного мозга являются недиффундирующими индикаторами. В кардиологии примером такого исследования является устаревшая радионуклидная методика интракоронарного введения меченых макроагрегатов альбумина (МАО), которая позволяла визуализировать дистальное коронарное русло путем его микроэмболизации. В настоящее время к этому классу исследований перфузии нужно отнести методики контрастной эхокардиографии с микровезикулами (размер частиц 1-6 мкм) [85], а также сцинтиграфию легких с МАО (размер частиц порядка 10-40 мкм), вводимыми внутривенно, поскольку частицы этих индикаторов не проникают через поры эндотелия капилляров (их размер не превышает 3-4 нм). Согласно этому же определению перфузии, радионуклидные исследования головного мозга с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО (проникающим через гематоэнцефалический барьер), а также кардиологические КТ-исследования с йодистыми контрастными веществами (омнипак, оптирей, визипак и др.) и МР-исследования с гадолиниевыми контрастирующими веществами (магневист, омнискан, гадовист и др.) считаются «перфузионными», поскольку все эти индикаторы являются диффундирующими и «участвуют в тканевом обмене».

Проблема заключается в том, что при такой трактовке термина «перфузия» не учитываются различия между понятиями тканевого и клеточного обмена, а для миокарда это не одно и то же. Миокард целесообразно рассматривать в рамках трехкомпартментной модели, поскольку 10% объема его ткани составляет внутрисосудистое пространство, 15% – интерстиций, а 75% – внутриклеточное пространство, объем которого, в свою очередь, на 25-30% состоит из митохондрий [86]. В норме при достаточном кровотоке (нормоксии) обеспечение энергетических потребностей кардиомиоцита (КМЦ), необходимых для выполнения сократительной функции, осуществляется посредством АТФ, полученной из наиболее доступных в данный момент субстратов: в среднем на 60% за счет утилизации свободных жирных кислот в присутствии достаточного объема кислорода и на 40% в процессе метаболизма глюкозы, лактата и аминокислот. При выполнении физической нагрузки возникает физиологическая коронарная гиперемия, при этом повышение сократительной активности миокарда обеспечивается усилением аэробных путей метаболизма жирных кислот и глюкозы с неполным расщеплением АТФ до АДФ и ресинтезом АТФ.

В условиях гипоксии вместо ресинтеза АТФ происходит частичное смещение в пользу более экономичного анаэробного пути, с дальнейшим метаболизмом циклических аденозиновых нуклеотидов до АДФ, АМФ и аденозина, который далее превращается в инозин и гипоксантин. Эти продукты распада АТФ накапливаются в ишемизированном миокарде, выходят во внеклеточное пространство, диффундируют к приводящим артериолам и за счет стимуляции пуриновых рецепторов расширяют их. Снижение тонуса резистивных сосудов увеличивает кровоток, приток кислорода стимулирует ресинтез АТФ и продукция аденозина уменьшается. Однако при выраженном стенозе эпикардиальной артерии этот механизм перестает работать, так как после расширения артериол кровоток в этом бассейне не увеличивается из-за механической преграды (стеноза), расположенного выше. Таким образом, ишемия принимает хронический характер, запуская дальнейшие процессы, направленные на экономию нутриентов. Постепенно замедляется работа дыхательной цепи и цикла Кребса, снижается образование ацетилкоэнзима А, падает скорость окисления жирных кислот. В результате в клетке накапливаются недоокисленные жирные кислоты, способствующие нарушению деятельности клеточных мембран, в том числе работы

ионных насосов. Это приводит к избытку внутриклеточного натрия и кальция, что нарушает сначала способность КМЦ к расслаблению, а затем и к сокращению. Необходимость использовать остаточные количества АТФ для поддержания трансмембранных ионных градиентов усугубляет нарушение сократительной функции КМЦ. Образующийся в этих условиях избыток лактата приводит к ацидозу и накоплению в миокарде, помимо аденозина, таких биологически активных веществ, как брадикинин, гистамин, серотонин, нейропептид Р. Эти вещества вызывают раздражение рецепторов миокарда (в частности, «болевых» аденозиновых А<sub>1</sub>-рецепторов) и окончаний блуждающего нерва, а также внутрисердечных симпатических окончаний, передающих импульсы в гипоталамус и кору головного мозга, которые преобразуют их в ощущение висцеральной боли (стенокардию).

С учетом этого, термин «**ишемия**» и определяется как несоответствие между потребностью КМЦ в нутриентах (кислороде и субстратах) и уровнем их доставки с кровью. При этом отличительным признаком ишемии можно считать накопление продуктов распада в ишемизированном миокарде (в отличие, например, от анемии, когда доставка нутриентов также снижена, но продукты распада не накапливаются, или, например, от эпизодов тяжелой нагрузки, когда продукты распада временно накапливаются даже при адекватном приросте доставки нутриентов интактными артериями)

При продолжительной хронической ишемии формируется гипоксический тип метаболизма, когда анаэробный гликолиз становится уже основным источником АТФ. Этот путь может длительное время обеспечивать клетку энергией для собственных нужд, однако сохранение целостности мембраны и жизни КМЦ происходит за счет экономии ресурсов и снижения сократимости (в частности, за счет продолжающегося влияния аденозина, который за счет стимуляции А<sub>1</sub>-рецепторов также снижает сократимость миокарда и проводимость). Такое состояние миокарда называется **гибернацией**.

Таким образом, КМЦ имеет собственные, автономные резервы, позволяющие ему выживать в условиях гипоксии, сигнализировать об этом через передачу нервных импульсов, а также восстанавливать свою функцию в случае устранения причины гипоксии. Именно эти свойства и объединяют в понятие «**жизнеспособности**» миокарда, включающей не только гибернацию, но и феномен станнинга (**оглушения**), который возникает при реперфузии после острого эпизода ишемии и его проявлением также являются обратимые нарушения сократимости. Метаболическая адаптивность КМЦ позволяет считать его отчасти обособленным компартментом, в достаточной мере закрытым от внеклеточного пространства. Именно это, к сожалению, не учитывается в приведенном выше определении перфузии, под которым по сути подразумевается лишь «тканевой обмен» и «омывание». Так, диффундирующие индикаторы, используемые при КТ и МРТ, проникают через эндотелий капилляров, накапливаются в интерстиции, но не имеют механизмов проникновения через сохранный липидный бислой мембраны КМЦ, поскольку являются гидрофильными, неионизированными и биологически инертными (рис. 60). Поэтому, если называть такой подход «перфузионным», то нужно констатировать, что в таком случае и этот подход, и сам термин «перфузия» не имеет заявляемой клинической значимости, поскольку в нем не заложена визуализация главного объекта исследования – кардиомиоцита, функциональной единицы миокарда.

Парадоксально, что эта терминологическая коллизия является следствием еще более ранних событий, ведь задача визуализации клетки была к тому времени уже давно решена с помощью радионуклидных методов. Еще в 60-е годы XX века были получены первые индикаторы, проникавшие внутрь КМЦ посредством активного

переноса мембранной Na/K-АТФазой. Они представляли собой изотопы калия ( $^{42}\text{K}$ ,  $^{39}\text{K}$ ), рубидия ( $^{86}\text{Rb}$ ) и цезия ( $^{131}\text{Cs}$ ), но их использование в клинике было неприемлемым из-за высокой лучевой нагрузки. Однако уже в 70-х годах, благодаря внедрению  $^{201}\text{Tl}$ -хлорида, в этом направлении произошел настоящий прорыв, фактически ознаменовавший рождение ядерной кардиологии [26]. Затем в клиническую практику пришел метод ПЭТ с использованием  $^{15}\text{O}$ -воды,  $^{13}\text{N}$ -аммония,  $^{82}\text{Rb}$ -хлорида, а метод ОЭКТ обогатился двумя радиофармпрепаратами (РФП) на основе технеция-99m – изотопа, оптимального по своим физическим характеристикам:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмином.

Все эти методы были также названы перфузионными, хотя в указанное определение термина «перфузия» они также не укладываются. Например,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ проникает в КМЦ, а далее в их митохондрии пассивным образом, согласно электрохимическому градиенту. Фактически накопление этого РФП отражает состоятельность энергетической цепи клетки, и, таким образом, является маркером ее жизнеспособности. Однако он является и перфузионным агентом, хоть и не в полной мере. С одной стороны, он распределяется в миокарде пропорционально кровотоку, тем самым отражая перфузию, а с другой стороны – задерживается в клетке, не участвуя в элиминации.

Таким образом, необходимо вновь уточнить определение перфузии миокарда, в частности, разделив ее на физиологические уровни. А именно, если перфузией называют кровоток, дошедший до уровня резистивных сосудов, то он должен называться «коронарным кровотоком». Однако уже этот уровень почти не визуализируется при коронарографии и КТ-ангиографии (их порог – сосуды диаметром более 200 мкм). Микроциркуляция на уровне капилляров – это уже артериальный кровоток, и его оценка будет учитывать также и вазоспастический механизм ИБС. На рис. 59 приведено радиографическое изображение аутопсийного материала стенки ЛЖ с контрастированными сульфатом бария интрамуральными артериями [87]. Эта фотография, сделанная в 1966 году, является максимально наглядной демонстрацией преимущественной роли микроциркуляторного русла в кровоснабжении миокарда. Она подчеркивает важность оценки состояния перфузии собственно клеток сердца, которая обеспечивается из капиллярного кровотока, представляющего собой чрезвычайно разветвленную сеть арок и анастомозов. Особенно важно помнить об этом в нынешнее время, когда внимание привлечено исключительно к «гемодинамической» оценке стенозов эпикардиальных артерий (в том числе методом ФРК).

В свою очередь, кровоток, проходящий через эндотелий капилляров и поступающий в межклеточное пространство и соединительную ткань – интерстициальная (тканевая) перфузия, которая учитывает также нарушение функции эндотелия и гипертрофию миокарда. Именно этот уровень доступен для индикаторов, используемых в КТ и МРТ (рис. 60). Необходимо понимать, что при оценке функциональных параметров эти методы предоставляют информацию, имеющую принципиальный недостаток, а именно – косвенность по отношению к требуемому объекту исследования. Для обозначения собственно обменных процессов между капилляром и КМЦ можно предложить термин «клеточная перфузия», и ее оценка в настоящее время доступна лишь при ОЭКТ и ПЭТ с перфузионными РФП. Таким образом, термины «перфузия», «ишемия» и «жизнеспособность» применительно к миокарду должны быть строго отнесены к клеточным процессам, а радионуклидные методы (ОЭКТ и ПЭТ) оперируют изначально верным с точки зрения физиологии принципом получения изображений.

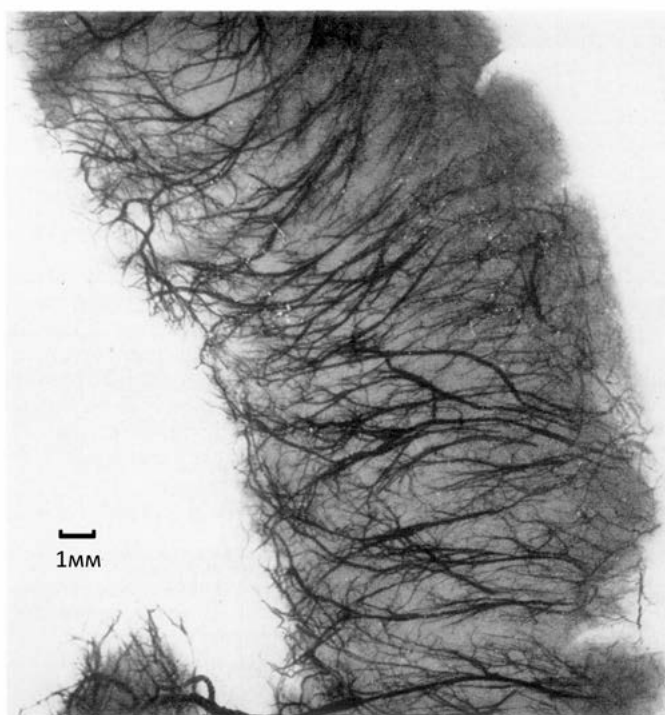


Рис. 59. Радиографическое изображение стенки ЛЖ у пациента, погибшего от острого отравления мышьяком. У пациента не было ИБС или другой патологии миокарда и клапанного аппарата. Визуализируется распределение мелких артерий в мышечной стенке миокарда. Эпикардиальные артерии разветвляются на поверхности эпикарда до размера 1-3 мм, после чего отдают ветви размером 0.4-1.5 мм под прямым углом в толщу миокарда, продолжая делиться на более мелкие ветви. Достигая поверхности эндокарда, эти ветви могут вновь увеличиваться в размере до 0.5-1 мм, формируя плотную сеть арок и анастомозов [87]

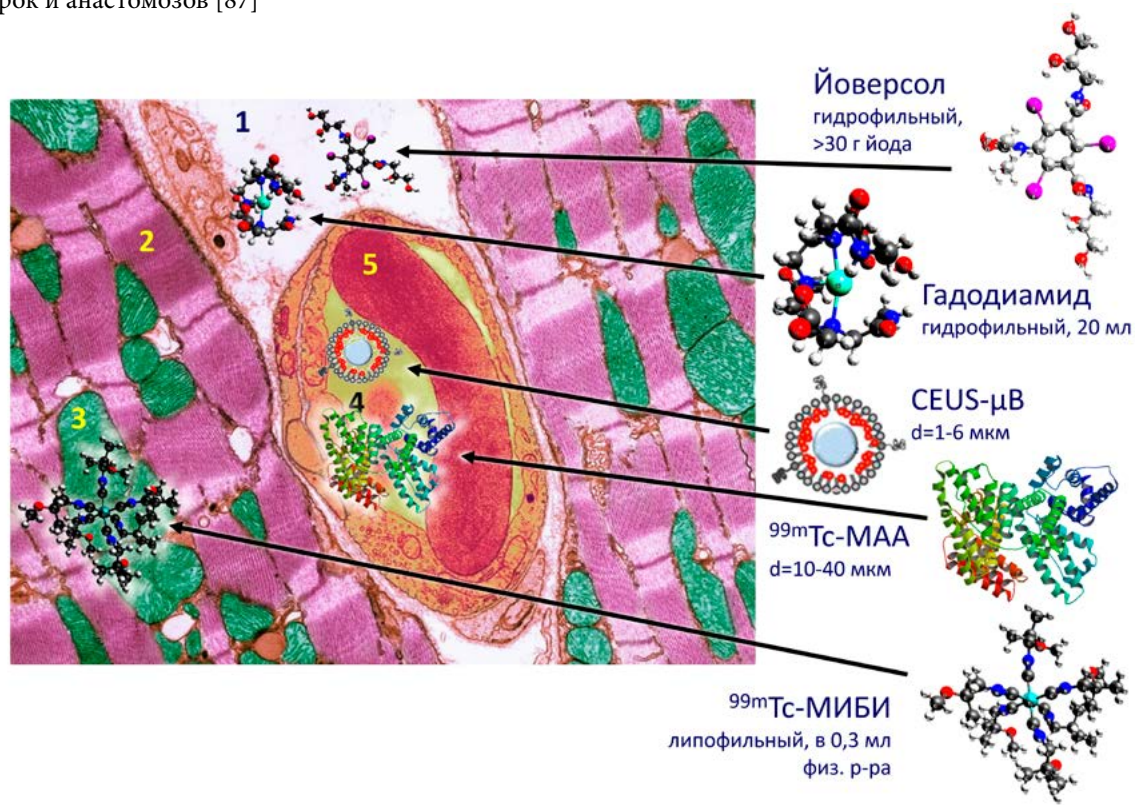


Рис. 60. Особенности кинетики различных диагностических индикаторов. 1 – интерстиций, 2 – миофибриллы, 3 – митохондрии, 4 – просвет капилляра, 5 – эритроцит

### 4.1.2 Клинические задачи радионуклидных методов оценки перфузии миокарда

Перфузионные радионуклидные методы зарекомендовали себя в диагностике ИБС, стратификации риска ССО и оценке ответа на терапию [88]. Они имеют убедительную доказательную базу в плане диагностической и прогностической ценности выявления очагово-рубцовых изменений (стабильных дефектов) и преходящей ишемии миокарда. К сожалению, в России объем применения методов ядерной кардиологии остается крайне низким и объективно недостаточным по причине низких инвестиций в оборудование и технологии здравоохранения, а также по причине недостаточного образования в отношении эффективного использования этих технологий. Эта ситуация идет вразрез не только мировой клинической практике, но и опубликованным кардиологическим рекомендациям ESC по ИБС (2013, 2019) и реваскуляризации (2018), устанавливающим ключевую роль в использовании неинвазивных методов визуализации ишемии миокарда перед планированием реваскуляризации у пациентов с ИБС [82, 89]. Согласно сообщениям IAEA, большинство стран с низким уровнем использования методов ядерной кардиологии сталкиваются с значительным увеличением сердечно-сосудистой смертности, что связано с недостаточной выявляемостью тех пациентов, которым реваскуляризация или назначение оптимальной медикаментозной терапии необходима в срочном порядке для снижения риска ССО [90, 91].

В целом, оценка перфузии миокарда при ОЭКТ дает достоверную прогностическую информацию о коронарных событиях у больных ИБС всех групп риска [8, 92-99], причем значительная часть этой информации может быть получена только при нагрузочной пробе [93]. Как и другие визуализирующие методы, перфузионную ОЭКТ или ПЭТ выполняют при промежуточной (15-85%) претестовой вероятности (ПТВ) ИБС, в этом случае методы показывают высокую чувствительность в диагностике преходящей ишемии миокарда, требующей терапии или вмешательства [82, 89]. Специфичность метода можно существенно повысить с помощью КТ-коррекции поглощения излучения [100, 101]. Картина нормы по данным перфузионной ОЭКТ миокарда предполагает низкую вероятность ИБС и низкий риск (как ближайший, так и отсроченный) развития ССО, в этой ситуации инвазивные вмешательства не показаны [102, 103]. При наличии небольшого объема преходящей ишемии проведение КАГ возможно, однако при этом дальнейшая тактика ведения пациента может включать не только проведение ЧКВ, но и назначение медикаментозной терапии для контроля симптоматики [3]. Наличие достоверной преходящей ишемии, включая такие признаки, как транзиторная ишемическая дилатация (TID), гибернация миокарда, обосновывает проведение инвазивного вмешательства, указывая при этом на симптом-связанную КА [8]. При этом перфузионные радионуклидные методы должны быть использованы для оценки влияния терапии (как ЧКВ, так и медикаментозной, или их комбинации) на уменьшение объема преходящей ишемии [104, 105]. Обоснованием такого подхода является то, что именно преходящая ишемия, в намного большей мере, чем стеноз КА, увеличивает риск ССО у пациента с установленной ИБС. А именно: летальность при площади ишемии ЛЖ >20% растет пропорционально, достигая 6.5% в год [8]. В ряде работ, в том числе на больших выборках (n=2203) [106] показана возможность стратификации риска на основе подсчета количественных параметров перфузии, отражающих площадь и объем зон поражения миокарда при перфузионной ОЭКТ – SRS, SSS и SDS (Summed Rest, Stress, Difference Score) [107, 108]. По результатам этих исследований, при увеличении SSS более 13 баллов у больных ИБС в течение двух лет риск летального исхода достигает 2.9%, а ИМ – 4.2% [8, 106]. Более того, наличие перифокальной ишемии (вокруг зоны рубца после перенесенного ИМ) связано с более высоким риском кардиальной

смерти, чем наличие зон ишемии, не связанных с рубцом [109]. Это касается также и пациентов, находящихся в стационаре после экстренной терапии ОИМ. Выполнение перфузионной ОЭКТ с вазодилататором также позволяет оценить у них необходимость проведения повторной КАГ [110, 111].

Перфузионная ПЭТ миокарда является более точным методом диагностики стабильных и преходящих нарушений перфузии, за счет более высокой разрешающей способности и большего уровня межоператорского согласия при интерпретации. ПЭТ обладает наибольшей селективностью в отношении прогноза ССО, чем другие неинвазивные методы [112] и признается многими в качестве золотого стандарта неинвазивной диагностики [113]. Это единственный на сегодняшний день достоверный метод диагностики снижения миокардиального кровотока и резерва в абсолютных единицах. В целом ПЭТ демонстрирует более высокую диагностическую точность, чем ОЭКТ [114-117]. В дополнение к значимости в качестве диагностического исследования, в нескольких исследованиях была продемонстрирована независимая и инкрементная ценность миокардиальной перфузионной ПЭТ, в том числе в многоцентровом регистре с участием более 7000 пациентов [118].

С учетом большого объема исследований в этом направлении, большую помощь в суммировании этих данных и понимании возможностей радионуклидных методов оказывают специальные документы профильных научных обществ (в основном в США: ACC, AHA, ASNC), которые носят название “appropriate use criteria” (AUC, целесообразные критерии применения) и обосновывают клинические ситуации, при которых применение этих методов обязательно, целесообразно, уместно или неуместно (табл. 10) [88, 119-122]. Ключевая роль этих документов состоит в том, чтобы снизить затраты системы здравоохранения на нецелесообразные исследования. С 2017 г. законодательством США предписано использование AUC для обоснования назначения неинвазивных исследований, включая ПЭТ [123]. AUC для ОЭКТ и ПЭТ в целом схожи (табл. 11), с некоторыми поправками, связанными с ограничениями, присущими ПЭТ (высокая стоимость и возможность в большинстве случаев использовать только фармакологические пробы) и ОЭКТ (несколько меньшая чувствительность и невозможность количественного измерения скорости кровотока) [124].

Табл. 10. Фрагмент AUC для мультимодальной диагностики ИБС/оценки риска (продолжение: разделы “предварительные исследования”, “предоперационная оценка перед некардиологическим вмешательством”, “определение ТФН” – см. [119]).

| Клиническая ситуация  | Стресс-ЭКГ | Стресс-ОЭКТ | Стресс-ЭхоКГ | Стресс-МРТ | КИ | КТА | КАГ |
|---|------------|-------------|--------------|------------|----|-----|-----|
| Низкая ПТВ. ЭКГ интерпретируема и может выполнить нагрузку                | +++        | +           | ++           | +          | +  | +   | +   |
| Низкая ПТВ. ЭКГ не интерпретируема или не может выполнить нагрузку        | -          | +++         | +++          | ++         | +  | ++  | +   |
| Промежуточная ПТВ. ЭКГ интерпретируема и может выполнить нагрузку         | +++        | +++         | +++          | ++         | +  | ++  | +   |
| Промежуточная ПТВ. ЭКГ не интерпретируема или не может выполнить нагрузку | -          | +++         | +++          | +++        | +  | +++ | ++  |
| Высокая ПТВ. ЭКГ интерпретируема и может выполнить нагрузку               | ++         | +++         | +++          | +++        | +  | ++  | +++ |
| Высокая ПТВ. ЭКГ не интерпретируема или не может выполнить нагрузку       | -          | +++         | +++          | +++        | +  | ++  | +++ |

\* +++ – целесообразно, ++ – может быть целесообразно, + – иногда целесообразно, ? – целесообразность не определена, - - нецелесообразно. КИ – кальциевый индекс.



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Табл. 11. Некоторые различия между AUC для ОЭКТ (2009) и мультимодальной (гибридной) радионуклидной диагностики (2013/14) [120].

| Показание (клиническая ситуация)   | AUC для ОЭКТ (2009) | AUC для мультимодальной РНД (2013/14) |
|--|---------------------|---------------------------------------|
| Асимптомный пациент с высоким риском ИБС   | +++                 | ++                                    |
| Пациент с синкопе и низким риском ИБС  | –                   | ++                                    |
| Ухудшение клинических симптомов при нормальном результате предыдущего исследования   | ?                   | +++                                   |
| Высокий риск ИБС, КИ 100-400   | +++                 | ++                                    |
| КИ>400   | +++                 | ++                                    |
| Предоперационная оценка, средний хирургический риск, $\geq 1$ фактора риска, <4 METs | +++                 | ++                                    |
| < 5 лет после КШ, асимптомный  | ?                   | +                                     |
| $\geq 5$ лет после КШ, асимптомный   | +++                 | ++                                    |

\* +++ – целесообразно, ++ – может быть целесообразно, + – иногда целесообразно, ? – целесообразность не определена, – – нецелесообразно. КИ – кальциевый индекс.

В целом, согласно этим документам, перфузионные радионуклидные методы можно глобально охарактеризовать как **“gatekeeper”** (т.е. фильтр, посредник) перед коронароангиографией (КАГ), поскольку КАГ – это инвазивное вмешательство с известными рисками осложнений, которое, очевидно, не должно проводиться всем пациентам с подозрением на ИБС без отбора [125]. При этом в рутинной практике метод ОЭКТ остается более распространенным, чем ПЭТ, поскольку позволяет решать рутинные клинические задачи с достаточной точностью при намного более низкой стоимости. По данным многих авторов, частота излишне проведенных перфузионных исследований в мировом масштабе составляет порядка 10-15% [120]. Однако частота излишне проведенных коронароангиографий (то есть выполненных без предварительных доказательств наличия ишемии миокарда и выявивших интактные коронарные артерии) составляет 20% (среди асимптомных пациентов – достигает 29%), излишних ЧКВ (то есть установленных стентов в артерии с недоказанным снижением кровотока) – 15-18%, что в итоге является значительно большим финансовым ущербом для системы здравоохранения [126, 127]. Важно отметить, что эти результаты были получены в США, где медицинская деятельность чрезвычайно строго контролируется страховыми компаниями. Более того, эти данные были опубликованы уже после того, как были приняты меры в связи с результатами регистра NCDR 2011 года, показавшем необоснованность почти 50% вмешательств [128]. Представляется очевидным, что в России частота необоснованных коронарографий и ЧКВ как минимум не ниже, чем в этих мировых отчетах.

Таким образом, диагностические возможности перфузионной сцинтиграфии миокарда включают:

- выявление и дифференциальную диагностику стабильной и преходящей ишемии миокарда, с точностью, превышающей возможности стресс-ЭКГ
- локализацию, оценку распространенности и глубины рубцовых и фиброзных повреждений миокарда
- оценку жизнеспособности миокарда (например, при гибернации)
- оценку сократительной функции миокарда (при ЭКГ-синхронизации)

Основные показания и клинические ситуации, требующие проведения перфузионной сцинтиграфии миокарда:

## 1. Ишемическая болезнь сердца

- предполагаемая: выявление стабильных или преходящих дефектов перфузии миокарда при подозрении на наличие значимых стенозов коронарных артерий, отбор пациентов на коронарографию
- диагностированная: оценка влияния выявленного атеросклеротического поражения и стенозов коронарных артерий на перфузию миокарда, оценка целесообразности и объема планируемого чрескожного коронарного вмешательства, определение симптом-связанной коронарной артерии
- динамическое наблюдение и оценка эффекта от медикаментозной терапии и вмешательств
- прогноз и стратификация риска при хронической ИБС
- при подозрении на перенесенный инфаркт миокарда: оценка реперфузии, прогноз перед дальнейшими вмешательствами у больных высокого риска [129].

## 2. Другие клинические ситуации

- оценка состоятельности функции сердца перед сложными операциями (в т.ч. онкологическими)
- дифференциальный диагноз между ишемической и идиопатической кардиомиопатией
- проведение дифференциального диагноза между коронарной и некоронарной этиологией острого болевого синдрома в грудной клетке у больных в отделении неотложной терапии и реанимации (при невозможности выполнения компьютерной томографии)
- оценка состояния перфузии и сократительной функции миокарда при сердечной недостаточности
- оценка сократимости ЛЖ при сомнительных результатах эхокардиографии [82, 130].

## 4.1.3 Радиофармпрепараты для перфузионных радионуклидных исследований

Идеальный миокардиальный перфузионный РФП должен удовлетворять следующим требованиям:

- высокая экстракция миокардом из кровотока при первом прохождении
- линейная зависимость накопления РФП в миокарде от величины кровотока
- стойкая задержка РФП в миокарде на время исследования
- быстрое вымывание из миокарда для возможности выполнения нескольких последовательных исследований
- высокое качество изображения
- удобство приготовления

На сегодняшний день по сумме этих факторов наиболее востребованным в ядерной кардиологии методом является перфузионная сцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ или  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмином является (в России и за рубежом, соответственно) [131]. Это обусловлено оптимальными дозиметрическими характеристиками  $^{99m}\text{Tc}$ , налаженным производством и низкой стоимостью данных РФП, высоким качеством изображения, позволяющим выполнять исследования по первому прохождению и с ЭКГ-синхронизацией, возможностью варьировать протоколы записи.

Все перфузионные методы ОЭКТ и ПЭТ имеют общее свойство – радиофар-

препараты, которые используются при этих методах, включаются в миокард при первом прохождении и распределяются в миокарде в прямой зависимости (однако не всегда линейной) от коронарного кровотока. Таким образом, выявляются области относительного или абсолютного снижения кровотока вследствие ишемии различного генеза, очагово-рубцового, воспалительного или дегенеративного повреждения левого желудочка (ЛЖ). Оценка перфузии может проводиться в покое, однако наибольшая информативность метода достигается при сопоставлении исследований в покое и после нагрузочных проб. Важным преимуществом методов перфузионной ОЭКТ с РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}$  является то, что они оптимальны для выполнения с любыми нагрузочными пробами (физическими, фармакологическими, холодowymi и т.п.), поскольку между инъекцией РФП и проведением исследования имеется достаточное время, удобное как для пациента, так и для персонала при отлаженном потоке пациентов [129, 132]. В то же время при ПЭТ (особенно при использовании  $^{15}\text{O}$ -воды и  $^{82}\text{Rb}$ -хлорида) возможна только фармакологическая нагрузка, поскольку малый период полураспада этих изотопов требует проведения исследования непосредственно после инъекции.

Выполнение исследований с ЭКГ-синхронизацией (что наиболее удобно при исследовании с РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}$ ) дает возможность получать информацию о сократимости миокарда, выявлять зоны гипокинезии, акинезии или дискинезии ЛЖ, получать количественные параметры систолической и диастолической функции [76, 77, 133, 134].

### 4.1.3.1 РФП для перфузионной сцинтиграфии и ОЭКТ

$^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (метокси-изобутил-изонитрил, *sestamibi*) – наиболее распространенный РФП в ядерной кардиологии. Коммерческие названия: *Cardiolite* (DuPont, Bristol-Myers Squibb, Lantheus), Технетрил (Диамед). Представляет собой катионный липофильный комплекс, проникающий пассивным транспортом (по электрохимическому градиенту) через клеточную мембрану, а затем через мембрану митохондрий, являясь, таким образом, маркером энергетической состоятельности кардиомиоцита. В равновесном состоянии в митохондриях находятся около 90% препарата, остальные 10% – в цитозоле [135]. Механизм накопления МИБИ в митохондриях КМЦ был изучен и подтвержден методом количественного электронно-зондового рентгеновского микроанализа [136]. Экстракция миокардом в процессе первой циркуляции – 40% после нагрузки, 60-65% в покое. Клиренс из миокарда крайне медленный. Это связано с тем, что МИБИ является субстратом для р-гликопротеинов – мембранных белков-переносчиков, которые имеются в печени, слизистых оболочках, однако отсутствуют в миокарде. Считается, что МИБИ почти не перераспределяется в миокарде (то есть в той мере, которая была бы значима клинически), что дает возможность выполнять исследование в большом диапазоне времени после инъекции (от 15 до 60 минут). Однако имеются и обратные данные, указывающие на то, что при наличии ишемии, четкое снижение накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ будет отмечаться лишь на 6-8 минуте после нагрузочной пробы, а к 30-45 минуте оно будет “замыливаться”, и может быть как минимум недооценено [137]. Эти данные требуют дополнительной проверки. В любом случае, низкое перераспределение в миокарде означает необходимость двух отдельных инъекций для этапов в покое и после нагрузочной пробы. Недостатки: раннее плато экстракции (рис. 61), значительное накопление в печени и ЖКТ (несущественно при использовании ОЭКТ/КТ-систем), приготовление РФП требует кипячения в водяной бане в течение 15 мин.

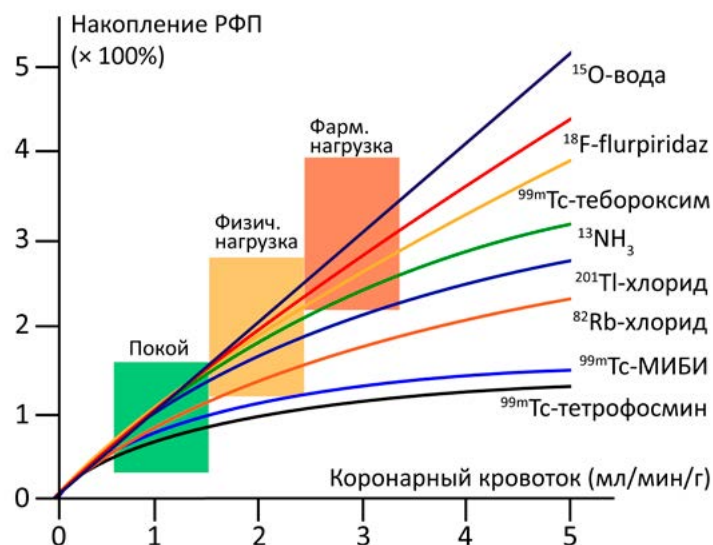


Рис. 61. Зависимость уровня захвата РНП в миокарде от коронарного кровотока. Линейная (или близкая к линейной) зависимость обуславливает более выраженную визуальную разницу между зонами нормального и сниженного кровотока. Ранний выход на плато (МИБИ, тетрофосмин) означает невысокую чувствительность этих РНП (недооценку кровотока) на уровне максимальной вазодилатации, однако это можно компенсировать высокой статистикой счета и общим качеством изображения, что позволяет визуально различать даже небольшие отклонения от нормы

**$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин** (1,2-бис(ди-(2-этоксиэтил)фосфинол)этан). Коммерческое название: Myoview (GE). Механизм в целом аналогичен  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, с некоторыми отличиями:

- экстракция миокардом – 54%, в миокарде накапливается 1.2% от введенной активности
- в основном накапливается в цитозоле, в митохондрии поступает меньшая часть
- несколько более быстрый клиренс из крови (возможна визуализация через 5 минут после инъекции), менее выраженное накопление в печени
- считается, что перераспределение тетрофосмина в миокарде практически отсутствует
- не требует кипячения при приготовлении
- переоценивает кровоток при резко сниженных его значениях (0.2 мл/мин\*г), “контрастность” минимальная из всех РНП (может привести к небольшой недооценке ишемии), но плато наступает несколько позже (рис. 61)
- согласно зарубежным и собственным данным, имеет несколько лучшее визуальное качество изображения (за счет лучшего отношения миокард/полость ЛЖ), чем  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, что, однако, не имеет принципиального диагностического значения (рис. 62) [138].

**$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тебороксим.** Коммерческое название: CardioTec (Bristol-Myers Squibb, Bracco). В отличие от  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и тетрофосмина, является нейтральным липофильным соединением. Однако считается, что он проникает в кардиомиоциты также путем пассивной диффузии. Обладает более высокой экстракцией миокардом, вне зависимости от его метаболического статуса, его основным достоинством является наиболее линейная из всех комплексов  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  зависимость экстракции от миокардиального кровотока (рис. 61). Однако тебороксим быстро выводится из миокарда (без обратного захвата), что требует более ранней и срочной визуализации после инъекции (в течение 2-10 минут). Препарат

в значительной мере накапливается в печени, а также в легких при первом прохождении, что затрудняет проведение ангиографии. Требуется кипячения при метке. По сумме недостатков в настоящее время в клинической практике практически не применяется, однако имеются перспективы его возвращения в клиническую практику при использовании совместно с CZT-системами.

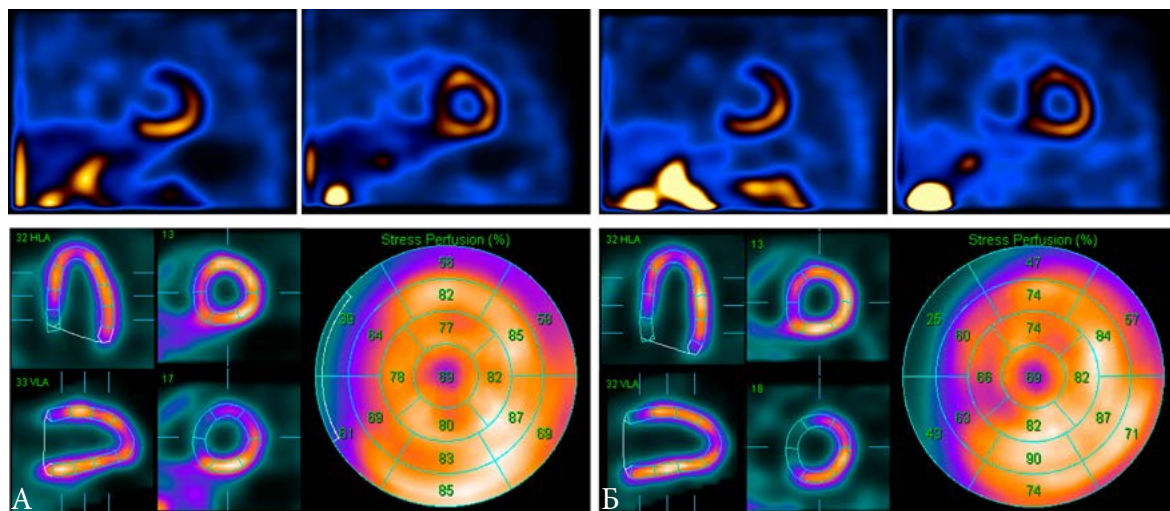


Рис. 62. Перфузионные изображения миокарда после нагрузки у здорового добровольца 24 лет, полученные с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (А) и  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмином (Б). Изображения с  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмином характеризуются несколько лучшей делинеацией миокарда и полостей, за счет чего, в частности, улучшается визуализация ПЖ. Поддиафрагмальная активность при использовании обоих РФП после нагрузки сопоставима. Визуально и с точки зрения интерпретации полярные карты практически идентичны.

**$^{201}\text{Tl}$ -хлорид.** Данный РФП долгое время был стандартом перфузионной сцинтиграфии миокарда. Его преимущества по сравнению с соединениями  $^{99m}\text{Tc}$  обусловлены его более физиологичным механизмом накопления. Тl – биологический аналог К и проникает через клеточную мембрану активным транспортом посредством  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы (60%) и пассивно по градиенту электрического потенциала (40%).  $^{201}\text{Tl}$ -хлорид является маркером повреждения клеточных мембран и в отсутствие ПЭТ является золотым стандартом в оценке жизнеспособности миокарда. Уровень захвата  $^{201}\text{Tl}$  не изменяется при ацидозе и гипоксии, он уменьшается лишь при наличии необратимого повреждения кардиомиоцитов. Захват  $^{201}\text{Tl}$  происходит пропорционально регионарной дистальной гиперемии до 200–250% от исходного кровотока, после чего достигается плато. Выраженное перераспределение в миокарде предусматривает выполнение протокола с однократной инъекцией РФП на пике нагрузочной пробы. Вымывание РФП из миокарда происходит в две фазы: быстрая фаза происходит в пределах 30 минут после введения, вторая, медленная – в течение нескольких часов/суток. Поэтому визуализацию проводят через 5 минут после нагрузочной пробы (оценка перфузии) и через 4 часа (оценка перераспределения). Перераспределение РФП уже не зависит от регионарной перфузии, а его вымывание из поврежденных кардиомиоцитов происходит медленнее, чем из интактных, что и позволяет дифференцировать участки живого, жизнеспособного (ишемизированного, гибернированного) и нежизнеспособного миокарда. При исследовании с  $^{201}\text{Tl}$  меньше фоновая активность от печени, желудка и кишечника.

Недостатки  $^{201}\text{Tl}$  существенны, они во многом обусловили массовый переход на соединения  $^{99m}\text{Tc}$ . Один из них – дорогостоящее циклотронное производство  $^{201}\text{Tl}$  с неудобным графиком доставки в лаборатории.  $^{201}\text{Tl}$  имеет длительный период полураспада (73 часа) и высокий дозовый коэффициент, что приводит к повышенной лучевой нагрузке для пациентов (порядка 18 мЗв). Такая нагрузка требует введения небольших активно-

стей (порядка 80МБк), что, несмотря на относительно высокий захват  $^{201}\text{Tl}$  в миокарде, приводит к низкой статистике счета. Это делает невозможным проведение исследований по первому прохождению и затрудняет проведение синхронизированных исследований. Низкая энергия излучения  $^{201}\text{Tl}$  приводит к высокому поглощению излучения тканями пациента, что делает обязательной выполнение коррекции поглощения для всех пациентов.

Табл. 12. Характеристика основных РФП для перфузионной сцинтиграфии и ОЭКТ миокарда

|   | $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ                     | $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин    | $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тебороксим   | $^{201}\text{Tl}$ -хлорид  |
|---|--|--|--|--|
| Характеристика                              | Катионный липофильный комплекс                     |  | Нейтральный липофильный комплекс       | Моновалентный катион, металл, биологический аналог калия.        |
| Механизм проникновения в КМЦ                | Пассивная диффузия по электрохимическому градиенту |  |  | Активный транспорт посредством $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы |
| Экстракция миокардом при первом прохождении | 40% после нагрузки, 65% в покое                    | 54%                                      | 90%                                    | 60-70% после нагрузки, 80-90% в покое                            |
| Доля в миокарде от введенной активности     | 2.2% в покое, 2.8% при нагрузке                    | 1.2%                                     | 3-4%                                   | 4%   |
| Перераспределение в миокарде                | 10-15% (незначительное?)                           | Почти отсутствует                        | Да (незначимо из-за быстрого клиренса) | Выраженное   |
| Клиренс из миокарда                         | Крайне медленный                                   |  | Быстрый                                | Две фазы: быстрая и медленная                                    |
| Накопление в печени                         | Среднее  | Низкое                                   | Высокое                                | Низкое   |
| Путь выведения                              | Гепатобилиарный (33%)                              | Почки (40%), кишечник (26%)              | Гепатобилиарный (22%)                  | Кишечник (80%), почки (20%)                                      |
| Биологический период полувыведения          | 11 часов   | 5 часов                                  | Несколько часов                        | 10 сут   |
| Критический орган                           | Желчный пузырь, почки                              | Желчный пузырь, мочевой пузырь, кишечник | Толстый кишечник и желчный пузырь      | Яичники, почки, яички, кости, кишечник, сердце                   |
| Дозовый коэффициент, мЗв/МБк                | 0.009 в покое, 0.0079 после нагрузки               | 0.008 в покое, 0.007 после нагрузки      | 0.013                                  | 0.22   |
| Срок хранения готового РФП                  | 10 часов   |  |  | Не готовится   |
| Ангиография и С-ОЭКТ                        | Возможна   |  | Затруднена                             |  |
| Число инъекций                              | 2  | 2  | 2                                      | 1  |
| Лучевая нагрузка                            | Низкая   |  |  | Высокая  |

К другим перфузионным РФП, получившим меньшее распространение в клинике, относятся  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фурифосмин и  $^{99\text{m}}\text{TcN}$ -NOEt. В последнее время создан целый ряд новых перфузионных РФП для метода ОЭКТ ( $^{99\text{m}}\text{TcN}$ (PNP5)(DBODC),  $^{99\text{m}}\text{TcN}$ -MPO,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (PNP)(CO)<sub>3</sub>,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (CO)<sub>3</sub>-TMEOP,  $^{123}\text{I}$ -CMICE-013) [139]. Однако пока они находятся на экспериментальной стадии, для метода ОЭКТ более важной задачей все же является именно техническое совершенствование, которое бы позволило достигнуть более высокого качества изображений при исследованиях с зарекомендовавшими себя РФП (МИБИ и тетрофосмином).



## 4.1.3.2 РФП для перфузионной ПЭТ

**$^{13}\text{NH}_3$  (аммоний)** при введении в кровоток уравнивается с собственными ионами аммония, проникает в кардиомиоциты как путем пассивной диффузии, так и путем транспорта посредством  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы, с дальнейшим ферментативным преобразованием в глютамин. Аммоний часто используется в лабораториях с небольшим потоком пациентов кардиологического профиля. Быстрый распад  $^{13}\text{N}$  требует оперативного проведения исследования, но это является и преимуществом – протокол покой+нагрузка с использованием этого РФП занимает всего около 2 часов. При первом прохождении РФП захватывается легкими, однако вымывается в течение 1-2 минут, позволяя провести исследование миокарда. Клиренс РФП из легких может быть дольше у курильщиков.

**$^{82}\text{Rb}$ -хлорид.** Данный РФП является результатом поиска аналога  $^{201}\text{Tl}$ -хлорида для ПЭТ.  $^{82}\text{Rb}$  также является биологическим аналогом калия и поступает в кардиомиоциты активным транспортом посредством  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы. Ключевое преимущество  $^{82}\text{Rb}$  состоит в отсутствии необходимости в наличии циклотрона для его получения.  $^{82}\text{Rb}$  вырабатывается в доступных на рынке генераторах из  $^{82}\text{Sr}$ , оборудованных системой контроля элюции и возможностью подсоединения к внутривенному катетеру. При этом генератор готов к повторному введению уже через 5 минут. При исследованиях с  $^{82}\text{Rb}$  возможна только фармакологическая стресс-проба, поскольку после физической нагрузки время восстановления дыхания у пациента превышает период полураспада  $^{82}\text{Rb}$  ( $t_{1/2}=76\text{с}$ ). С другой стороны, протокол покой+нагрузка полностью выполняется за 45 минут, что удобно для пациента и увеличивает оборот томографа. Кроме того, выполнение ПЭТ сразу после фармакологической пробы позволяет моментально оценить изменения сократимости ЛЖ на ее фоне, что приближает эту методику к ЭхоКГ [140]. Среди перечисленных РФП  $^{82}\text{Rb}$ -хлорид обладает несколько худшей разрешающей способностью изображения, что связано как с быстрым распадом (и, как следствие, стремительно снижающейся статистикой счета во время исследования), так и с небольшой экстракцией РФП, а также с большим пробегом позитронов у  $^{82}\text{Rb}$  ( $\text{RMS}=2.6\text{ мм}$ ). Кроме того, высокая стоимость перезарядки генератора  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  приводит к тому, что его рентабельность возможна только при достаточно большом потоке пациентов, что значительно ограничивает его практическое применение.

**$^{15}\text{O}$ -вода** является наиболее физиологичным РФП для измерения МВФ, поскольку проникает диффузией в кардиомиоциты в прямой пропорции с объемом кровотока. Это же обуславливает быстрое наступление равновесия между обоими компартментами (миокардом и кровотоком), что приводит к визуальному исчезновению границы между ними. Для их дифференциации предварительно вводят  $\text{C}^{15}\text{O}$ , которым метятся эритроциты, находящиеся только в кровотоке и не проникающие в клетку, однако это усложняет исследование. РФП валидирован для измерения МВФ, однако его недостатки привели к тому, что он не используется для клинических исследований, сфера применения  $^{15}\text{O}$ -воды ограничена научными экспериментами

**$^{18}\text{F}$ -flurpiridaz (GE)** – липофильный структурный аналог пиридабена, ингибитора НАДН-убихинон-оксидоредуктазы митохондриального комплекса-1 электрон-транспортной цепи (МС-1). РФП может быть получен на той же производственной базе, что и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, например, непосредственно в клиниках, имеющих в своей структуре ПЭТ-подразделения с циклотроном. При этом  $^{18}\text{F}$  является радионуклидом с минимальным пробегом позитронов ( $\text{RMS}=0.23\text{ мм}$ ), что означает наилучшую разрешающую способность перфузионной ПЭТ с использованием этого РФП. Данный РФП обладает наибольшей экстракцией миокардом (94%) и почти линейной зависимостью между уровнем накопления и МВФ (практически на уровне  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ), что потенциально делает

его оптимальным для измерения абсолютной MBF [141]. В миокарде накапливается 9.5% от введенной активности, что в совокупности с медленным вымыванием обеспечивает наилучшее качество изображения. Предварительные исследования указывают на то, что благодаря высокой контрастности и разрешению изображения, <sup>18</sup>F-flurpiridaz имеет значительно более высокую чувствительность в выявлении преходящей ишемии миокарда, чем ОЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ [124], а также характеризуется более надежным визуальным качеством (рис. 63). Поступление препарата на рынок ожидается в 2020 г.

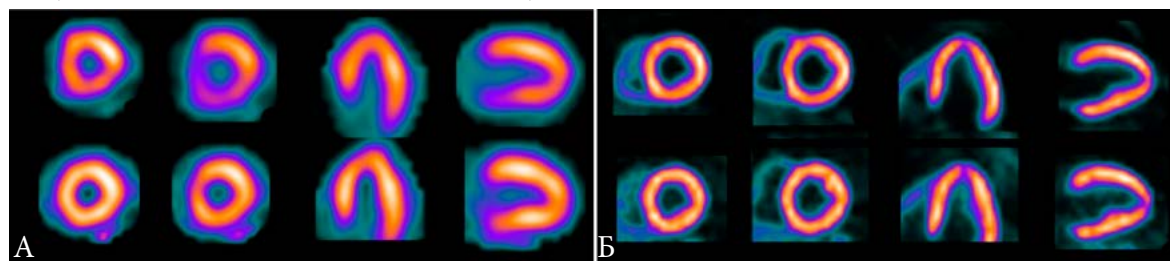


Рис. 63. Визуальное качество изображений ОЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ (А) и ПЭТ с <sup>18</sup>F-flurpiridaz (Б) [142].

Табл. 13. Характеристика основных РФП для перфузионной ПЭТ миокарда

|   | <sup>13</sup> NH <sub>3</sub>   | <sup>82</sup> Rb-хлорид   | <sup>18</sup> F-flurpiridaz            | <sup>15</sup> O-вода                            |
|---|---|---|--|---|
| Механизм проникновения в КМЦ                        | Пассивная диффузия, активный транспорт посредством Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФ-азы | активный транспорт посредством Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФ-азы | Связывается с митохондриальной МС-1    | Диффузия  |
| Экстракция миокардом при первом прохождении         | 80%   | 65%   | 94%                                    | 100%  |
| Критический орган                                   | мочевой пузырь  | Щитовидная железа, надпочечники, почки                                  | Почки                                  | Яичники, толстый кишечник, красный костный мозг |
| Дозовый коэффициент, мЗв/МБк                        | 0.0022  | 0.0048  | 0.015                                  | 0.0116  |
| Качество изображения                                | Высокое   | Среднее   | Высокое                                | Среднее   |
| MBF/MFR   | Да  | Да  | Да                                     | Да  |
| Число инъекций                                      | 2   | 2   | 2                                      | 2   |
| Лучевая нагрузка                                    | Низкая (1.7 мЗв при введении 740МБк)  | Средняя (7.2 мЗв при введении 1500МБк)                                  | Средняя (6.4 мЗв при введении 520 МБк) | Низкая (2.6 мЗв при введении 2200МБк)           |
| Возможность проведения пробы с физической нагрузкой | Да, но нецелесообразно  | Нет   | Да                                     | Нет   |

К новым перспективным РФП для оценки перфузии миокарда относятся <sup>18</sup>F-FBnTP и <sup>18</sup>F-FTPP [143].

## 4.2 Сократительная функция миокарда

Золотым стандартом в определении функциональных параметров миокарда считается рентген-контрастная вентрикулография с катетеризацией полостей сердца, а среди неинвазивных методов – радионуклидная вентрикулография (РВГ). РВГ применяется для количественной оценки сократительной функции миокарда с использованием радионуклидной метки плазмы крови или эритроцитов. Метод является высокочувствительным и воспроизводимым в оценке объемов и функции желудочков сердца. Это достигается благодаря записи нескольких (обычно 16) фаз сердечного цикла с ЭКГ-синхронизацией (т.н. *multigated acquisition*, MUGA).

Существует две основные методики РВГ. При радионуклидной вентрикулографии по первому прохождению осуществляется запись короткой последовательности сердечных циклов во время быстрого транзита болюса  $^{99m}\text{Tc}$ -диэтилентриаминопентацетата ( $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА) или элюата  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата через камеры сердца в течение двух минут со скоростью два кадра в секунду. Это обеспечивает высокое разрешение для разделения желудочков, позволяя проводить исследование объемов и фракции выброса (ФВ), показателей систолы и диастолы, а также проводить непосредственную диагностику наличия регургитации крови при недостаточности трикуспидального или аортального клапанов и внутрисердечных шунтов. Построение кривых время-активность для каждой камеры сердца и легочных сосудов позволяет не только визуализировать, но и количественно охарактеризовать состояние легочного кровотока на микроциркуляторном уровне. Метод позволяет определить временные характеристики прохождения РФП через правые и левые отделы сердца, рассчитать время циркуляции крови в малом круге, в том числе в мелких легочных артериях, периоды полупорожнения ПЖ и легочной артерии, а также оценить показатели внутрисердечного шунтирования.

Вторая методика – равновесная РВГ (РРВГ) с меткой эритроцитов, доступная в планарном или томографическом режиме. Пациенту вводят нерадиоактивный раствор ДТПА или пиродифосфата, в котором содержится значительное количество олова, которое связывается с эритроцитами. Через 20-30 мин внутривенно вводят радиоактивный элюат технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат), который, связываясь с оловом, обеспечивает радионуклидную метку эритроцитов, и, соответственно, пула крови *in vivo*. Меченые эритроциты, проходя через камеры сердца, отражают динамику циркуляции в различные фазы сердечного цикла. В настоящее время планарная РВГ практически вытеснена более современной томовентрикулографией (РРТВГ, Gated ERNA), синхронизированной с ЭКГ, позволяющей получить исчерпывающую информацию о ФВ, объемных, скоростных и временных показателях как ЛЖ, так и ПЖ, включая точный анализ параметров их диастолической функции. Важнейшим свойством РРТВГ является возможность получения объемных пиковых скоростей – изгнания крови из желудочков, и их наполнения. Эти скорости характеризуют общее состояние систолической и диастолической функции миокарда. Такие параметры, как средняя скорость наполнения желудочка в первую треть диастолы, максимальная скорость наполнения во время второго пика, время максимального наполнения желудочков от момента начала диастолы характеризуют более тонкие фазы диастолы.

При РРТВГ возможна всесторонняя оценка нарушений локальной сократимости ЛЖ и ПЖ. Программы обработки позволяют строить фазовые полярные карты и гистограммы, которые отражают последовательность сокращения сегментов желудочков. Это позволяет визуализировать участки асинхронии различных отделов желудочков и межжелудочковой перегородки. Количественные параметры локальной сократительной функции желудочков включают среднее время сокращения желудочка и его

стандартное отклонение – показатель внутрижелудочковой диссинхронии, а также показатели межжелудочковой диссинхронии – абсолютное значение разности средних времен сокращения желудочков сердца (см. раздел 5.4). Трехмерная обработка данных позволяет проводить оценку региональной сократимости всех камер сердца и рассматривать их под любым углом зрения, включая продольную ось, короткую ось, апикальную четырехкамерную позицию (рис. 173). Метод является высоко воспроизводимым и не зависимым от квалификации оператора, что позволяет многократно применять его в динамике, в том числе у пациентов с пороками сердца, легочной гипертензией разного генеза, хронической обструктивной болезнью легких и тромбоэмболией легочной артерии.

Использование РВГ по первому прохождению позволяет идентифицировать проявления как легочно-венозной (замедление времени транзита РФП по легочным венам), так и легочно-артериальной (замедленное поступление РФП в ПЖ и низкая скорость его прохождения по легочным артериям) вариантов гипертензии. Например, сужение артериол легких в ответ на увеличение давления в левом предсердии и легочных венах (например, при митральном пороке сердца) и обусловленное этим развитие легочно-артериальной гипертензии (рефлекс Китаева) имеет отражение в виде замедления пассажа РФП по легочным артериям, а также замедления его выведения из легочного ствола. Дисфункция ПЖ, связанная с легочной гипертензией, проявляется увеличением времени опорожнения ПЖ. При пороках митрального клапана по данным РРТВГ выявляется снижение ФВ, скорости изгнания, ударного объема, увеличение конечного систолического объема ПЖ, что объясняется увеличенной постнагрузкой на ПЖ за счет гипертензии в малом круге кровообращения.

Следует отметить, что в настоящее время методы РВГ не используются широко в клинической практике и выполняются лишь по определенным показаниям. Согласно новым рекомендациям SNMMI/EANM (2020), основными показаниями к проведению РРВГ являются следующие ситуации [144]:

- поражения клапанов сердца: определение сроков операции, оценка эффекта терапии
- кардиомиопатии: оценка функции обоих желудочков, определение типа дисфункции (систолическая или диастолическая) и их тяжести, выявление кандидатов на имплантацию дефибриллятора или ресинхронизирующую терапию (СРТ), оценка функции желудочков до и после трансплантации сердца
- кардиоонкология: мониторинг функции ЛЖ во время химиотерапии, диагностика кардиотоксичности от химиотерапии, управление химиотерапией
- дополнительные показания: стабильная ишемическая болезнь сердца (диагностика по данным РРВГ в покое и после нагрузки, прогноз, оценка эффективности лечения), оценка функции правого желудочка, определение желудочковой диссинхронии.

Тем не менее, место основного метода оценки сократительной функции миокарда в рутинной практике заняла ЭхоКГ. Среди радионуклидных методов наиболее актуальным остается метод перфузионной ОЭКТ, выполняемый с ЭКГ-синхронизацией [145]. В большинстве лабораторий ЭКГ-синхронизация является частью стандартного протокола перфузионной ОЭКТ миокарда, поскольку это не требует дополнительного оборудования (кроме собственно синхронизатора, как правило, поставляемого в комплекте с томографом) и не удлиняет время исследования. ОЭКТ миокарда с ЭКГ-синхронизацией проводится для оценки глобальной и локальной сократимости ЛЖ, количественного анализа систолической и диастолической функции ЛЖ. С-ОЭКТ способствует повышению диагностической точности перфузионного исследования,

поскольку сопоставление перфузии и сократимости миокарда позволяет визуализировать гибернацию миокарда (рис. 154, 222) и более обоснованно и надежно оценивать обратимость нарушений перфузии. Этот подход оказывается особенно востребованным у пациентов с ИБС, кардиомиопатиями и воспалительными заболеваниями миокарда. Еще одним поводом к выполнению С-ОЭКТ является контроль результатов ЭхоКГ, которые, как правило, имеются на момент сцинтиграфического исследования. Известно, что ЭхоКГ является оператор-зависимым методом, в результате чего при динамическом наблюдении разброс ФВ ЛЖ, измеряемого этим методом, может достигать 10-15%. По нашим данным, С-ОЭКТ является более воспроизводимым методом, поскольку, во-первых, он полностью автоматизирован, а во-вторых, параметры сократимости при С-ОЭКТ вычисляются по усредненному паттерну движения стенок, полученному за все время исследования, в то время как при ЭхоКГ изучается один или несколько циклов сокращения миокарда. По этой причине С-ОЭКТ является более чувствительным методом выявления локальных нарушений сократимости, которые могут быть не видны при визуальном анализе кино-петель ЭхоКГ (см. рис. 150).

Несмотря на высокую в целом сопоставимость результатов ЭхоКГ и С-ОЭКТ касательно измерения ФВ ЛЖ, необходимо учитывать некоторые особенности измерения ФВ этими методами. Если при ЭхоКГ обычно получают линейные измерения полости ЛЖ (КДР и КСР), а нормальным значением ФВ считается  $>60\%$ , то при С-ОЭКТ в силу получения объемных параметров (КДО и КСО) и различий в математической обработке изображений, нормой ФВ ЛЖ считается  $>50\%$  [146]. Нами было установлено, что в среднем С-ОЭКТ определяет ФВ ЛЖ на 7-9 единиц % ниже, чем ЭхоКГ (рис. 64А), при этом при дилатации ЛЖ расхождения могут превышать 10 ед. % [147]. Более того, несмотря на тесную корреляцию ФВ ЛЖ по результатам ОЭКТ и ЭхоКГ ( $r=0.67$ ,  $p<0.001$ ), расхождения в единицах % увеличивались при уменьшении КДО, при этом значения  $ФВ_{\text{ОЭКТ}}$  завышались (рис. 64Б).

По-видимому, эффекты завышения ФВ являются следствием недостаточной пространственной разрешающей способности ОЭКТ, которая начинает играть существенную роль при КДО  $<60$  мл. Заниженные значения КДО ( $<45$ мл) и завышенные значения ФВ ( $>75\%$ ), должны трактоваться как норма. Решение этой проблемы, вероятно, в дальнейшем совершенствовании оборудования и использовании специализированных кардиологических гамма-томографов.

При С-ОЭКТ амплитуда движения эндокарда и систолическое утолщение ЛЖ в систолу (в мм) может быть представлена в виде полярных карт. С помощью карты амплитуды для каждого сегмента сократимость определяют как нормальную (нормокинез), повышенную (гиперкинез), сниженную (гипокинез), практически отсутствующую (гипоаккинез), отсутствующую (акинез) и парадоксальную (дискинез). В последнем случае сегмент миокарда в систолу движется не в сторону полости ЛЖ, а в противоположную сторону. Это может происходить при аневризме ЛЖ, при нарушениях проведения или гипертрофии ПЖ. Недостаточное систолическое утолщение является неблагоприятным признаком при дилатации ЛЖ, а его усиление может быть косвенным признаком гипертрофии ЛЖ. Важно определение наличия транзиторной ишемической дилатации (увеличение полости ЛЖ после нагрузочной пробы по сравнению с исследованием в покое). Существенную информацию несут графики объемов и скоростей наполнения и изгнания крови из ЛЖ, а также параметры диастолической функции ЛЖ – время наполнения ЛЖ в диастолу, время достижения максимальной скорости наполнения (параметр, характеризующий эластичность миокарда, см. раздел 5.1.4.8).

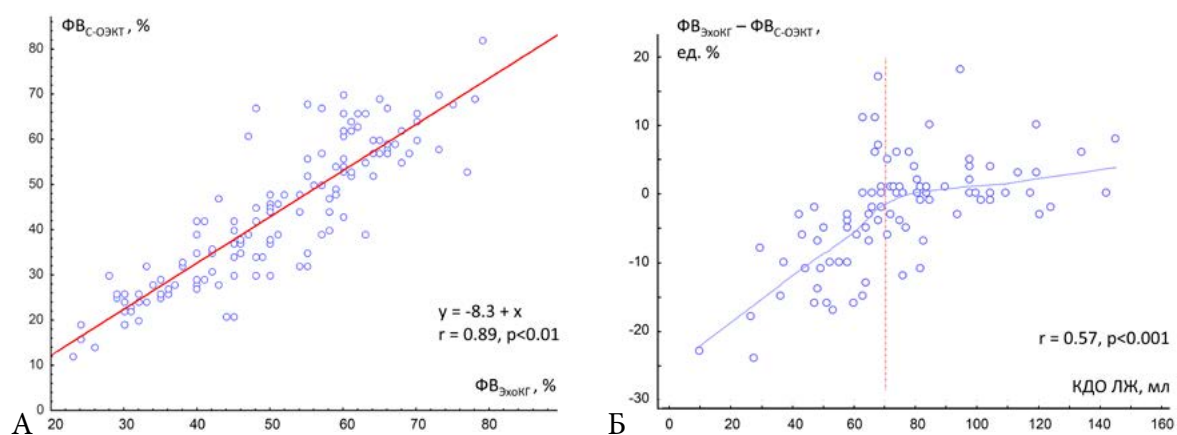


Рис. 64. А. Сопоставление величин ФВ ЛЖ, получаемых методами ЭхоКГ и С-ОЭКТ. Б. Сопоставление расхождений ФВ ЛЖ в зависимости от КДО.

### 4.3 Метаболизм миокарда

Как уже упоминалось выше, энергетические потребности миокарда обеспечиваются посредством утилизации жирных кислот (ЖК), глюкозы, лактата и аминокислот (рис. 65). Для оценки метаболизма миокарда в основном используются РФП на основе меченых жирных кислот ( $^{11}\text{C}$ -пальмитат,  $^{123}\text{I}$ -ВМПП,  $^{123}\text{I}$ -ИРРА) и глюкозы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ). Свободные ЖК циркулируют в плазме связанными с альбумином и проникают через клеточную мембрану пассивной диффузией. Поступая внутрь клетки, ЖК могут либо выйти из нее обратной диффузией (эффузией), либо активироваться ацил-КоА-синтетазой. В последнем случае ЖК оказываются заключенными в клетке и могут либо подвергнуться  $\beta$ -окислению в митохондриях, либо включиться в внутриклеточный пул липидов. Ишемия миокарда подавляет  $\beta$ -окисление ЖК и приводит к снижению поглощения (из-за уменьшения перфузии) и задержке клиренса РФП из этих зон. Глюкоза проникает в клетки посредством мембранных белков-транспортеров семейства GLUT. Как правило, оценка метаболизма миокарда проводится совместно с перфузионным исследованием, сопоставление этих двух подходов является основным методом выявления жизнеспособного миокарда.

**$^{11}\text{C}$ -пальмитат** – меченая свободная жирная кислота (ЖК). В ядерной кардиологии используется для оценки процессов окисления ТГ в миокарде [148]. После инъекции он связывается с альбумином сыворотки и проникает в миокард пропорционально MBF [149]. Медленное вымывание РФП указывает на его включение в пул ТГ, тогда как быстрое вымывание связано с окислительным метаболизмом жирных кислот. По кинетике вымывания  $^{11}\text{C}$ -пальмитата можно непосредственно оценить катаболизм ЖК [150]. Точность оценки метаболизма ЖК может уменьшаться из-за обратной диффузии ЖК из клеток сразу после захвата [151]. К недостаткам данного РФП относится неспецифичность визуализируемых нарушений, наличие “spill-over”-эффекта (перекрывание излучения от полости ЛЖ и миокарда, что характерно также для  $^{15}\text{O}$ -воды), быстрый распад  $^{11}\text{C}$ , требующий максимально быстрого проведения исследования [152, 153].

**$^{123}\text{I}$ -ИРРА** – синтетическая длинноцепочечная жирная кислота с кинетикой, сходной с пальмитатом. В миокарде накапливается 4-5% от введенной активности. Метаболиты быстро выводятся почками.



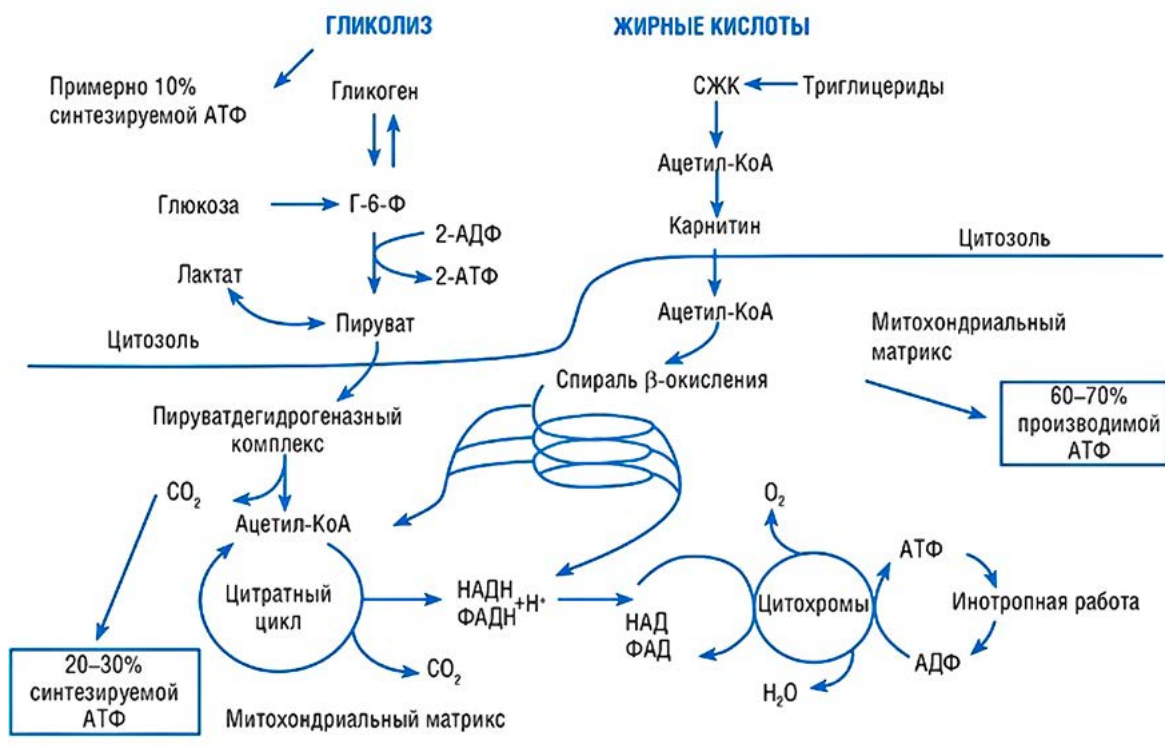


Рис. 65. Соотношение углеводного и жирового метаболизма в миокарде.

**<sup>123</sup>I-ВМІРР** (β-метил-омега-(p-йодофенил)-пентадекановая кислота) – аналог жирной кислоты, в которую введена метильная группа для ингибирования митохондриального β-окисления. ВМІРР накапливается в эндогенной жировой ткани, а также в миокарде, где задерживается в течение достаточно длительного времени для проведения ОЭКТ-исследования. ВМІРР обычно вводят натощак, исследование проводится через 20-30 минут. Сцинтиграфия с <sup>123</sup>I-ВМІРР используется в острых состояниях и способна предоставить информацию об относительных нарушениях коронарного кровотока до того, как проявятся другие признаки острого ИМ (биомаркеры, изменения на ЭКГ и нарушения сократимости). Целесообразность этого подхода была продемонстрирована в исследовании PREMIER [154]. Минимальный размер визуализируемого очага ограничен 3-5% от площади миокарда, что сопоставимо с возможностями сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-МІВІ или пирофосфатом. Данный РФП является очень чувствительным индикатором метаболических нарушений в ишемизированном, но жизнеспособном миокарде, когда метаболизм миокарда сдвигается в сторону анаэробного гликолиза [150]. При этом сниженное потребление жирных кислот остается даже при своевременном или спонтанном восстановлении кровотока, и эта задержка (“ишемическая память”) может быть обнаружена вплоть до 48 часов после острого коронарного события [155]. Прогностическая ценность ОЭКТ с <sup>123</sup>I-ВМІРР несколько уступает таковой при исследовании с <sup>99m</sup>Tc-МІВІ по протоколу нагрузка+покой, однако ценность <sup>123</sup>I-ВМІРР заключается в том, что для получения диагностической информации достаточно исследования только в покое.

**<sup>18</sup>F-ФДГ** – наиболее часто используемый РФП для ПЭТ, в том числе для оценки метаболизма глюкозы в миокарде, что в основном связано с лучшими дозиметрическими характеристиками <sup>18</sup>F. ФДГ является аналогом глюкозы, который проникает в кардиомиоциты таким же образом, как и глюкоза – посредством белков-переносчиков, преимущественно GLUT1 и GLUT4 [156]. Внутри клетки гексокиназа фосфорилирует ФДГ до ФДГ-6-фосфата. При этом фосфорилированный метаболит более не является

субстратом для GLUT1 и GLUT4 и не может идти по пути дальнейшего метаболизма, в результате чего накапливается в клетке. Лишь ткани с высоким уровнем глюкозо-6-фосфатазы могут быстро дефосфорилировать ФДГ-6-фосфат обратно в ФДГ, который затем может выйти из клетки. К таким тканям относится, например, печень, поэтому накопление ФДГ в печени неинтенсивное и не препятствует визуализации миокарда. Существует возможность влиять на накопление ФДГ миокардом в том случае, если оно нежелательно (например, при визуализации атеросклероза коронарных артерий или воспалительных процессов в миокарде). Например, поскольку миокард в норме утилизирует субстраты в разной пропорции в зависимости от того, какие из них имеются фактически в крови и в каком соотношении, существует возможность назначения пациенту за два дня до исследования рациона питания, в котором будет много жира и мало углеводов. К моменту проведения исследования миокард практически полностью перейдет на утилизацию жирных кислот и глюкозу накапливать не будет [157]. Как правило, исследование проводят через 45-60 минут после инъекции ФДГ. Роль ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ возрастает в связи с возможностью оценки метаболизма кардиомиоцитов после ресинхронизирующей терапии (СРТ), а также выявления некоторых категорий “ответчиков” [158, 159].

Важно отметить, что в последнее время вновь активизировались исследования по созданию РФП для ОЭКТ на основе глюкозы, с различными связующими комплексообразователями, а именно:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDG,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-DG,  $^{99\text{m}}\text{TcO}$ -DGDTC,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -glucarate,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-G,  $^{111}\text{In}$ -DOTA-DG [160]. Это дает надежду на то, что в условиях недостаточного парка ПЭТ-оборудования в России, часть онкологических и кардиологических ПЭТ-исследований все же удастся в будущем перенести на более массовую и дешевую ОЭКТ-технологиию.

#### 4.4 Радионуклидная оценка жизнеспособности миокарда

Наконец, после рассмотрения возможностей методов РНД в оценке перфузии, ишемии, метаболизма и сократимости миокарда, можно суммировать эту информацию для оценки жизнеспособности миокарда. Все эти процессы являются компонентами ишемического каскада (рис. 66) [161].

Каждый этап ишемического каскада отражает усугубление патофизиологических процессов по мере увеличения длительности нарушений перфузии. При этом указанные этапы ишемического каскада очень часто проявляются в различной степени и не соответствуют друг другу. Наиболее наглядный пример – это отсутствие ишемических симптомов у пациента с изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) и нарушениями сократимости миокарда. Обратная ситуация – наличие симптоматики ИБС у пациента с микрососудистой стенокардией при неизменной ЭКГ и сохранной сократимостью ЛЖ. Также, к примеру, очевидно, что к нарушению сократимости миокарда приводит не сужение коронарной артерии как таковое, а снижение перфузии и метаболизма, лишь в части случаев обусловленное гемодинамической значимостью коронарного стеноза. В клинической практике наиболее часто встречается следующая ситуация: по данным ЭхоКГ визуализируется гипокинез какой-либо стенки ЛЖ, что приводит к выводу о наличии ПИКС, особенно если это сопровождается изменениями на ЭКГ. В то же время при выполнении таким пациентам перфузионной ОЭКТ миокарда, по нашим данным, не менее чем в половине случаев отмечается отсутствие нарушений перфузии (см. рис. 151), что указывает на обратимость нарушений сократимости, но только в случае своевременного вмешательства. Также встречается и обратная

ситуация: по данным сцинтиграфии миокарда визуализируются признаки ПИКС без нарушений сократимости (см. рис. 150). Очевидно, что для появления нарушений сократимости требуется наличие достаточного объема нефункционирующей ткани. Однако без проведения перфузионной ОЭКТ (или МРТ) миокарда установить наличие очагово-рубцового поражения небольшого объема, скорее всего, было бы непросто, в то время как эта информация необходима с точки зрения вторичной профилактики ССО.

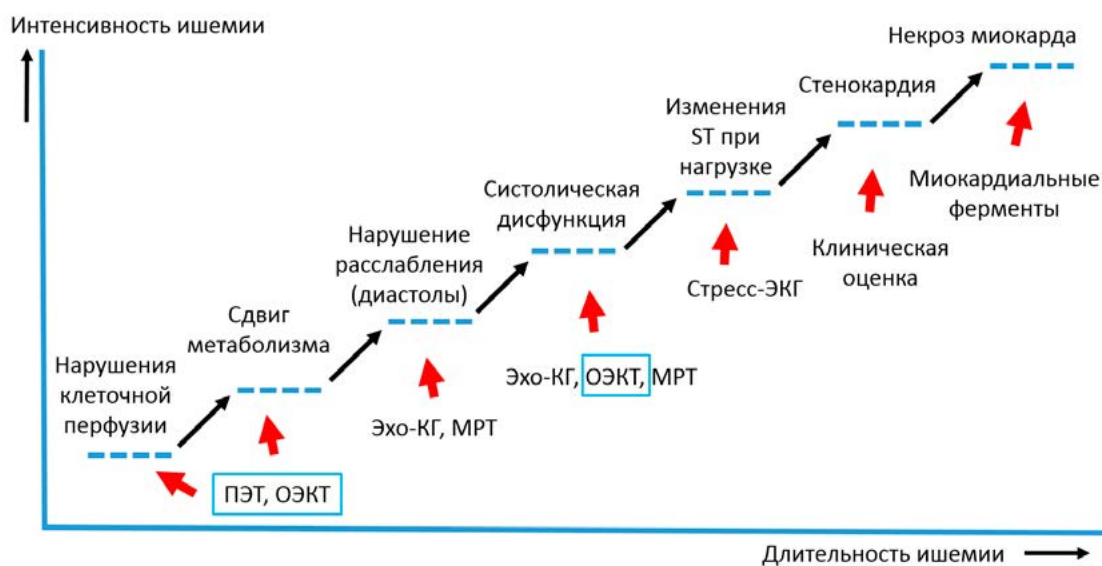


Рис. 66. Ишемический каскад. Примечание: диастолические нарушения визуализируются также при радионуклидной вентрикулографии, однако этот метод не так часто используется в клинической практике.

Еще более сложная ситуация возникает у больных хронической ИБС и сниженной ФВ, когда поиск жизнеспособного миокарда является определяющим для выбора дальнейшей тактики ведения пациента [162]. Часто по данным перфузионной сцинтиграфии у таких пациентов определяется множество зон снижения перфузии различной тяжести, причем часть из них относится к необратимому ПИКС, некоторые зоны представляют собой смешение сохраненных и погибших кардиомиоцитов, часть представляет собой гибернированный миокард с хронически сниженным кровотоком. Как правило, это пациенты с многососудистым поражением, с несколькими вмешательствами в анамнезе, с хроническими тотальными окклюзиями (ХТО), причем кровоснабжение миокарда, находящегося в бассейне ХТО, обеспечивается за счет коллатералей. В такой ситуации даже сопоставления перфузионной и сократительной картины может быть недостаточно, необходима оценка еще более раннего компонента ишемического каскада. В мировой практике золотым стандартом является перфузионно-метаболическая ПЭТ (обычно сопоставляются данные ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{13}\text{N}$ -аммонием) (рис. 67) [163]. Однако эту концепцию можно варьировать в зависимости от того, какие РФП имеются в конкретной лаборатории. Например, как уже описывалось выше, для ОЭКТ имеются РФП на основе меченых жирных кислот, и данные метаболической ОЭКТ вполне можно сопоставлять с данными перфузионной ОЭКТ миокарда [164, 165]. При этом различные комбинации результатов обоих исследований указывают на разные варианты жизнеспособного миокарда.

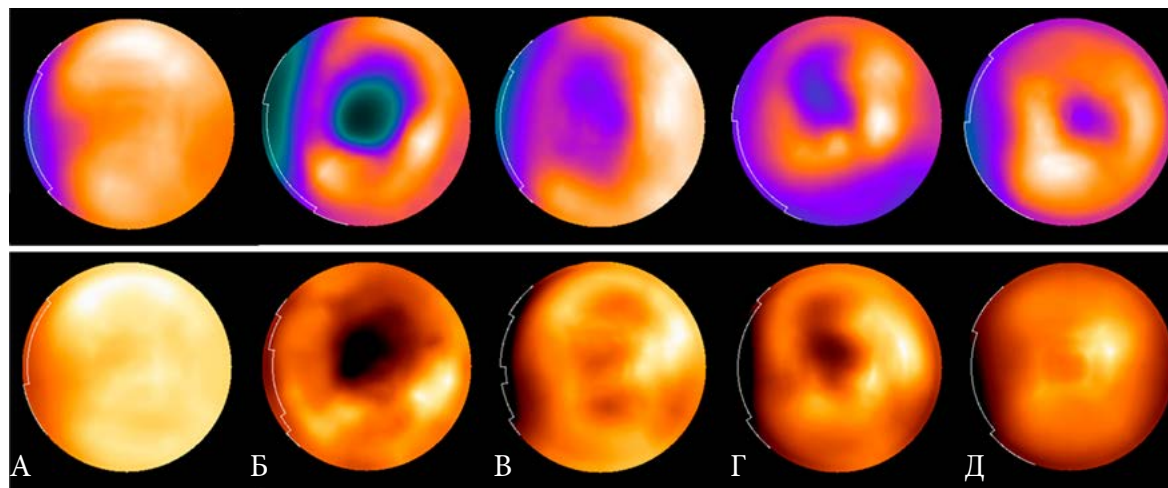


Рис. 67. Наиболее характерные результаты оценки жизнеспособности миокарда по данным перфузионной ОЭКТ и ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Перфузионно-метаболическое соответствие в норме (А), при наличии рубца (жизнеспособной ткани в зоне рубца нет, Б). Несоответствие: полное (В), в том числе с усилением метаболизма глюкозы в зоне дефекта перфузии (Д), частичное (Г) – признаки наличия жизнеспособного миокарда.

Определение роли жизнеспособного миокарда в оценке прогноза ССО и его влияния на тактику ведения пациента изучалась во многих исследованиях. В классическом понимании, в случае выявления жизнеспособного миокарда высока вероятность положительного результата от проведенного вмешательства, с улучшением сократимости миокарда и прогноза в целом [166]. Однако по данным исследования STICH, наличие гибернированного (жизнеспособного) миокарда не оказалось решающим фактором в выборе тактики лечения (консервативная терапия/реvascularизация) у пациентов с хронической формой ИБС и фракцией выброса ЛЖ <35% [167]. На эти результаты можно посмотреть и под другим углом, в том смысле, что выявление у пациента жизнеспособного миокарда в принципе означает появления шанса на улучшение прогноза, и им следует воспользоваться – тем или другим способом [165].

*NB! Радионуклидная оценка жизнеспособности миокарда основана на сопоставлении различных компонентов ишемического каскада. Золотым стандартом является перфузионно-метаболическая ПЭТ. При отсутствии ПЭТ можно использовать перфузионную С-ОЭКТ, с сопоставлением данных перфузии и сократимости миокарда ЛЖ.*

## 4.5 Нейротропные радионуклидные методы в визуализации симпатической активности миокарда и опухолей хромаффинной ткани

### 4.5.1 Нервная регуляция сердечной деятельности

Нервная система сердца играет важнейшую роль в регуляции функции кардиомиоцитов, проводящей системы, коронарных сосудов, сократительной функции миокарда, оказывает влияние на его электрофизиологические свойства [168-172].

Симпатическая и парасимпатическая иннервация миокарда осуществляется посредством двух главных нейротрансмиттеров – норадреналина (НА) и ацетилхолина с их практически противоположным ино- и хронотропным влиянием на миокард [173]. Норадренергическая цепь, опосредованная в основном активацией  $\beta_1$ -адренергических

рецепторов, вызывает стимуляцию сердца (усиление сокращений, ускорение ритма и проводимости). Холинергическая цепь оказывает противоположное влияние на сердце посредством действия ацетилхолина на  $M_2$ -мускариновые холинергические рецепторы. Нарушение нейрональной функции сердца может стать повреждающим и прогностически неблагоприятным фактором в развитии и течении многих сердечно-сосудистых заболеваний [168, 169, 174-176]. Описаны ее изменения при ИБС [177, 178], инфаркте миокарда (ИМ) [179-181], при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [182-184], нарушениях ритма сердца [185, 186], кардиомиопатиях [187-192], ГБ [184, 193], диабетической автономной нейропатии и других заболеваниях [194-198].

Наиболее важное влияние в развитии заболеваний сердца играет симпатическая нервная система (СНС). В норме распределение симпатических нервных волокон в сердце неоднородно [180, 190, 199-202]. Симпатическая иннервация в основном представлена в синусовом и атриовентрикулярном узлах, в меньшей степени – в миокарде предсердий и желудочков, в целом же симпатическая иннервация в желудочках оказывает меньшее влияние, чем в предсердиях [202]. В желудочках влияние СНС преобладает над парасимпатическим. Симпатические нервы, располагаясь на поверхности эпикарда, идут параллельно коронарным артериям в направлении от основания к вершине, и, проникая внутрь миокарда, заканчиваются симпатическими нейрональными окончаниями, которые представляют собой варикозные расширения нервного волокна, в которых находятся везикулы, содержащие медиатор. Основным медиатором СНС является НА. В везикулах происходит его биосинтез, он депонируется в пресинаптическом отделе нервного окончания, в основном в больших и маленьких везикулах. Помимо этого, некоторое количество НА находится непосредственно в экстранейрональном пространстве [203, 204].

После высвобождения НА из симпатических окончаний под влиянием импульсов СНС происходит его взаимодействие с адренорецепторами постсинаптической мембраны и с  $\beta$ -адренорецепторами клеток рабочего миокарда. Высвободившийся НА частично обратно захватывается нервными окончаниями, частично диффундирует в коронарный кровоток. Баланс НА зависит от его синтеза, депонирования, нейронального и экстранейронального захвата и ферментных превращений.

Тела парасимпатических преганглионарных нейронов, участвующих в иннервации сердца, находятся в продолговатом мозге. Их аксоны идут в составе блуждающих нервов, и затем, после их вхождения в грудную клетку – в составе миокардиальных нервов, представляющих парасимпатические преганглионарные волокна. Они передают возбуждение на интрамуральные нейроны и далее – на элементы проводящей системы: синоатриальный и атриовентрикулярный узлы. Парасимпатическая нейротрансмиссия в миокарде изучена в меньшей степени, возможно, это обусловлено тем, что она играет менее значимую роль в развитии заболеваний сердца. Тем не менее, стимуляция мускариновых рецепторов ведет к нивелированию повышения симпатической активности при сердечно-сосудистых заболеваниях. Это подтверждено в экспериментах на собаках – при обеих моделях, как при гипертрофии, так и при СН, наблюдалась некоторая дисфункция (снижение плотности на 25%) мускариновых рецепторов сердца [205]. Тем не менее не было выявлено значимых нарушений у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью при исследовании *in vitro*.

В связи с тем, что нервная система сердца является важнейшей мишенью терапии сердечно-сосудистых заболеваний (в частности,  $\beta$ -блокаторами), актуальна задача ее визуализации *in vivo*, с оценкой плотности рецепторов и их способности связываться с различными агентами. ОЭКТ и ПЭТ давно зарекомендовали себя как методы выбора при оценке перфузии и метаболизма кардиомиоцитов, и на протяжении последних 30 лет интенсивно развиваются в направлении нейровизуализации [206, 207].

#### 4.5.2 Радиофармпрепараты для нейротропных радионуклидных методов

Для определения плотности симпатических окончаний используют радиоактивные аналоги катехоламинов –  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидин ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ) для сцинтиграфии и ОЭКТ миокарда,  $^{11}\text{C}$ -гидроксиэфедрин ( $^{11}\text{C}$ -HED),  $^{18}\text{F}$ -6-фтордофамин ( $^{18}\text{F}$ -6-FDA),  $^{18}\text{F}$ -6-фтор-норадреналин ( $^{18}\text{F}$ -6-FNE),  $^{11}\text{C}$ -адреналин ( $^{11}\text{C}$ -EPI),  $^{18}\text{F}$ -6-фтор-метараминол ( $^{18}\text{F}$ -6-FMR),  $^{11}\text{C}$ -фенилэфрин ( $^{11}\text{C}$ -PHEN),  $^{11}\text{C}$ -CGP-12177 для исследований методом ПЭТ [208]. Имеется ряд экспериментальных РФП для оценки состояния парасимпатической нервной системы сердца [209]. Основные клинические задачи применения этих РФП – оценка тяжести и прогноза сердечной недостаточности, а также возможности поиска потенциально фатальных зон аритмогенеза, в частности, при планировании установки кардиовертера-дефибриллятора. Кроме того, метод сцинтиграфии всего тела с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, по-видимому, в ближайшем будущем по-прежнему останется незаменимым для визуализации активности катехоламин-продуцирующих опухолей.

Мета-йод-бензилгуанидин (МИБГ) был разработан D. Wieland и соавт. [210] на основе гипотензивного средства гуанетидина – мощного блокатора нейрональной передачи, селективно действующего на симпатические нервные окончания. Соединение было получено методом присоединения бензильной части бретилияума (антиаритмического препарата III класса), к гуанидиновой группе гуанетидина с последующей меткой радиоактивным йодом.  $^{131}\text{I}$ -МИБГ является первым РФП, предложенным для визуализации нейроэндокринных опухолей (НЭО), но уже в середине 1980-х годов были предприняты первые попытки его применения для изучения симпатической активности (СА) сердца [200, 211, 212].

Для диагностики феохромоцитом (ФХЦ) и других катехоламин-продуцирующих опухолей используют МИБГ, меченный как  $^{123}\text{I}$ , так и  $^{131}\text{I}$ . Для диагностических исследований СА миокарда предпочтительно применение  $^{123}\text{I}$ -МИБГ [188]. Энергия гамма-излучения  $^{123}\text{I}$  составляет 159 кэВ и оптимальна для исследования на гамма-камере, позволяя вводить более высокую активность и получая лучшее качество изображения.  $^{131}\text{I}$ -МИБГ, вследствие его более длительного периода полураспада, при использовании для диагностических целей приводит к более высокой лучевой нагрузке, а также требует для визуализации коллиматора высоких энергий. В настоящее время  $^{131}\text{I}$ -МИБГ применяется преимущественно для лучевой терапии. Препараты представляют собой бесцветные, стерильные, нетоксичные, апирогенные растворы, поставляемые фирмой-производителем в фасовках с различной активностью (в основном 150 и 300 МБк), с высокой степенью радиохимической чистоты и с высокой удельной активностью в готовом к применению виде. Следует строго соблюдать инструкцию производителя по применению РФП, использовать его в течение установленного времени. Отечественные РФП, меченные  $^{123}\text{I}$ - и  $^{131}\text{I}$ -йодом прошли клинические испытания, и в течение последних 10 лет широко используются в клинической практике.

#### 4.5.3 Клинические задачи нейротропных методов

Основные сферы применения МИБГ, меченного радиоактивным йодом – это кардиология, онкология и неврология.

В кардиологии с помощью МИБГ изучают симпатическую иннервацию сердца. Ее нарушение приводит к дисрегуляции механизмов сердечной функции вплоть до развития сердечной недостаточности. Поскольку нервные клетки сердца более чувствительны к любому повреждению, чем кардиомиоциты, определение адренерги-



ческой активности может быть ранним диагностическим маркером по сравнению с традиционными методами оценки анатомического строения и функции миокарда. Метод сцинтиграфии и ОЭКТ сердца с МИБГ основан на оценке распределения РФП в функционирующих нервных терминалях сердца, которое отражает постганглионарный пресинаптический обратный захват катехоламинов и, косвенно, плотность распределения адренергических рецепторов. Метод позволяет оценить состояние региональной и общей СА, выявить нарушения нейрональной функции, отражающие степень и распространенность повреждения сердца при коронарогенных и первичных заболеваниях миокарда. Особое клиническое значение это приобретает при ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе при ишемической кардиомиопатии (ИКМП), остром коронарном синдроме (ОКС), гипертонической болезни (ГБ), сахарном диабете (СД), сердечной недостаточности (СН), воспалительных и первичных заболеваниях миокарда, нарушениях ритма, трансплантации сердца и других состояниях, сопровождаемых возможной денервацией миокарда.

Другим предназначением метода сцинтиграфии с  $^{123/131}\text{I}$ -МИБГ является диагностика нейроэндокринных катехоламин-продуцирующих опухолей, происходящих из хромаффинной ткани, опухолей симпатoadреналовой системы – феохромоцитомы (ФХЦ), параганглиомы и нейробластомы. Также визуализируются другие нейроэндокринные опухоли (НЭО) – карциноиды, медуллярный рак щитовидной железы (ЩЖ) и т.д. Некоторые авторы отмечают, что на сегодняшний день самым надежным плазматическим маркером для диагностики и последующего наблюдения НЭО является хромогранин А (CgA) [213]. Для диагностики ФХЦ важно определение плазменных или мочевых фракционированных метанефринов. Однако лабораторные методы не позволяют определять локализацию опухоли. Анатомический подход диагностики, несмотря на высокую чувствительность МРТ и КТ, не является специфичным. Избежать недостатков этих подходов позволяет функциональная топическая диагностика с  $^{123/131}\text{I}$ -МИБГ. Особую важность метод приобретает в связи с тем, что катехоламин-продуцирующие опухоли встречаются достаточно редко и трудно выявляются, часто протекают под маской сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождаются артериальной гипертензией (АГ), что требует проведения дифференциальной диагностики с ГБ и другими формами вазоренальной АГ.

Определенную роль играет оценка иннервации миокарда при неврологических заболеваниях. В ряде исследований затрагивалась тема влияния нейродегенеративных заболеваний на вегетативную иннервацию миокарда, в том числе при болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии, семейной дисавтономии (синдроме Райли-Дея), полной функциональной недостаточности (идиопатической ортостатической гипотензии, синдроме Брэдбери–Эгглстона). У этих пациентов встречаются различные нарушения сердечно-сосудистой функции, включая ортостатические симптомы и нарушения вегетативных рефлексов [214].

Несмотря на широкое применение МИБГ, недостаток количественной информации зачастую приводит к необходимости использования ПЭТ. Этот метод более специфичен, чем анализ *in vitro* тканевых гомогенатов или ауторадиографических срезов, несмотря на то что механизмы визуализации рецепторов одинаковы. Кроме того, ПЭТ располагает большим спектром РФП, позволяющим оценивать обе цепи иннервации миокарда.

В настоящее время разработаны, внедрены или находятся на экспериментальной стадии множество РФП, отражающих различные этапы прохождения сигнала при нейромышечной передаче (рис. 68).

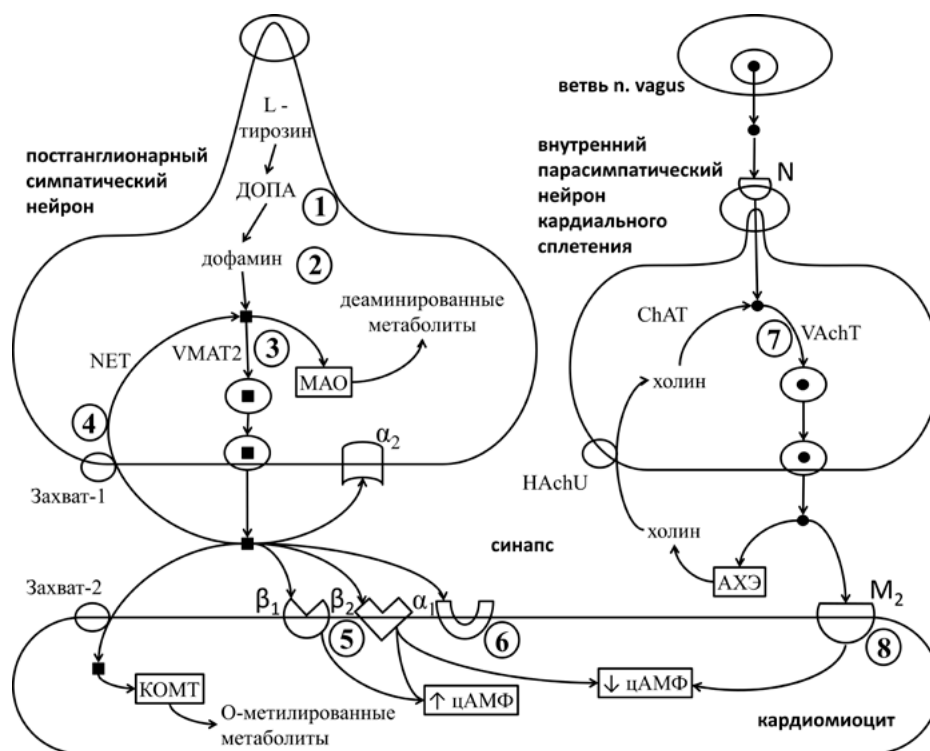


Рис. 68. Упрощенная схема синаптической передачи сигнала по симпатическим и парасимпатическим терминалям. ■ – норадреналин (НА).  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  – адренорецепторы. NET (norepinephrine transporter) – переносчик НА. VMAT (vesicular monoamine transporter) – везикулярный переносчик моноаминов. MAO – моноаминоксидаза. ДОПА – дигидроксифенилаланин. КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза. – ацетилхолин. N – никотиновые рецепторы.  $M_2$  – мускариновые рецепторы. АХЭ – ацетилхолинэстераза. VAChT (vesicular ACh transporter) – везикулярный переносчик ацетилхолина. ChAT (choline acetyltransferase) – холин-ацетилтрансфераза. HAcU (high-affinity choline uptake) – высокоаффинный захват холина. Точки приложения РФП: 1 –  $^{18}\text{F}$ -фтор-ДОФА ( $^{18}\text{F}$ -диоксифенилаланин,  $^{18}\text{F}$ -ДОПА), 2 –  $^{18}\text{F}$ -фтордофамин ( $^{18}\text{F}$ -ДОПА,  $^{18}\text{F}$ -FDA), 3 –  $^{18}\text{F}$ -FMR,  $^{11}\text{C}$ -HED,  $^{11}\text{C}$ -PHEN, 4 –  $^{18}\text{F}$ -6-FDA,  $^{18}\text{F}$ -6-FNE,  $^{11}\text{C}$ -EPI,  $^{123}\text{I}$ -MIBG,  $^{18}\text{F}$ -FMR,  $^{11}\text{C}$ -HED, 5 –  $^{11}\text{C}$ -CGP-12177, -12388, 6 –  $^{11}\text{C}$ -GB67, 7 –  $^{18}\text{F}$ -FEOBV, 8 –  $^{11}\text{C}$ -MQNB

К РФП для постсинаптических рецепторных белков относятся: в симпатической цепи – антагонисты  $\beta$ - и  $\alpha$ -адренорецепторов, в парасимпатической – антагонисты  $M_2$ -мускариновых холинорецепторов и многие другие [215]. Пресинаптические РФП, циркулирующие вместе с эндогенным нейротрансмиттером или вступающие в биохимические реакции в пределах нейрона, позволяют оценить не только распределение, но и функциональное состояние нервных терминалей. Наиболее распространенный из них – меченный радиоактивным йодом МИБГ. Для ПЭТ разработано множество других перспективных РФП, в том числе аналогичные МИБГ дериваты катехоламинов. Они относятся к так называемым «ложным» нейротрансмиттерам, поскольку имеют те же механизмы захвата, накопления и высвобождения, что и эндогенные катехоламины. Однако при этом они более стабильны (не метаболизируются MAO и КОМТ) и имеют несколько меньшее сродство с рецепторными белками [216-224].

### Показания к нейротропным исследованиям

Кардиология:

1. Оценка общей СА сердца и диагностика регионального нейронального повреждения при заболеваниях сердечно-сосудистой системы коронарогенной и неко-

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ронарогенной этиологии, СН:

- определение наличия повреждения;
- определение локализации, распространенности и характера (функциональная или постоянная денервация) повреждения нейрональной функции сердца у больных с коронарогенным поражением и при первичных заболеваниях (кардиомиопатии, воспалительные заболевания) миокарда;
- оценка жизнеспособности миокарда;
- выявление зон риска – развитие аритмий, коронарных инцидентов у больных с коронарогенным поражением сердца, прогноз течения заболевания;
- оценка эффекта коронарной реваскуляризации, медикаментозной терапии
- прогноз течения заболевания и эффекта лечения у больных с диагностированной или предполагаемой застойной СН;
- при аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ), синдроме Х, стрессорной кардиомиопатии.

2. Диагностика поражения сердца при первичных и вторичных кардионейромиопатиях, СД, идиопатической желудочковой тахикардии и фибрилляциях, амилоидозе сердца, токсическом лекарственном повреждении автономной нервной системы, болезни Паркинсона.

3. Оценка результатов трансплантации сердца.

Онкология:

- Подозрение на наличие нейроэндокринных катехоламин-продуцирующих опухолей (в связи с сердечно-сосудистыми симптомами при исключении других причин) – ФХЦ и венадпочечниковых параганглиом – с целью обнаружения опухоли и метастазирования, определения локализации, стадии и динамического наблюдения.
- Визуализация иных катехоламинпродуцирующих опухолей, происходящих из хромаффинной ткани (нейро- и ганглионейробластома, ганглионеврома, карциноидные опухоли, медуллярная карцинома ЩЖ, опухоли клетки Меркеля, MEN2-синдром).
- Подтверждение данных других методов исследований и клинических результатов при подозрении на наличие опухолей хромаффинной ткани.
- Исследование накопления опухолью вводимого вещества в целях индивидуального подбора активности в планировании лучевой терапии. В этом случае дозиметрическая оценка должна быть индивидуальной и не основанной на таблицах ICRP, в которых приведены индикативные дозы для диагностических процедур.
- Оценка реакции опухоли на терапию путем измерения интенсивности поглощения МИБГ и количества очаговых участков поглощения МИБГ [225-227].

Прочие показания:

- Исследование СА слюнных желез.
- Легочная гипертензия (ЛГ) и другие заболевания легких.
- Функциональные исследования мозгового вещества надпочечников.
- Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и мультисистемной атрофии и других двигательных нарушений [228].

### Противопоказания к исследованиям

**Абсолютные противопоказания** – индивидуальная чувствительность к РФП  $^{123/131}\text{I}$  – МИБГ.

**Общие противопоказания:**

- лихорадка;
- острые психические расстройства;
- острые респираторные заболевания;
- почечная и печеночная недостаточность;

**Относительные противопоказания:**

- предполагаемая или установленная беременность: до назначения скинтиграфии с  $^{123/131}\text{I}$  МИБГ следует тщательно взвесить все «за» и «против», оценить пользу и возможные негативные последствия от выполнения данного исследования.
- период лактации: при применении  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (как и других РФП) кормление грудью должно быть прекращено на 48 ч после введения РФП. Возобновление кормления грудью допускается при таком уровне активности в грудном молоке, которая не будет приводить к дозе облучения ребенка более 1 мЗв. При применении  $^{131}\text{I}$ -МИБГ грудное вскармливание должно быть прекращено. Однако при подозрении на онкологические заболевания эти ограничения, в соответствии с санитарными правилами, могут быть отменены.

#### 4.5.4 Мета-йод-бензилгуанидин в оценке состояния симпатической иннервации миокарда

После внутривенного введения МИБГ быстро покидает кровяное русло и экстрагируется различными органами и тканями. Около 85% введенного РФП оседает на эритроцитах, хотя дальнейшая их роль в процессе биораспределения МИБГ в плазме неизвестна. Будучи структурным аналогом норадреналина (НА) МИБГ имеет сходные с ним механизмы транспорта и распределение, зависящее от выделения НА, адренергической иннервации и степени повреждения окончаний симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). РФП накапливается в везикулах окончаний симпатической нервной системы (СНС) и поступает в нейроэндокринные клетки, накапливаясь в нейросекреторных гранулах, что в результате дает специфическую концентрацию в отличие от клеток других тканей [203]. МИБГ конкурирует с НА, но, в отличие от последнего, не метаболизируется моноаминоксидазой (МАО) и катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) и не вступает в медиаторное взаимодействие с адренорецепторами, т.е. не оказывает фармакологического эффекта на активность СНС и не вызывает гемодинамического эффекта.

МИБГ определяется в сердце после внутривенного введения через 1-2 мин [229], затем удаляется или вымывается из симпатических окончаний либо путем диффузии, либо через везикулы вместе с нейротрансмиттерами и НА. В сердце интравезикулярная аккумуляция препарата относительно постоянна, экстравезикулярная аккумуляция резко снижается от 5 мин до 6 ч. Равновесие между концентрацией  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в интра- и экстравезикулярном пространстве достигается примерно через 4 ч после введения РФП [200, 229-231], поэтому регистрация изображений с целью оценки СА сердца происходит также через 4 ч после введения РФП.

В норме  $^{123}\text{I}$ -МИБГ накапливается также в печени, легких, слюнных железах, в почках, мочевом пузыре и мочеиспускательном канале, в толстой кишке, скелетных мышцах, селезенке и других тканях с адренергической симпатической иннервацией. Надпочечники в норме, как правило, не обнаруживаются, но в 15% случаев возможно слабое поглощение спустя 48–72 ч после инъекции. МИБГ может накопиться в разной степени в слизистой оболочке носа, желчном пузыре и матке. Свободный йод в кровотоке может вызвать некоторое поглощение в пищеварительной системе, а так-

же в ЩЖ, не заблокированной должным образом. Скелет не просматривается после введения МИБГ, что важно, поскольку повышенное поглощение в костной системе (точечное или рассеянное) является свидетельством поражения костного мозга и/или костных метастазов.

Тканевая концентрация (% дозы, г) составляет в печени – 0.76, в сердце – 0.64, в легких – 0.17, в мышцах – 0.02, в крови – 0.02. Из организма РФП выводится почками, преимущественно в неизменном виде, поэтому мочевой пузырь и мочеиспускательный канал показывают значительную активность. После внутривенной инъекции в моче в течение 24 ч обнаруживается 40-55% от введенной радиоактивности, после 48 ч – около 70%, а после 96 ч – 70-90% остаточной активности [200, 232]. Поэтому во избежание получения некачественных сцинтиграмм перед проведением сцинтиграфии с целью диагностики ФХЦ следует максимально опорожнить мочевой пузырь. Эффективные дозы облучения после введения  $^{123}\text{I}$ - и  $^{131}\text{I}$ -МИБГ приведены в табл. 14.

Табл. 14. Эффективные дозы при введении  $^{123}\text{I}$ - и  $^{131}\text{I}$ -МИБГ. Данные приводятся на основании данных ICRP (публикации 80, 60, 53).

|                               | $^{123}\text{I}$ -МИБГ |        |       | $^{131}\text{I}$ -МИБГ |        |       |
|-------------------------------|------------------------|--------|-------|------------------------|--------|-------|
|                               | взрослый               | 15 лет | 5 лет | взрослый               | 15 лет | 5 лет |
| Эффективная доза<br>(мЗв/МБк) | 0.013                  | 0.017  | 0.037 | 0.14                   | 0.19   | 0.43  |

В многочисленных отечественных и зарубежных работах на протяжении трех последних десятилетий показана ведущая роль радионуклидной диагностики в многосторонней оценке состояния миокарда в целях диагностики и определения прогноза при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы [188-193, 199-203, 232, 233]. Сцинтиграфия и ОЭКТ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ позволяет количественно определить региональный пресинаптический обратный захват катехоламинов, их метаболизм и плотность распределения нейрональных симпатических окончаний и адренорецепторов в миокарде [234, 235]. Значительный объем исследований по морфологии, диагностике и клинике нарушений иннервации миокарда был выполнен в Кардиологическом центре [179, 187, 229, 231, 236-239].

Современные подходы к пониманию процессов, происходящих на молекулярном уровне в миокарде, приобретают особую значимость в определении морфофункционального состояния адренорецепторов, от которого зависит эффективность применения препаратов у конкретного пациента.

При сравнении захвата, распределения в миокарде и выведения из сердца меченого НА ( $^3\text{H}$ -NE) и РФП было показано, что МИБГ полностью отражает распределение НА в симпатических окончаниях. Однако интенсивность накопления МИБГ несколько больше, чем  $^3\text{H}$ -NE, в связи с частичным диффузионным захватом МИБГ в симпатические окончания [199, 240]. Таким образом, МИБГ является аналогом НА по захвату, распределению и выделению из симпатических терминалей. Вместе с тем, в отличие от НА, МИБГ не метаболизируется моноаминоксидазой (MAO) и катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) и не проявляет стимулирующего действия на адренорецепторы.

Меченый МИБГ обнаруживается в сердце после внутривенного введения уже через 1–2 мин. Включение МИБГ в нейрональные окончания сердца происходит нейрональным и экстранейрональным путями [232, 241, 242]. Нейрональный захват (захват 1) происходит путем активного транспорта с затратой энергии, на его долю приходится 80–88% от общего количества МИБГ, накапливающегося в сердце. На

второй путь транспорта МИБГ (захват 2), экстранейрональный, приходится 12–20% РФП. Этот механизм включается при высокой концентрации НА или  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и, по-видимому, играет незначительную роль у человека [241, 243]. 2–4%  $^{123}\text{I}$ -МИБГ аккумулируется в миокарде путем пассивной диффузии. У 3–4% пациентов этот РФП в сердце не накапливается.

В норме распределение  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в сердце неоднородное и соответствует состоянию функционирующих симпатических нервных окончаний [232, 244–248]. Некоторое снижение аккумуляции может отмечаться в верхушке левого желудочка (ЛЖ), диафрагмальных сегментах и межжелудочковой перегородке (МЖП) при нормальном кровоснабжении и локальной сократимости в этих отделах. Как уже отмечалось, неоднородность накопления РФП в норме может быть обусловлена особенностью распределения симпатических нервных волокон, которые, по данным морфологических исследований, направлены от основания к верхушке сердца, где отмечается снижение плотности адренергических окончаний [204, 249] (см. рис. 161, 163). На срезах в базальных отделах ЛЖ может наблюдаться снижение аккумуляции РФП в области перегородки и/или других отделах ЛЖ вследствие анатомических особенностей (выход сосудистого пучка, клапанный аппарат ЛЖ). Неоднородность распределения  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде может увеличиваться с возрастом по мере снижения плотности адренергических нервных сплетений, которое становится заметным после 60–65 лет [204, 250]. Распределение РФП может различаться у мужчин и женщин в возрастных группах до 50 лет и от 50 до 70 лет.

При изучении симпатической иннервации сердца важно выявление не только участков миокарда с нарушенной функцией симпатических окончаний, но и определение общего количества функционирующих адренергических терминалей и степени влияния симпатического отдела ВНС на сердце. Оценка этих состояний дает представление о так называемой общей СА миокарда. Определение общей СА проводится по данным планарной сцинтиграфии миокарда. По распределению РФП в сердце можно судить о наличии очаговых изменений функции симпатических окончаний и оценить общее количество функционирующих адренергических окончаний [202, 247, 248]. Клиренс МИБГ в целом отражает степень влияния симпатического отдела ВНС на сердце [242, 251–253].

## 4.6 Острое повреждение и репарация миокарда

Разработка РФП, тропных к поврежденному миокарду, стимулировалась необходимостью метода надежной диагностики острого инфаркта миокарда. Это оказалось особенно актуальным при атипичной клинической картине, пограничных значениях маркеров разрушения кардиомиоцитов (тропонины I и T, миоглобин, креатинфосфокиназа МВ), при уже имеющихся изменениях ЭКГ, повторных инфарктах после ЧКВ и КШ, рецидивах инфаркта миокарда с расширением зоны повреждения. С 1960-х гг. было создано несколько удачных РФП для диагностики острого инфаркта миокарда. Среди них заслуженное место ранее занимали препараты, меченные  $^{203}\text{Hg}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$  (антитела к миозину), а также  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрациклин и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкогептонат.

В настоящее время наиболее востребованным РФП для этих целей остается проверенный многолетней практикой  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфат (РҮР) [254–267]. Пирофосфат является естественным метаболитом, его анион ( $\text{P}_2\text{O}_5^{2-}$ ) образуется в организме в результате гидролиза АТФ. Пирофосфат (как и другие полифосфаты) имеет отрицательные заряды (переход  $\text{OH} \rightarrow \text{O}^-$ ) и легко связывается с ионами  $\text{Ca}^{2+}$ , в том числе на поверхности кристаллов гидроксиапатита, которые присутствуют не только в костях,



но и в митохондриях и миофибриллах необратимо поврежденных кардиомиоцитов (рис. 69). Таким образом, пирофосфат избирательно накапливается в поврежденных кардиомиоцитах с повышенной проницаемостью мембран, а также в некротизированной ткани сердечной мышцы [268].

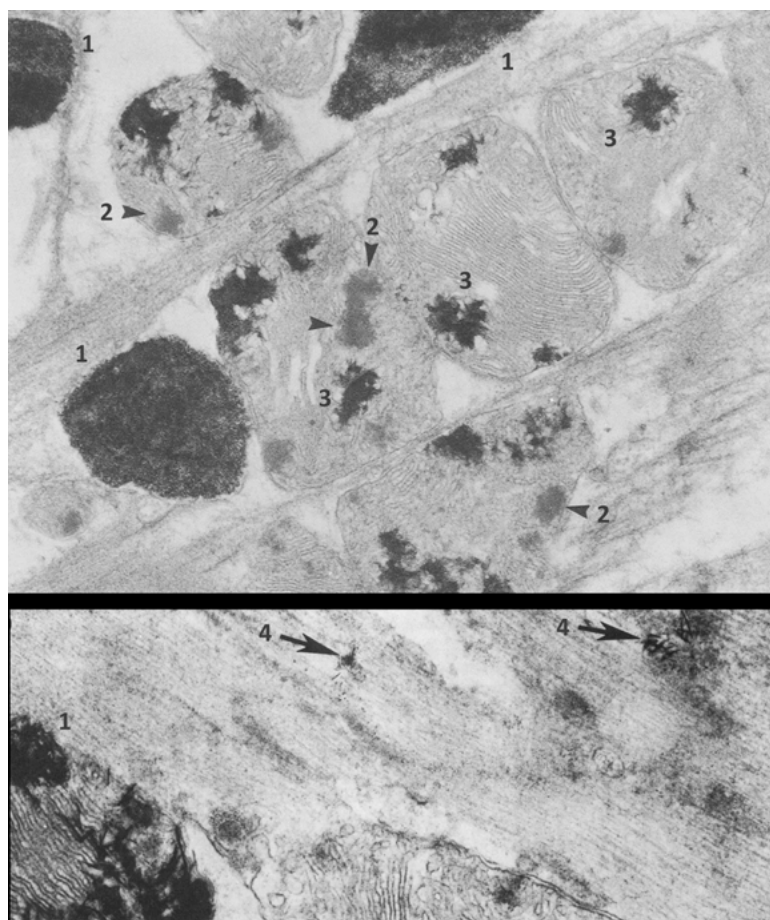


Рис. 69. Электронные микрофотографии (x32.500, x50.400) периферической зоны инфаркта. Картина представлена разрушенными миофибриллами и митохондриями, в пределах которых четко визуализируются как плотные кальциевые депозиты (1), так и менее плотные, хлопьевидные, аморфные участки кальцификации (2). Также видны скопления с острыми краями, представляющие собой кристаллы гидроксиапатитов, более крупные в митохондриях (3), мелкие в миофибриллах (4) [269, 270].

Накопление РФП в зоне инфаркта происходит уже через 12-24 ч после его возникновения и выходит на пик на вторые сутки заболевания. Визуализируются очаги не менее 1% от массы ЛЖ, что выше разрешающей способности метода (это возможно за счет высокой интенсивности накопления РФП в зоне поражения). Для достоверной визуализации необходимо сохранение по крайней мере 10-40% кровотока (в том числе коллатерального) в зоне поражения для доставки РФП к очагу некроза.

К основным показаниям к исследованию относится ОКС с атипичной клинической картиной, пограничными значениями маркеров, уже имеющимися изменениями ЭКГ в покое. Сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом может оказаться незаменимой при повторных инфарктах, рецидивах имеющегося инфаркта миокарда с расширением зоны повреждения, при ИМ 4 и 5 типа (при ЧКВ и КШ), поскольку выявляет свежие зоны, не накапливаясь в "старых". Следует отметить, что в выявлении ОИМ может быть полезно и проведение ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ [266, 271-274]. Совместное двухизотопное исследование с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом (или  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ) и  $^{201}\text{Tl}$ -хлори-

дом значительно повышает диагностическую ценность сцинтиграфии при разных стадиях ИМ, в том числе в качестве оценки результатов тромболитической терапии и контроля в динамике [272, 274-278].

Следует отметить, что диагностика острого ИМ обычно не представляет сложности. Сочетание клиничко-лабораторных данных, изменений на ЭКГ или ЭхоКГ в подавляющем большинстве случаев делают нецелесообразным проведение более сложных методов диагностики в ущерб своевременной терапии. Однако сцинтиграфия миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом и  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ позволяет визуализировать ИМ в случаях нечеткой клиники и/или пограничных значений или неопределенной динамики ферментов. В любом случае, диагноз острого инфаркта миокарда верифицируется на основании комплексной картины, включающей инструментальные данные, клинические симптомы, типичные изменения на ЭКГ и гиперферментемию.

Еще одним направлением радионуклидной диагностики в кардиологии является визуализация апоптоза, поскольку этот процесс играет важную роль при атеросклерозе, миокардиальной ишемии, постреперфузионных повреждениях, ХСН, миокардитах и при реакции отторжения аллотрансплантатов. На клеточном уровне апоптоз – это строго регулируемый энергозависимый процесс, приводящий к утилизации клеточных элементов без участия медиаторов и клеток воспаления. При молекулярной визуализации этого процесса используются две мишени: внешний путь, опосредованный рецепторами на поверхности клеток, и внутренний путь, с участием митохондрий и эндоплазматического ретикулула. Аннексин-V, меченный  $^{99m}\text{Tc}$ , является лигандом к фосфатидилсерину, экспрессированному на поверхности апоптотической клетки [279]. Его ПЭТ-аналог, меченный  $^{18}\text{F}$ , не получил распространения из-за сложного процесса синтеза.  $^{99m}\text{Tc}$ -аннексин-V накапливается в нестабильных бляшках, в том числе АСБ сонных артерий у пациентов с ТИА [280]. Данный РФП при поддержке Минатома России был также синтезирован в Кардиоцентре, были проведены его экспериментальные исследования, однако чрезвычайно высокая стоимость исходных материалов не позволила организовать его выпуск.

Перспективным направлением ПЭТ-диагностики является визуализация репарации зон инфаркта. Экспрессия интегрина  $\alpha\text{V}\beta_3$ , ангиогенного мембранного рецептора гликопротеина на поверхности эндотелиальных клеток, является мишенью для целого класса РФП на основе короткого циклического пептида RGD (Arg-Gly-Asp). В нормальных условиях этот гликопротеин неактивен, а повышение его активности обусловлено неоваскуляризацией через 1 неделю после инфаркта, что было показано при ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -галакто-цикло(RGDfK) [281]. Повышенное накопление этого РФП в зоне ИМ оказалось предиктором положительного ремоделирования ЛЖ в течение 12 недель после острого повреждения. Таким образом, было показано, что ранний ангиогенез является прогностическим фактором при оценке функционального прогноза ЛЖ. Однако синтез этого РФП также оказался сложным, в связи с чем исследователи обратились к его аналогам на основе галлия-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ). РФП на основе этого изотопа в настоящее время считаются очень привлекательными, поскольку  $^{68}\text{Ga}$  может быть получен из  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$ -генератора.  $^{68}\text{Ga}$  имеет приемлемые радиофизические характеристики ( $t_{1/2} = 68$  мин,  $E_{\beta\text{max}}^+ = 1.9$  МэВ). Относительно длительный период полураспада предоставляет достаточно времени для приготовления РФП и проведения ПЭТ-исследования. В настоящее время синтезирован целый спектр РФП, меченных  $^{68}\text{Ga}$ . В частности,  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD и  $^{68}\text{Ga}$ -TRAP(RGD)<sub>3</sub>, по аналогии с  $^{18}\text{F}$ -галакто-цикло(RGD), при введении через 1 неделю после ОИМ, демонстрировали накопление в зонах повреждения со сниженной перфузией, что означает раннее восстановление миокарда и процессы неоангиогенеза [282].

## 4.7 Исследования органов-мишеней

### 4.7.1 Перфузионная и вентиляционная сцинтиграфия легких

Радионуклидные исследования легких в формулировке “вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия” включены в стандарт обследования пациентов с целью верификации 4 группы ЛГ – ХТЭЛГ [283]. Однако фактически эти два вида сцинтиграфии легких являются самостоятельными исследованиями и выполняются с различными РФП.

Вентиляционная и перфузионная сцинтиграфия легких являются методом установления клинического класса ЛГ и методом скрининга для выявления ТЭЛА [284, 285]. Их высокая чувствительность, позволяющая визуализировать нарушения перфузии до развития клинических и рентгенологических признаков инфильтративных изменений легочной ткани, облегчает принятие решения о дальнейших лечебных мероприятиях [286].

В основе метода перфузионной сцинтиграфии легких лежит временная эмболизация артериоларно-капиллярного русла легких после внутривенного введения РФП на основе меченых макроагрегатов или микросфер, чаще всего альбумина человеческой сыворотки, меченных технецием-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ -МАО) [287]. Размеры получаемых меченых частиц составляют 10-40 мкм, что соответствует диаметру прекапиллярных артериол (20-25 мкм) или капилляров легких (8-10 мкм). Наличие зон отсутствия или снижения накопления РФП в легких свидетельствует о нарушении в них микроциркуляции (перфузии). Исследование абсолютно безопасно, поскольку при его выполнении эмболизируется не более 0.1-0.3% объема капилляров, что достаточно для получения качественных диагностических изображений. Из легких частицы МАО удаляются вследствие простой механической эрозии и фрагментации, биологический период полувыведения МАО из легких составляет 2-6 ч. Далее фрагменты МАО задерживаются в печени, где под воздействием ферментов превращаются в аминокислоты и пертехнетат, поступают в кровь и выводятся главным образом с мочой [288]. Абсолютных противопоказаний для проведения перфузионной сцинтиграфии легких нет.

Вентиляционная (ингаляционная) сцинтиграфия легких выполняется для определения структурно-функционального состояния бронхиального дерева. До недавнего времени для данного исследования наиболее востребованными были РФП на основе инертных газов:  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{127}\text{Xe}$ ,  $^{81m}\text{Kr}$ . Ингаляции проводились при помощи специального защищенного спирографа. В настоящее время наиболее удобным вариантом является ингаляция в течение нескольких минут РФП в виде тонкодисперсного аэрозоля, после чего происходит его временное оседание на поверхности бронхиального дерева и альвеолярных протоков. Последующее проведение сцинтиграфии позволяет оценить распределение РФП по воздухоносным путям легких. Перспективным для этой цели является использование радиоаэрозольных наборов с небулайзером, в которых частицы образуются размером менее 2 мкм. При ламинарном воздушном потоке это обеспечивает их оседание именно в респираторных отделах легких. Турбулентные (хаотические) и переходные (завихрения в бифуркациях трахеи и бронхов) потоки частиц аэрозолей приводят к их столкновению, увеличению диаметра и осаждению в гортани, трахее, бифуркации крупных бронхов, а также, что наиболее важно, и в местах стенозов и обструкций дыхательных путей. Возможно наличие РФП в области пищевода и желудка, что обусловлено частичным проглатыванием препарата со слюной. В качестве РФП для аэрозоля наиболее распространен  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА [289]. Трансфер РФП из легочных альвеол в кровеносное русло осуществляется через альвеолярно-капиллярную мембрану путем пассивной диффузии. Скорость этого процесса может оказаться перспективным

диагностическим показателем при интерстициальных заболеваниях легких, которые сопровождаются отеком, фиброзом и деструкцией капилляров с последующим увеличением диффузионного расстояния (толщины мембраны). Протоколы выполнения этих исследований и их интерпретация рассматриваются в главе 5.5.

#### 4.7.2 Сцинтиграфия почек

Динамическую (реже статическую) нефросцинтиграфию, как правило, выполняют у пациентов кардиологического профиля в рамках диагностического алгоритма по определению генеза артериальной гипертензии (АГ). На сегодняшний день отдельную функцию почек неинвазивным способом можно оценить только с помощью радиоизотопных методов. Динамическая сцинтиграфия позволяет обнаруживать нарушения секреторно-экскреторной и фильтрационной функции почек на ранних стадиях заболевания. Нефросцинтиграфия с каптоприловой пробой позволяет оценить функциональную значимость стенозов почечных артерий (см. раздел 7.1.3). Ранее для этого использовался метод радионуклидной ренографии без возможности визуализации, и о функции почек можно было судить только по получаемым кривым (ренограммам). В настоящее время основным методом исследования почек является динамическая нефросцинтиграфия, при которой ренограммы дополняются качественной визуализацией прохождения РФП через аорту и почечные артерии (ангиофаза), почки (секреторная фаза) и мочевыводящие пути (экскреторная фаза).

Основными задачами динамической сцинтиграфии почек являются:

- определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективного почечного плазмотока (ЭПП)
- оценка параметров секреторно-экскреторной способности почек, определение начальных проявлений почечной недостаточности
- оценка нарушений уродинамики, в том числе пассивных пузырно-мочеточниковых рефлюксов
- оценка функции почек перед инвазивными исследованиями и операциями с рентгеноконтрастной нагрузкой на почки, перед хирургическим вмешательством.

Для сцинтиграфии почек применяют следующие РФП (табл. 15):

- с канальцевым механизмом элиминации и возможностью определения ЭПП:  $^{131}\text{I}$ -,  $^{123}\text{I}$ -гиппуран,  $^{99\text{mTc}}$ -бензоилмеркаптоацетилтриглицерин ( $^{99\text{mTc}}$ -МАГЗ),  $^{99\text{mTc}}$ -этиллендицистеин ( $^{99\text{mTc}}$ -ЕС)
- клубочковые (гломерулотропные) РФП с возможностью определения СКФ:  $^{99\text{mTc}}$ -диэтилентриаминопентоацетат ( $^{99\text{mTc}}$ -ДТПА),  $^{99\text{mTc}}$ -фосфаты (пирофосфат, метиленидифосфонат)
- РФП для статической сцинтиграфии и ОЭКТ, длительное время накапливающиеся в корковом слое почек:  $^{99\text{mTc}}$ -димеркапто-янтарная кислота ( $^{99\text{mTc}}$ -ДМСА),  $^{99\text{mTc}}$ -глюкогептонат.

Табл. 15. Сравнительные характеристики нефрологических диагностических радиофармпрепаратов

| РФП  | Точка приложения                      | Метод   | Нормальные значения    |                 |             |             |
|--|---------------------------------------|---|------------------------|-----------------|-------------|-------------|
|  |                                       |   | $T_{\text{max}}$ , мин | $T_{1/2}$ , мин | СКФ, мл/мин | ЭПП, мл/мин |
| $^{131}\text{I}$ -,<br>$^{123}\text{I}$ -гиппуран            | 80%-канальцы                          | Определение клиренса РФП, динамическая сцинтиграфия, ангиография                              | 4.5                    | 8               | -           | -           |
| $^{99\text{mTc}}$ -МАГЗ                                      | 100%-канальцы                         |   | 4                      | 10              | -           | 310-350     |
| $^{99\text{mTc}}$ -ДТПА                                      | 100%-клубочки                         |   | 6                      | 12              | 110-130     | -           |
| $^{99\text{mTc}}$ -ДМСА,<br>$^{99\text{mTc}}$ -глюкогептонат | Корковый слой, проксимальные канальцы | Статическая сцинтиграфия (тубулярная функция, оценка структурных поражений, жизнеспособности) | -                      | -               | -           | -           |

Перед исследованием рекомендуется провести гидратацию пациента (прием не менее 250 мл воды за 30 мин до исследования). При значительном обезвоживании (диурез менее 1 мл/мин) удлиняется время поступления препарата в мочевой пузырь. При гипергидратации значительно сокращается время максимального накопления РФП [290].

Относительным противопоказанием к исследованию с ДТПА является выраженное нарушение выделительной функции почек (креатинин плазмы >200 мкмоль/л), поскольку в этом случае РФП задерживается в кровотоке, увеличивая лучевую нагрузку. Учитывая влияние некоторых антигипертензивных препаратов на функцию почек, исследование желательно проводить до их назначения.

Для динамической сцинтиграфии используются следующие диагностические количественные показатели ренограмм:

- $T_{max}$  – время максимального накопления РФП в почках, отражает секреторную емкость почек при исследованиях с канальцевыми РФП и время максимальной СКФ с клубочковыми РФП.
- $T_{1/2}$  – время полувыведения РФП из почек, отражают экскреторную функцию почек.
- Соотношение пиков накопления РФП, отражающее вклад каждой почки в общую функцию.
- Величины эффективного почечного плазмотока (ЭПП) или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в мл/мин, стандартизованные с учетом площади тела.

Основные варианты ренограмм приведены на рис. 70.

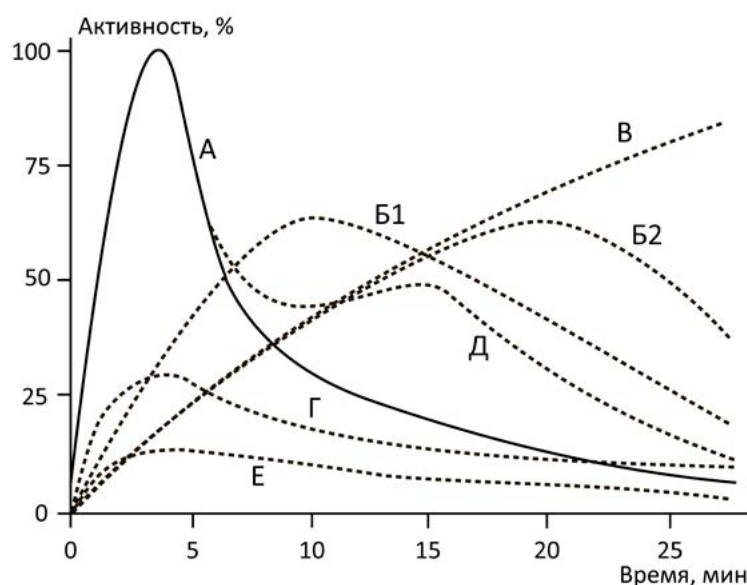


Рис. 70. Основные варианты ренограмм. А. Нормальная. Б. Умеренная (Б1) или выраженная (Б2) задержка накопления (восходящая часть кривой) и выведения РФП (нисходящая часть кривой) свидетельствуют о нарушениях секреторной или экскреторной функции почек, в том числе при стенозах почечных артерий. Подобные кривые можно наблюдать при интенсивной задержке РФП в лоханках (при пиелонефрите, обструкции мочевыводящих путей). В. Кумулятивная кривая, характерна для обструкции мочевыводящих путей или функциональной задержки выведения. При проведении пробы с фуросемидом в первом случае ренограмма не изменяется, во втором – ее амплитуда снижается. Г. Гипоизостенурическая кривая при выраженном нарушении выделительной функции почек. Однако похожая форма кривой при нормальных  $T_{max}$  и  $T_{1/2}$  возможна при ротации нормальной почки. Д. Рефлюксная кривая с повторными пиками – при пузырно-мочеточниковом рефлюксе. Е. Афункциональная кривая – при врожденной аплазии, вторично сморщенной почке или ее отсутствии.

### 4.7.3 Перфузионная ОЭКТ головного мозга

Для исследования перфузии головного мозга методом ОЭКТ применяются d,i-изомеры гексаметилен-пропилен-амин-оксима, меченные  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО). Этот РФП проникает через гематоэнцефалический барьер и захватывается мозговой тканью пропорционально региональному мозговому кровотоку, не подвергаясь дальнейшему перераспределению или выведению в течение двух часов. Это позволяет проводить исследование с функциональными пробами для определения резерва перфузии мозга. Спектр его применения включает в себя любые ситуации, связанные с дисбалансом обмена веществ и кровотока, а также с заболеваниями, которые сопровождаются феноменом избыточного кровотока.  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО рекомендуется использовать для оценки состояния перфузии головного мозга при инсульте, транзиторной ишемии головного мозга, эпилепсии, мигрени, травмах, деменции, болезни Альцгеймера, шизофрении, депрессивных состояниях, опухолях головного мозга. Также возможна визуализация очагов воспаления различного происхождения и их локализация методом введения меченых *in vitro* лейкоцитов и гранулоцитов. Для выявления зон артериовенозной мальформации используется метка эритроцитов *in vivo*.

В отделе радионуклидной диагностики Кардиологического центра был выполнен цикл работ по изучению перфузии головного мозга с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом [291]. Было показано, что снижение перфузии головного мозга отмечается у больных с АГ без метаболических нарушений, но более выражено при наличии метаболического синдрома и СД 2, преимущественно в затылочно-теменных, теменных и височных отделах головного мозга. При проведении нагрузочной фармакологической пробы с ацетазоламидом у больных с метаболическим синдромом выявляется отсутствие ауторегуляционной вазодилатации и прироста кровотока затылочно-теменных и лобно-теменных областях коры больших полушарий головного мозга [292, 293].

Недостатком  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО является быстрое превращение *in vitro* во вторичные соединения, не проникающие через гематоэнцефалический барьер, что требует оперативного приготовления препарата. Этого свойства лишен  $^{99m}\text{Tc}$ -этиленцистеиндимер ( $^{99m}\text{Tc}$ -ЭЦД).  $^{99m}\text{Tc}$ -ЭЦД быстрее выводится из организма, а также имеет особенности метаболизма в головном мозге, позволяющие с его помощью более корректно оценивать не только состояние микроциркуляции, но и метаболизм ткани головного мозга. Оба  $^{99m}\text{Tc}$ -соединения позволяют использовать математические модели количественного расчета параметров церебральной перфузии (в мл/мин/100 см<sup>3</sup> для каждого полушария).



## ГЛАВА 5

### Протоколы выполнения и интерпретация радионуклидных исследований сердечно-сосудистой системы

#### 5.1 Перфузионная ОЭКТ и ОЭКТ/КТ миокарда

В данном разделе основное внимание уделено методу перфузионной ОЭКТ и ОЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ, которая в большинстве случаев выполняется в сочетании с нагрузочной пробой. Сцинтиграфия и ОЭКТ с  $^{201}\text{Tl}$ -хлоридом в настоящее время в клинической практике практически не используется, однако этой методике также будет уделено определенное внимание. Учитывая, что основной целью этих методов является выявление стресс-индуцированной ишемии миокарда, врачу-радиологу требуются знания не только о выполнении собственно радионуклидного исследования, но и о различных нагрузочных пробах, их особенностях и трактовке результатов.

##### 5.1.1 Нагрузочные пробы в ядерной кардиологии

Нагрузочные пробы в кардиологии применяются для выявления стресс-индуцированной преходящей ишемии миокарда. В наиболее частом варианте нагрузка выполняется с записью только лишь данных ЭКГ. Несмотря на наличие известных ЭКГ-критериев преходящей ишемии миокарда, диагностическая точность стресс-ЭКГ невысока [82]. Более надежный подход включает выполнение стресс-тестов с последующей визуализацией, наиболее широко используются методы стресс-ЭхоКГ и стресс-ОЭКТ. Основные виды нагрузочных проб для последующего выполнения нагрузочной перфузионной ОЭКТ миокарда включают физическую нагрузку, фармакологические тесты (провокационная проба с ацетилхолином рассматривается в разделе 6.5), реже чреспищеводную электрическую стимуляцию и холодовые пробы (см. раздел 6.5). Также для диагностических целей применяются “разрешающие” пробы, при которых происходит улучшение состояния сердечно-сосудистой системы, что подтверждает наличие патологии методом от противного.

Как правило, под пробой с физической нагрузкой понимают ее определенный протокол – с обязательным достижением как минимум субмаксимальной ЧСС, равной 85% от значения 220 минус возраст. Проведение субмаксимальных нагрузочных проб сопряжено с определенным риском, поэтому это исследование требует информированного согласия пациента и должно выполняться квалифицированным врачом функциональной диагностики. Важным условием безопасности процедуры является доступность бригады неотложной кардиологии и контроль со стороны лечащего врача-кардиолога.

Качественное выполнение нагрузочной пробы является ключевым для получения диагностически достоверных результатов. Это подразумевает достижение либо положительного, либо отрицательного результата нагрузочной пробы для большинства пациентов, с минимально возможным числом недиагностических (сомнительных и не доведенных) проб. Этого можно достичь только путем правильного отбора пациентов на нагрузочную пробу, выбора адекватного типа нагрузочной пробы для конкретного пациента и правильной его подготовки к пробе. Важно подчеркнуть, что методология выполнения нагрузочной пробы с последующей визуализацией ничем не отличается от обычной стресс-ЭКГ без визуализации [294, 295]. Это связано с тем, что при интерпретации стресс-ОЭКТ необходимо учитывать, на фоне какой ЧСС, на какой ступени нагрузки, на фоне какого состояния пациента был введен РФП, то есть имея перед

глазами данные ЭКГ и интерпретацию результата нагрузочной пробы (см. раздел 5.1.6).

*NB! При введении перфузионного РФП на фоне недиагностического результата пробы тяжесть проходящей ишемии может быть недооценена.*

#### **5.1.1.1 Проба с физической нагрузкой**

Физическая нагрузка является предпочтительной для всех больных, способных ее выполнить на достаточном уровне и не имеющих противопоказаний к ней. Наиболее физиологичным методом нагрузки является тредмил-тест, однако в большинстве отделений используют велоэргометрию, поскольку оборудование для нее компактнее и дешевле. Относительными противопоказаниями для выполнения теста на велоэргометре считаются детренированность пациента и менструальные дни у женщин. Также ВЭМ может быть затруднена или невозможна у пациентов с коксартрозом, тромбозом вен нижних конечностей, после эндопротезирования тазобедренных или коленных суставов. В этих случаях желателен тредмил-тест, поскольку при ходьбе не требуется амплитудное сгибание суставов нижних конечностей. С другой стороны, на тредмиле в случае внезапного ухудшения самочувствия пациента имеется риск его падения и получения травмы, что практически исключено на велоэргометре, где пациент в каждый момент времени имеет 5 точек опоры (кисти рук, ягодицы, стремя для ног на педалях) и в любой момент времени может быть поддержан врачом, выполняющим исследование.

#### **Задачи пробы с физической нагрузкой**

- выявление ишемической/коронарной болезни сердца (ИБС/КБС) у пациентов с болевым синдромом/дискомфортом в груди или эквивалентами этих симптомов
- оценка анатомической и функциональной тяжести КБС
- оценка прогноза в плане риска ССО и смерти от всех причин
- оценка физической работоспособности и толерантности к нагрузке
- оценка симптомов, связанных с физической нагрузкой
- оценка хронотропного эффекта нагрузки, в частности при аритмиях, оценка адекватности работы имплантированных устройств
- оценка эффективности кардиологических вмешательств [294]

Таким образом, проведение пробы с физической нагрузкой должно решать вышеперечисленные задачи. Нагрузочную пробу не следует выполнять в отсутствие необходимости решения какой-либо из этих задач, либо в случае наличия у пациента абсолютных противопоказаний к физической нагрузке.

#### **Абсолютные противопоказания к проведению пробы с физической нагрузкой (ASNC, 2016):**

- нестабильная стенокардия, не стабилизируемая предварительной медикаментозной терапией. При этом нагрузочную пробу можно проводить у стабильных пациентов с стенокардией, без признаков ишемии по данным ЭКГ в покое и без лабораторных признаков острого повреждения миокарда.
- декомпенсированная или неконтролируемая хроническая сердечная недостаточность
- выраженная артериальная гипертония в покое (САД в покое > 200 мм рт. ст. или ДАД > 110 мм рт. ст.)
- неконтролируемые нарушения ритма сердца (симптоматические или вызывающие

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

- гемодинамические нарушения
- аортальный стеноз тяжелой степени с наличием симптомов
- острая ТЭЛА
- острый миокардит или перикардит
- острая расслаивающаяся аневризма аорты
- выраженная легочная гипертензия
- острый инфаркт миокарда (первые 2-4 дня)
- острые симптоматические соматические заболевания [295]

Взяв за основу именно эти рекомендации, отражающие мнение специализированного сообщества (ASNC) по проведению стресс-ОЭКТ, следует прокомментировать их отличия от других рекомендаций. Так, в Стандартах проведения нагрузочных проб, изданных АНА в 2013 году, имеются следующие различия в абсолютных противопоказаниях [294]:

- наличие активного эндокардита. Данное противопоказание представляется оправданным, поскольку у такого пациента целесообразно вернуться к проведению нагрузочной пробы после ремиссии эндокардита.
- наличие в списке заболеваний со стороны легких не только острой ТЭЛА, но и острого инфаркта легких, тяжелого тромбофлебита. Здесь также следует в первую очередь добиться ремиссии острых состояний
- физическая нетрудоспособность, которая препятствует безопасному и адекватному тестированию. Это важное дополнение, поскольку такая формулировка затрагивает не только состояния, механически препятствующие выполнению нагрузки (коксартроз, отсутствие или повреждение нижней конечности и т.п.), но и психологические/психиатрические состояния, при которых нет уверенности в комплаентности пациента и полноценном контакте с ним при выполнении пробы. Сюда же относится низкая мотивация пациента, нежелание выполнять пробу. Несмотря на то, что в рекомендациях ASNC этот пункт указан в списке относительных противопоказаний, очевидно, что возможны различные ситуации, требующие индивидуального подхода.
- отсутствие пункта о тяжелой легочной гипертензии, требующей отдельного обсуждения (см. раздел 7.7).

**Относительные противопоказания к проведению пробы с физической нагрузкой (ASNC, 2016):**

- гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА
- аортальный стеноз тяжелой степени без симптомов
- гипертрофическая кардиомиопатия или другие формы обструкции выводящего тракта ЛЖ
- значительная бради- или тахикардия
- АВ-блокада высокой степени
- нарушения электролитного баланса
- умственная или физическая неспособность выполнять адекватную физическую нагрузку

При сочетании стресс-ЭКГ с визуализацией, пациентам с полной БЛНПП, установленным кардиостимулятором или WPW-синдромом рекомендуется проведение фармакологической пробы с вазодилататором (не с добутамином) [295]

Эти пункты также требуют определенных комментариев:

- согласно рекомендациям ESC по ИБС (2013, 2019) и реваскуляризации (2018), при наличии гемодинамически значимого стеноза ствола ЛКА показана реваскуляризация без дополнительного обследования (Класс I, уровень A) [82, 89]. Действительно, более целесообразно сначала выполнить реваскуляризацию (стентирование ствола ЛКА или КШ), а затем провести стресс-визуализацию для оценки эффективности вмешательства и выявления ишемии в бассейнах других КА (для оценки показаний к повторному вмешательству)
- у пациентов с заведомо неинформативной ЭКГ нагрузочную пробу следует проводить только в сочетании с визуализацией. Сама проба при этом также должна быть доведена до критериев прекращения.
- в целом, при любом сомнении в успешном выполнении субмаксимальной нагрузочной пробы, следует рассмотреть варианты фармакологических проб [132, 296].

### **Подготовка пациента**

Если на исследование с нагрузочной пробой направлен пациент из стационара, то его подготовкой занимается лечащий врач клинического отделения. Согласно рекомендациям ESC, визуализацию при стресс-тесте проводят при претестовой вероятности (ПТВ) ИБС 15-85%, которая в обновлении 2019 года была заменена на “клиническую вероятность”. А именно – у пациентов с ПТВ 5-14% обосновать проведение стресс-тестов с оценкой ишемии или КТ-ангиографии можно после оценки дополнительных показателей (факторы риска, данные ЭКГ в покое и после нагрузки, наличие коронарного кальция по данным КТ, нарушение сократимости ЛЖ), которые в сумме составляют клиническую вероятность коронарной болезни. Однако при этом, по нашим данным, рекомендации ESC 2019 года не вполне пригодны для российской популяции, поскольку ошибочно относят пациентов к низкой ПТВ не менее чем в 58% случаев [297]. Поэтому на практике часто возникают ситуации, когда стресс-ОЭКТ должна быть выполнена при низкой вероятности ИБС, например, в рамках диспансеризации определенных категорий, в частности, летного состава гражданской авиации. Оценка ишемии перед выполнением КАГ может быть целесообразна и при высокой вероятности ИБС, например, для выяснения симптом-связанной артерии у впервые обратившегося пациента со стенокардией и предполагаемым многососудистым поражением на фоне СД 2 типа.

У пациентов с низкой ПТВ ИБС можно ограничиться минимальной подготовкой пациента и начинать с нагрузочной пробы. Отрицательный результат стресс-ЭКГ и отсутствие дефектов перфузии после нагрузочной пробы у такого пациента исключает у него диагноз ИБС, и исследование в покое не потребуется. Практически во всех остальных случаях целесообразно начинать с этапа в покое, в течение которого параллельно поводится подготовка пациента к нагрузочной пробе. Наиболее тщательно подготовку следует проводить у амбулаторных пациентов (например, пришедших на исследование по направлению из другого ЛПУ), о которых врачи лаборатории РНД заведомо не имеют предварительной информации. Это связано с тем, что проведение стресс-теста сопряжено с ненулевым риском осложнений, включая тяжелые состояния, требующие помещения пациента в БИТ, избежать которых можно только путем тщательного осмотра и отбора пациентов на стресс-тест. Приблизительный алгоритм подготовки состоит из следующих пунктов:

1. *Определение задачи исследования.* В случае, если задача конкретно не поставлена, следует выяснить ее у пациента, и при необходимости связаться с врачом, направив-

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

шим пациента. В зависимости от наличия диагноза ИБС и длительности заболевания, вышеперечисленные глобальные показания у каждого конкретного пациента можно свести к одной из задач, изложенных в табл. 16.

Табл. 16. Наиболее частые клинические ситуации, требующие выполнения перфузионной ОЭКТ миокарда.

| Клиническая ситуация  | Задача перфузионной ОЭКТ миокарда   |
|---|---|
| Предполагаемая ИБС (промежуточный претестовый риск)   | Выявление преходящей ишемии миокарда ("скрытой коронарной недостаточности", фактически – диагностика ИБС), определение показаний (отбор) к выполнению КАГ               |
| Предполагаемая ИБС и полученные ранее сомнительные, недоведенные, псевдо-отрицательные результаты стресс-теста без визуализации, неинформативные данные ЭКГ или ЭхоКГ | Уточнение диагноза ИБС  |
| Недавно установленный диагноз ИБС без проведения КАГ  | Оценка тяжести преходящей ишемии миокарда и отбор пациентов на КАГ и ЧКВ, дифференциальная диагностика КБС, синдрома X и вазоспастической стенокардии                   |
| Установленный диагноз ИБС после выполненной КАГ и обнаружения стенозов КА   | Определение перфузионной (не гемодинамической!) значимости найденных стенозов   |
| Установленный диагноз ИБС после выполненной КАГ и обнаружения многососудистого поражения  | Определение симптом-связанной артерии, определение показаний и последовательности реваскуляризации миокарда (стентирование, шунтирование)                               |
| Установленный диагноз ИБС после проведенного ЧКВ/шунтирования   | Оценка функциональной (перфузионной) состоятельности стентов и шунтов, общая оценка эффективности терапии, выявление повторной ишемии миокарда                          |
| ХИБС, в том числе после вмешательств  | Оценка наличия и тяжести очагово-рубцового повреждения, определение наличия жизнеспособного, гибернированного миокарда (оценка целесообразности повторных вмешательств) |
| Снижение ФВ, дилатация ЛЖ   | Дифференциальная диагностика коронарогенных и некоронарогенных заболеваний миокарда (часто для этой цели достаточно исследования в покое)                               |
| Плановое внесердечное хирургическое вмешательство   | Выявление стабильных и преходящих нарушений перфузии миокарда в рамках определения общего состояния сердца перед вмешательством, требующим применения наркоза.          |

2. *Исключение противопоказаний к нагрузочной пробе*, что требует анализа медицинской документации пациента и сбор анамнеза. Перечень документов запрашивается у пациента на этапе его записи на исследование и включает в себя:

- ЭКГ в покое (не старше 1 мес.)
- ЭхоКГ (не старше 3 мес.)
- данные консультации лечащего врача поликлиники или направившей организации, обязательно включающие в себя данные об актуальной терапии.
- для пациентов, ранее находившихся на стационарном лечении или амбулаторном обследовании: кардиологические выписки и эпикризы.
- желательно наличие данных ХМ-ЭКГ, особенно для пациентов с нарушениями ритма или проводимости сердца.

Сбор анамнеза и жалоб включает в себя опрос и анализ эпикризов, в ходе которого следует выяснить следующие сведения:

- наличие в анамнезе ИМ, ОНМК, ТИА
- наличие коронарных вмешательств в анамнезе (КАГ, ЧКВ, шунтирование)
- установленный диагноз СД 2 типа
- установленный диагноз ГБ (стадия, риск), адаптированное АД
- среди жалоб основное внимание необходимо уделить таким симптомам, как боль в груди (связь с нагрузкой, характер, длительность, купирование), одышка, ощущение перебоев в работе сердца

В ходе опроса можно либо прямо установить наличие какого-либо противопоказания к нагрузочной пробе из приведенного выше списка, либо отметить несколько состояний, которые могут стать противопоказанием по их суммарному весу, такие как:

- неудачное/незавершенное ЧКВ в анамнезе (например, при ХТО)
- наличие крупного ПИКС, особенно с формированием аневризмы ЛЖ с тромбированием
- аневризма аорты (грудного или брюшного отдела)
- наличие данных за кардиомиопатию, клапанные пороки, легочную гипертензию
- наличие СД 2 типа с диабетической макроангиопатией
- наличие таких жалоб, как эпизоды потери сознания, склонность к гипотонии, боль в груди в покое (особенно у пациентов с перенесенным ИМ), чувство «замирания» сердца.

Как уже было указано выше, рекомендации в основных публикациях по проведению нагрузочных проб, на которые опираются зарубежные радиологи (Henzlova et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures, 2016), функциональные диагносты (Fletcher et al. Exercise Standards for Testing and Training, 2013) и отечественные кардиологи (Лупанов В.П. и соавт., 2017) в некоторых деталях расходятся между собой. Именно по причине отсутствия единых исчерпывающих стандартов проведения нагрузочных проб необходимо принимать решение индивидуально по каждому пациенту, на основании тщательно собранных данных анамнеза. Можно привести множество частных примеров, когда было принято решение о проведении у пациентов физического стресс-теста, несмотря на наличие состояний, которые формально должны были расцениваться как противопоказания. Например, это пациенты с трансмуральным ПИКС и аневризмой ЛЖ, но с отсутствием признаков ее тромбирования и ФВ>35% по данным ЭхоКГ. Другой пример – пациент с выраженной гипертрофией МЖП, с подозрением на ГКМП, градиентом систолического давления в полости ЛЖ 30 мм рт. ст., умеренной обструкцией выходного тракта ЛЖ, но с отсутствием симптомов на фоне активного спортивного образа жизни с адаптацией к ЧСС 150/мин без каких-либо негативных эпизодов. Во многих из таких случаев нагрузочная проба все же проводится на том основании, что она является необходимой для принятия решения о проведении или отказе от вмешательства, то есть является ключевым диагностическим исследованием для пациента в плане алгоритма его дальнейшего лечения и прогноза.

Таким образом, по итогам данного этапа обследования, возможен один из следующих вариантов принятия решения:

- установление отсутствия противопоказаний к нагрузочной пробе. В этом случае можно переходить к п. 3 подготовки
- наличие противопоказаний (непосредственных или суммарных) к физической нагрузке, что является основанием для предложения пациенту проведения фармакологической пробы.
- наличие противопоказаний к любому стресс-тесту, что является основанием для отказа от его проведения и выдачи заключения только по исследованию в покое с обоснованием причины отказа от стресс-теста.



- наличие противопоказаний к физической нагрузке в настоящий момент, с возможностью повторной оценки через некоторое время (например, после подбора более адекватной терапии нарушений ритма сердца, после достижения ремиссии сопутствующих заболеваний)

3. *Коррекция терапии* включает отмену приема препаратов, которые могут повлиять на изменение ЧСС и АД в ответ на физическую нагрузку, в противном случае снижается чувствительность исследования (увеличивается вероятность ложноотрицательного результата).  $\beta$ -блокаторы отменяют за 48-72 ч, пролонгированные нитраты и блокаторы кальциевых каналов (БКК) – однократно строго за 24 ч до исследования. В редких случаях стресс-тест проводится с целью оценки эффективности лечения указанными препаратами – лишь в этом случае их прием продолжается. На фоне отмены препаратов следует ожидать вероятное повышение АД перед нагрузкой, поэтому отмененные препараты в некоторых случаях следует заменить. Например, БКК дигидропиридинового ряда можно однократно заменить на ингибитор АПФ или антагонист рецепторов ангиотензина II (АРАII). В случае, если пациент принимает комбинированную терапию (БКК+иАПФ) в виде двух монопрепаратов, БКК отменяют с одновременным однократным приемом двойной дозы иАПФ. Если пациент принимает комбинированный препарат (например, БКК+АРАII), он также однократно отменяется с заменой на монопрепарат иАПФ или АРАII в двойной дозировке. Во всех этих случаях пациент должен вести дневник контроля АД в течение нескольких дней перед нагрузочной пробой. У пациентов с сахарным диабетом необходимо скорректировать дозу инсулина и контролировать уровень глюкозы перед нагрузочной пробой, чтобы не допустить гипогликемии. Если пациент принимает антиаритмические препараты (кроме  $\beta$ -блокаторов и БКК), антикоагулянты или антиагреганты, важно предупредить пациента об обязательном продолжении их приема, поскольку даже их однократный пропуск у пациентов с нарушениями ритма и/или проводимости сердца, особенно после ЧКВ или шунтирования, сопряжен с риском осложнений.

В целом, подготовка пациента к нагрузочной пробе включает в себя разъяснительную беседу, в рамках которой он получает информацию о действиях, необходимых для проведения качественного и безопасного исследования. Важно донести до пациента уровень его ответственности и готовности, необходимый для достижения достоверных критериев остановки теста. Следует разъяснить, что сомнительные и недоведенные результаты нагрузочных проб (в том числе, например, из-за нежелания пациента продолжать пробу), скорее всего, окажутся бесполезными с диагностической точки зрения, то есть исследование в таком случае было проведено бессмысленно.

### ***Выполнение пробы с физической нагрузкой***

В день проведения нагрузочной пробы пациенту рекомендуется принести сменную свободную одежду и удобную обувь, не завтракать плотно, быть морально готовым к проведению пробы. Как правило, основной и частой проблемой оказывается высокое АД у пациента непосредственно перед нагрузочной пробой, связанной с волнением и эффектом “белого халата”. На первом этапе можно попытаться снизить АД приемом каптоприла 25 мг, если через полчаса эффект недостаточен – возможен прием 0.4 мг моксонидина. Если в течение часа снизить АД не удалось, нагрузочную пробу перенесут до того момента, когда удастся стабилизировать АД на фоне постоянной терапии.

Для введения РФП во время нагрузки должен быть обеспечен надежный внутривенный доступ, желательна предварительная установка катетера. Во время нагрузочной пробы проводится мониторинг ЭКГ и АД. У мужчин перед установкой электродов

при необходимости следует выбрить волосы в области грудной клетки. Нагрузочная проба на тредмиле выполняется по стандартному или модифицированному протоколу Брюса [295]. Велоэргометрическая проба, как правило, начинается с 1 степени (25 Вт), с увеличением на 25 Вт каждые 3 мин при частоте вращения педалей, соответствующей среднему положению на шкале интенсивности. Желательно, чтобы длительность нагрузочной пробы составляла не менее 6 минут. По достижении критериев прекращения пробы (на пике нагрузки) вводится РФП, после чего нагрузка выполняется еще в течение 1-2 мин для достижения ишемического равновесного состояния.

Прекращение нагрузочной пробы производится либо при достижении как минимум субмаксимальной (85%) возрастной ЧСС ( $220 - \text{возраст}$ , уд/мин), либо при появлении показаний к преждевременному прекращению пробы. В первом случае под фразой “как минимум” подчеркивается, что само по себе достижение субмаксимальной ЧСС у пациента на фоне отсутствия симптомов и изменений на ЭКГ **не является** основанием для прекращения пробы. Несмотря на то, что достижение субмаксимальной ЧСС формально считается достаточным для того, чтобы исключить ИБС по данным последующей визуализации, этот подход является недостаточно персонифицированным. К примеру, тренированные люди адаптированы к более высоким значениям ЧСС, и прекращение пробы при достижении у них субмаксимальной ЧСС по возрасту, скорее всего, преждевременно [298]. Более доказательным в диагностическом и прогностическом плане является достижение индивидуально максимального уровня нагрузки (“до отказа”, англ. “exhausting”), которая оценивается в метаболических эквивалентах (METs). Достижение таких показателей нагрузки с не менее чем субмаксимальной ЧСС, при отсутствии клинических симптомов (кроме ощущения естественного утомления) и ЭКГ-критериев трактуется как **отрицательный** результат пробы (рис. 71). В рамках отрицательной пробы выделяют варианты, когда достижение субмаксимальной ЧСС сопровождается нечастой экстрасистолией (менее 4 в минуту), головокружением или головной болью, повышением АД ( $>250/120$  мм рт. ст., что трактуется как “реакция на нагрузку по гипертоническому типу”), реверсией/инверсией зубца Т, выраженной одышкой, болями в мышцах ног (рис. 73). Несмотря на то, что формально эти признаки могут быть следствием ИБС, они крайне неспецифичны. В большинстве случаев они связаны с физической детренированностью, отсутствием опыта выполнения существенных нагрузок, избыточным весом.

#### **Критерии преждевременного прекращения пробы с физической нагрузкой [295]**

1. Умеренная/выраженная стенокардия
2. Выраженная одышка (более 30 дыхательных движений в минуту)
3. Усталость
4. Атаксия, головокружение, предобморочное состояние
5. Признаки нарушения периферического кровоснабжения (цианоз или бледность)
6. Настойчивое желание пациента прекратить пробу
7. Горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST  $>2$  мм (измеряемая в точке 60-80 мс от точки J) от исходного уровня (не от изолинии)
8. Элевация сегмента ST  $>1$  мм в отведениях без диагностических зубцов Q (кроме  $V_1$ , aVR)
9. Устойчивая наджелудочковая или желудочковая тахикардия
10. Развитие блокады левой ножки пучка Гиса или задержки внутрижелудочковой проводимости, которое нельзя отличить от желудочковой тахикардии
11. Снижение САД  $>10$  мм рт. ст., несмотря на увеличение объема нагрузки и сопровождающееся другими признаками ишемии;

12. Гипертензивная реакция (повышение САД > 230 мм рт. ст. и/или ДАД > 115 мм рт. ст.)
13. Технические сложности, не позволяющие монитормировать ЧСС и/или АД
14. У пациентов с ИКД: достижение ЧСС, равного порогу срабатывания минус 20 уд/мин

- В Стандартах АНА (2013) этот перечень также отличается от приведенного выше:
- критерии преждевременного прекращения пробы разделены на абсолютные и относительные. Появление абсолютных критериев требует немедленной остановки пробы и наблюдения за пациентом до исчезновения этого симптома/признака. Появление относительных признаков означает необходимость более тщательного внимания врача к продолжению исследования и готовность в любой момент остановить пробу.
  - к абсолютным критериям отнесены пункты 1, 4, 5, 6, 8 (с добавлением aVL в список отведений, в которых не оценивается отсутствие диагностических зубцов Q), 9, 11, 13
  - к абсолютным критериям добавлены другие аритмии (помимо ЖТ), в том числе АВ-блокада 2/3 степени, препятствующая нормальному приросту сердечного выброса во время нагрузки.
  - к относительным критериям отнесены пункты 2 и 3 (в трактовке “усталость, одышка, дыхательные хрипы, судороги ног, появление хромоты”), 7, 10, 12 (при этом порог САД – > 250 мм рт. ст.)
  - к относительным критериям отнесен пункт 11 в варианте “снижение САД > 10 мм рт. ст., несмотря на увеличение объема нагрузки, не сопровождающееся другими признаками ишемии”
  - к относительным критериям добавлено нарастание боли в грудной клетке (очевидно, до достижения субъективного ощущения боли как “умеренной/выраженной”, что уже является абсолютным критерием)
  - в списке абсолютных и относительных критериев отсутствует пункт 14.

Таким образом, и в плане критериев прекращения пробы с физической нагрузкой остается фактор субъективности, особенно в тех случаях, когда это касается оценки степени боли в груди, одышки, ощущений в нижних конечностях, а тем более “усталости” и “желания пациента прекратить пробу” (т.е. без объяснения причин).

При преждевременной остановке нагрузочной пробы ее результат может быть трактован как положительный, сомнительный или недиагностический (неинформативный).

**Положительный** результат пробы фиксируется при появлении ЭКГ-критериев ишемии (пункт 7 или 8) независимо от одновременного развития или отсутствия приступа стенокардии (пункт 1), независимо от достижения или недостижения субмаксимальной ЧСС (рис. 81, 82, 85). Выраженный болевой синдром в грудной клетке рекомендуется купировать (например, изокет-спреем).

- Сомнительный** результат пробы фиксируется при следующих состояниях:
- появление стенокардии (пункт 1) или ее эквивалентов (атипичная стенокардия), но без ишемических изменений на ЭКГ (пункт 7 или 8) (рис. 78)
  - достижение субмаксимальной ЧСС при наличии горизонтальной депрессии сегмента ST до 0.5 мм или косовосходящей депрессии ST до 1 мм (рис. 77)
  - при появлении в любой момент нагрузки нарушений ритма и проводимости (пун-

- кты 9, 10) без других проявлений ишемии (рис. 79, 80, 226)
- при падении АД >10 мм рт. ст. и более на высоте нагрузки (пункт 11)

**Недиагностический** (неинформативный) результат пробы фиксируется при появлении остальных критериев преждевременного прекращения пробы (пункты 2-6, 12, 13) при отсутствии клинических и ЭКГ-критериев. Частой причиной неинформативной нагрузочной пробы является ее проведение на фоне БЛНППГ (рис. 76А), намного реже при бифасцикулярной блокаде (рис. 76В), когда не представляется возможным судить о динамике сегмента ST. В этих случаях оценка преходящей ишемии проводится только с помощью визуализирующей методики, а единственной целью нагрузочной пробы становится доведение пациента до субмаксимальной ЧСС. При БПНППГ оценка динамики ST возможна, но не во всех случаях (рис. 75, 76Б, 84).

В некоторых ситуациях получение недиагностического результата пробы является следствием недостаточной подготовки пациента (например, при поздней отмене  $\beta$ -блокаторов) или низкого функционального статуса (например, если причиной остановки нагрузки стала одышка или усталость ног). В таком случае в заключении следует уточнить, что проба была “незавершенной” или “недоведенной до диагностических критериев”. В таком случае можно попытаться повторить пробу с физической нагрузкой в другой день, после более тщательной подготовки пациента. При невозможности выполнения повторной пробы с физической нагрузкой (например, вследствие ожирения), или же при повторном получении недиагностического результата, следует рассмотреть проведение фармакологической пробы или же комбинированной пробы, сочетающей низкоинтенсивную физическую нагрузку на фоне введения вазодилатора (рис. 72). У пациентов с установленным ЭКС, как правило, не удастся достигнуть субмаксимальной ЧСС (рис. 76Г), поэтому в этих ситуациях ориентиром остаются появление болевого синдрома, ТФН и результаты визуализирующей методики.

Необходимо помнить, что в ряде случаев нежелательные эффекты возникают не в процессе физической нагрузки, а в восстановительном периоде (рис. 80). Резкое завершение пробы может привести к отсроченному появлению ЭКГ-критериев, причиной которых может быть повышение нагрузки на сердце из-за возросшего венозного оттока. В этом случае, а также при появлении у пациента клинических симптомов, нарушений ритма, гипертонии или гипотонии после прекращения нагрузки требуют наблюдения за ним в течение всего восстановительного периода, который в таком случае должен составлять не менее 6-8 минут, с наблюдением за динамикой ЭКГ и АД до нормализации показателей. Результат нагрузочной пробы в этих случаях может быть интерпретирован как сомнительный или положительный (рис. 85). Несмотря на то, что в большинстве случаев преходящие нарушения ритма, проводимости и сократимости миокарда ишемического генеза прекращаются в течение восстановительного периода, в некоторых случаях они могут продолжаться до 1-2 часов. В таких случаях нарушения локальной и/или глобальной сократимости визуализируются на нагрузочных С-ОЭКТ-изображениях, что может являться косвенным признаком преходящей ишемии миокарда даже в отсутствии перфузионных нарушений. Однако, как правило, такие длительные последствия нагрузочной пробы, особенно в сочетании с возникновением приступа стенокардии до наступления субмаксимальной ЧСС, подтверждаются последующими данными ОЭКТ и являются надежным предиктором критического повреждения коронарного русла, требующего реваскуляризации по возможности в ближайшие сроки.

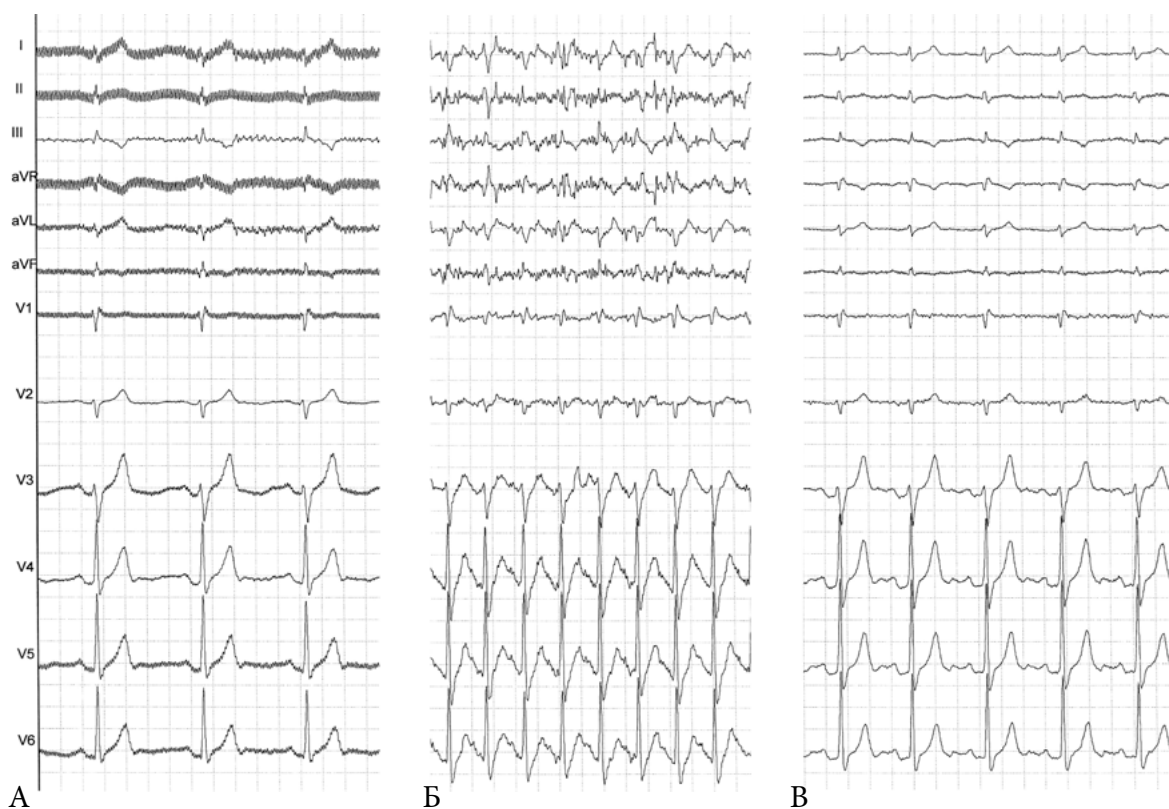


Рис. 71. Пример отрицательного результата нагрузочной пробы у тренированного мужчины 29 лет. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования – определение показаний к КАГ у пациента с наличием факторов риска ИБС, определение ТФН. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 160/мин.

А. Исходная ЭКГ. ЧСС 64/мин. АД 140/90 мм рт. ст. Б. 16-я минута нагрузки (8-я ступень, 225 Вт). ЧСС 174/мин (88% от максимальной по возрасту). АД 230/90 мм рт. ст. Низкое качество ЭКГ в отведениях I-III, aVR, aVL, aVF обусловлено плохим контактом электродов при интенсивной работе пациента (недостаточно выбриты волосы в области грудной клетки). Проба прервана при достижении субмаксимальной ЧСС. На ЭКГ диагностически значимого смещения сегмента ST(T) не регистрируется. Нарушения ритма/проводимости: отсутствуют. Жалоб на боль ангинозного характера или ее эквиваленты не предъявлялось. Реакция на нагрузку по гипертоническому типу. Толерантность к нагрузке высокая (METS=10). В. 10-я минута восстановления. ЧСС=90/мин. АД 135/90 мм рт. ст. Восстановительный период – без осложнений. По данным перфузионной ОЭКТ – признаков очагово-рубцового повреждения и преходящей ишемии миокарда ЛЖ не выявлено.

Комментарий по результату исследования: вероятность ИБС у пациента минимальна



Рис. 72. Пример незавершенного результата пробы с физической нагрузкой, с последующей фармакологической пробой (с отрицательным результатом), у пациентки 69 лет с ИБС, СД 2, 1,5 месяца назад – ОКС с экстренной КАГ (окклюзия ПКА, стеноз ПНА в дистальной трети до 70%), ЧКВ ПКА. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования: определение показаний к плановой ЧКВ стеноза ПНА, оценка функционального состояния стента в ПКА на фоне стертой клиники. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 128/мин.

А. Проба с физической нагрузкой. Исходная ЭКГ. ЧСС 83/мин. Б. 7-я минута нагрузки (3-я ступень, 75 Вт). ЧСС 94/мин. Пациентка резко прекратила педалирование по причине усталости и нежелания продолжать пробу. Проба с физической нагрузкой не завершена, РФП не вводился. В. Проба с натрия АТФ через 5 месяцев. Исходная ЭКГ. АД 140/90 мм рт. ст. Г. ЭКГ на фоне выполнения пробы в полном объеме с в/в введением натрия АТФ в дозе 0,96 мг/кг в течение 6 минут. Макс. ЧСС – 110/мин. АД 140/90 мм рт. ст. На ЭКГ диагностически значимого смещения сегмента ST(T) не регистрируется. Нарушения ритма/проводимости: отсутствуют. Жалоб на боль ангинозного характера или ее эквиваленты не предъявлялось. Реакция АД на введение АТФ адекватная. Д. 1-я минута восстановления. ЧСС=98/мин. Восстановительный период – без осложнений.

По данным перфузионной ОЭКТ – признаков очагово-рубцового повреждения не выявлено. Начальная (<10%) преходящая ишемия миокарда нижней локализации.

Комментарий по результату исследования: ОКС не привел к формированию ПИКС у пациента, стент в ПКА имеет признаки несостоятельности, не требующие срочного вмешательства, стеноз в ПНА перфузионно незначим, рекомендовано наблюдение в динамике





Рис. 73. Отрицательный результат пробы с физической нагрузкой у пациента 70 лет с ИБС, крупноочаговым ПИКС нижней локализации, состояние после стентирования ПНА, ПКА. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования: определение функционального состояния стентов, показаний к повторной реваскуляризации. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 139/мин.

А. Исходная ЭКГ. Б. 10-я минута нагрузки (4-я ступень, 125 Вт). ЧСС 141/мин. АД 180/100 мм рт. ст. Проба прекращена при достижении субмаксимальной ЧСС. На ЭКГ диагностически значимого смещения сегмента ST(T) не регистрируется. Нарушения проводимости: отсутствуют. Жалоб на боль ангинозного характера или ее эквиваленты не предъявлялось. Реакция на нагрузку по гипертоническому типу. Толерантность к нагрузке средняя. В. 1-я минута восстановления. Нарушения ритма: частные одиночные ЖЭС по типу полной БПНПГ с эпизодами бигеминии Г. 4-я минута, восстановление исходной ЭКГ.

По данным перфузионной ОЭКТ – крупноочагово-рубцовое повреждение миокарда ЛЖ нижней локализации, преходящей ишемии миокарда ЛЖ не выявлено.

Комментарий по результату исследования: проведение КАГ и повторной реваскуляризации пациенту не требуется



Рис. 74. Пример ложноотрицательного результата нагрузочной пробы у пациента 56 лет с СД 2 и предполагаемой ИБС. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования: определение показаний к проведению КАГ. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 139/мин.

А. Исходная ЭКГ. Одиночные полиморфные ЖЭС. Б. 15-я минута нагрузки (5-я ступень, 150 Вт). ЧСС 140/мин. АД 220/80 мм рт. ст. Проба прекращена при достижении субмаксимальной ЧСС. На ЭКГ диагностически значимого смещения сегмента ST(T) не регистрируется. Нарушения ритма/проводимости: отсутствуют, ЖЭС при ЧСС > 100/мин отсутствуют. Жалоб на боль ангинозного характера или ее эквиваленты не предъявлялось. Реакция на нагрузку по гипертоническому типу. Толерантность к нагрузке высокая. В. 3-я минута восстановления. Возобновление одиночных ЖЭС с эпизодами аллоритмии. Проба интерпретирована как отрицательная.

По данным перфузионной ОЭКТ – очагово-рубцового повреждения миокарда ЛЖ не выявлено, распространенная (20%) преходящая ишемия миокарда ЛЖ передней локализации.

Комментарий по результату исследования: пациенту было рекомендовано проведение КАГ, по результатам которой выявлено критическое поражение ПНА в проксимальной трети, установлен стент. Особенности течения ИБС у пациентов с сопутствующим СД 2 рассматриваются в разделе 7.2.



Рис. 75. Пример интерпретабельной стресс-ЭКГ у пациента 67 лет с блокадой ПНПГ и правой ветви ЛНПГ (проба расценена как отрицательная), состояние через 4 месяца после стентирования ПКА. Цель исследования: определение функционального состояния стента, показаний к повторной реваскуляризации на фоне стертой клинической картины. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 130/мин.

А. Исходная ЭКГ. Б. 16-я минута нагрузки (5-я ступень, 150 Вт). ЧСС 131/мин. Проба прекращена при достижении субмаксимальной ЧСС. На ЭКГ различим сегмент ST, диагностически значимого смещения ST(T) не регистрируется. Жалоб на боль ангинозного характера или ее эквиваленты не предъявлялось. В. 4-я минута восстановления.

По данным перфузионной ОЭКТ – признаков очагово-рубцового повреждения и преходящей ишемии миокарда ЛЖ не выявлено.

Комментарий по результату исследования: проведение КАГ и повторной реваскуляризации пациенту не требуется .

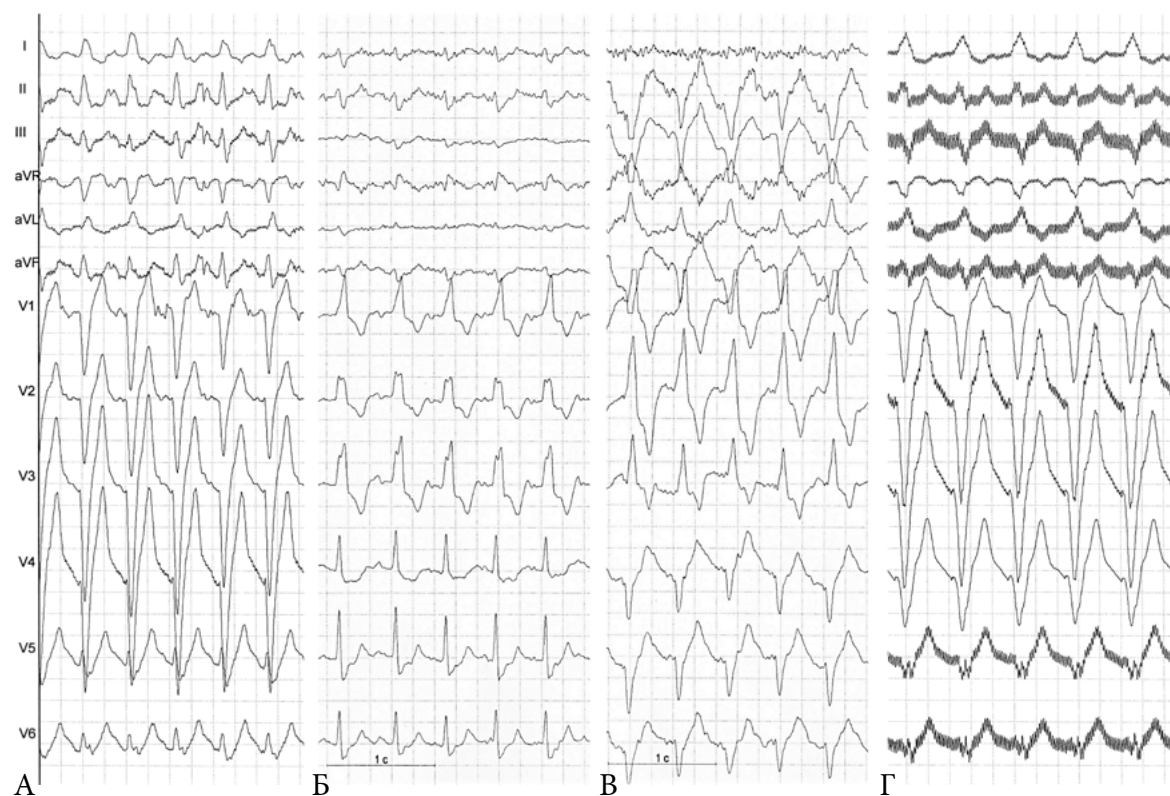


Рис. 76. Примеры неинтерпретабельной (неинформативной) стресс-ЭКГ. А. Полная БЛНПГ. Б. Полная БЛНПГ. В. Бифасцикулярная блокада. Г. ЭКС в режиме стимуляции DDDR

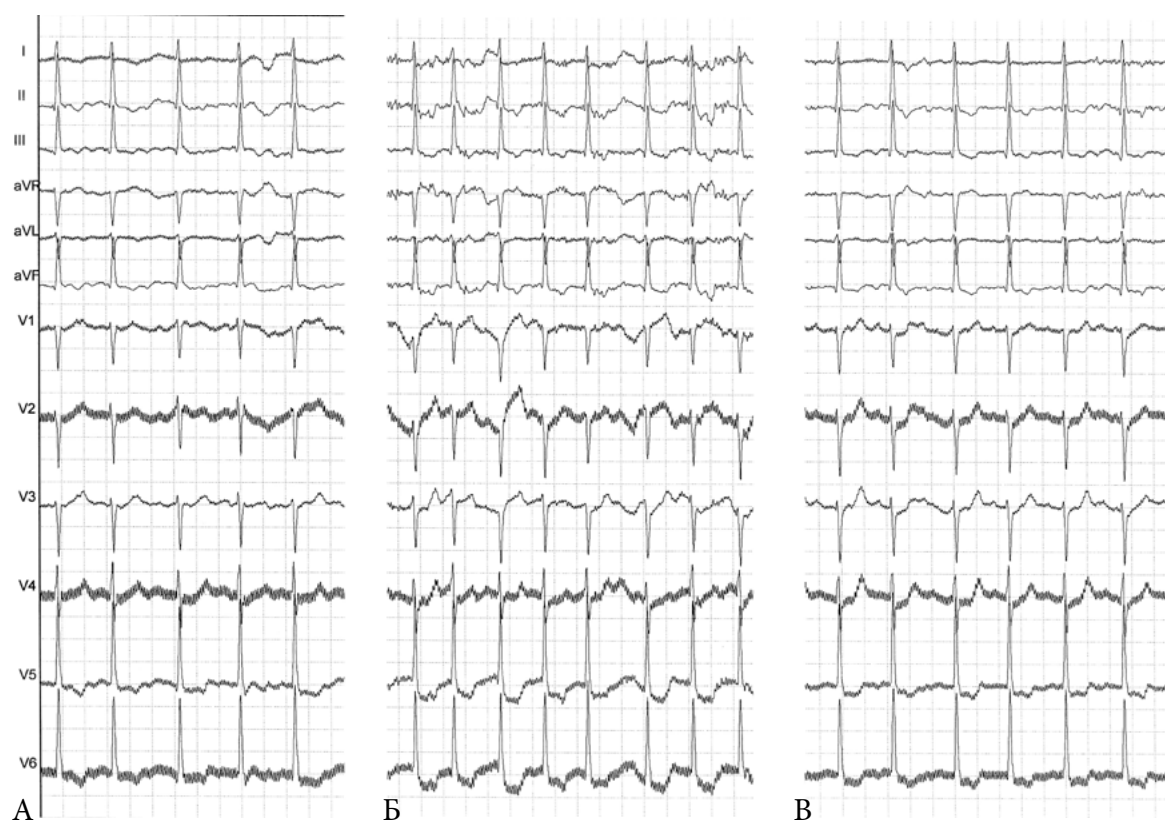


Рис. 77. Пример сомнительного результата нагрузочной пробы у пациентки 67 лет с ИБС, крупноочаговым ПИКС нижней локализации. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования: определение показаний к проведению повторной КАГ. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 139/мин.

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

А. Исходная ЭКГ. Б. 6-я минута нагрузки (2-я ступень, 50 Вт). ЧСС 146/мин. Проба прекращена при достижении субмаксимальной ЧСС. На ЭКГ на максимуме нагрузки регистрировалась горизонтальная, косонисходящая депрессия ST в V5-V6 до 1.7 мм. Жалобы на одышку, которую можно расценивать как эквивалент стенокардии. Толерантность к нагрузке низкая. В. 3-я минута отдыха, восстановление исходной ЭКГ. Проба интерпретирована как сомнительная. По данным перфузионной ОЭКТ – крупноочагово-рубцовое повреждение миокарда ЛЖ нижней локализации, минимальная (<5%) перифокальная преходящая ишемия.

Комментарий по результату исследования: пациенту не требуется КАГ, рекомендуется наблюдение

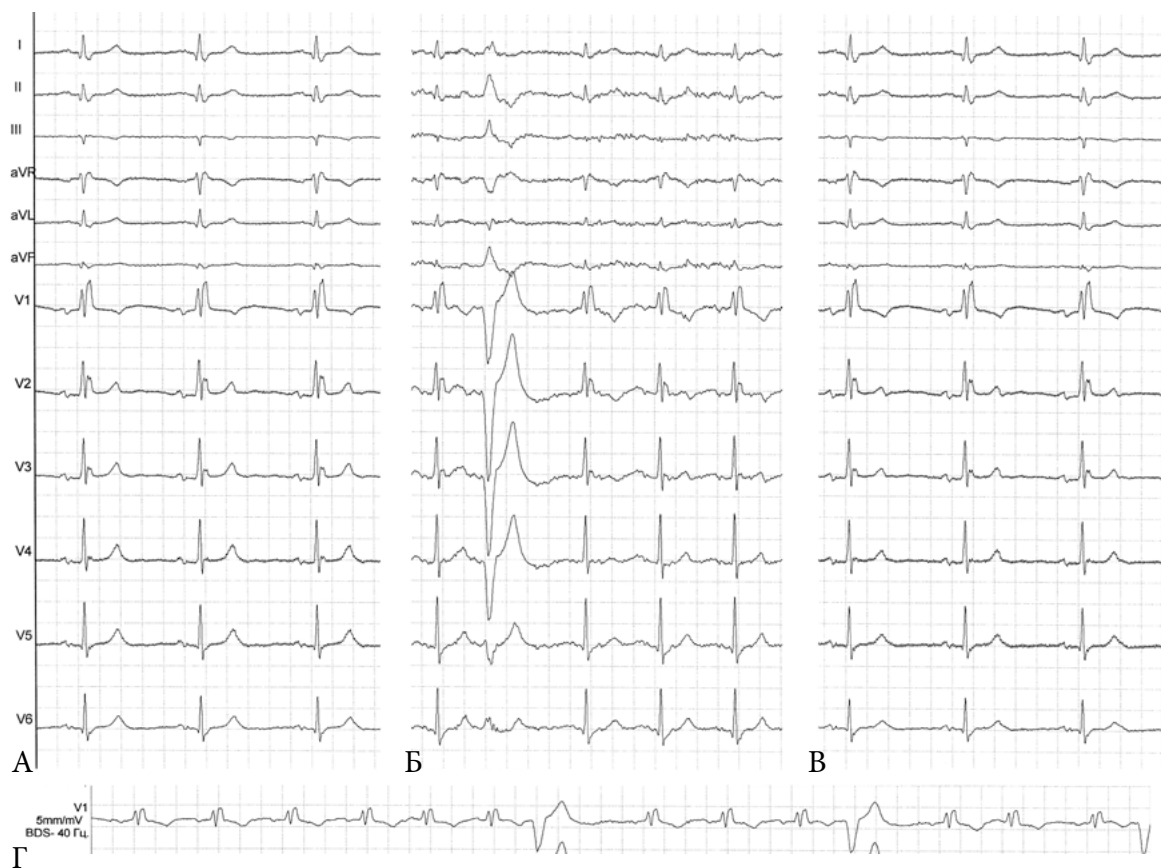


Рис. 78. Сомнительный результат нагрузочной пробы у пациента 69 лет с ИБС, ПИКС (?) неизвестной давности, ОНМК, многосудистым поражением КА. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования: определение показаний к проведению ЧКВ/КШ. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 139/мин. А. Исходная ЭКГ, полная БПНПГ, ЧСС 53/мин. Б. 4-я минута нагрузки (2-я ступень, 50 Вт). ЧСС 85/мин. Проба прекращена в связи с развитием дискомфорта сдавливающего характера в прекардиальной области, сопровождаемого НРС по типу ЖЭС с эпизодами аллоритмии: 4 комплекса квадригеминии (Г), 2 комплекса тригеминии. Диагностически значимого смещения сегмента ST(T) не регистрируется. В. 6-я минута отдыха, регрессия дискомфорта, восстановление ЭКГ. По данным перфузионной ОЭКТ – очагово-рубцового повреждения миокарда ЛЖ не выявлено, достоверная (>10%) преходящая ишемия нижней локализации. Комментарий по результату исследования: пациенту требуется реваскуляризация, симптом-связанная артерия – ПКА .



Рис. 79. Сомнительный результат нагрузочной пробы у пациентки 69 лет с подозрением на ИБС. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования: выявление скрытой ишемии миокарда, определение показаний к КАГ. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 129/мин. А. Исходная ЭКГ. Б. 4-я минута нагрузки (2-я ступень, 50 Вт). ЧСС 108/мин. Проба прекращена в связи с развитием полной БЛНПГ, сопровождаемой дискомфортом в грудной клетке. Динамика ST(T) не интерпретируется. В. 1-я минута отдыха, восстановление ЭКГ при ЧСС <math>< 85</math>/мин. По данным перфузионной ОЭКТ – очагово-рубцового повреждения и преходящей ишемии миокарда ЛЖ не выявлено.

Комментарий по результату исследования: проведение КАГ и повторной реваскуляризации пациенту не требуется





Рис. 80. Сомнительный результат нагрузочной пробы у пациента 69 лет с ИБС, ПИКС, окклюзией ПКА, пароксизмальной формой ФП. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования: определение объема предстоящего вмешательства. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 128/мин.

А. Исходная ЭКГ. Б. 18-я минута нагрузки (6-я ступень, 150 Вт). ЧСС 124/мин. Проба прекращена в связи с усталостью пациента, желанием прекратить пробу. Диагностически значимого смещения сегмента ST(T) не регистрируется. В. 7-я минута отдыха: появление частых одиночных НЖЭС, затем развитие пароксизма фибрилляции/трепетания предсердий с частотой желудочковых сокращений до 154/мин. Г. 11-я минута отдыха – сохраняющееся трепетание предсердий >10 минут, восстановление ЭКГ при ЧСС <math>< 85</math>/мин.

По данным перфузионной ОЭКТ – крупноочагово-рубцового повреждения миокарда ЛЖ не выявлено, начальная (<math>< 10\%</math>) преходящая ишемия по ниже-перегородочной стенке ЛЖ.

Комментарий по результату исследования: реканализация ПКА возможна с учетом всесторонней оценки пользы и рисков вмешательства

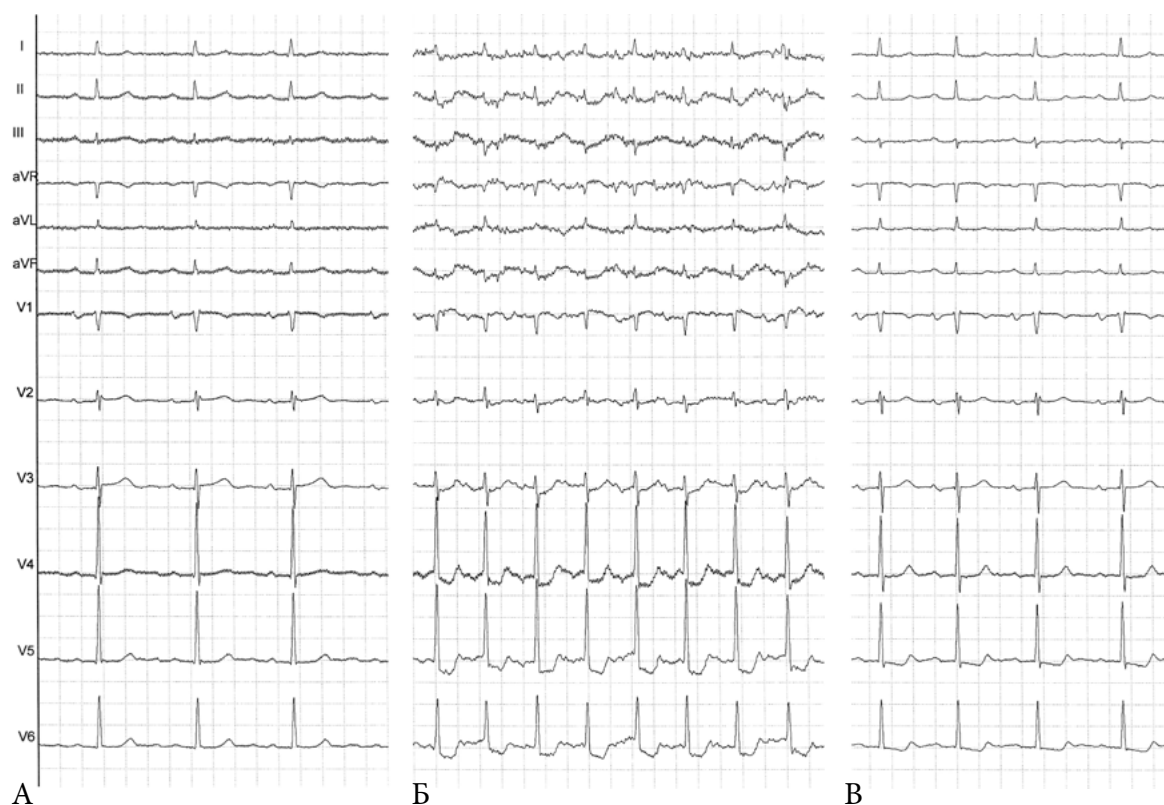


Рис. 81. Положительный результат нагрузочной пробы у пациента 79 лет с предполагаемой ИБС. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования: определение показаний к проведению КАГ. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 129/мин.

А. Исходная ЭКГ. Б. 9-я минута нагрузки (3-я ступень, 75 Вт). ЧСС 130/мин. На высоте нагрузки – горизонтальная/косонисходящая депрессия ST в отведениях II, aVF, V4-V6 до 2.4 мм, жалобы на боли давящего характера за грудиной. Болевой синдром купирован после 1 дозы изокет-спрея. Толерантность к нагрузке средняя. В. 5-я минута отдыха, восстановление исходной ЭКГ.

По данным перфузионной ОЭКТ – очагово-рубцового повреждения миокарда ЛЖ не выявлено, выраженная преходящая ишемия передней, ниже-перегородочной локализации (общей площадью – 50%, см. рис. 223).

Комментарий по результату исследования: пациенту требуется КАГ и реваскуляризация (предположительно КШ или стентирование ПНА, ПКА) по жизненным показаниям

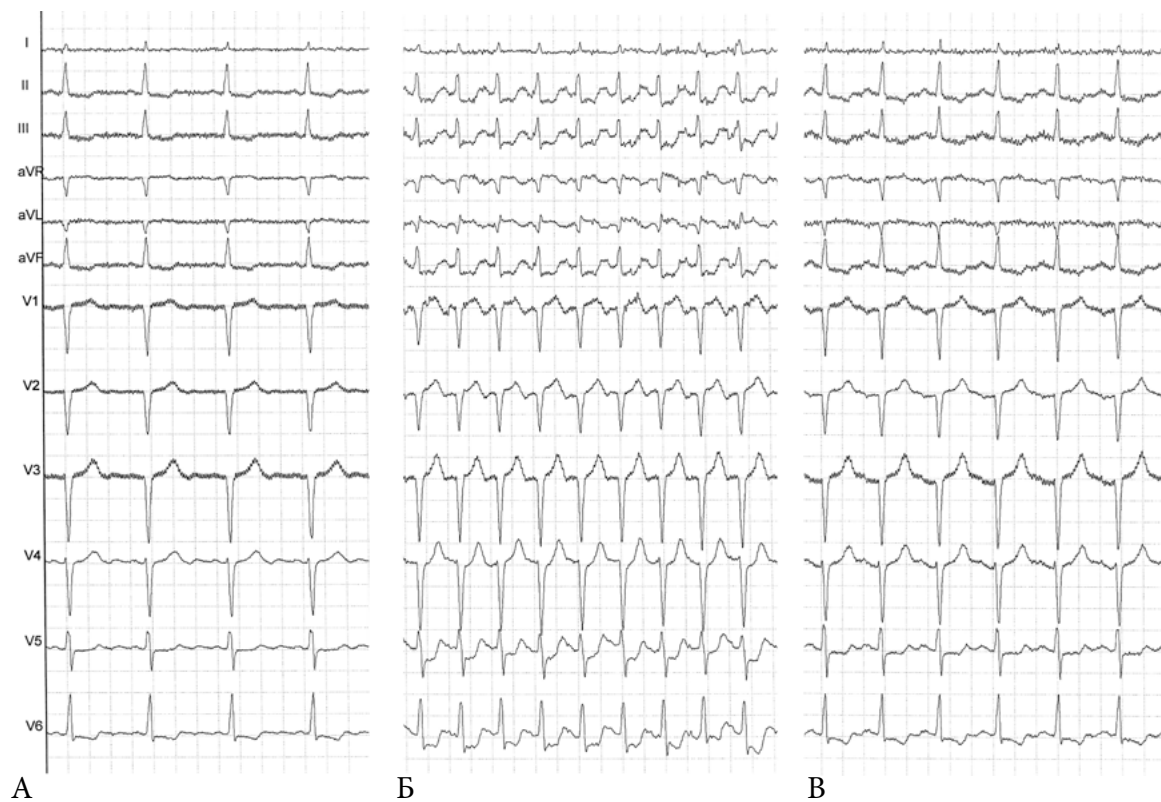


Рис. 82. Положительный результат нагрузочной пробы у пациентки 49 лет с ИБС, крупноочаговым ПИКС. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования: определение показаний к проведению повторной КАГ в связи с ухудшением клинической картины. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 145/мин.

А. Исходная ЭКГ: депрессия ST в II, III, aVF, V5-V6 до 0.6 мм. Б. 4-я минута нагрузки (2-я ступень, 50 Вт). ЧСС 160/мин. На высоте нагрузки – горизонтальная/косонисходящая депрессия ST в II, III, aVF, V5-V6 до 2.7 мм, без характерных жалоб. Тolerантность к нагрузке низкая. В. 10-я минута отдыха, восстановление исходной ЭКГ (с сохранением депрессии ST до 0.6 мм). По данным перфузионной ОЭКТ – крупноочагово-рубцовое интрамуральное повреждение миокарда ЛЖ передней локализации, выраженная (20%) перифокальная переходящая ишемия передней локализации.

Комментарий по результату исследования: пациенту требуется КАГ и реваскуляризация ПНА в связи с наличием значительного объема жизнеспособного миокарда в зоне ПИКС



Рис. 83. Положительный (ложноположительный?) результат нагрузочной пробы у пациента 62 лет с предполагаемой ИБС. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования: выявление скрытой ишемии, определение показаний к проведению КАГ на фоне стертой клинической картины. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 134/мин.

А. Исходная ЭКГ. Б. 8-я минута нагрузки (3-я ступень, 75 Вт). На высоте нагрузки – депрессия ST в V5-V6 до 1.8 мм, с жалобами на боль за грудиной давящего характера, пробежки НЖТ, частые единичные, парные ЖЭС, пробежка ЖТ из 17 комплексов.

По данным перфузионной ОЭКТ – перфузия ЛЖ диффузно-неравномерная, нельзя исключить наличие мелкоочагового повреждения миокарда передней и перегородочной локализации (вероятно, не ПИКС), минимальные (<5%) зоны преходящего ухудшения перфузии.

Комментарий по результату исследования: пациенту требуется антиаритмическая терапия, после стабилизации состояния нельзя исключить необходимость выполнения КАГ

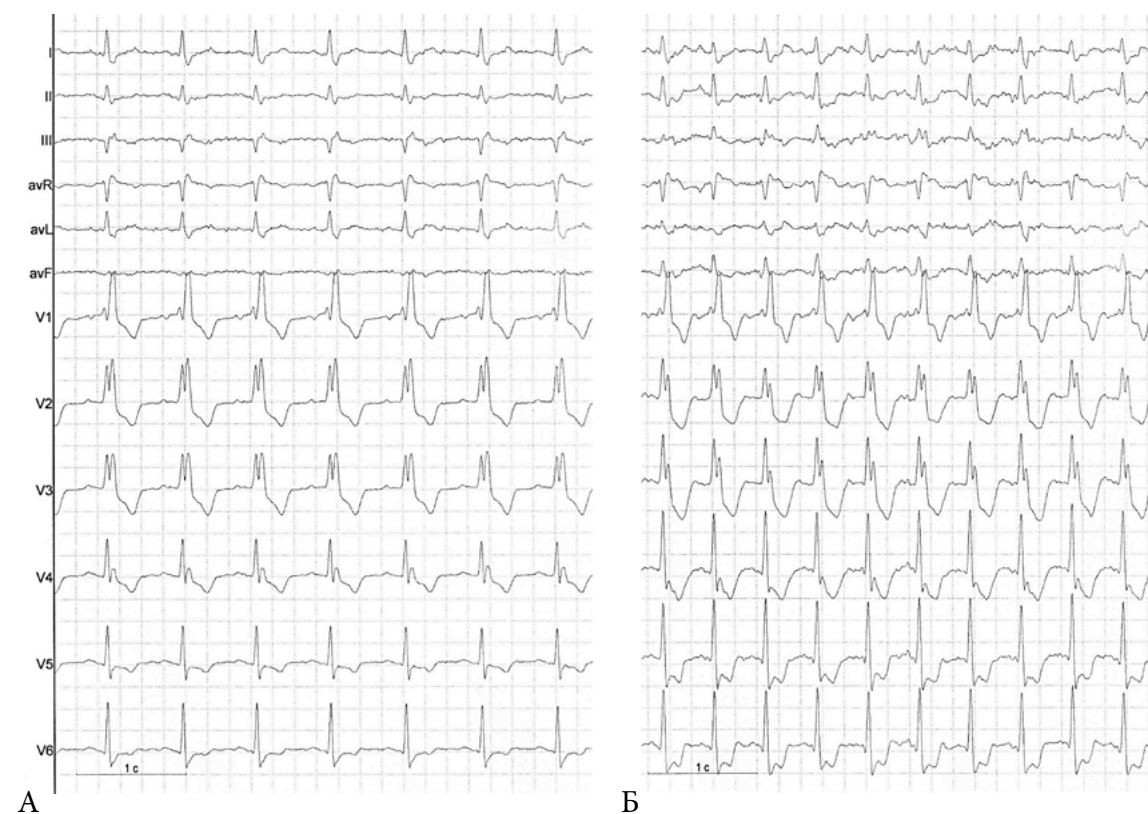


Рис. 84. Пример интерпретабельной стресс-ЭКГ у пациента 73 лет с БПНПГ (проба расценена как положительная). Цель исследования: выявление скрытой ишемии, определение показаний к проведению КАГ. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 124/мин.  
 А. Исходная ЭКГ. Б. 10-я минута нагрузки (4-я ступень, 125 Вт). ЧСС 127/мин. На ЭКГ различим сегмент ST, регистрируется его смещение в V5-V6 до 3.2 мм от исходных значений. Жалобы на давящие боли за грудиной, купировавшийся самостоятельно в покое в течение 1 минуты. По данным перфузионной ОЭКТ – признаков очагово-рубцового повреждения не выявлено. Достоверная преходящая ишемия миокарда ЛЖ нижней локализации.  
 Комментарий по результату исследования: рекомендовано проведение КАГ и решение вопроса о реваскуляризации ПКА

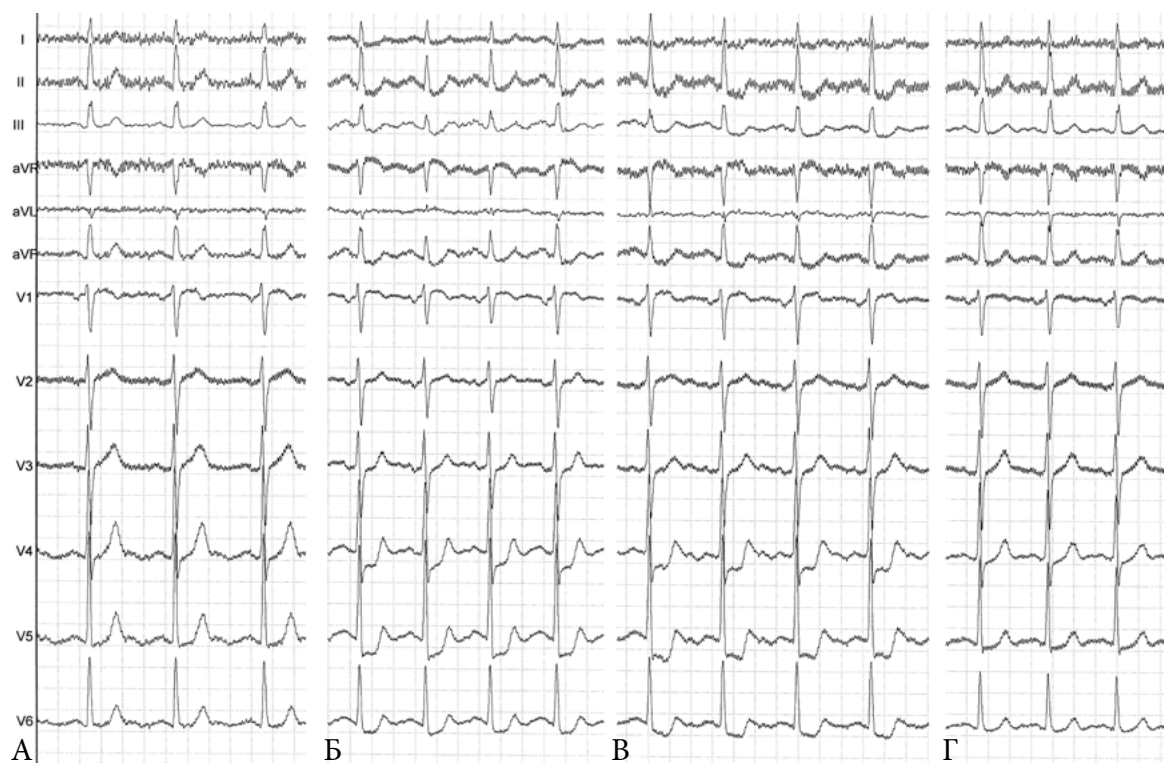


Рис. 85. Положительный результат нагрузочной пробы у пациента 66 лет с предполагаемой ИБС. Цель исследования: выявление преходящей ишемии, определение показаний к проведению КАГ. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 139/мин.

А. Исходная ЭКГ. ЧСС 76/мин. Б. 4-я минута нагрузки (2-я ступень, 50 Вт). ЧСС 95/мин. Проба прекращена в связи с депрессией ST в II, III, aVF, V4-V6 до 4.3 мм, с жалобами на давящие боли за грудиной, купированные 3 дозами изокет-спрея. В. 3-я минута восстановления, сохранение изменений на ЭКГ, в процессе купирования болевого синдрома. Д. 12-я минута отдыха, восстановление исходной ЭКГ.

По данным перфузионной ОЭКТ – очагово-рубцового повреждения миокарда ЛЖ не выявлено, выраженная (40%) преходящая ишемия передней, передне-боковой локализации.

Комментарий по результату исследования: картина характерна для поражения ствола ЛКА, пациенту требуется реваскуляризация ЛКА по жизненным показаниям





Рис. 86. Ложноположительный результат нагрузочной пробы у пациента 38 лет с предполагаемой ИБС, неполная БПНПГ. На рис. представлены данные стресс-ЭКГ. Цель исследования: выявление скрытой ишемии, определение показаний к проведению КАГ. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 155/мин.

А. Исходная ЭКГ. Б. 16-я минута нагрузки (6-я ступень, 175 Вт). ЧСС 160/мин. На высоте нагрузки – косовосходящая, горизонтальная депрессия ST в V5-V6 до 1.7 мм, без характерных жалоб. В. 2-я минута отдыха, восстановление ЭКГ. Проба интерпретирована как положительная по ЭКГ-критериям.

По данным перфузионной ОЭКТ – очагово-рубцового повреждения и преходящей ишемии миокарда ЛЖ не выявлено.

Комментарий по результату исследования: вероятность ИБС низка, КАГ не требуется, причина преходящих изменений на ЭКГ неясна

### 5.1.1.2 Фармакологические пробы

Как уже упоминалось выше, проведение фармакологических или комбинированных проб вместо физических рассматривается в следующих ситуациях:

- при наличии абсолютных или относительных противопоказаний к выполнению субмаксимальной пробы с физической нагрузкой
- при повторном получении недиагностического результата пробы с физической нагрузкой

При этом в странах Европы отмечается большой разброс в частоте использования физических и фармакологических проб при стресс-ОЭКТ. Например, в 2000-х годах частота использования физического теста, фармакологической пробы с аденозином, дипиридамолом и добутамином в странах Европейского союза составляла соответственно 43%, 25%, 28% и 4%, а в Великобритании – 19%, 65%, 9% и 11% [299]. Очевидно, что при выборе вида нагрузочной пробы в разных странах руководствуются не только рекомендациями, но и, например, учитывают позицию национальных страховых компаний. Рост доли фармакологических нагрузок, по-видимому, обусловлен не столько отказом от мнения о физической нагрузке как о золотом стандарте, сколько широким распространением в клинической практике более безопасных фармакологических агентов (в первую очередь – регаденозона), а также ростом числа пациентов, неспособных выполнить физическую нагрузку (прежде всего, вследствие ожирения и/или сопутствующих соматических заболеваний).

Основными фармакологическими агентами для проведения перфузионной ОЭКТ являются вазодилататоры: аденозин, дипиридамолом и регаденозон. Добутамин, широко используемый при стресс-ЭхоКГ, не является оптимальным для стресс-ОЭКТ. Это связано с тем, что добутамин обладает в большей мере инотропным и хронотропным эффектами, продолжительность которых составляет всего несколько минут. Эти быстрые эффекты в наилучшей мере визуализируются с помощью ЭхоКГ, позволяющей в реальном времени отслеживать изменения сократительной функции миокарда на фоне действия добутамина. В отличие от ЭхоКГ, метод перфузионной ОЭКТ основан на возможности прямой визуализации преходящей ишемии (локального абсолютного или относительного снижения миокардиального кровотока), однако при стресс-ОЭКТ нет возможности оценки сократительной функции миокарда непосредственно во время нагрузочного теста. Добутамин все же опосредованно вызывает увеличение миокардиального кровотока вследствие запуска механизмов резерва кровотока, снижения общего периферического сосудистого сопротивления при увеличении ЧСС и сократительной функции миокарда, то есть вследствие увеличения потребности сердца в кислороде. Таким образом, добутамин может вызвать “синдром обкрадывания” в стенозированных КА, однако этот эффект у добутамина выражен в существенно меньшей мере, чем при использовании вазодилататоров [295]. Также имеется ограниченная возможность

использования в качестве нагрузочной пробы чреспищеводную электростимуляцию предсердий (ЧПЭС). Ее преимуществом является максимальный контроль за ЧСС, которая возвращается к исходным значениям немедленно после прекращения стимуляции, а также отсутствие гипертонической реакции. Недостатками ЧПЭС является нефизиологичность этой пробы и дискомфорт для пациентов, связанный в основном с процессом введения электрода в пищевод. Кроме того, у части пациентов развивается тахизависимая АВ-блокада, требующая введение атропина (0.6-1.0 мл 0.1%-го раствора). В целом, несмотря на то, что использование добутамина или ЧПЭС вызывает в миокарде эффекты, схожие с физиологическими эффектами от нагрузочной пробы, их относительно низкое влияние на гемодинамику значительно ограничивает возможность их применения в сочетании с перфузионной ОЭКТ миокарда.

В противоположность физической нагрузке, пробе с добутамином и ЧПЭС, которые в буквальном смысле являются “стресс-тестом” для миокарда, вазодилататоры, наоборот, в первую очередь расширяют коронарные сосуды, улучшая кровоснабжение сердца. Это приводит к увеличению миокардиального кровотока в 3-4 раза. Это выше уровня гиперемии, достижимой при физической нагрузке (рис. 61), и связано с повышенным сопротивлением кровотоку при нагрузке, вызванным высоким субэпикардиальным давлением.

Принцип выявления преходящей ишемии с помощью вазодилататоров основан на “синдроме обкрадывания”. Вазодилататоры в основном влияют на тонус резистивных сосудов (артерий диаметром <100 мкм и артериол), расширяя их. При этом уменьшается их сопротивление кровотоку, а объем кровотока через микрососудистую сеть увеличивается в 3-4 раза. Интактные эпикардиальные артерии способны пропустить такой увеличенный объем кровотока, в то время как в бассейне стенозированной артерии увеличенному кровотоку препятствует механическая преграда. Таким образом, уже в бассейне умеренного стеноза КА прирост (резерв) миокардиального кровотока будет недостаточным (менее чем в 3-4 раза). По мере увеличения степени сужения КА прирост миокардиального кровотока снижается вплоть до его отсутствия. В случае выраженного стеноза миокардиальный кровоток на фоне пробы с вазодилататором может даже несколько уменьшиться на фоне снижения перфузионного давления и характерного при введении вазодилататоров снижения системного АД, особенно в случае отсутствия компенсаторного повышения ЧСС (например, на фоне приема  $\beta$ -блокаторов). В любом случае, происходит перераспределение кровотока в пользу интактных КА, сохранивших пропускную способность в условиях резко увеличенного кровотока на уровне резистивных сосудов, что и определяется как “синдром обкрадывания” в бассейне стенозированной КА.

Отражение этих процессов с помощью перфузионной сцинтиграфии основано на том, что перфузионные РФП распределяются в миокарде в прямой зависимости от коронарного кровотока. Таким образом, дефект перфузии по данным сцинтиграфии всегда является зоной **относительного** снижения перфузии, то есть относительно зоны с максимальным уровнем накопления РФП, принятым за 100%. При стресс-тесте этот максимальный уровень увеличивается в небольшой мере, на фоне чего визуализируются зоны абсолютного снижения кровотока (т.е. преходящей ишемии). При использовании же вазодилататоров объем кровообращения увеличивается в 3-4 раза, на фоне чего визуализируются зоны миокарда, кровоснабжаемые из артерий с недостаточным приростом кровотока (т.е. со сниженным резервом), которые также будут выглядеть на томосцинтиграммах как дефекты перфузии.

Строго говоря, преходящие “дефекты” перфузии, полученные на фоне введения вазодилататоров, являются следствием гетерогенности резерва коронарного крово-

тока, и не являются истинной преходящей ишемией. По определению, ишемия – это дисбаланс между потребностью миокарда в нутриентах и их доставкой с кровотоком. Это соответствует либо снижению доставки при неизменном или увеличенном потреблении, либо неизменной или недостаточно увеличенной доставке при увеличенном потреблении. При использовании же вазодилататоров увеличивается только доставка (в различной степени в зависимости от реакции конкретного сосуда), а потребление миокардом не увеличивается. Поэтому все фармакологические пробы с вазодилататорами фактически являются “разрешающими”, хотя на практике “разрешающей” принято считать только пробу с нитроглицерином, поскольку его эффекты отличаются от эффектов аденозина и дипиридамола.

Следует помнить, что захват миокардом большинства РФП для перфузионной ОЭКТ и ПЭТ выходит на плато уже при 2-3-кратном уровне гиперемии (см. рис. 61). Это является косвенным признаком того, что уже при таком усилении артериального кровотока его значительная часть не участвует в клеточном обмене, либо не успевая обмениваться нутриентами с кардиомиоцитами на уровне капилляров, либо вообще покидая артериальное русло через артерио-веноулярные анастомозы.

В целом, несмотря на то что вазодилататоры вызывают прогнозируемую реакцию миокардиального кровотока, не достижимую при физической нагрузке, их использование является в некоторой мере нефизиологическим, суррогатным способом выявления ишемии. Однако поскольку появление “синдрома обкрадывания” как гемодинамического феномена все же обусловлено наличием значимого стеноза эпикардиальной коронарной артерии (то есть наличием субстрата коронарной болезни сердца), в бассейне которой, в условиях падения сопротивления резистивного русла, кровотоки прирастает недостаточно (а иногда даже может снижаться), с диагностической точки зрения преходящие дефекты перфузии при стресс-ОЭКТ на фоне вазодилататоров все же считаются эквивалентом преходящей ишемии миокарда.

В ряде работ было выполнено прямое сравнение диагностической ценности ОЭКТ с пробой с физической нагрузкой и с вазодилататорами. Несмотря на различия в гемодинамических эффектах, большинство работ сходится во мнении, что эти два вида нагрузочной пробы имеют сопоставимую эффективность как в плане точности оценки площади очаговой преходящей ишемии миокарда, так и с точки зрения предсказания наличия значимых стенозов КА, требующих реваскуляризации. Однако имеются данные о том, что у одних и тех же пациентов проба с физической нагрузкой приводит к более явной визуализации ишемии по данным ПЭТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием, чем проба с дипиридамолом [300]. В целом, согласно рекомендациям по стабильной ИБС (ESC, 2013) чувствительность ОЭКТ с физической нагрузкой и вазодилататорами в диагностике КБС сопоставима и составляет 73-92% и 90-91%, специфичность – соответственно 63-87% и 75-84% [82]. В то же время надо учитывать, что выбор типа пробы обусловлен не предпочтениями врача, а в первую очередь клиническим состоянием пациента. В целом, пациенты, которые направляются на фармакологическую пробу, являются более тяжелыми, чем те, которые направляются на пробу с физической нагрузкой. По-видимому, этим обусловлена более яркая визуализация преходящей ишемии при использовании вазодилататоров у пациентов с многососудистым поражением, у которых высок процент получения недиагностического результата пробы с физической нагрузкой [301].

### *Аденозин*

Аденозин в настоящее время является наиболее часто используемым в мировой практике фармакологическим агентом для стресс-ОЭКТ миокарда. Механизм его действия обусловлен прямой вазодилатацией резистивных сосудов: аденозин связы-

вается с аденозиновыми (P1) рецепторами типа  $A_{2A}$  на мембране сосудов, что активирует аденилатциклазу (через протеин  $G_s$ ), которая катализирует образование цАМФ из АТФ. цАМФ усиливает активность кальциевого насоса, закачивающего  $Ca^{2+}$  в депо кальция. В саркоплазме снижается концентрация  $Ca^{2+}$ , происходит расслабление гладкомышечных клеток, снижается сопротивление сосуда, что приводит к значительному увеличению кровотока в артериолярном русле и снижению АД в среднем на 10 мм рт. ст. (с рефлекторным ростом ЧСС в среднем на 10 уд/мин). Аденозин расширяет только артериолы, а его влияние на эластические и емкостные сосуды незначительно. Максимальную гиперемию при внутривенном введении аденозин вызывает в дозе 140 мкг/кг/мин, дальнейшее увеличение дозы не усиливает эффект, поскольку резерв кровотока (MFR) уже реализован в полной мере. Действие аденозина кратковременно, пик гиперемии наступает в течение 1.5-2 мин после в/в введения.

Действие аденозина опосредовано не только рецепторами типа  $A_{2A}$ , но и другими подтипами пуриновых рецепторов P1, что в основном проявляется нежелательными эффектами. Воздействие аденозина на рецепторы  $A_1$ , присутствующие в СА- и АВ-узлах, обратное действию на  $A_{2A}$ -рецепторы: ингибирует аденилатциклазу, снижает концентрацию цАМФ, вызывая таким образом гиперполяризацию клеток через усиление потока ионов  $K^+$  извне, что замедляет проводимость в АВ-узле (вплоть до блокады) и снижает ЧСС. Эти эффекты чаще наблюдаются у пациентов на фоне приема  $\beta$ -блокаторов и БКК. Также  $A_1$ -рецепторы участвуют в ноцицептивной передаче, что проявляется болями в груди, которые в отсутствие характерных изменений на ЭКГ не должны трактоваться как ишемические. В целом, на фоне пробы с аденозином ишемические изменения на ЭКГ выявляются на 10-15% реже, чем при пробе с физической нагрузкой. Поэтому в случае появления характерных изменений на ЭКГ, особенно в совокупности с болью в груди, их следует трактовать как проявление синдрома обкрадывания с наличием абсолютного снижения кровотока в ишемизированных бассейнах, что чаще является признаком тяжелого поражения коронарного русла и развитием коллатералей.

Воздействие аденозина на рецепторы  $A_{2B}$ , присутствующие в бронхиолах и периферической сосудистой сети, может привести к бронхоспазму (это также касается рецепторов  $A_3$ ) и периферической вазодилатации, проявляющейся головной болью, головокружением, покраснением лица, тошнотой.

Механизм действия аденозина и его побочные эффекты определяют противопоказания к данной пробе и требуют тщательных мер по подготовке к данной пробе и управлению ее течением.

*Абсолютные противопоказания к проведению пробы с аденозином (ASNC 2016):*

- бронхообструктивный синдром (ХОБЛ) с наличием хрипов, или наличие реактивных заболеваний дыхательных путей в анамнезе
- АВ-блокада 2/3 степени без функционирующего пейсмейкера
- синдром слабости синусового узла или симптоматичная брадикардия без функционирующего пейсмейкера
- САД <90 мм рт. ст., пациенты с риском гипотонической реакции на фоне пробы (с дисфункцией ВНС, гиповолемией, стенозом ствола ЛКА, клапанным стенозом, перикардитом или наличием выпота в полости перикарда, стенозом сонных артерий с цереброваскулярной недостаточностью)
- неконтролируемая артериальная гипертензия (САД >200 мм рт. ст. или ДАД > 110 мм рт. ст.)
- прием дипиридамола или дипиридамол-содержащих препаратов менее чем за 48 часов до пробы (дипиридамол усиливает и продлевает действие аденозина)

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

- выявленная ранее индивидуальная гиперчувствительность к аденозину
- нестабильная стенокардия, ОКС, ОИМ сроком до 2-4 дней.

*Относительные противопоказания к проведению пробы с физической нагрузкой (ASNC 2016):*

- синусовая брадикардия (ЧСС < 40 уд/мин)
- АВ-блокада 2 степени, тип Мобитц 1
- аортальный стеноз тяжелой степени
- судорожный синдром. В случае возникновения припадка при введении аденозина применение аминофиллина в качестве антидота не рекомендуется.

*Подготовка пациента к пробе с аденозином*

- запрос и анализ данных следующих исследований: оценка функции внешнего дыхания давностью до 3 мес. (исключение ХОБЛ), у пожилых пациентов – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий давностью до 1 года.
- исключение кофеин-содержащих продуктов (шоколад, бананы, орехи), напитков (кофе, чай, кола, энергетики), препаратов (цитрамон, солпадеин и ряд других комбинированных анальгетиков) за 12 часа до пробы. Это важно, поскольку кофеин является конкурентным антагонистом аденозиновых рецепторов и препятствует вазодилатации при введении аденозина.
- исключение приема пищи за 3 часа до исследования

*Выполнение пробы с аденозином с последующей ОЭКТ миокарда*

- требуется два катетера, один подключен к инфузомату с аденозином, второй для инъекции РФП
- мониторинг ЭКГ и АД – как при пробе с физической нагрузкой
- аденозин вводится в дозе 140 мкг/кг/мин в течение 6 минут. В конце 3 минуты вводится РФП. У пациентов с высоким предполагаемым риском осложнений (пограничная гипотензия, контролируемая бронхиальная астма) можно начать с меньшей дозы (70-110 мкг/кг/мин) в течение 1 минуты, далее увеличить до 140 мкг/кг/мин, через 1 минуту ввести РФП.
- возможно выполнение этой процедуры во время постоянной физической нагрузки, например, при одновременном педалировании на ВЭМ мощностью 25-50 Вт (**комбинированная** нагрузочная проба). Более высокая диагностическая эффективность такого подхода не доказана [302], однако считается, он позволяет снизить частоту нежелательных эффектов, связанных с периферической вазодилатацией, кроме того, на фоне физической нагрузки уменьшается падение АД. При этом качество изображений может быть более высоким за счет меньшего накопления РФП в печени. Комбинированная нагрузка не рекомендуется у пациентов с БЛНПГ, WPW-синдромом.

*Показания к преждевременному прекращению пробы с аденозином*

1. Выраженная гипотензия (САД < 80 мм рт. ст.)
2. Развитие симптоматической стойкой АВ-блокады 2/3 степени;
3. Развитие других выраженных нарушений ритма сердца;
4. Развитие чувства удушья, появление хрипов;
5. Выраженная боль в грудной клетке с депрессией сегмента ST  $\geq$  2 мм
6. Признаки нарушения периферической перфузии (цианоз, бледность, похолодание кожи);

7. Технические сложности, не позволяющие мониторировать ЧСС и/или АД;
8. Настойчивое желание пациента прекратить пробу.

В большинстве случаев побочные эффекты от введения аденозина быстро проходят, поскольку время действия аденозина составляет всего около 10 с. Однако в случае появления приведенных выше признаков (пункты 1-6) следует прекратить введение аденозина, ввести РФП, и еще через минуту – ввести 50-250 мг аминофиллина (он является антагонистом аденозиновых рецепторов и быстро блокирует действие аденозина). У некоторых пациентов болевые ощущения в груди могут сохраняться даже после введения аминофиллина, что скорее всего уже связано с ишемией миокарда. В этом случае после окончания введения аминофиллина следует принять препарат нитроглицерина (но не наоборот: нитроглицерин на фоне действия аденозина может вызвать выраженную гипотонию).

#### *Натрия аденозинтрифосфат*

Следует подчеркнуть, что изложенное выше применимо к оригинальному аденозину, который в США и странах Европы разрешен FDA к применению в качестве агента для нагрузочных проб. В России основным показанием к применению аденозина является купирование пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, и данным препаратом располагают только неотложные отделения, в свободной продаже в аптечной сети он отсутствует. В этой ситуации нами используется натрия аденозинтрифосфат (АТФ), выпускаемый в ампулах по 1 мл раствора по 10 мг/мл. Согласно инструкции натрия АТФ применяется по другим показаниям – как периферический вазодилататор при мышечной дистрофии и облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей. Применение АТФ в качестве стресс-агента в инструкции не указано. Однако по нашим данным, в условиях отсутствия аденозина, АТФ может применяться в качестве коронарного вазодилататора для перфузионной стресс-ОЭКТ миокарда [303].

АТФ является прекурсором аденозина, что влияет на его фармакокинетику. Время полужизни аденозина в плазме крови составляет 2 с, в то время как у АТФ этот параметр составляет 20 с, после чего он быстро превращается в АДФ, затем в АМФ и, наконец, в аденозин. Это означает, что при введении АТФ обеспечивается более высокая концентрация аденозина в коронарном русле, поскольку аденозин в составе АТФ “доживает” в пути от венозного русла к артериальному, в то время как значительная часть инфузионного аденозина распадается в течение первых секунд после введения. С другой стороны, собственно степень вазодилатации при введении АТФ варьирует у разных пациентов в большей мере, чем при введении аденозина, поскольку она будет зависеть от индивидуальной скорости распада АТФ в крови и кинетики высвобождения аденозина. При этом АТФ сам является агонистом аденозиновых рецепторов и суммирует свой эффект с эффектом своего метаболита аденозина, в результате чего начальный вазодилатирующий эффект АТФ оказывается несколько более высоким, чем у аденозина. Однако поддержание этого эффекта в условиях инфузионного введения АТФ осуществляется уже в основном постоянно поддерживаемой концентрацией собственно аденозина [304].

Казалось бы, различия в кинетике аденозина и АТФ не столь значимы, и все же они приводят к тому, что для достижения максимальной вазодилатации АТФ приходится вводить в несколько более высокой дозе, чем аденозин (160 мкг/кг/мин против 140 мкг/кг/мин), в течение более короткого времени (5 мин против 6 мин, в обоих случаях РФП вводят в конце 3 минуты инфузии), а наступление максимальной вазодилатации и ее прекращение у АТФ отсрочено примерно на 20 с по сравнению с аденозином. При этом



было показано, что у одних и тех пациентов площадь преходящих дефектов перфузии при пробе с АТФ в среднем на 2.3 ед. % ниже, чем при пробе с аденозином ( $14.9 \pm 7.8\%$  против  $18.5 \pm 9.9\%$ , соответственно,  $p=0.013$ ) [305]. В целом это не должно существенно влиять на интерпретацию изображений в терминах “норма-патология”, однако в частных случаях может привести к небольшой недооценке площади ишемии при использовании АТФ [305]. Спектр и частота побочных эффектов АТФ значимо не отличаются от таковых у аденозина. По-видимому, одним из ключевых преимуществ практического использования АТФ для стресс-ОЭКТ в отечественной практике является его низкая стоимость и доступность в продаже.

Наш собственный опыт включает рутинное использование АТФ в качестве нагрузочного фармакологического агента в течение 10 лет (патент РФ № 2502461) [306]. По нашим данным, интерпретация результатов перфузионной ОЭКТ миокарда с нагрузочной пробой с АТФ практически не отличается от исследования с физической нагрузкой. Введение АТФ в большинстве случаев не вызывает значимого прироста ЧСС, и изменения на ЭКГ оцениваются в условиях нормотонии и ЧСС в пределах 90-110/мин, что облегчает интерпретацию динамики сегмента ST (рис. 206). Большинство ожидаемых побочных эффектов можно предупредить, выполняя тщательный отбор пациентов на этот вид нагрузочной пробы. Несмотря на указанные выше ограничения, использование натрия АТФ в функциональной радионуклидной диагностике представляется вполне оправданным, поскольку позволяет провести оценку ишемии миокарда у пациентов, неспособных выполнить физическую нагрузку на требуемом уровне.

### *Регаденозон*

Достаточно высокая частота побочных эффектов при использовании аденозина, хотя и преходящих, но доставляющих неудобства пациенту, привела к поискам аналогов аденозина, более селективных к рецепторам  $A_{2A}$  и с меньшей аффинностью к рецепторам  $A_1$ ,  $A_{2B}$  и  $A_3$ , опосредующих нежелательные эффекты этой пробы. Экспериментальные препараты ATL-146e и MRE-0470 (биноденозон) обладают высокой селективностью и аффинностью к рецепторам  $A_{2A}$ , однако они по состоянию на 2018 год все еще не одобрены FDA. Регаденозон, при меньшей селективности (его аффинность к  $A_1$  в 10 раз меньше, чем к  $A_{2A}$ ), имеет лучший профиль безопасности, что позволило ему получить разрешение FDA и постепенно интегрироваться в клиническую практику. Подготовка и противопоказания к применению регаденозона совпадают с таковыми для аденозина.

Фармакокинетика регаденозона несколько отличается от таковой у аденозина: максимальная вазодилатация достигается через 10-60 с и длится около 5 минут. В отличие от аденозина, вводимая доза регаденозона не зависит от массы тела и составляет 0.4 мг препарата в 5 мл физ-раствора, которые вводятся в течение 10 с через катетер или иглу шприца. Незамедлительно за этим вводится 5 мл физ-раствора для промывки, через 10-20 с через эту же иглу вводится РФП, после чего рекомендуется ввести еще 5 мл физ-раствора. В результате длительность пробы составляет всего 2-3 минуты.

Сравнение диагностической эффективности и безопасности регаденозона в сравнении с аденозином и физической нагрузкой проводилось в исследованиях ADVANCE (2007, 2008) и Brinkert et al. (2014) [307, 308]. Спектр побочных эффектов регаденозона был таким же, как у аденозина, однако их частота и интенсивность при использовании регаденозона была достоверно ниже. При этом отмечалась несколько более высокая продолжительность симптомов после прекращения введения регаденозона, что связано с его более продолжительным действием. В целом, использование регаденозона было признано более комфортным для пациента, чем аденозина. Поскольку одним из противопоказаний к использованию аденозина является наличие ХОБЛ, необходимо

было решить вопрос о применении регаденозона у этих пациентов. По данным исследований RegCOPD (2008) и Leaker et al. (2008), включавших пациентов с умеренной и тяжелой, но клинически стабильной ХОБЛ, применение регаденозона у них было признано безопасным, поскольку не вызывало достоверного падения FEV1 [309, 310]. Однако в рекомендациях ASNC (2016) ХОБЛ все-таки осталась в списке абсолютных противопоказаний к выполнению пробы с регаденозоном.

Результаты исследования EXERRT показали целесообразность использования регаденозона незамедлительно после нагрузочной пробы, давшей недиагностический результат с подозрением на недооценку ишемии [311]. Этот подход представляется близким к оптимальному решению в рутинной клинической практике: он позволяет выполнить адекватный нагрузочный тест за одно посещение клиники у пациентов, которые в противном случае были бы вынуждены выполнять ту или иную нагрузочную пробу повторно в другой день. В целом, сочетание достоинств регаденозона привело к тому, что в последние годы в странах Европы доля его использования в структуре нагрузочных проб неуклонно растет, достигая к настоящему времени 15-20%, несмотря на то, что его стоимость в 3 раза выше, чем у оригинального аденозина, и в 30 раз выше, чем у дипиридамола [312]. К сожалению, регаденозон по состоянию на 2020 год все еще не зарегистрирован в РФ.

#### *Дипиридамола*

Дипиридамола (курантил, персантин) – непрямой вазодилататор, угнетает обратный захват аденозина кардиомиоцитами, эндотелиоцитами и эритроцитами, а также ингибирует аденозиндезаминазу, разрушающую аденозин, и таким образом повышает его концентрацию в крови. За счет непрямого действия дипиридамола имеет более длительный, менее прогнозируемый и менее контролируемый вазодилатирующий эффект. Гиперемия при введении дипиридамола длится около 1 часа (пик наступает через 6.5 минут, время полувыведения – 30-45 минут). Дипиридамола вводится в дозе 0.56 мг/кг в течение 4 минут, еще через 3-5 минут вводится РФП. Имеет меньшую частоту побочных эффектов, чем аденозин (боль в груди – 20%, головная боль – 12%, головокружения – 12%), редко вызывает АВ-блокаду (2%), однако несколько чаще требует введения аминофиллина, поскольку нежелательные эффекты сохраняются в течение 15-25 минут после прекращения введения дипиридамола.

#### *Нитроглицерин*

Несмотря на то, что нитроглицерин не указан в качестве агента для проведения фармакологических проб в зарубежных рекомендациях, нами накоплен определенный опыт выполнения таких исследований [313]. В отличие от других вазодилататоров, препараты нитроглицерина (НТГ) прямо повышают содержание в крови оксида азота (NO), который активирует гуанилатциклазу – фермент, обеспечивающий синтез цГМФ, который участвует в регуляции фракции свободного внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>. Нитроглицерин вызывает системное расслабление гладкомышечных клеток сосудов, причем в данном случае венодилатация преобладает над дилатацией артериол. Венодилатация вызывает депонирование крови в крупных емкостных сосудах, что уменьшает венозный возврат и преднагрузку на сердце (этот эффект у НТГ выше, чем у аденозина), при этом снижается конечно-диастолическое давление в желудочках. Это может привести к негативному эффекту в виде уменьшения коронарного перфузионного давления и доставки кислорода в миокард. В отсутствие застойной сердечной недостаточности вызванное нитроглицерином уменьшение преднагрузки может снизить сердечный выброс. Однако одновременная дилатация периферических артериол, в свою очередь, снижает

и постнагрузку на сердце (примерно на том же уровне, что и аденозин). Это приводит к уменьшению и конечно-систолического давления, и в конечном итоге значительно снижает потребность миокарда в кислороде.

Такое многофакторное влияние НТГ на коронарные артерии, включающее также устранение спазма и антиагрегантное действие, приводит к общему антиишемическому эффекту НТГ, более выраженному в субэндокардиальных сплетениях сосудов, испытывающих, как правило, наиболее раннюю и тяжелую ишемию. На уровне макродинамики это приводит к снижению повышенного АД и улучшению сердечного выброса желудочков при сердечной недостаточности, в целом улучшается состояние сердечно-сосудистой системы. Именно по этой причине проба с НТГ отнесена к “разрешающей”, в противовес пробе с другими вазодилататорами, которые не уменьшают потребность миокарда в кислороде.

Особенности действия НТГ приводят к тому, что при выполнении перфузионной ОЭКТ миокарда с НТГ, как правило, визуализируется не ухудшение, а улучшение перфузии миокарда по сравнению с картиной “в покое” (то есть без НТГ). Таким образом, перфузионная ОЭКТ с НТГ в первую очередь предназначена для выявления жизнеспособного (то есть имеющего ресурс к восстановлению сократимости после успешного вмешательства) миокарда, который определяется как зона улучшения перфузии (а нередко – и сократимости) на фоне приема НТГ даже при наличии крупноочагово-рубцового повреждения миокарда (рис. 87).

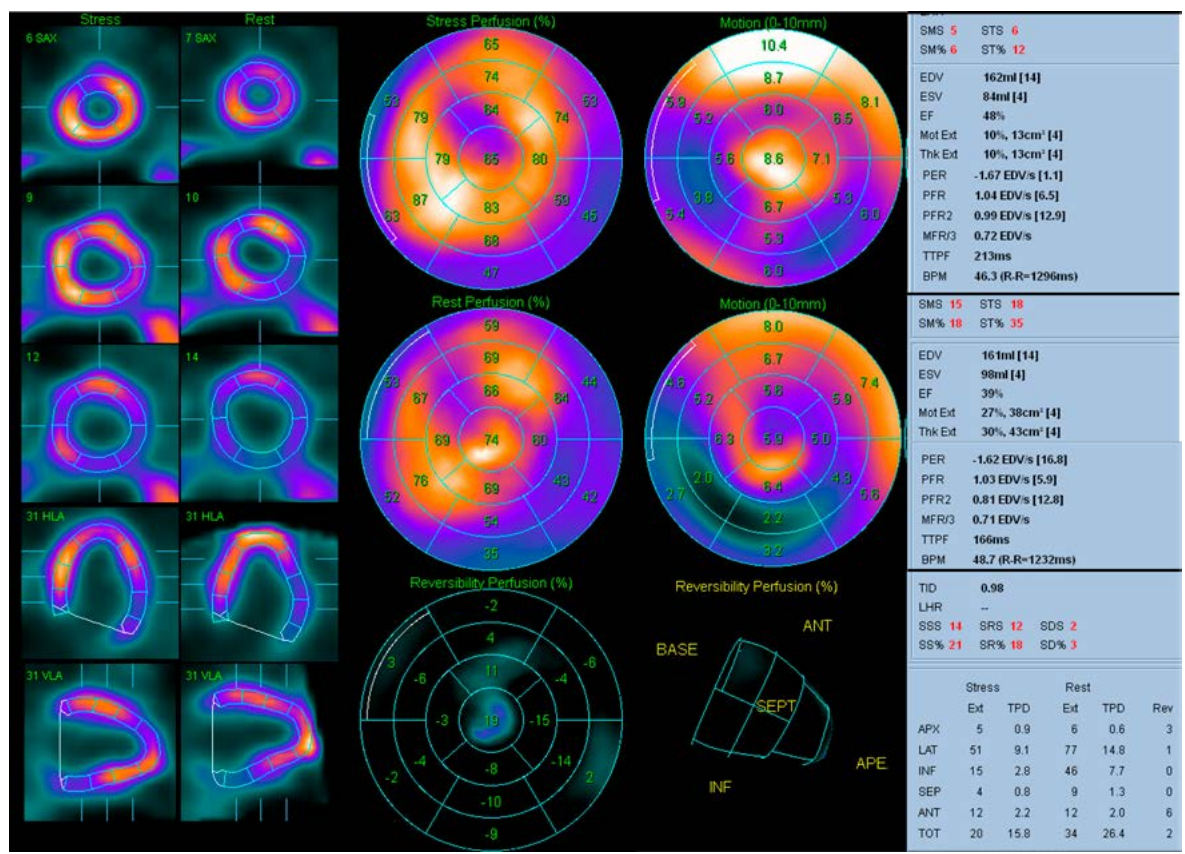


Рис. 87. Пример данных С-ОЭКТ у пациентки с крупноочагово-рубцовым повреждением миокарда и расширением полости ЛЖ. На фоне пробы с нитроглицерином отмечается значительное улучшение перфузии перифокальной зоны ПИКС, что указывает на истинный размер рубцовой зоны, локализованной лишь в базальных и частично средних сегментах нижней и нижне-боковой локализации. Кроме того, отмечается улучшение глобальной сократимости миокарда ЛЖ (в покое КДО 161 мл, КСО 98 мл, ФВ 39%, после пробы с нитроглицерином – КДО 162 мл, КСО 84 мл, ФВ 48%). Вероятно, реваскуляризация у данной пациентки целесообразна, так как есть резерв увеличения ФВ и улучшения прогноза

В организме человека NO образуется из аргинина в результате реакции, катализируемой NO-синтазой (NOS). Альтернативный путь образования NO возможен при метаболизме НТГ микросомальными ферментными системами гладкомышечных клеток. При этом достаточное образование NO по этому пути оказывается возможным лишь в сосудах диаметром более 200 мкм в диаметре. В результате важным свойством НТГ становится его не столь выраженное (по сравнению с аденозином, дипириламолем или, к примеру, нитропруссидом натрия) влияние на коронарные артериолы. С одной стороны, это обуславливает отсутствие прироста коронарного кровотока в ответ на введение нитроглицерина у пациентов с микрососудистой стенокардией. С другой стороны, это обуславливает минимальный эффект “синдрома обкрадывания” при использовании НТГ. Исключение составляют пациенты с многососудистым поражением, хроническими окклюзиями и развитыми коллатеральными (2-3 степень по классификации Rentrop), у которых прием НТГ вызывает выраженное расширение коллатералей и перераспределение кровотока в пользу бассейна окклюзированной артерии (реципиента) и, как следствие, провоцирует ишемию (обкрадывание) в бассейне артерии-донора [314], что также четко визуализируется при перфузионной ОЭКТ миокарда (рис. 88) [315]. При этом у пациентов с однососудистым поражением и менее развитыми коллатеральными такого эффекта на них НТГ не отмечается [316].

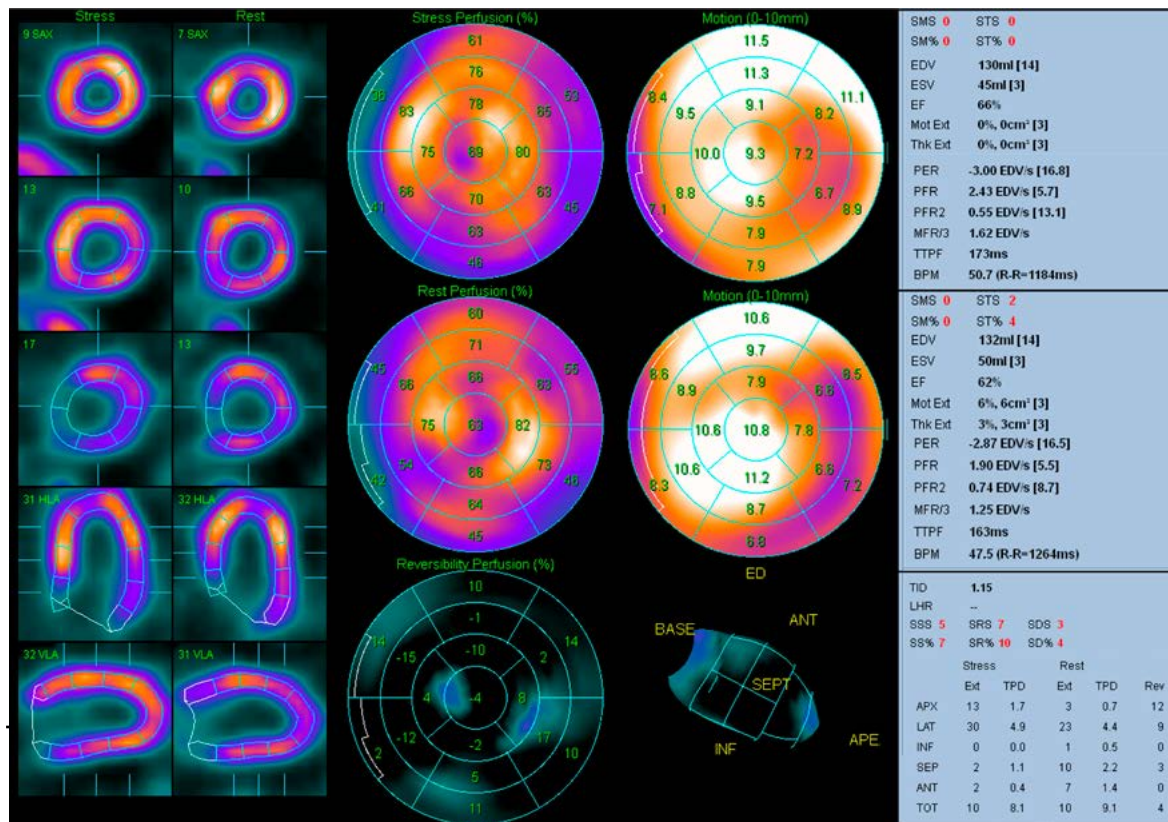


Рис. 88. Пример данных С-ОЭКТ у пациента с тяжелым трехсосудистым атеросклеротическим повреждением КА и мелкоочагово-рубцовым поражением миокарда ЛЖ. На фоне пробы с нитроглицерином отмечается выраженное перераспределение накопления РФП: ухудшение перфузии боковых, нижних, верхушечных сегментов сопровождается улучшением перфузии перегородочных и передних сегментов ЛЖ. Целесообразность КШ у данного пациента должна быть обоснована с учетом того, что по данным ОЭКТ миокарда у него имеются признаки значительного и достаточного развития коллатералей, адекватно регулирующих кровоснабжение миокарда в бассейнах пораженных КА, также принимая во внимание отсутствие значимого расширения полости ЛЖ и сохранную ФВ (в покое: КДО 132 мл, КСО 50 мл, ФВ 62%, после пробы с нитроглицерином – КДО 130 мл, КСО 45 мл, ФВ 66%, гипокинез ограничен зоной интрамуральной ПИКС ниже-боковой локализации)



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Для выполнения пробы с нитроглицерином описано использование сублингвальной формы НТГ или нитроспрея [313, 315]. В обоих случаях РФП вводят через 4-5 минут после приема препарата. При ЭКГ-мониторинге у 80% пациентов с ХИБС и ХСН на фоне приема НТГ в форме нитроспрея отмечается улучшение формы исходно измененной ЭКГ, что трактуется как положительный результат пробы [313]. У 10% пациентов при этом отмечаются такие нежелательные эффекты, как гипотония, головная боль, головокружение, общая слабость, купирующиеся самостоятельно в течение 3-5 минут.

Таким образом, ОЭКТ миокарда в покое и при пробе с НТГ позволяет оценить вклад коллатералей, установить наличие и объем жизнеспособного миокарда в зоне окклюзированной или субтотально стенозированной КА (в том числе при ХТО и предполагаемом крупноочаговом ПИКС), обосновать наличие “синдрома обкрадывания” при приеме препаратов нитроглицерина. Следует подчеркнуть, что эта проба может быть полезной только у определенной группы пациентов с многососудистым поражением, ХСН с сохранной и в особенности со сниженной систолической функцией, с абсолютными противопоказаниями к выполнению пробы с физической нагрузкой и другими вазодилататорами. По-видимому, узкий спектр целесообразного применения этой пробы обуславливает ее крайне редкое использование в радиологической практике в настоящее время.

### 5.1.2 Протоколы введения РФП и временные интервалы исследования

#### Введение РФП

Растворы РФП для инъекций готовят в соответствии с инструкциями к препаратам. Протоколы инъекций приведены в табл. 17.

Табл. 17. Протоколы инъекций и сроков исследования

| РФП                                       | <sup>201</sup> Tl-хлорид   | <sup>99m</sup> Tc-МИБИ   | <sup>99m</sup> Tc-тетрофосмин                      |
|---|--|--|--|
| Форма выпуска                             | Стерильные герметичные флаконы с бесцветным раствором РФП  | Стерильные герметичные флаконы с составным нерадиоактивным лиофилизатом (комплексообразователь и вспомогательные химические вещества)                              |  |
|   |  | Элюат из генератора <sup>99m</sup> Tc  |  |
| Приготовление                             | Готов к применению   | Элюат <sup>99m</sup> Tc смешивается с лиофилизатом и готовится на водяной бане непосредственно перед исследованием, согласно инструкции производителя <sup>1</sup> | Элюат <sup>99m</sup> Tc смешивается с лиофилизатом |
| Способ введения                           | в/в болюсно с промывкой физ-раствором. Установка катетера: рекомендуется при исследовании в покое, крайне желательно при исследовании с нагрузкой. |  |  |
| Вводимая активность <sup>3</sup>          | Нагрузка-перераспределение: 74 МБк (2 мКи) <sup>2</sup>  | Однодневный протокол:<br>Покой: 222-370 МБк (6-10 мКи) <sup>4</sup><br>Нагрузка: 555-925 МБк (15-25 мКи)   |  |
|   | Реинъекция: 37 МБк (1 мКи)   | Двухдневный протокол:<br>Покой: 370 МБк (10 мКи)<br>Нагрузка: 370 МБк (10 мКи)   |  |
| Время между введением РФП и визуализацией | Нагрузка и реинъекция: через 5-10 мин, завершить запись до 30 мин.<br>Перераспределение: 3-4 часа. Отсроченные: 24 часа.                           | Покой: 30-60 мин<br>Нагрузка: (15?)30-45 мин   | 15-30 мин  |

<sup>1</sup> Согласно инструкции к препарату Технетрил (которая является переводом инструкции к препарату Cardiolite зарубежного производства), во флакон с лиофилизатом вводится 3 мл элюата из генератора <sup>99m</sup>Tc. При этом готовый препарат используется для исследования 5 пациентов, то есть активность элюата должна составлять 50 мКи (если активность элюата выше, то необходимо взять его меньший объем и развести физраствором до 3 мл). Однако это означает, что каждому пациенту вводится всего 0.6 мл препарата, что приводит к погрешностям при наборе в шприц, при этом значительная часть препарата (10-15%) остается в игле. Наш опыт показывает, что допустимо использовать 5 мл элюата на 1 флакон, при этом пациенту вводится раствор объемом 1 мл, и при достаточном нагревании препарата (согласно инструкции по приготовлению РФП) качество изображений не снижается.

<sup>2</sup> указанные значения в МБк приняты из удобства, т.к. они соответствуют целым значениям активности изотопа в милликюри (мКи) – единицах измерения в отечественных дозкалибраторах (1 мКи=37 МБк)

<sup>3</sup> указанные значения активности являются рекомендуемыми для взрослого пациента массой 70-80 кг. Допускается пропорциональное изменение вводимой активности при массе пациента >100 кг и меньше <50 кг.

<sup>4</sup> В зарубежных рекомендациях, как правило, указываются более высокие активности: <sup>201</sup>Tl – до 111 МБк, <sup>99m</sup>Tc-МИБИ при двухдневном протоколе – до 900 МБк на одно исследование, при однодневном – 400-500 МБк при первом введении, 1200-1500 МБк при втором введении. Значения активности, указанные в таблице, характерны для отечественной практики и варьируют в различных радионуклидных лабораториях страны. Величина вводимой активности является компромиссом между приемлемой лучевой нагрузкой и статистикой счета, от которой напрямую зависит диагностическое качество сцинтиграмм. Статистика счета может быть увеличена также увеличением времени исследования, однако при этом возрастает вероятность артефактов из-за движения пациента, а также снижается пропускная способность гамма-томографа. В тоже время увеличение вводимой активности (в рамках допустимой лучевой нагрузки) позволяет снизить риск недиагностических результатов (например, из-за особенностей метаболизма пациента, при тяжелых нарушениях перфузии, при подкожном введении части РФП). Окончательный выбор вводимых активностей (в приведенном диапазоне значений) должен оставаться решением штата конкретной лаборатории, исходя из ее материального обеспечения (активность поставляемого генератора технеция, тип гамма-томографа), контингента и потока пациентов.

### **Временные интервалы исследования с <sup>201</sup>Tl-хлоридом**

Основной протокол исследования с <sup>201</sup>Tl-хлоридом включает нагрузочную пробу с введением РФП, и последующую двукратную запись сцинтиграфических изображений: через 5 минут (нагрузочные изображения), и через 3-4 часа (визуализация перераспределения). В случае выявления крупных дефектов перфузии на сцинтиграммах после нагрузки и перераспределения, а также при других состояниях, сопровождающихся замедленным перераспределением, рекомендуется выполнить повторную инъекцию <sup>201</sup>Tl-хлорида (реинъекцию) через 60 минут после второй записи сцинтиграмм и снова выполнить запись сцинтиграмм. С целью дифференциации ишемии, рубцового повреждения и гибернированного миокарда регистрируют также отсроченные сцинтиграммы (через 24 часа). Таким образом, в зависимости от клинических задач возможно выполнение различных протоколов сцинтиграфии миокарда с <sup>201</sup>Tl:

- покой и 4-часовое перераспределение,
- нагрузка и 4-часовое перераспределение,
- нагрузка и позднее (8- или 24-часовое) перераспределение,
- нагрузка, 4-часовое перераспределение и повторная инъекция <sup>201</sup>Tl,
- нагрузка, реинъекция <sup>201</sup>Tl, 4- или 24-часовое перераспределение.

Наиболее информативными и чаще всего используемыми из них являются второй и четвертый варианты.

### **Временные интервалы исследования с РФП на основе <sup>99m</sup>Tc**

Основной протокол исследования с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ и <sup>99m</sup>Tc-тетрофосмином проводится в два этапа – в покое и после нагрузочной пробы. Эти этапы предпочтительней



выполнять в разные дни (двухдневный протокол). Выполнение двух инъекций в один день возможно, но нежелательно, поскольку в этом случае, во избежание суммации изображений, активность второй инъекции должна с большим запасом перекрывать первую. Эта задача, как правило, не имеет оптимального решения, поскольку, по нашим данным, через 2 часа после первой инъекции остаточный уровень активности  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в миокарде составляет не менее 30-40% от исходного уровня (при записи пациента через 30 минут после инъекции). Чтобы перекрыть остаточную активность РФП в миокарде, обычно на 15-20% снижают активность первой инъекции и увеличивают активность второй инъекции в 2.5-3 раза, при этом желательно проводить второй этап не ранее чем через 2 часа после первого введения. Таким образом, однодневный протокол приводит к перерасходу РФП, увеличению лучевой нагрузки и более высокой частоте ложноотрицательных результатов при недостаточно строгом соблюдении принципа перекрывания активности. При двухдневном протоколе эффективная доза составит порядка 6.2 мЗв (при активности 370 + 370 МБк), при однодневном – порядка 8.7 мЗв (296 + 740 МБк).

Последовательность и сроки этапов исследования могут варьировать. Так, у пациентов с низким риском заболеваний сердца рекомендуется сначала выполнять визуализацию после нагрузочной пробы, поскольку при ее нормальных результатах исследование в покое можно не проводить. С другой стороны, у пациентов без сопутствующей документации, а также у пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, следует начинать с исследования в покое, и по его результатам принимать решение о целесообразности второго этапа.

Важно соблюдать рекомендуемые сроки исследования после введения. При визуализации с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в покое раньше 30 минут отмечается недостаточное вымывание препарата из печени, также возможно высокоинтенсивное накопление РФП в желчном пузыре, желудке и кишечнике. В эпоху планарных гамма-камер существовала рекомендация о приеме жирной пищи (молоко, йогурт, сметана и т.п.) после введения РФП. Это, во-первых, стимулирует работу желчного пузыря и выброс желчи с уменьшением интенсивности его свечения, во-вторых, наполняет желудок и оттягивает его вниз, отделяя поддиафрагмальную активность от изображения миокарда. В настоящее время при обработке томосцинтиграфических изображений это не создает больших проблем – накопление в желчном пузыре не влияет на изображения миокарда, а накопление в желудке, поперечной ободочной кишке, печени или петлях тонкой кишки, прилежащих к диафрагме, практически всегда можно отделить от накопления РФП в нижней стенке миокарда с помощью ручного оконтуривания ЛЖ (рис. 93). Как правило, через 45-60 минут после инъекции экстракардиальная активность при исследовании с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ минимальна. Увеличение сроков укладки в еще большей мере выделяет миокард на фоне окружающих органов (особенно на этапе после нагрузочной пробы, поскольку уровень метаболизма при этом выше, чем в покое), однако при этом уменьшается общая активность РФП и снижается интенсивность счета в миокарде, что нежелательно. Более того, учитывая, что перераспределение  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в миокарде все же имеет место (на уровне 10-15%), существует мнение о возможности более ранней укладки пациента (до 20 мин) после нагрузочной пробы, при этом визуализация переходящей ишемии может быть более достоверной [137]. При этом, судя по всему, достаточное для качественного выполнения исследования соотношение сигнал/шум при исследовании с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ достигается уже на 10 минуте после введения РФП (рис. 89). Возможно, это является достаточным основанием для того, чтобы выполнять визуализацию с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в более ранние сроки после нагрузки (например, через 15 минут), однако этот подход отражен только в рекомендациях SNMMI/ASNC [317].

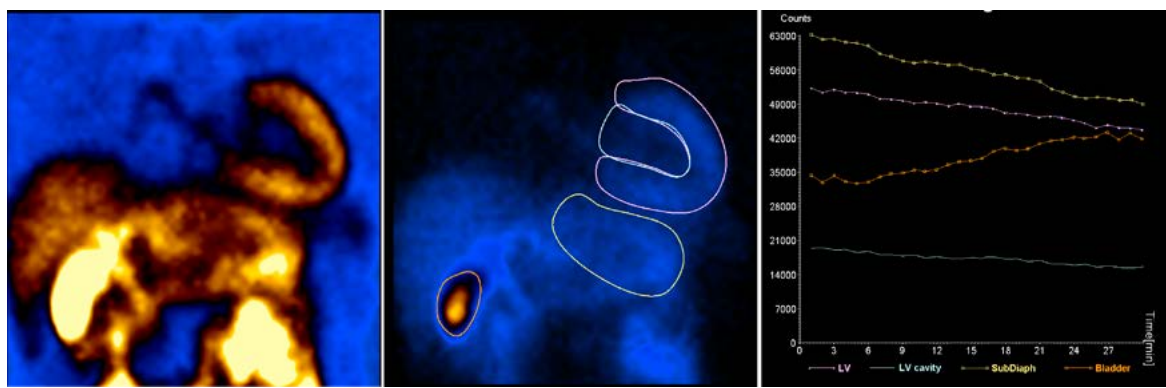


Рис. 89. Изображения и график активности  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в стенке ЛЖ, полости ЛЖ, поддиафрагмальной зоне и желчном пузыре при записи динамического изображения в течение 30 минут после введения РФП. Соотношение интенсивностей сигнала от ЛЖ, полости ЛЖ и поддиафрагмальной зоны остается практически неизменным с первых минут после инъекции

### 5.1.3 Протокол сбора данных

#### Планарный режим

Плоскостная скintiграфия миокарда в настоящее время практически вытеснена томографическими исследованиями. Тем не менее, планарный режим до сих пор целесообразен при исследовании с  $^{201}\text{Tl}$ -хлоридом в силу его низкой статистики счета, затрудняющей получение качественных результатов при ОЭКТ.

Плоскостную скintiграфию миокарда проводят с учетом формы и анатомического положения сердца в грудной клетке в трех стандартных проекциях: передней, левой передней косой (для лучшей визуализации перегородки, обычно  $45^\circ$ ) и левой боковой  $90^\circ$ , регистрируя в каждой из них не менее 500 тыс. импульсов.

#### Томографический (ОЭКТ) и ЭКГ-синхронизированный (С-ОЭКТ) режим

В томографическом режиме (ОЭКТ) детекторы эмиссионного томографа вращаются вокруг пациента согласно предварительно заданным параметрам. Эти параметры должны быть сохранены в стандартном протоколе исследования, однако они могут в известных пределах варьировать у разных пациентов, в зависимости от задач исследования, введенной активности, типа оборудования и многих других факторов. Выбор этих параметров является решением врача-радиолога, непосредственно проводящего исследование. В таблице приведены основные методики настройки гамма-томографа для перфузионной ОЭКТ миокарда, с указанием, какая из методик является стандартной, минимальной (возможной, но нежелательной), дополнительной (необязательной) и предпочтительной (необязательной, но желательной). Минимальный режим учитывает использование гамма-камер и томографов прошлых поколений, все еще работающих в радионуклидных отделениях в России, и означает, что выполнение перфузионной ОЭКТ миокарда в минимальном режиме возможно, но как минимум неоптимально с точки зрения продолжительности исследования и/или диагностического качества. Предпочтительный режим актуален для оборудования современных (не старше 5-7 лет), наиболее распространенных моделей (двухдетекторные ОЭКТ-приборы с КТ-подсистемой), и он позволяет максимально использовать возможности метода при оптимальной длительности исследования. В целом, оптимальным и наиболее часто используемым режимом записи при исследовании миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в настоящее время является ОЭКТ с КТ-коррекцией поглощения и с ЭКГ-синхронизацией на обоих этапах исследования (в покое и после нагрузки). На рис. 90 приведено положение пациента и стартовая позиция детекторов при выполнении перфузионной С-ОЭКТ миокарда.

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Табл. 18. Основные параметры томографа для проведения перфузионной ОЭКТ миокарда.

| Параметр  | <sup>201</sup> Tl  | <sup>99m</sup> Tc     | Методика         |
|---|--|-----------------------|------------------|
| Кристалл  | NaI (йодид натрия)   |                       | Стандартная      |
|   | CZT (теллурид цинка-кадмия)  |                       | Дополнительная   |
| Коллиматоры   | LEGP <sup>1</sup>  | LEHR                  | Стандартная      |
| Кол-во детекторов   | 1  |                       | Минимальная      |
|   | 2  |                       | Стандартная      |
|   | 3  |                       | Дополнительная   |
| Угол вращения   | 180°, от 45° RAO до 45° LPO<br>(для 1- и 2-детекторных томографов)                       |                       | Стандартная      |
|   | 360° (для 3-детекторных камер)   |                       | Дополнительная   |
| Тип вращения  | пошаговый  |                       | Стандартная      |
|   | непрерывный <sup>2</sup>   |                       | Дополнительная   |
| Положение пациента  | на спине, руки за головой (обе при обороте<br>360°, обе или левая при 180°) <sup>3</sup> |                       | Стандартная      |
|   | на животе, вертикальное, наклонное   |                       | Дополнительная   |
| Орбита  | круговая   |                       | Минимальная      |
|   | эллипсоидная   |                       | Стандартная      |
|   | с автоматическим оконтуриванием <sup>4</sup>   |                       | Предпочтительная |
| Энергетический пик  | 72 кэВ и 167 кэВ   | 140 кэВ               | Стандартная      |
| Окно дискриминатора   | 20%  | 15-20%                | Стандартная      |
| Общее число проекций  | 32   |                       | Стандартная      |
|   | 64 <sup>5</sup>  |                       | Дополнительная   |
| Время записи 1 проекции   | 30 сек   |                       | Стандартная      |
| Статистика счета 1 проекции                                     | >20 тыс.   | >70 тыс. <sup>6</sup> | Стандартная      |
| Матрица   | 64×64 пиксел   |                       | Стандартная      |
|   | 128×128 пиксел <sup>7</sup>  |                       | Дополнительная   |
| Зум   | ×1.46-×1.85  |                       | Стандартная      |
| Синхронизация с ЭКГ, окно<br>вариабельности сердечного<br>ритма | нет <sup>8</sup>   |                       | Стандартная      |
|   |  | нет                   | Минимальная      |
|   |  | да                    | Предпочтительная |
| Число кадров<br>(при синхронизации)                             |  | 8 <sup>9</sup>        | Стандартная      |
|   |  | 16                    | Дополнительная   |
| Время записи 1 проекции   | 30 интервалов R-R<br>(одновременно с записью<br>перфузионных проекций) <sup>10</sup>     |                       | Стандартная      |
| КТ-коррекция поглощения   | нет  |                       | Стандартная      |
|   | да <sup>11</sup>   |                       | Предпочтительная |
| Параметры КТ для коррекции<br>поглощения                        | плоскопанельная или мультиспиральная в<br>низкодозном режиме (5 мА, 120 кВ)              |                       | Стандартная      |
|   | мультиспиральная   |                       | Дополнительная   |

<sup>1</sup> использование LЕНR-коллиматора при исследовании с <sup>201</sup>Tl возможно, однако потребует введения большей активности РФП или более длительного времени записи

<sup>2</sup> непрерывный режим вращения более пригоден для динамических ОЭКТ-исследований

<sup>3</sup> рекомендуется поднимать обе руки пациента за голову, однако при повреждениях плечевых суставов это может быть проблематичным. В таком случае рекомендуется проводить исследование с поднятой левой рукой. Если же приходится выполнять исследование с двумя руками вдоль туловища, то необходимо следить, чтобы детекторы подходили как можно ближе к подлокотникам, и крайне желательно использовать КТ-коррекцию, которая будет учитывать поглощение излучения от плечевых костей

<sup>4</sup> при автоматическом оконтуривании (АВС) детекторы будут всегда находиться на минимально заданном расстоянии от пациента без участия оператора, что в целом улучшает качество изображения. Однако на практике АВС может ошибаться (особенно в начале исследования), в таком случае следует нажать на паузу в начале сбора первого кадра, выставить детекторы вручную (максимально близко), и продолжить исследование.

<sup>5</sup> при достаточной активности, 32 кадров (т.е. 16×2 для двухдетекторной системы) в 100% случаев достаточно для получения качественных реконструкций миокарда с использованием итеративных алгоритмов. В этом случае длительность исследования составит не более 9 минут. В случае недостаточной активности рекомендуется увеличивать не число проекций, а длительность каждой проекции (например, с 30 до 40-50 с), также в этом случае более значимую роль играет КТ-коррекция поглощения.

<sup>6</sup> в большинстве рекомендаций запись 1 проекции стандартизирована по времени (20-30 с), однако мы указываем на возможность ориентироваться не на фиксированное время, а на счет импульсов. Сбор 70 тыс. импульсов в каждой проекции (включая синхронизированные данные) при зуме ×1.85 гарантирует стабильно высокое качество изображения у 100% пациентов в случае использования современных итеративных алгоритмов реконструкции. При этом при достаточной активности время исследования составляет около 6-8 минут, а при низкой активности время исследования пролонгируется автоматически, позволяя получить изображения хорошего качества и в таких случаях.

<sup>7</sup> увеличение матрицы до 128×128, как было указано выше, скорее всего приведет лишь к снижению интерпретабельности исследования (рис. 15). Однако бывают ситуации, когда необходимо каким-то образом улучшить разрешение изображения, в частности при исследовании у женщин с маленьким размером сердца. В этой ситуации можно посоветовать лишь увеличить активность (чтобы улучшить качество реконструкций) и использовать больший зум (например, ×1.85). Следует отметить, что запись в матрицу 128×128 вполне обоснована для СЗТ-камер, поскольку их детектирующие системы имеют более высокое собственное разрешение.

<sup>8</sup> несмотря на то, что теоретически исследования с <sup>201</sup>Tl не исключают возможности выполнения ЭКГ-синхронизации, на практике качество синхронизированных изображений часто оказывается недиагностическим из-за недостаточной статистики счета.

<sup>9</sup> хотя запись ЭКГ-синхронизированных изображений в 16 кадров более точно вычисляет ФВ (и, к примеру, является стандартом для радионуклидной вентрикулографии), это требует более высокой активности, в противном случае результаты оценки сократимости могут оказаться недиагностическим.

<sup>10</sup> 30 интервалов R-R обеспечивают оптимальное качество синхронизированных изображений, поскольку они по длительности соответствуют длительности записи перфузионных изображений при ЧСС пациента, равной 60 уд/мин. Поскольку ЧСС пациента видна непосредственно перед началом исследования (после установки электродов), при выраженной брадикардии, во избежание удлинения исследования, имеется возможность уменьшить число R-R-интервалов, а при тахикардии, наоборот, увеличить.

<sup>11</sup> КТ-коррекция вносит значительный вклад в визуальную оценку ОЭКТ миокарда, при этом качество собственно КТ-изображения не играет значительной роли (см. раздел 5.1.4.5, рис. 112)



Рис. 90. Положение пациента и стартовая позиция детекторов при выполнении перфузионной С-ОЭКТ миокарда. При укладке пациента важно обеспечить максимально близкое расположение к нему детекторов по ходу всего исследования. Для этого можно использовать как систему авто-оконтуривания (АВС), так и ручное приближение, а также включить режим трекинга (перемещения поля зрения по детектору). Также необходимо следить, чтобы детекторы не касались локтей пациента (для чего необходимо завести их максимально за голову) и подголовника (голова пациента должна лежать на его краю). Также необходимо обеспечить надежное крепление электродов для стабильной записи ЭКГ без артефактов и визуальный контроль за качеством изображений с помощью навесного монитора томографа и/или монитора станции сбора

### 5.1.4 Обработка перфузионных ОЭКТ/КТ-изображений. Влияние КТ-коррекции на визуальную оценку и количественные параметры

После реконструкции (см. рис. 56) и реориентации перфузионных изображений миокарда (см. рис. 58) генерируются серии томографических срезов в плоскости, перпендикулярной длинной оси миокарда (так называемые “косые срезы”). При использовании ЭКГ-синхронизации генерируются дополнительные наборы срезов (8 или 16, в зависимости от числа кадров сегмента R-R), в случае использования КТ-коррекции генерируются два набора перфузионных томограмм – с КТ-коррекцией (АС) и без нее (пАС). Эти наборы томограмм далее обрабатываются в специализированных кардиологических программах. В настоящее время производители ОЭКТ и ПЭТ-оборудования поставляют рабочие станции с собственными платформами: Philips – JetStream и Brilliance, GE – Advanced Workstation (AW) и Xeleris, Siemens – Syngo, в которых имеются базовые комплекты ПО для работы с сцинтиграфическими и КТ-изображениями. При этом для кардиологических исследований производители предпочитают устанавливать

на свои платформы сторонние программные пакеты, созданные экспертными группами в специализированных научных организациях.

Один из наиболее известных пакетов программ для количественного анализа кардиологических радионуклидных исследований выпускает крупная клиника Cedars-Sinai (Лос-Анджелес, США). Пакет включает программы AutoSPECT для реконструкции и реориентации проекций, AutoQuant для количественного анализа, включая QPS для оценки перфузионных исследований, QGS для оценки синхронизированных исследований, QBS для томографики, QPET для количественного анализа данных ПЭТ. Другие известные пакеты – Invia Corridor4DM (Мичиганский Университет, США) и Emory Cardiac Toolbox (Университет Эмори, Атланта, США). Выбор кардиологического пакета должен основываться на его доказательной базе, совместимости и валидации для работы с определенными моделями оборудования, включая CZT-камеры, наличии достоверных баз норм. Немаловажным фактором выбора является опыт, накопленный врачами-радиологами в конкретном подразделении, полученный в процессе работы с определенным ПО. Это важно для преемственности рабочего процесса: сохранение тех же программ при установке нового оборудования позволяет легко перенести накопленный опыт для работы на новом томографе и убедиться в том, что получаемые на нем изображения соответствуют тем паттернам, которые уже были накоплены и валидированы в процессе обработки данных большого числа пациентов на предыдущем приборе.

Все современные пакеты для обработки томосцинтиграмм миокарда (в том числе с КТ-коррекцией) предлагают следующую последовательность работы с набором косых срезов:

1. Выбор базы нормы для выбранного пола пациента, типа исследования (покой или нагрузка), и используемых алгоритмов реконструкции.
2. Автоматическое обведение контуров ЛЖ, отдельно для каждого набора данных
3. Просмотр результатов в режиме серий срезов и полярных карт
4. Визуальное и количественное сопоставление перфузионных исследований в покое и после нагрузочной пробы, с коррекцией поглощения излучения (на основании данных КТ), и без нее
5. Анализ синхронизированных изображений
6. Сопоставление перфузионных и синхронизированных изображений
7. Сопоставление результатов сцинтиграфии с результатами нагрузочной пробы и клиническими данными

#### 5.1.4.1 Базы нормы

Выбор правильной базы нормы важен для точности получаемых впоследствии количественных параметров (см. раздел 5.1.4.6). Базы нормы поставляют производители кардиологических программ, они генерируются на основании усредненных данных о перфузии миокарда нескольких десятков здоровых добровольцев (или пациентов, у которых результаты ОЭКТ были признаны нормальными), записанных в различных режимах (рис. 91). Например, название базы нормы «AstonishFTMaleRest» означает, что она составлена из данных о перфузии миокарда у мужчин в покое, полученных без КТ-коррекции поглощения с полным временем записи проекций и реконструкцией алгоритмом Astonish.



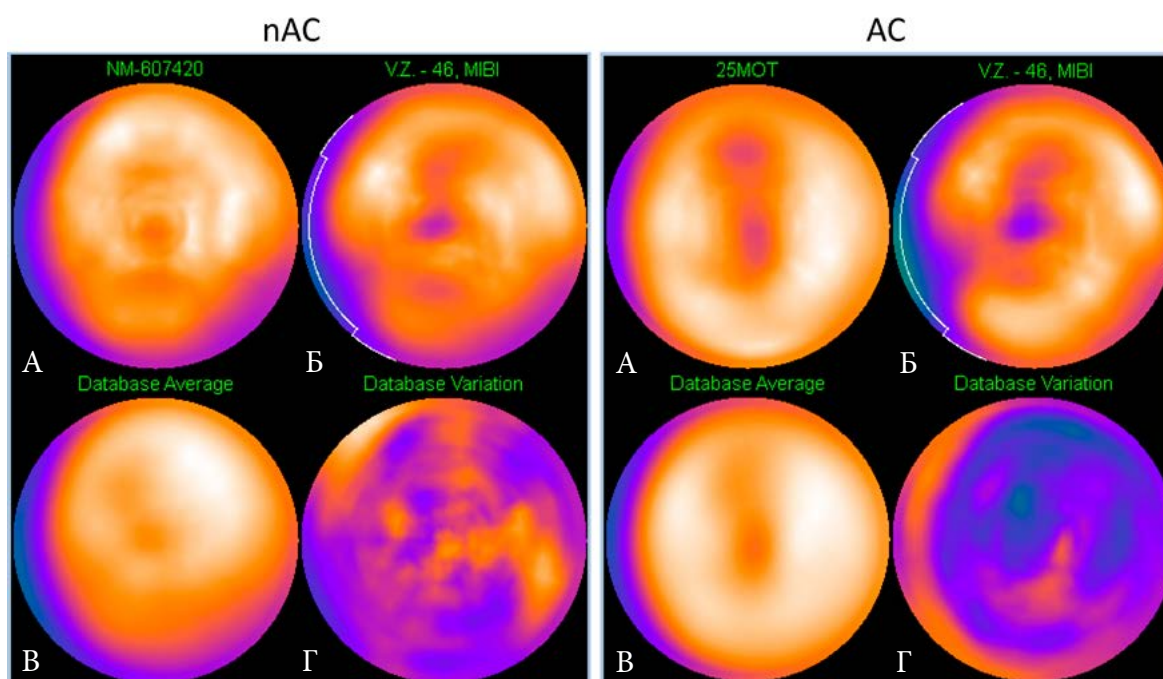


Рис. 91. Базы нормы для nAC- и AC-изображений миокарда у мужчин. А. Пример демонстрационного изображения пациента из базы нормы. Б. Изображение у исследуемого пациента. В. Изображение, полученное усреднением данных всех пациентов, вошедших в базу нормы. Г. Вариабельность (разброс значений относительной перфузии) по базе нормы. Отметим, что для nAC-изображений характерно визуальное снижение интенсивности сигнала от нижней стенки ЛЖ и более высокая вариабельность интенсивности (то есть нормальными могут считаться менее равномерные изображения). Для AC-изображений характерно наличие “дефекта” в верхушечном или верхушечно-переднем сегменте ЛЖ (апикальное утончение, что является вариантом нормы) и меньшей вариабельностью интенсивности

#### 5.1.4.2 Оконтуривание ЛЖ

Как правило, при достаточной статистике счета современные программы обработки в большинстве случаев позволяют правильно обвести ЛЖ в автоматическом режиме. К наиболее частым ошибкам, которые возникают при оконтуривании ЛЖ, можно отнести неправильное определение границ базальных отделов ЛЖ, неправильное обведение нижней стенки ЛЖ из-за высокой поддиафрагмальной активности, а также неточное обведение зон трансмурального повреждения. Все эти ситуации решаются с помощью полуавтоматического обведения. В частности, в программе QPS предусмотрены режимы Constrain (ограничение зоны обведения заданными вручную внешними контурами) и Mask (создание ручной маски, которая еще более жестко ограничивает алгоритм обведения не только внешними, но и внутренними контурами). Границы базальных отделов ЛЖ следует определять по передней, боковой и нижней стенкам, поскольку базальная (мембранозная) часть перегородочной стенки ЛЖ представлена соединительной тканью и не накапливает РФП. Таким образом, при правильном оконтуривании ЛЖ, в режиме полярной карты практически всегда будет отмечаться “дефект” перегородочной локализации (базальный и иногда средний сегмент), который в подавляющем большинстве случаев является нормой (рис. 92), за исключением некоторых особых ситуаций (см. рис. 137).

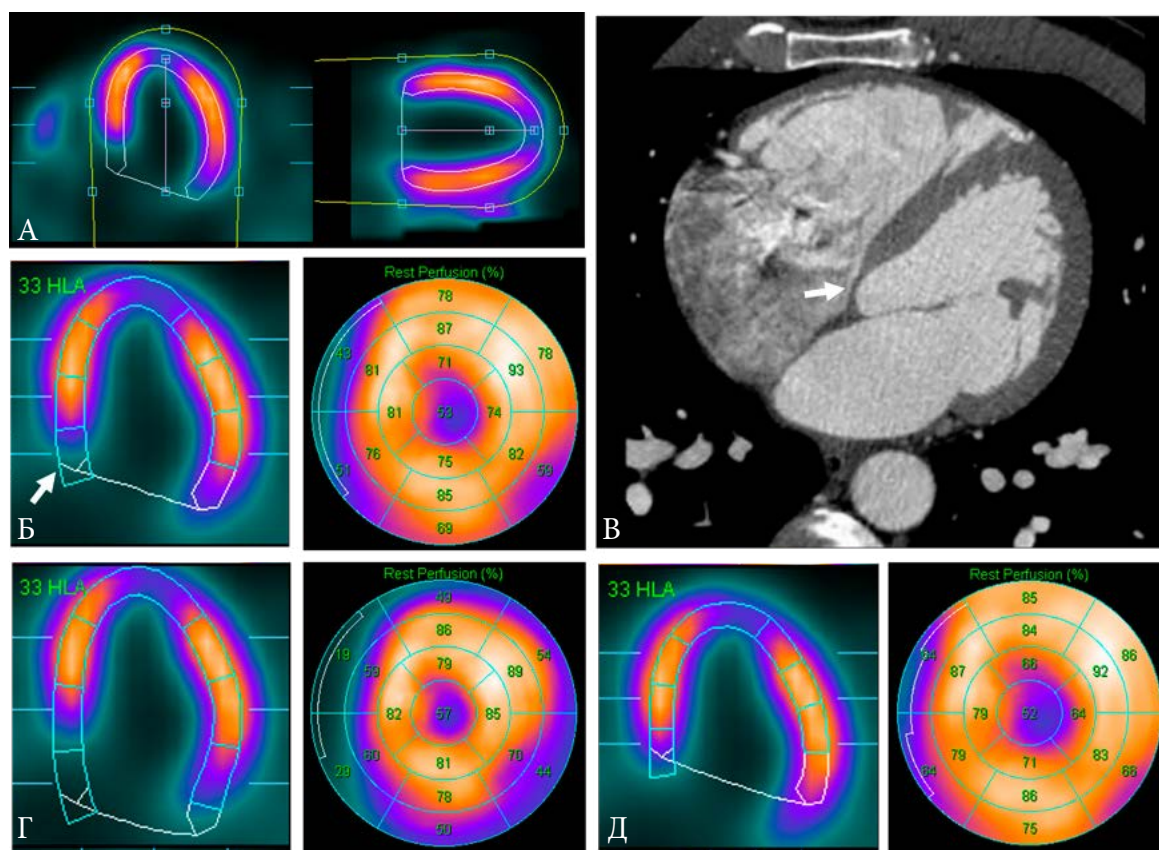


Рис. 92. Оконтурирование базальных отделов ЛЖ. А. Правильное расположение ограничивающих контуров. Б. Вид томосцинтиграммы по вертикальной длинной оси и полярной карты ЛЖ при правильном оконтурировании, с характерным снижением перфузии в базальном сегменте перегородочной стенки ЛЖ, соответствующем мембранозной части МЖП (стрелки), непосредственно визуализируемой при МСКТ (В). Средний объем полости при правильном оконтурировании – 144 мл, SRS=8. Г. Неправильное (избыточное) оконтурирование, приводящее к появлению характерного кольцевидного “дефекта” (артефакта), завышению объема полости (180 мл) и значения SRS (=19). Д. Неправильное (недостаточное) оконтурирование, приводящее к занижению объема полости (128 мл), недооценке ниже-бокового дефекта, переоценке верхушечного дефекта и, опять же, завышению значения SRS (=11)

Активность в поддиафрагмальной области, нередко препятствующая четкой визуализации и правильному обведению нижней стенки ЛЖ, в большинстве случаев связана с повышенным накоплением РФП в петлях тонкого кишечника или в селезеночном угле толстой кишки, что обусловлено их смещением вверх при положении пациента лежа на спине (рис. 93). Нередко на изображение нижней стенки ЛЖ накладывается левая доля печени (рис. 94). Несмотря на то, что  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ интенсивно накапливается в желчном пузыре, он практически никогда не мешает визуализации миокарда. Однако в редких случаях отмечается высокая активность  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в желудке при дуодено-гастральном рефлюксе. Как правило, поддиафрагмальная активность более выражена у мужчин и на этапе исследования в покое. На этапе нагрузки она редко мешает визуализации миокарда, поскольку повышенная скорость метаболизма на фоне нагрузки приводит к более быстрому выведению РФП из этой зоны. Кроме того, поддиафрагмальная активность в намного большей мере визуализируется при анализе томосцинтиграмм с КТ-коррекцией (рис. 94). Это обусловлено тем, что КТ-коррекция в наибольшей мере восстанавливает статистику счета от структур, расположенных наиболее глубоко в грудной клетке и брюшной полости. Это является одним из аргументов к необходимости всегда анализировать оба набора данных – с КТ-коррекцией и без нее.



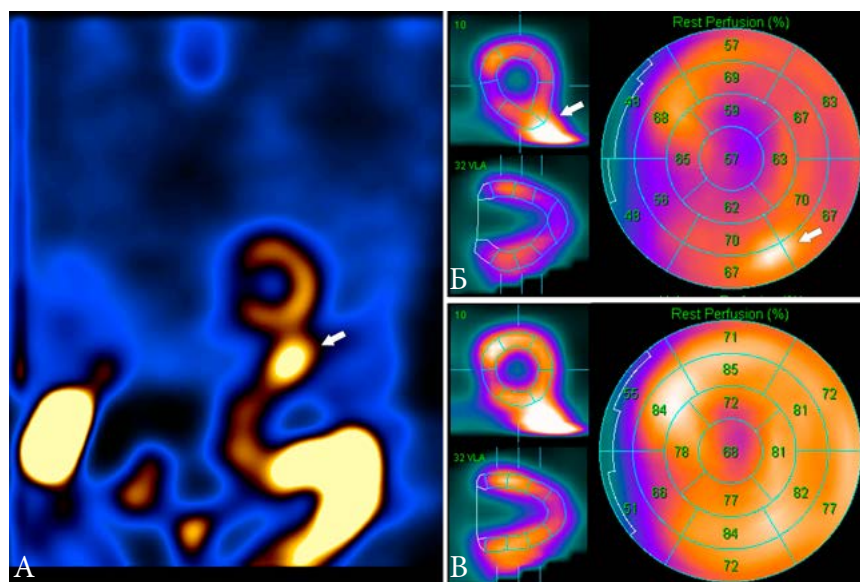


Рис. 93. А. Интенсивное накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в кишечнике (стрелка), приводящее к ошибочному оконтуриванию нижней стенки ЛЖ в автоматическом режиме и получению недиагностических полярных карт (Б). В. Приемлемое оконтуривание ЛЖ с использованием инструмента ручного ограничения

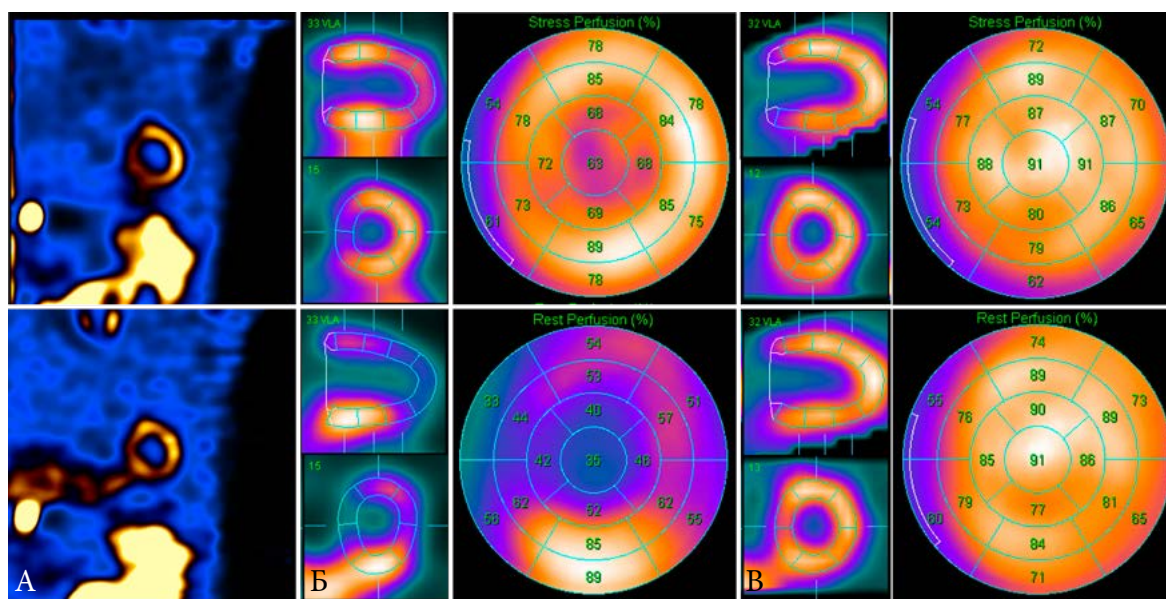


Рис. 94. Высокая интенсивность накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в печени на этапе в покое (А, нижний ряд) приводит к невозможности интерпретировать изображения с КТ-коррекцией (Б). В данной ситуации приходится ориентироваться на изображения без КТ-коррекции (В), которые не имеют грубых артефактов и позволяют трактовать результат исследования как нормальный

При невозможности оконтуривания нижней стенки ЛЖ с помощью ограничителя (Constrain) и маски (Mask), можно попытаться отсечь поддиафрагмальные структуры еще на этапе реконструкции изображений (рис. 95). Это крайняя мера, которая не рекомендуется к постоянному использованию. В частности, жесткая отсечка миокарда снизу повлияет на значения параметров сократимости, ошибочно занизив амплитуду движения нижней стенки (рис. 96). С другой стороны, важно помнить, что для синхронизированной ОЭКТ (по крайней мере, в приложении QGS) используются только пАС-изображения, поэтому недооценка сократимости нижней стенки возможна и в тех случаях, когда она плохо визуализируется на пАС-изображениях (рис. 97).

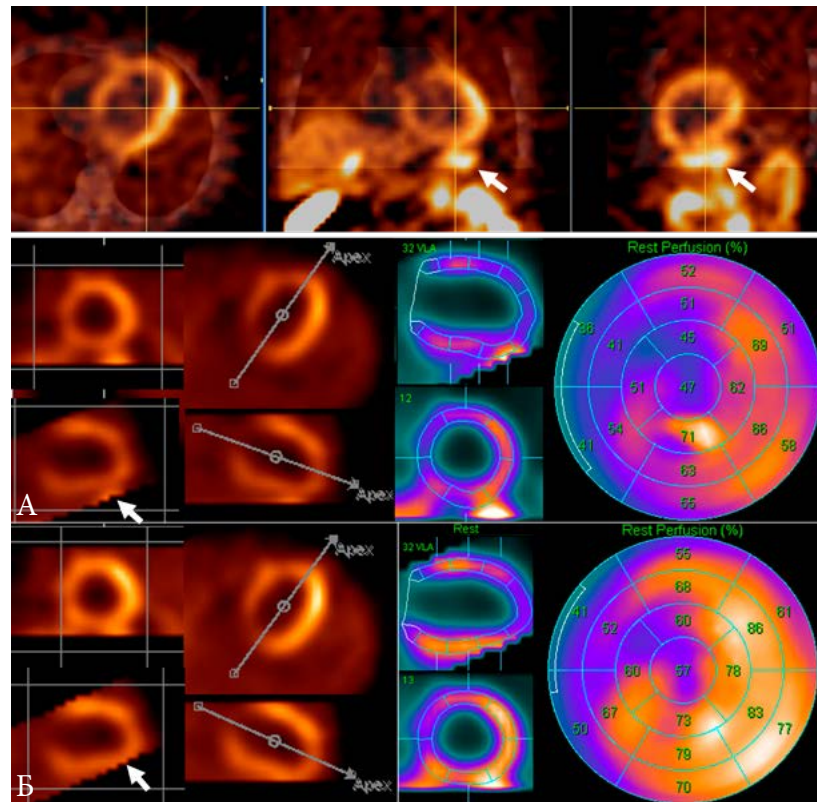


Рис. 95. Способ отсечки поддиафрагмальных структур (стрелки) на этапе реконструкции изображений. А. Без отсечки – неверное оконтуривание и получение недиагностических полярных карт. Б. Приемлемый результат обработки после отсечки поддиафрагмальной активности. Способ рекомендуется только при неприемлемых результатах ручного оконтуривания

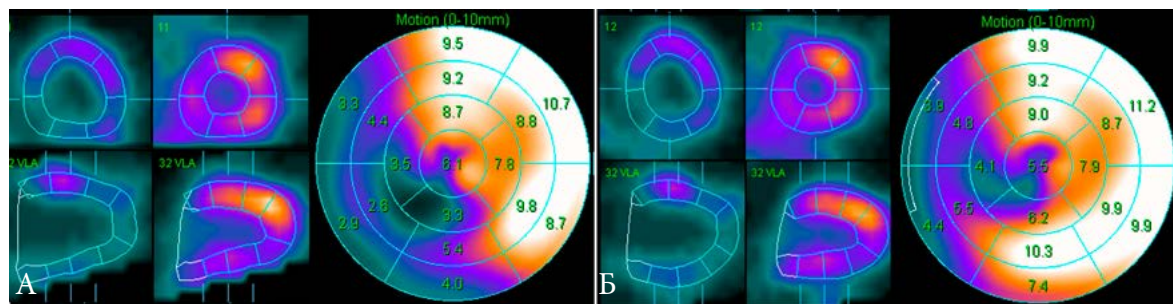


Рис. 96. Результат неправильной обрезки ЛЖ. А. Ошибочная карта сократимости, ФВ ЛЖ 56%. Б. Правильная карта, ФВ ЛЖ 63%

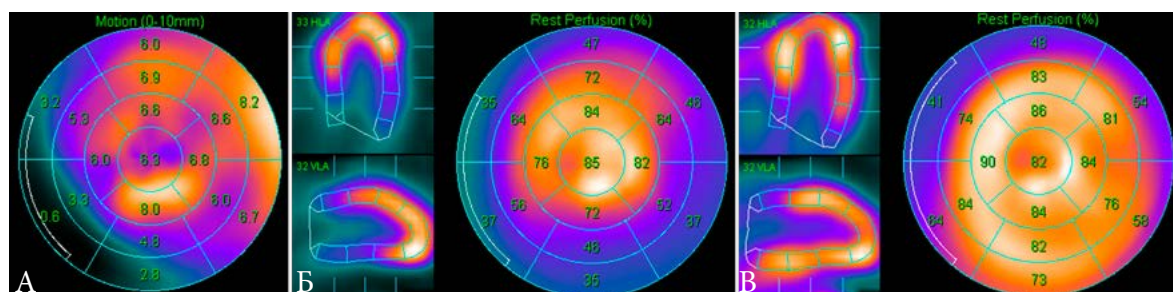


Рис. 97. Влияние поглощения излучения на визуализацию сократимости ЛЖ. А. Карта сократимости. Б. Перфузионные пАС-изображения. В. АС-изображения. Ложный гипокинез нижней стенки вызван ее плохой визуализацией на пАС-изображениях, хотя по данным АС-исследования перфузия в этой зоне не снижена



Определенная сложность возникает при оконтуривании ЛЖ при наличии крупного трансмурального повреждения с формированием аневризмы. Важность правильного определения границ ЛЖ в этих случаях обусловлена необходимостью как можно более точного определения объема полости и соответственно ударного объема ЛЖ, а также точной визуализации характера движения зоны ПИКС (гипокинез, гипоакинез, акинез, или же дискинез). Однако в случаях, когда интенсивность излучения в зоне ПИКС отсутствует (<20% от зоны максимума, что фактически не превышает фоновые значения от полости ЛЖ), оконтуривание данной зоны становится практически невозможным. Это обычно приводит к недооценке размеров полости ЛЖ (КДО и КСО). В этих случаях можно попытаться усилить изображение путем изменения настроек окна, чтобы увидеть остаточную активность РФП в зоне аневризмы и таким образом провести оконтуривание вручную. Даже если этот метод не приведет к правильному обведению ЛЖ, он является достаточно надежным способом дифференциальной диагностики фиброзных аневризм от фиброзно-мышечных. Признаками фиброзной аневризмы, имеющей худший прогноз и иногда требующей хирургического вмешательства (например, аневризмэктомии), являются полное отсутствие ее визуализации, либо ее минимальная визуализация при наличии дискинеза в данной зоне (что означает неспособность фиброзного каркаса аневризмы противостоять давлению в полости ЛЖ, см. рис. 127), а также расхождение прилежащих к ней стенок миокарда ЛЖ (что предполагает мешковидную форму аневризмы). Признаками фиброзно-мышечной аневризмы являются присутствие остаточного (на уровне 20-25%) накопления в ней перфузионного РФП, наличие минимальных признаков движения в данной зоне (гипоакинез) или хотя бы отсутствие дискинеза (см. рис. 157Б), а также схождение прилежащих к ней стенок миокарда ЛЖ.

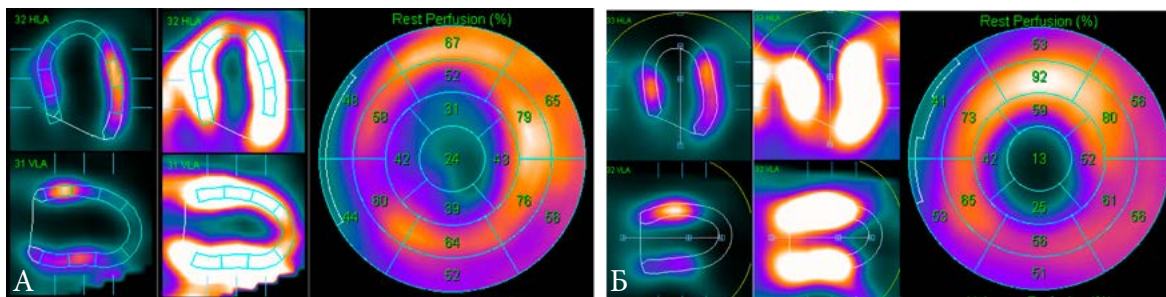


Рис. 98. Варианты оконтуривания при крупноочаговых повреждениях ЛЖ. А. Несмотря на большую площадь повреждения и отсутствие визуализации этой зоны на томосцинтиграммах, имеется остаточное накопление РФП в верхушечных сегментах (на уровне 24%). Его можно визуализировать при усилении в настройках окна и убедиться, что оконтуривание было выполнено правильно. Эта аневризма, скорее всего, является фиброзно-мышечной. Б. Остаточная фиброзная аневризма у пациента после аневризмэктомии, которую не удастся правильно оконтурить ввиду полного отсутствия ее визуализации

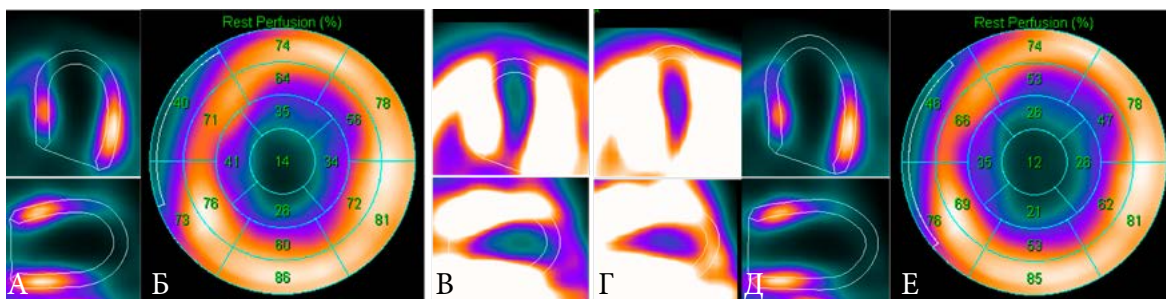


Рис. 99. Демонстрация ручного оконтуривания томосцинтиграмм ЛЖ при наличии аневризмы под контролем усиленного окна. А. Автоматическое оконтуривание. Б. Полярная карта после автоматического оконтуривания, средний объем полости – 172 мл. В. Демонстрация неправильного обведения в автоматическом режиме. Г. Правильное обведение в ручном режиме. Д. Вид оконтуривания в стандартном окне. Е. Полярная карта после ручного оконтуривания, правильный средний объем полости – 253 мл

### 5.1.4.3 Оконтуривание ПЖ

В норме при перфузионной ОЭКТ миокарда ПЖ практически не визуализируется, поскольку он имеет намного меньшую толщину стенки, чем ЛЖ. Однако при различных вариантах легочной гипертензии (ЛГ), в частности, при хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ), идиопатической ЛГ (ИЛГ), при различных вариантах врожденных пороков сердца (например, при дефекте МЖП) или клапанной патологии (например, митральных пороках), развивается гипертрофия, а затем и дилатация ПЖ. В результате этого ПЖ начинает визуализироваться при перфузионной ОЭКТ. Поскольку не существует специальных программ для автоматического оконтуривания ПЖ, нами предложен экспериментальный метод полуавтоматической обработки ПЖ с использованием имеющихся программных инструментов (патент РФ № 2628367) [318]. Для этого на первом этапе выполняется реориентация изображений желудочков сердца отдельно для ЛЖ и ПЖ (рис. 100). На втором этапе используется полуавтоматическое оконтуривание с применением функций Constrain и Mask. Неправильное автоматическое оконтуривание обычно связано со снижением накопления РФП в межжелудочковой перегородке (МЖП), сдавлением ЛЖ и яркой визуализацией ПЖ, которая ошибочно принимается программой обработки за МЖП (рис. 101Б). При невозможности точного обведения всего ПЖ, включая МЖП (рис. 101Г), следует считать достаточным корректное обведение только свободной стенки ПЖ (рис. 101Д).

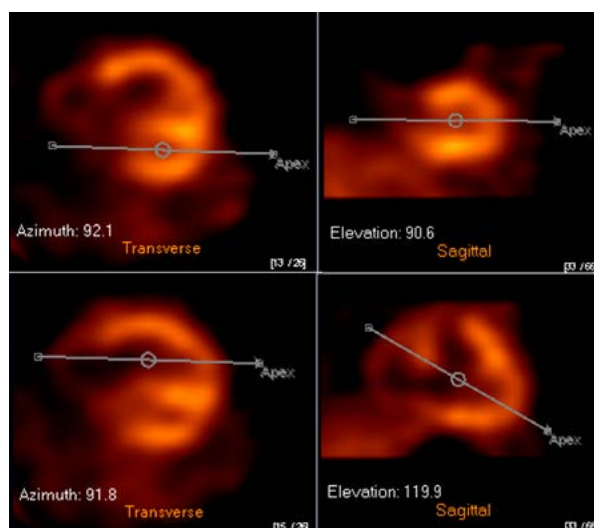


Рис. 100. Раздельная реориентация для построения косых срезов ЛЖ (верхний ряд) и ПЖ (нижний ряд)

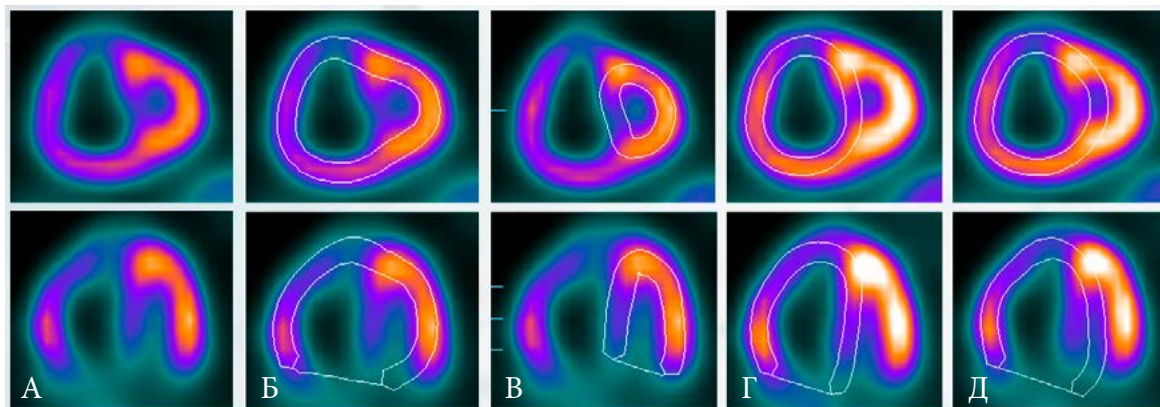


Рис. 101. Особенности оконтуривания ЛЖ и ПЖ у пациентов с ЛГ. А. Исходные томографические срезы. Б. Автоматическое (неверное) оконтуривание. // Режимы Constrain/Mask. В. Правильное обведение ЛЖ. Г. Правильное обведение ПЖ. Д. Приемлемый вариант обведения ПЖ (корректно обведена только свободная стенка ПЖ)



#### 5.1.4.4. Визуальная оценка и анализ серий срезов и полярных карт ОЭКТ миокарда

Визуализация результатов перфузионной ОЭКТ миокарда проводится в режиме серий срезов (томосцинтиграмм, “splash”) и полярных карт (“бычий глаз”, “bull’s eye”). Анализ изображений в виде полярной карты является наиболее удобным, поскольку он позволяет визуализировать все стенки миокарда ЛЖ на одном изображении. Для просмотра широко используется цветовое картирование, которое позволяет оценить минимальные очаговые или диффузные нарушения перфузии, маркируемые разным цветом. В режиме полярной карты можно более точно установить локализацию нарушений перфузии с помощью стандартных 17- или 20-сегментных моделей. При 17-сегментной схеме один сегмент приблизительно соответствует 6% площади поверхности ЛЖ, при этом верхушечный сегмент считается несколько больше остальных. В большинстве случаев по локализации нарушений перфузии можно с достаточной точностью определить соответствующий бассейн коронарной артерии (КА) (рис. 102). Однако выносить в заключение эти предположения не рекомендуется, поскольку анатомия коронарного русла обладает значительной вариабельностью различных типов кровоснабжения (левый, сбалансированный, правый), отхождения и диаметров артерий первого и второго порядка (диагональные, интермедиарные, септальные, маргинальные ветви и т.д.) (см. раздел 6.4)

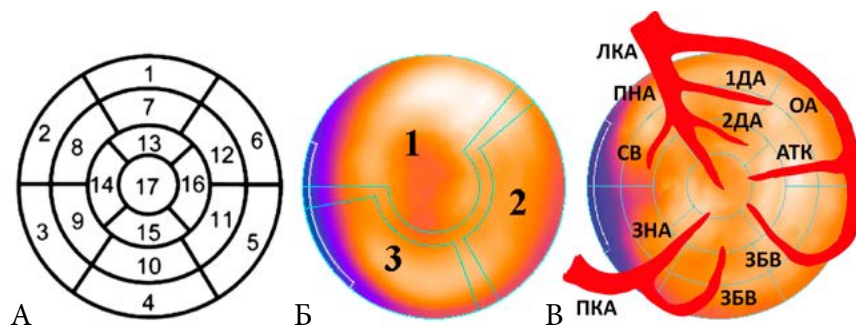


Рис. 102. Варианты сегментации миокарда ЛЖ в режиме полярной карты. А. Стандартная 17-сегментная схема. Обозначение сегментов: 1-6 – базальные сегменты, 7-12 – средние сегменты (1 и 7 – передние, 2 и 8 – передне-перегородочные, 3 и 9 – ниже-перегородочные, 4 и 10 – нижние, 5 и 11 – ниже-боковые, 6 и 12 – передне-боковые), 13-17 – верхушечные сегменты (13 – передне-верхушечный, 14 – верхушечно-перегородочный, 15 – ниже-верхушечный, 16 – верхушечно-боковой, 17 – верхушечный). Б. Наиболее распространенная сегментация ЛЖ по бассейнам коронарных артерий: 1 и 2 – левая коронарная артерия (ЛКА), в том числе: 1 – передне-нисходящая артерия (ПНА), 2 – огибающая артерия (ОА). 3 – правая коронарная артерия (ПКА). В. Схема расположения коронарных артерий относительно стенок ЛЖ

В режиме томографических срезов данные отображаются в трех сечениях: по вертикальной длинной оси (Vertical Long Axis, VLA), по горизонтальной длинной оси (Horizontal Long Axis, HLA) и по короткой оси (Short Axis, SAX). В этом режиме оценивается полость ЛЖ, в частности, признаки ее расширения (постоянного или возникающего/усугубляющегося после нагрузочной пробы, что трактуется как транзиторная ишемическая дилатация). С определенными поправками визуализируется скинтиграфическая толщина стенок ЛЖ. Нужно отметить, что при ОЭКТ напрямую не оценивается степень гипертрофии ЛЖ, однако отмечаются ее некоторые косвенные признаки. Имеется возможность определять варианты деформации ЛЖ (например, при ГКМП, аневризме ЛЖ), а также визуализируется нормальное или патологическое накопление РФП в ПЖ. Поскольку ЛЖ представляет собой полый мышечный орган параболоидной формы, имеющий приблизительно одинаковую толщину стенок, то при правильной реконструкции изображений и отсутствии источников различных артефактов распределение РФП в ЛЖ в норме является равномерным. Это можно продемонстрировать

с помощью фантома, представляющего собой емкость для РФП с размерами, приближенными к усредненным размерам ЛЖ, где толщина стенок составляет 10 мм, объем полости – 65 мл и объем емкости (“миокарда”) – 80 мл (рис. 103). Несмотря на то, что изображения миокарда у реального пациента не могут иметь такого высокого качества (что обусловлено его сокращением, а также влиянием окружающих органов и тканей), в норме распределение РФП в миокарде ЛЖ также можно считать равномерным. Пример итогового представления результатов перфузионной ОЭКТ по протоколу покой+нагрузка приведен на рис. 104.

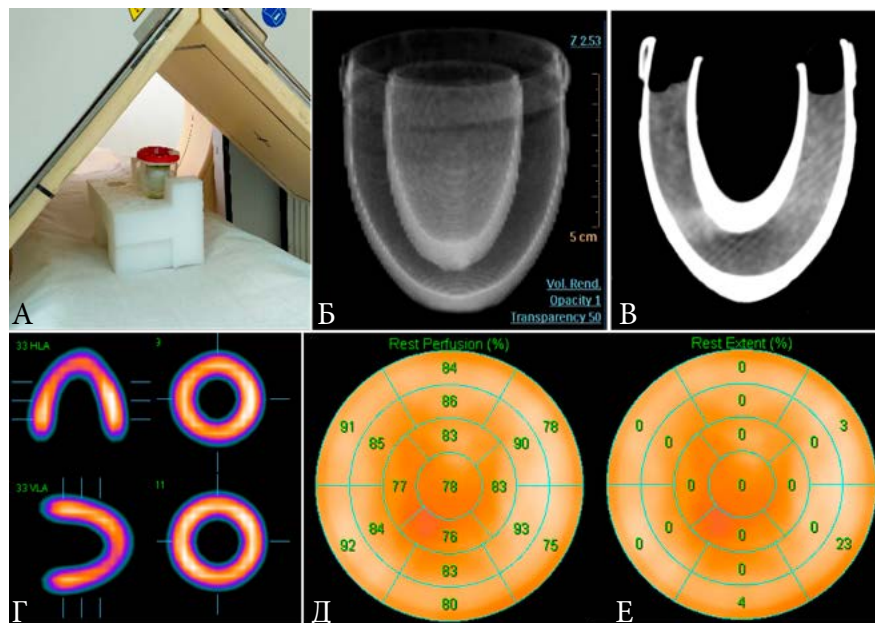


Рис. 103. Фантом миокарда ЛЖ для радиологической визуализации распределения РФП, изготовленного в отделе радионуклидной диагностики Кардиоцентра. А. Общий вид. Б. Объемное КТ-изображение. В. Срез КТ-изображения фантома, наполненного РФП. Г. Томосцинтиграфические изображения по вертикальной (HLA), горизонтальной (VLA) длинной осям, по коротким осям. Д. Полярная карта с указанием интенсивности включения РФП по сегментам относительно максимального значения интенсивности (в %). Е. Полярная карта в режиме Extent (визуализации зон достоверного снижения перфузии)

#### 5.1.4.5 КТ-коррекция поглощения излучения при визуальной оценке данных перфузионной ОЭКТ миокарда

До появления гибридных ОЭКТ/КТ-систем, при интерпретации данных перфузионной ОЭКТ миокарда долгое время приходилось учитывать несовершенство получаемых изображений, обусловленное не только неполнотой исходных данных (см. раздел 3.6.2), но и отсутствием возможности компенсировать физические ограничения мягкого  $\gamma$ -излучения – рассеяние и поглощение в тканях пациента. В ОЭКТ-системах, в отличие от ПЭТ, трансмиссионное сканирование с помощью стержневого источника не было распространено, к тому же для исследований миокарда оказался непригодным метод Чанга. При этом именно при исследованиях миокарда коррекция поглощения требуется при каждом исследовании, поскольку это орган сложной формы, стенки которого экранируются костными структурами и находятся на различной глубине в грудной клетке. Это означает, что излучение от зон миокарда, расположенных ближе к поверхности тела, по умолчанию будет регистрироваться как более интенсивным (рис. 105).

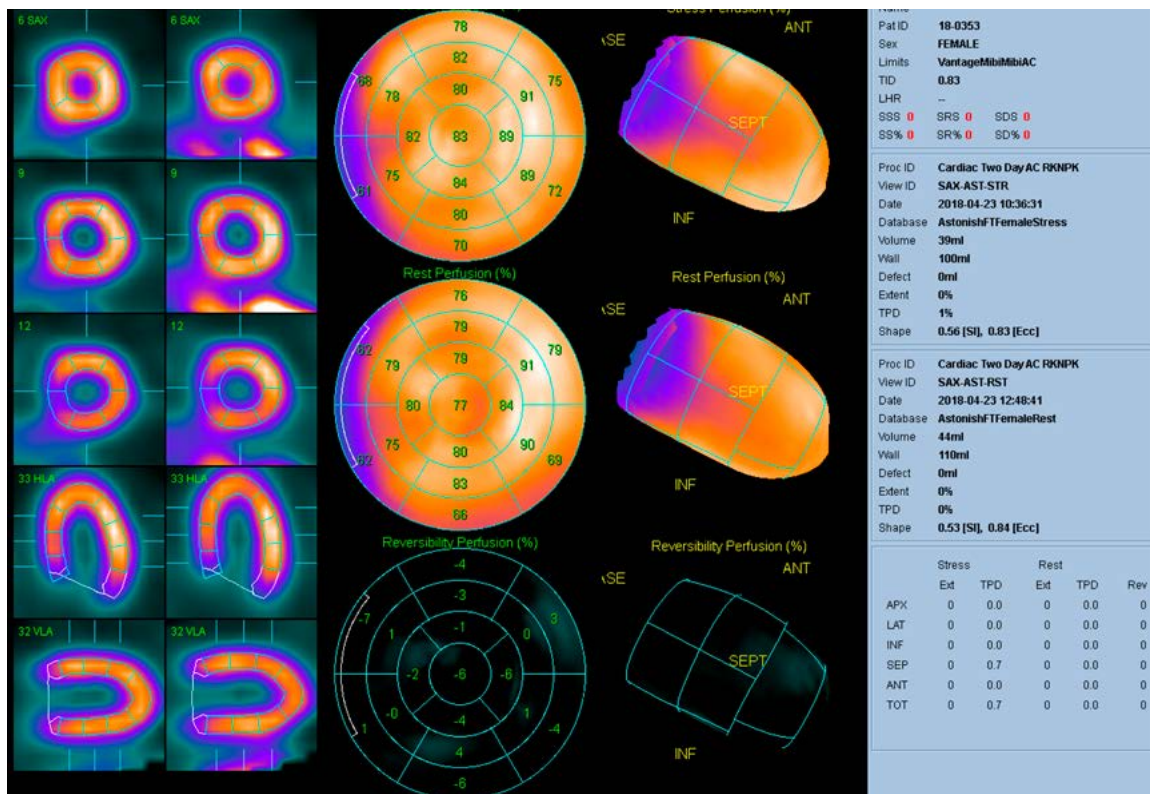


Рис. 104. Представление результатов перфузионной ОЭКТ миокарда на примере пациента с нормальным результатом исследования. Левый столбец – исследование после нагрузочной пробы (stress), режим срезов, сверху вниз: короткая ось (SAX, верхушечные сегменты, средние сегменты, базальные сегменты), горизонтальная (HLA) и вертикальная (VLA) длинные оси. Второй слева столбец – то же при исследовании в покое (rest). Третий слева столбец – полярные карты в процентном режиме (сверху вниз – нагрузочная карта, карта в покое, разностная карта). Четвертый слева столбец – объемные изображения ЛЖ. Правый столбец – количественные параметры: SRS=0, SSS=0, SDS=0, Rest Extent=0%, Stress Extent=0%, Reversibility Extent=0%. Заключение: признаков очагово-рубцового повреждения и преходящей ишемии миокарда не выявлено

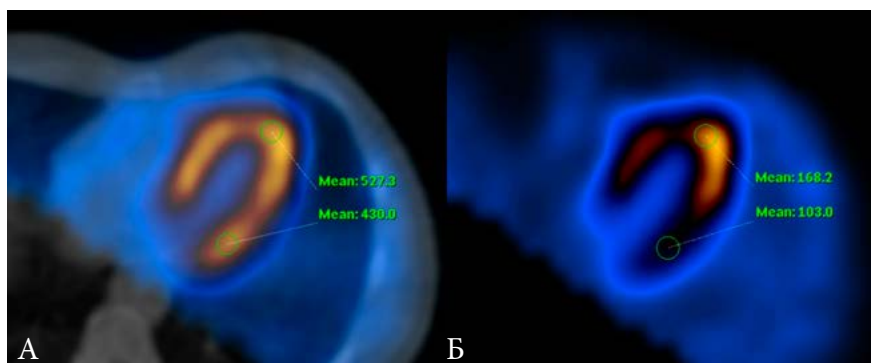


Рис. 105. Демонстрация неравномерности интенсивности сигнала от миокарда ЛЖ, вызванной поглощением излучения от глубоких структур. А. АС, отношение интенсивности базального и верхушечного ROI = 82%. Б. пАС, отношение – 61% (недооценка статистики счета от нижней стенки)

Эффективность применения КТ-коррекции демонстрируется при записи излучения от фантома, помещенного в воду, таким образом, чтобы часть его емкости находилась в воздушной среде, а часть – в водной. Интенсивность сигнала от зоны фантома, погруженной в воду, оказывается значительно ниже, чем от воздушной части фантома. В результате на нескорректированных изображениях отмечалось появление крупного дефекта излучения от водной части фантома. При этом после выполнения КТ-коррекции распределение РФП снова стало равномерным (рис. 106).



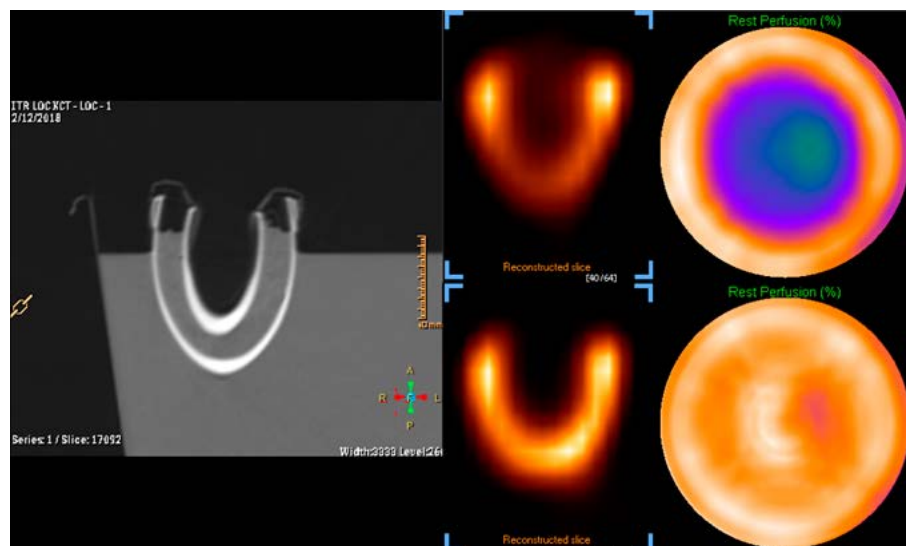


Рис. 106. Моделирование поглощения излучения и его коррекция с помощью КТ-данных

Данный эксперимент доказывает корректность АС-изображений и обосновывает нецелесообразность анализа математически “неправильных” пАС-изображений. Более того, учитывая значительную вариабельность в размерах и форме грудной клетки как у мужчин, так и у женщин, изображения миокарда без коррекции поглощения в большинстве случаев оказываются непредсказуемыми, допускающими двойственность интерпретации. Однако не следует забывать, что для тех радиологов, которые долгое время работали на системах прошлых поколений, изображения с КТ-коррекцией оказываются непривычными. В процессе работы на современной ОЭКТ/КТ-системе нам также пришлось переосмысливать собственный опыт, сопоставлять изображения, получаемые с КТ-коррекцией и без нее, и пытаться найти какие-то закономерности, которые бы облегчили их интерпретацию.

Учитывая, что визуальный анализ является одним из основных методов оценки изображений в радионуклидной диагностике, нами были выделены так называемые **группы визуальных различий (ГВР)** между скорректированными (АС) и нескорректированными (пАС) изображениями:

**ГВР 1.** Различия визуально не определяются

**ГВР 2.** Различия визуализируются, но несущественны (не влияют на заключение)

**ГВР 3.** Различия хорошо определяются, но недостоверны. В рамках группы 3 формируются 3 подгруппы:

- 3+. На пАС изображениях имеются сомнительные дефекты, не видимые на АС-изображениях (сомнительно-положительный случай).
- 3-. На АС изображениях имеются сомнительные дефекты, не видимые на пАС-изображениях (сомнительно-отрицательный случай).
- 3±. Имеются признаки обеих групп 3+ и 3-

**ГВР 4.** Различия достоверны и значимы.

- 4+. На пАС изображениях имеются достоверные дефекты, не видимые на АС-изображениях (ложноположительный случай).
- 4-. На АС изображениях имеются достоверные дефекты, не видимые на пАС-изображениях (ложноотрицательный случай).
- 4±. Имеются признаки обеих групп 4+ и 4-

Указанные выше характерные примеры изображений, отражающих различные варианты визуальных различий, приведены на рис. 107.

ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

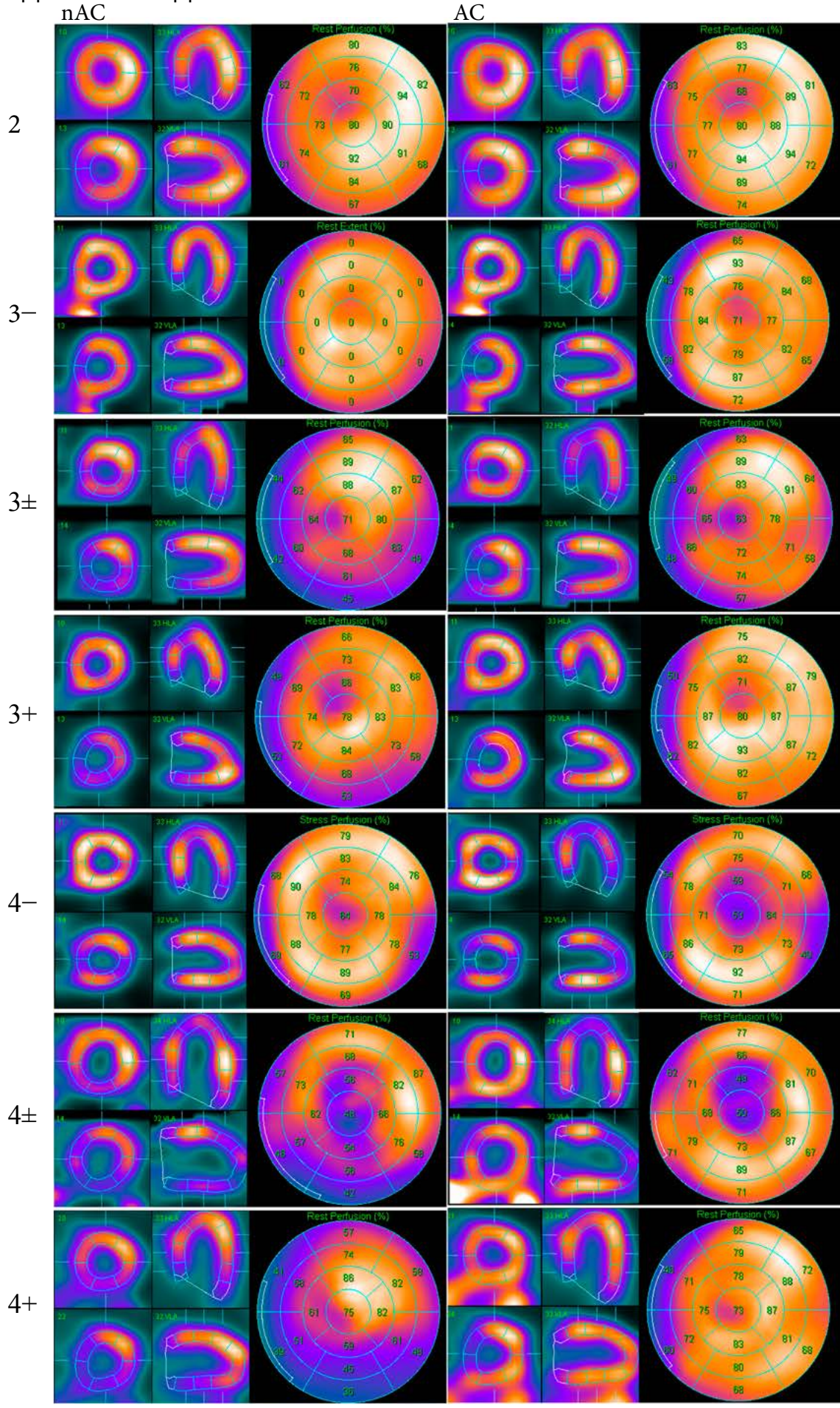


Рис. 107. Наиболее типичные варианты различий между AC и nAC-изображениями перфузионной ОЭКТ миокарда



Помимо вышеуказанных вариантов, приведем еще несколько нетипичных примеров различий между АС и пАС-изображениями. Эти примеры еще больше подчеркивают значимость КТ-коррекции, поскольку без нее особенно велика вероятность ложноположительного или ложноотрицательного заключения.

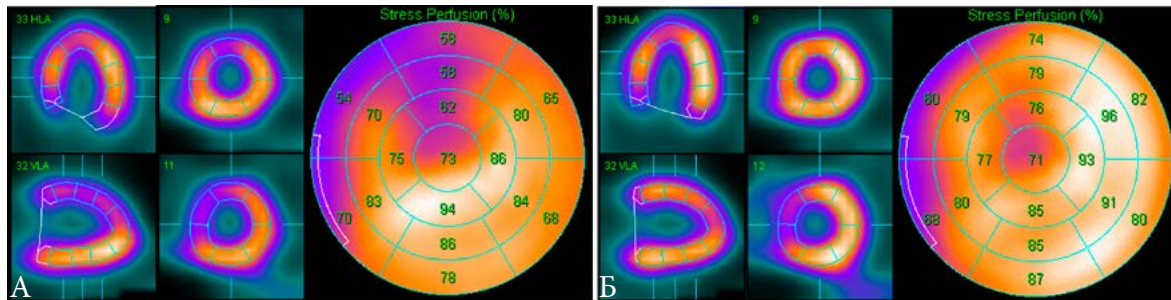


Рис. 108. Пример артефакта поглощения излучения нетипичной локализации у пациентки с протезом молочной железы. А. пАС-изображение. Б. АС-изображение

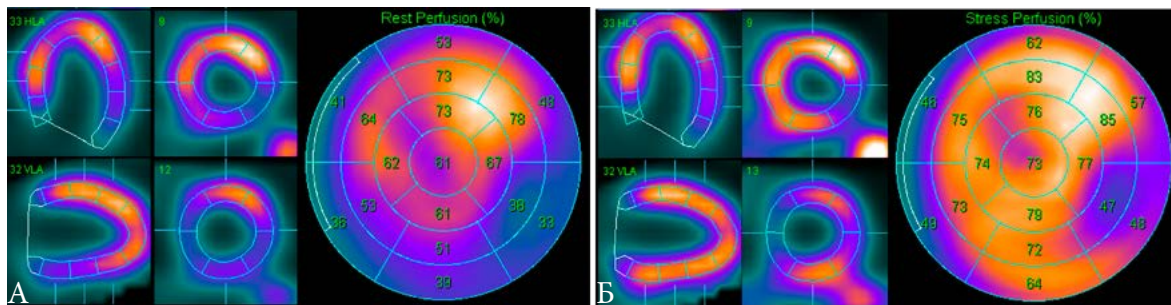


Рис. 109. пАС- и АС-изображения у пациента Ш. с нижне-боковым ПИКС, “скрытым” за снижением интенсивности сигнала от нижней стенки из-за поглощения излучения. А. пАС-изображение. Б. АС-изображение

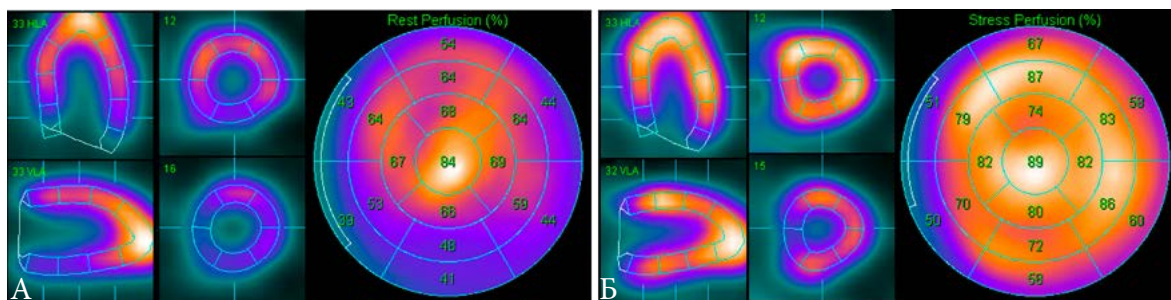


Рис. 110. пАС- и АС-изображения у пациента К. Иллюзия апикальной гипертрофии за счет поглощения излучения во всех зонах ЛЖ, кроме верхушечной. А. пАС-изображение. Б. АС-изображение

По нашим данным, АС и пАС-изображения миокарда практически всегда в той или иной мере визуально отличаются. При этом различия между АС и пАС-изображениями в 70% случаев влияют на заключительную интерпретацию. Из них в 80% случаев – в лучшую сторону, то есть АС корректирует дефекты, видимые на пАС-изображениях, исправляя потенциально ложноположительные заключения [101]. Наиболее часто значительные визуальные различия между АС и пАС-изображениями отмечаются у мужчин и у пациентов с имеющимися стабильными и/или преходящими дефектами перфузии (рис. 111).



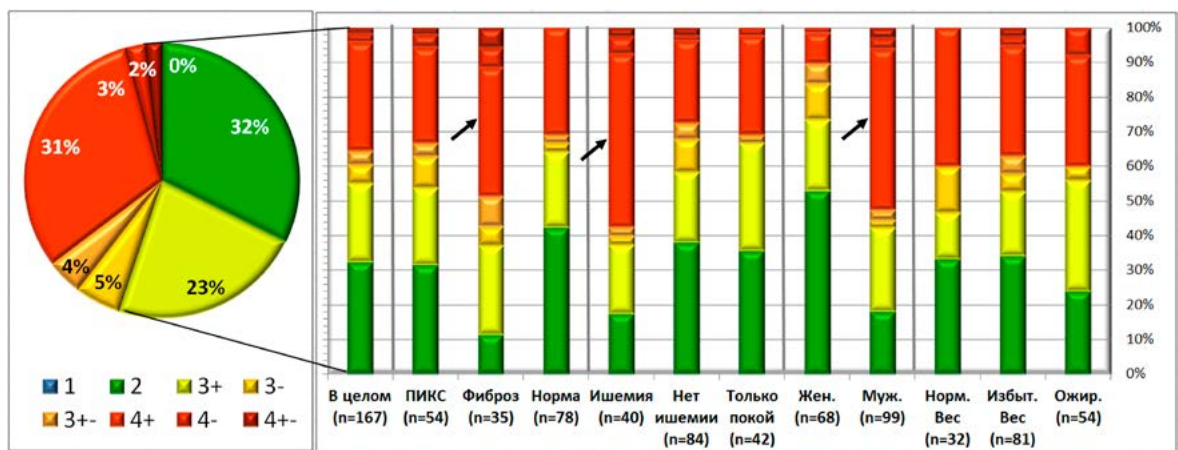


Рис. 111. Распределение пациентов по ГВР: в целом и в сформированных по различным критериям группах. Наиболее часто АС и пАС-изображения значительно различаются у мужчин, а также у пациентов с имеющимися дефектами перфузии (стрелки)

Наш опыт показывает, что КТ-коррекция поглощения восстанавливает статистику счета импульсов от глубоких структур в 3-4 раза. Низкая статистика счета при пАС-исследованиях приводит к тому, что для получения приемлемого визуального качества изображения необходимо использование интенсивного сглаживающего фильтра. Но при таком существенном увеличении числа импульсов при АС-исследованиях столь сильного сглаживания не требуется, что в свою очередь приводит к увеличению разрешающей способности сцинтиграмм. Перфузионные АС-сцинтиграммы миокарда при правильной записи исследования по визуальному качеству практически достигают возможностей ПЭТ с  $NH_3$ . Этим достигается визуализации все более мелких дефектов перфузии, но одновременно ведет к большей визуальной неоднородности распределения РФП. Это может вызывать дополнительные сложности в интерпретации, поскольку мозаичность перфузии может являться как вариантом нормы, так и неспецифическим признаком наличия фиброза вследствие многих заболеваний, либо же признаком перераспределения терминального кровотока за счет атеросклероза мелких ветвей КА.

При сопоставлении нескольких режимов работы КТ-подсистемы, мы убедились, что качество КТ-изображений не влияет на вклад АС в исходные сцинтиграммы (рис. 112) и интерпретацию исследования. Этот результат представляется логичным, поскольку для построения карты коррекции КТ-данные интерполируются до матрицы ОЭКТ (64×64 пиксел, см. рис. 39), при этом, очевидно, не существенно, какой была исходная КТ-матрица (256×256, 512×512 или 1024×1024 пиксел).

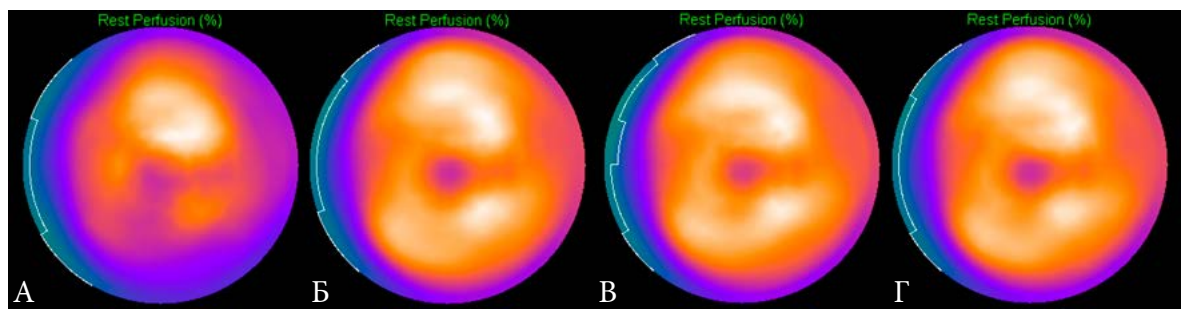


Рис. 112. Влияние настроек и типа реконструкции КТ-данных для АС. А. пАС. Б. АС при использовании диагностической КТ с итеративной реконструкцией. В. АС при использовании низкодозной КТ с FBP-реконструкцией. Г. АС при использовании диагностической КТ с FBP-реконструкцией. Изображения, полученные после КТ-коррекции в различных режимах, значительно отличаются от нескорректированных, но не отличаются между собой

Данное наблюдение позволяет утверждать, что для коррекции поглощения (АС) вполне достаточно низкодозного режима КТ. Если же пациенту требуется одновременное выполнение диагностической КТ легких или позвоночника, то такие КТ-данные можно также использовать для выполнения коррекции поглощения. Наши исследования дают возможность утверждать, что КТ-коррекция позволяет получать качественные сцинтиграммы даже без фиксации рук пациента за головой для их исключения из поля записи. Это особенно важно у пациентов с болевыми ощущениями или ограничениями подвижности в плечевых суставах.

Приводя доводы в пользу необходимости КТ-коррекции перфузионных изображений миокарда и анализа обоих наборов, мы тем не менее отдаем себе отчет в том, что до сих пор большая часть радиодиагностического парка в России – это гамма-камеры и ОЭК-томографы без корректирующих подсистем. Наш большой опыт работы на таких томографах показывает, что в некоторых случаях имеются факторы, по которым можно предсказать, что у данного пациента эффекты поглощения и рассеивания будут существенными и, таким образом, попытаться избежать ошибки. К таким факторам, например, традиционно относят крупные молочные железы у женщин и, в большей мере, мышечный корсет грудной клетки мужчин. В таких случаях, когда мы заведомо знаем, что имеется фактор, способный исказить результаты исследования, можно попытаться учесть его влияние, в определенной степени “домыслить” видимое изображение и сделать правильное заключение на основании неправильных изображений. Например, зная, что большинство “дефектов” на пАС-изображениях касаются нижней, ниже-перегородочной и ниже-боковой стенок, можно предположить, что визуально сниженная перфузия этих сегментов должна трактоваться как норма. Однако такой подход нередко чреват еще более грубыми ложноотрицательными ошибками трактовки состояния нижней стенки ЛЖ (см. рис. 109).

Мы провели исследование, включавшее 167 последовательных пациентов, в попытках выявить и другие возможные факторы, которые бы могли предсказать большое влияние поглощения излучения у конкретного пациента. Однако результаты не были обнадеживающими. В целом, вклад поглощения излучения (и, следовательно, восстанавливающий эффект АС) оказался выше у мужчин из-за мышечного корсета и больших размеров сердца. На эффекты коррекции поглощения также влияла исходно низкая интенсивность излучения от миокарда, как вследствие низкой введенной активности, так и вследствие патологии миокарда, например, при наличии ИМ, преходящей ишемии или при многососудистом поражении. Проблема заключается в том, что именно в этих случаях требуется максимально точная оценка состояния перфузии миокарда, что в обязательном порядке требует использования всех возможных способов улучшения качества изображения, к которым также относится и коррекция поглощения излучения [101].

#### *5.1.4.6 Параметры перфузионной ОЭКТ/КТ миокарда ЛЖ*

Основой интерпретации данных перфузионной ОЭКТ миокарда является визуальный и полуколичественный анализ, основанный на оценке соотношений интенсивности включения РФП в различных участках миокарда и окружающих органах и тканях.

На этапе обработки серий проекций имеется возможность автоматически обработать одну из левых косых проекций с вычислением параметра L/H (Lung-to-Heart Ratio), представляющего собой соотношение накопления перфузионного РФП в миокарде и в легких [319]. По нашим данным, в норме оно составляет  $0.25 \pm 0.04$  и повышается как при усилении включения РФП в легкие (при структурной патологии легких,

легочной гипертензии), так и при снижении включения РФП в миокард при выраженных нарушениях коронарного кровотока (рис. 113).



Рис. 113. Соотношение накопления перфузионного РФП в миокарде и в легких. А. Норма, L/H=0.24. Б. ИЛГ, L/H=0.40. В. ИБС с трехсосудистым поражением коронарного русла, L/H=0.35

Оценка распределения перфузионного РФП в миокарде ЛЖ наиболее удобна в режиме полярной карты с автоматической сегментацией. Каждому сегменту присваивается значение интенсивности накопления РФП в % от максимума (пиксела с максимальной интенсивностью сигнала) и изображение картируется с помощью оттенков серого или различных градуированных цветовых шкал (рис. 104, 114, 115). Врач-радиолог должен иметь возможность просмотра изображений в привычной для себя цветовой шкале, исходя из своего опыта и предпочтений. Следует подчеркнуть, что площадь и глубину очагово-рубцовых повреждений миокарда следует оценивать исходя из совместного анализа исследований в покое и после нагрузочной пробы.

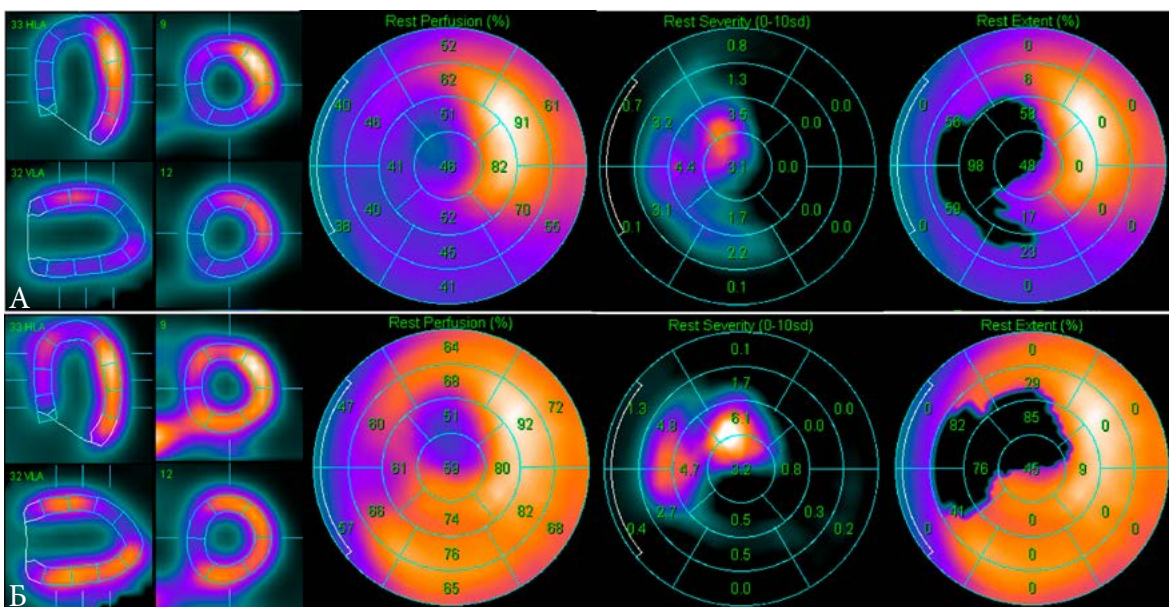


Рис. 114. Пример перфузионной ОЭКТ миокарда при интрамуральном очагово-рубцовом повреждении миокарда. А. пАС-изображения – выраженное снижение перфузии по всем стенкам ЛЖ, кроме боковой и частично передне-боковой. Б. АС-изображения – восстановление интенсивности излучения от нижних сегментов, в результате истинная зона снижения перфузии ограничивается передне-верхушечными и средним перегородочным сегментами. Значения Severity составляют 3-4 sd на пАС-изображениях и 5-6 на АС-изображениях, что соответствует интрамуральному повреждению (порядка 50% от толщи миокарда), площадь повреждения (Extent) – ≈15%



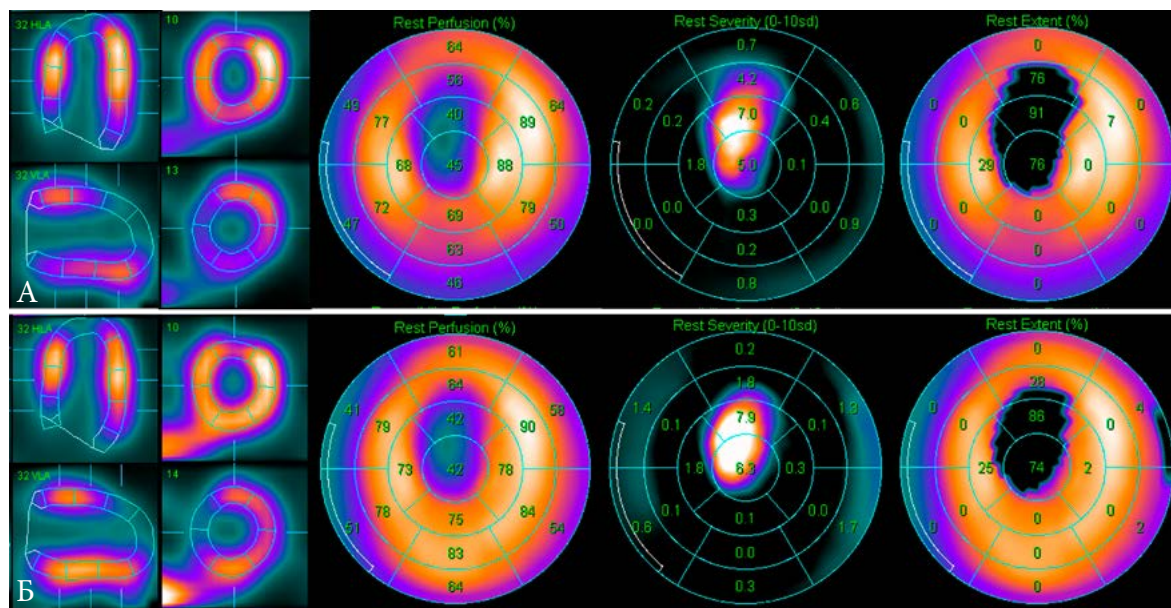


Рис. 115. Пример перфузионной ОЭКТ миокарда при трансмуральном очагово-рубцовом повреждении миокарда В данном случае пАС- (А) и АС-изображения (Б) также несколько различаются за счет нижней стенки ЛЖ. Несмотря на небольшую площадь повреждения (Extent  $\approx$ 12-15%), значения Severity в зоне дефекта составляют 7-8 sd, что соответствует трансмуральному ПИКС с риском формированием аневризмы ЛЖ

При дальнейшем анализе в результате количественной обработки томосцинтиграмм в специализированных программах, (например, QPS), автоматически получают стандартные параметры нарушений перфузии для каждого из 4 наборов данных: **RST** (см. рис. 116, (1)) – в покое (Rest) без коррекции поглощения (пАС), **STR** (2) – после нагрузки (Stress) без коррекции поглощения, **AC-RST** (3) – в покое с коррекцией поглощения (АС), **AC-STR** (4) – после нагрузки с коррекцией поглощения. Кроме этого, часть информации представлена непосредственно на полярных картах.

К стандартным параметрам нарушений перфузии относятся:

1. **Тяжесть** (глубина, severity) дефектов перфузии – параметр, который указывается на самих полярных картах. Severity представляет собой значение стандартного отклонения (sd) относительной перфузии сегмента по сравнению с нормальным значением, согласно выбранной базе нормы. Severity может помочь в приблизительной оценке глубины очагово-рубцового повреждения миокарда (табл. 20).

2. **Площадь** (распространенность, extent) дефектов перфузии в покое (RE, Rest Extent, (5)) и после нагрузочной пробы (SE, Stress Extent, (6)), каждый из которых рассчитывается отдельно для АС и пАС-данных. Зона нарушения перфузии трактуется как дефект автоматически, с использованием нормализованных карт, в том случае, если относительная перфузия в данной зоне снижена по отношению к нормальной на  $\approx$ 2.5 стандартных отклонения (sd) [106, 107]. Как уже упоминалось выше, эти нормализованные карты (“базы нормы”) созданы разработчиком ПО и получены при усреднении данных ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (МВ) (7) у группы здоровых добровольцев, при этом эти базы различны для АС и пАС-данных (8), для исследований в покое и после нагрузки (9), для мужчин и женщин (10), для разных алгоритмов реконструкции (в данном случае использовался Astonish, AST) (11). При вычитании карт, полученных после нагрузки и в покое, рассчитывается площадь переходящих (обратимых, ишемических) дефектов перфузии (RevE, Reversible Extent) (12).

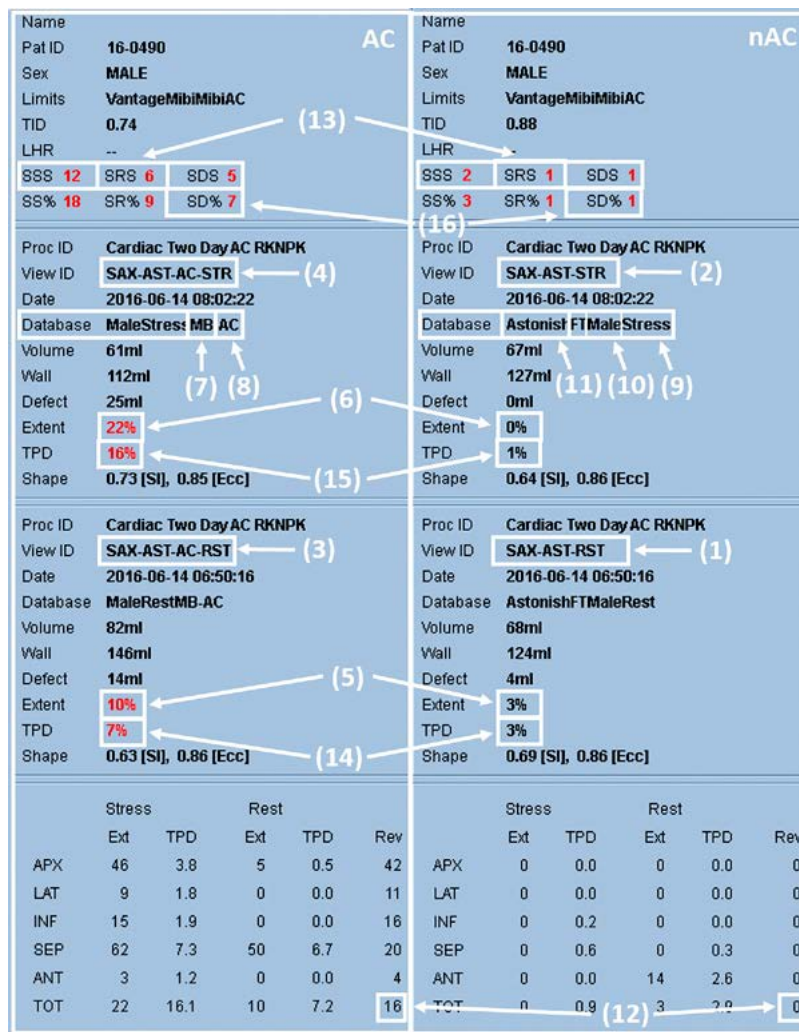


Рис. 116. Стандартные количественные параметры, получаемые при перфузионной ОЭКТ миокарда (описание – далее в тексте).

3. Интегральные показатели тяжести поражения миокарда **SRS, SSS и SDS** (13). Данные показатели рассчитываются следующим образом. Значения относительной перфузии в каждом сегменте выражаются как доля в процентах от пиксела с максимальной интенсивностью сигнала (принятого за 100%). Эти значения относительной перфузии в каждом сегменте автоматически градуируются по балльной шкале от 0 до 4 приблизительно в соответствии с табл. 20. “Приблизительное соответствие” означает, что баллы выставляются не только с учетом относительного снижения перфузии в %, но с учетом “базы нормы”, в которой заложен разброс нормальных значений в различных сегментах ЛЖ. Сумма полученных баллов по всем 17 сегментам для исследования в покое определяется как SRS (Summed Rest Score), после нагрузки – как SSS (Summed Stress Score). Таким образом, SSS является показателем, суммирующим в себе стабильные и проходящие нарушения перфузии. SDS (Summed Difference Score) вычисляется как сумма разностей баллов после нагрузки и в покое по каждому сегменту. При этом если балл нарушений перфузии в покое выше, чем при нагрузке, разность между ними считается равной. SDS является интегральным показателем тяжести проходящей ишемии миокарда [8, 106, 320-322]. Максимальным значением этих сумм баллов может быть 68 при 17-сегментной модели (17×4) или 80 при 20-сегментной. Референсные значения для SSS и SDS приведены в табл. 19 согласно рекомендациям разработчиков данного пакета программ.

Табл. 19. Референсные значения SSS и SDS [323].

| Значение SSS | Трактовка            | Значение SDS | Трактовка         |
|--------------|----------------------|--------------|-------------------|
| 0-3          | Норма                | 0-1          | Нет ишемии        |
| 4-8          | Начальные нарушения  | 2-4          | Начальная ишемия  |
| 9-13         | Умеренные нарушения  | 5-8          | Умеренная ишемия  |
| >13          | Выраженные нарушения | >8           | Выраженная ишемия |

Табл. 20. Приблизительное соответствие различных параметров тяжести стабильных очаговых нарушений перфузии в программных пакетах CEQUAL (Siemens), QPS (Cedars-Sinai).

| Интенсивность накопления РФП (относительно максимума) | Severity (CEQUAL) | Severity (QPS, sd) | SRS (QPS, баллы) | Глубина повреждения (% от толщи миокарда) | Интерпретация   |
|---|-------------------|--------------------|------------------|---|---|
| ≥70%  | 0... -100         | 0-2                | 0                | 0-10%                                     | Норма   |
| 50-69%  | -100...-300       | 2-2.5              | 1                | 10-30%                                    | Фиброз/<br>субэндокардиальный/<br>интрамуральный ПИКС |
| 30-49%  | -300...-500       | 2.5-5              | 2                | 30-50%                                    | Интрамуральный ПИКС                                   |
| 10-29%  | -500...-800       | 5-8                | 3                | 50-70%                                    | Интрамуральный/<br>трансмуральный ПИКС                |
| <10%  | <-800             | >8                 | 4                | 70-100%                                   | Трансмуральный ПИКС,<br>риск аневризмы                |

4. Интегральный показатель тяжести и глубины поражения миокарда **TPD** (Total Perfusion Deficit) сочетает оценку выраженности и распространенности дефектов перфузии. Каждому пикселу полярной карты с отклонением от нормы назначается непрерывный показатель путем линейного картирования, основанного на степени отклонения значения перфузии от пределов нормы. Балл 4.0 назначается пикселям с отклонением от предела нормы в нижнюю сторону более 70% (на основании субъективных критериев, используемых для оценки 4 при визуальном осмотре). Балл 0.0 назначается пикселям со значениями ниже минимального с отклонением от нормы. Далее значение TPD рассчитывается следующим образом:

$$(13.1) \quad TPD = 100\% \sum_{a=0}^{a<A} \sum_{p=0}^{p<P} score(a,p)/(4AP)$$

, где *a*, *p* – радиальные координаты на полярной карте; *A*, *P* – максимальное число срезов по каждому направлению; *score(a,p)* – балл пикселя в точке (*a*, *p*) на полярной карте. TPD рассчитывается для исследований в покое (14) и после нагрузки (15), однако его расчет для обратимых нарушений не предусмотрен (в отличие от Extents и Summed Scores). Этот параметр наиболее близко отражает взаимосвязь между глубиной и площадью очагово-рубцового повреждения (рис. 117).

5. Согласно текущим рекомендациям ESC по стабильной коронарной болезни сердца (КБС) (2013, 2019) и реваскуляризации (2018), если речь не идет о значимом стенозе ствола ЛКА, то показанием к ЧКВ является наличие преходящей ишемии объемом >10% от ЛЖ [82, 89]. При этом не указывается, что именно подразумевается под “объемом >10% от ЛЖ” – Reversibility Extent=10% или SDS=10, или же что-то иное. В первоисточнике (Nachamovitch et al.), на который ссылаются эти рекомендации, указано, что 10% – это “amount” (а вовсе не “extent” или “volume”), который рассчитывается на основе SDS: “amount”=100%\*SDS/80 для 20-сегментной модели или же 100%\*SDS/68 для 17-сегментной модели [8]. Таким образом, указанные 10% – это значения параметра **SD%** (см. параметр 16 на рис. 116), который вычисляется именно по этой формуле.



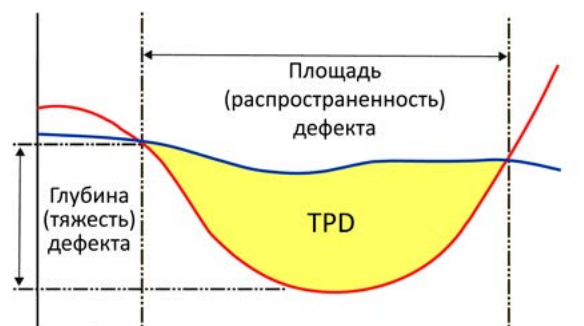


Рис. 117. Параметр TPD (Total Perfusion Deficit, общий дефицит перфузии) учитывает различные варианты очагово-рубцового повреждения миокарда (например, крупноочагового, интрамурального, трансмурального). Красная линия – профиль интенсивности излучения, синяя линия – нижняя граница нормальных значений

Интерпретация проходящих нарушений перфузии при сопоставлении АС и пАС-изображений – вопрос, требующий отдельного анализа. С одной стороны, эффекты поглощения излучения должны быть одинаковы у одного и того же пациента на обоих этапах исследования. Поэтому при вычитании двух пАС-изображений обычно получают такую же картину проходящей ишемии, как и при вычитании двух АС-изображений, с той лишь разницей, что АС-изображения имеют более высокое визуальное качество (рис. 118).

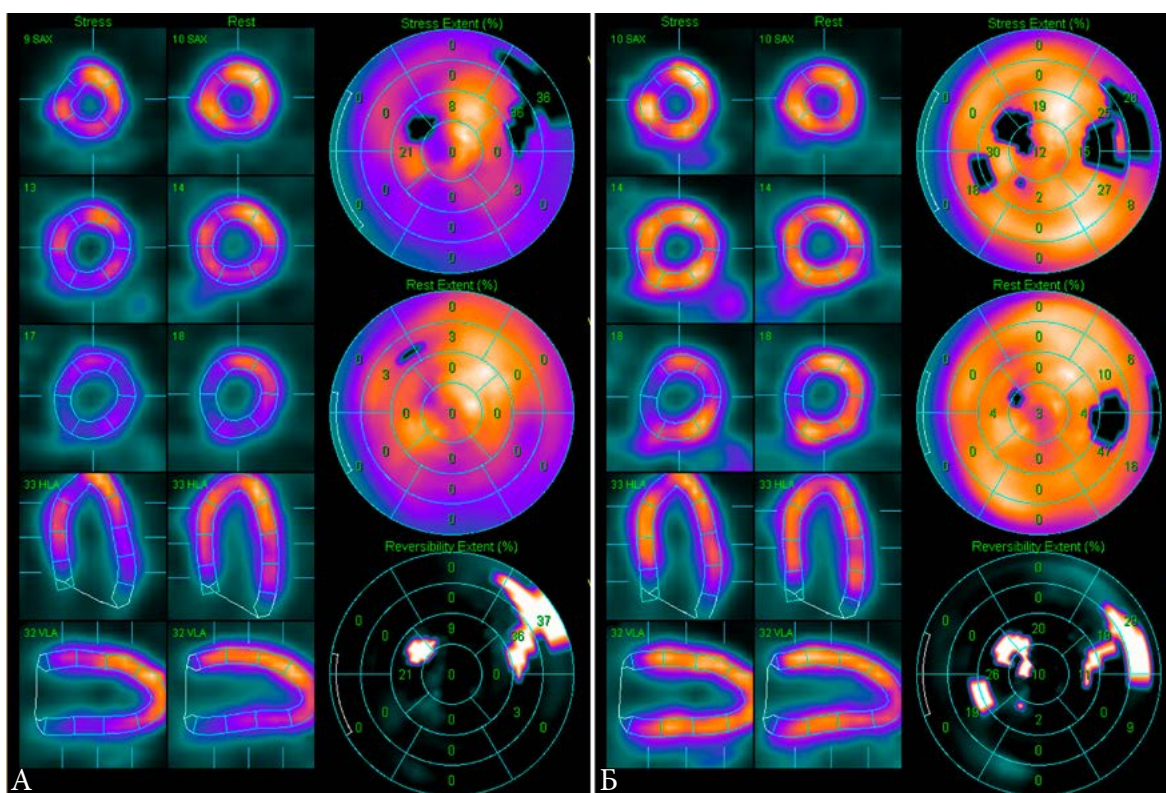


Рис. 118. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда в режиме «Extent» у пациента 3. с подозрением на крупноочаговый ПИКС нижней локализации. А. пАС-изображения, не позволяющие достоверно интерпретировать тяжесть стабильных дефектов перфузии. SRS=0, SSS=6, SDS=6. Б. АС-изображения – крупноочаговых дефектов перфузии не выявлено, признаки мелкоочагового фиброза миокарда, начальной проходящей ишемии миокарда. SRS=3, SSS=5, SDS=4. При этом локализация и площадь проходящей ишемии на пАС- и АС-изображениях практически идентичны. Данное исследование – типичный пример из ГВР 4 +

Однако в некоторых случаях при выявлении преходящих дефектов начинает играть роль наличие более четкой границы нормы для АС-изображений, в результате чего те преходящие дефекты, которые на пАС-изображениях все еще попадают в рамки нормы, при АС уже достоверно за них выходят (рис. 119).

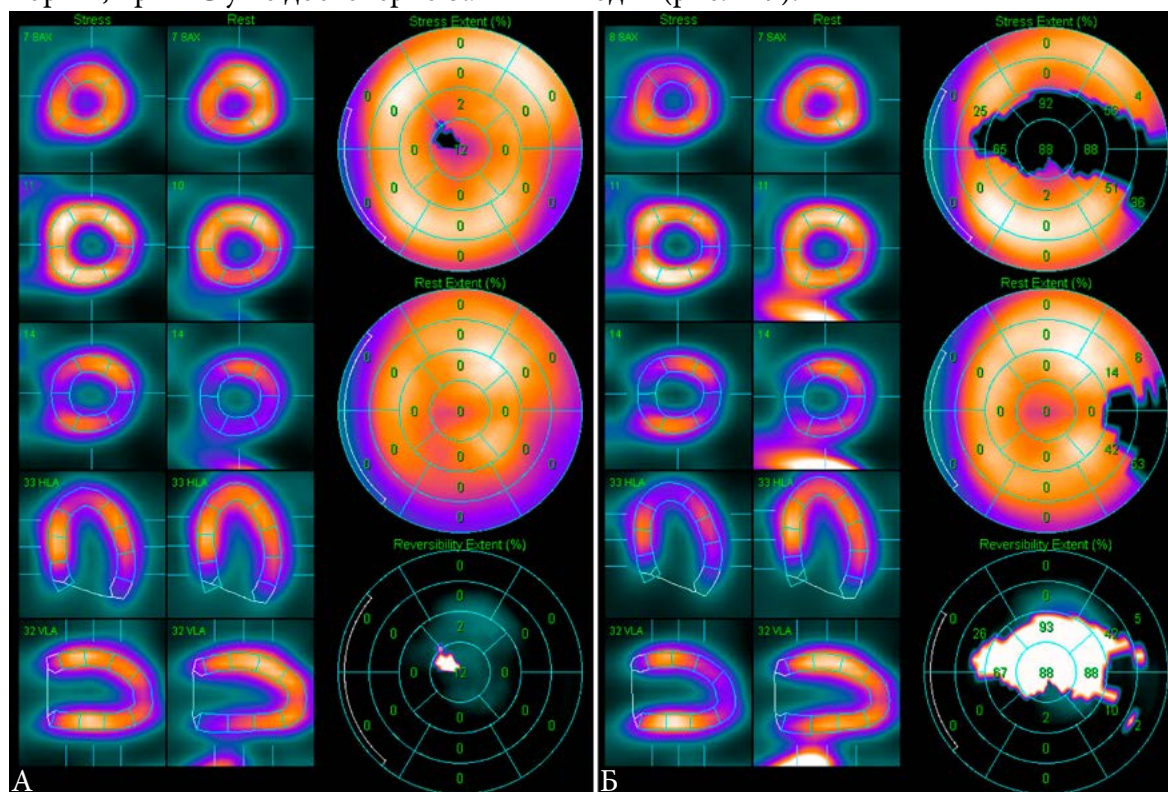


Рис. 119. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда в режиме «Extent» у пациента Ш. 86 лет. 20 лет назад была выполнена АКШ-МКШ, в течение последних 10 лет проводилось неоднократное повторное стентирование шунтов и КА. Текущее исследование перфузии миокарда связано с вновь возникшей стенокардией. А. пАС-изображения, определяется мелкоочаговый ПИКС нижебоковой локализации, данных за достоверную преходящую ишемию миокарда не выявляется. SRS=0, SSS=2, SDS=2. Б. АС-изображения, четко визуализируется выраженная преходящая ишемия в бассейне ПНА. SRS=4, SSS=16, SDS=12. При последующей КАГ выявлена окклюзия стента в ПНА

Даже с учетом накопленного опыта, мы не можем с достоверностью утверждать, является ли такое подчеркнутое выделение небольших дефектов перфузии на АС-изображениях правильным, или же здесь имеет место гипердиагностика. Одна из проблем, препятствующих оценке только лишь АС-изображений, заключается в том, что на них по непонятным причинам суммы баллов могут быть значительно завышены даже при явной норме при визуальной оценке (рис. 120). Это можно было бы объяснить повышенным накоплением РФП в какой-либо стенке ЛЖ (в данном случае – в ниже-боковой), в результате чего нормальная перфузия перегородочных сегментов интерпретируется программой как «сниженная» (рис. 120, средний ряд). Однако такая картина встречается и без зон повышенного накопления, в том числе у этого же пациента (рис. 120, верхний ряд).

Параллельно с этим стандартные параметры на пАС-изображениях часто оказываются заниженными. Эти явления, видимо, взаимосвязаны, их можно объяснить тем, что базы нормальных изображений, разработанные для исследований с коррекцией поглощения (АС), по определению более чувствительны, чем для исследований без коррекции, поскольку первые являются математически корректными, а вторые нет [101]. Кроме того, следует помнить, что параметры Extent и суммы баллов разрабатывались



20 лет назад для оборудования тех лет и с тех пор вряд ли пересматривались с учетом появившихся позже способов коррекции поглощения [106].

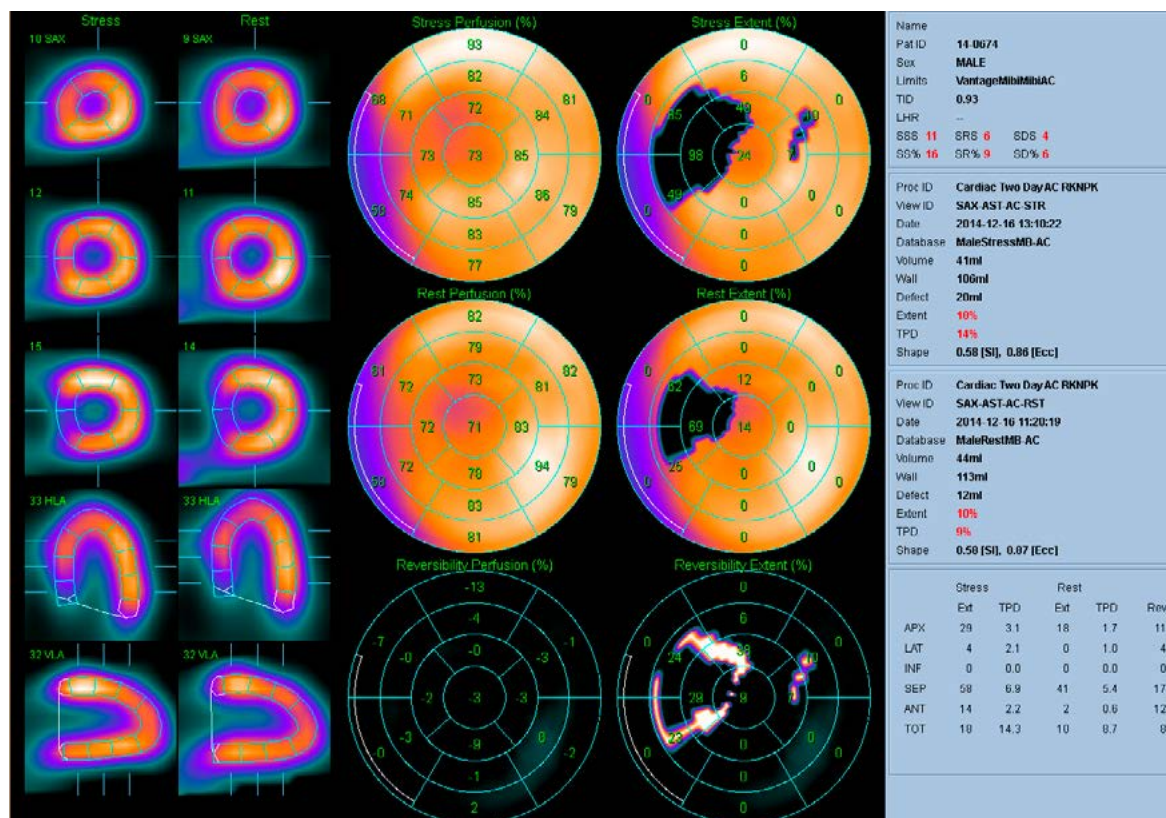


Рис. 120. Пример неоправданно завышенных значений SRS/SSS/SDS (правый столбец) и наличием крупных дефектов на картах «Extent» (второй столбец справа) у пациента 50 лет с визуально нормальным результатом исследования (левые столбцы) и исключенной ИБС. В качестве причин завышения можно предположить усиление включения РФП в ниже-боковую стенку ЛЖ (как вариант нормы или косвенное проявление АГ)

Углубляясь в анализ различных параметров оценки скintiграфических изображений, нельзя забывать, что их первоочередная задача – помочь радиологу в визуальной интерпретации. Если параметры не отражают визуальную картину и вызывают сомнения у врача, то такие параметры не заслуживают доверия и должны быть пересмотрены. По нашим собственным данным, описания перфузионных исследований, основанные на анализе АС- и пАС-изображений, имеют более высокую межоператорскую согласованность, чем основанные только на анализе пАС-изображений:  $\kappa_w$  (каппа Коэна) составила 0.915 против 0.809, соответственно ( $p=0.027$ ) [324]. Это еще один довод в пользу необходимости оценки обоих наборов изображений, однако это порождает вопрос о том, параметры какого из наборов (АС или пАС) следует использовать. Известно, что площадь преходящей ишемии по данным перфузионной ОЭКТ можно оценить визуально, ориентируясь на ее привязку к сегментам ЛЖ, каждый из которых имеет площадь  $\approx 6\%$ . Сопоставив визуальную оценку площади ишемии с количественными данными (параметром Rev. Extent), получаемыми автоматически, мы отметили, что значения АС-исследования завышаются в среднем на  $2.08 \pm 2.38\%$  ( $p < 0.001$ ), а значения пАС-исследования занижаются на  $2.25 \pm 1.73\%$  ( $p < 0.001$ , рис. 121А,Б). Эти результаты позволили предположить, что более высокий уровень согласия с данными визуального анализа будет иметь среднее арифметическое пАС и АС-значений. Действительно, эти значения различались всего на  $0.08 \pm 1.46\%$  ( $p=0.49$ , рис. 121В).

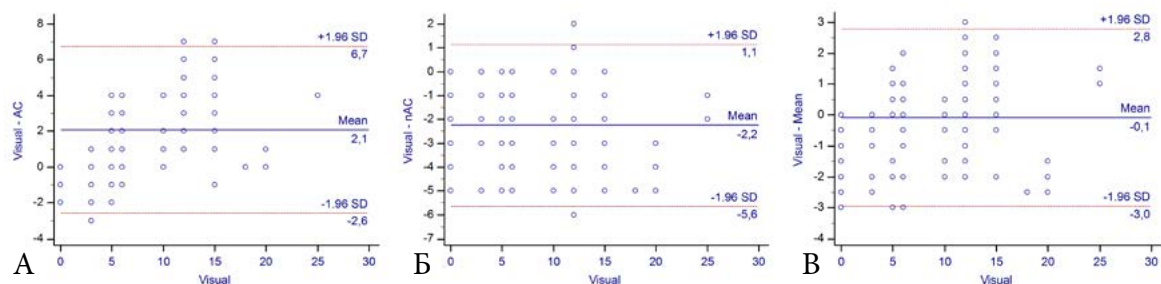


Рис. 121. Сопоставление значений площади переходящей ишемии, вычисленных автоматически по пАС (А), АС-изображениям (Б), а также вычисленных как среднее арифметическое от данных АС и АС-изображений (В), с результатами визуального анализа

Таким образом, несоответствие количественных параметров АС- и пАС-изображений между собой, а также их несоответствие с данными визуального анализа обосновывают следующие принципы интерпретации данных перфузионной ОЭКТ миокарда:

*NB! Количественные параметры являются лишь дополнительными по отношению к визуальной оценке. При визуальном и количественном анализе необходимо сопоставлять оба набора изображений (пАС и АС), при этом целесообразно использовать средние арифметические значения количественных параметров (Extent, SRS, SSS, SDS). При сопоставлении обоих наборов данных следует считать достоверными только те дефекты, которые в той или иной мере присутствуют на обоих наборах.*

#### 5.1.4.7 Параметры перфузионной ОЭКТ/КТ миокарда ПЖ

Особую сложность вызывает интерпретация нарушений перфузии миокарда, обусловленных ЛГ. Дилатация ПЖ при этой патологии требует особо тщательного оконтуривания обоих желудочков (см. раздел 5.1.4.3). При успешном оконтуривании можно получить полярные карты перфузии и параметры сократимости ПЖ, аналогично ЛЖ (см. рис. 275). Тем не менее, отсутствие баз норм для оценки нарушений перфузии ПЖ и изолированных дефектов по МЖП, диктует необходимость разработки отдельных параметров для этой ситуации (рис. 122).

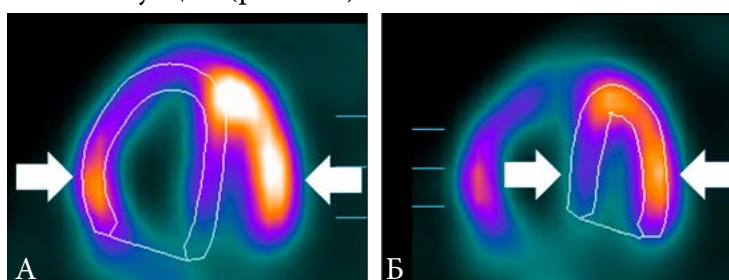


Рис. 122. Принцип расчета параметров RV/LV и IVS/LW. А. RV/LV вычисляется как отношение интенсивности накопления РФП в свободной стенке ПЖ к интенсивности в боковой стенке ЛЖ (стрелки). Данный параметр отражает патологическое усиление включения РФП в ПЖ. Б. IVS/LW вычисляется как отношение интенсивности в перегородочной стенке к интенсивности в боковой стенке ЛЖ (стрелки). Данный параметр отражает нарушения перфузии миокарда в МЖП (например, вследствие его компрессии)

В работе Mannting et al. (1999) было предложено использовать для расчета максимальные значения числа импульсов в ЛЖ и ПЖ, измеренные в разных томографических срезах, перпендикулярных длиной оси (рис. 123А) [325]. Позже Mazraeshahi et al. (2010) предложил использовать ROI по боковым стенкам желудочков в пределах одного среза (рис. 123Б) [326].



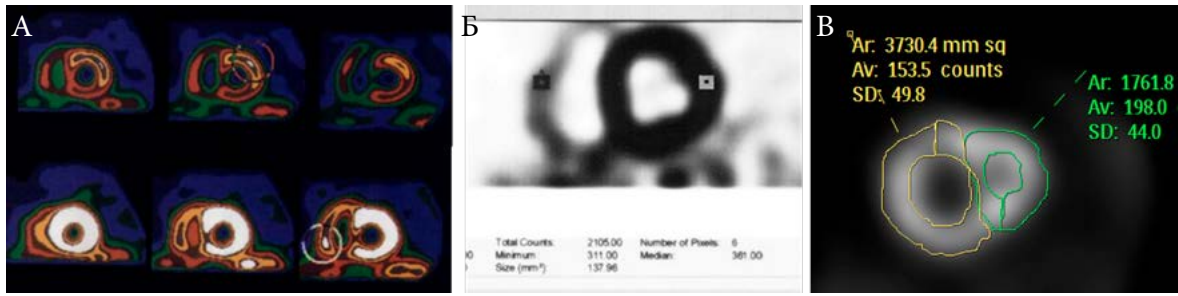


Рис. 123. Варианты расчета показателя RV/LV. А. По Mannting et al. (1999). Б. По Mazraeshahi et al. (2010). В. Собственный вариант

В свою очередь нами предложен новый вариант, с использованием усредненных значений по всей боковой стенке ЛЖ и свободной стенке ПЖ. Для этого нами использованы данные режима программы “Database Variation”, которая предоставляет данные об абсолютном числе импульсов каждом из 17 сегментов миокарда (в дополнение к стандартным, относительным значениям перфузии в процентах, рис. 124).

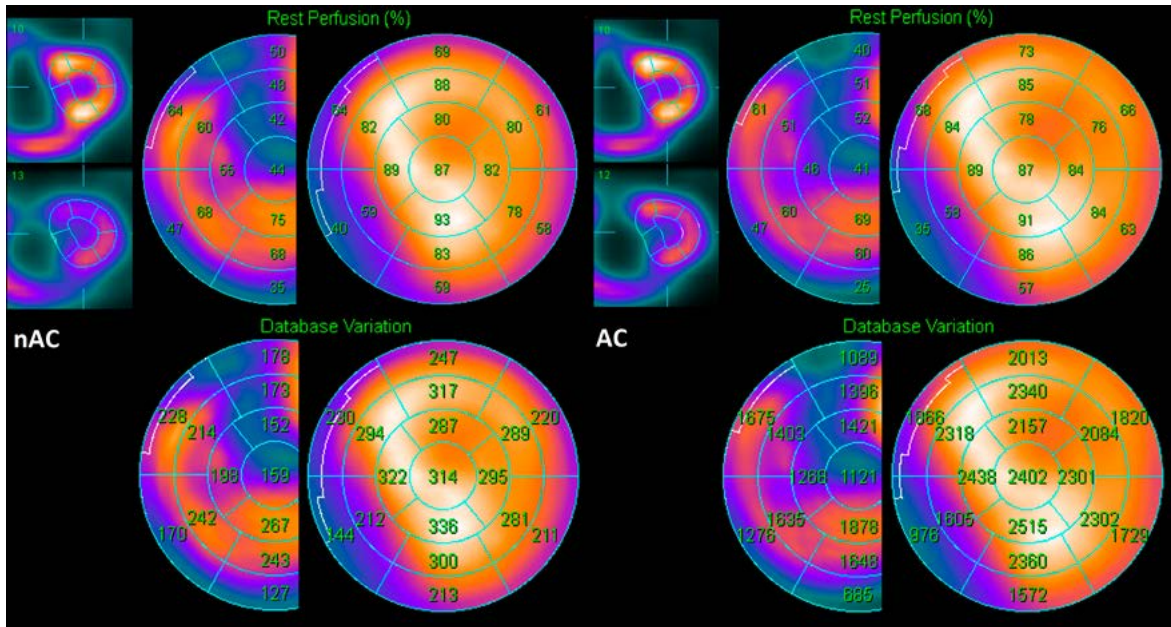


Рис. 124. Режим Database Variation: получение данных об абсолютной статистике счета в каждом сегменте ЛЖ и ПЖ (нижний ряд) в дополнение к стандартным процентным значениям (верхний ряд).

Это позволяет вычислить коэффициент RV/LV с использованием наборов данных в покое (RST) и после нагрузки (STR), с коррекцией поглощения (AC) и без нее (nAC), наиболее воспроизводимым способом [327]. Новый способ также позволяет сравнивать результаты измерения с двумя способами, изложенными выше (рис. 125). Кроме того, это дает возможность оценить изолированные нарушения перфузии МЖП, путем вычисления аналогичным образом соотношения IVS/LW, используя данные относительной перфузии МЖП и боковой стенки ЛЖ.

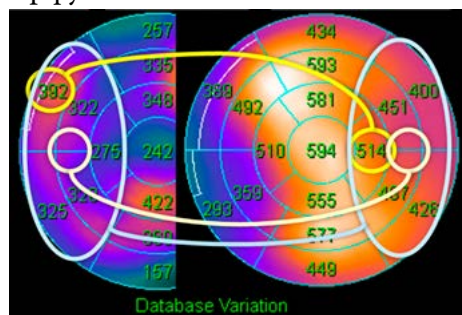


Рис. 125. Вычисление RV/LV с помощью карт Database Variation. А. По Mannting et al. Б. По Mazraeshahi et al. В. По собственному методу. Нормальные значения перфузионных параметров ЛЖ и ПЖ приведены в табл. 22.

#### 5.1.4.8 Параметры синхронизированной ОЭКТ миокарда

Как уже указывалось в главе 4.2, ЭКГ-синхронизация при проведении перфузионной ОЭКТ миокарда является частью стандартного протокола и должна использоваться у всех пациентов, поскольку сопоставление данных перфузии и сократимости миокарда предоставляет уникальную информацию, причем при С-ОЭКТ эти данные получают одновременно и без каких-либо дополнительных сложностей. Основная ценность С-ОЭКТ состоит в том, что она повышает диагностическую точность перфузионного исследования, во многих случаях помогая интерпретировать неясные перфузионные исследования.

При перфузионной С-ОЭКТ получают тот же набор данных, что и при томографию трикулографии (см. рис. 173), но только для ЛЖ (поскольку в норме ПЖ при перфузионных исследованиях не виден в достаточной мере для оконтуривания). В норме ЛЖ сокращается равномерно и с достаточной амплитудой (рис. 126). Анализ движения миокарда производится с помощью полярной карты Motion, где амплитуда движения миокарда в каждом сегменте отображена в миллиметрах и имеет цветовую градацию. Сократительную функцию миокарда определяют как нормальную (нормокинез), повышенную (гиперкинез), сниженную (гипокинез), практически отсутствующую (гипоакинез), полностью отсутствующую (акинез) и парадоксальную (дискинез, рис. 126, 127). Понятие гиперкинеза уместно лишь при выраженной гипертрофии ЛЖ и в целом используется редко. Напротив, оценки тяжести гипокинезии миокарда в приведенных выше терминах крайне важна. В частности, термин “гипоакинез”, используемый нами при систолическом движении порядка 2-4 мм, подчеркивает, что сократимость в данной области ЛЖ номинально присутствует, но не вносит значимого вклада в систолическую функцию.

Парадоксальную сократимость (дискинез) отмечают, когда некоторые сегменты миокарда ЛЖ в систолу движутся не в сторону полости ЛЖ, а в противоположную сторону, что приводит к значительному снижению ФВ. Наиболее часто это происходит при аневризме ЛЖ (рис. 127) и при выраженных нарушениях проводимости (рис. 128). Парадоксальное движение МЖП также отмечается при выраженной ЛГ, приводящей к гипертрофии ПЖ (рис. 129).

Следует помнить, что снижение сократимости далеко не всегда сопряжено с необратимыми изменениями структуры миокарда. Наиболее частым вариантом нормы является снижение сократимости по перегородочным сегментам, что, как и на перфузионных картах, обусловлено наличием в МЖП мембранозной части, не содержащей кардиомиоцитов. Гипокинез МЖП характерен у пациентов после КШ (рис. 229). Также следует обращать внимание на сократимость нижней стенки ЛЖ. Синхронизированные данные в ПО представлены без учета КТ-коррекции, поэтому в случае недостаточной визуализации нижней стенки (что является характерным артефактом, см. рис. 138), ее амплитуда также может быть недооценена (рис. 126).

Карта “Thickening” отражает систолическое утолщение миокарда и также может быть полезна для дифференциальной диагностики стабильных дефектов перфузии и вариантов нормы. Недостаточное систолическое утолщение является неблагоприятным признаком при дилатации ЛЖ, а его усиление может быть косвенным признаком гипертрофии ЛЖ. Необходимо учитывать, что карта Thickening наиболее чувствительная к качеству изображений, и при низкой статистике счета на нее не следует полагаться. Карты перфузии в систолу и диастолу (ED/ES perfusion) чрезвычайно полезны при дифференциальной диагностике апикального утончения (см. рис. 141), а также могут подтвердить изолированные нарушения перфузии в систолу, связанные, например, с мышечным мостиком (рис. 240).



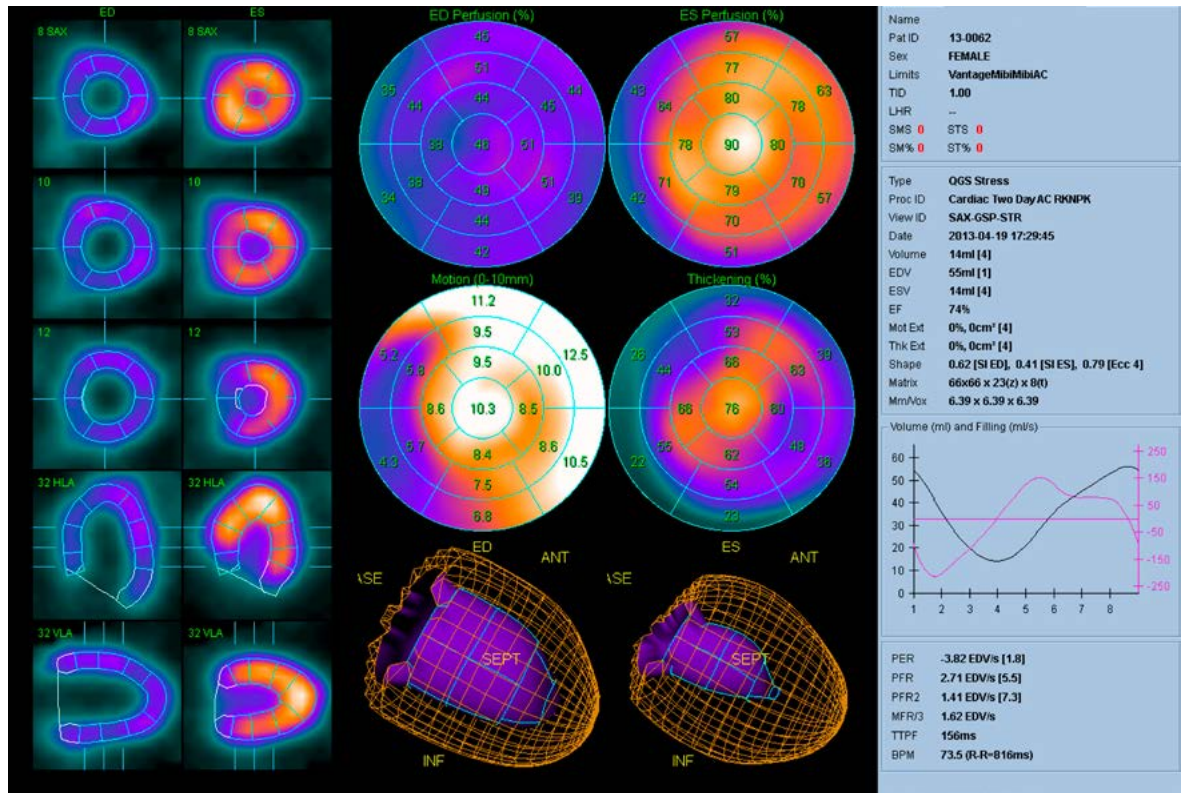


Рис. 126. Нормальные данные С-ОЭКТ миокарда: достаточная амплитуда сокращения (нормокинез) и систолического утолщения всех стенок ЛЖ, кроме МЖП и в меньшей мере нижней стенки ЛЖ, при нормальной картине перфузии в систолу и диастолу

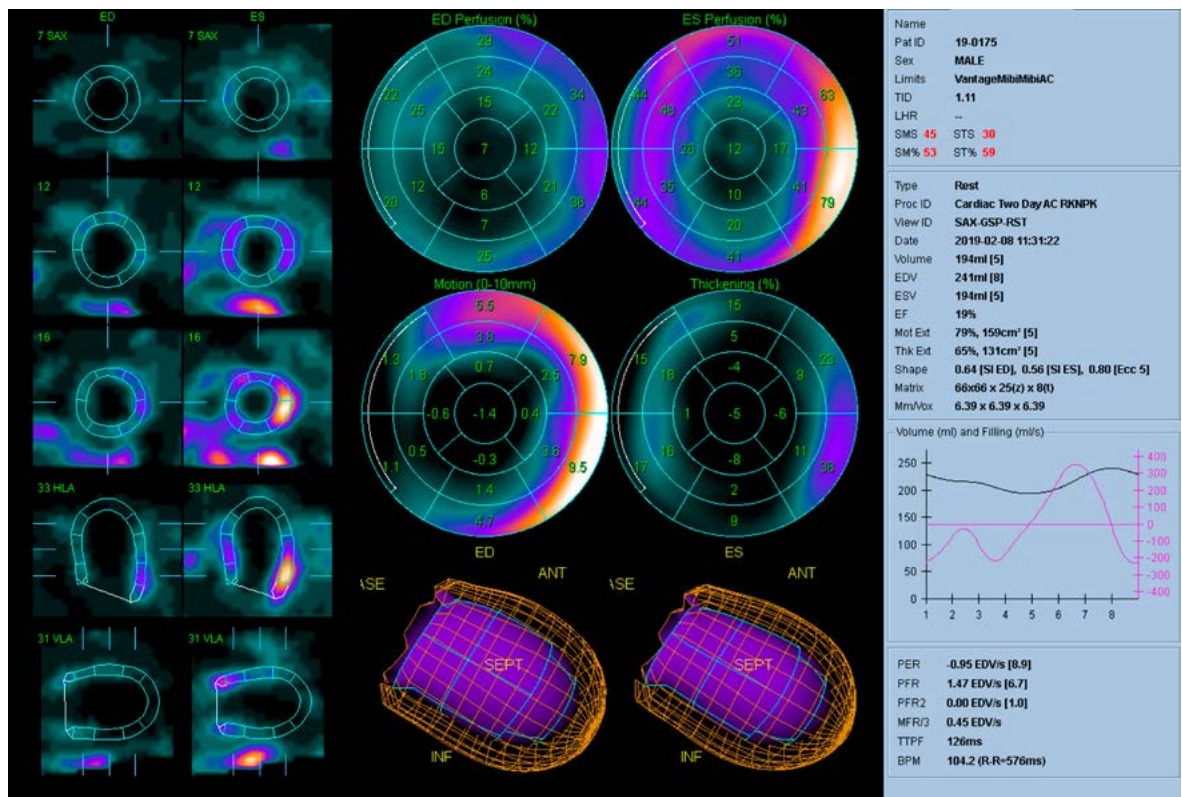


Рис. 127. Выраженные нарушения сократимости у пациента с ИКМП. Дилатация ЛЖ (КДО ЛЖ 241 мл), диффузный гипокинез с элементами дискинеза в зоне аневризмы, нормокинез лишь по базальным сегментам боковой стенки ЛЖ. ФВ ЛЖ 19% при ЧСС 104/мин



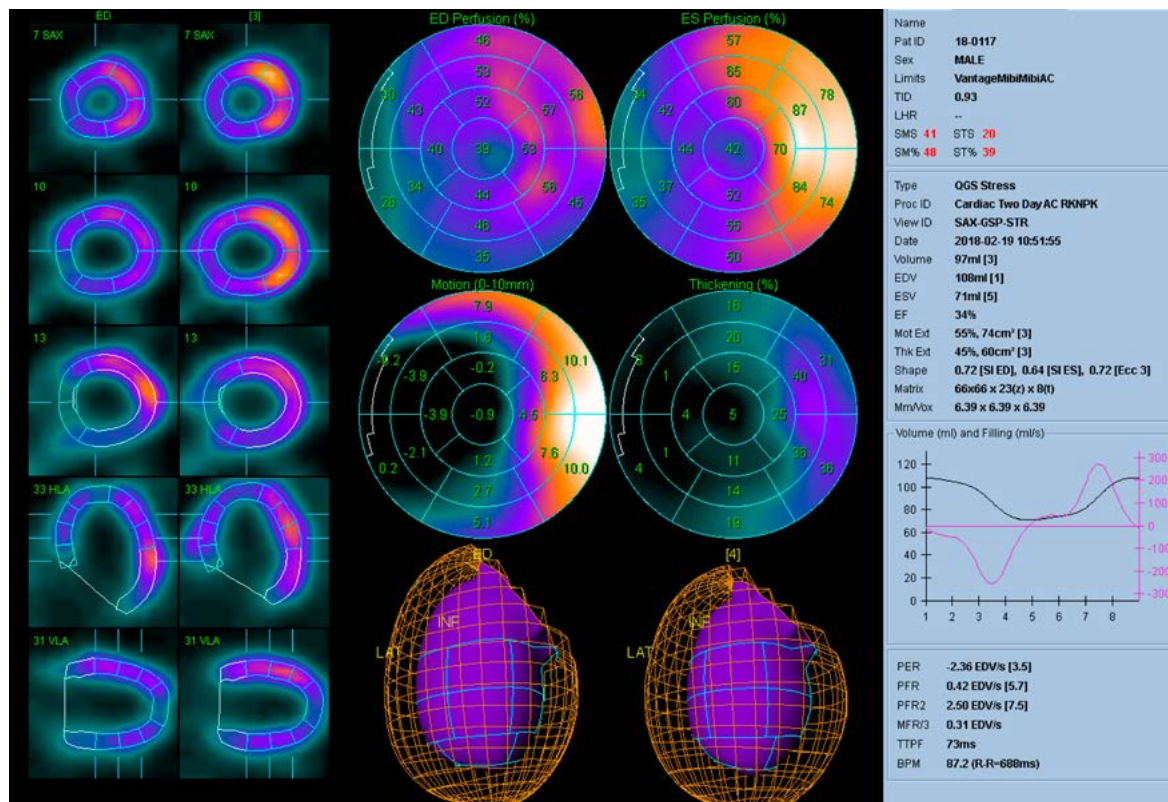


Рис. 128. Вариант выраженной внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ (дискинез МЖП и верхушечных сегментов ЛЖ) вследствие полной БЛНПГ. При этом визуализируются неспецифические нарушения перфузии в систолу и диастолу (верхний ряд посередине), их локализация и неочаговый характер нехарактерны для ИБС

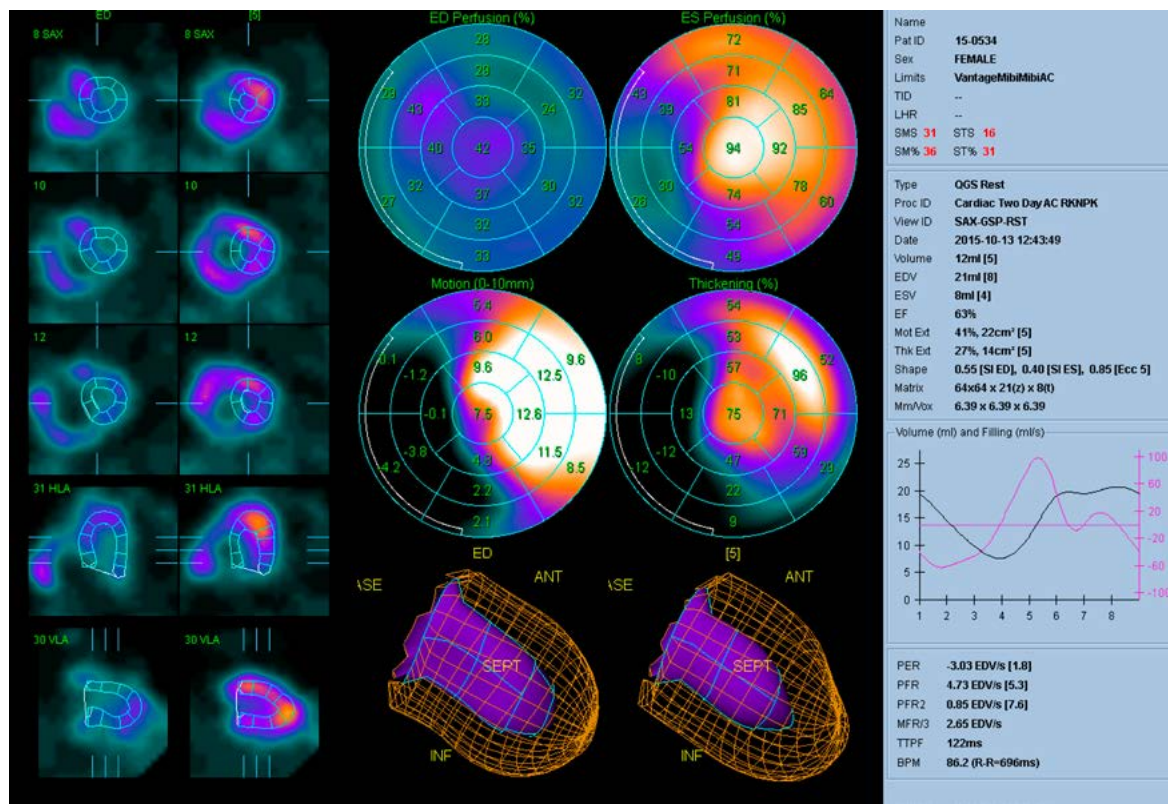


Рис. 129. Пример парадоксального движения МЖП с дискинезией, вызванной гипертрофией ПЖ при ИЛГ





или падение ФВ на фоне нагрузочной пробы является диагностически важным признаком при стресс-ЭхоКГ, свидетельствующим о выраженной ишемии миокарда, и трактуется как положительный результат стресс-теста. При этом важно зафиксировать этот признак непосредственно при проведении нагрузочной пробы, поскольку уже на этапе восстановления сократимость миокарда, как правило, возвращается к исходным значениям. Однако при перфузионной ОЭКТ при введении РФП на пике нагрузочной пробы фиксируется состояние перфузии миокарда, в то время как оценка сократительной функции сердца происходит непосредственно во время записи томосцинтиграмм, то есть через 30-45 минут после окончания нагрузочной пробы. В большинстве случаев за это время сократимость миокарда полностью восстанавливается, и данные С-ОЭКТ после нагрузки фактически повторяют данные, полученные в покое. В сущности, этим и обусловлены рекомендации к выполнению ЭКГ-синхронизации только на каком-либо одном из этапов исследования. Однако в некоторых ситуациях (рис. 130) можно наблюдать сохраняющееся снижение ФВ и увеличение полости ЛЖ даже через 45 минут после нагрузочной пробы. Это является неблагоприятным признаком, который указывает на неспособность миокарда адекватно восстанавливаться после нагрузки.

В случае, если уменьшение ФВ после нагрузки выявляется при отрицательном результате нагрузочной пробы и отсутствии ишемии миокарда, то этот признак в целом является неспецифическим. В таких случаях следует опираться на показатель минутного объема (УО×ЧСС), который не должен снижаться при снижении ФВ на фоне временной тахикардии (рис. 131). В противном случае рекомендуется указывать данный пункт в заключении, поскольку он может быть проявлением как сердечно-сосудистой, так и другой патологии (рис. 132).

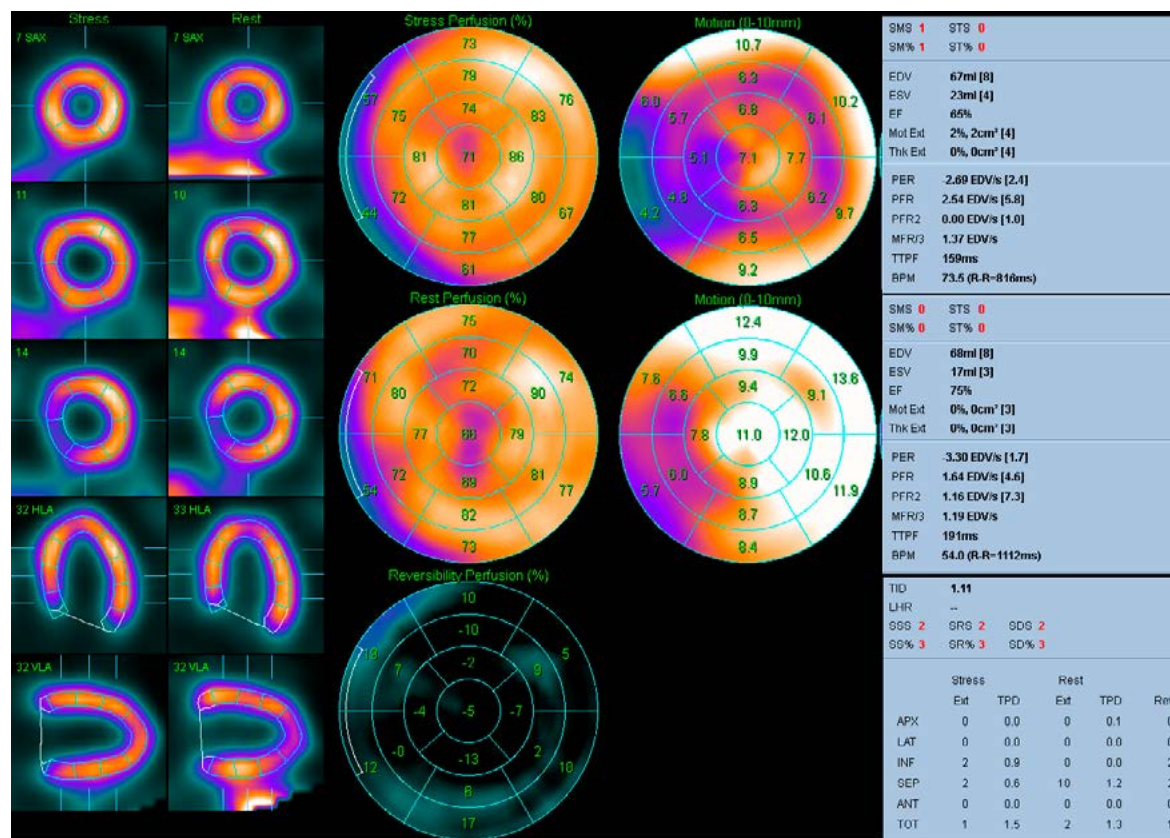


Рис. 131. Падение ФВ после нагрузки у пациента с исключенной ИБС по данным ОЭКТ миокарда (отсутствие стабильных и преходящих дефектов перфузии, отрицательный результат нагрузочной пробы) в данном случае должно рассматриваться как вариант нормы, поскольку не было отмечено падения минутного объема (в покое – 51мл×54/мин=2.75 л, после нагрузки – 44мл×73/мин=3.2 л)

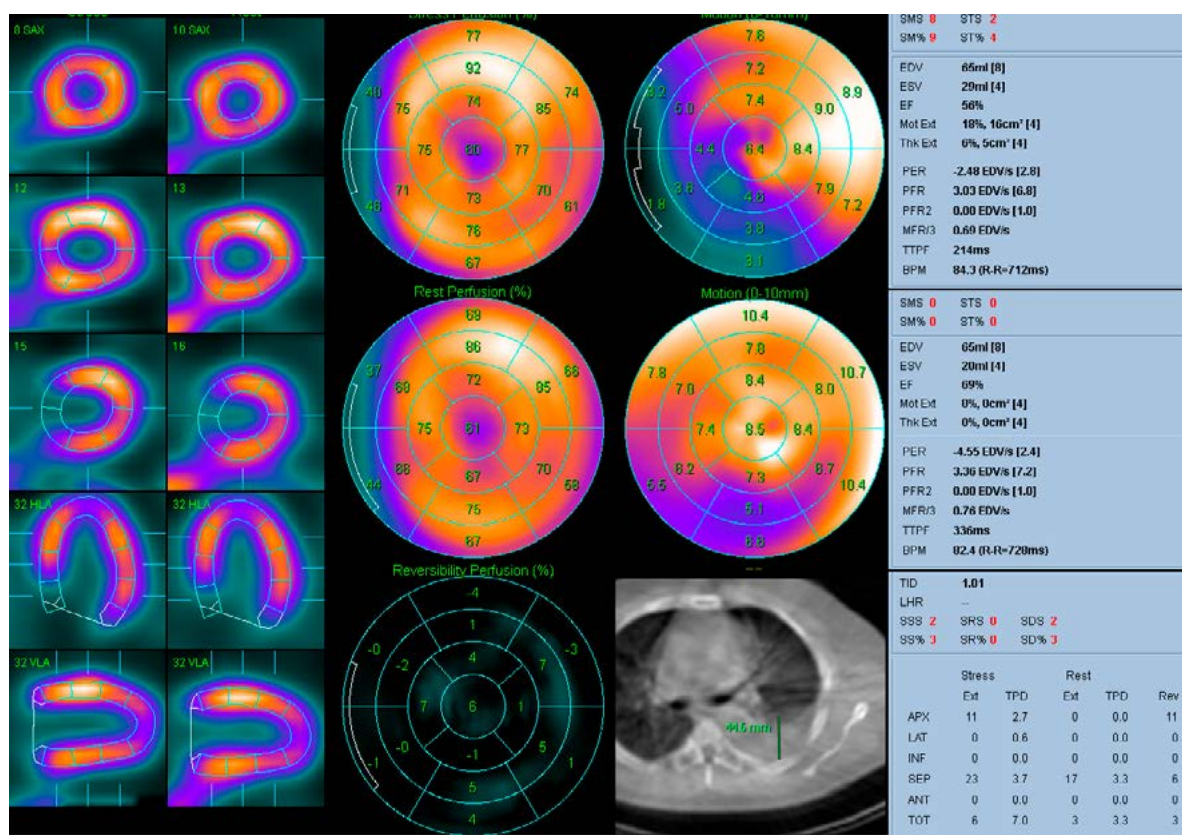


Рис. 132. Данные ОЭКТ миокарда пациента 61 г. через 7 мес. после стентирования ПКА. Несмотря на отсутствие значимой преходящей ишемии миокарда, после нагрузки отмечается усугубление гипокинеза ниже-перегородочных сегментов ЛЖ (бассейн ПКА) с снижением ФВ с 69 до 56%. Это может быть как следствием неполного восстановления сократимости этой зоны ЛЖ после ЧКВ (станнинг), так и следствием общего соматического состояния пациента. По данным КТ обнаружен значительный объем плеврального выпота слева, вероятно, вследствие недавно перенесенной пневмонии, которую пациент перенес “на ногах”. В любом случае, данные ОЭКТ/КТ миокарда указывают на отсутствие необходимости повторного коронарного вмешательства

2. SMS (Summed Motion Score) и STS (Summed Thickening Score), SM%, ST% вычисляются аналогично суммам баллов нарушений перфузии, Mot Ext и Thk Ext – аналогично перфузионным показателям Extent. Являются вспомогательными показателями для оценки тяжести нарушений локальной сократимости.

3. EDV (конечно-диастолический объем, КДО), ESV (конечно-систолический объем, КСО) при С-ОЭКТ вычисляются непосредственно в миллилитрах, что выгодно отличает определение этих параметров радионуклидным методом перед ЭхоКГ. Объемы полости ЛЖ обычно соответствуют комплекции пациента, для мужчин верхним пределом нормы КДО можно считать 120-130 мл, для женщин – 100-110 мл. При превышении этих значений говорят о расширении полости ЛЖ, при выраженном расширении (обычно >180-200 для мужчин, >150-170 мл для женщин) говорят о дилатации ЛЖ, подчеркивая декомпенсированный характер расширения ЛЖ.

4. EF (фракция выброса, ФВ) является важнейшим параметром оценки сократимости ЛЖ. Вследствие алгоритмов вычисления, отличных от ЭхоКГ, нормальным значением ФВ ЛЖ может считаться >50% (при ЭхоКГ нормальные значения – 50-60%, по Симпсону нижняя граница нормы – 45%). В некоторых инструкциях нормальным значением ФВ у мужчин считается >42%, однако по нашему опыту более адекватной



границей нормы все же следует считать >50% для мужчин и женщин. При интерпретации значений КДО, КСО и ФВ ЛЖ следует помнить следующее:

- при небольшом размере ЛЖ (чаще у женщин) и матрице записи 64×64 при КДО <50 мл начинает сказываться ограничение разрешающей способности метода. В результате этого значения КДО занижаются, а ФВ – завышаются (рис. 133). При интерпретации таких случаев (при КДО <50 мл) предлагается не указывать значение КСО (поскольку оно будет заведомо неправдоподобно низким), а при ФВ ЛЖ >70% – не указывать точное значение ФВ, а ограничиться фразой “ФВ>70%, что соответствует норме (N>50%)”. Для уменьшения влияния данного ограничения рекомендуется использовать зум ×1.85 и при укладке пациента тщательно следить за максимально близким приближением детекторов к пациенту.

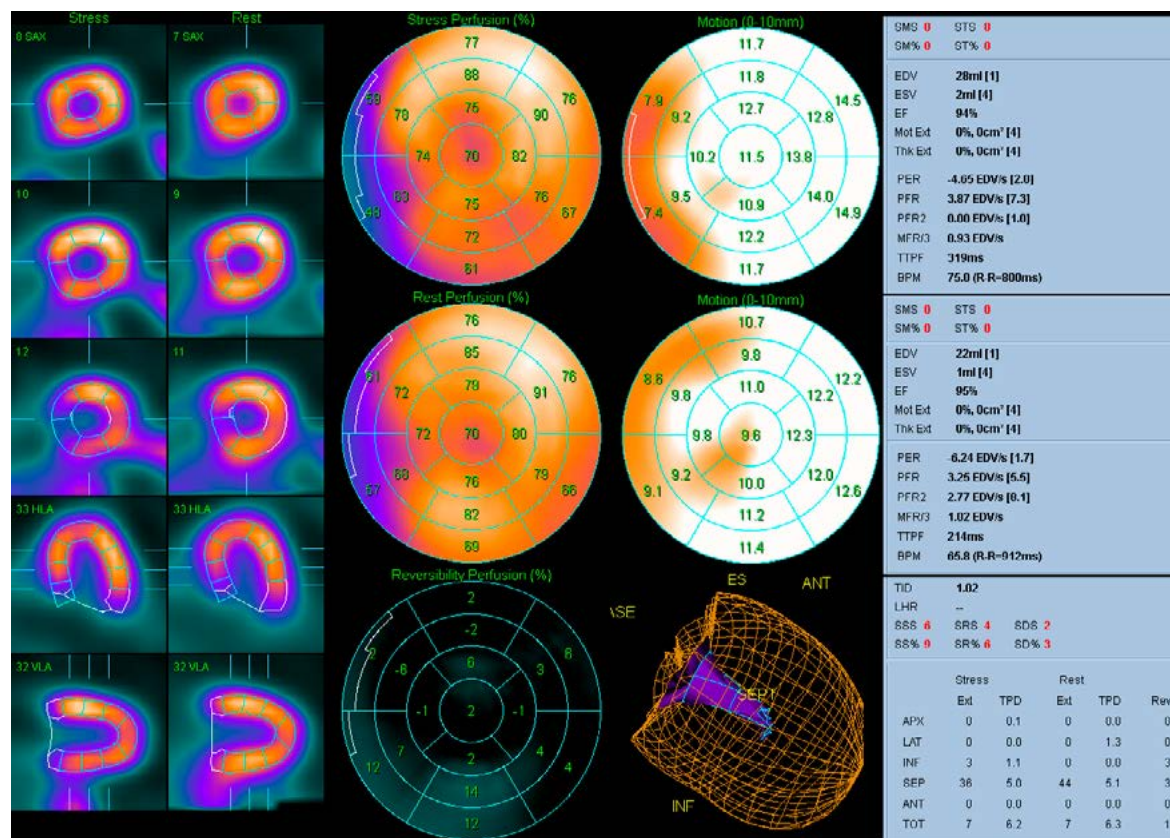


Рис. 133. Пример экстремально низкого объема полости ЛЖ у пациентки 82 лет и весом 55 кг. Параметры С-ОЭКТ (КДО 28 мл, КСО 2 мл, ФВ=94%) в данном случае неправдоподобны и не должны считаться диагностическими. Несмотря на то, что даже при таком малом размере КДО получены перфузионные изображения высокого качества, с четкой дифференциацией миокарда от полости ЛЖ, ограничения разрешающей способности метода в данном случае не позволяют достоверно интерпретировать минимальные преходящие нарушения перфузии по нижней стенке ЛЖ в терминах “норма-патология”. В целом, чем меньше полость миокарда, тем выше вероятность получения ложноотрицательного результата. Поэтому при небольших объемах полости ЛЖ следует более строго интерпретировать минимальные нарушения перфузии, даже если они не выходят за границы нормы по количественным параметрам

- при дилатации ЛЖ (как вследствие аневризмы после крупноочагового ИМ, так и вследствие ДКМП) значения ФВ ЛЖ при С-ОЭКТ часто кажутся заниженными. Например, на рис. 134 приведен пример пациента с ДКМП, ХСН IIБ. По данным С-ОЭКТ – дилатация ЛЖ (КДО 225 мл) и резко сниженная ФВ ЛЖ (13%) при ЧСС 78 уд/мин. Этот результат был верифицирован по данным РРТВГ (рис. 134Б) – КДО

225 мл, КСО 192 мл, ФВ=14%. При этом по данным ЭхоКГ – КДР 6.6 см, КДО 232 мл, ФВ ЛЖ по Симпсону – 32%, и именно на эти данные ориентируются кардиологи. Однако легко показать, что у данного пациента в принципе не может быть такого значения ФВ ЛЖ. Для этого вычислим ударный объем ЛЖ (УО), который по данным ЭхоКГ составит  $0.32 \times 232 \text{мл} = 74 \text{мл}$ , тогда минутный объем (МО) составит  $\text{УО} \times \text{ЧСС} = 74 \text{мл} \times 78 \text{уд/мин} = 5.8 \text{л}$ . Такое высокое значение минутного объема в покое соответствует норме у здорового человека, но никак не у пациента с ХСН. В то же время по данным С-ОЭКТ и РРТВГ  $\text{УО} = 225 - 192 = 33 \text{мл}$ ,  $\text{МО} = 33 \text{мл} \times 78 \text{уд/мин} = 2.6 \text{л/мин}$ , что выглядит более правдоподобно. Следовательно, значение ФВ ЛЖ 13% у этого пациента является правильным. Следует отметить, что достоверные данные об объемах и ФВ ЛЖ по данным перфузионной ОЭКТ можно получить только при корректном оконтуривании ЛЖ, которое в редких случаях (в частности, при фиброзной аневризме ЛЖ) следует перепроверять в ручном режиме (см. рис. 98, 99).

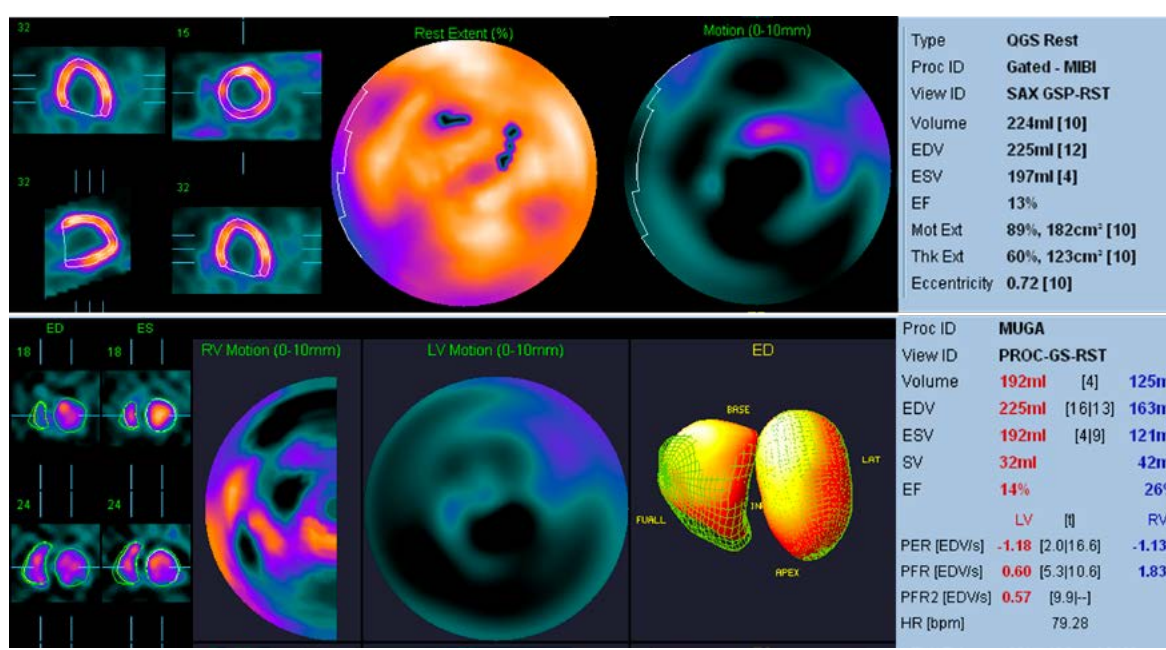


Рис. 134. Данные С-ОЭКТ и РРТВГ миокарда у пациента с ДКМП и дилатацией ЛЖ

*NB! При дилатации ЛЖ следует в большей мере ориентироваться на значения ударного и минутного объема (сердечного выброса), а не на ФВ ЛЖ.*

5. Динамика скоростных и объемных параметров. Более тонкий анализ сократимости миокарда ЛЖ включает не только изменение объема ЛЖ, но и динамику скорости кровотока в систолу (изгнание крови из ЛЖ) и диастолу (наполнение ЛЖ) (рис. 135)

Скорость кровотока измеряется в мл/с, но поскольку она очевидным образом зависит от объема ЛЖ, ее нормируют относительно КДО (единица измерения – КДО/с, EDV/s, см. рис. 136). Определяют следующие параметры:

- PER (peak ejection rate) – пиковая объемная скорость изгнания крови из желудочков. Показатель, характеризующий глобальную сократимость и систолическую функцию, но также, по закону Франка-Старлинга, является косвенным параметром и диастолической функции.
- PFR (peak filling rate) – пиковая объемная скорость наполнения желудочков, характеризующая диастолическую функцию в целом. При наличии у диастолы двух и более пиков, вычисляется пиковая скорость наполнения во время второго пика

- (PFR2). Эти пики в целом соответствуют эхокардиографическим пикам E (ранняя диастола) и A (сокращение предсердий).
- MFR/3 (1/3 mean filling rate) – средняя скорость наполнения ЛЖ за первую треть диастолы.
  - TTPF (time to peak filling) – время достижения максимальной скорости наполнения (мс). Параметр косвенно характеризует эластичность миокарда, его способность к быстрому расслаблению.

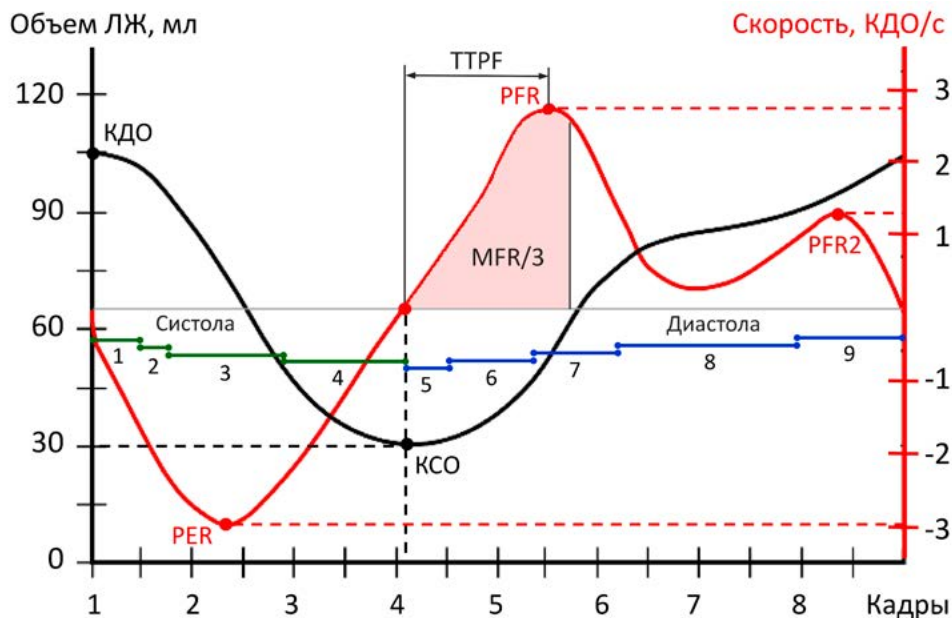


Рис. 135. Динамика объемных и скоростных параметров по данным перфузионной С-ОЭКТ миокарда ЛЖ. При ЧСС=60 уд/мин (R-R=1000 мс) и записи 8 кадров, длительность 1 кадра составляет  $1000/8=125$  мс. Черный график – динамика объема полости ЛЖ, красный график – динамика скорости кровотока. Фазы сердечного цикла: 1+2 – фаза напряжения (1 – фаза асинхронного сокращения, 2 – фаза изометрического сокращения), 3+4 – фаза изгнания крови (3 – фаза быстрого изгнания, 4 – фаза медленного изгнания), 5 – протодиастола, 6 – фаза изометрического расслабления, 7+8 – фаза наполнения ЛЖ (7 – фаза быстрого наполнения, 8 – фаза медленного наполнения), 9 – пресистола

При анализе функционального состояния ЛЖ необходимо помнить, что при С-ОЭКТ эти параметры несколько уступают в точности методу радионуклидной равновесной томографии. Во-первых, при С-ОЭКТ визуализируется миокард, а не непосредственно полость ЛЖ. Во-вторых, при РРТВГ за стандарт принята запись 16 кадров за сердечный цикл, в то время как при С-ОЭКТ запись 16 кадров возможна только при высокой активности РФП, и по этой причине обычно запись производится в 8 кадров, что позволяет набрать более высокую статистику счета в одном кадре. Теоретически, это снижает временное разрешение и может привести к завышению КСО, занижению КДО и УО, и как следствие, занижению ФВ ЛЖ. Однако на практике результаты 16-кадровой и 8-кадровой записи считаются сопоставимыми [333].

PER в норме составляет  $>2-3$  КДО/с, этот параметр прогрессивно снижается при патологическом расширении ЛЖ и падении ФВ (рис. 136Г). Средние значения PFR в норме при 16-кадровой С-ОЭКТ составляют 2.5-2.6 КДО/с, TTPF – 164-180 мс, MFR/3 – 1.5 КДО/с [334-336]. Как правило, эти параметры анализируются одновременно, признаком нарушения диастолической функции считается одновременное снижение  $PFR < 1.7$  КДО/с,  $MFR/3 < 1.0$  КДО/с, удлинение  $TTPF > 208$  мс [336]. Считается, что PFR2 в норме не должен определяться (рис. 136А), и его наличие также является свидетель-



ством диастолической дисфункции. Однако на практике PFR2 присутствует в той или иной мере у большинства пациентов, и его вряд ли можно считать патологическим признаком, если его амплитуда не превышает половину пика PFR (рис. 136Б). Достоверным признаком диастолической дисфункции, помимо вышеперечисленных, следует считать сопоставимые амплитуды пиков PFR и PFR2, а также наличие третьего пика, например, при БЛНПГ (рис. 136В).



Рис. 136. Объемные и скоростные параметры ЛЖ по данным С-ОЭКТ. А. "Идеальная" норма у здорового добровольца 30 лет. Б. Наиболее частый вариант нормы у пациентов без значимой сердечно-сосудистой патологии. В. Пример пациента с полной БЛНПГ. Г. Пример пациента с крупноочаговым ПИКС

Дополнительным параметром состояния полости ЛЖ является ее форма, выраженная в параметрах Ecc ( $\epsilon$ , eccentricity, эксцентриситет) и SI (shape index, индекс формы). Полость ЛЖ приблизительно имеет форму эллипсоида, эксцентриситет которого выражается формулой  $\epsilon = \sqrt{1 - r_x r_y / r_z^2}$ , где  $r_x$  и  $r_y$  – короткие полуоси,  $r_z$  – длинная (продольная) полуось. При  $r_x = r_y = r_z$  эллипсоид становится шаром с  $\epsilon=0$ , при  $\epsilon \rightarrow 1$  эллипсоид становится все более вытянутым. Упрощенным параметром формы ЛЖ является SI, который вычисляется как отношение максимально возможного короткого диаметра ЛЖ к длинному диаметру (от фиброзного кольца до верхушки ЛЖ). При дилатации ЛЖ одним из крайних компенсаторных механизмов становится сферизация ЛЖ, которая лишь усугубляет нарушения систолической функции, в том числе за счет растягивания фиброзного кольца с нарастанием митральной недостаточности. Оба параметра используются для оценки сферизации полости ЛЖ – в норме Ecc составляет 0.75-0.85, SI 0.50-0.70, при патологической сферизации –  $<0.70$  и  $>0.75$ , соответственно.

## 5.1.5 Интерпретация результатов перфузионной ОЭКТ и синхронизированной ОЭКТ миокарда

Перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда используется для выявления нарушений перфузии, которые отражаются на сцинтиграммах и томосцинтиграммах как участки очагового снижения аккумуляции РФП. Визуализации участков снижения включения РФП на томосцинтиграммах одновременно в покое и на фоне нагрузочной пробы свидетельствует о наличии стабильного дефекта перфузии. В случае, если выявленный дефект перфузии появляется или увеличивается только на нагрузочных томосцинтиграммах по сравнению с изображениями в покое, то эта зона характеризу-

ется как преходящий дефект перфузии. Исключительной особенностью перфузионной ОЭКТ миокарда является выявление участков преходящей ишемии в перинфарктных зонах. Кроме выявления очаговых дефектов, метод позволяет оценивать диффузные изменения распределения РФП в миокарде при различных патологических процессах. Анализ очаговых и диффузных изменений перфузии миокарда является основой для подготовки заключения, которое, в свою очередь, интерпретируется совместно с клиницистами с точки зрения возможных клинических состояний, которые привели к появлению этих изменений на скintiграммах.

При этом интерпретация изображения с точки зрения наличия дефектов или неравномерности перфузии не так проста и однозначна, она требует понимания анатомии миокарда и особенностей распределения перфузионного РФП при различных вариантах нормы и патологии. Рассмотрим некоторые варианты результатов перфузионной ОЭКТ миокарда, которые не могут быть однозначно расценены как нормальные или патологические и требуют определенного опыта для правильной интерпретации.

### 5.1.5.1 “Дефект” перфузии перегородочной локализации

Наиболее частым вариантом нормы при перфузионной ОЭКТ миокарда является снижение перфузии перегородочной локализации. Вопросы оконтуривания ЛЖ при оценке перфузии МЖП рассмотрены в разделе 5.1.4.2. В подавляющем большинстве случаев “дефект” перфузии по базальному и частично среднему сегменту МЖП расценивается как вариант нормы, реже нарушения перфузии МЖП отмечаются при полной БЛНПГ (см. раздел 7.6.1), при различных вариантах ЛГ, приводящих к гипертрофии ПЖ и сдавливанию им МЖП (см. раздел 7.7). Наконец, в крайне редких случаях дефект перфузии МЖП может быть обусловлен ПИКС в результате ИМ в бассейне крупной септальной ветви ПНА (рис. 137Г).

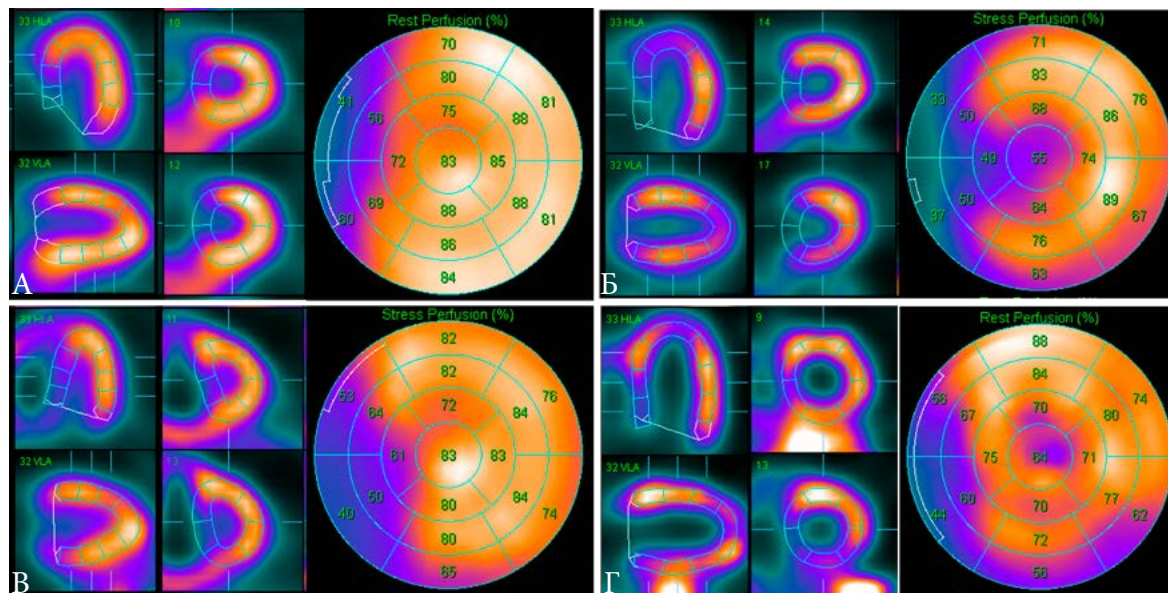


Рис. 137. Демонстрация сложностей в интерпретации снижения перфузии миокарда перегородочной локализации. А. Вариант нормы. Б. Снижение перфузии вследствие полной БЛНПГ у пациента без подозрения на ИБС. В. ИЛГ, визуализируется резко расширенный ПЖ. Г. Интрамуральный ПИКС перегородочной, а также базальной нижней локализации

### 5.1.5.2 “Дефект” перфузии апикальной локализации

Другим частым вариантом нормы, представляющим сложности в интерпретации, является апикальное утончение (“apical thinning”) миокарда ЛЖ. Проблема заключается



в том, что на протяжении многих лет его визуализация на изображениях без коррекции поглощения (пАС) была относительно редкой. Однако при использовании ОЭКТ-системы с КТ-коррекцией этот вариант нормы начинает визуализироваться примерно в 50% случаев, что заставляет предположить, что такой дефект верхушечного сегмента является каким-то новым артефактом. Наиболее типичен вариант нормы, при котором на пАС-изображениях имеется снижение перфузии по нижней стенке, а на АС-изображениях восстанавливается статистика счета от нижней стенки, на фоне которой более отчетливо проявляется “дефект” в верхушечном сегменте. Это вариант был нами ранее отнесен к ГВР  $3\pm$  и  $4\pm$  (рис. 107, 138).

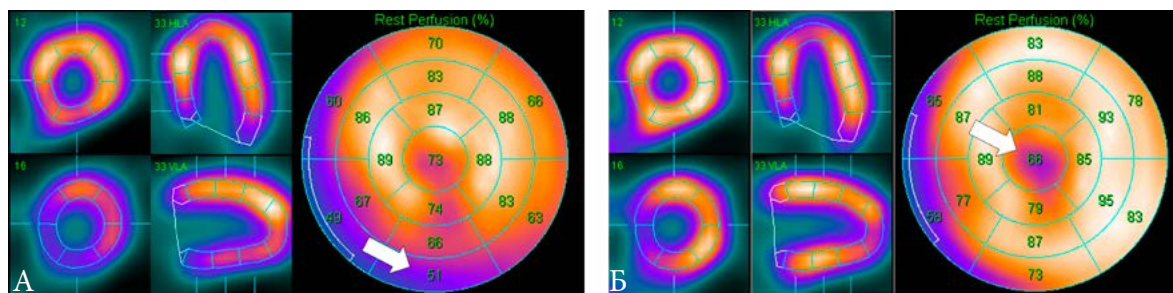


Рис. 138. Наиболее распространенная картина артефактов перфузионной ОЭКТ миокарда. А. пАС – снижение сигнала от нижней стенки ЛЖ (стрелка). Б. АС – восстановление интенсивности сигнала от нижней стенки ЛЖ, на фоне чего более явно визуализируется очаговый апикальный “дефект” (апикальное утончение, стрелка)

Появление такого апикального “дефекта” вытекает из особенностей перфузионных РФП, которые распределяются в миокарде пропорционально миокардиальному кровотоку, который в свою очередь, пропорционален удельному объему неповрежденной ткани миокарда. В то же время наличие у части пациентов в норме апикального утончения миокарда было показано еще в 1970-х годах на материалах аутопсии, и впоследствии ретроспективно было подтверждено при эхокардиографических и КТ-исследованиях миокарда (рис. 139) [337-340]. По этой причине предлагается использовать термин “утончение”, а не имеющее патологический оттенок “истончение”. Апикальный дефект можно проиллюстрировать с помощью моделирования на фантоме, поместив в данном сегменте объект размерами  $6\times 6$  мм (рис. 140).

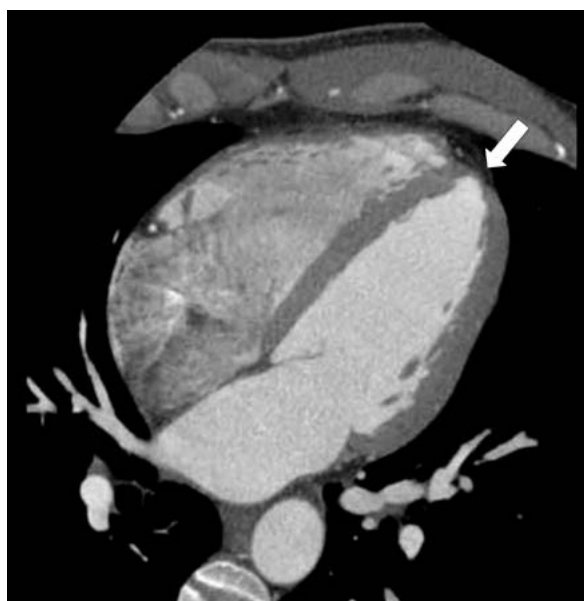


Рис. 139. Апикальное утончение (стрелка) по данным МСКТ с контрастированием

Появление зоны снижения включения РФП в данной зоне именно на АС-изображениях можно объяснить более высоким качеством АС-изображений, позволяющих визуализировать дефекты перфузии меньшего объема. В частности, можно отметить, что апикальное утончение визуализируется и на усредненных изображениях базы нормы АС-изображений, что еще раз доказывает, что этот феномен является вариантом нормы, даже при том, что он отсутствует в базе пАС-изображений (рис. 91). По этой же причине апикальное утончение редко маркируется как достоверный дефект на картах Extent (рис. 140).

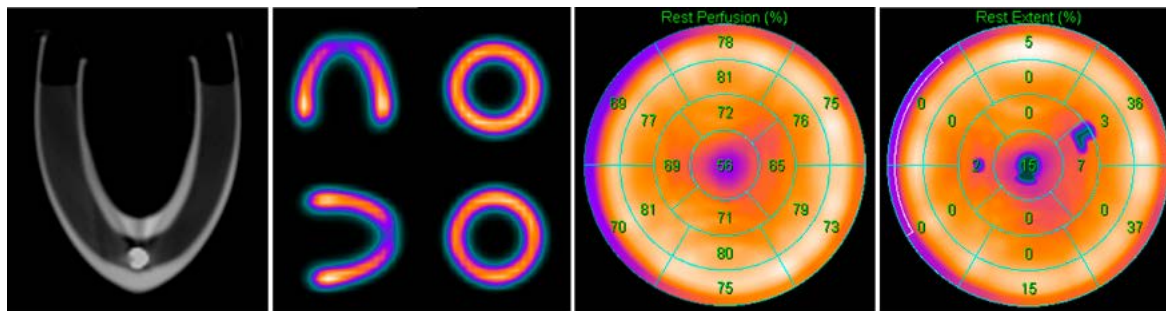


Рис. 140. Моделирование апикального утончения с помощью фантома миокарда

Однако на практике дифференциальная диагностика между апикальным утончением и небольшим очагово-рубцовым повреждением в этой зоне вызывает затруднения. Весомый вклад вносит эффект частичного объема (см. рис. 16), поскольку верхушечные сегменты, имеющие наиболее изогнутую форму, хуже описываются вокселями кубической формы, чем средние и базальные сегменты. При этом апикальные дефекты более выражены на диастолических изображениях, когда это занижение статистики счета к тому же происходит в момент временного истончения миокарда в диастолу, когда его толщина приближается к пределу пространственного разрешения метода (5-6 мм). А поскольку временной вклад диастолы составляет около 60% от сердечного цикла, то изображения миокарда в диастолу вносят более весомый вклад в суммационную полярную карту, в результате “дефект” остается видимым и на ней [129]. На этом и основано возможное решение данной проблемы – необходимо использовать всю информацию, предоставляемую программой обработки, а именно: суммационные перфузионные полярные карты с КТ-коррекцией и без нее (АС и пАС), систолические и диастолические перфузионные карты, получаемые при С-ОЭКТ, а также карты движения стенок ЛЖ (рис. 141).

### 5.1.5.3 Диффузная неравномерность перфузии миокарда

Помимо очаговых зон снижения перфузии, необходимо обращать внимание на другие варианты неравномерного распределения РФП в миокарде. Нередко возникает ситуация, когда имеется участок повышенного накопления РФП, на фоне которого перфузия в других зонах кажется сниженной. Повышенное накопление РФП, как правило, обусловлено относительно большим объемом миокарда в данной зоне, что может быть обусловлено гипертрофией миокарда (например, вследствие АГ или ГКМП), а также наличием крупных папиллярных мышц. Правильная трактовка таких случаев требует более внимательного анализа томосцинтиграмм (“splash”), поскольку только с их помощью можно оценить эпи- и эндокардиальный контуры и толщину миокарда (рис. 142).



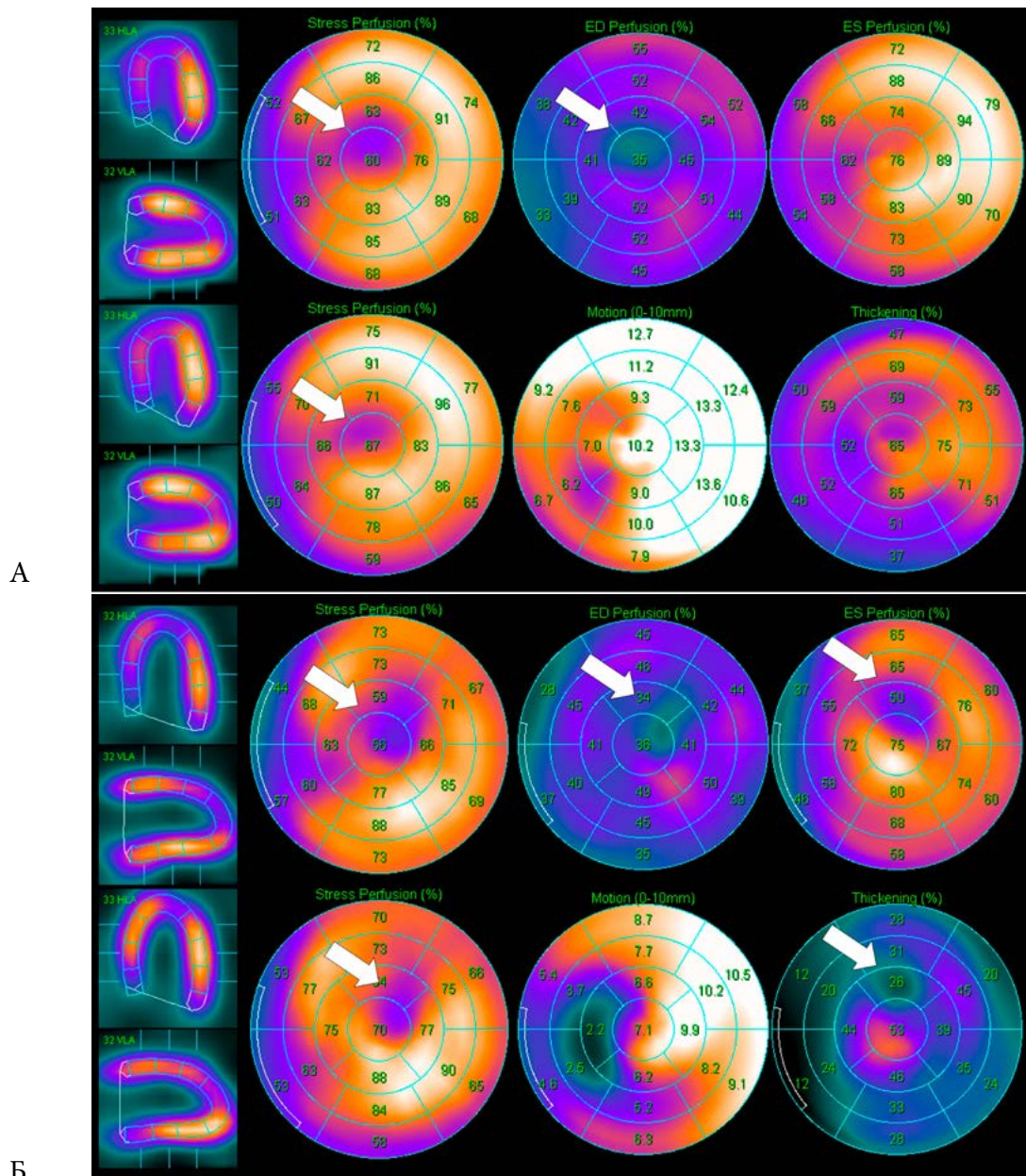


Рис. 141. Дифференциальная диагностика апикальных очаговых нарушений перфузии миокарда. А. Апикальное утончение визуализируется на суммарных перфузионных пАС- и АС-изображениях, на диастолических перфузионных изображениях (стрелки), но не на систолических. Б. Дефект перфузии (интрамуральный ПИКС), видимый на всех картах, в том числе на систолических изображениях перфузии и утолщения миокарда (стрелки). При этом дефект недостаточно глубокий, чтобы вызывать локальные нарушения сократимости

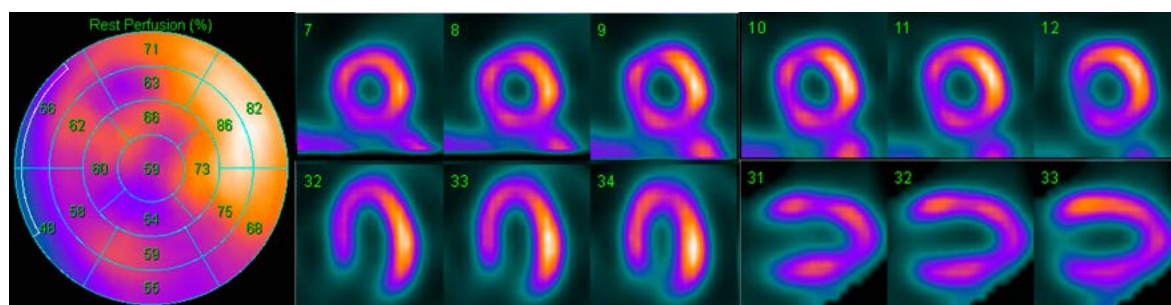


Рис. 142. Демонстрация случая неравномерной перфузии у пациентки с АГ с низкой вероятностью ИБС. Интерпретация полярной карты затруднительна, поскольку очевидны диффузные нарушения перфузии,

которые приобретают очаговый характер по передней, ниже-верхушечной и ниже-боковой стенкам ЛЖ. Однако при анализе томосцинтиграмм снижение перфузии представляется относительным, вследствие усиления сигнала от боковой стенки ЛЖ, а достоверных очаговых дефектов перфузии не визуализируется

Мультиочаговая (рис. 143) или диффузная (рис. 144) неравномерность перфузии миокарда у молодых пациентов в большей мере вызывает сложности в интерпретации. Вероятно, причиной этого являются особенности структуры миокарда у молодых – меньшее количество соединительной ткани, меньшая плотность миокарда, больший объем папиллярных мышц и неровность эндокардиального контура. Трактовка в этих случаях не так сложна с точки зрения явных нарушений перфузии, имеющих место при ИБС (ПИКС или очаговая преходящая ишемия), однако сложна с точки зрения предположительной причины неравномерности перфузии, которая может быть как вариантом нормы, так и являться следствием ряда патологических процессов. В их число входит не только ряд сопутствующих заболеваний (например, ревматоидный артрит, сахарный диабет, см. главу 7), но также и признаки таких нередко недиагностируемых вариантов ИБС, как вазоспастическая стенокардия (рис. 143, см раздел. 6.5) или нарушения микроциркуляции, связанные пока лишь только с атеросклеротическим поражением сосудов малого калибра вследствие дислипидемии (рис. 144).

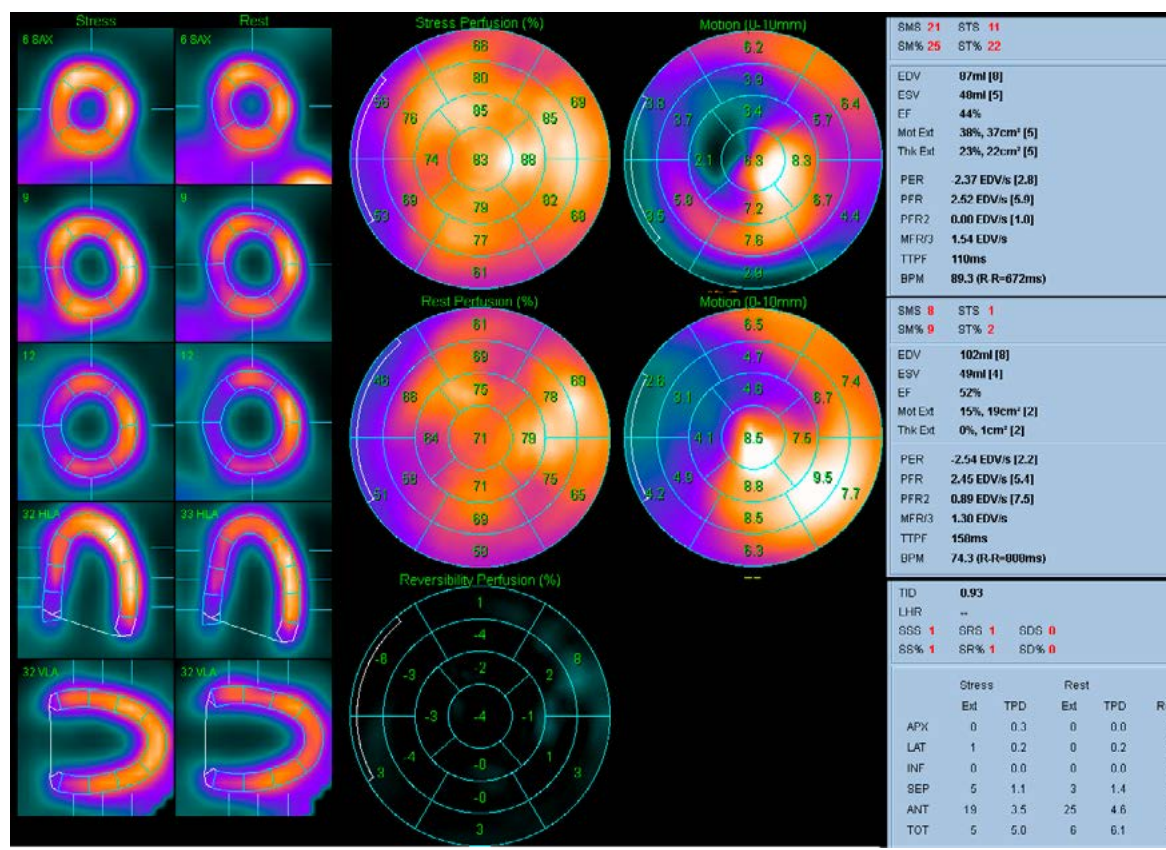


Рис. 143. Картина нарушений перфузии миокарда у пациента Н. 18 лет с установленным диагнозом саркомы Юинга без сопутствующей кардиологической патологии до начала химиотерапии. С учетом низких значений сумм баллом (SRS=1, SSS=1, SDS=0), интерпретация таких изображений представляет значительные затруднения, поскольку, с одной стороны, претестовый риск ИБС у данного пациента – 0%, с другой – имеются явные нарушения перфузии, которые могут быть трактованы как индивидуальный вариант нормы у молодого пациента, в том числе как вариант спортивного сердца, как признак нарушений микроциркуляции, а также, с учетом характерной локализации участков неравномерности (соответствие их бассейнам всех трех основных КА, с улучшением после нагрузки) – даже как вероятную вазоспастическую стенокардию.



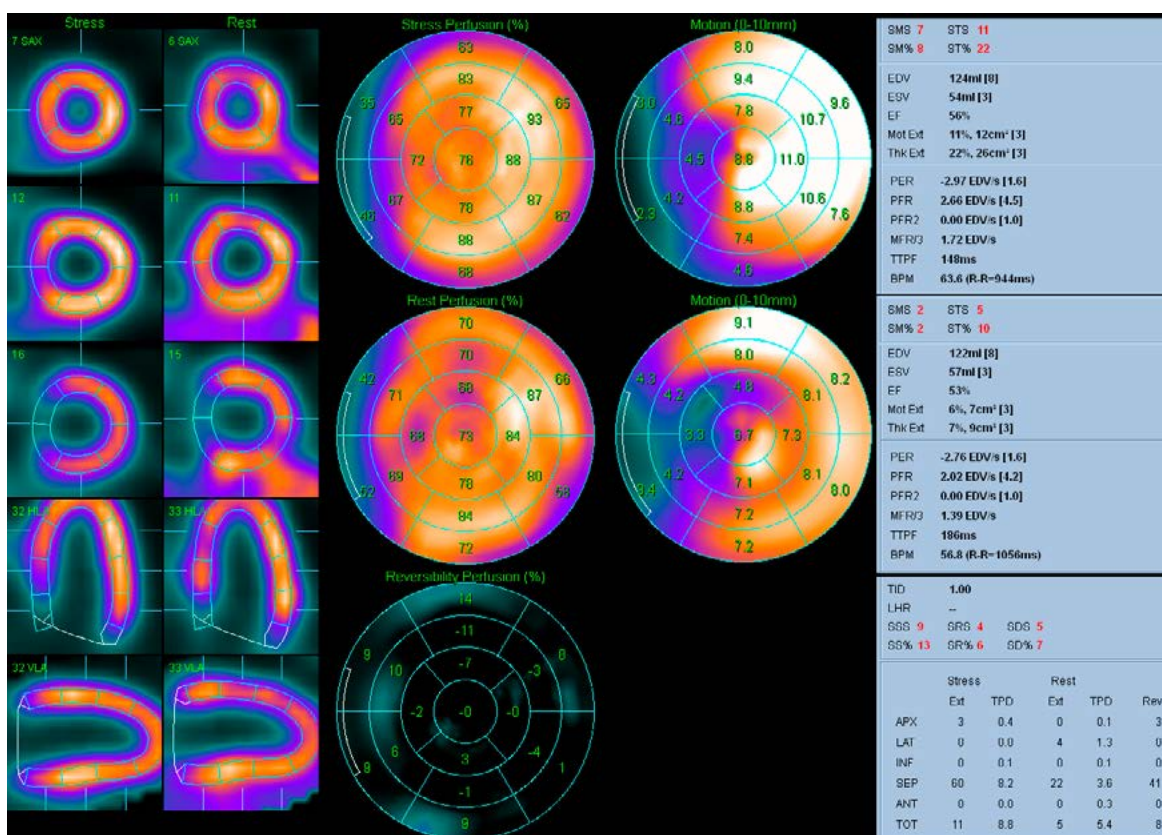


Рис. 144. Картина диффузной неравномерности перфузии миокарда у пациента Б. 36 лет с дислипидемией (ОХС=7.5 ммоль/л), без установленной ИБС, с улучшением перфузии после нагрузки .

Важно подчеркнуть, что изменения, наблюдаемые на рис. 142-144, еще 10-20 лет назад можно было списать на несовершенства алгоритмов реконструкции и методики перфузионной ОЭКТ в целом. Но в настоящее время интерпретировать такую картину как артефакт не удастся. Во-первых, она легко воспроизводится при повторных исследованиях. Во-вторых, она явно отличается от вариантов нормального распределения РФП, которое на современном оборудовании с КТ-коррекцией является либо равномерным (рис. 104, 120), либо укладывается в варианты, изображенные на рис. 138 и 137А. Картину диффузной неравномерности перфузии также можно смоделировать с помощью фантома, поместив в него 100 шариков диаметром 3 мм, равномерно распределенных в емкости. Их суммарный объем будет равен  $100 \times 1/6 \times 3.14 \times 3^3 = 1400 \text{ мм}^3 = 1.4 \text{ мл}$ , что составит всего лишь  $1.4/80 = 1.75\%$  от объема ЛЖ. Однако даже при таком малом объеме “повреждений” получаются изображения, которые можно охарактеризовать как мозаично-неравномерные. При этом критериев достоверного дефекта перфузии достигают лишь небольшие участки ЛЖ общей площадью 4% (рис. 145).

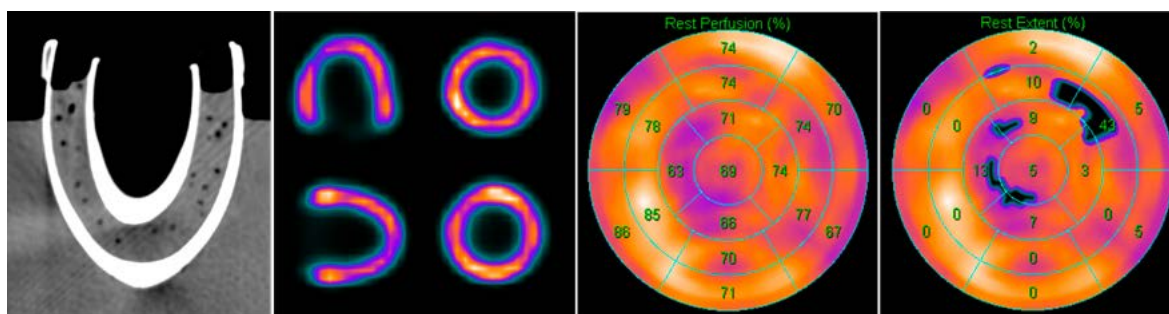


Рис. 145. Моделирование диффузной неравномерности перфузии с помощью фантома миокарда.



Как следует из рис. 145, интерпретация неравномерности перфузии миокарда вызывает определенные сложности в том числе и потому, что значения количественных параметров нарушений перфузии у них редко выходят за границы нормальных значений (как на фантомных, так и на клинических примерах). Это представляется логичным, поскольку параметры SRS/SSS/SDS и Extent были разработаны для оценки очаговых, а не диффузных поражений. Мы предприняли попытку разработать параметр, который бы отражал такие нарушения перфузии, что позволило бы проводить сопоставления исследований в динамике. Для создания этих параметров за основу была взята методика расчета неоднородности поля детектора (см. рис. 42). Однако, несмотря на простоту и популярность такого расчета неоднородности, нам пришлось отказаться от идеи использовать эту формулу для оценки неравномерности перфузии миокарда, по двум причинам. Во-первых, программа обработки изображений миокарда, в отличие от данной сервисной программы, не предоставляет данные о статистике счета по каждому пикселу – а только в рамках одного из 17 сегментов. Во-вторых, такая формула была бы слишком чувствительна для изображений миокарда, где, как правило, в норме имеются сегменты с заведомо заниженным счетом, обычно это сегменты 2, 3 (см. рис. 92, 137).

Поэтому для разработки новых параметров оценки неравномерности перфузии был положен другой подход, который использует только данные, предоставляемые программой обработки, а именно, значения относительной перфузии в каждом из сегментов (см. рис. 104). Индексы тяжести нарушений ( $\sigma_{sev}$ ) и неравномерности перфузии ( $\sigma_{het}$ ) представляют собой среднеквадратичные отклонения значений относительной перфузии в сегментах по отношению к их математическому ожиданию:

$$(14.1) \quad \sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (P - M[P])^2}$$

, где  $n$  – количество сегментов (обычно 17 или 20),  $P$  – относительная перфузия в данном сегменте (в %),  $M[P]$  – математическое ожидание для  $P$ , для  $\sigma_{sev}$  оно равно 100%, для  $\sigma_{het}$  равно среднему арифметическому от % перфузии во всех сегментах ( $P_{cp}$ ) (патент РФ № 2601098) [341]. Как и при расчете стандартных параметров,  $\sigma_{sev}$  и  $\sigma_{het}$  подразумевает различия полярных изображений с КТ-коррекцией и без нее. При расчете  $\sigma_{sev}$ ,  $P$  для каждого сегмента принимается за максимальное значение из пары AC/nAC (рис. 146). Таким образом устраняются эффекты описанных выше артефактов AC и nAC-изображений. При этом из расчета можно исключить сегменты, включающие элементы фиброзного кольца перегородочной стенки (сегменты 2 и 3), тогда  $n$  при 17-сегментной схеме будет равно 15 [341].

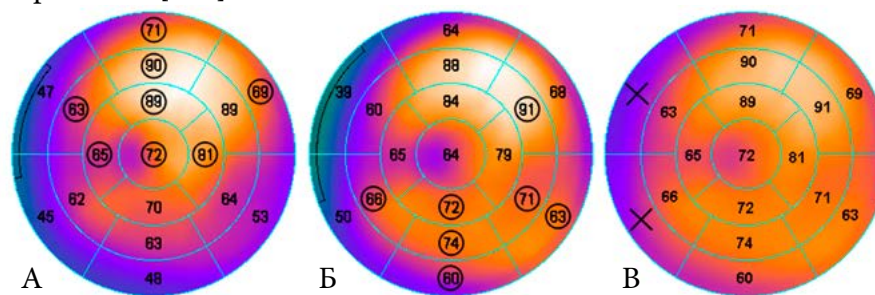


Рис. 146. Полярные карты с % относительной перфузии в каждом из сегментов. А. Без КТ-коррекции (nAC). Б. С КТ-коррекцией (AC). В. Изображение, реконструированное по наибольшим значениям из пары AC/nAC [341].

Рассматривая наиболее частые варианты распределения перфузионного РФП в ЛЖ, можно установить, что при равномерной перфузии  $\sigma_{sev}$  и  $\sigma_{het}$  должны быть минимальными, при апикальном утончении будет характерно увеличение  $\sigma_{het}$  при незначительном увеличении  $\sigma_{sev}$ , при достоверном дефекте перфузии  $\sigma_{sev}$  и  $\sigma_{het}$  будут значительно более высокими, а для диффузной неравномерности будет характерно увеличение  $\sigma_{sev}$  при малом значении  $\sigma_{het}$  (рис. 147).

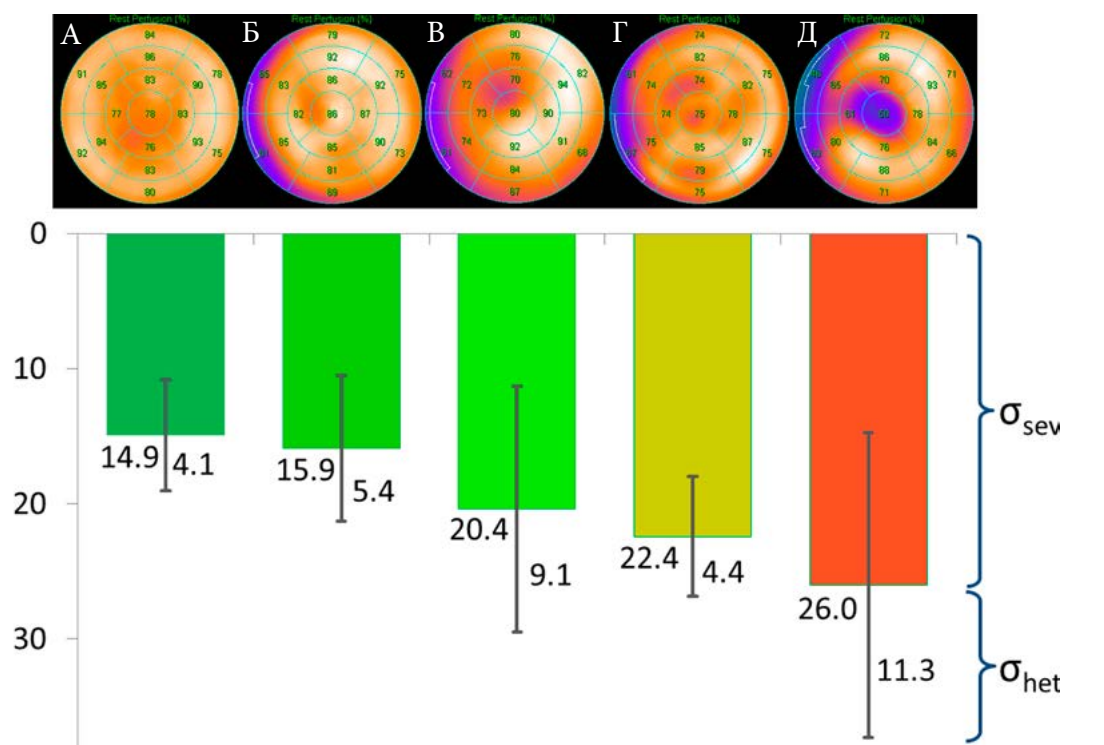


Рис. 147. Ориентировочные значения  $\sigma_{sev}$  и  $\sigma_{het}$  при различных вариантах распределения перфузионного РФП в миокарде. А. Фантом с равномерным распределением РФП. Б. Данные пациента с равномерным распределением РФП. В. Вариант нормы с апикальным утончением. Г. Диффузная неравномерность. Д. Достоверный дефект перфузии.

### 5.1.5.4 Совместный анализ перфузионных и синхронизированных ОЭКТ-изображений

Сопоставление данных перфузии и сократимости позволяет существенно увеличить диагностическую ценность ОЭКТ миокарда. Все многообразие возможных вариантов такого сопоставления можно свести к двум большим группам:

1. Соответствие данных перфузии и сократимости миокарда
2. Несоответствие данных перфузии и сократимости миокарда

Первая группа наиболее проста в интерпретации, поскольку в этих случаях данные о перфузии и сократимости миокарда подтверждают друг друга и позволяют более надежно трактовать полученные результаты исследования. Так, достоверной нормой может считаться результат перфузионной ОЭКТ, при котором визуализируется равномерная перфузия миокарда ЛЖ (рис. 104) без нарушений глобальной и локальной сократимости (рис. 126). Далее, у пациента, перенесшего ОИМ с формированием небольшого ПИКС без расширения полости ЛЖ на фоне адекватной поддерживающей терапии, нарушение сократимости по локализации и тяжести обычно соответствует площади и глубине очаго-

во-рубцового повреждения (рис. 148). Примером соответствия перфузии и сократимости также следует считать дискинез миокарда ЛЖ в зоне крупноочагового трансмурального повреждения с формированием аневризмы, но еще без расширения полости (рис. 149).

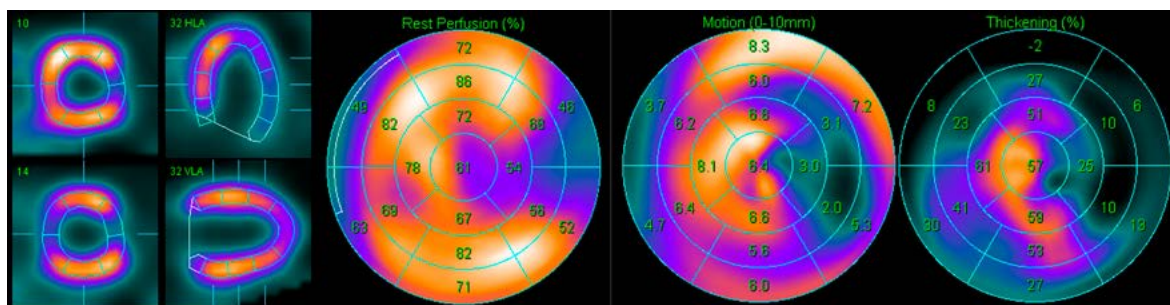


Рис. 148. Пример данных С-ОЭКТ у пациентки после ОКС с формированием интрамурального ПИКС боковой локализации площадью  $\approx 15\%$  и гипокинезом, ограниченным зоной ПИКС. КДО 70 мл, КСО 33 мл, ФВ 53% ( $N > 50\%$ ).

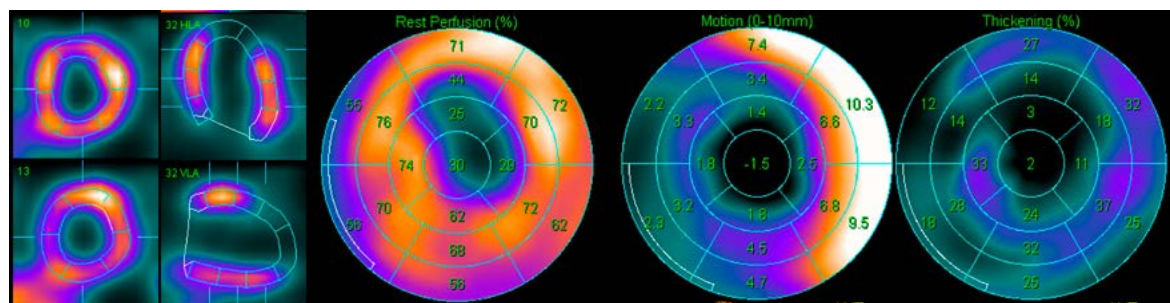


Рис. 149. Пример данных С-ОЭКТ у пациентки после ОКС с формированием трансмурального ПИКС передне-верхушечной локализации площадью  $\approx 18\%$ , формированием аневризмы. Зона дискинеза несколько превышает зону ПИКС, однако сохраняется движение нижних и перегородочных сегментов ЛЖ. На текущий момент наблюдается стадия компенсации (нет дилатации, КДО 99 мл, КСО 60 мл, ФВ ЛЖ=39%), которая, однако, при таком обширном объеме повреждения быстро приводит к дальнейшему расширению ЛЖ.

Во второй группе также можно выделить наиболее частые варианты несоответствия перфузии и сократимости миокарда:

1. Наличие дефектов перфузии при сохранной сократимости ЛЖ
2. Наличие гипокинезов при нормальной перфузии в целом
3. Наличие гипо- и/или акинезов, превышающих по тяжести дефекты перфузии при нормальной или умеренно расширенной полости ЛЖ.
4. То же при выраженной дилатации ЛЖ

**Первый вариант** из этого списка встречается не столь часто, и, как правило, соответствует нераспространенному ПИКС с недостаточно глубоким повреждением миокарда для появления гипокинеза (рис. 150). При ЭхоКГ в таких случаях, как правило, не выявляют зон гипокинеза и снижения ФВ. Данные С-ОЭКТ, позволяющие визуализировать такие дефекты перфузии, имеют здесь не столько диагностическую, сколько прогностическую ценность, поскольку обосновывают необходимость усиления мер по вторичной профилактике ССО у пациента с доказанным рубцовым повреждением миокарда.



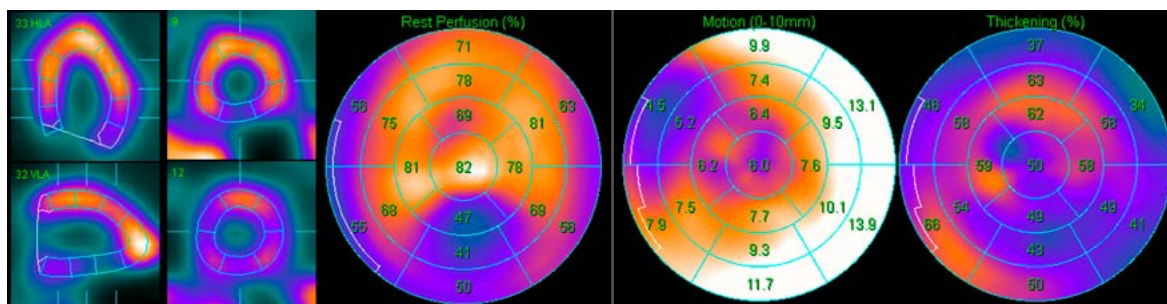


Рис. 150. Пример данных С-ОЭКТ у пациентки после ОКС с формированием интрамурального ПИКС нижней локализации площадью  $\approx 15\%$  и отсутствием гипокинеза в этой зоне. В данном случае ПИКС проявляется функционально лишь незначительным снижением систолического утолщения. КДО 68 мл, ФВ $>70\%$ .

Более частый вариант, имеющий не клиническую, а техническую причину, и характерный для ОЭК-томографов без КТ-коррекции – это нормокинез в зоне снижения сигнала от РФП вследствие поглощения излучения (как правило, соответствующий нижней стенке ЛЖ, см. рис. 138), позволяющий трактовать эти “дефекты” как ложноположительные.

**Второй вариант** довольно сложен в интерпретации, поскольку при нормальной перфузии миокарда в покое и после нагрузочной пробы (что исключает наличие ИБС), причин появления очагового гипокинеза миокарда может быть множество. Вариант с уменьшением ФВ после нагрузочной пробы у пациента на фоне недавно перенесенной пневмонии приведен на рис. 132. Аналогичный вариант, но с наличием гипокинезии ЛЖ в покое у пациента с ФП, приведен на рис. 152. Крайне редкий пример локального нарушения сократимости у пациента без нарушений перфузии и наличием пограничного стеноза КА в зоне гипокинеза приведен на рис. 151.

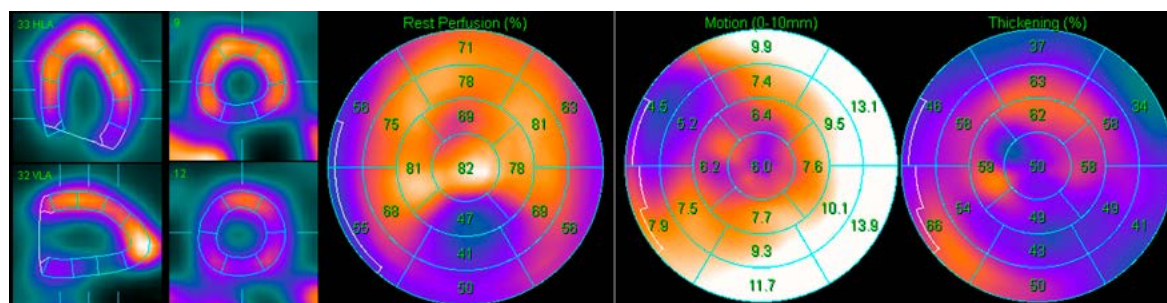


Рис. 151. Пример данных С-ОЭКТ у пациента 74 лет с стенозом 60% в АТК. Нагрузочная проба отрицательная, стабильных и преходящих нарушений перфузии не выявлено. ФВ ЛЖ в покое 67%, однако после нагрузки появляется гипокинез верхушечно-боковой локализации, ФВ ЛЖ 55%. Тем не менее, необходимости реваскуляризации у данного пациента нет.

Если у пациента, помимо исключения ИБС, исключено также наличие мышечно-го мостика (рис. 240), нарушений проводимости, приводящих к диссинхронии миокарда (рис. 128), фибрилляции предсердий (рис. 152) или кардиотоксического эффекта каких-либо препаратов (см. раздел 7.4), то такие нарушения сократимости за неимением других объяснений приходится интерпретировать как индивидуальный вариант нормы и рекомендовать оценку в динамике. Все же С-ОЭКТ в таких случаях предоставляет полезную информацию, поскольку такие пациенты на основании данных ЭКГ и ЭхоКГ, полученных на момент ОКС, многие годы после этого могут иметь диагноз “ОИМ (дата), ПИКС”. После выполнения же перфузионной ОЭКТ такой диагноз может быть снят и заменен фразой “перенесенный ранее ОИМ (дата) без формирования ПИКС” (см. рис. 218А).

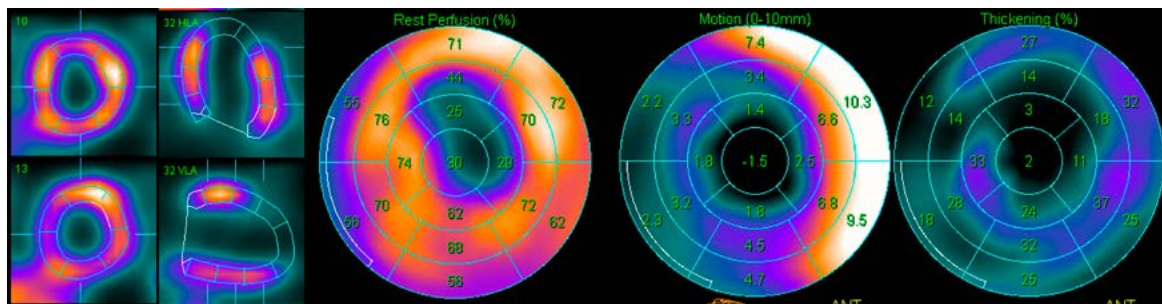


Рис. 152. Пример данных С-ОЭКТ у пациента с ФП, отрицательным результатом нагрузочного теста и отсутствием значимых стабильных и преходящих нарушений перфузии. ФВ ЛЖ в покое 36% на фоне ЧСС 107/мин, с значительным снижением ФВ после нагрузочной пробы на фоне усугубления тахикардии.

Пример сочетания первого и второго варианта приведен на рис. 153. У пациентки по данным ЭКГ и ЭхоКГ – признаки ПИКС верхушечно-передне-перегородочной локализации, однако по данным С-ОЭКТ четко визуализируется дефект перфузии боковой локализации с нормокинезом, но с сниженным систолическим утолщением, в то время как перфузия верхушечных сегментов не снижена, но снижена их сократимость (признак жизнеспособного, гибернированного миокарда). Этот пример демонстрирует не только несоответствие перфузионной и функциональной картины различных сегментов ЛЖ, но и является показательным в плане ошибочных предположений о наличии и локализации ПИКС только лишь по данным ЭКГ и ЭхоКГ.

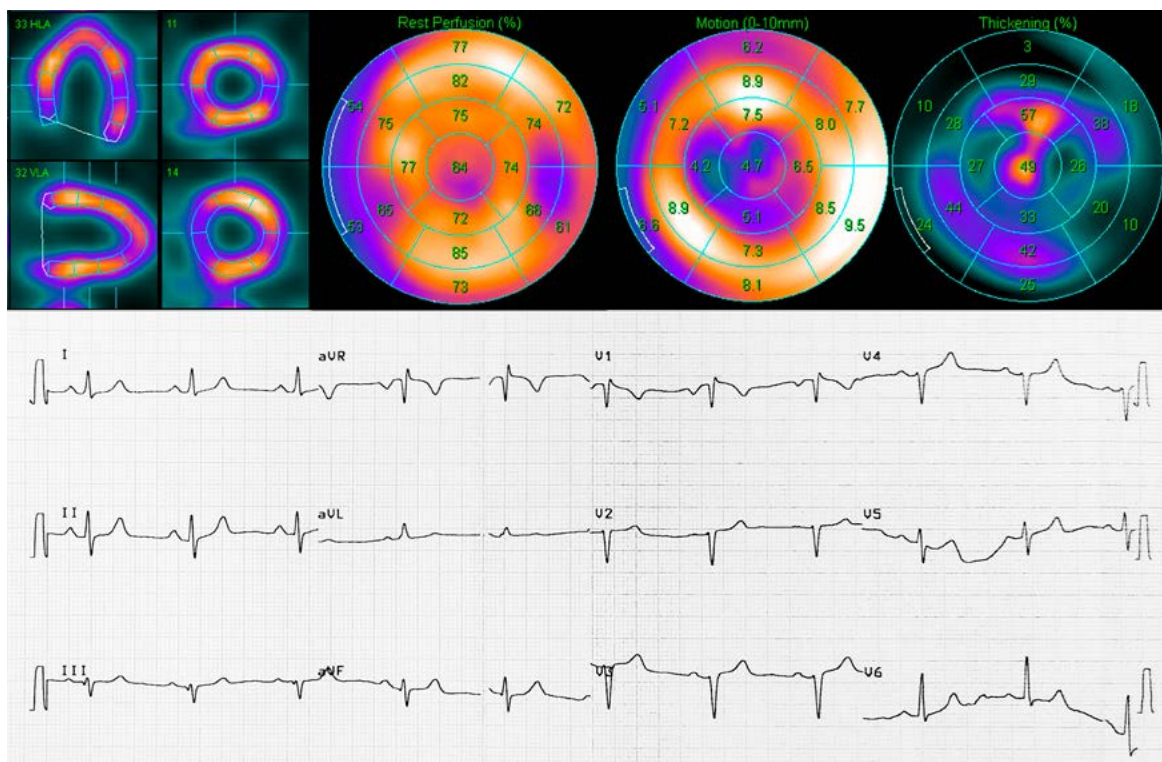


Рис. 153. Пример данных С-ОЭКТ в покое у пациентки с ИБС, интрамуральным ПИКС. По данным ЭКГ: “отклонение электрической оси сердца влево, недостаточное нарастание зубца R в отведениях от  $V_1$  к  $V_4$  указывает на возможное рубцовое изменение миокарда передне-перегородочной и верхушечной стенок ЛЖ”. По данным ЭхоКГ – КДР ЛЖ 6.3 см ( $N < 5.6$  см), КСР 4.3 см ( $N = 2.2-3.8$  см), КДО 201 см, КСО 83 см, ФВ 58%, гипокинез верхушки ЛЖ. По данным С-ОЭКТ – дефект перфузии боковой локализации (интрамуральный ПИКС), площадью 6%, гипокинез верхушечных сегментов ЛЖ, КДО 124 мл, КСО 57 мл, ФВ 54 %.



**Третий вариант** в целом соответствует понятию гибернации миокарда. Это состояние подразумевает два основных аспекта, касающихся текущего момента времени (хроническую ишемию миокарда с нарушениями сократимости) и вероятного оптимистичного прогноза (наличие потенциала к восстановлению сократимости) в случае успешной реваскуляризации. Первый аспект можно визуализировать даже при исследовании только в покое, поскольку кардиологи часто направляют таких пациентов не для визуализации переходящей ишемии, а для установления причины локального или глобального снижения сократимости миокарда ЛЖ, выявленного ранее по данным ЭхоКГ. Классическая картина гибернации при исследовании только в покое – наличие зоны снижения сократимости, выходящей за границы очагового дефекта перфузии, и распространяющейся на сегменты с сохраненной или лишь в небольшой мере сниженной перфузией. Если такого пациента впоследствии подготовят к нагрузочной пробе и выполнят ее, то при этом можно выявить наличие переходящей ишемии как с дальнейшим ухудшением сократимости (рис. 154, 222), так и с временным “пробуждением” спящего миокарда, с улучшением сократимости после нагрузочной пробы (рис. 155).

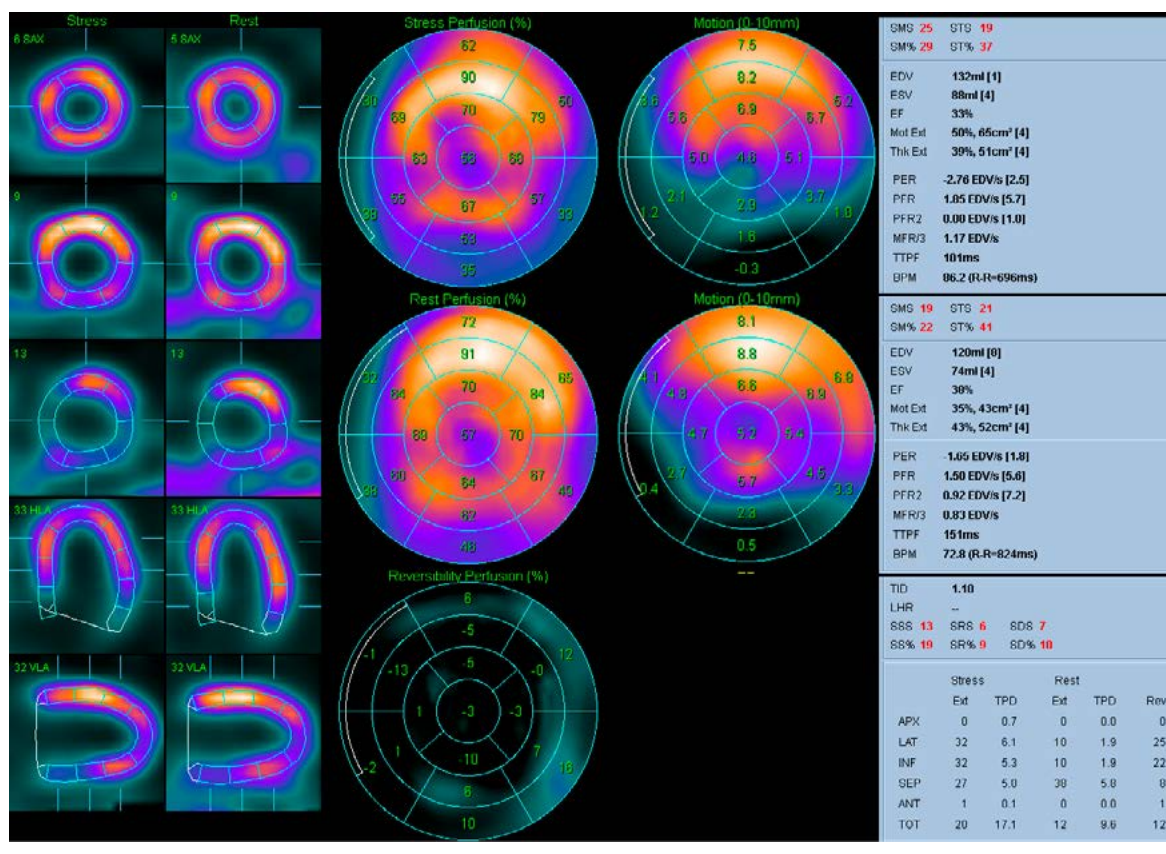


Рис. 154. Данные ОЭКТ миокарда у пациента 64 лет с распространенным атеросклеротическим поражением всех трех КА. Хроническая ишемия миокарда в наибольшей мере проявляется по нижним и ниже-боковым сегментам ЛЖ, где при исследовании в покое визуализируются нераспространенные зоны нетрансмурального снижения перфузии площадью не более 10%, однако зона нарушений сократимости распространяется на соседние сегменты и проявляется гипоакинезом, что является признаком гибернации миокарда (КДО 120 мл, КСО 74 мл, ФВ 38%). После нагрузочной пробы (проба отрицательная, ТФН высокая) в этих же сегментах визуализируется дальнейшее снижение перфузии (переходящая ишемия, SDS=7) с небольшой транзиторной дилатацией (TID=1.10) и еще большее распространением нарушений сократимости (КДО 132 мл, КСО 88 мл, ФВ 33%).

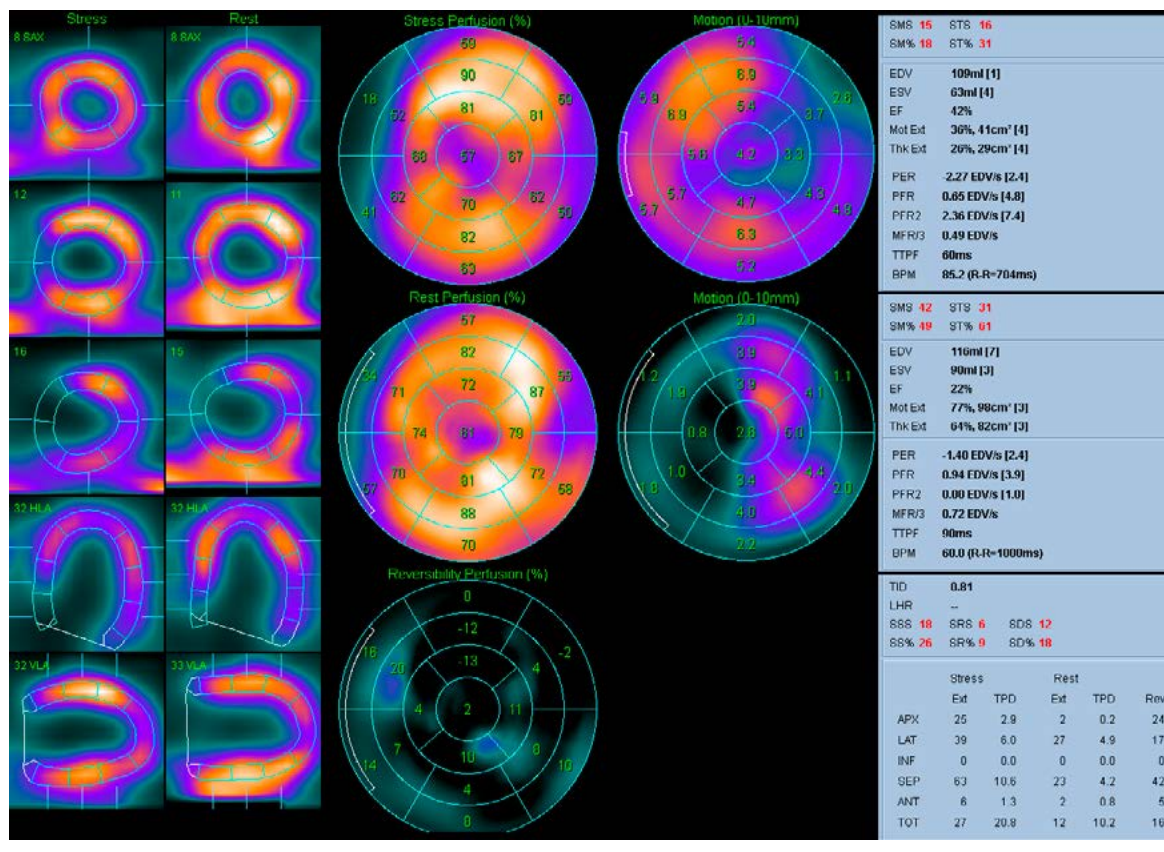


Рис. 155. Данные ОЭКТ миокарда у пациента 57 лет с перенесенным ОИМ и стентированием ПНА и ОА. При исследовании в покое распределение РФП диффузно-неравномерное, на фоне которого визуализируется небольшая зона нетрансмурального снижения перфузии площадью не более 5%, при наличии большой площади гибернированного миокарда (КДО 116 мл, КСО 90 мл, ФВ 22%). После нагрузочной пробы (125Вт, проба отрицательная) – достоверная переходящая ишемия ниже-боковой локализации, SDS=12. При этом после нагрузки отмечается значительное улучшение глобальной сократимости, в том числе в зонах ишемии, КДО 109 мл, КСО 63 мл, ФВ 42 %.

Оба приведенных выше примера – это пациенты с прямыми показаниями к реваскуляризации, которая должна привести у них к улучшению сократимости миокарда и прогноза в целом. При этом именно данные перфузионной ОЭКТ должны в этих случаях становиться в определенной мере «навигатором» для рентген-ангиохирурга. Однако на практике значительной части таких пациентов выполнение реваскуляризации невозможно или сопряжено с большим риском. Как правило, таким больным ранее уже неоднократно проводилась КАГ с выявлением протяженных кальцинированных повреждений КА вплоть до хронических тотальных окклюзий (ХТО) и неоднократно же безуспешными или частично успешными попытками восстановления кровотока (см. раздел 6.4.4). Фактически, перфузионная ОЭКТ с нагрузочной пробой проводится у этих пациентов с целью оценки состояния сформировавшихся коллатералей и толерантности к физической нагрузке. Оценка площади переходящей ишемии носит у этих пациентов скорее прогностический характер, и в обоих случаях, приведенных выше, выявление ишемии по данным ОЭКТ не привело к решению о повторной попытке реваскуляризации.

При этом схожую картину можно обнаружить и у пациентов без достоверных признаков ишемии в зоне гипокинеза (рис. 156).



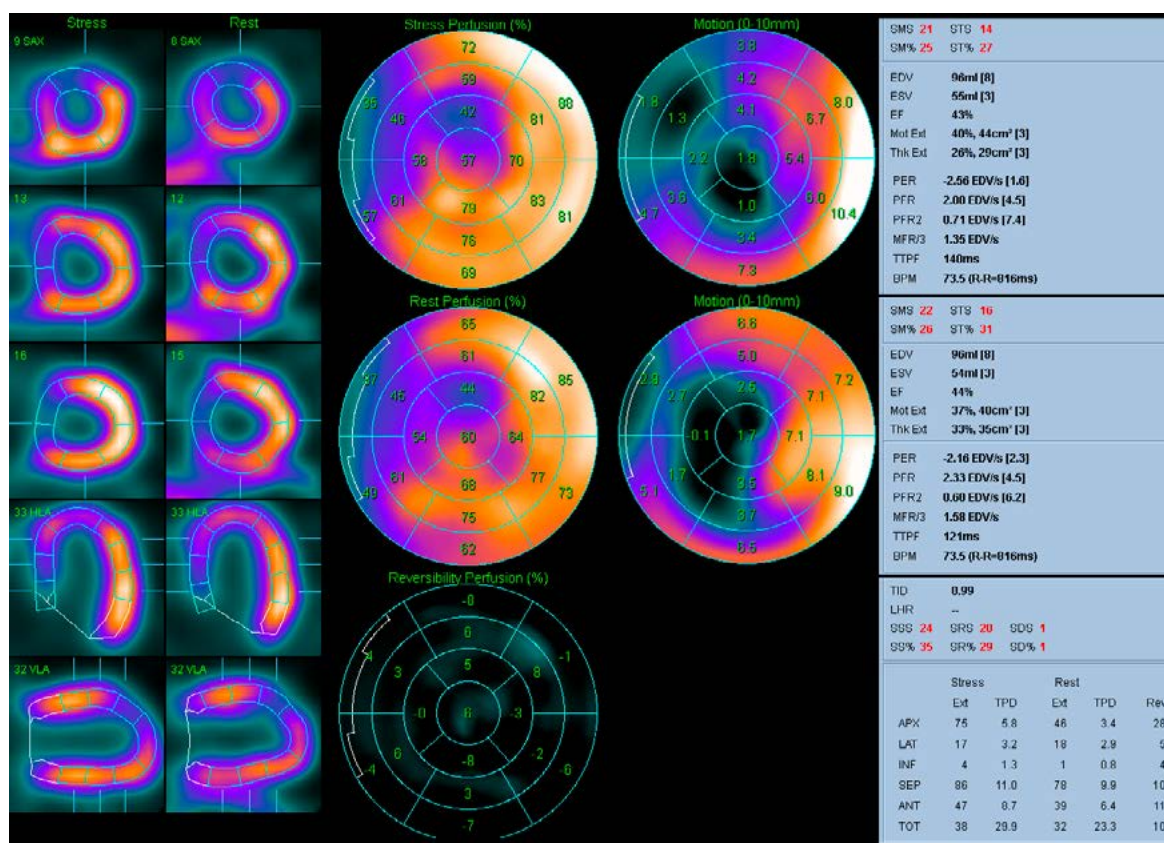


Рис. 156. Данные ОЭКТ миокарда у пациента 60 лет с фибрилляцией предсердий, ГБ 3 стадии. По данным КАГ: правый тип кровоснабжения, ПНА в устье окклюзирована, постокклюзионный отдел слабо заполняется по меж- и внутрисистемными коллатералиями. ПКА в среднем сегменте стенозирована на 45%. По данным С-ОЭКТ миокарда – очаг интрамурального ПИКС передне-верхушечной локализации, снижение перфузии по МЖП, общей площадью 20%. ВЭМ-проба отрицательная, 100W, ЧСС 143 уд/мин, значимой преходящей ишемии не выявлено, сократимость на обоих этапах: КДО 96 мл, КСО 55 мл, ФВ 43%.

Формально данный пример также попадает под определение гибернации, однако здесь ситуация принципиально другая. Отрицательный результат нагрузочной пробы и отсутствие преходящей ишемии по данным ОЭКТ исключает у этого пациента необходимость реваскуляризации, несмотря на наличие окклюзии ПНА и стеноза ПКА 45%. Однако в таком случае факт наличия гипокинеза ЛЖ, который распространяется на нижнюю стенку ЛЖ, где нет признаков ишемии, не имеет четкого объяснения и требует оценки в динамике.

**Четвертый вариант** отличается от предыдущих тем, что при выраженной дилатации ЛЖ даже наличие жизнеспособного миокарда не является гарантией улучшения его сократимости при успешном выполнении вмешательства. Это связано с тем, что снижение сократимости миокарда при выраженной дилатации связано уже не столько с ишемией и гибернацией, сколько с перерастяжением ЛЖ за пределы нормальной работы закона Франка-Старлинга. В большинстве случаев таким пациентам не проводят субмаксимальную нагрузочную пробу, поскольку это связано с значимым риском ССО, и в первую очередь – жизнеугрожающих аритмий. Поэтому перфузионная ОЭКТ миокарда чаще всего проводится у таких пациентов только в покое, с целью дифференциальной диагностики ишемической и дилатационной кардиомиопатий. Оба этих состояния объединяет наличие дилатации полости и гипокинеза всего ЛЖ (часто диффузного характера), однако при ИКМП по данным ОЭКТ визуализируются крупные дефекты перфузии, свидетельствующие о наличии ПИКС (см. рис. 157Б, 127, 134), в то время как при ДКМП значимых очаго-

вых дефектов перфузии не выявляется (рис. 157А). Иногда имеется сочетанная картина, когда у пациента с картиной ДКМП имел место также ОИМ с формированием ПИКС (рис. 157В). Еще более редкий вариант, который может напоминать ДКМП – это т.н. “гипертоническое сердце” при длительной тяжелой неконтролируемой ГБ (рис. 157Г).

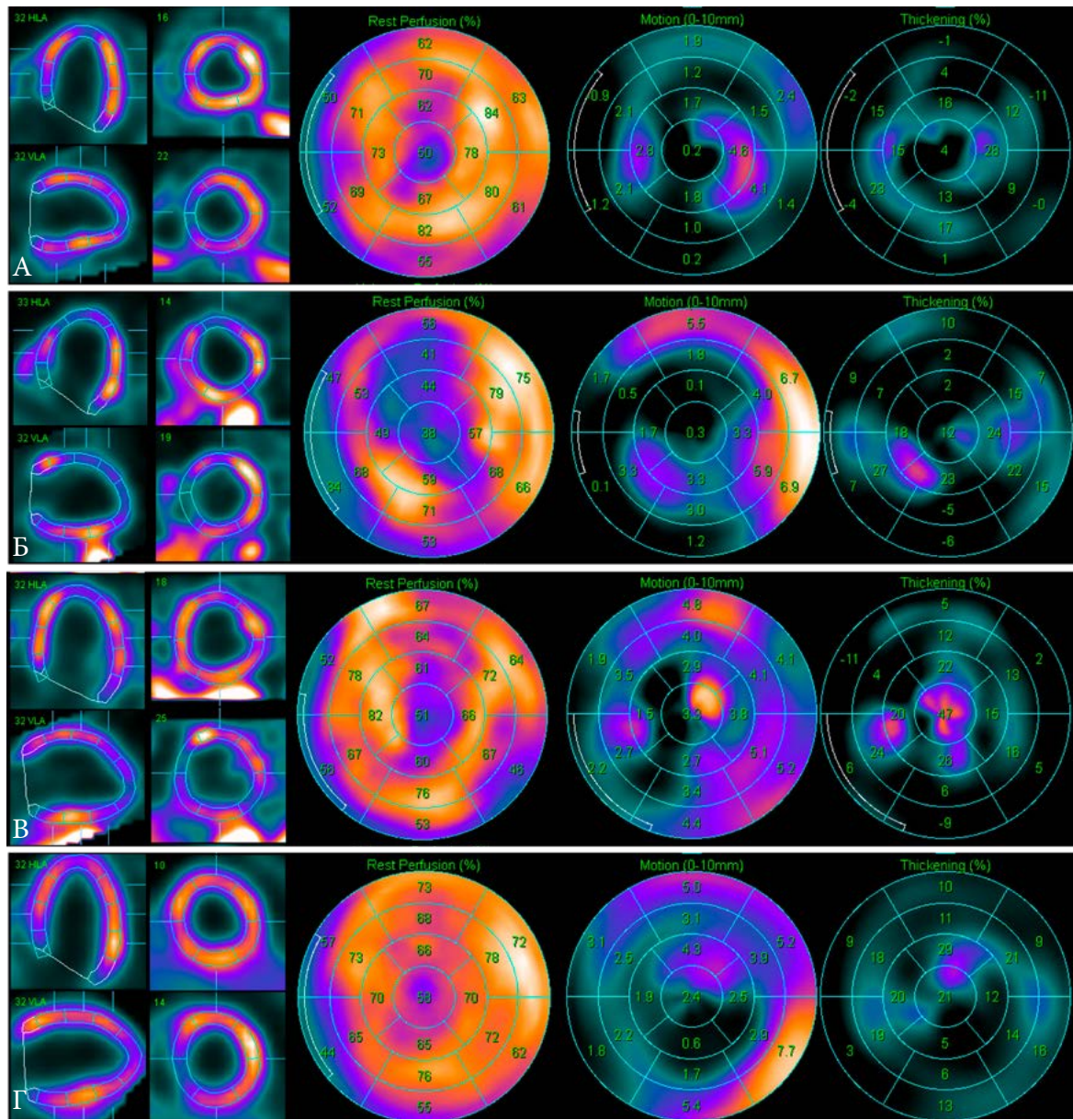


Рис. 157. Варианты перфузионной картины миокарда ЛЖ при дилатации полости ЛЖ и резко сниженной ФВ. А. ДКМП. SRS=4, КДО 219 мл, КСО 195 мл, ФВ 11%. Б. ИКМП в результате множественных интрамуральных ИМ, в процессе формирования фиброзно-мышечной аневризмы. SRS=19, КДО 298 мл, КСО 240 мл, ФВ 20%. В. Картина мелкоочаговых стабильных нарушений перфузии (нижне-боковой и возможно верхушечной локализации), которых явно недостаточно для формирования ИКМП, что позволяет говорить о сочетанной КМП. SRS=15, КДО 430 мл, КСО 342 мл, ФВ 21%. Г. Пациент 38 лет с длительной нелеченной АГ, гепатитом С, не исключены инфекционные или токсические причины дилатации ЛЖ. SRS=1, КДО 185 мл, КСО 134 мл, ФВ 28%. На основании того, что на фоне подобранной антигипертензивной терапии у пациента через 6 месяцев полость ЛЖ уменьшилась, а ФВ выросла, диагноз ДКМП у данного пациента был снят, установлен диагноз “гипертоническое сердце”. Отметим, что во всех 4 случаях практически отсутствует систолическое утолщение миокарда ЛЖ. Прогноз пациентов 1, 2 и 3 крайне неблагоприятен.



Наконец, рассмотрим два случая, выходящие за рамки изложенной выше классификации нарушений перфузии и сократимости ЛЖ – своего рода “исключения из правил”. Первый пример касается некоронарной причины дилатации ЛЖ и нарушений сократимости у пациента с предполагаемой ИБС (см. далее по тексту). Второй пример иллюстрирует редкий случай исчезновения крупного дефекта перфузии у пациента со сложной дифференциальной диагностикой причины ИБС и подробно рассматривается в разделе 6.4.2 (рис. 209).

На рис. 158 приведены данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента с дилатацией ЛЖ (КДО по данным ЭхоКГ 260 мл) и ХСН ФК III по NYHA. У пациента была исключена ИБС (по данным КАГ – интактные КА, по данным ОЭКТ миокарда – отсутствие очагово-рубцовых изменений и преходящей ишемии миокарда ЛЖ). Диагноз ДКМП также исключен, поскольку ФВ ЛЖ (по данным ЭхоКГ) составила 55% – неожиданно высокое значение для столь выраженной дилатации ЛЖ. Причиной таких выраженных изменений оказалось сочетанное поражение аортального клапана: врожденный порок (двустворчатый аортальный клапан) с недостаточностью 3-4 степени, стеноз устья аорты, аневризма восходящего отдела аорты, относительная недостаточность митрального клапана 2 степени. В результате были определены показания к протезированию восходящей аорты и аортального клапана.

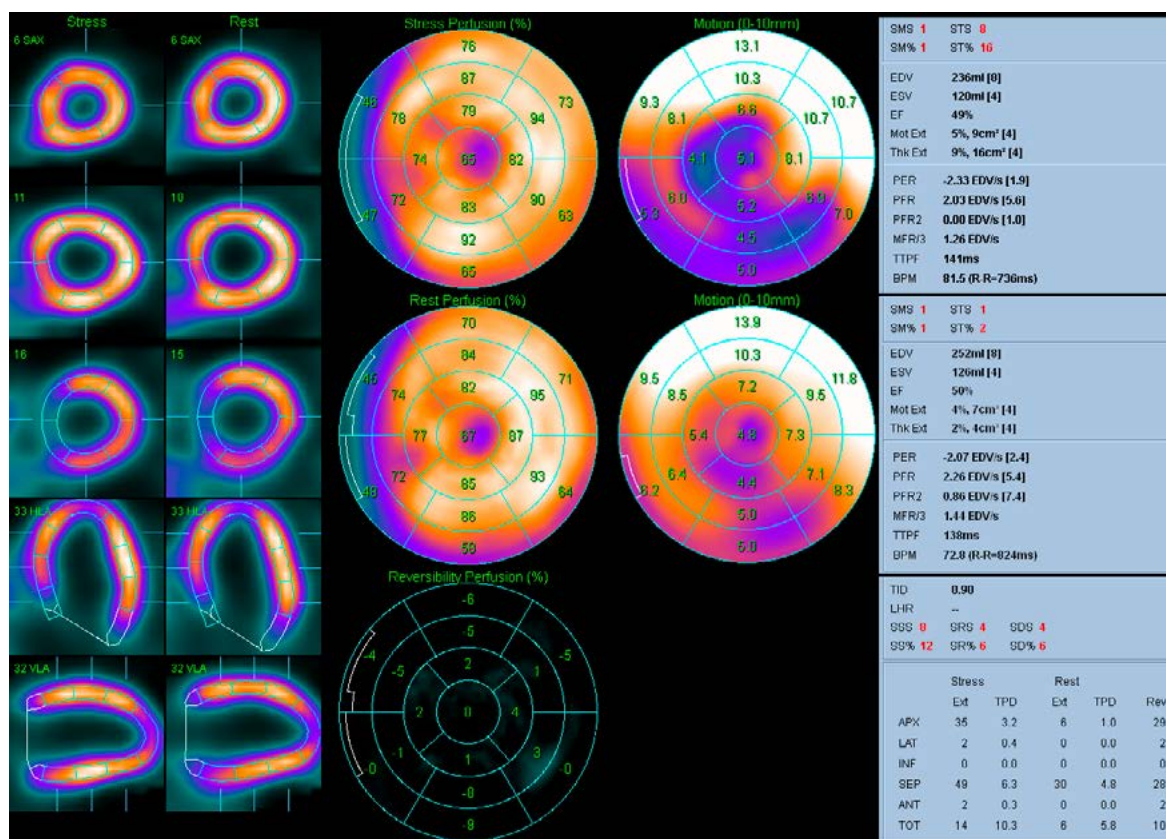


Рис. 158. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента с двустворчатым аортальным клапаном и недостаточностью 3-4 степени. Достоверных стабильных и преходящих нарушений перфузии не выявлено. Дилатация ЛЖ с сохранной систолической функцией: в покое и после нагрузки КДО 252 мл, КСО 126 мл, ФВ 50% (N>50 %).



### 5.1.6. Составление заключения

С учетом описанных выше возможных выше вариантов результатов перфузионной ОЭКТ миокарда, типовое заключение по данному исследованию должно содержать следующие разделы:

Заголовок: название лечебного учреждения, лаборатория/отдел/отделение радионуклидной диагностики.

Данные пациента: ФИО, возраст, пол, дата исследования.

Название метода исследования: Перфузионная ОЭКТ миокарда, в покое и/или с нагрузочной пробой (физической, фармакологической), синхронизированная с ЭКГ, с КТ-коррекцией поглощения.

Радиофармпрепарат, введенная активность (в МБк) в покое и после нагрузочной пробы.

Эффективная доза облучения пациента (в мЗв).

Дата(ы) исследования.

Описательная часть может иметь следующий вид:

*“На томосцинтиграммах в покое (и после нагрузочной пробы) визуализируется миокард левого (и правого, признак гипертрофии ПЖ) желудочка сердца. Визуально полость левого желудочка не увеличена (умеренно, резко увеличена, если визуализируется ПЖ, то его размер также описывается). На серии томографических срезов в покое распределение РФП равномерное (неравномерное, несколько неравномерное, без грубых дефектов аккумуляции). Визуализируется (выраженное, умеренное) снижение включения РФП (указывается локализация дефектов с использованием названий стенок ЛЖ, указанных на рис. 102А). По данным одного только исследования в покое следует с осторожностью оценивать наличие и площадь очагово-рубцового повреждения миокарда даже при наличии достоверного дефекта перфузии.*

*При сопоставлении данных в покое и после нагрузочной пробы регистрируются (не регистрируются) признаки очагово-рубцового повреждения миокарда (указывается локализация дефектов и их тяжесть, площадь повреждения в %). При данном уровне выполненной нагрузки и достигнутой при этом ЧСС (перечисляются параметры пробы: положительная/отрицательная/сомнительная/не доведенная до диагностических критериев, мощность в Вт, достигнутый уровень ЧСС, уд/мин, это необходимо, поскольку при сомнительной или недиагностической пробе тяжесть преходящей ишемии, скорее всего, будет недооцененной, что обязательно нужно подчеркнуть в заключении) отмечается улучшение перфузии (указывается локализация), ухудшение перфузии (указывается локализация), последнее является признаком преходящей ишемии миокарда (начального нарушения кровоснабжения, не достигающего количественных критериев достоверной преходящей ишемии миокарда) указанной локализации (при оценке площади ишемии <5% можно использовать обозначение “минимальная”, от 5 до 10% – “начальная”. Площадь ишемии >10% обычно трактуется как «достоверная», также можно указать значение в %). Мы не можем рекомендовать использование в заключениях значений SRS, SSS, SDS, т.к. они скорее всего могут быть завышены на АС-изображениях и занижены на пАС-изображениях, а предлагаемое нами использование средних значений пока не стандартизовано. В случае, если участок преходящей ишемии по локализации точно соответствует бассейну какой-либо коронарной артерии (см. рис. 102Б), можно высказать предположение о поражении данной артерии (“вероятно, соответствует бассейну ...”). При наличии изменения (ухудшения, а особенно улучшения) перфузии в зоне уже имеющегося повреждения с наличием гипокинеза, можно предположить наличие жизнеспособного миокарда в этой зоне.*

По данным синхронизированной ОЭКТ миокарда в покое: КДО – ... мл, КСО – ... мл, УО – ...мл (этот параметр особенно важно указывать при выраженной дилатации ЛЖ). ФВ ЛЖ ... % ( $N > 50\%$ ). Нарушений глобальной/локальной сократимости не отмечается (визуализируется гипокинез, акинез, дискинез, указывается локализация). При исследовании после нагрузочной пробы динамики сократительной функции не наблюдается (отмечается улучшение, ухудшение сократительной функции, в этом случае указывается ФВ, КДО, КСО, УО). Необходимо указывать несоответствия между перфузией и сократимостью (признаки гибернации, оглушения миокарда, или же признаки сохранной сократимости на фоне фиброзно-рубцового повреждения).

В заключение выносятся главный результат исследования: *наличие/отсутствие очагово-рубцовых повреждений, преходящей ишемии, нарушений сократимости, признаков жизнеспособности миокарда ЛЖ.*”

После текстовой части заключения располагают изображения с сопутствующими количественными параметрами:

перфузионные изображения в покое, после нагрузочной пробы, и разностные карты. В случае выполнения коррекции поглощения, как правило, в заключение выносятся либо АС, либо пАС-изображения, наиболее наглядно отражающие текст заключения. Из вариантов представления полярных карт (процентные карты, карты глубины и распространенности) также выбирают наиболее наглядные. Обязательно представляются полярные карты и несколько томографических срезов (например, как представлено на рис. 104). Полная карта срезов – по необходимости.

карты сократимости ЛЖ (см. рис. 126). Если динамики сократимости при двух исследованиях не было – в заключение выносят карты сократимости после нагрузочной пробы. Если динамика была – публикуют оба набора.

При печати заключения на бумагу, для изображений необходимо выбирать цветовую шкалу, позволяющую кардиологу или другим специалистам самостоятельно анализировать распечатанные изображения.

## 5.2 Нейротропная сцинтиграфия и ОЭКТ

В главе 4.5 были рассмотрены основные точки приложения нейротропной сцинтиграфии и ОЭКТ, преимущественно с использованием  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. Два основных показания к его применению касаются двух абсолютно различных категорий пациентов, протоколы исследования у них также значительно различаются, поэтому они будут рассмотрены в отдельных главах. Подготовка к исследованию с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у этих групп пациентов практически не отличается.

### 5.2.1 Процедуры, выполняемые перед исследованием

**Отмена лекарственных препаратов.** До назначения сцинтиграфии с  $^{123/131}\text{I}$ -МИБГ необходимо отменить некоторые лекарственные препараты, оказывающие влияние на захват МИБГ, и, как следствие, на интерпретацию результатов исследования. Необходимо тщательно взвесить и обсудить с лечащим врачом возможные последствия прекращения приема пациентами препаратов, особенно требующих длительного срока отмены перед исследованием (табл. 21). Также считается, что на захват МИБГ могут оказать влияние продукты, содержащие ванилин и катехоламиноподобные соединения (шоколад, сыры с голубой плесенью), поэтому их не рекомендуется употреблять перед и в период проведения исследования.

Табл. 21. Перечень лекарственных препаратов, требующих отмены перед проведением скintiграфии с  $^{131/123}\text{I}$ -МИБГ из-за следующих установленных или потенциальных механизмов взаимодействия: 1 – ингибирование натрий-зависимой системы захвата (ингибирование захвата I), 2 – нарушение транспорта (ингибирование и конкурентный захват гранулами/везикулами), 3 – истощение содержимого везикул/гранул, 4 – кальций-опосредованный механизм, 5 – другие возможные или неизвестные механизмы.

| Класс лекарственных средств          | Международное непатентованное наименование (МНН)  | Рекомендуемый период отмены препарата перед исследованием                                      | Механизм взаимодействия |
|--------------------------------------|---|--|-------------------------|
| <b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b> |   |  |                         |
| Антиаритмические средства            | Амиодарон   | Вследствие длительного периода полувыведения практических рекомендаций по отмене препарата нет | 1, 3                    |
| $\beta$ -блокаторы                   | Лабеталол   | 72 ч   |                         |
| Симпатолитики                        | Бретилий, гуанетидин, резерпин  | 48 ч   | 2, 3                    |
| Антагонисты кальция                  | Амлодипин, фелодипин, исрадипин, лацидипин, лерканидипин, никардипин, нисолдипин, верапамил | 48 ч   | 4, 5                    |
|                                      | Дилтиазем, нифедипин, нимодипин   | 24 ч   |                         |
| Инотропные симпатомиметики           | Добутамин, допамин  | 24 ч   | 3                       |
| Вазоконстрикторные симпатомиметики   | Эфедрин   | 24 ч   | 1                       |
|                                      | Норэпинефрин<br>Фенилэфрин  |  | 3                       |
| Бета2-симпатомиметики                | Сальбутамол, тербуталин, фенотерол, сальметерол   | 24 ч   | 3                       |
| Другие адреностимуляторы             | Орципреналин  | 24 ч   | 3                       |
| Системные и местные деконгестанты    | Псевдоэфедрин, фенилэфрин   | 48 ч   | 3                       |
|                                      | Ксилометазолин, оксиметазолин   | 24 ч   | 3                       |
|                                      | Эфедрин   | 24 ч   | 1                       |
| Симпатомиметики для лечения глаукомы | Бримонидин, дипивефрин  | 48 ч   | 3                       |

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

| ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЮЩИЕСЯ В НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ |   |           |
|---|---|-----------|
| Нейролептики  | Хлорпромазин,<br>прохлорперазин, тиоридазин       | 24 ч      |
|   | Флуфеназин  | 24 ч *    |
|   | Сульпирид, трифлуоперазин,<br>кветиапин           | 48 ч      |
|   | Галоперидол                                       | 48 ч *    |
|   | Левомепромазин                                    | 72 ч      |
|   | Зотепин   | 5 дней    |
|   | Рisperидон  | 5 дней *  |
|   | Клозапин  | 7 дней    |
|   | Оланзапин   | 7-10 дней |
|   | Сертиндол   | 15 дней   |
| Седативные<br>антигистамины                                     | Прометазин  | 24 ч      |
| Опиоидные<br>анальгетики  | Трамадол  | 24 ч      |
| Трициклические<br>антидепрессанты                               | Кломипрамин, доксепин,<br>имипрамин, нортриптилин | 24 ч      |
|   | Амитриптилин, тримипрамин                         | 48 ч      |
| Другие<br>антидепрессанты                                       | Мапротилин, миансерин,<br>тразодон, венлафлаксин  | 48 ч      |
|   | Миртазепин  | 8 дней    |
|   | Ребоксетин  | 3 дня     |
| Стимуляторы<br>центральной нервной<br>системы                   | Кофеин  | 24 ч      |
|   | Дексамфетамин,<br>метилфенидат                    | 48 ч      |
|   | Модафинил   | 72 ч      |

1

\* пролонгированную (депо) форму препарата отменяют за 1 месяц.

**Блокада щитовидной железы.** Одним из необходимых условий введения является блокада ЩЖ, которая достигается приемом насыщенного йодида калия (КИ), йодата калия или 1% раствора Люголя. При наличии аллергических реакций на препараты йода блокаду осуществляют с помощью приема перхлората калия. Прием препаратов с целью блокады ЩЖ осуществляется по следующей схеме:

- при использовании  $^{123}\text{I}$  блокаду ЩЖ начинают за сутки до введения МИБГ с последующим приемом еще в течение 2 дней после введения РФП;
- при использовании  $^{131}\text{I}$  блокаду ЩЖ начинают за 2 суток до введения МИБГ и продолжают в течение 3 дней после введения РФП.

Взрослым йодид калия (КИ) в капсулах назначают в дозе 130 мг/сут; йодат калия в капсулах – 170 мг/сут; 1% раствор Люголя – из расчета 1 капля на килограмм массы тела, максимально 40 капель.

Если блокаду ЩЖ по данной схеме предварительно не проводили или отмечена аллергическая реакция на препараты йода, пациенту в день исследования, по крайней мере, за 30 мин до введения РФП назначают калия перхлорат в дозе 400-500 мг или калия йодид в дозе 125 мг.

### 5.2.2 Протокол исследования с $^{123}\text{I}$ -МИБГ для оценки симпатической иннервации миокарда

Визуализацию с целью оценки СА миокарда выполняют с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в состоянии покоя.  $^{123}\text{I}$ -МИБГ вводят в положении больного лежа или сидя, внутривенно струйно и медленно (не менее 5 мин). Препарат должен иметь высокую удельную активность. Взрослым пациентам с нормальной массой тела вводят  $^{123}\text{I}$ -МИБГ активностью 370 МБк (10 мКи).

Регистрацию изображения сердца осуществляют в планарном (плоскостном) и томографическом режимах. Фотопик настраивается на энергию 159 кэВ для  $^{123}\text{I}$  при ширине окна дискриминатора 20%. Исследование выполняют в покое в два этапа, в положении больного «лежа на спине» с регистрацией ранних (через 15 минут после введения РФП) и отсроченных (через 240 минут) изображений миокарда. Детектор гамма-камеры располагают как можно ближе к грудной клетке пациента. Оптимальным является выполнение на обоих этапах и планарного, и томографического исследования. В случае отсутствия возможности проведения ОЭКТ, планарные исследования проводят по меньшей мере, в трех проекциях: передней прямой (ANT), левой передней косой 45° (LAO) и левой боковой 90° (LLAT). При этом выставляют режим увеличения  $\times 1.46$ - $1.85$ , матрицу  $128 \times 128$  или  $256 \times 256$ , учитывая форму и анатомическое положение сердца в грудной клетке. При регистрации проекций ANT и LAO руки больного расположены вдоль туловища, при регистрации LLAT – левая рука располагается за головой для исключения экранирования сердца тканями руки. В случае возможности выполнения ОЭКТ, планарное исследование можно выполнять только в передней прямой проекции, поскольку только она необходима для расчета параметров общей СА (отношения сердце/средостение Н/М и скорости вымывания WR). Запись планарных изображений проводится в течение 10 минут, при этом, как правило, в раннюю фазу набирается не менее 500 тыс. импульсов. Отсроченные изображения регистрируют в том же положении пациента также в течение 10 минут (это необходимо для вычисления WR скорости вымывания РФП). Следует стремиться к тому, чтобы исходное и отсроченное изображения были ориентированы сходным образом, и анатомические структуры, которые могут ослаблять активность миокарда (например, молочная железа), были расположены идентичным образом при исходном и отсроченном исследовании. Несмотря на преимущества режима ОЭКТ, планарные изображения особенно важны в тех случаях, когда включение МИБГ слишком мало для получения качественных томосцинтиграмм (при СН, СД).



Томографические исследования выполняют на обоих этапах после завершения записи планарных изображений при укладке аналогичной перфузионной ОЭКТ. Параметры записи также идентичны таковым при перфузионной ОЭКТ миокарда без ЭКГ-синхронизации (см. табл. 18), крайне желательно использование КТ-коррекции. Если на первых проекциях отмечается недостаточная статистика счета (менее 2 тыс. имп./с), рекомендуется увеличить время сбора данных и/или число проекций и перезапустить исследование.

### 5.2.3 Вопросы стандартизации количественных параметров при интерпретации исследования миокарда с $^{123}\text{I}$ -МИБГ

Методика нейротропной визуализации миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ известна с 1980-х годов, и уже к началу 1990-х годов она стала играть важную роль в клинической оценке прогноза больных с СН [342]. В связи с расширением числа центров, внедривших новую методику, уже тогда были предприняты попытки ее стандартизации и межцентровой валидации. Это требовало наличие неких количественных величин, которые были бы хорошо воспроизводимыми и достоверно отличались для нормы и патологии. Практически сразу было предложено вычислять соотношение накопления МИБГ в сердце и фоновой активностью [252]. Однако отмечалось, что у МИБГ имеется определенная динамика накопления и выведения из легких и печени [191], поэтому эти зоны не могли служить фоном. В итоге в качестве анатомической области для расчета фоновой активности было принято верхнее средостение [343]. Первой стандартизированной величиной стало соотношение сердце/средостение (англ. heart/mediastinum ratio, Н/М):

$$(15.1) \quad \text{Н/М} = \frac{C_{\text{H}}}{C_{\text{M}}}$$

где С – средняя статистика счета на пиксел в пределах ROI:  $C_{\text{H}}$  – миокарда,  $C_{\text{M}}$  – средостения (рис. 159).

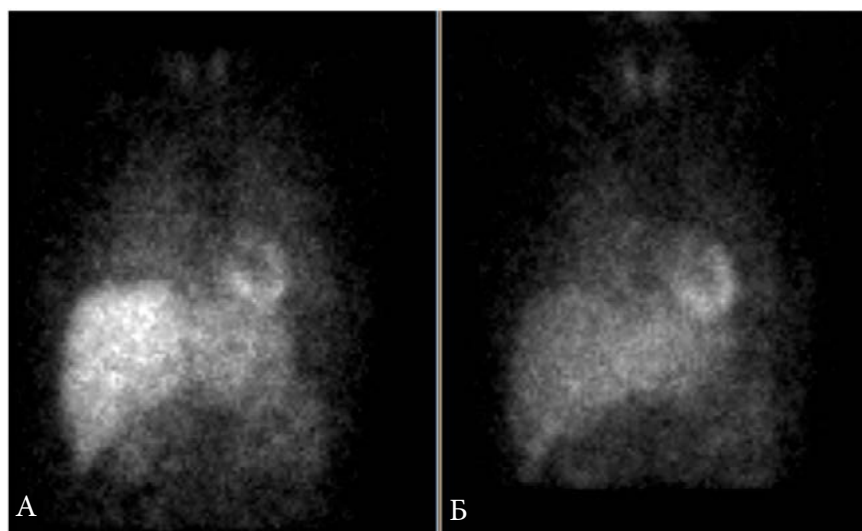


Рис. 159. Планарные сцинтиграммы с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в передней проекции в норме. А. Ранняя фаза. Б. Отсроченная фаза,  $\text{H}/\text{M}_d=2.2$ . Визуализируется не полностью заблокированная щитовидная железа, печень, миокарда, невыраженное накопление РФП в легких и почках.

Реже показатель Н/М вычисляется по формуле:

$$(15.2) \quad H/M = \frac{C_H - C_M}{C_M}$$

Следующим этапом количественного анализа исследований с МИБГ стали мультифазовые и динамические исследования [182, 344, 345], которые позволили разработать и обосновать двухфазный протокол сцинтиграфии с МИБГ: ранняя фаза (англ. early, e) – через 15 минут, и отсроченная фаза (англ. delayed, d) – через 4 часа (240 минут) после введения РФП. Соотношение Н/М стали измерять в обеих фазах (в ранней – Н/М<sub>e</sub> и отсроченной – Н/М<sub>d</sub>) [14, 346], что дало возможность вычислять скорость вымывания МИБГ из миокарда (англ. Washout Rate, WR) [347].

$$(15.3) \quad WR = \frac{C_{He} - 1.21 \times C_{Hd}}{C_{He}} \times 100\%$$

где  $C_{He}$  и  $C_{Hd}$  – средние значения в пикселе в пределах ROI, обведенного вокруг сердца на ранней и отсроченной фазе, соответственно. 1.21 – коэффициент коррекции распада  $^{123}I$  за 3 часа 45 минут (240-15=225 минут).

В дальнейшем методика расчета WR была усовершенствована за счет коррекции фоновой активности (англ. background, bkg), для чего использовался ROI в области средостения ( $C_M$ ) [348]:

$$(15.4) \quad WR_{bkg} = \frac{(C_{He} - C_{Me}) - 1.21 \times (C_{Hd} - C_{Md})}{C_{He} - C_{Me}} \times 100\%$$

В течение 1990-х годов было проведено множество клинических исследований, включая ряд крупных (включавших от 200 до 500 пациентов), касающихся диагностической и прогностической ценности параметров WR и Н/М, полученных как на ранней (Н/М<sub>e</sub>), так и на отсроченной фазе (Н/М<sub>d</sub>), при различных кардиологических заболеваниях, однако при этом нередко получали противоречивые результаты. В 2001 году Imamura et al. предположил, что это связано с тем, что в одних исследованиях использовали  $WR_{bkg}$  [349, 350], а в других – WR, причем его вычисляли как по приведенной выше формуле (2.1) с помощью планарных сцинтиграмм [244], так и с использованием полярных карт, полученных при ОЭКТ [351, 352]. По одним данным в норме значение WR составляет  $-5 \pm 1.5\%$ , что соответствует медленному вымыванию или его отсутствию [185], по другим –  $<10 \pm 9\%$ , однако в любом случае увеличение скорости вымывания не является нормальным и проявляется при кардиологической патологии [349, 353]. При этом WR и  $WR_{bkg}$  в силу известных фармакодинамических свойств МИБГ не всегда согласуются между собой [354]. Imamura et al. выразил солидарность с аргументами Yahara et al. [343], указывая на то, что у больных с сердечной недостаточностью и значением Н/М  $<2.0$  фоновая активность слишком велика, чтобы ее игнорировать в расчетах WR [354].

Тем не менее, в последующих исследованиях сохранилась тенденция к использованию разных параметров. В обзоре Verberne et al. (2008) был проведен метаанализ 18 крупнейших исследований прогностической ценности сцинтиграфии с МИБГ у пациентов с сердечной недостаточностью (n=1755). В нем по-прежнему подчеркивалось отсутствие единообразия используемых методик проведения исследования в различных центрах. Использовалась различная активность РФП (от

111 до 370 МБк), разное время начала фаз исследования (ранняя фаза – от 15 до 60 мин, отсроченная – от 180 до 240 мин) и длительности записи сцинтиграмм (от 5 до 15 минут). Также различались технические параметры детекторов и коллиматоров (LEAP, LEHR, ME), имели место упомянутые выше разночтения в формулах расчета  $H/M$  и  $WR$  [355]. Несмотря на это, в данном обзоре были рассчитаны некоторые пограничные значения величин, при этом значение  $H/M_d < 1.98$  было сопряжено с повышенным риском ССО, значение  $< 1.82$  – с высоким риском СС-смерти. В крупном исследовании ADMIRE-HF прогноз у пациентов с СН и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  был достоверно хуже при  $H/M_d$  меньше порогового значения 1.60 [356]. В нашей практике анализируются значения параметра  $H/M$  в обеих фазах, при этом пороговым обычно принимается значение  $H/M_d < 1.9$  [229]. Подытожив все имеющиеся данные, можно с уверенностью утверждать лишь о том, что нарушение глобальной симпатической активности миокарда характеризуется сниженным захватом  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и повышенной скоростью его вымывания [357].

Таким образом, несмотря на обнадеживающие данные о высокой клинической ценности метода в целом, его стандартизация все еще является нерешенной задачей [358]. Вышеуказанные проблемы количественной обработки сцинтиграмм миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ были в некоторой мере решены в 2010 г., с выходом методических рекомендаций EANM/ECNC [359]. В этом документе были даны определенные рекомендации по следующим пунктам:

- по информированию и подготовке пациента, включая отмену препаратов и процедуру блокады щитовидной железы
- по вводимой активности (111-370МБк), скорости введения (в течение 1-2 минут)
- по времени ранней (15 минут) и поздней фазы (4 часа)
- по параметрам записи планарных изображений (10 минут в матрицу 128×128 или 256×256 пиксел) и ОЭКТ-проекций (64 проекции в матрицу 64×64, с расчетом времени на проекцию исходя из максимального времени исследования  $\leq 25$  минут)
- по алгоритмам реконструкции срезов из ОЭКТ-проекций (отдается предпочтение итеративным алгоритмам – MLEM и OSEM)
- по использованию коррекции поглощения для ОЭКТ-данных (рекомендуется изучение обоих наборов данных – с коррекцией и без нее)

Однако и в этом документе не были учтены или оставлены без рекомендаций некоторые аспекты, влияние которых на получаемые результаты было известно ранее или было показано в последующих исследованиях. Среди таких аспектов необходимо отметить следующие:

1. Тип коллиматора. В спектре  $^{123}\text{I}$ , помимо диагностического пика на 159 кэВ (83%), присутствует высокоэнергетический компонент (2.87% фотонов выше 400 кэВ, включая 1.28%-пик на 529 кэВ), который проникает сквозь толщу LEHR-коллиматора, вызывая эффект рассеивания в диагностическом окне. Исследования на фантомах указывают на то, что по этой причине значение  $H/M$  при использовании LEHR оказывается заниженным, составляя лишь  $\approx 78\%$  от истинного [59]. Использование коллиматора для средних энергий (ME) повышает точность  $H/M$  до 88% [68], также есть сообщения о пригодности использования LME-коллиматора (сочетающего параметры LEHR и ME) в сочетании с уменьшением окна со стандартных 20% до 15% [69]. В отсутствие таких коллиматоров доступны методы коррекции статистики счета, приемлемые даже для LEHR-коллиматора (см. раздел 2.4). Они позволяют приблизить  $H/M$  к истинному до 86-91% [68]. Оставшаяся доля несоответствия предположительно может быть формализована, что позволило бы вплотную приблизиться к достоверному результату расчетов  $H/M$  [360].

2. Оконтуривание сердца и средостения. В процессе становления методики было описано как минимум четыре способа обведения зоны миокарда (рис. 160). Среди них вариант А является наиболее простым, вариант Г, по-видимому – наиболее точным, вариант Б – самым воспроизводимым [361], а в методических рекомендациях представлен вариант В [359]. Важность правильного обведения миокарда обусловлена не только существенной погрешностью измерений, но влиянием соседних органов (печени, и в меньшей мере легких) на статистику счета в миокарде, не в последнюю очередь за счет упомянутого выше эффекта рассеивания [358]. Таким образом, форма ROI сердца и указания по его обведению требуют дальнейшей конкретизации. Некоторые детали выбора ROI средостения, не указанные в рекомендациях EANM, на сегодняшний день получили уточнения. В частности, определена зона, в пределах которой следует помещать ROI, строго по средней линии (рис. 160Б) [362], при этом следует искать зону минимального среднего значения импульсов в пикселе [356]. Размер ROI варьируется по данным разных авторов от 7×7 пиксел (при матрице 128×128) [362] до 13×20 пиксел (при матрице 256×256) [361]. Однако в большинстве исследований параметры выбора и размеры ROI средостения по-прежнему не указываются.

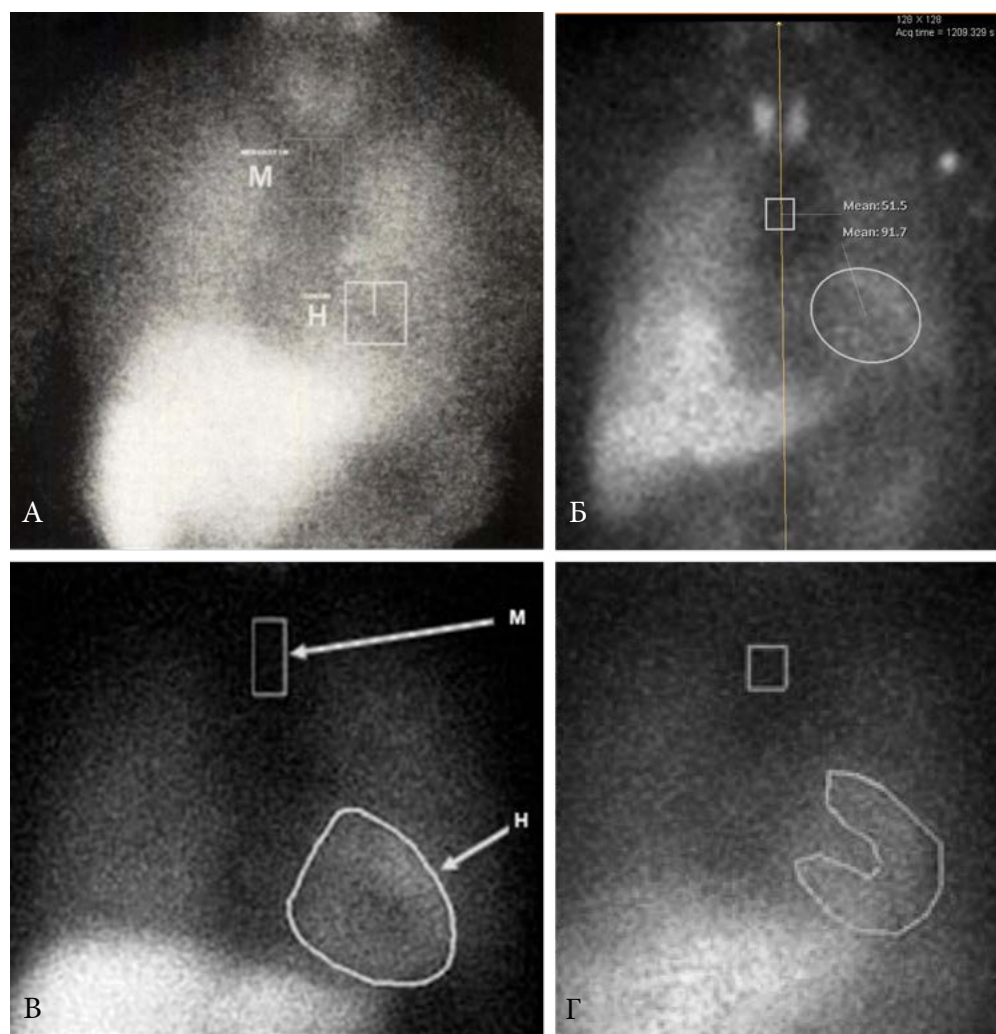


Рис. 160. Варианты выделения ROI миокарда и средостения при расчете Н/М. А. Квадратный/прямоугольный ROI сердца, размер ROI средостения захватывает часть ЩЖ и легких [363]. Б. Круглый/овальный ROI сердца, ROI средостения малого размера, расположен в зоне наименьшего накопления четко по срединной линии. [358, 362]. В. Ручной контурный ROI по форме сердца, включая полость [359]. Г. То же, исключая полость ЛЖ (подковообразный ROI) [357].

3. Формулы расчета Н/М и WR. В настоящее время Н/М в большинстве случаев вычисляют только по формуле (15.1), приведенной в рекомендациях [359]. Однако в некоторых работах предлагается вычислять Н/М не при планарном исследовании, а при ОЭКТ с помощью VOI [364]. При этом в рекомендациях приведены обе формулы для расчета скорости вымывания – с вычитанием фона и без вычитания. Это связано с тем, что в одних работах показана более высокая прогностическая ценность WR [361], а в других –  $WR_{\text{bkg}}$  [365]. Таким образом, требуются дальнейшие исследования для выбора оптимальной формулы расчета WR.

4. Время записи планарных изображений. Указанное в рекомендациях время записи, равное 10 мин, по-прежнему может вызвать расхождения в результатах, если оно не будет более четко привязано к вводимой активности. По данным Verberne et al. (2008), более длительный сбор данных приводит к значимому увеличению Н/М, что связано с увеличением статистики счета в регионах интереса [358]. В то же время статистика счета в той же мере зависит и от вводимой активности. Таким образом, при одном и том же времени записи изображений, Н/М может быть завышено при более высокой вводимой активности, и занижено при паравазальной инъекции. Отечественными авторами предложен вариант записи статических изображений с достижением определенной статистики счета, пригодной для количественной обработки – 200 тыс. [13] или 500 тыс. импульсов [366], без указанной поправки на различное время записи.

Что касается количественной оценки регионарных нарушений СА миокарда, то она долгое время не привлекала внимание исследователей. Вероятно, это связано с тем, что в норме распределение симпатических терминалей в миокарде ЛЖ также неравномерно, что соответствует и неравномерному распределению нейротропных РФП даже в норме (рис. 161) [249].

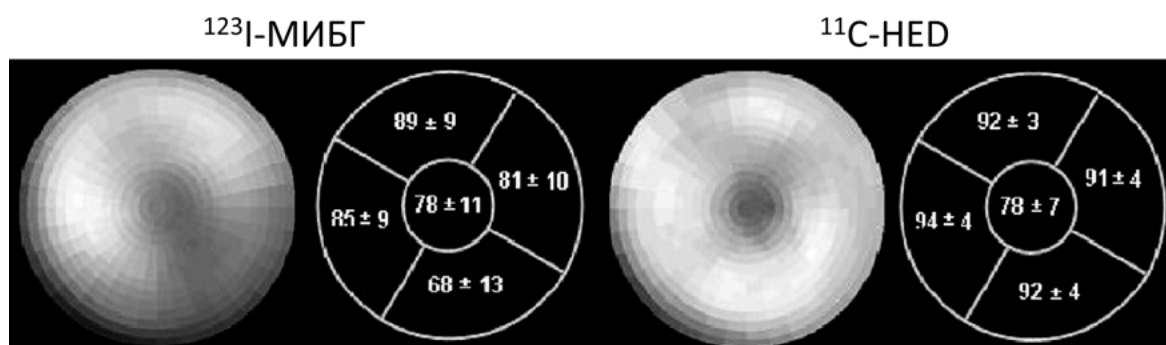


Рис. 161. Распределение  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и  $^{11}\text{C}$ -НED в миокарде в норме (полярные карты и величины сегментарного накопления в процентах от максимального значения) [249]. При исследованиях с МИБГ отмечается относительное снижение накопления РФП в верхушке и значительная вариабельность нормы, обусловленная в целом низкой статистикой счета. Снижение накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ по нижней стенке обусловлено, очевидно, поглощением излучения. При ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -НED достигается более высокая статистика счета, что выражается в меньшей вариабельности относительных значений и в целом более высокой разрешающей способности, что и обуславливает более четкую визуализацию характерного апикального снижения накопления РФП.

По мере улучшения качества ОЭКТ-изображений с МИБГ стало понятно, что в норме возможно естественное апикальное снижение накопления РФП, соответствующее анатомическим распределением адренергических окончаний [244, 250]. Уменьшение СА миокарда также выявляется у здоровых лиц старшего возраста, поскольку



плотность сети адренергических рецепторов снижается [204, 250]. В то же время известно, что в зонах локального снижения СА повышен риск аритмогенеза [367].

С учетом того, что перфузионная и нейротропная ОЭКТ выполняется, как правило, на одном и том же томографе, а результаты двух исследований обрабатываются в одних и тех же программах, нами предложен новый методический подход, заключающийся в том, что реконструкция и математическая обработка проекций, полученных при нейротропной ОЭКТ, выполняется в тех же программах (AutoSPECT/QPS), что и при перфузионной ОЭКТ (рис. 162). Это позволяет унифицировать получаемые полярные изображения, сформировать пограничные значения нормы для нейротропной ОЭКТ и сопоставлять количественные параметры, вычисленные для каждого из этих исследований.

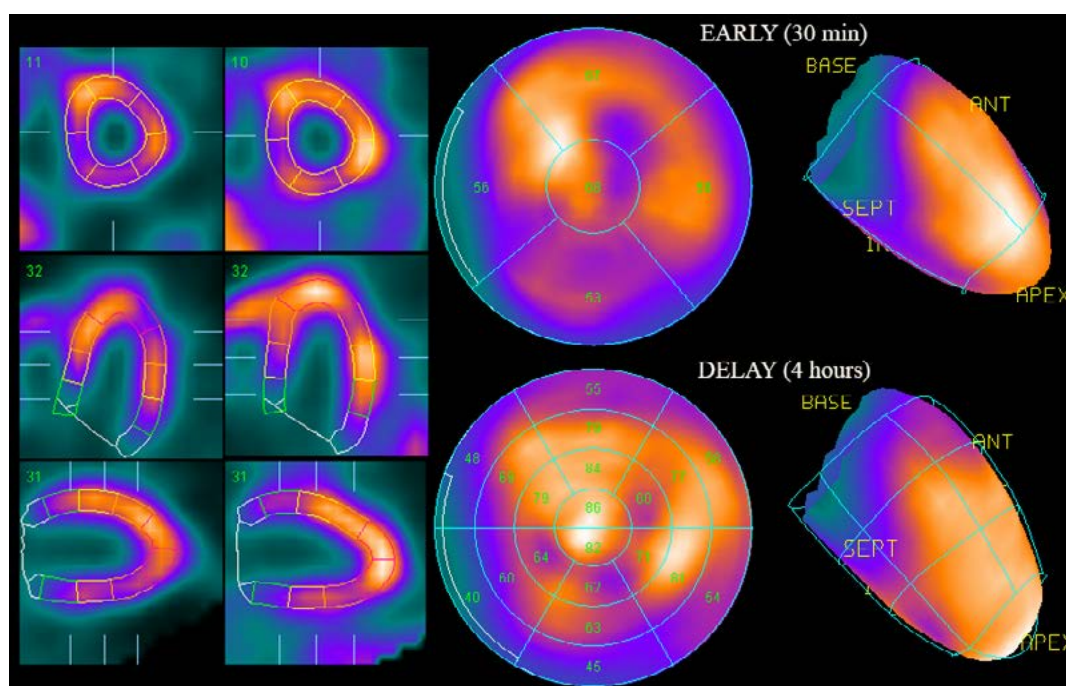


Рис. 162. Методика обработки скintiграфических изображений с МИБГ в программе AutoQuant на примере пациента с легочной гипертензией.

Так, в программе AutoQuant (Cedars-Sinai) для анализа данных перфузионной ОЭКТ, имеются количественные параметры нарушений перфузии, такие как величина площади в % (extents), а также SRS, SSS и SDS, рассчитываемые автоматически на основании баз норм. Поскольку аналогичных баз норм для исследований с МИБГ в данном программном пакете не имеется, возможно использование ручного назначения баллов глубины нарушений иннервации. В результате можно получить значение Summed MIBG Score (SMS), аналогичное перфузионным параметрам (табл. 22). Подобный подход продемонстрирован ранее в работе Gimelli et al. (2014), где это параметр получил сокращение SS-MIBG [368].

При этом необходимо определиться, на каком этапе исследования следует использовать параметр SMS – на раннем (early,  $SMS_e$ ) или на отсроченном (delayed,  $SMS_d$ ). С одной стороны, отечественными авторами обосновывается использование  $SMS_d$ , поскольку лишь ко времени отсроченного исследования (через 4 часа) достигается равновесие между интра- и экстра везикулярными концентрациями МИБГ в миокарде [229]. Однако согласно более новым данным, такой подход имеет недостаток, который

заключается в худшем качестве ОЭКТ-изображений в отсроченную фазу, вследствие вымывания РФП из экстравезикулярного пространства и его биологического выведения. В результате этих процессов снижается статистика счета при записи проекций в отсроченную фазу, что впоследствии негативно влияет на качество реконструкций, приводя к ложноположительным результатам. По данным Gimelli et al. (2014), характер распределения МИБГ в миокарде у здоровых добровольцев практически не различается в раннюю и отсроченную фазу. В то же время у пациентов с различными ССЗ нарушения региональной СА выявляются уже на ранней фазе, при этом изображения на этой фазе, очевидно, имеют значительно более высокое качество. Этим аргументом, по мнению автора, достаточно для использования в расчетах только  $SMS_e$  [368]. В свою очередь, в нашем пилотном исследовании мы предварительно определили нормальные значения  $SMS_e$ , которые составили 5 [4-6] баллов (для исследования с КТ-коррекцией поглощения), причем в основном за счет верхушечного сегмента (рис. 163) [369]. Обращает на себя внимание то, что этот паттерн очень похож на данные перфузионной ОЭКТ в норме при использовании КТ-коррекции (см. рис. 138). Это подводит к мысли, что апикальный “дефект” при нейротропной ОЭКТ также может быть связан не только с физиологическим распределением плотности симпатических терминалей (как считается последние 30 лет), но и с индивидуальными особенностями кровоснабжения миокарда (апикальным утончением).

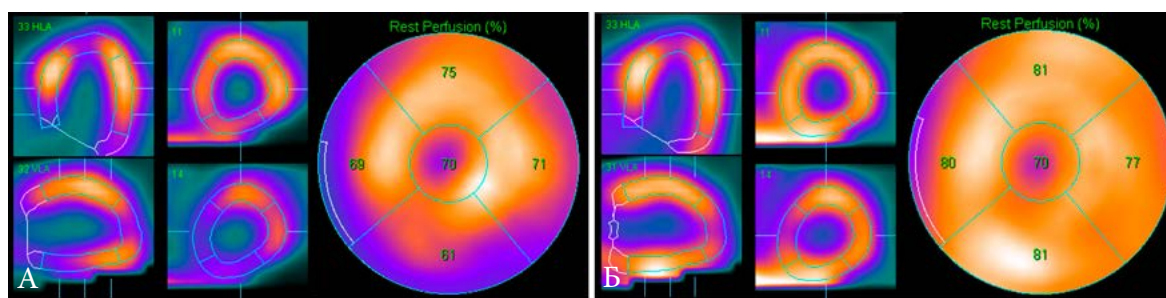


Рис. 163. Наиболее типичное распределение МИБГ в миокарде в норме. А. pАС-изображения с характерным снижением накопления РФП по нижней стенке ЛЖ. Б. АС-изображения с характерным снижением накопления РФП в верхушечном сегменте ( $SMS_e=4$ ).

Табл 22. Нормальные значения количественных параметров нарушений перфузии по данным ОЭКТ с  $^{99m}Tc$ -МИБИ и нарушений СА по данным ОЭКТ с МИБГ.

| Перфузионная ОЭКТ с $^{99m}Tc$ -МИБИ |                 | Нейротропная ОЭКТ с $^{123}I$ -МИБГ |                 |
|--------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|
| SSS                                  | 3 [2-3]         |                                     |                 |
| SRS                                  | 3 [2-4]         | $SMS_e$                             | 5 [4-6]         |
| SDS                                  | 2 [1-3]         |                                     |                 |
| RV/LV                                | $0.29 \pm 0.03$ | RV/LV                               | $0.62 \pm 0.07$ |
| IVS/LW                               | $0.76 \pm 0.09$ | IVS/LW                              | $0.92 \pm 0.07$ |
| $L/H_r$                              | $0.25 \pm 0.04$ |                                     |                 |
| $L/H_s$                              | $0.25 \pm 0.04$ | $H/M_d$                             | $2.05 \pm 0.10$ |
|                                      |                 | WR                                  | $10 \pm 9\%$    |

Характерным для  $^{123}I$ -МИБГ является более четкая визуализация ПЖ, чем при использовании  $^{99m}Tc$ -МИБИ. Как и в случае с перфузионной ОЭКТ, использование карт Database Variation позволяет вычислять коэффициенты RV/LV и IVS/LW (см. рис. 122). С учетом рекомендаций Gimelli et al. (2014), предлагается также учитывать эти показатели в раннюю фазу.

При описании томосцинтиграмм миокарда указывается характер распределения РФП на исходных и отсроченных изображениях, отмечается общий захват МИБГ миокардом ЛЖ (высокий, низкий, миокард не визуализируется), предоставляются показатели соотношения сердце/средостение и скорости вымывания. В заключении описывается характер нарушений региональной и общей симпатической активности миокарда.

#### 5.2.4 Выполнение и интерпретация исследования с $^{123}\text{I}$ -МИБГ для выявления нейроэндокринных опухолей

**Клиническая оценка врача-радиолога.** Врач-радиолог должен учитывать любую информацию, которая может быть полезна для интерпретации скинтиграфических изображений, в том числе:

- соответствующие данные о предполагаемой или известной первичной опухоли;
- употребление препаратов из списка, приведенного в табл. 21;
- отсутствие или наличие клинических проявлений
- результаты лабораторных тестов: СЕА (раковоэмбриональный антиген), 5-НИАА (5-гидроксииндолуксусная кислота), NSE (нейроспецифическая енолаза), хромогранин А, кальцитонин и т.д.
- результаты других лучевых диагностических методов исследований (КТ, МРТ, УЗИ, рентген);
- результаты недавней биопсии, хирургических операций, химио-, гормональной и радиационной терапии.

**Протокол введения РФП.** Активность, вводимая взрослым, обычно составляет для  $^{131}\text{I}$ -МИБГ – 40-80 МБк (1.1-2.2 мКи), для  $^{123}\text{I}$ -МИБГ – 370 МБк (10 мКи). Следует отметить, что при поставках  $^{123}\text{I}$ -МИБГ активностью 150 МБк исследование также проводится, но это нежелательно, поскольку приводит к чрезвычайно длительному сбору данных на отсроченных этапах (до 1.5 часов). После введения РФП рекомендуется обильное питье для лучшего выведения РФП, непосредственно перед исследованием обязательно опорожнение мочевого пузыря.

**Временные интервалы исследования.** После инъекции  $^{123}\text{I}$ -МИБГ исследование проводят через 4 и 24 часа. Исследование через 48 часов возможно в случае получения сомнительных результатов через 24 часа, однако на практике добиться приемлемых изображений через 48 часов удается редко. После инъекции  $^{123}\text{I}$ -МИБГ исследование проводят через 24 и 48 часов, возможно также и через 72 часа.

**Протокол записи исследования.** Исследования в раннюю фазу проводят в режиме “все тело”, на скорости, обеспечивающей достаточную статистику счета. На практике 1 млн. импульсов в раннюю фазу удается получить лишь на скорости порядка 4-5 см/мин. В отсроченную фазу из-за низкого остаточного излучения приходится собирать изображение в статическом режиме, захватывая зону от верхнего края печени до мочевого пузыря. При этом желательна фиксация пациента на томографическом столе с помощью специальных ремней.

**Обработка и анализ результатов исследования.** После стандартной оценки изображения визуально определяется наличие очагов гиперфиксации препарата и визуализации костного мозга. В норме интенсивное накопление РФП наблюдается в печени, сердце, слюнных железах, мочевом пузыре; слабое накопление в кишечнике (см. раздел 4.5.4). Надпочечники обычно не обнаруживаются, но приблизительно в 15 % случаев слабое накопление отмечается в отсроченные этапы (рис. 164).



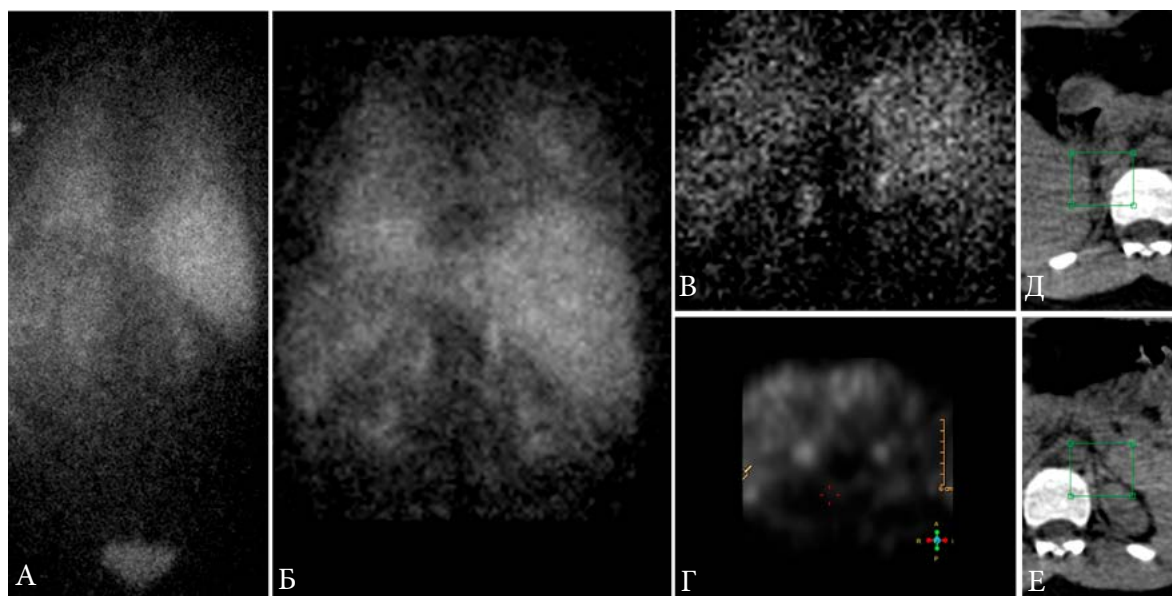


Рис. 164. Протокол исследования с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для выявления феохромоцитомы: сканирование всего тела через 4 ч после введения РФП (А), прицельная сцинтиграфия через 24 (Б) и 48 ч (Б'), по возможности ОЭКТ через 24 ч (Г) с диагностической КТ надпочечников (Д, Е).

В случае выявления патологических очагов накопления РФП, интенсивность их свечения оценивается путем сравнения симметричных областей. Область надпочечников сопоставляется с уровнем накопления в печени (предел нормального накопления – 120-125%). В ряде случаев повышенное накопление РФП в проекции надпочечников визуализируется уже в раннюю фазу. Для более точной анатомической локализации надпочечников на планарных изображениях рекомендуется в конце отсроченных изображений выполнить визуализацию почки с помощью инъекции 1 мКи  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАГЗ (рис. 165)

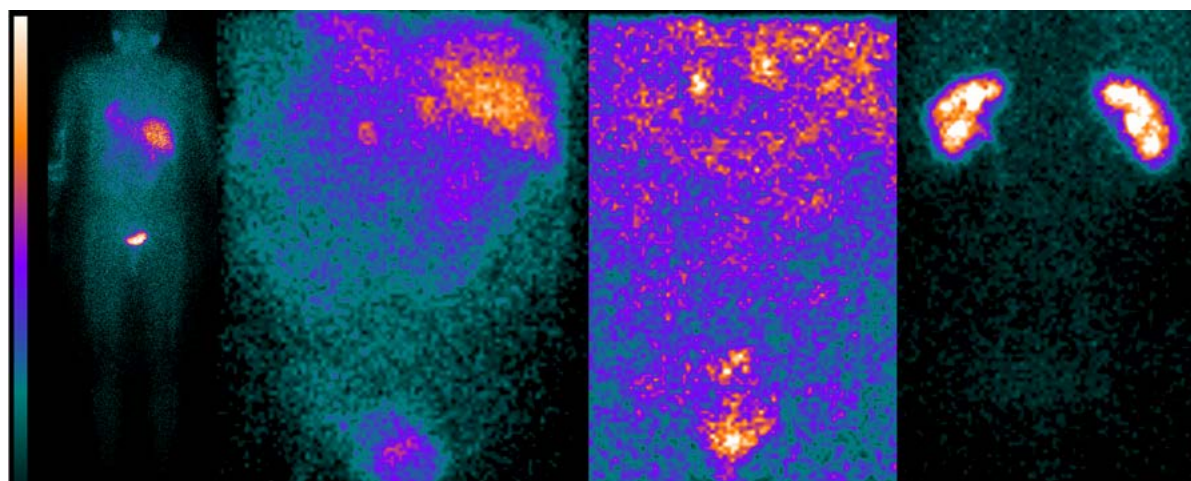


Рис. 165. Вариант протокола исследования с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ включает сканирование всего тела через 4 ч после введения РФП, прицельную сцинтиграфию через 24 и 48 ч, а также контроль положения почек после завершения последнего исследования с помощью введения РФП  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАГЗ активностью 1мКи. У данного пациента выявлены двухсторонние образования надпочечников небольшого размера, продуцирующие катехоламины (стрелки).

Современные гибридные системы ОЭКТ/КТ позволяют осуществить интеграцию анатомического и скинтиграфического изображений, то есть совместить анатомическое и функциональное изображение, что позволяет существенно повысить точность диагностики опухоли, особенно внадпочечниковых параганглиом и метастазов феохромоцитомы, которая может иметь злокачественный характер.

#### **Источники ошибок при диагностике феохромоцитом и внадпочечниковых параганглиом.**

- экстравазальное введение уменьшает поступление РФП в органы и ткани, снижает статистику изображения, вплоть до отсутствия изображения исследуемого органа;
- отсутствие информации о необходимых клинических и биохимических показателях (заранее не было известно, либо они не рассматривались);
- недостаточное знание физиологии распределения и кинетики МИБГ в организме;
- небольшие размеры области поражения, ниже разрешающей способности скинтиграфии (выявление мелких очагов возможно лишь при их интенсивном свечении, превышающем падение яркости из-за эффекта частичного объема)
- неправильная подготовка пациента (не проведена блокада щитовидной железы; пациент не информирован о необходимости опорожнения мочевого пузыря);
- поражение находится близко к области высокого физиологического накопления РФП;
- опухолевые поражения, которые не поглощают МИБГ (изменения в дифференцировке тканей, некроз, взаимодействие с лекарствами, и т.д.);
- смещение пациента во время исследования;
- увеличение диффузного физиологического поглощения РФП (гиперплазия надпочечников после контралатеральной адреналэктомии);
- фокальное увеличение физиологического поглощения РФП (главным образом, в мочевыводящих путях или кишечнике);
- накопление в щитовидной железе (при не выполненной должным образом блокаде);
- контаминация мочой или любое внешнее загрязнение.

**Протокол заключения.** Прежде чем приступить к протоколу заключения, врач-радиолог должен ознакомиться с жалобами пациента, анамнезом заболевания, результатами предыдущих диагностических исследований. Для правильной интерпретации результатов скинтиграфии следует учесть соответствие топографической локализации накопления РФП изображениям, полученным с помощью других методов, накопление РФП в областях, не соответствующих физиологическому накоплению (подозрение на наличие нейроэндокринной опухоли, метастатических поражений и их локализаций). Отмечается интенсивность и особенности накопления РФП (поглощение МИБГ может наблюдаться в доброкачественных и злокачественных опухолях).

Причины ложноотрицательных результатов включают физиологическое накопление РФП в прилежащих органах и тканях; взаимодействие с лекарственными препаратами, для ФХЦ – размер поражения, биология опухоли, маскирующие поражения рака и т.д. Причины ложноположительных результатов включают артефакты, физиологическое накопление РФП в прилежащих органах и тканях, слабое включение и др. В связи с этим при описании результатов исследования с МИБГ необходимо сопоставить их с другими данными предыдущих клинических, биохимических и морфологических анализов.

Стандартный протокол заключения состоит из двух частей, первая из которых содержит информацию о пациенте (ФИО, возраст, пол), типе исследования, дате исследования, радиофармпрепарате (вводимая активность, способ введения, доза облучения).



Вторая часть содержит непосредственно описание результатов исследования и заключение по результатам исследования. Протокол должен содержать следующую информацию:

- описание картины распределения РФП, визуализируемые органы;
- является ли распределение МИБГ физиологическим или нет;
- при нарушенном распределении РФП отметить участки сниженной, отсутствующей или, напротив, повышенной аккумуляции, указать их локализацию, распространенность, степень выраженности (по данным визуального и количественного анализа);
- при описании исследования необходимо указать все патологические области накопления РФП, их количество, локализацию, интенсивность включения РФП, размеры. Отметить наличие задержки выведения МИБГ в течение длительного времени, если таковая имеет место. Дать заключение о наличии опухоли, метастазирования, доброкачественном/злокачественном характере поражения на основании проведенного дифференциального диагноза. В случае необходимости прокомментировать факторы, которые могут оказать влияние на результаты сцинтиграфии (размер поражения, артефакты, взаимодействие с препаратами, и т.д., экранирование изображения другими органами и тканями и др.), и рекомендовать дополнительное обследование для формирования окончательного заключения.

### 5.3 Сцинтиграфия и ОЭКТ/КТ миокарда с $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом

Сцинтиграфию, ОЭКТ и ОЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом (РҮР) проводят при подозрении на острое повреждение миокарда, чаще всего при остром инфаркте (ОИМ). В стандартном варианте сцинтиграфию миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом проводят через 90-120 минут после инъекции РФП активностью 10-20 мКи (370-740 МБк). Обычно записывают 2 статичных изображения в прямой передней (АNT) и левой передней косой проекцией (LАО) под 45-60° (в зависимости от ориентации сердца у конкретного пациента), набирая не менее 300 тыс. импульсов в матрицу 128×128 пиксел. При анализе сцинтиграмм интенсивность поглощения пирофосфата оценивают визуально и с использованием ROI, по 4-балльной шкале: 0 – включение препарата в миокард не превышает фоновый уровень, 1 – сомнительный результат (<35% от включения в грудине), 2 – положительный результат (35-65%), 3 – интенсивное включение (>65%); 0 и 1 балл расценивают как отрицательный результат, 2 и 3 балла – как положительный. Примеры положительного результата сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -РҮР приведены на рис. 166.

Основным недостатком планарных изображений с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом является их суммационный характер. В частности, очаговое накопление РФП в миокарде часто экранируется костными структурами (ребрами и грудиной), которые также накапливают данный РФП. Кроме того, по данным планарной сцинтиграфии при мелкоочаговом инфаркте или других интрамуральных повреждениях не всегда удается достоверно определить локализацию повреждения и отграничить миокард от полости желудочков (пула крови), особенно при ошибках приготовления этого РФП. Кроме того, пирофосфат может накапливаться в зоне формирующейся аневризмы ЛЖ, что также требует уточняющей диагностики. Поэтому режим ОЭКТ при исследовании острого повреждения миокарда не просто дополняет планарную сцинтиграфию, но является большим шагом вперед. Протокол ОЭКТ аналогичен таковому при перфузионной ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ. Еще одним важным способом улучшения диагностической ценности методики является одновременное использование КТ. Основной задачей КТ в данном случае является локализация выявленных зон гиперфиксации РФП, поэтому не имеет значения, проводится ли КТ в низкодозном режиме, или же в диагностическом режиме с задержкой дыхания.

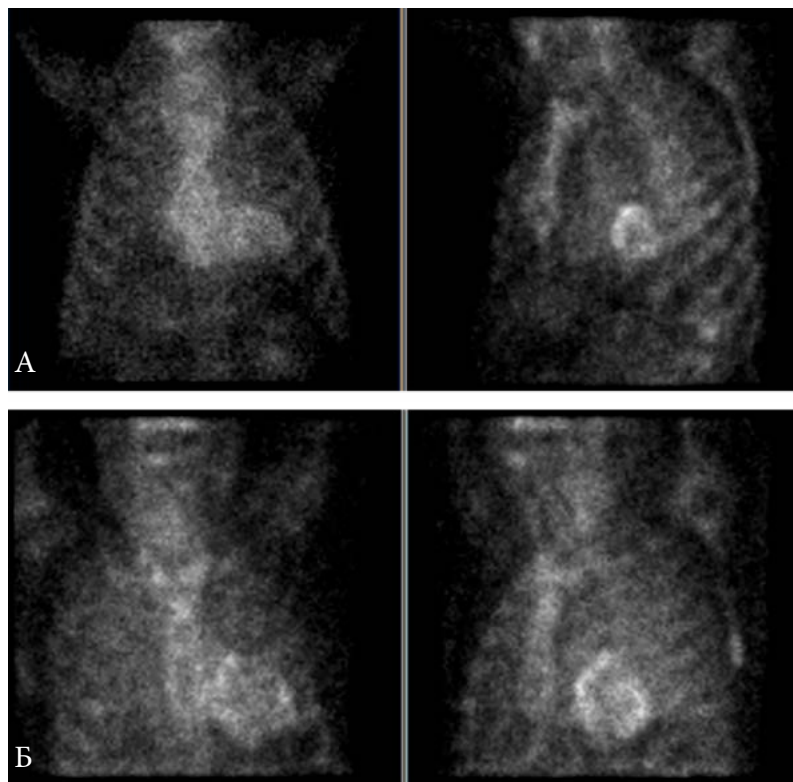


Рис. 166. А. ОИМ передне-перегородочной локализации, развившийся у пациента вскоре после ЧКВ ПНА и ДА. Б. Крупноочаговый трансмуральный ОИМ передней локализации с распространением на нижнюю стенку ЛЖ, приведший к падению ФВ до 25% и появлению острой сердечной недостаточности с отеком легких

Наш собственный опыт включает выполнение нескольких тысяч исследований с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом в планарном и томографическом (ОЭКТ) режимах. На гибридном томографе ОЭКТ/КТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом была выполнена у 21 пациента с ОКС. По данным предварительно выполненной планарной сцинтиграфии, у 13 пациентов был получен отрицательный результат, у 4 – положительный, у 4 – сомнительный. Из 21 пациентов проведение последующей ОЭКТ/КТ подтвердило результат планарной сцинтиграфии в 14 случаях. Пример результата, положительного по данным планарной сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ, приведен на рис. 167.

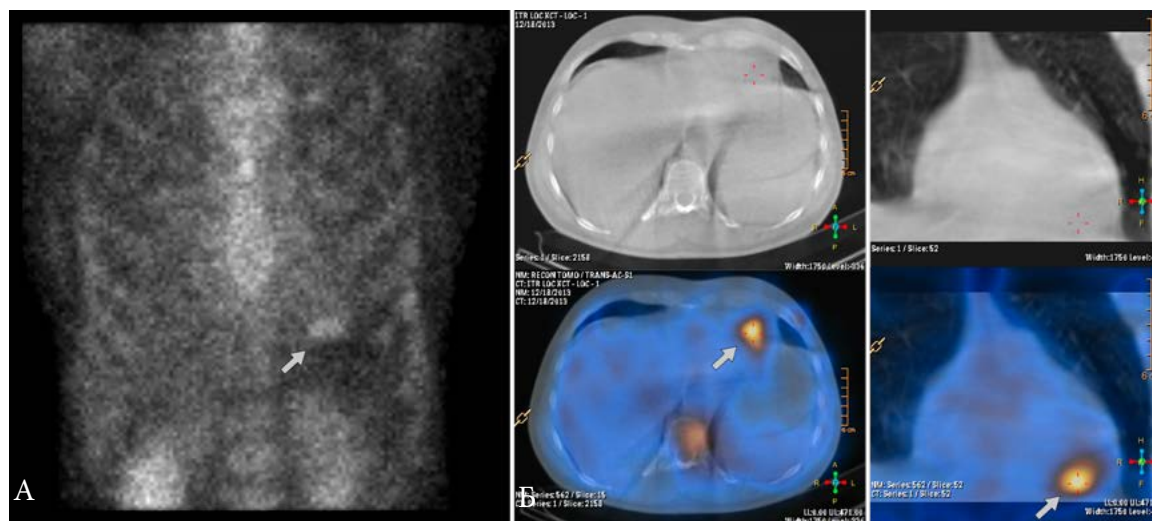


Рис. 167. Пример результата, положительного по данным планарной сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ. А. Планарная сцинтиграфия. Б. ОЭКТ/КТ. Очаг гиперфиксации РФП показан стрелкой.

Однако у 7 пациентов (33% случаев) выполнение ОЭКТ/КТ изменяло трактовку результатов планарного исследования. В основном это были случаи сомнительных результатов планарной сцинтиграфии, которые были по результатам ОЭКТ были надежно трактованы в положительную или отрицательную сторону. В частности, у двух пациентов с отрицательным и у одного пациента с сомнительным результатом планарной сцинтиграфии, при ОЭКТ/КТ получен положительный результат: визуализация небольшого очага накопления РФП. Данные очаги не визуализировались четко при планарном исследовании, вероятно из-за экранирования ребром. Один из этих случаев оказался ложноположительным. Пример результата, отрицательного по данным планарной сцинтиграфии и положительного по данным ОЭКТ/КТ, приведен на рис. 168.

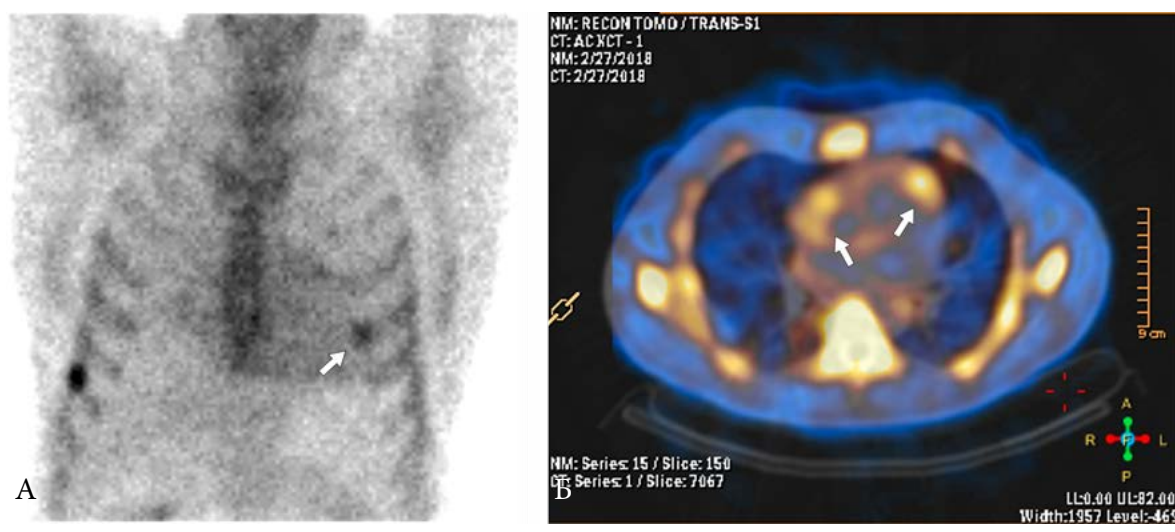


Рис. 168. Пример результата, отрицательного по данным планарной сцинтиграфии и положительного по данным ОЭКТ/КТ. А. Планарная сцинтиграфия. Визуализируется очаг накопления РФП в проекции реберно-хрящевое сочленения (стрелка), очаговые зоны накопления РФП в миокарде достоверно не выявляются. Б. ОЭКТ/КТ. Визуализируются очаги гиперфиксации РФП в передней стенке ЛЖ и в свободной стенке ПЖ (стрелки). На планарной сцинтиграфии, при ретроспективном анализе, в этой зоне гиперфиксации РФП достоверно не визуализируется.

Следует подчеркнуть дополнительную диагностическую ценность совмещения ОЭКТ с КТ-данными, особенно в тех случаях, когда при планарной сцинтиграфии визуализируется распространенная зона повышенного накопления пирофосфата. У некоторых пациентов при планарной сцинтиграфии визуализируется накопление РФП в проекции миокарда, распространенного очагового или диффузного характера. Ранее такую картину ошибочно принимали за диффузное накопление в миокарде как признак нестабильной стенокардии, в том числе в ранние сроки после КШ. Однако по данным ОЭКТ с помощью точного совмещения с КТ удается установить, что накопление РФП связано не с миокардом, а с полостью ЛЖ (визуализация пула крови, обусловленная остаточным присутствием в растворе пирофосфата свободного пертехнетата). Наш дальнейший опыт показал, что визуализация пула крови в целом характерна для пациентов с недостаточностью кровообращения по любой причине, в особенности при расширении полости ЛЖ и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Пример такого результата, положительного по данным планарной сцинтиграфии и отрицательного по данным ОЭКТ/КТ, приведен на рис. 169.

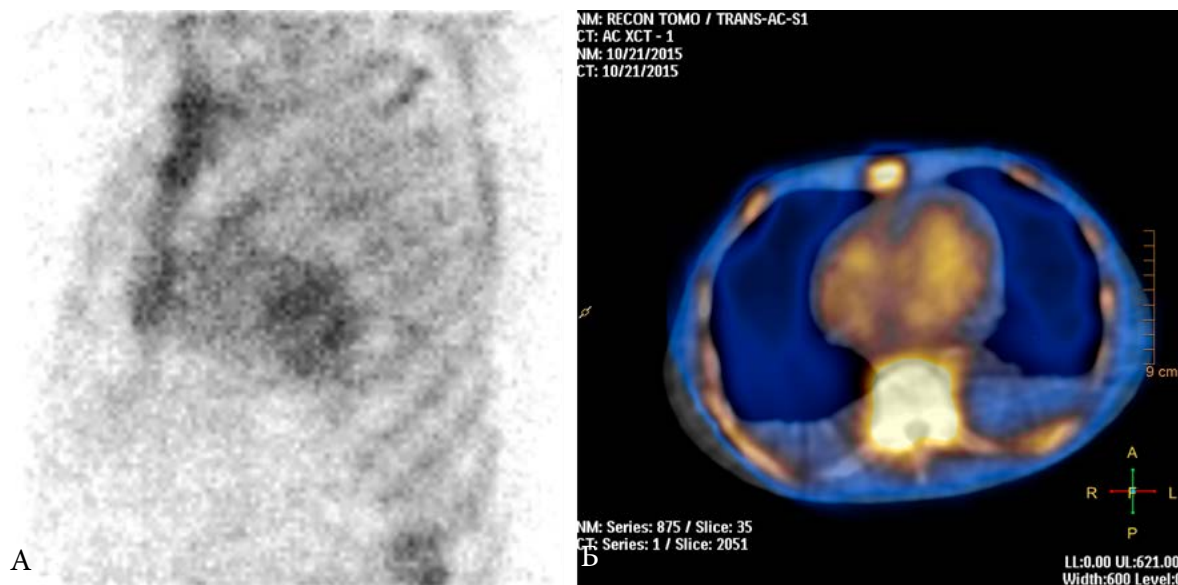


Рис. 169. Пример результата, положительного по данным планарной сцинтиграфии и отрицательного по данным ОЭКТ/КТ. А. Планарная сцинтиграфия. Визуализируется крупный очаг накопления РФП в проекции миокарда, перекрываемый изображениями ребер. Б. ОЭКТ/КТ. Визуализируется высокоинтенсивное включение РФП в пуле крови, очагов накопления РФП в миокарде не выявляется.

При ретроспективном анализе чувствительность ОЭКТ/КТ в диагностике ОИМ составила 100%, специфичность – 94%, диагностическая точность – 95%, указанные показатели для планарной сцинтиграфии составили 25%, 82% и 71%, соответственно. Таким образом, предложенный способ диагностики острого инфаркта миокарда методом ОЭКТ/КТ имеет преимущества перед планарной сцинтиграфией, такие как повышение чувствительности, специфичности и диагностической точности в определении очагов острого повреждения миокарда. Необходимо отметить, что на данное исследование направляются пациенты в тяжелом состоянии, многие из них неспособны провести на томографическом столе 10-15 мин с поднятыми руками. Поэтому особенно важно, что в режиме ОЭКТ/КТ изображения высокого качества получаются даже при укладке пациента с расположением рук вдоль тела [370].

Несмотря на то, что основной целью сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом в кардиологической практике является диагностика острого повреждения, заключение по данному исследованию должно включать сопутствующие находки. В норме пирофосфат накапливается во всех костных структурах, почках, остаточная активность поступает мочевой пузырь. У женщин постпубертатного возраста, а также в период физиологической лактации, отмечается диффузное накопление РФП в проекции молочных желез, при этом накопление в сосках может накладываться на изображение ребер и имитировать очаговое поражение (рис. 170А). При недостаточно качественном приготовлении РФП возможна визуализация щитовидной железы, слюнных желез, желудка (в случае образования свободного пертехнетата), печени и селезенки (в случае частичного связывания с эритроцитами). При исследованиях миокарда, включающих поле зрения от уровня шеи до нижнего края печени, следует обращать внимание на патологическое накопление РФП в костях (метастазы, рис. 170А), в проекции щитовидной железы (узловой или диффузно-узловой зоб), лимфоузлов (обычно в связи с паравазальным введением), молочных желез (злокачественная опухоль рис. 170Б), печени (метастазы в печень, цитолитический синдром, рис. 170В) [371].



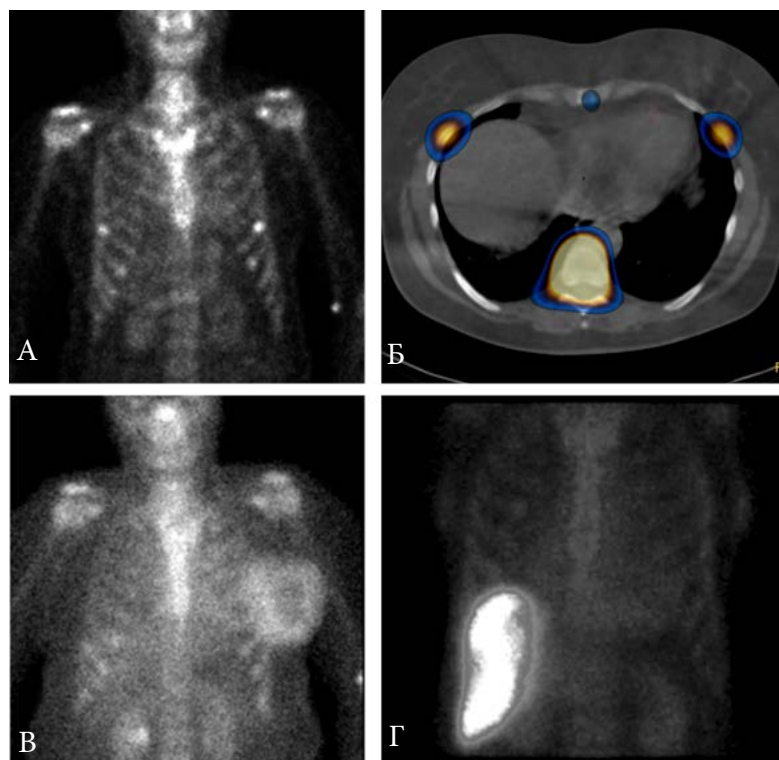


Рис. 170. Некоторые скintiграфические находки при исследовании с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом. А. Метастатические поражения ребер, случайным образом имеющие редкий симметричный вид. Дифференциальная диагностика возможна только при помощи ОЭКТ/КТ (Б). В. Асимметричная диффузная гиперфиксация РФП при раке левой молочной железы Г. Накопление РУР в печени (цитолитический синдром) у пациента с подозрением на острое повреждение миокарда.

## 5.4 Радионуклидная равновесная вентрикулография

Поскольку метод РВГ по первому прохождению в настоящее время используется достаточно редко, в данном разделе будет рассматриваться только протокол и интерпретация метода радионуклидной равновесной вентрикулографии.

При РРВГ наиболее часто используется метка эритроцитов технецием-99m. Меченый человеческий сывороточный альбумин не обеспечивает оптимального качества изображения из-за его быстрого распада, поэтому его использование не рекомендуется. Метка эритроцитов может быть выполнена тремя способами: *in vivo* (эффективность метки 60-70%), смешанный метод *in vivo/in vitro* (90%), *in vitro* (>97%). Механизм метки при всех способах одинаков и требует восстановления  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат-иона ( $\text{TcO}_4^-$ ), чтобы он прочно связался с гемоглобином. При метке *in vivo* это достигается путем внутривенного введения ионов олова ( $\text{Sn}^{2+}$ ) в виде 10-20 мкг/кг стерильного раствора нерадиоактивного ДТПА или пирофосфата, содержащего значительное количество олова, при этом свободный  $\text{Sn}^{2+}$  пассивно диффундирует внутрь эритроцитов. Через 20-30 минут после инъекции ДТПА вводят раствор  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата, который также быстро диффундирует в эритроциты. Внутри клетки  $\text{Sn}^{2+}$  восстанавливает пертехнетат-ион, который присоединяется к бета-цепи гемоглобина в эритроцитах. Таким образом получают меченый пул крови, который стабильно циркулирует в кровотоке в течение около трех часов, после чего метка разрушается и РФП выводится. Этого времени достаточно для многократных исследований с проведением различных проб. Восстановление пертехнетата вне эритроцитов (из-за избытка свободного  $\text{Sn}^{2+}$ ) препятствует его попаданию внутрь клетки, что и является причиной снижения эффек-



тивности метки *in vivo*. Тем не менее, способ метки *in vivo* используется наиболее часто, поскольку он наиболее удобен, безопасен и рентабелен, и обеспечивает достаточное качество изображений.

Рекомендуемая активность  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата для исследования у взрослого пациента – 555-1110 МБк (15-30 мКи). Иногда РРВГ используется в сочетании с нагрузочной пробой, в таком случае, а также у пациентов с ожирением допускается увеличение активности до 35 мКи. Дозовый коэффициент при данном исследовании составляет 0.0047 мЗв/МБк, т.е. эффективная доза не превышает 5 мЗв. Для детей введенная активность составляет 7-15 МБк/кг (0.2-0.4 мКи/кг), но не менее 70-150 МБк (2-4 мКи).

Общие параметры записи для планарного и томографического режима РРВГ:

- энергетическое окно, настроенное на изотоп  $^{99m}\text{Tc}$  (фотопик – 140.5 кэВ, ширина окна дискриминатора – 15-20%)
- допустимый разброс интервала R-R рекомендуется устанавливать на 10-15% [144], однако на практике этого может быть недостаточно из-за нормальной вариабельности ритма и особенно при наличии синусовой аритмии или ЖЭС. Если для перфузионной С-ОЭКТ допустимо устанавливать вариабельность на уровне 40%, то для РРВГ приемлемым значением можно считать 30%, добиваясь того, чтобы доля отвергнутых (“rejected”) сокращений ЛЖ была не более 50%.
- зум желателно выставить на максимальный уровень (оптимально  $\times 1.85-2.19$ ), при этом не допуская выход изображения миокарда ЛЖ и ПЖ за границы поля зрения
- исследование проводится через 10-15 минут после введения пертехнетата.

Параметры планарного исследования:

- число кадров в пределах интервала R-R – 16, желателно 24-32
- число импульсов – не менее 200 тыс. на каждый из 16 кадров.
- проекции – ввиду индивидуального расположения сердца у конкретного пациента, желателно до начала записи в визуальном режиме найти позицию детектора в районе LAO, при которой будет наилучшим образом будет видна сепарация ЛЖ от ПЖ. По нашим данным, оптимальной является левая передняя косая проекция под  $45^\circ$  с дополнительным поворотом детектора на  $10^\circ$  в краниальном направлении (при наличии возможности такого движения на используемой модели томографа) [372]. Эту проекцию следует записать отдельно, после чего обычно записывают проекции в передней прямой и левой боковой проекциях одновременно двумя детекторами под углом  $90^\circ$  [144].

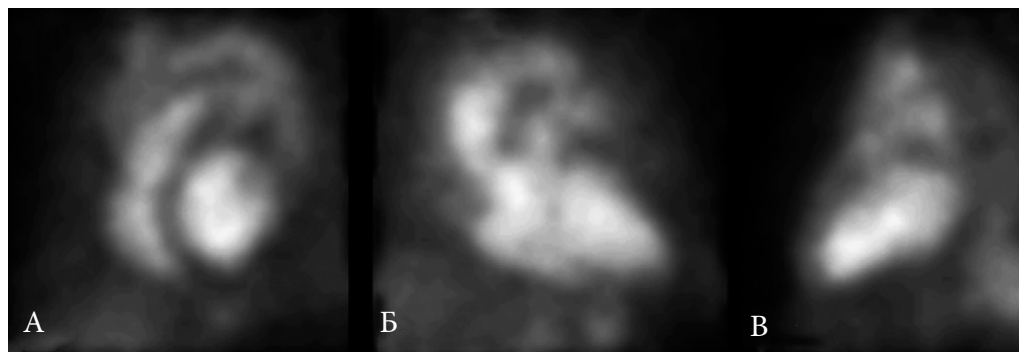


Рис. 171. Стандартные проекции планарной РРВГ. А. Левая передняя косая проекция (LAO) позволяет наилучшим образом визуализировать разделение ЛЖ и ПЖ. Б. В передней проекции оцениваются переднебоковые, апикальные, нижнеперегородочные зоны. В. Активность в ПЖ обычно не позволяет достоверно оценить нижнюю стенку, для этого используется боковая проекция.

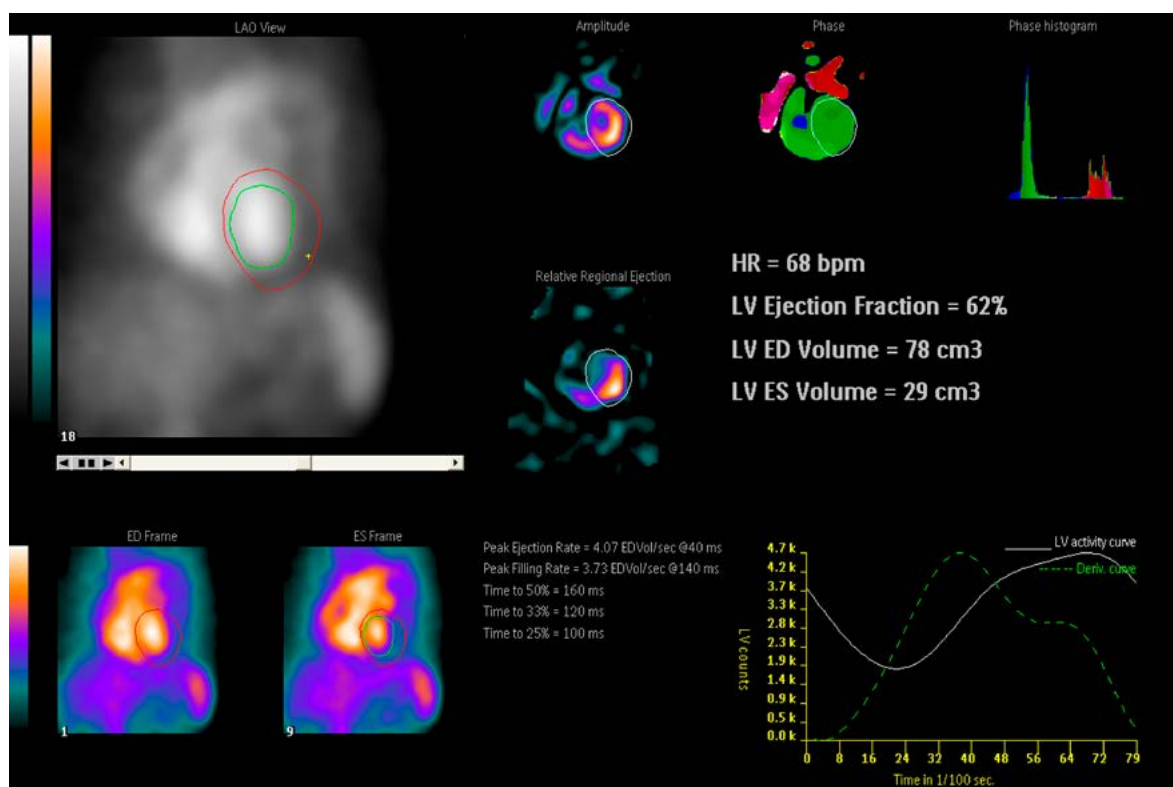


Рис. 172. Пример результата планарной РРВГ в норме, с расчетом объемных параметров ЛЖ, ФВ ЛЖ, фазовой гистограммой и кривыми активности РФП в полости ЛЖ.

Параметры томографического исследования:

- угол между детекторами – 90°, оборот – 180° (от RAO до LPO)
- число проекций – 32-64 по 30 с или 30-40 интервалов R-R
- число кадров в пределах интервала R-R – 16

Итогом исследования становится получения ряда количественных параметров, отражающих объемы желудочков сердца, скоростные и временные показатели кровотока, построение графиков их динамики (см. раздел 5.1.4.8, рис. 135). Вычисление ФВ ЛЖ считается более точным при проведении исследования в томографическом варианте. Пиковая скорость наполнения (PFR) является основным показателем диастолической функции миокарда и в норме по данным планарной РРВГ составляет более 2.5 КДО/с.

Важной точкой приложения РРВГ является оценка внутри- и межжелудочковой диссинхронии. Штатной возможностью программ обработки вентрикулографических изображений является построение фазовых гистограмм, наглядно отражающих варианты несогласованного сокращения различных участков ЛЖ (внутрижелудочковая диссинхрония) или ЛЖ и ПЖ (межелудочковая диссинхрония). Анализ фазы первой гармоники кривой активность-время (ТАС) по каждому пикселу позволяет определить среднее значение и стандартное отклонение фазы ЛЖ. Распределение стандартных отклонений по разным пикселям ЛЖ и представлено в виде фазовой гистограммы. Основным параметром оценки данной гистограммы является ее ширина, измеряемая в градусах, нормальным значением является  $<59.4^\circ$  [144]. С учетом того, что ширину гистограммы можно оценить лишь визуально, приемлемым подходом можно считать оценку стандартного отклонения фазовой гистограммы, которое не должно быть выше  $13.2^\circ$  (рис. 173) [373]. Широкая фазовая гистограмма отражает более выраженную диссинхронию и является неблагоприятным прогностическим признаком (см. рис. 256).

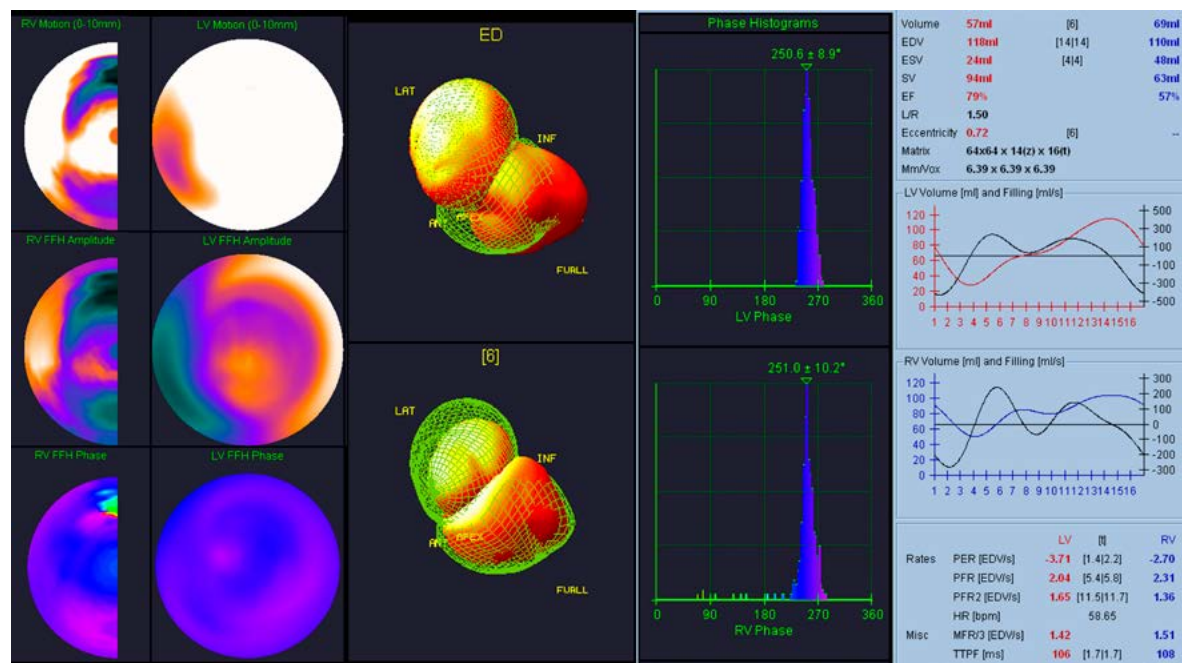


Рис. 173. Изображения полостей сердца, получаемые при радионуклидной равновесной томографии в норме. Приведены карты систолического движения стенок, амплитуды и фазы первой гармоники Фурье (FFH), трехмерные модели ЛЖ и ПЖ в систолу и диастолу фазовые гистограммы по левому и правому желудочкам. В правой части приводятся количественные параметры систолической и диастолической функции ЛЖ и ПЖ.

## 5.5 Сцинтиграфия и ОЭКТ/КТ легких

### 5.5.1 Протоколы записи и обработки исследований

Сцинтиграфия легких – чрезвычайно гибкий метод, в зависимости от конкретной клинической ситуации и технической обеспеченности допускающий варибельность комбинаций методик, а также протоколов и режимов записи исследований. К аспектам технической обеспеченности относится наличие однофотонного томографа с КТ-подсистемой, небулайзера и кислородной линии для проведения вентиляционной сцинтиграфии, что в сумме наиболее полно раскрывает возможности данного метода. Однако даже наличие планарной гамма-камеры не ограничивает решение основной задачи перфузионной сцинтиграфии легких – выявление признаков острой или хронической тромбоэмболии легочных артерий. В условиях экстренного потока пациентов эта задача решается в очень сжатые сроки и по большому счету даже не требует записи исследования, уже через 1-2 минуты после введения МАА и укладки пациента под детектор дефекты перфузии легких будут видны на контрольном мониторе. В этом плане методика перфузионной сцинтиграфии легких максимально неприхотлива.

Дополнительные протоколы сцинтиграфии легких разрабатываются для решения более комплексных задач у пациентов в условиях стационара. Одним из наиболее частых вопросов является определение генеза дефектов перфузии, выявленных при сцинтиграфии легких, поскольку они не всегда обусловлены наличием тромбоэмболии ЛА. Именно с этой целью проводят вентиляционную сцинтиграфию, поскольку с ее помощью можно установить наличие поражений бронхиального дерева, приводящих к снижению воздушности зон легких или альвеолярной консолидации легочной ткани (ателектаз) с образованием бронхоэктазов и фиброза, или же наоборот, повышению воздушности легких (эмфизема). Все эти состояния могут проявляться нарушениями перфузии, которые необходимо отделить от нарушений перфузии при ТЭЛА.

В то же время очевидно, что все изменения воздушности легких достоверно визуализируются по данным КТ. Даже при проведении низкодозной МСКТ без контрастирования, которая занимает несколько секунд, могут быть решены многие вопросы, связанные с анатомией легких и средостения, в том числе диаметр легочных артерий, визуализация кальцинированных тромбов, что также является признаком легочной гипертензии, обусловленной ТЭЛА. При этом перфузионная сцинтиграфия легких до сих пор не может быть заменена рентгеновскими методами и КТ, поскольку является единственным методом надежной визуализации нарушений перфузии вплоть до микроциркуляторного уровня. Поэтому на сегодняшний день следует констатировать, что перфузионная сцинтиграфия и КТ легких являются методами, дополняющими друг друга, поэтому наиболее логичным представляется выполнение этого исследования на гибридном приборе в режиме ОЭКТ/КТ, или же в классическом мультипланарном сцинтиграфическом режиме также в сочетании с КТ.

Что касается вентиляционной сцинтиграфии, то ее нельзя сбрасывать со счетов, поскольку именно сопоставление ее данных с перфузионной сцинтиграфией (“V/Q scan”) является классическим подходом и отражено в текущих рекомендациях по ведению пациентов с ЛГ [283]. Кроме того, вентиляционная сцинтиграфия имеет самостоятельную ценность при проведении в динамическом режиме для оценки альвеолярно-капиллярной проницаемости. Однако в рутинной практике наиболее востребованной оказывается методика перфузионной сцинтиграфии легких в мультипланарном режиме, при необходимости дополненная данными ОЭКТ и рентгеновской КТ.

**Перфузионная сцинтиграфия легких.** Макроагрегаты или микросферы альбумина, меченные  $^{99m}\text{Tc}$ , активностью 4 мКи (148 МБк) вводятся внутривенно в положении пациента лежа на спине, что приводит к более равномерному его распределению по зонам. Введение МАА в положении сидя приведет к относительному снижению вклада верхушечных сегментов легких, что в данном случае должно расцениваться как вариант нормы. При инъекции нежелательно допускать смешивания крови и РФП в шприце, т.к. это приводит к образованию тромбов, которые при введении в кровоток оседают в легочном кровеносном русле. Эта ситуация не вызывает побочных эффектов, поскольку такие микротромбы рассасываются и выводятся из легких аналогично обычным макроагрегатам, однако это приводит к характерным артефактам изображения в виде “горячих” очагов накопления (рис. 174). Дозовый коэффициент при данном исследовании составляет 0.012 мЗв/МБк, т.е. эффективная доза не превышает 2 мЗв. Количество вводимых микросфер должно составлять не более ста тысяч у детей до 15 лет, больных с тяжелой легочно-артериальной гипертензией, при пороках сердца со сбросом крови справа-налево, а также после операций с резекцией доли. Исследование выполняют через 5-10 минут после инъекции. Выполняется статическое исследование в 2, 4 или 6 стандартных проекциях: передней и задней прямых, правой и левой латеральных, а также правой и левой передних косых, в каждой из которых набирают не менее 500 тыс. импульсов в матрицу 128×128 пиксел.

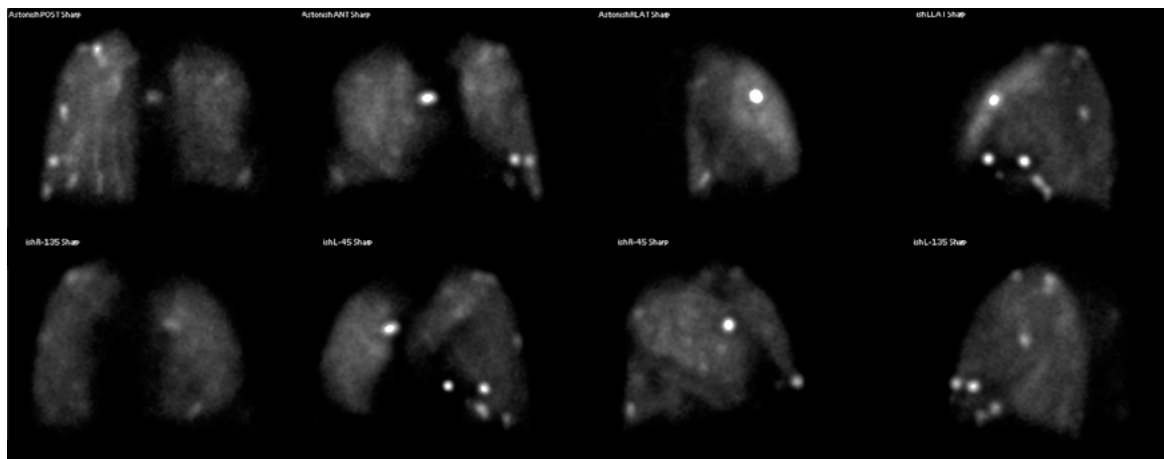


Рис. 174. Перфузионные сцинтиграммы легких с “горячими” очагами вследствие методической ошибки, допущенной при инъекции  $^{99m}\text{Tc}$ -ММА .

При необходимости более детальной визуализации, а также для совмещения с КТ, после проведения стандартной планарной сцинтиграфии в 6 проекциях, выполняют исследование в томографическом режиме при расположении детекторов под углом  $180^\circ$ . Число проекций при этом обычно составляет 32-64, время записи 1 проекции – 20 с.

Протокол КТ в наибольшей мере зависит от используемого оборудования. ОЭКТ/КТ Philips BrightView XСТ имеет плоскочпанельную КТ-подсистему, которая не является полностью диагностической и используется преимущественно для анатомической локализации и коррекции поглощения излучения. Однако она пригодна для оценки грубой патологии легких и костей скелета. При ОЭКТ/КТ легких мы проводим КТ в максимально возможном качестве: напряжение – 120 кВ, сила тока – 20-80 мА, время оборота трубки – 12 с, с задержкой дыхания. При этом достигается пространственное разрешение 1 мм (по всем осям), эффективная доза – 2.66 мЗв. КТ-исследование проводится с задержкой дыхания на легком (нефорсированном) выдохе. Это необходимо для точного сопоставления данных КТ с данными сцинтиграфии, поскольку при сцинтиграфии легких получаются изображения, усредненные по дыхательным движениям, то есть в наибольшей мере в фазе выдоха (т.к. в дыхательном цикле длительность фазы выдоха превышает фазу вдоха).

**Вентиляционная (ингаляционная) сцинтиграфия легких.** Методика рассматривается на примере использования радиоаэрозольного набора VentiScan IV с небулайзером, в качестве РФП применяется  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА. В отличие от ультразвуковых ингаляторов, в указанном приборе образуются частицы РФП размером менее 2 мкм, что обеспечивает их преимущественное (до 97%) ламинарное движение в воздушном потоке и накопление в респираторных отделах легких вплоть до газообменных воздухоносных путей: дыхательные бронхиолы 17-19 порядков, альвеолярные ходы, альвеолярные мешочки, собственно альвеолы. При этом оседание тонкодисперсного аэрозоля РФП на поверхностях проводящих путей (от ротовой полости до дыхательных бронхиол) и бифуркации трахеи и бронхов (в результате переходных потоков частиц) не препятствует визуализации. Появление турбулентного (хаотического) потока воздуха, характерное для участков сужения и обструкции дыхательных путей, приводит к столкновению частиц, увеличению диаметра и осаждению в этих зонах.



Исследование требует централизованной системы подачи кислорода. В нижнюю колбу небулайзера помещают раствор  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА активностью 30-40 мКи в объеме 4-5 мл, устанавливают прибор в свинцовый контейнер. Далее при отключенной подаче кислорода следует подсоединить трубку кислорода к выступу в нижней части контейнера. Исследование проводится в положении пациента сидя. Пациенту дают нагубник, надевают носовой зажим, проводят инструктаж: нагубник не вынимать, дышать ртом с обычной глубиной, по возможности дышать глубоко, но не достигая ощущения головокружения. Далее включают подачу кислорода на отметку 10 л/мин. В процессе исследования под воздействием сжатого кислорода РФП преобразуется в мелкодисперсный аэрозоль, имеющий вид тумана, который поступает через загубник в ротовую полость, в такт с дыханием пациента поступает с потоком кислорода в воздухопроводящие пути и затем под воздействием гравитации оседает в альвеолах обоих легких. Оптимальное время исследования – не менее 8 минут, однако следует ориентироваться на ощущения пациента. У больных с бронхиальной патологией отмечается более низкое соотношение распределения РФП легкие/воздухопроводящие пути, поэтому иногда следует увеличить продолжительность ингаляции или выполнять ее двукратно после отдыха больного (желательно с контролем скорости счета импульсов на гамма-камере). В целом, исследование проходит комфортно для пациента благодаря подаче сжатого кислорода. После истечения времени следует перекрыть кислород, после чего извлечь нагубник и носовой зажим. Слюну, образовавшуюся за время исследования, рекомендуется не заглатывать, а сплюнуть в салфетку, которая должна утилизироваться вместе с другими радиоактивными отходами. Как правило, в легкие поступает не более 3-10% активности из небулайзера, поэтому активности в колбе достаточно для выполнения исследования у 3-5 пациентов (со сменой загубников, трубок и контейнеров небулайзера). Эффективная доза облучения не превышает 0.6 мЗв.

Протокол записи после ингаляции зависит от поставленных задач. В наиболее частой ситуации, когда исследование проводится для оценки регионарной вентиляции (в дополнение в перфузионной сцинтиграфии легких), запись исследования проводится непосредственно после ингаляции в статическом мультипланарном режиме (обычно 4-6 стандартных проекций) в матрицу 128×128, набирается не менее 200 тыс. имп. Режим ОЭКТ выполняется в матрицу 64×64, 32 проекции с набором не менее 40 тыс. имп на проекцию. Для оценки проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны на первом этапе выполняется динамическая сцинтиграфия легких в прямой задней проекции (30-40 кадров по 1 минуте) с построением динамических кривых.

### 5.5.2 Интерпретация сцинтиграфических и ОЭКТ/КТ-исследований легких

Визуальную оценку исследования легких целесообразно начинать непосредственно во время записи, ориентируясь на данные получаемые в реальном времени. В минимально возможном варианте исследование выполняется только с перфузионным РФП и в двух проекциях – передней и задней, по форме и положению напоминающих рентгенологические изображения. Нормальная картина перфузии легких в этих проекциях позволяет быстро исключить наличие острой или хронической тромбоэмболии крупных ветвей легочных артерий (рис. 175). В таком случае обычно не требуется продолжения исследования по более расширенному протоколу, в том числе исследования вентиляции или КТ.

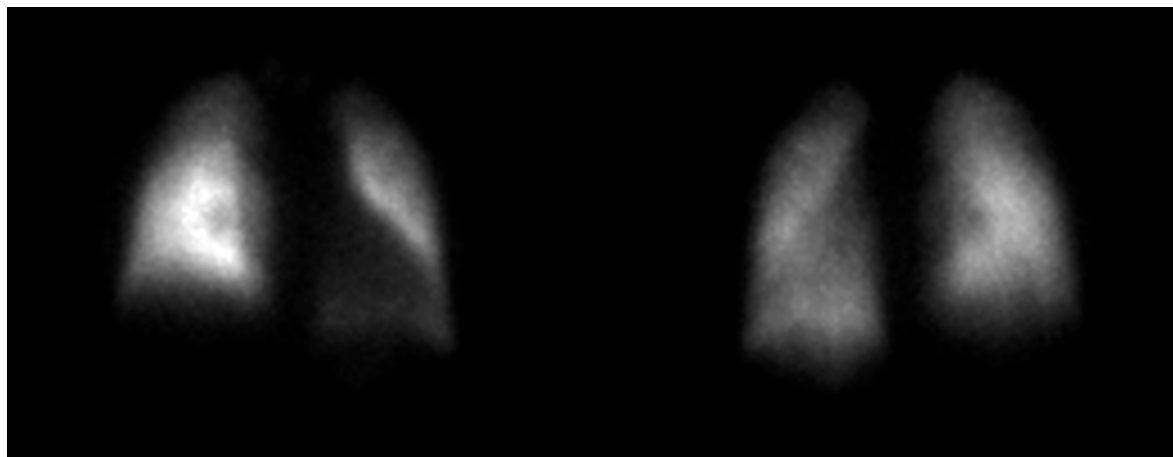


Рис. 175. Нормальная картина перфузии легких в двух проекциях. Исследование по минимальному протоколу позволяет в течение 5 минут исключить значимую ТЭЛА .

В заключении, помимо отсутствия признаков ТЭЛА, обычно также оценивается четкость контуров изображения легких, распределение накопления РФП по верхним и нижним долям легких, ширина тени сердца и легочных сосудов, наличие включения РФП вне проекции легких. Нечеткость контуров легких и диффузная неравномерность накопления РФП является неспецифическим признаком и в некоторых случаях описывается как нарушение перфузии легких на уровне микроциркуляции. Количественное распределение накопления РФП оценивается в передней и задней проекциях. Нормальное соотношение перфузии правого и левого легкого составляет около 55% и 45% (рис. 176). Распределение РФП в верхних, средних и нижних отделах легких основывается на гравитации и оценивается по шести стандартным зонам Веста [374]. В норме перфузионный кровоток в верхних зонах правого и левого легкого составляет 6.6-13.3% и 6.5-10.4%, в средних – 16.6-20.3% и 16.7-18.2%, в нижних – 19.6-29% и 17.8-25.2%, соответственно. Также иногда используется такой показатель как верхушечно-базальный градиент перфузии (U/L-Q), который рассчитывается как отношение накопления РФП верхней доли к нижней и в норме составляет 0.6-0.7. Усиление перфузии верхних отделов легких обычно обусловлено повышенным легочным артериальным давлением и характерно для пациентов с ЛГ [13].



Рис. 176. Сегментация легких в передней и задней проекции по зонам Веста с расчетом суммарного и относительного перфузионного вклада .

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Наличие любого признака, который не позволяет интерпретировать исследование как норму, требует продолжения записи в мультипланарном или томографическом режиме.

В случае необходимости выполнения вентиляционного исследования легких, последовательность действий по интерпретации изображений аналогична перфузионной сцинтиграфии. В норме накопление ингаляционного РФП в легких относительно равномерно. Следует иметь в виду, что различные отделы легких вентилируются и перфузируются в зависимости от положения тела, поэтому для наиболее точной интерпретации сцинтиграмм оба исследования необходимо выполнять в одном и том же положении пациента (желательно стоя, однако на практике оба исследования чаще всего выполняют в положении лежа на спине). Если это не представляется возможным, необходимо вносить определенные поправки при описании исследования. В отличие от перфузионной сцинтиграммы, на бронхосцинтиграммах выявляется наличие РФП в области гортани, трахеи, а иногда и желудка, что обусловлено частичным проглатыванием препарата со слюной. Кроме того, необходимо адекватно интерпретировать нормальное очаговое накопление РФП в зонах бифуркаций бронхов (рис. 177). Количественный анализ вентиляционных сцинтиграмм аналогичен таковому при перфузионном исследовании, при этом также возможен расчет верхушечно-базального градиента вентиляции, отражающего нарушения перераспределения легочной вентиляции в верхних и нижних отделах легких [375]. Соответствие визуальной картины перфузии и вентиляции при отсутствии дефектов накопления РФП интерпретируется как нормальный результат (рис. 175, 177).

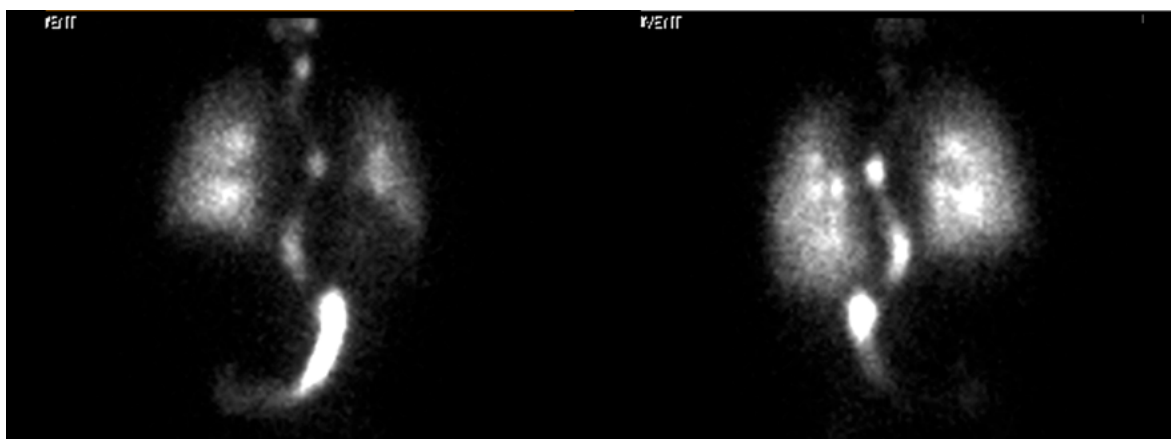


Рис. 177. Нормальная картина вентиляции легких в двух проекциях .

При выявлении признаков патологического результата исследования, необходимо продолжать запись в мультипланарном и/или томографическом режиме. Косые и боковые проекции позволяют более точно сопоставить изображения легких с общепринятым сегментарным строением (рис. 178). Оценка изображений в различных проекциях необходима для исследования тех зон легких, которые экранируются сердцем, сосудистым пучком, диафрагмой или печенью. При исследовании легких в режиме ОЭКТ чаще используется сегментация сегментов, аналогичная таковой при КТ (рис. 179).

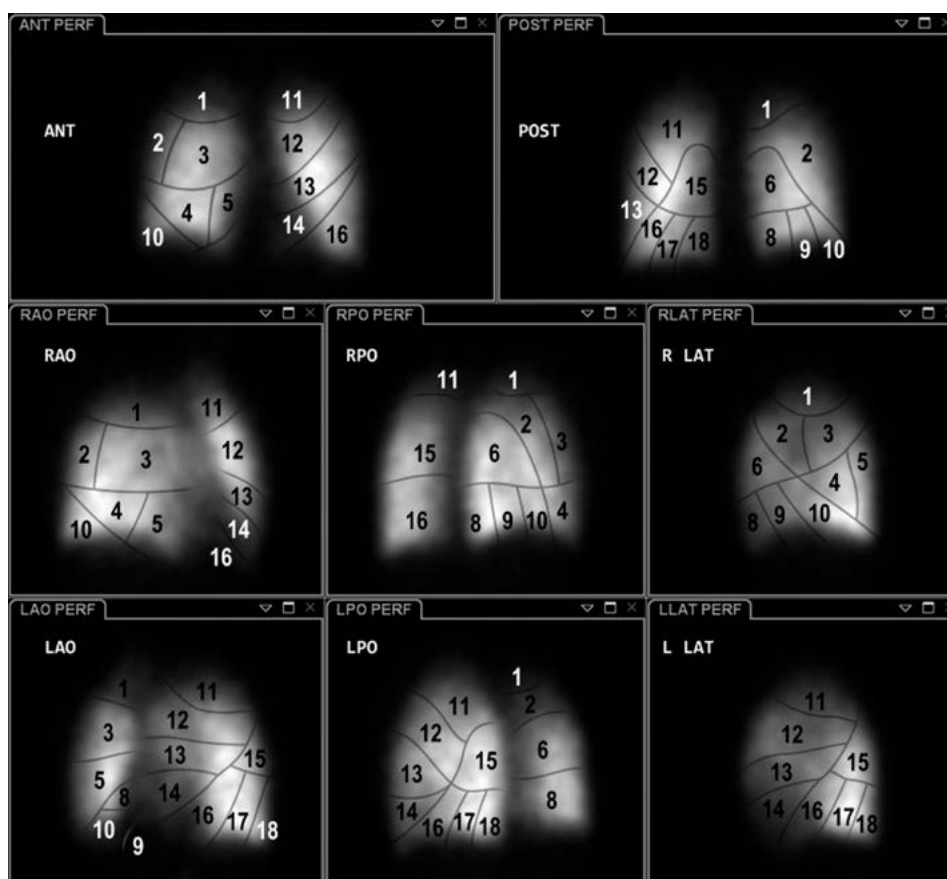


Рис. 178. Сегментация легких при оценке передних, задних, косых и боковых проекций. КТ- и ОЭКТ-сегментация предполагает, что 8 сегмент – переднебазальный, 10 – заднебазальный, а сегментация левого легкого начинается с 1 сегмента (см. рис. 179). В таком случае на данном изображении 8 и 10 сегменты меняются местами, 11 сегмент становится 1-2, 12 – 3, 13 – 4, 14 – 5, 15 – 6, 16 – 8, 17 – 9, 18 – 10 .

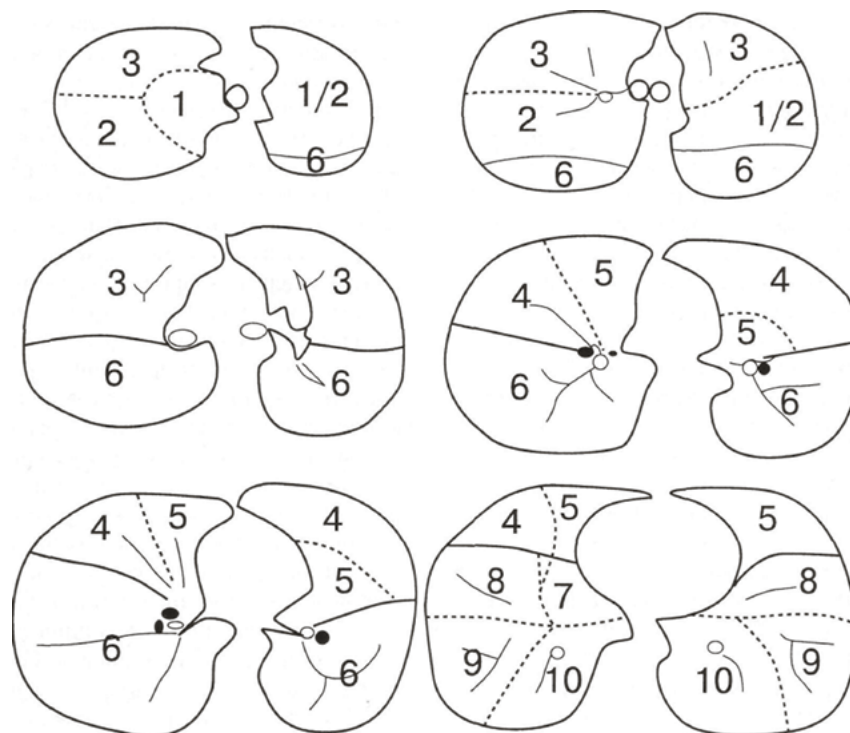


Рис. 179. Сегментация легких при исследовании в режиме ОЭКТ .

Поскольку на перфузионную сцинтиграфию легких в подавляющем большинстве случаев направляют пациентов с предполагаемой или установленной ТЭЛА, то наиболее часто приходится решать задачу дифференциальной диагностики выявленных очаговых дефектов перфузии легких. В этих случаях для полноценного анализа состояния легких необходимо сопоставление данных перфузионной сцинтиграфии с вентиляционной сцинтиграфией или с КТ.

В классическом варианте наличие признаков ТЭЛА устанавливаются при сопоставлении данных перфузионной и вентиляционной сцинтиграфии в тех же проекциях (рис. 180). Аналогичный диагностический результат можно получить при сопоставлении данных перфузионной сцинтиграфии легких и КТ (рис. 181). Критерием диагностики тромбоэмболических нарушений является наличие перфузионных дефектов характерной треугольной формы, с основанием, направленным к внешнему контуру легких, соответствующих долевого строению легких, при практически неизмененных данных вентиляционной сцинтиграфии или КТ.

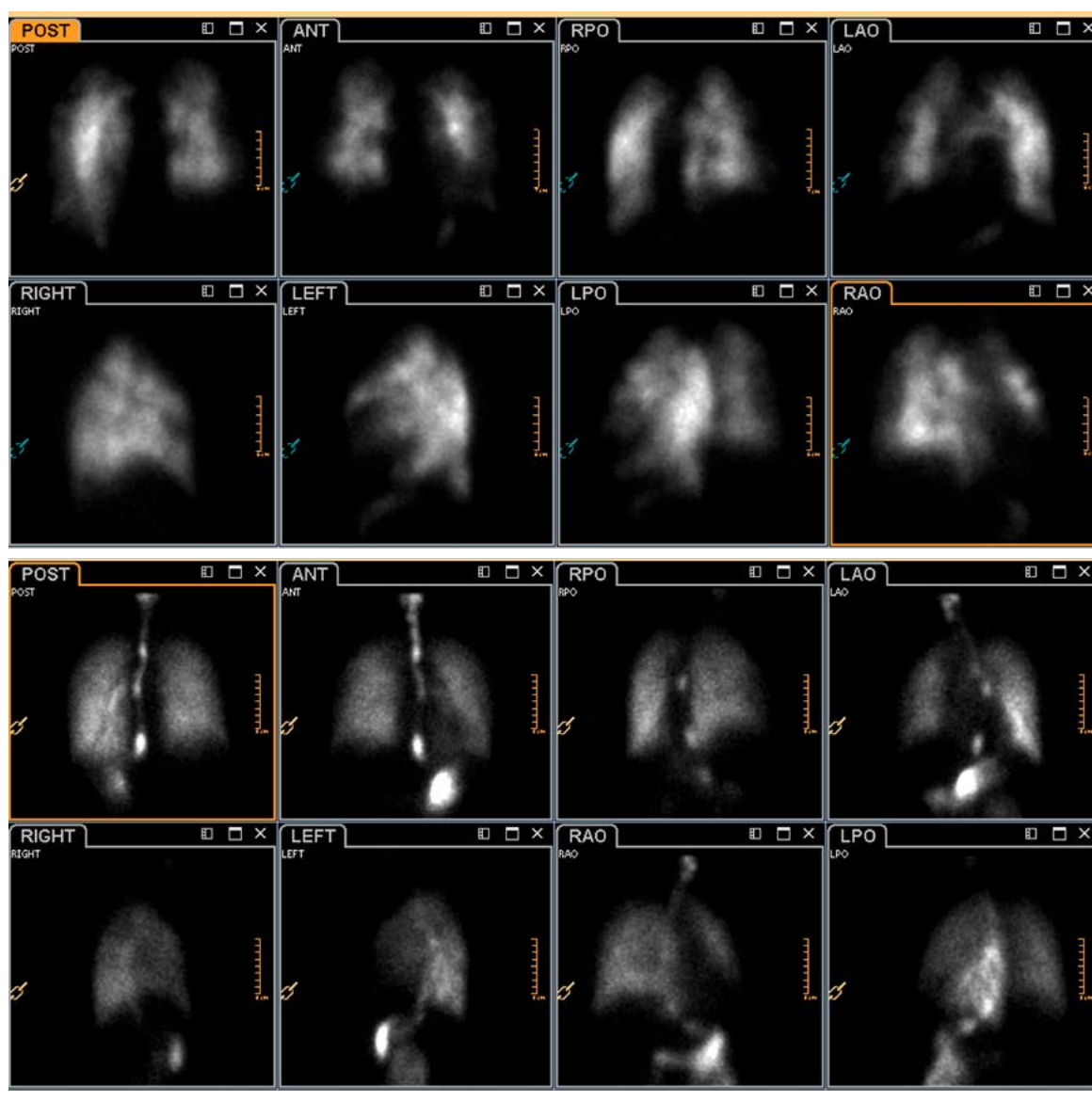


Рис. 180. Данные перфузионной (верхний ряд) и вентиляционной (нижний ряд) сцинтиграфии легких у пациента с ХТЭЛГ. Отмечаются характерные для ТЭЛА множественные дефекты перфузии легких при сохранной вентиляции



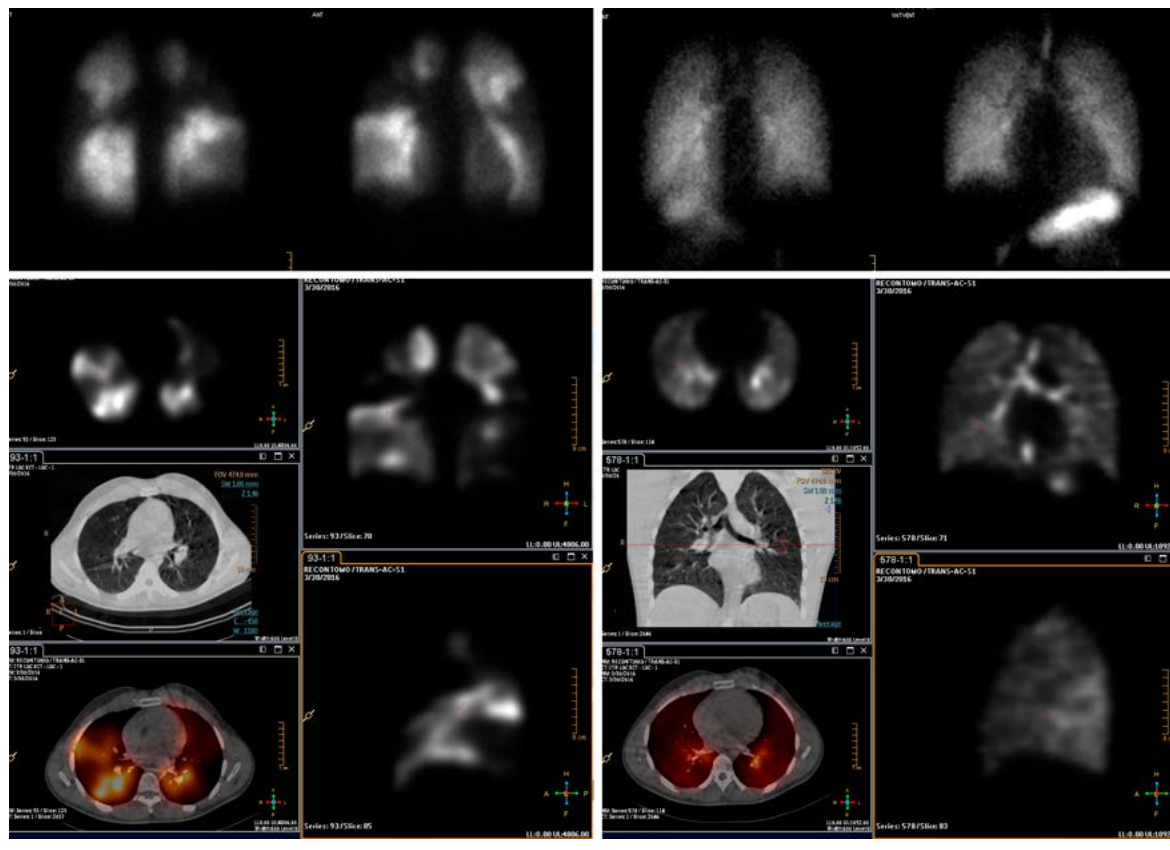


Рис. 181. Результат исследования легких по расширенному протоколу у пациента с ХТЭЛГ. По данным перфузионного исследования (планарной сцинтиграфии и ОЭКТ) – множественные дефекты перфузии с вовлечением практически всех долей обоих легких. По данным вентиляционной сцинтиграфии и ОЭКТ – выраженных ингаляционно-вентиляционных дефектов не визуализируется, отмечается снижение вентиляции в зонах повышенной воздушности по данным КТ в 4 сегменте справа. Других значимых изменений паренхимы легких по данным КТ не выявляется.

Вероятность ТЭЛА определяется как низкая при выявлении дефектов перфузии, не соответствующих долевному строению легких, или соответствующих нарушениям по данным КТ, рентгенографии или вентиляционной сцинтиграфии. Классической ошибкой является заключение о наличии ТЭЛА у пациента с легочной гипертензией другой этиологии, приводящей к расширению легочных артерий и смещению ими медиальных сегментов обоих легких. В этих случаях тени ЛА визуализируются в виде характерных легочных выемок в передней и задней проекциях, чаще слева, и имитируют очаговые дефекты перфузии в косых и боковых проекциях (рис. 182, 283). Более сложны в интерпретации сцинтиграммы легких у пациентов с легочной гипертензией вследствие врожденных пороков сердца, поражения левых отделов сердца, идиопатической ЛГ, системных заболеваний соединительной ткани, когда необходимо различить дефекты перфузии, характерные для ТЭЛА, на фоне выраженной диффузной неравномерности накопления РФП вследствие нарушений микроциркуляции (рис. 183).

Другими наиболее частыми причинами визуализации нарушений перфузии (диффузных или очаговых по типу гипо- или гиперфиксации РФП), требующих сопоставления с данными вентиляционной сцинтиграфии или КТ, являются высокое стояние диафрагмы (рис. 184А), междолевой плеврит (рис. 184А), плевральный выпот (рис. 184Б), очаговый фиброз легких различной этиологии (рис. 184В,Г), пневмония (рис. 184Г), бронхоэктазы, эмфизема легких (рис. 184Д), рак легкого, туберкулез (рис. 184Е), в том числе после лобэктомии (рис. 184Ж).

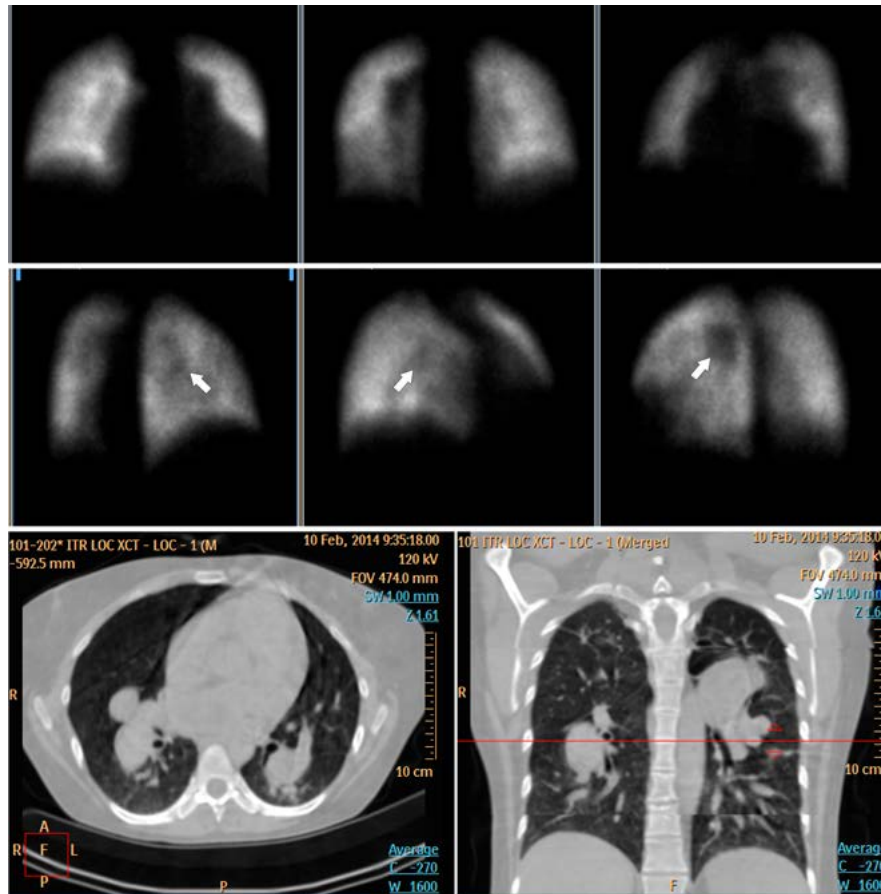


Рис. 182. Сцинтиграфическая и КТ-картина при расширении легочных артерий у пациентки с ИЛГ. Тени ЛА имитируют очаговые дефекты перфузии в косых и боковых проекциях .

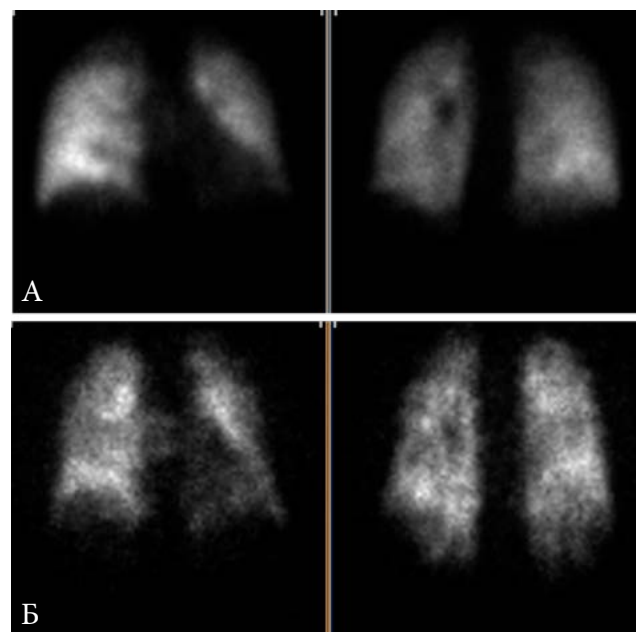


Рис. 183. Результаты перфузионной сцинтиграфии легких у пациентов с выраженной ЛГ. А – при системной склеродермии без признаков ТЭЛА. Б – у пациентки 65 лет с дефектом межжелудочковой перегородки (ушивание в возрасте 30 лет), с признаками хронической субсегментарной ТЭЛА.

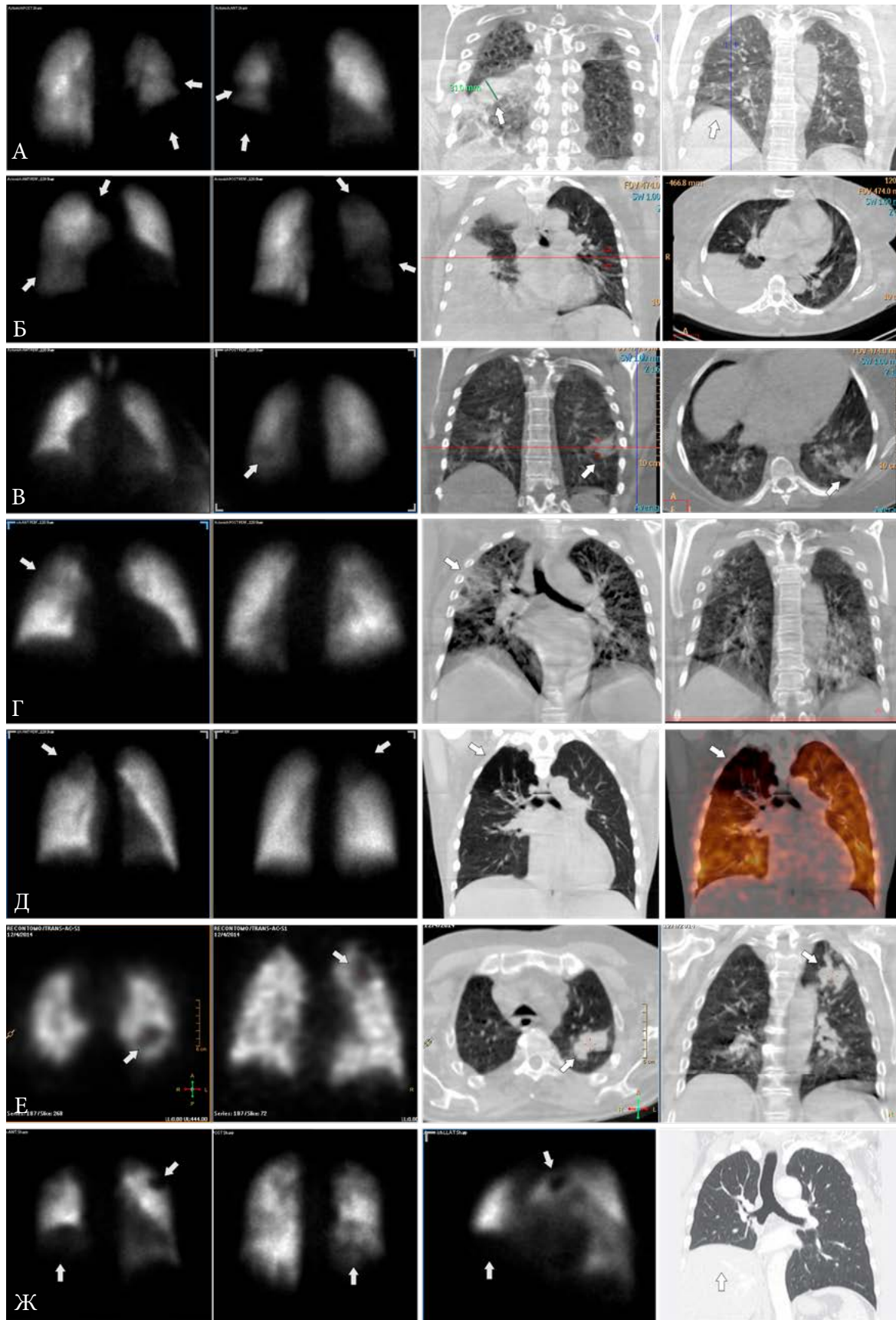


Рис. 184. Некоторые случаи сцинтиграфических дефектов перфузии легких (стрелки), имитирующих ТЭЛА, уточненных по данным КТ у пациентов без доказанной значимой тромбоэмболии ЛА. А. Междолевой плеврит, высокое стояние диафрагмы. При этом релаксация диафрагмы, имитирующая ТЭЛА нижней доли, сохраняется через 2 месяца после выздоровления. Б. Плевральный выпот (гидроторакс) справа у пациента с высокой легочной гипертензией и доказанным тромбозом лишь субсегментарных ветвей к 8

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

сегменту слева. В. КТ-признаки очаговой инфильтрации в нижней доле левого легкого (инфарктная пневмония?) у молодой пациентки с перипартальной КМП, ЛАГ, открытым овальным окном. Г. Двусторонние фиброзные интерстициальные изменения легких, участки консолидации легочной паренхимы С10 слева вследствие полисегментарной пневмонии, диффузный пневмосклероз. Д. Эмфизема легких, бронхоэктазы верхней доли правого легкого у пациентки с ИЛГ. Е. Периферическое образование верхней доли левого легкого неустановленной этиологии: по данным МСКТ не удается провести дифференциальную диагностику между туберкулезом и онкологией. Данные бронхоскопии, цитологии, гистологии, сцинтиграфии скелета – данных за туберкулез и онкопатологию не получено. Ж. Правосторонняя нижнедолевая лобэктомия, тень от ЭКС у пациентки с ЛАГ, нарушениями ритма сердца и проводимости сердца.

При патологии бронхолегочной системы обнаруживаются различной степени зоны гипо- или гиперфиксации аэрозоля локального или диффузного характера, а также неоднородность изображения легочного рисунка вплоть до выявления дефектов накопления РФП (рис. 185). При частичной непроходимости бронхов характерна гиперфиксация аэрозоля в зоне обструкции и гипофиксация дистальнее этой зоны. При проведении исследования для оценки альвеолярно-капиллярной проницаемости анализируют кривые выведения РФП из легких. У здоровых людей период полувыведения РФП ( $T_{1/2}$ ) составляет в среднем 53 минуты. Более быстрое выведение микрочастиц аэрозоля объясняется патологическим увеличением альвеолярно-капиллярной проницаемости. Так, у здоровых курильщиков  $T_{1/2}$  составляет в среднем 28 минут, при некоторых легочных инфекциях – до 5 минут. При обструктивных и рестриктивных процессах  $T_{1/2}$  может удлиниться [376].

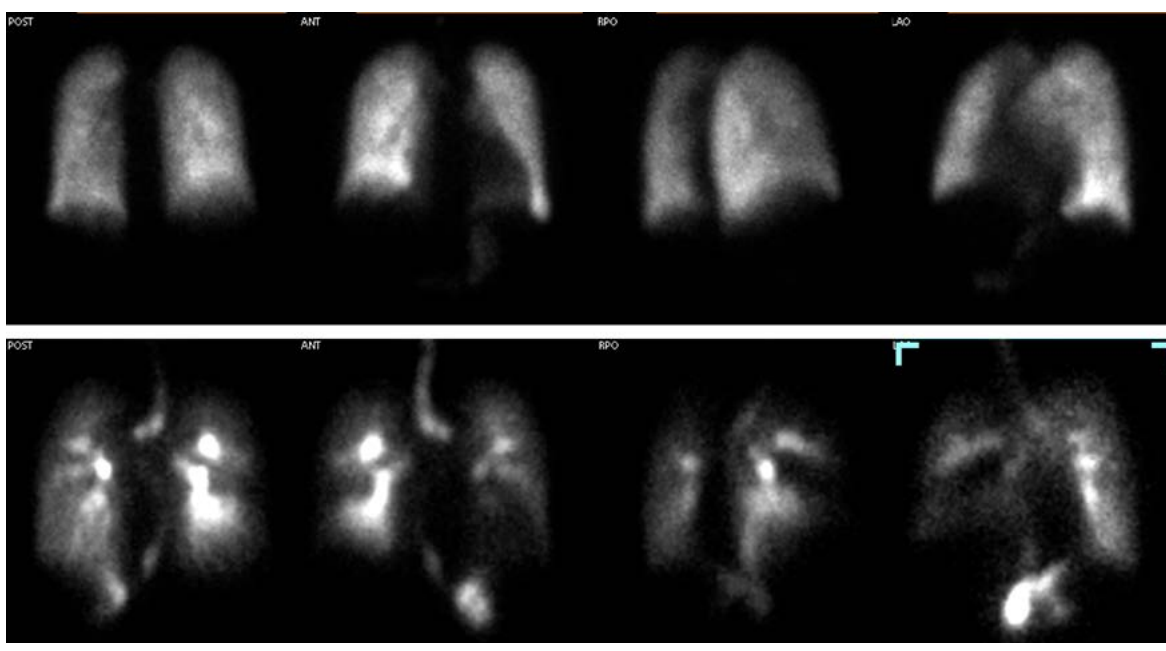


Рис. 185. Результат перфузионной и вентиляционной сцинтиграфии легких у пациентки с ХОБЛ.

Одной из косвенных задач исследования перфузии легких является визуализация право-левого шунта. Поскольку меченые макроагрегаты или микросферы альбумина вводятся в вену и остаются в капиллярах легких, они не должны выявляться в большом круге кровообращения. При наличии у пациента порока сердца с сбросом слева направо происходит постепенное нарастание давления в малом круге кровообращения. При декомпенсации заболевания возникает сброс уже справа налево или двунаправленное шунтирование. В результате этого РФП поступает в большой круг кровообращения и может накапливаться в любых отделах по ходу ветвей аорты, что проявляется визуализацией печени и почек, иногда сопоставимой по интенсивности с сигналом от легких (рис. 293).



Нами разработан способ вычисления объема нарушений перфузии и доли аперфузируемой части легких по данным ОЭКТ/КТ. Для этого КТ-данные записывают на спокойном выдохе (для точного совмещения с данными ОЭКТ), после чего обработку КТ- и ОЭКТ-данных осуществляют в стандартном пакете КТ-приложений с созданием VOI (объемных зон интереса). Для КТ-данных VOI создавались с предустановленным пограничным значением отсечки “воздух” (-400HU), с дальнейшим отсечением других содержащих воздух структур (желудка, трахеи, бронхов, окружающей среды). Для ОЭКТ-данных VOI создавались по максимальному значению пиксела, не допуская выхода VOI за границы легких по данным КТ. При этом объем дефекта перфузии легких, выраженный в процентах от общего объема легких, выражался формулой:

$$(16.1) \quad V\%_d = \frac{V_{ICT} - V_{ISPECT}}{V_{ICT}} \times 100\%$$

где  $V\%_d$  – доля неперфузируемой части легких (дефекта),  $V_{ICT}$  – объем легких по данным КТ,  $V_{ISPECT}$  – объем перфузируемой части легких по данным ОЭКТ. При этом значения  $V\%_d$  от 0 до 10% могут интерпретироваться как норма (рис. 186), при  $11\% < V\%_d < 20\%$  – как умеренные нарушения перфузии легких, значения  $V\%_d > 21\%$  указывают на выраженные нарушения перфузии легких (патент РФ № 2653994). Этот способ позволяет определить долю не только очаговой аперфузируемой части легких при ТЭЛА, но и общий объем диффузных нарушений перфузии, имеющих место при интерстициальных заболеваниях легких или ИЛГ.

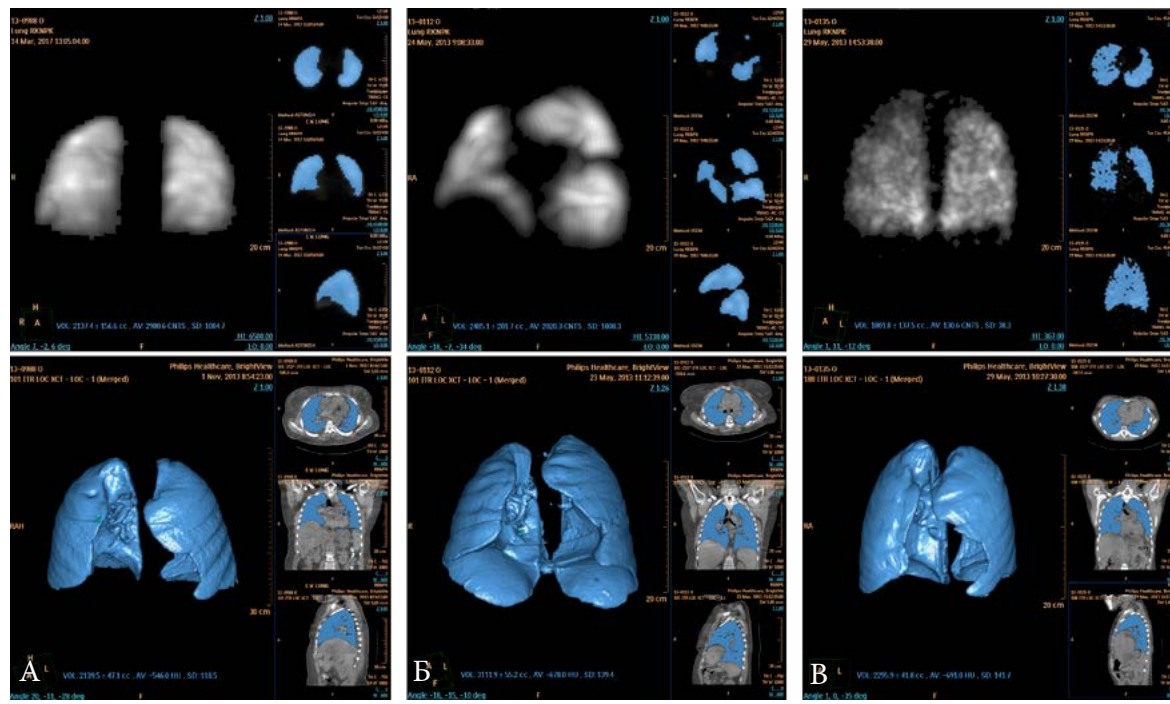


Рис. 186. Примеры измерения объема неперфузируемой части (объема дефекта перфузии) легких с использованием данных КТ и ОЭКТ. А. Норма. Объем легких по данным КТ = 2139 см<sup>3</sup>, по данным ОЭКТ = 2137 см<sup>3</sup>. Б. ТЭЛА. Объем очаговых дефектов перфузии 20.1%. В. ИЛГ. Объем диффузных нарушений перфузии 21.5%.



## Глава 6

### Радионуклидная диагностика ишемической болезни сердца

#### 6.1 Ишемическая и коронарная болезнь сердца: вопросы терминологии, эпидемиологии и патогенеза

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти во всех развитых странах. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) намного выше смертности от инфекционных и онкологических болезней. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. от ССЗ во всем мире умерло 17.5 млн человек, что составило 31% от всей мировой смертности [1]. Из этого числа 7.4 млн (42%) умерли от ИБС, 6.7 млн (38%) – от инсульта. По подсчетам ВОЗ, к 2030 г. от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно будут умирать около 23.6 млн человек. Распространенность ИБС по состоянию на 2013 г. у лиц 45-64 лет составляла 5-7% – у женщин, 4-7% – у мужчин, у лиц 65-84 лет – 10-12% у женщин, 12-14% – у мужчин [2]. Распространенность ИБС у мужчин и женщин после 45 лет значительно не различается, поэтому в этой возрастной группе риск развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин одинаков [377-381]. Ежегодная общая смертность населения составляет, по разным данным, 1.2-2.4%, при этом сердечно-сосудистая смертность (ССС) находится в интервале 0.6-1.4%, частота нефатального ИМ – от 0.6 (по данным исследования RITA-2) до 2.7% (по данным COURAGE) [2, 7, 382-387]. При этом у больных очень высокого риска ежегодная смертность увеличивается до 3.8%, в то время как у больных с гемодинамически незначимым атеросклерозом коронарных артерий смертность находится на уровне 0.63% (данные регистра REACH) [388].

Из 16 млн случаев смерти от неинфекционных заболеваний в мире в 2012 г. у лиц в возрасте до 70 лет, 82% случаев пришлось на долю стран с низким и средним уровнем дохода, в которые входит и РФ. ССЗ – ведущая причина смерти населения в РФ, с вкладом в общую смертность 57% [389]. ССЗ – также наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения РФ. Экономический ущерб от ССЗ в РФ составляет порядка 3% внутреннего валового продукта страны [390]. Кривая смертности от ССЗ в РФ имеет волнообразную форму – с 1991 по 1994 г. она возрастала с 621 до 836 случаев на 100 тыс. населения, затем отмечался спад до 747 случаев в 1998 г., после чего смертность снова возрастала до 927 случаев в 2003 г. С этого момента и по настоящее время отмечается относительно устойчивая тенденция к снижению смертности от ССЗ, которая в 2013 г. составила 698.1 случая, в 2014 г. – 653.7 случая на 100 тыс. населения [389]. Однако эти показатели по-прежнему являются одними из самых высоких в мире, превышая аналогичные значения в развитых странах в 4-6 раз [391]. Тревожным фактором является сохранение чрезвычайно высокой доли лиц трудоспособного возраста в статистике смертности от ССЗ в РФ. При этом основной вклад в смертность лиц трудоспособного возраста (78% в 2013 г.) вносят мужчины. Ожидаемая продолжительность жизни мужчин, несмотря на ее постепенный рост, остается крайне низкой (65 лет в 2013 г.). Такую статистику можно трактовать как «сверхсмертность» лиц трудоспособного возраста, причем преимущественно мужского пола [392].

Основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы является атеросклероз. К другим, менее распространенным, причинам возникновения ишемической болезни сердца относят патологию микроциркуляторного русла

миокарда и коронарный вазоспазм [82]. Согласно определению ВОЗ, атеросклероз – это переменная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии). В течение длительного времени атеросклероз может протекать бессимптомно, лишь со временем приводя к появлению стенокардии, хронической цереброваскулярной недостаточности, перемежающейся хромоте, или же к непосредственной манифестации инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, внезапной смертью. В результате образования и роста атеросклеротической бляшки (АСБ) происходит постепенное стенозирование коронарных, мозговых и других артерий. Однако, нередко первым проявлением ИБС становится инфаркт миокарда или внезапная смерть вследствие разрыва атеросклеротической бляшки, не обтурирующей просвет артерии. В таких случаях причиной тромбоза артерии является разрыв истонченной покрышки АСБ с обнажением ее тромбогенного липидного ядра.

Помимо гиперхолестеринемии, приводящей к развитию атеросклероза, к факторам риска (ФР) развития ИБС относятся артериальная гипертония, сахарный диабет, гиподинамия, ожирение, а также курение и отягощенный семейный анамнез [393-395]. Выявление факторов риска имеет важное значение, поскольку дает возможность определить вероятность развития или прогрессирования болезни в течение ближайших лет у конкретного больного. В странах Европы для оценки сердечно-сосудистого риска и развития смертельного исхода от ССЗ применяется шкала SCORE (англ.: Systemic COronary Risk Evaluation). Она учитывает такие параметры, как пол, возраст, статус курения, систолическое АД, уровень общего ХС. Шкалы SCORE различаются для стран с высокой и низкой сердечно-сосудистой смертностью, для жителей РФ необходимо использовать шкалу для стран с высоким риском. Шкала SCORE позволяет оценить примерный риск смертельного исхода от ССЗ в течение ближайших 10 лет [396]. Шкала SCORE предназначена для стратификации СС-риска у лиц без клинических проявлений атеросклероза. У больных с клиническими проявлениями атеросклероза, при наличии признаков бессимптомного атеросклероза (по данным инструментальных методов обследования), у лиц с подтвержденным ССЗ (например, ИМ, инсульт в анамнезе), с СД 2 или 1 типа с микроальбуминурией, с семейной гиперлипидемией, с тяжелой АГ, с ХБП оценку риска по шкале SCORE проводить не следует, поскольку такие больные автоматически относятся к группе очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и требуют интенсивной терапии, направленной на коррекцию ФР [397]. При наличии СД 2 шкалу можно использовать, но полученные значения надо умножить на 3 для мужчин и на 5 для женщин. Наличие дополнительных ФР увеличивает общий СС-риск (например, низкий уровень ХС ЛВП) [398]. Профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию факторов риска, позволяют снизить вероятность развития атеросклероза и его осложнений [399, 400]. В случае отсутствия или недостаточной эффективности этих мероприятий возможно развитие ишемической болезни сердца во всем многообразии ее проявлений.

В большинстве случаев (> 95%) основными причинами развития ИБС являются стабильный анатомический атеросклеротический и/или функциональный стеноз эпикардиальных сосудов и/или микроциркуляции. Другими причинами ИБС (< 5% случаев) являются: врожденные аномалии отхождения коронарных артерий, синдромы Марфана, Элерса-Данло с расслоением корня аорты, коронарные васкулиты при системных заболеваниях и коллагенозах (болезнь Кавасаки и синдром Гурлер), бактериальный эндокардит, передозировка сосудосуживающих препаратов и некоторых наркотических средств, диффузное стенозирование коронарных артерий в пересаженном сердце [401].

В основе патогенеза ИБС лежит несоответствие между потребностью миокарда в крови и кислороде и его доставкой по коронарным артериям. Патоморфологическим субстратом хронической ИБС практически всегда являются атеросклеротические сужения КА, как правило, не менее чем на 50-70%. При этом тяжесть стенокардии зависит от степени сужения КА, а также от локализации и протяженности и количества стенозов, числа пораженных КА и индивидуального коллатерального кровотока. Степень стеноза, особенно эксцентрического, может варьировать в зависимости от изменения тонуса гладких мышц в области атеросклеротической бляшки (АСБ), что проявляется в изменениях переносимости физической нагрузки. Часто стенокардия имеет смешанный патогенез. Наряду с органическим атеросклеротическим поражением (фиксированной коронарной обструкцией) в ее возникновении играет роль преходящее уменьшение коронарного кровотока (динамический коронарный стеноз), обычно связанное с изменениями сосудистого тонуса, спазмом, дисфункцией эндотелия. В редких случаях стенокардия может развиваться при отсутствии видимого стеноза в КА, но в таких случаях почти всегда имеют место ангиоспазм или нарушение функции эндотелия коронарных сосудов [402, 403].

Вне зависимости от клинических проявлений стабильной ИБС, в возникновении ишемии играет ведущую роль как снижение способности к увеличению коронарного кровотока при повышении метаболических потребностей миокарда (снижение коронарного резерва), так и первичное уменьшение коронарного кровотока [402].

Основные состояния, провоцирующие ишемию миокарда или усугубляющие ее течение:

- повышающие потребление кислорода
  - а) несердечные: АГ, гипертермия, гипертиреоз, интоксикация симпатомиметиками (например, кокаином), возбуждение, артериовенозная фистула
  - б) сердечные: ГКМП, аортальные пороки сердца, тахикардия
  
- снижающие поступление кислорода:
  - а) несердечные: гипоксия, анемия, гипоксемия, пневмония, бронхиальная астма, ХОБЛ, легочная гипертензия, синдром ночного апноэ, гиперкоагуляция, полицитемия, лейкопения, тромбоцитоз
  - б) сердечные: врожденные и приобретенные пороки сердца, систолическая и/или диастолическая дисфункция ЛЖ [403].

Понятие ИБС включает острые преходящие и хронические патологические состояния. Хроническая ИБС (ХИБС) может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет. Выделяют стабильную симптомную или бессимптомную фазы, которые могут прерваться развитием ОКС. Постепенное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и сердечной недостаточности приводят к снижению функциональной активности больных, а у некоторых – к острым осложнениям (нестабильная стенокардия, ИМ), которые бывают фатальными (внезапная сердечная смерть) [404].

Существует несколько классификаций ИБС. В российской клинической практике широко применяется классификация, основанная на Международной Классификации Болезней X пересмотра (МКБ-10) и рекомендациях Комитета экспертов ВОЗ (1979 г). В 1984 г. с поправками ВКНЦ АМН СССР (сейчас – ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ) эта классификация была принята в нашей стране [401].

Классификация ИБС (в модификации ВКНЦ АМН СССР):

1. Стенокардия напряжения
  - 1.1. Стенокардия напряжения впервые возникшая: продолжительность заболевания до 1 месяца с момента появления симптомов
  - 1.2. Стенокардия напряжения стабильная: продолжительность заболевания более 1 месяца, с указанием функционального класса (I–IV)
  - 1.3. Стенокардия напряжения прогрессирующая: увеличение частоты, тяжести и продолжительности приступов в ответ на обычную для больного нагрузку, уменьшение эффективности нитроглицерина, иногда изменения на ЭКГ
  - 1.4. Стенокардия спонтанная: синонимы – вазоспастическая, особая, вариантная, Принцметала. Приступы возникают в покое, нередко ночью, сопровождаются характерными изменениями на ЭКГ, в некоторых случаях могут сочетаться со стенокардией напряжения
2. Острая очаговая дистрофия миокарда (в настоящее время этот диагноз почти не используют. – Прим.)
3. Инфаркт миокарда
  - 3.1. Крупноочаговый (синонимы – трансмуральный, Q-инфаркт): первичный, повторный
  - 3.2. Мелкоочаговый (синонимы – интрамуральный, инфаркт без зубца Q): первичный, повторный
4. Кардиосклероз постинфарктный очаговый. Диагноз устанавливают не ранее чем через 1 месяц с момента развития ИМ
5. Нарушение сердечного ритма (с указанием формы и степени)
6. Сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии)
7. Безболевая форма ИБС
8. Внезапная коронарная смерть (внезапная коронарная смерть – смерть в присутствии свидетелей, наступившая мгновенно или в пределах 6 часов от начала сердечного приступа).

На практике удобнее пользоваться клинической классификацией стабильной ИБС:

1. Стенокардия:
  - 1.1 Стенокардия напряжения стабильная (с указанием функционального класса);
  - 1.2 Стенокардия вазоспастическая;
  - 1.3 Стенокардия микрососудистая.
- 2 Кардиосклероз постинфарктный очаговый (с указанием локализации и даты перенесенного инфаркта);
- 3 Безболевая ишемия миокарда [405]

Здесь необходимо затронуть следующий терминологический вопрос. В классификации МКБ-10 представлен 21 класс заболеваний, каждому из которых присвоены рубрики от А до Z. Класс IX “Болезни системы кровообращения” имеет цифровую рубрикацию от I00 до I99, где большую группу составляют “ишемические заболевания сердца” (Ischaemic Heart Diseases, ИИД, коды I20-I25). В отечественной кардиологической школе также используется термин “ишемическая болезнь сердца” (ИБС), которая, как и упомянутый класс МКБ-10, включает в себя различные варианты стенокардии, острого и повторного ИМ и его осложнений, а также хроническую форму ИБС. Этот подход отражен и в рекомендациях АСС/АНА [406].

В то же время в рекомендациях ESC [82] и подавляющем большинстве европейских и американских публикаций в основном используется термин “коронарная болезнь сердца” (coronary artery disease, CAD, КБС), который в МКБ-10 является одним из вариантов “атеросклеротической болезни сердца” (I25.1). Однако термин CAD (КБС) предполагает, что у пациента основную роль играет макрососудистый компонент заболевания – атеросклеротическое поражение эпикардальных коронарных артерий. Безусловно, использование такого термина обусловлено сугубо практической точки зрения: оно устанавливает фокус на коронарную артерию, поскольку это удобный объект инвазивного вмешательства, причем независимо от наличия ишемии миокарда. Однако это приводит к терминологическим проблемам и подмене понятий: между ИБС и КБС очень часто ставят знак равенства, а это неправомерно, поскольку КБС является лишь частным случаем ИБС (хотя и наиболее часто встречающимся). Очевидно, что принципы ведения пациентов с КБС часто неприменимы к пациентам с другими вариантами ИБС. В частности, при вазоспастической стенокардии или микрососудистой стенокардии реваскуляризация как минимум не улучшает клиническое течение и прогноз. В то же время термин ИБС ставит во главу угла наличие ишемии миокарда, которая определяется как несоответствие между потребностью кардиомиоцитов в нутриентах (кислороде и субстратах) и уровнем их доставки с кровью, возникшее по любой причине. При этом стенокардия и ее эквиваленты рассматриваются как клинический симптом ишемии, а ишемия, в свою очередь, рассматривается как объективный субстрат стенокардии. Из этого вытекает диагностический алгоритм, в котором в первую очередь пытаются установить наличие фактического субстрата клинических симптомов – ишемии миокарда, которая, однако может визуализироваться и без явной клинической картины (“безболевая ишемия”, I25.6). Далее, если факт наличия ишемии установлен, то есть визуализирован, то определяется ее непосредственная причина (макро- или микрососудистая), если же ее наличие не установлено, то таким образом проводится дифференциальная диагностика между стенокардией и другими видами болей в груди.

В целом, развитие ИБС можно разделить на несколько наиболее характерных стадий. Первый этап включает достаточно длительное влияние факторов риска, приводящих к появлению и развитию процессов атеросклероза, протекающих бессимптомно, однако при этом постоянно увеличивается вероятность манифестации в виде стенокардии или развития острого коронарного синдрома (ОКС). ОКС включает в себя такие состояния, как острый инфаркт миокарда (ОИМ) и нестабильную стенокардию. При отсутствии или несвоевременности адекватного вмешательства инфаркт миокарда приводит к формированию постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), что в свою очередь может привести к расширению полости ЛЖ и снижению ФВ, с исходом в хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Стенокардия напряжения является более контролируемым вариантом ИБС, предполагающим использование комплекса инвазивных и/или фармакологических средств, позволяющих управлять качеством жизни и прогнозом пациента с точки зрения предотвращения ССО на протяжении десятков лет. При этом оба этих варианта развития событий укладываются в понятие хронической ишемической болезни сердца (ХИБС). При рассмотрении вопросов радионуклидной диагностики ишемической болезни сердца мы придерживаемся данной хронологической последовательности, поскольку каждый этап развития ИБС ставит перед радионуклидными методами различный спектр диагностических задач.



## 6.2 Радионуклидная визуализация при атеросклерозе и дислипидемиях

В настоящее время в большинстве клинических исследований, посвященных атеросклерозу, группы пациентов формируются по степени стеноза артерии, вызванной атеросклеротическими бляшками (АСБ). В то же время становится очевидным, что нестабильные бляшки с высоким риском тромбирования далеко не всегда значительно суживают просвет артерии. Это несоответствие между тяжестью стенозов КА и клиническими исходами было впервые показано с помощью коронароангиографии (КАГ) [407]. Дальнейшие исследования показали, в частности, что при терапии статинами значительно снижается частота острых коронарных осложнений, но тяжесть стенозов снижается не столь значительно [408-410]. Стало понятно, что к положительному результату приводила в большей мере стабилизация структуры бляшки, а не уменьшение ее размера. Эти результаты стимулировали проведение исследований, посвященных новым методам визуализации атеросклероза, позволяющим провести не только оценку стеноза артерии, но и структурно-функционального состояния бляшки. Особенно актуальной является визуализация фиброатером с тонкой капсулой (ФАТК), поскольку именно такие бляшки наиболее склонны к эрозиям и разрывам, приводящим к экспозиции ее некротического ядра в просвет сосуда [411]. К основным свойствам таких бляшек относятся наличие признаков воспаления с большим количеством макрофагов, прорастание в бляшку новых, хрупких сосудов, склонных к разрывам и кровоизлияниям в бляшку [412]. Визуализация этих тонких процессов как на структурном, так и на биохимическом уровне является на сегодняшний день основной целью молекулярной визуализации в кардиологии.

Среди неинвазивных методов визуализации атеросклеротического поражения в рутинной клинической практике в настоящее время используется только ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением индекса интима-медиа [413]. Определенные надежды в оценке более тонких нарушений структуры бляшек связаны с внедрением методов ультразвуковой диагностики с контрастными веществами (микропузырьками) [414, 415]. Ведутся определенные работы в этом направлении методами рентгеновской компьютерной томографии с новыми контрастными веществами [416] и наночастицами [417], а также методами магнитно-резонансной томографии с контрастирующими веществами на основе гадолиния [418] или молекулярными агентами на основе суперпарамагнитных наночастиц [419]. По сравнению с данными методами, радионуклидная диагностика располагает принципиально иным подходом к визуализации и более широкими перспективами. ПЭТ является также и основным методом молекулярной визуализации атеросклероза. В настоящее время ядерная кардиология располагает несколькими десятками РФП для высокочувствительной визуализации практически каждого из этапов атерогенеза, включая хемотаксис [420], ангиогенез [421], аккумуляцию липопротеидов [422], протеолиз [423], тромбогенез [424]. При этом как минимум три РФП уже успешно применяются в клинической практике:  $^{18}\text{F}$ -ФДГ,  $^{18}\text{F}$ -холин и  $^{11}\text{C}$ -ПК11195.

Фтордезоксиглюкоза (ФДГ) является достаточно точным аналогом глюкозы, поскольку захват ФДГ клетками (в том числе кардиомиоцитами) сопоставим с захватом глюкозы, при этом фосфорилирование ФДГ также осуществляется гексокиназой, в результате чего ФДГ фиксируется в клетке. ФДГ является универсальным маркером метаболической активности клетки. Визуализация нестабильных АСБ с помощью ФДГ основана на том, что повышенная метаболическая активность в такой бляшке обеспечивается активным макрофагальным ответом. Уже с самых ранних исследований по изучению накопления ФДГ в стенке сонных артерий было выявлено, что вы-

раженность этого накопления пропорциональна количеству макрофагов в зоне АСБ (по данным гистопатологического анализа), но при этом не имеет связи с площадью и объемом АСБ [425]. Метод является количественным, его основной показатель SUV (Standardized Uptake Value, стандартизованный уровень захвата РФП) оказался высоковоспроизводимым, что позволило проводить объективные сопоставления в динамике [426]. Так, на фоне терапии статинами, а также при изменении образа жизни снижение накопления ФДГ в стенке сосудов происходит параллельно с нормализацией липидного профиля [427]. Эти работы касаются визуализации сонных артерий и аорты, в то время как исследования накопления ФДГ в коронарных артериях представляют из себя определенную техническую проблему. Это связано как с относительно невысокой разрешающей способностью ПЭТ (3–5 мм), так и с тем, что в норме ФДГ накапливается в миокарде с интенсивностью, намного превышающей накопление в КА. В настоящее время предлагается новый протокол подготовки пациента к исследованию, включающий предварительную низкоуглеводную высокожирную диету, которая позволяет снизить накопление ФДГ в миокарде и значительно улучшить визуализацию стенок КА (рис. 187) [428].

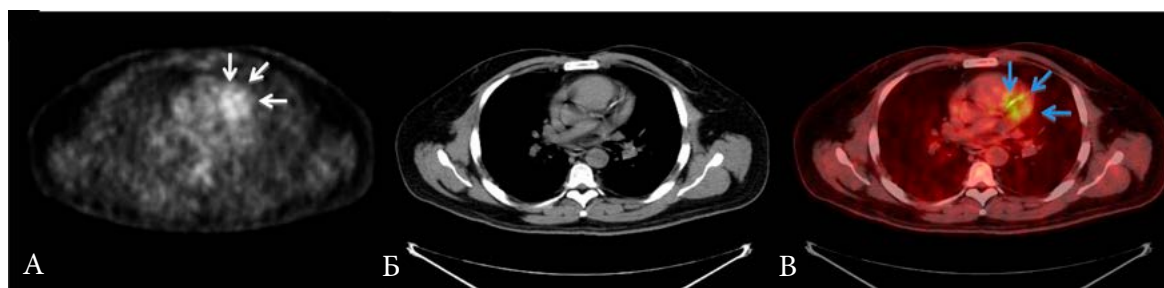


Рис. 187. Изображения АСБ (стрелки) в коронарных артериях у пациента с хорошей подготовкой к исследованию (с подавлением накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в миокарде). А. ПЭТ. Б. МСКТ. В. ПЭТ/КТ [429].

Многочисленные клинические исследования указывают на то, что повышенное накопление ФДГ в стенках крупных артерий является достаточно мощным предиктором сердечно-сосудистых осложнений [430, 431]. Как правило, такие исследования проводятся у онкологических больных с бессимптомным атеросклерозом, поскольку ПЭТ у этих пациентов проводится по показаниям, связанным с основным заболеванием. Это позволило нам выполнить ряд собственных исследований по ретроспективному анализу состояния сердечно-сосудистой системы на больших группах [432, 433]. Наиболее перспективными представляются исследования на гибридных ПЭТ/КТ-томографах, где в рамках одного исследования удастся сравнить возможности обоих методов, визуализирующих различные процессы атерогенеза [434]. Еще в 90-х гг. было показано, что наличие кальциатов в КА по данным КТ далеко не всегда совпадает с зонами повышенного накопления ФДГ по данным ПЭТ [435]. Эти данные заставили более детально исследовать патофизиологические процессы, протекающие в рамках бляшки, в частности взаимоотношение процессов кальцификации и воспалительного ответа. В отличие от КТ, при ПЭТ с ФДГ визуализируется воспалительный компонент бляшки, причем наиболее высокое включение ФДГ является временным, отражающим текущий высокий уровень воспаления в бляшке, имеющей высокую вероятность разрыва [436]. Имеется ряд исследований, указывающих на то, что такое повышение включения ФДГ происходит в тех бляшках КА, которые впоследствии приводили к ИМ [437]. Еще одна точка приложения визуализации с ФДГ – это определение наличия воспалительных процессов в зоне стентирования КА (рис. 188) [438].

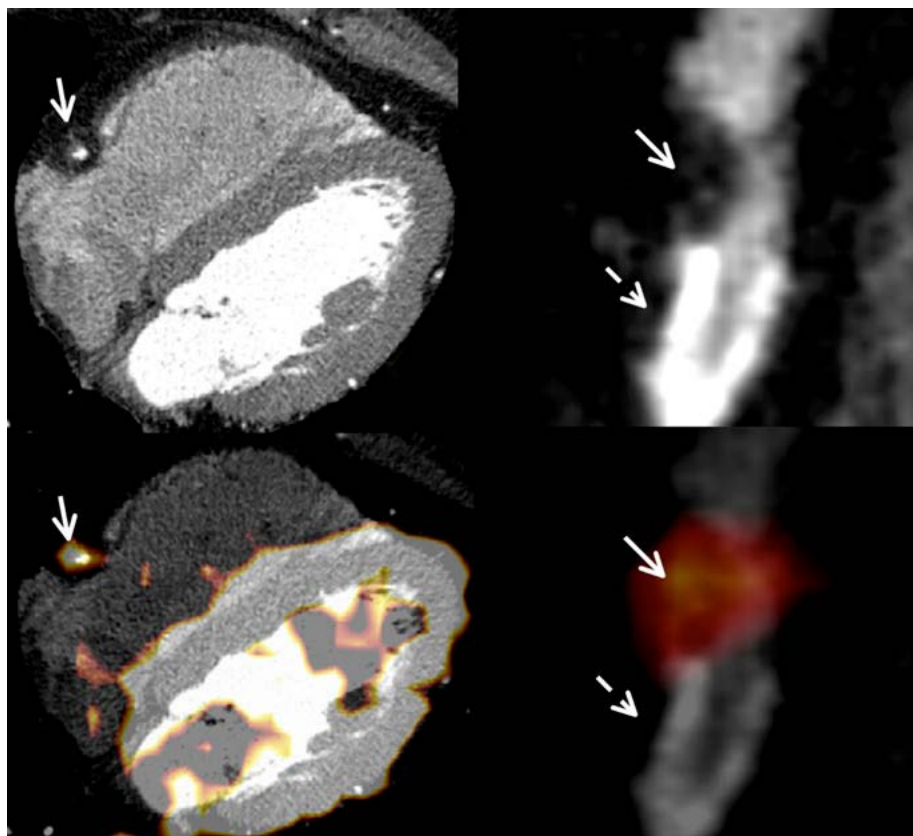


Рис. 188. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. При КТ визуализируется мягкая бляшка (сплошная стрелка) за пределами зоны стента (пунктирная стрелка). При ПЭТ данный участок бляшки активно накапливает ФДГ, что указывает на воспалительный процесс [438].

Разработано множество других РФП для визуализации различных компонентов атерогенеза. Так, с помощью  $\text{Na}^{18}\text{F}$  удается визуализировать кальциевые депозиты в рамках АСБ с повышенной склонностью к разрыву [439]. Это связано с тропностью  $\text{Na}^{18}\text{F}$  к микрокальцинатам АСБ с положительным ремоделированием и крупным некротическим ядром, благодаря иону фтора  $^{18}\text{F}^-$ , который, подобно гидроксил-иону связывается с кристаллами гидроксиапатита в кальцифицированном эндотелии.

Другой РФП –  $^{18}\text{F}$ -холин, используемый в клинической практике в основном как РФП для визуализации рака простаты. Механизм его действия основан на том, что в пролиферирующих клетках возрастает активность холин-специфичного транспортера (ChT), в результате чего  $^{18}\text{F}$ -холин фосфорилируется и закрепляется в мембране клеток. Установлен факт повышенного захвата  $^{18}\text{F}$ -холина не только опухолевыми клетками, но и активированными макрофагами, причем холин оказался более чувствительным маркером воспаления в коронарных артериях, чем ФДГ, не в последнюю очередь благодаря тому, что холин практически не накапливается в миокарде [440]. Как и в случае с ФДГ, накопление холина также не всегда соответствовало зонам кальциноза в артериях [441].

Перспективной мишенью для ПЭТ-визуализации является митохондриальный белок – переносчик TSPO (Translocator Protein 18кДа), который в больших количествах экспрессируется на макрофагах [442]. Селективный агонист данного рецептора, РК11195, меченный углеродом-11, оказался высокочувствительным маркером макрофагальной активности, имеющей место при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, системных воспалительных заболеваниях сосудов [443]. К настоящему времени проведены первые исследования возможностей данного РФП при атеросклерозе, показавшие обнадеживающие результаты [444].

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Наряду с тремя вышеуказанными РФП, в мировой литературе постоянно появляются данные о новых, экспериментальных лигандах. К настоящему времени известно более чем 20 соединений, которые позволяют визуализировать различные этапы атерогенеза на моделях животных или *in vitro*, с акцентом на визуализацию нестабильных АСБ. Эти данные, а также перечень контрастных препаратов для КТ-, МР- и УЗ-диагностики атеросклероза представлены в табл. 23.

Табл. 23. Радиофармпрепараты и контрастные препараты для молекулярной визуализации процессов в нестабильных бляшках [445, 446].

| Процесс/объект            | Мишень                                 | Метод                          | Препарат   |
|---------------------------|--|--------------------------------|--|
| Эндотелиальная дисфункция | Р-селектин                             | ПЭТ                            | <sup>64</sup> Cu-анти-Р-селектин-антитела                    |
|                           |  |                                | <sup>68</sup> Ga-фукоидан                                    |
|                           | УЗИ                                    | Микровезикулы с сиалил-Льюис X |  |
|                           | VCAM-1                                 | ОЭКТ<br>МРТ                    | <sup>99m</sup> Tc-VCAM1-5-антитела<br>VINP-28                |
| Внеклеточный матрикс      | Тенасцин, протеогликаны, коллаген      | МРТ                            | Гадофлуорин  |
| Липопротеиды              | Окисленные ЛНП                         | ОЭКТ                           | <sup>99m</sup> Tc-MDA2                                       |
|                           | Рецепторы ЛНП                          | ПЭТ                            | <sup>124</sup> I-CD68-Fc-окЛНП                               |
|                           | ЛВП                                    | МРТ                            | ЛВП-наночастицы  |
| Воспалительный ответ      | Метаболизм глюкозы                     | ПЭТ                            | 18F-ФДГ  |
|                           | Рецептор ИЛ-2                          | ОЭКТ                           | <sup>99m</sup> Tc-HYNIC-ИЛ-2                                 |
|                           | Рецепторы хемокинов                    | ПЭТ                            | <sup>64</sup> Cu-DOTA-vMIP-II                                |
|                           |  | ПЭТ                            | <sup>64</sup> Cu-DOTA-DARPA                                  |
|                           | Рецепторы фолатов                      | ОЭКТ                           | <sup>111</sup> In-EC0800                                     |
|                           |  | ОЭКТ                           | <sup>99m</sup> Tc-фолат                                      |
|                           | Рецептор маннозы                       | ПЭТ                            | <sup>18</sup> F-фтор-D-манноза                               |
|                           | Рецептор LOX-1                         | ОЭКТ                           | <sup>111</sup> In-LOX-1-антитела                             |
|                           | Скавенджер-рецептор CD-204             | МРТ                            | Gd3+-мицеллы – носители специфического антитела-CD204        |
|                           | Рецептор соматостатина                 | ПЭТ                            | <sup>68</sup> Ga-DOTATATE                                    |
|                           | TSPO                                   | ПЭТ                            | <sup>11</sup> C-PK11195                                      |
|                           | Метаболизм холина                      | ПЭТ                            | <sup>18</sup> F/11C-холин                                    |
|                           | Макрофаги (фагоцитоз)                  |                                | ПЭТ  |
|                           |  | МРТ                            | USPIO-частицы  |
|                           |  | КТ                             | N1177 (йодистые наночастицы)                                 |
| Протеолиз                 | Матриксные металлопротеиназы           | ОЭКТ                           | <sup>99m</sup> Tc-RP805                                      |
|                           |  | МРТ                            | P947   |
| Апоптоз                   | Фосфатидилсерин                        | ОЭКТ                           | <sup>99m</sup> Tc-аннексин-V                                 |
|                           |  | МРТ                            | SPIO-аннексин-V  |
| Агрегация тромбоцитов     | Ингибитор АДФ                          | ОЭКТ                           | <sup>99m</sup> Tc-AppCHClppA                                 |
|                           | αIIbβ3-интегрин                        | ОЭКТ                           | <sup>99m</sup> Tc-апцитид                                    |
|                           | Фибрин                                 | МРТ                            | EP-2104R   |
| Неоангиогенез             | Интегрины                              | ОЭКТ                           | <sup>99m</sup> Tc-NC100692                                   |
|                           |  | ПЭТ                            | <sup>68</sup> Ga-NOTA-RGD                                    |
|                           |  | ПЭТ                            | <sup>18</sup> F-флотегатид                                   |
|                           |  | ПЭТ                            | <sup>18</sup> F-галакто-аргинил-глицил-аспарагиновая кислота |
|                           | МРТ                                    | Парамагнитные наночастицы      |  |
| Рецептор VEGF             | ПЭТ                                    | <sup>89</sup> Zr-бевацизумаб   |  |
| Гипоксия                  | Окислительно-восстановительные реакции | ПЭТ                            | <sup>18</sup> F-FMISO  |
| Кальцификация             | Хемосорбция                            | ПЭТ                            | <sup>18</sup> F-фторид                                       |

Значительная роль ОЭКТ и ПЭТ в кардиологии заключается не только в визуализации различных аспектов атерогенеза, но и в оценке клеточной перфузии органов-мишеней, кровоснабжаемых атеросклеротически пораженными артериями, в частности, миокарда [131, 447]. В последние годы благодаря новым типам детекторов, КТ-коррекции поглощения и новым алгоритмам реконструкции, стала возможной радионуклидная визуализация минимальных изменений перфузии миокарда, возникающих задолго до появления клинических симптомов ИБС [448]. Нами выполнен ряд исследований, посвященных изучению перфузии миокарда у пациентов с гиперхолестеринемией и признаками развития атеросклероза на уровне микрососудистого русла. Особую группу составили пациенты с семейной формой гиперхолестеринемии (СГХС), обусловленной мутациями генов, регулирующих экспрессию рецепторов ЛНП, аполипопротеида В100, профермента пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [449]. Это наследственное аутосомно-доминантное заболевание ведет к выраженному нарушению метаболизма липопротеидов, проявляясь стойким повышением уровня ХС ЛНП и ранним развитием распространенного атеросклероза. На рис. 189 приведен пример перфузии миокарда у молодого пациента с СГХС, у которого в возрасте 30 лет развился ОИМ без подъема сегмента ST, была выполнена реваскуляризация двух коронарных артерий, установлен диагноз ИБС, недостаточность кровообращения IIа.

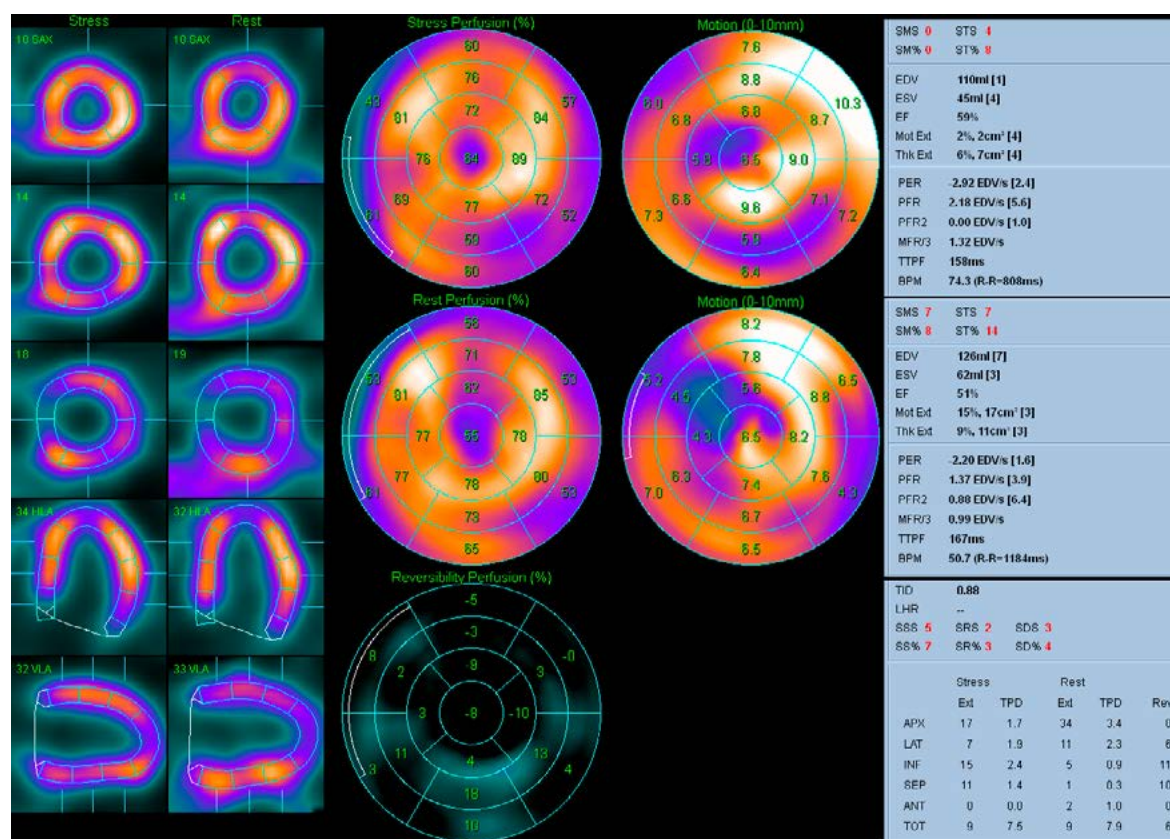


Рис. 189. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента 33 лет с СГХС, приведшей 3 года назад к развитию ОКСбпST, с последующим выполнением ЧКВ, стентированием ОА, ИМА. Основной диагноз – ИБС, стенокардия напряжения 2 ФК, ПИКС. Нагрузочная проба не доведена до диагностических критериев, прекращена на уровне 225 Вт, ТФН высокая. По данным ОЭКТ миокарда – интрамуральный ПИКС в бассейне ОА с перифокальной ишемией и зонами улучшения перфузии после нагрузки в бассейне ПНА. ФВ ЛЖ не снижена, однако вероятность повторных ССО у пациента высока.



В большинстве же случаев у пациентов с ГХС без клинических проявлений визуализируется диффузно-неоднородное распределение <sup>99m</sup>Tc-МИБИ в миокарде без достоверных дефектов, что интерпретируется как нарушения перфузии на уровне микроциркуляции. После нагрузочной пробы картина перфузии либо улучшается (см. рис. 144), либо остается практически неизменной (рис. 190) [450].

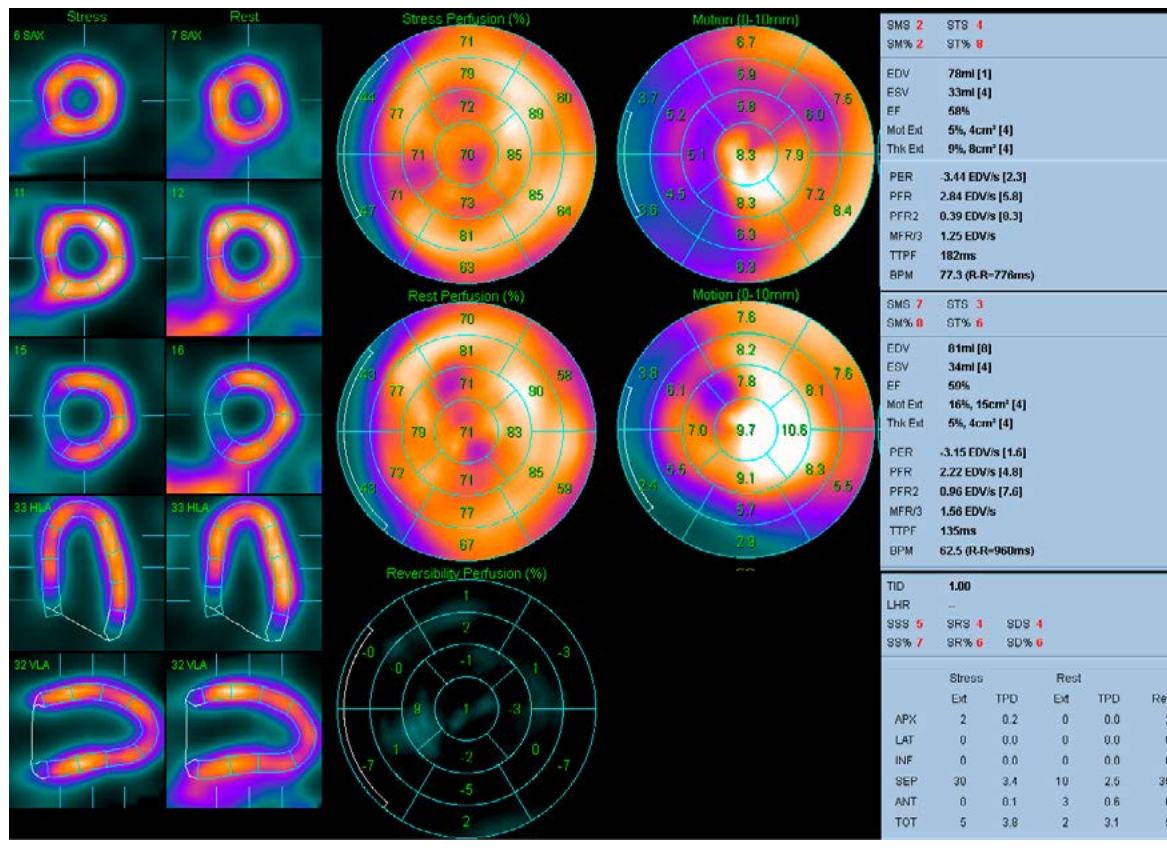


Рис. 190. Наиболее типичная картина перфузии миокарда при ГХС на примере пациента 49 лет с длительно нелеченной ГХС, атипичной стенокардией и отсутствием ангиографических признаков значимой коронарной патологии. Нагрузочная проба отрицательная, 125Вт. Визуализируется диффузная неравномерность перфузии без существенных изменений после нагрузочной пробы, ФВ ЛЖ не снижена.

Поскольку для этих диффузных изменений, отмечаемых визуально, не существовало какого-либо количественного параметра, нами были разработаны собственные параметры  $\sigma_{sev}$  (индекс тяжести) и  $\sigma_{het}$  (индекс неоднородности, см. раздел 5.1.5.3), измеряемые как при исследовании в покое (rest), так и после нагрузочной пробы (stress). Эти параметры учитывают диффузные нарушения перфузии и их вклад в общий объем нарушения кровоснабжения миокарда. У пациентов с ГХС такие нарушения перфузии миокарда ЛЖ отмечались в 65% случаев, при этом Rest  $\sigma_{het}$  был достоверно выше у пациентов с ГХС, чем в норме ( $6.5 \pm 1.2$  против  $5.9 \pm 0.9$ , соответственно,  $p < 0.01$ ). При этом Stress  $\sigma_{het}$  аналогичной достоверной связи не продемонстрировал, более того, на фоне нагрузочных проб у пациентов с ГХС неравномерность перфузии в целом несколько уменьшалась. Такой результат позволяет сделать предположение, что у пациентов с ГХС в зонах, где микроциркуляция была нарушена в покое, на фоне гиперемии, вызванной нагрузочной пробой, клеточная перфузия могла улучшаться. Логистический регрессионный анализ показал, что неравномерная перфузия миокарда визуализируется чаще у пациентов обоих полов с более высоким уровнем ОХС (ОШ=2.24, 95%-ДИ: 1.12-4.48,  $p=0.02$ ) и ХС ЛНП (ОШ=2.57, 95%-ДИ: 1.20-5.49,

$p=0.01$ ), и, дополнительно, у мужчин в силу большего КДО (ОШ=1.07, 95%-ДИ: 1.02-1.13,  $p=0.01$ ). Была отмечена связь  $\text{rest } \sigma_{\text{sev}}$  и  $\sigma_{\text{het}}$  с ОХС и ХС ЛНП ( $r=0.29-0.37$ ,  $p<0.05$ ) как у мужчин, так и у женщин, в то время как аналогичных связей у стандартных параметров ( $\text{rest extent}$ , SRS, SSS) либо не выявлялось, либо они выявлялись только у мужчин.

Валидация этих параметров в качестве способа количественной оценки визуальной неравномерности перфузии миокарда позволила проводить исследования в динамике [448]. Нами были оценены эффекты терапии статинами в течение 12 месяцев на клеточную перфузию миокарда у комплаентных (К+) и некомплаентных (К-) пациентов. Визуализируемая отрицательная динамика состояния перфузии миокарда в конце срока наблюдения отмечалась у 35% пациентов из подгруппы К-, и у 18% из подгруппы К+. В подгруппе К- отмечалось достоверное относительное усугубление неравномерности перфузии по сравнению с подгруппой К+ ( $\Delta\text{Stress } \sigma_{\text{het}} = -0.2 \pm 1.6$  и  $0.7 \pm 1.6$ , соответственно,  $p=0.05$ ). Изменения параметров  $\sigma_{\text{sev}}$  и  $\sigma_{\text{het}}$  хорошо отражали данные визуального анализа и позволили выявить некоторые важные закономерности. Так, если на первой точке пациенты с ГХС характеризовались более выраженной неравномерностью перфузии (выше значения  $\text{Rest } \sigma_{\text{het}}$ ), то с течением времени у них происходит ухудшение параметра  $\sigma_{\text{sev}}$ , отражающего общую тяжесть нарушений. Таким образом, можно сделать вывод, что у пациентов с ГХС, не находящихся на статинотерапии, постепенно происходит объединение мелких участков неравномерности перфузии в более крупные, которые со временем могут достигнуть уровня “дефекта” (рис. 191B). Таким образом, с помощью перфузионной ОЭКТ миокарда фактически удастся наблюдать за процессом возникновения признаков ИБС на уровне клеточной перфузии [450, 451].

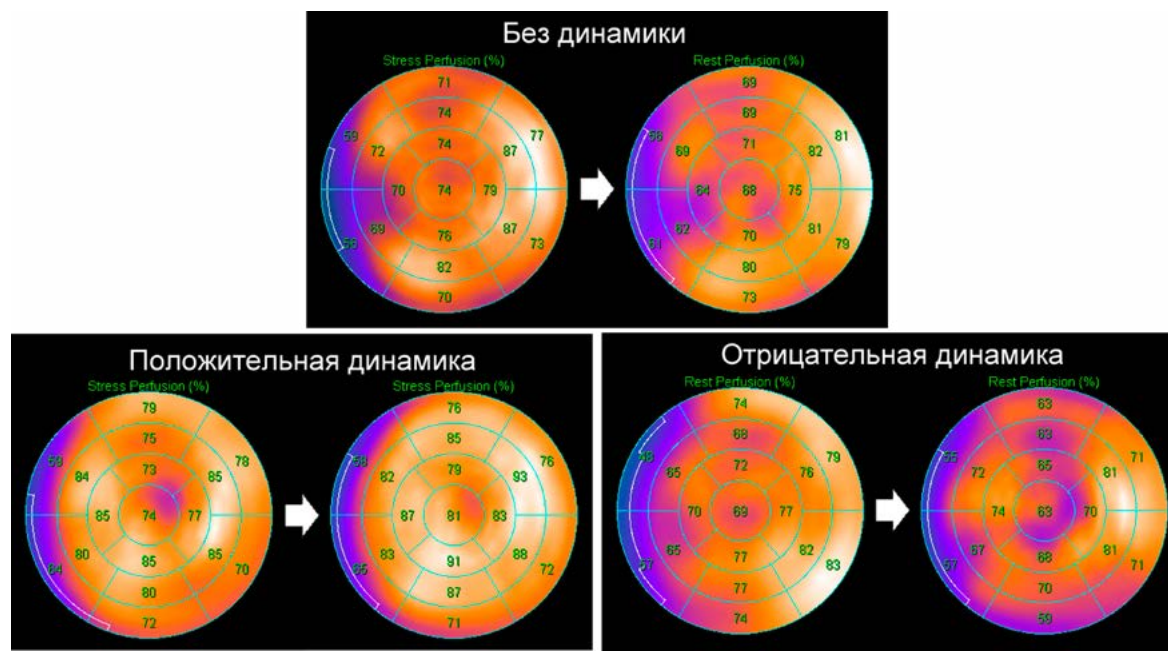


Рис. 191. Варианты изменения перфузии миокарда по данным ОЭКТ у пациентов с выраженной ГХС на фоне статинотерапии.

## 6.3 Визуализация преходящей ишемии миокарда – краеугольный камень диагностики ИБС

Как уже указывалось выше, ишемия определяется как несоответствие между потребностью кардиомиоцитов в кислороде и питательных веществах и уровнем их доставки с кровью. С диагностической точки зрения наиболее важно установление наличия преходящей ишемии, то есть возникающей или усугубляющейся пропорционально росту потребностей миокарда, например, в связи с физической нагрузкой. Это связано с тем, что наличие преходящей ишемии определяет тактику лечения пациента, а успешность лечения напрямую влияет на его прогноз. Такой алгоритм ведения касается как пациентов с предполагаемой ИБС (с наличием определенного претестового риска), так и с уже установленной ИБС, в том числе с перенесенным ИМ, когда речь идет в первую очередь о предотвращении дальнейших сердечно-сосудистых осложнений. К сожалению, термин “ишемия” регулярно подвергается альтернативной трактовке вплоть до подмены понятий, что, в свою очередь, зачастую влечет к попыткам пересмотра клинической значимости ее оценки. Необходимо более подробно разобраться в терминологии и подходах к оценке нарушений кровоснабжения миокарда различными визуализирующими методами, которые можно условно назвать “анатомическими”, “функциональными” и “ишемическими”.

### 6.3.1 Расцвет и кризис “ишемического” подхода

Поскольку, по определению, ишемия миокарда – это патологическое состояние на уровне кардиомиоцитов, то для ее выявления используются методы, способные визуализировать клеточную перфузию миокарда. Поэтому закономерно, что основным методом объективной оценки наличия и степени ишемии миокарда уже на протяжении многих десятилетий остается перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. К концу 1990-х годов на основании данных ряда небольших исследований было накоплено достаточно предпосылок для использования перфузионной сцинтиграфии не только в качестве диагностического инструмента, но и в качестве метода, определяющего тактику ведения у пациентов с ИБС (в большинстве случаев – с КБС, как наиболее часто встречающимся вариантом ИБС), а также для стратификации у них риска ССО. В 1998 г. группой Nachamovitch et al. на базе крупной клиники Cedars-Sinai было выполнено первое масштабное ретроспективное исследование, включавшее 5183 последовательных пациента с предполагаемой/установленной КБС, посвященное оценке предсказательной ценности результатов перфузионной ОЭКТ в плане риска кардиальной смерти и инфаркта миокарда (ИМ). За 2 года наблюдения кардиальная смертность составила 3%, частота ИМ – 2.3%. Было показано, что нормальный результат ОЭКТ (без стабильных и преходящих дефектов перфузии) достоверно предопределяет низкий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ( $\leq 0.5\%$  в год). При этом частота обоих исходов поступательно увеличивалась пропорционально увеличению площади дефектов перфузии по данным ОЭКТ. Данное исследование показало, что перфузионная ОЭКТ предоставляет дополнительную прогностическую информацию о риске сердечной смерти. При этом пациенты с небольшими преходящими дефектами перфузии по данным стресс-ОЭКТ после пробы с физической нагрузкой имели низкий риск кардиальной смерти, но промежуточный риск ИМ, что предполагало у них назначение преимущественно медикаментозной терапии, а не инвазивного вмешательства [106]. Вывод о высокой отрицательной предсказательной ценности перфузионной ОЭКТ миокард был подтвержден в многоцентровом исследовании Shaw et al., включавшем

4728 пациентов. При нормальных результатах ОЭКТ у пациентов с предполагаемой ИБС, годовая смертность не превышает 0.6% [103].

В дальнейших исследованиях группы Cedars-Sinai эти результаты были значительно расширены. В одном из них изучалась связь объема преходящей ишемии с краткосрочной выживаемостью (в течение 2 лет) у 10 627 последовательных пациентов только с предполагаемой КБС, без перенесенного ИМ и реваскуляризации в анамнезе. Проведение у этих пациентов стресс-ОЭКТ миокарда определило две группы с различной тактикой ведения: 671 пациент был направлен на реваскуляризацию, 9956 пациентам было назначено консервативное лечение (оптимальная медикаментозная терапия, ОМТ). За 2 года наблюдения кардиальная смертность составила 1.4%, в том числе в группе реваскуляризации – 2.8%, в группе ОМТ – 1.3% ( $p=0.0004$ ). Поскольку в этом исследовании не было фактической рандомизации по тактике ведения, этот фактор был внедрен в качестве поправки в модель логистической регрессии, при этом наиболее значимым параметром в данной модели оказалось наличие ишемии по данным ОЭКТ, на втором месте с значительным отставанием – наличие болевого симптома. Далее, в модели пропорциональных рисков (Кокса) было показано, что пациенты без ишемии или с начальной ( $\leq 10\%$ ) ишемией имели лучшие показатели выживаемости на фоне ОМТ, по сравнению с ЧКВ, а пациенты с умеренной (11-20%) и выраженной ( $>20\%$ ) ишемией, а также пациенты с более высоким риском (старшего возраста, направленные на тест с аденозином вместо физической нагрузки, женщины, особенно с СД 2 типа) имели лучшие показатели выживаемости после реваскуляризации. Таким образом было показано, что объем преходящей ишемии по данным перфузионной ОЭКТ имеет ключевое значение для выбора тактики ведения пациентов с предполагаемой КБС (рис. 192) [8]. Второе исследование из этого цикла показало не только диагностическую, но и более высокую экономическую эффективность стратификации риска ССО с помощью перфузионной ОЭКТ по сравнению с первичным выполнением КАГ у 1270 пациентов с высоким ( $\geq 0.85$ ) претестовым риском КБС  $\geq 0.85$  [323].

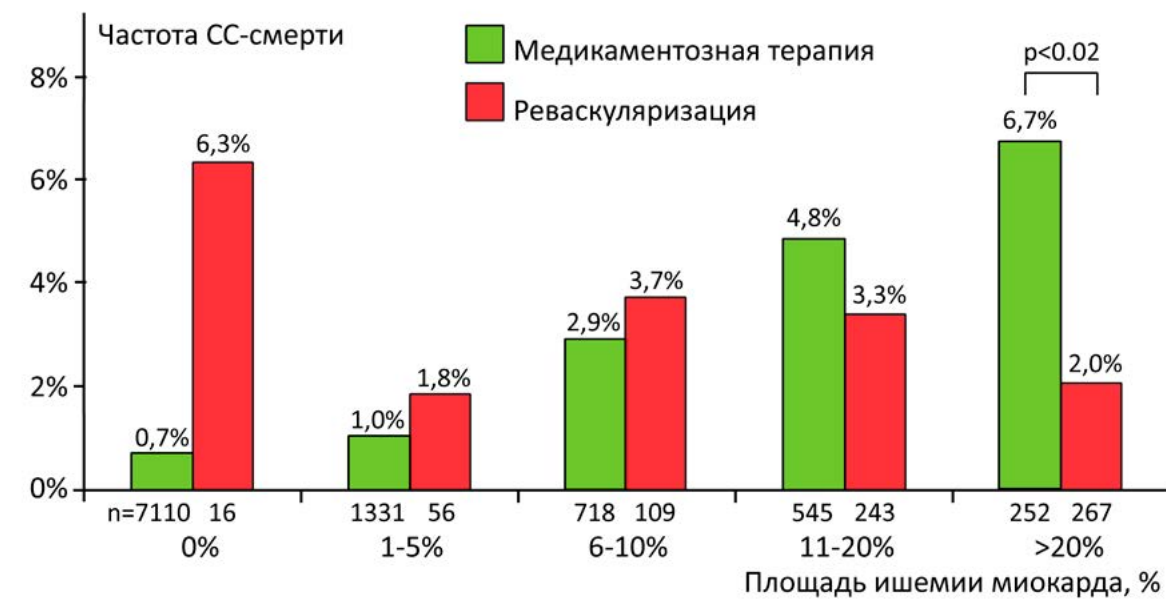


Рис. 192. Наблюдаемая частота сердечно-сосудистой смерти в течении срока наблюдения у пациентов с различным объемом преходящей ишемии миокарда в зависимости от тактики ведения (реваскуляризация или ОМТ) [8].



По результатам этих исследований начала вырисовываться стройная картина обоснованного диагностического алгоритма, основанного на оценке ишемии миокарда с помощью единственного, недорогого и воспроизводимого неинвазивного метода, который мог применяться у всех пациентов с предполагаемой/установленной КБС и решал большинство вопросов, касавшихся тактики ведения и прогноза пациентов. Однако в 2007 г. были опубликованы результаты исследования COURAGE, в котором предполагалось оценить преимущества комбинированной тактики ведения пациентов с стабильной ИБС (ЧКВ+ОМТ) в сравнении с стратегией, включавшей только ОМТ. Было включено 2287 пациентов с “объективными признаками ишемии” – >70% стеноз КА с абнормальными результатами стресс-теста, или >80% стеноз КА с наличием стенокардии. За срок наблюдения (4.6 лет) не было достигнуто различий в частоте конечных точек (смерти от любых причин и ИМ: 19% в группе ЧКВ, 18.5% в группе ОМТ, ОР 1.05; 95% ДИ: 0.87-1.27;  $p = 0.62$ ), в том числе по каждой из них или их комбинаций. В группе ЧКВ+ОМТ к 3 году наблюдения отмечалось несколько более значимое уменьшение стенокардии. В рамках COURAGE было выполнено относительно небольшое ( $n=314$ ) дополнительное исследование, посвященное эффективности стратегии ЧКВ+ОМТ в уменьшении объема ишемии, измеряемой методом перфузионной ОЭКТ (COURAGE Nuclear Substudy). В этом исследовании впервые были представлены убедительные данные о несоответствии наличия значимых стенозов коронарных артерий и преходящей ишемии миокарда. Было показано, что у 40% пациентов с стенозом КА >70% значимой ишемии миокарда не выявляется. При этом в группе ЧКВ+ОМТ уменьшение площади ишемии было более выраженным – на 2.5% (95% ДИ – 1.7-3.8%) по сравнению с ОМТ (на 0.5%, 95% ДИ – -0.6-1.6),  $p<0.001$ . Доля пациентов с значительным уменьшением ишемии также была выше в группе ЧКВ+ОМТ – 33%, против 19% в группе ОМТ, среди пациентов с изначальной площадью ишемии  $\geq 10\%$  эти доли составили 78% и 52%, соответственно,  $p=0.007$ . Снижение объема ишемии уменьшало риск кардиальной смерти или ИМ ( $p=0.037$ , но с поправкой на риск это уменьшение было недостоверным,  $p=0.26$ ), среди пациентов с площадью ишемии  $\geq 10\%$  –  $p=0.001$  и 0.08, соответственно. Риск кардиальной смерти/ИМ рос пропорционально (от 0% до 39%) объему остаточной ишемии (от 0 до  $\geq 10\%$ ) на повторной ОЭКТ ( $p=0.002$  и 0.09, соответственно). Частота улучшения симптомов в ходе наблюдения не различалась. Далее, в 2009 г. были опубликованы результаты исследования BARI-2D с дизайном, схожим с COURAGE, но с включением пациентов с КБС и СД ( $n=2368$ ) и сравнением у них ЧКВ и КШ. Результаты BARI-2D практически повторили результаты COURAGE, за исключением того, что у пациентов с СД тактика КШ+ОМТ уменьшала риск ССО (но не риск смерти) по сравнению с ОМТ [383].

Исследования COURAGE и BARI-2D показали, что в качестве первой тактики ведения у пациентов с стабильной КБС стратегия “реваскуляризация+ОМТ” не снижает риск ССО по сравнению с ОМТ. Эти данные оказали огромное влияние на кардиологическое сообщество, и кроме того, они позволили возобновить дискуссию об отсутствии необходимости оценивать объем ишемии миокарда у больных с КБС [452]. Вопрос ставился следующим образом. Известно, что основная задача ЧКВ заключается в уменьшении объема ишемии, этот тезис подчеркивается в рекомендациях ESC по реваскуляризации миокарда, вплоть до новейших (2018) [89]. Но если наличие ишемии миокарда сопряжено с более высоким риском ССО, а при этом большее снижение ее объема не приводит к улучшению прогноза, то можно ли сделать вывод, что ишемия не является непосредственной причиной неблагоприятного прогноза? Ведь если трактовать результаты исследований COURAGE и BARI-2D не только как “провал” инвазивного вмешательства, но и как “успех” медикаментозной терапии, то можно обратить



внимание, что такие препараты, как аспирин и статины, ответственные за наиболее значимое улучшение прогноза, никак не влияют на ишемию. И наоборот, специфическая антиангинальная терапия (в частности, нитраты), уменьшая ишемию миокарда, практически не влияет на риск ССО [452]. Еще один аргумент против необходимости оценки ишемии – это пациенты с кардиальным синдромом Х, для которых характерно наличие по сути хронической ишемии миокарда. Но при этом прогноз у данной группы пациентов более благоприятный, чем у больных с обструктивной КБС. По мнению некоторых авторов, если ишемия не является непосредственной причиной ухудшения прогноза, то и ее оценка не имеет практического смысла [453].

### 6.3.2 “Анатомический” и “функциональный” подходы

В таком случае, что, если не ишемия, является причиной сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь ИМ? На этот вопрос можно попытаться ответить и с механистической точки зрения на патофизиологию КБС, при которой диагностика упрощается до определения наличия и оценки степени конкретного стеноза в коронарной артерии, который при достижении определенной тяжести (обычно >70%) может быть стентирован. На первый план в этой парадигме вышел метод КТ-ангиографии, который в свете появления в середине 2000-х гг. томографов с 64 рядами детекторов уже мог предоставлять изображения коронарных артерий, по качеству сопоставимых с КАГ. Стоимость исследования со временем уменьшалась, протоколы автоматизировались, в результате чего даже предпринимались попытки продвигать этот метод в качестве скринингового у всех пациентов без установленной ИБС, но с наличием факторов риска. И действительно, в ранних обзорах было показано, что чувствительность и специфичность КТА в определении стенозов КА может достигать 94-97% и 83-90%, соответственно [454]. В дальнейшем были выявлены преимущества и недостатки такого подхода. Было показано, что КТА обладает очень высокой отрицательной предсказательной ценностью. Это означает, что отсутствие стенозов КА по данным КТА исключает обструктивную КБС и необходимость проведения КАГ и дальнейшей реваскуляризации у пациентов с низкой ПТВ ИБС. Однако у такого пациента, особенно при отсутствии клинических симптомов, обосновать отсутствие необходимости в КАГ можно и на основании отрицательного результата субмаксимальной стресс-ЭКГ – намного менее дорогостоящего метода. При этом КТА не обладает достаточно высокой положительной предсказательной ценностью (порядка 93%) [455]. В исследовании ACCURACY КТА недостаточно достоверно определяла тяжесть стеноза КА в половине случаев [456]. Безусловно, за последние 10 лет точность КТ-диагностики значительно возросла, прежде всего благодаря внедрению “объемной” КТ, позволяющей получить изображение всего сердца и КА за 1 оборот, что практически устраняет различные артефакты, препятствовавшие получению изображений максимального качества на КТ-системах прошлых поколений [457].

Однако остается две ключевые проблемы такого подхода. Во-первых, в случае положительных результатов КТА пациент все равно будет направлен на КАГ для уточнения тяжести поражений КА и планирования объема вмешательств. Очевидно, что решение о направлении на КАГ может быть обосновано и более простыми и надежными тестами. Таким образом, КТА лишь предоставляет предварительную информацию перед проведением инвазивной КАГ, но не может полностью заменить ее. Во-вторых, многими исследованиями показана низкая корреляция между степенью стеноза и выраженностью преходящей ишемии. Обычно этот факт преобразовывают в показатели чувствительности и специфичности, в данном случае метода перфузионной ОЭКТ по отношению к “золотому стандарту”, которым исторически считается КАГ. Но “чувстви-

тельность” и “специфичность” применимы лишь для оценки точности нового метода по сравнению с эталонным в выявлении одного и того же признака. Однако при КАГ исследуемым признаком является анатомический стеноз артерии, а при сцинтиграфии признаком является нарушение клеточной перфузии. Поэтому более корректной является оценка частоты совпадения данных КАГ и ОЭКТ, то есть определение доли функционально (перфузионно)-значимых стенозов. По разным данным, лишь 30-50% “гемодинамически”-значимых стенозов проявляются преходящей ишемией, клиническими симптомами и/или положительными результатами нагрузочных проб [132, 458, 459]. По нашим данным при наличии стенозов КА <50%, очаговая преходящая ишемия в данном бассейне, как правило, не выявляется. При стенозе коронарных артерий 50-70% достоверная (>10%) преходящая ишемия миокарда в соответствующем бассейне КА выявляется в 10-20% случаев, 71-80% – в 32% случаев, 81-90% – в 50% случаев (рис. 193). Даже при наличии субтотальных стенозов и хронических окклюзий у некоторых пациентов при доступном для них уровне нагрузки, преходящая ишемия может не выявляться, что может быть следствием развития коллатералей [324].

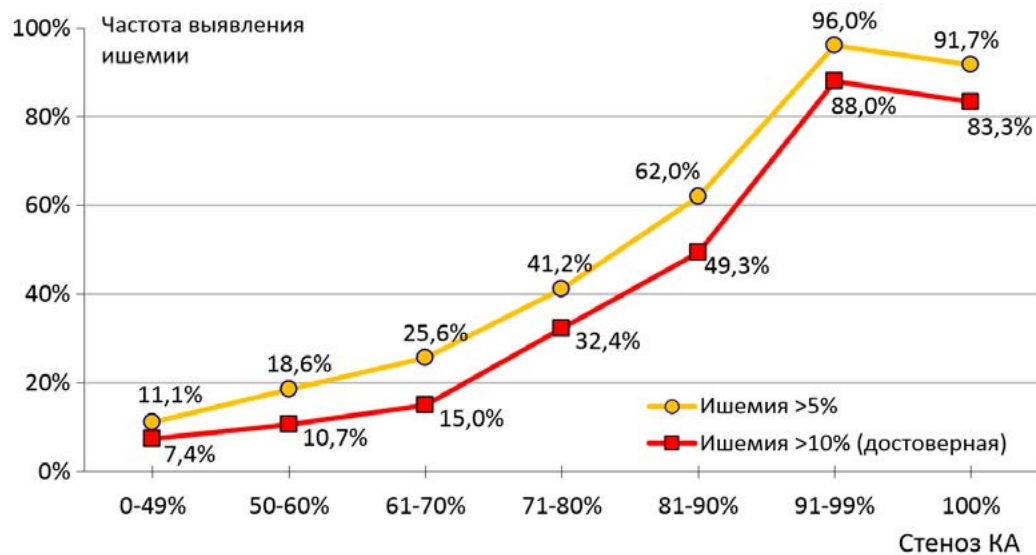


Рис. 193. Частота выявления преходящей ишемии миокарда по данным ОЭКТ с КТ-коррекцией при наличии стенозов КА различной тяжести [324].

В то же время выявление преходящей ишемии миокарда не является редкостью и при интактных артериях, вследствие вазоспастического механизма или эндотелиальной дисфункции. По нашим данным, среди пациентов с предполагаемой ИБС и интактными КА около 10% имеют признаки преходящей ишемии, обусловленные, по-видимому, нарушениями микроциркуляции (см. раздел 6.5). Среди пациентов с наличием сопутствующих заболеваний, в частности при сахарном диабете (СД), нарушения микроциркуляции по данным перфузионной ОЭКТ выявляются значительно чаще [460].

Однако вновь вернемся к вопросу – а нужна ли в принципе оценка преходящей ишемии в случае выявления поражения коронарного русла, “удобного” для непосредственной реваскуляризации, без дополнительного обследования? На этот вопрос частично дало ответ многоцентровое исследование PROMISE, в котором напрямую сравнивались два подхода к диагностической визуализации: анатомический (на осно-

вании данных КТА) и функциональный (на основании данных стресс-ЭКГ, ОЭКТ или ЭхоКГ) для определения частоты ССО. Даже с учетом того, что метод стресс-ЭхоКГ, а тем более стресс-ЭКГ, предоставляет лишь косвенную информацию об ишемии миокарда, что заведомо ослабляло позиции “функционального” подхода, методу КТА не удалось продемонстрировать преимущества в предсказании ССО по сравнению с “функциональными” методами. В течение двух лет наблюдения частота ССО в группе КТА составила 3.3%, в группе функциональных методов – 3.0% ( $p=0.75$ ). При этом в группе КТА чаще пришлось выполнять раннюю повторную КАГ (12.2% против 8.1%), а общая стоимость процедур и лучевая нагрузка были существенно выше [461, 462].

Усилить слабые стороны анатомического подхода к оценке прогноза КБС помогло внедрение очень перспективной инвазивной методики ФРК. Фундамент для использования этого метода в качестве критерия целесообразности стентирования конкретных поражений КА был заложен в исследованиях DEFER и FAME [10, 463, 464]. В исследовании FAME было включено 1005 пациентов с многососудистым поражением КА, которым планировалась имплантация стентов с лекарственным покрытием. В группе с оценкой состояния кровотока методом ФРК стентирование было выполнено только в участках артерии с значением ФРК $\leq 0.80$ . Оцениваемыми конечными точками были летальный исход от любых причин, нефатальный ИМ и повторная реваскуляризация. Результаты этого исследования вновь напомнили о несоответствии степени анатомического сужения и его функциональной значимости. “Функционально” незначимыми (ФРК $>0.80$ ) оказались 57% стенозов  $>50\%$ , 20% стенозов 70-90%. Значимыми (ФРК $\leq 0.80$ ) оказались 35% стенозов 50-70%. Таким образом, в группе с оценкой ФРК было установлено намного меньше стентов от планируемого количества ( $1.9\pm 1.3$  против  $2.7\pm 1.2$ ,  $p<0.001$ ). Годовая частота событий составила 13.2% против 18.3% ( $p=0.02$ ), улучшение симптомов отмечалось в обеих группах в равной мере (у 81% и 78% пациентов, соответственно,  $p=0.2$ ).

По итогам исследования FAME был сделан вывод о целесообразности оценки объема стентирования с помощью ФРК для улучшения прогноза. Однако этот вывод был не слишком убедителен. Во-первых, не было сопоставления данных ФРК и методов оценки ишемии миокарда. Во-вторых, отбор пациентов вызывал вопросы, так как это были пациенты с многососудистым поражением (в среднем каждому пациенту планировалось установить 2.8 стента), и поэтому у многих из них, вероятно, лучшей тактикой было бы проведение КШ. В-третьих, уменьшение частоты осложнений на 5 ед.% казалось небольшим достижением для такой сложной и дорогостоящей технологии. И наконец, исследование FAME фактически постулировало тезис “чем меньше стентов, тем лучше”, вызвав еще больше вопросов к инвазивной тактике терапии стабильной КБС чем возникало 10 лет назад после исследования COURAGE.

В этой ситуации было логичным повторить дизайн исследования COURAGE, но с использованием метода ФРК, что и было выполнено в рамках FAME-2. Это исследование заведомо признавало ОМТ в качестве оптимальной стартовой терапии стабильной КБС, и ставило задачей попытку улучшить инвазивный подход настолько, чтобы он действительно позволил дополнительно улучшить результаты ОМТ. 1220 пациентов, из них 888 хотя бы с одним стенозом с ФРК $\leq 0.80$ , были рандомизированы в группы «ЧКВ+ОМТ» и «ОМТ», 332 с ФРК $>0.80$  – только ОМТ. В результате, при таком способе отбора пациентов, в группе ЧКВ частота комбинированной первичной точки оказалась значительно ниже, чем в группе ОМТ (4.3% против 12.7%, ОР для ЧКВ – 0.32; 95% ДИ: 0.19–0.52,  $p<0.0001$ ), что привело к преждевременной остановке набора пациентов. Но далее выяснилось, что этот результат был достигнут только за счет значительно меньшей частоты ранней реваскуляризации (1.6% против 11.1%, ОР 0.13; 95% ДИ 0.06–0.30;

$p < 0.0001$ ), при этом риск ИМ и смерти не различался (все  $p > 0.3$ ).

В целом, исследование FAME-2 показало, что у пациентов с стабильной КБС и функционально значимыми стенозами КА, тактика ФРК+ОМТ дает лучшие результаты в плане снижения риска повторной реваскуляризации. В то же время у пациентов без данных за наличие ишемии (по данным стресс-ЭКГ) лучший результат дает ОМТ [465]. Обобщая эти данные, Pijls et al. приводит следующее эмпирическое заключение – частота ССО в год при наличии функционально-незначимого стеноза и медикаментозной терапии (ОМТ) составляет менее 1%, при наличии значимого стеноза и только ОМТ – 5-10%, а после стентирования любого стеноза без оценки его значимости – 3%. Таким образом, стентирование функционально-значимого стеноза улучшает прогноз, а функционально-незначимого – ухудшает [466]. Дальнейший анализ результатов FAME-2 позволил констатировать, что с одной стороны отбор пациентов на реваскуляризацию должен включать оценку функциональной значимости стенозов КА, с другой – это решение не должно основываться только лишь на данных КАГ и ФРК [453, 467]. Таким образом, еще раз подтвердились общие выводы исследования COURAGE:

- терапия, основанная на точечном влиянии на конкретную АСБ, не проливает свет на прогноз пациента
- оценка риска ССО только лишь на основе анатомических данных о распространенности и тяжести атеросклероза, а тем более на основе изучения гемодинамического влияния какой-либо конкретной АСБ (методом ФРК) также оказывается ненадежной в плане стратификации риска пациентов с КБС. Другими словами, принцип отбора пациентов на реваскуляризацию, основанный на анатомических особенностях состояния коронарных артерий (кроме  $>50\%$  стеноза ствола ЛКА, который был критерием исключения как в COURAGE, так и в BARI-2D) оказался несостоятельным.

### 6.3.3 Возрождение “ишемического” подхода

Несмотря на многочисленные попытки определить оптимальную стратегию оценки тактики ведения и прогноза у пациентов с стабильной КБС, в том числе в ряде крупных и дорогостоящих многоцентровых исследованиях, все они не дали однозначного ответа на этот вопрос. Пожалуй, наиболее заметным практическим результатом этих исследований стала разработка AUC (“appropriate use criteria”, целесообразные критерии применения), которые в настоящее время следует считать наиболее достоверным справочником по диагностическим алгоритмам у пациентов с ИБС [119]. Обратной стороной этого многолетнего трудоемкого поискового процесса стало то, что кардиологи в итоге перестали ожидать готовых решений даже от самых продвинутых методов диагностики. Авторы исследования PARR-2 не без иронии отмечают, что хотя результаты ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и позволяют определить правильную терапевтическую стратегию и снизить смертность пациентов с ХИБС, но это работает только в том случае, если пациент станет следовать указанным в заключении рекомендациям. Данные мультицентрового регистра SPARC показали, что диагностические исследования оказывают лишь умеренное влияние на собственное мнение кардиологов о тактике ведения их пациентов. А именно – в течение 3 месяцев после получения результатов исследований (перфузионной ОЭКТ, ПЭТ или КТА), назначенных по показаниям, пациентов направляли на КАГ лишь в 9.6% случаев. Хотя частота направления на КАГ и/или изменения терапии увеличивалась пропорционально более патологическим результатам исследований, но даже среди пациентов с наиболее тяжелыми результатами теста 38-61% не были направлены на КАГ, 20-30% не был назначен аспирин, 35-44% не был назначен бета-блокатор, 20-25% не была назначена гиполипидемическая терапия. Любопытно,

что данные КТА у пациентов чаще требовали “перепроверки” с помощью КАГ чем данные ОЭКТ или ПЭТ. В целом, на КАГ были направлены лишь 48% пациентов с признаками достоверной преходящей ишемии. Это означает, что кардиологи чаще выбирали медикаментозную терапию в качестве первой стратегии ведения пациентов не только с предполагаемой, но и установленной КБС с объективными признаками ишемии миокарда. Кроме того, их решение в целом основывалось на значительно большем числе факторов, нежели только лишь на результатах лучевых диагностических исследований [468]. Многоцентровое европейское исследование EVINCI, поставившее перед собой глобальную цель – напрямую сравнить между собой эффективность лучевых диагностических методов в диагностике и оценке прогноза КБС, констатировало, что в различных крупных центрах, где были представлены все методы, относительная частота их использования сильно различалась. Другими словами, выбор диагностического алгоритма у пациентов с КБС зависел не от целесообразности и эффективности того или иного метода, и был основан не на рекомендациях и не на результатах крупных исследований, а был основан на личном предпочтении лечащего врача и других субъективных моментах, обусловленных опытом той или иной клиники [469]. Многолетняя цель развития методов лучевой диагностики – разработать надежный и универсальный диагностический “проводник”, который бы помогал кардиологу в принятии решения, осталась невыполненной, а предлагаемые решения оказались сомнительными, а потому невостребованными.

Эту ситуацию нельзя было считать нормальной, поскольку она привела к тому, что кардиолог в ряде случаев просто не располагал достаточным объемом информации для принятия решения о тактике ведения пациентов с КБС. Это, в свою очередь, привело к тому, что в отличие от ОКС, при котором ЧКВ в подавляющем большинстве случаев проводится обоснованно, значительная часть направляемых на инвазивные вмешательства пациентов с стабильной КБС не имела для этого достаточного обоснования. Так, по данным Нью-Йоркского регистра до 10% выполненных КШ и до 50% выполненных ЧКВ при ретроспективном анализе могли быть признаны выполненными необоснованно [470]. Такие же результаты были получены при анализе регистра NCDR, включавшем более 500 тыс. пациентов, а также в регистре Medicare (23887 пациентов) [125, 128]. Среди причин, приводивших к необоснованным вмешательствам у пациентов из регистра NCDR, ключевыми были признаны неоптимальная терапия (95.8% случаев), отсутствие объективных инструментальных данных за наличие ишемии (71.6%) и отсутствие достоверных симптомов (53.8%). В результатах анализа регистра Medicare было отмечено, что 55.5% пациентов, направленных на ЧКВ, вообще не выполняла стресс-тест.

Таким образом, к началу 2010-х годов была выявлена масштабная проблема мирового здравоохранения, при которой половина инвазивных вмешательств у пациентов с стабильной КБС выполнялась не по показаниям. Было бы наивно полагать, что эта проблема не затронула отечественную практику. Необходимость выработать квоты на стентирование во многих крупных клиниках России привела к тому, что основной целью привлечения пациента в медицинский центр стало выявление у него стеноза КА более 50% и немедленная установка хотя бы одного стента. При этом какое-либо дообследование пациента (проведение нагрузочных проб и функциональных методов исследования) прямо препятствовало работе рентген-операционных, поскольку у значительной доли пациентов с стабильной КБС доказывалось отсутствие необходимости инвазивного вмешательства. Но в мировой практике такой “превентивный” подход к ЧКВ у пациентов без доказанной ишемии уже считается не просто необоснованным, но и опасным, приводящим к повышению частоты ССО и соответственно смертности [471].



Лишь в этой ситуации наступило возрождение интереса к изучению преходящей ишемии миокарда, к методу перфузионной ОЭКТ для ее выявления, а также к причинам, которые на время отдалили этот метод от внимания кардиологов. Был опубликован ряд статей с критикой исследования COURAGE, которое 10 лет назад впервые поставило под сомнение целесообразность оценки преходящей ишемии несмотря на убедительные результаты более ранних работ. В частности, аналитики обратили внимание на расхождение результатов COURAGE и COURAGE Nuclear Substudy. Отмечалось, что в этих исследованиях критерием включения пациентов было “достоверное свидетельство наличия ишемии”, однако по факту под таким понималось лишь наличие изменений на нагрузочной ЭКГ, значимых стенозов коронарных артерий и/или наличие стенокардии. Однако последующее проведение перфузионной ОЭКТ миокарда у этих пациентов выявило у них наличие достоверной преходящей ишемии миокарда лишь в 25% случаев [472]. Таким образом выяснилась причина, по которой результаты COURAGE Nuclear Substudy в плане обоснования прогностической роли преходящей ишемии оказались менее убедительными, чем предыдущие исследования группы Cedars-Sinai. Эта причина заключалась в том, что у большинства включенных пациентов в действительности вообще не было преходящей ишемии миокарда. Этим, в частности, объясняется и низкий процент среднего снижения площади ишемии как в группе ЧКВ, так и в группе ОМТ – у большинства пациентов не было снижения площади ишемии по той причине, что ее не было исходно. Тем не менее, в исследовании COURAGE Nuclear Substudy снижение площади ишемии после ЧКВ все же оказалось несколько более выраженным, чем в группе ОМТ.

Основной же вывод исследования COURAGE (об отсутствии преимуществ ЧКВ+ОМТ перед ОМТ в плане снижения риска ССО, несмотря на уменьшение ишемии) вполне можно объяснить неоптимальными результатами ЧКВ (в исследовании были включены пациенты с многососудистым поражением и невысоким процентом в полной мере успешно выполненных ЧКВ, особенно учитывая использование непокрытых стентов) а также “слишком хорошей” ОМТ (использовались действительно наилучшие препараты, которые пациенты получали бесплатно и под тщательным контролем врачей). Кроме того, в исследованиях группы Cedars-Sinai были включены пациенты экспертного центра в области ядерной кардиологии, где интерпретация и принятие решений на основании данных ОЭКТ миокарда, очевидно, были более профессиональными и стандартизованными, чем в тех 50 центрах, что участвовали в исследовании COURAGE. Далее, в исследовании COURAGE рандомизацию проводили на основании данных КАГ (а не на основании наличия и площади преходящей ишемии), что заведомо способствовало направлению на реваскуляризацию пациентов с наличием более выраженного анатомического поражения КА. И в конечном итоге результаты исследования COURAGE, основанного по сути на “анатомическом” подходе, каким-то образом в течение нескольких лет стали основанием для критики “ишемического” подхода, который в данном исследовании вообще не изучался.

Все вышесказанное позволяет сделать следующий ключевой вывод: ишемический подход к ведению пациентов с КБС ставился под сомнение лишь по той причине, что само понятие “ишемия” в разных исследованиях определялось по-разному. Так, в исследовании COURAGE под ишемией понимали “наличие изменений на стресс-ЭКГ, значимых стенозов коронарных артерий и/или наличие стенокардии”. В исследованиях FAME и FAME-2 значение ФПК <0.80 также считали эквивалентом ишемии. Подобное определение ишемии было дано и в исследовании PROMISE, которое затем встречалось даже в метаанализах, например, в следующей формулировке: “из 5286 пациентов, ишемия миокарда была диагностирована у 4064 пациентов по данным стресс-ЭКГ, стресс-сцинтиграфии, стресс-ЭхоКГ или ФПК” [473]. Мы вновь подчеркиваем,

что ни один из этих признаков, кроме данных стресс-сцинтиграфии, не является в полной мере достоверным для наличия ишемии. В частности, изменения на стресс-ЭКГ и стресс-ЭхоКГ являются косвенными, поскольку ни нарушения электрических свойств, ни нарушения сократимости миокарда не соотносятся полностью с преходящими нарушениями клеточной перфузии. Болевой симптом в груди является еще менее достоверным признаком ишемии, поскольку относится к субъективным ощущениям, напрямую не отражающим объективные нарушения гемодинамических процессов. Наконец, параметры ФРК наиболее часто считают эквивалентом ишемии миокарда, что также ошибочно, поскольку измерением разницы давлений для оценки резерва кровотока пусть даже крупной, но лишь одной эпикардиальной артерии, невозможно оценить кровоснабжение клеток миокарда, которое происходит не из артерии непосредственно, а из сети капилляров, снабжаемых кровью в том числе из коллатералей и анастомозов из других бассейнов. В то время как именно улучшение перфузии кардиомиоцитов является основной задачей любого подхода к лечению ИБС, параметр ФРК по сути является не более чем суррогатом ишемии, который был предложен для решения конкретной частной задачи – оценить некоторые свойства выявленного стеноза эпикардиальной артерии как непосредственного объекта инвазивного вмешательства.

В дополнение к приведенным выше исследованиям, констатировавшим отсутствие согласования между степенью стеноза и ишемией, степенью стеноза и ФРК, следует подчеркнуть, что и между ФРК и миокардиальным резервом (определяемым с помощью ПЭТ) или ишемией также нет прямой связи, тем более в пограничных стенозах КА и при многососудистом поражении [474, 475]. Это легко объяснить исходя из основ физиологии кровообращения и клеточного обмена. Так, наличие преходящей ишемии и снижения миокардиального резерва при  $\text{ФРК} > 0.8$  во всех артериях будет иметь место у пациентов с различными вариантами нарушений микроциркуляции [476]. Обратная ситуация –  $\text{ФРК} < 0.8$  и отсутствие ишемии с сохраненным миокардиальным резервом также встречается очень часто и означает, что миокардиальный кровоток из капиллярной сети компенсируется через коллатерали и анастомозы, в обход “значимого” стеноза эпикардиальной КА [477]. Разумеется, в исследованиях, допускающих “загрязнение” понятия ишемии различными суррогатными признаками, не отражающими напрямую ее наличие и тяжесть, диагностическая ценность “ишемического” подхода в такой трактовке заведомо будет стремиться к нулю.

В то же время в исследованиях, где определение ишемии строго трактовалось как преходящий дефект перфузии по данным ОЭКТ или ПЭТ, получаемые результаты были более определенными и надежными. Так, исследование COURAGE Nuclear Substudy было реабилитировано после того, как его фактически повторила группа Nachamovitch et al. (2011) на большем материале и с наблюдением в течение 7 лет. Было включено 13 555 пациентов (из них 35% с установленной КБС, остальные – с предполагаемой), у которых тактика ведения определялась наличием и объемом ишемии и ПИКС по данным стресс-ОЭКТ (в том числе 65% с физической нагрузкой, 35% с аденозином). В результате было показано, что пациенты с достоверной ишемией миокарда ( $>10\%$ ) и отсутствием распространенного ПИКС имеют лучший прогноз при ранней инвазивной тактике лечения, а пациенты без значительной ишемии, а также пациенты с объемом ПИКС  $>10\%$  имели лучший прогноз на ОМТ [478]. Эти данные были вновь воспроизведены в недавнем исследовании, включавшем в качестве инвазивного вмешательства не только ЧКВ, но и КШ, а также ОМТ у 719 пациентов с значительным объемом ишемии по данным перфузионной ОЭКТ. Ранняя (в течение 3 месяцев после получения данных ОЭКТ) реваскуляризация снижала риск как смерти от любой причины (ОР 0.46, 95%

ДИ 0.30-0.46), так и от кардиальной смерти (ОР 0.54, 95% ДИ 0.29-0.99) [479]. Эта доказательная база была дополнена данными Датского регистра, включавшего 6-летнее наблюдение за 1327 пациентами с нормальными результатами перфузионной ОЭКТ и 278 пациентами с наличием стабильных дефектов перфузии. В первой группе реваскуляризация приводила к значительному увеличению частоты ССО и смерти (6.2% в год) против 1.9% на ОМТ, во второй – 9.1% и 6.7%, соответственно. В выводах Датского регистра подчеркивается, что нормальные результаты перфузионной ОЭКТ (отсутствие стабильных и преходящих дефектов перфузии) не только означают низкий риск ССО, но и предсказывают более высокую смертность у тех пациентов, которым все же выполнили ЧКВ, основываясь на наличии стенозов по данным КАГ [480]. Ишемический подход к определению тактики ведения пациентов с стабильной КБС был обоснован и в других исследованиях, включавших несколько тысяч пациентов, при этом была показана прогностическая роль данных перфузионной ОЭКТ, выполненной повторно после вмешательства для оценки площади остаточной ишемии, а также в более поздних сроках для выявления признаков отдаленного увеличения площади ишемии, что определяло целесообразность повторных вмешательств для улучшения прогноза [481, 482].



Рис. 194. Соотношение понятий FFR (фракционный резерв кровотока, ФРК) и CFR (резерв коронарного кровотока). Зона слева сверху (“выше среднего CFR”) включает пациентов без очаговой патологии, у которых показатель CFR превышает средние значения у молодых здоровых добровольцев. Серая зона справа отражает пациентов с микрососудистой стенокардией (МСС, см. раздел 6.5), у которых снижение коронарного резерва (на самом деле миокардиального резерва, MFR) имеет место при интактных эпикардиальных артериях. Квадранты “соответствия” (верхний правый и нижний левый) отражают, соответственно, варианты нормы ( $FFR > 0.8$  и  $CFR > 2$ ) и патологии ( $FFR < 0.8$  и  $CFR < 2$ ), когда данные FFR и CFR не противоречат друг другу. В последнем случае реваскуляризация у пациента обоснована. Квадрант “Несоответствие: очаговое > диффузное” отражает пациентов с значимым стенозом эпикардиальной артерии, но глобально сохранным резервом кровотока. Необходимость реваскуляризации у такого пациента должна быть тщательно взвешена. Наконец, квадрант “Несоответствие: диффузное > очаговое” отражает пациентов, которые по типу поражения сосудистого русла близки к МСС, но также имеют и гемодинамически незначимые ( $FFR > 0.8$ ) поражения эпикардиальных КА. Ниже пунктирной линии находятся пациенты с “синдромом обкрадывания” по оцениваемой КА (см. раздел 5.1.1.2) [476].

Остается невыясненным вопрос: чем можно объяснить негативные результаты реваскуляризации у пациентов без доказанной ишемии? Дело в том, что несмотря на высокую безопасность процедуры ЧКВ, ее осложнения все же нельзя сбрасывать со счетов. В 4-ом издании “универсального определения инфаркта миокарда” определяются ИМ категории 4а (непосредственно связанный с процедурой ЧКВ), 4б (связанный с тромбозом стента в различные сроки) и 4с (связанный с рестенозом стента в различные сроки) [483]. Распространенность таких событий составляет 7-18% и проявляется повышением уровней креатинкиназы-МВ и тропонина, что является проявлением некроза ткани миокарда и связано с ухудшением долгосрочного прогноза [484, 485]. Далее, несмотря на то что ЧКВ в целом должна уменьшать и в большинстве случаев действительно уменьшает площадь ишемии, в ряде случаев эффект от реваскуляризации оказывается неполным. Можно предположить, что у пациентов без доказанной ишемии любые последующие осложнения, как непосредственно связанные с ЧКВ, так и в той или иной мере опосредованные вмешательством, будут иметь более тяжелые последствия, чем у пациентов с наличием ишемии, поскольку в последнем случае ишемия способствует развитию коллатералей, имеющих защитную функцию.

Следует подчеркнуть, что описанная стратегия применима только к пациентам с предполагаемой или установленной КБС стабильного течения без крупного очагово-рубцового поражения и значительного снижения ФВ. Пациенты с ХСН ишемического генеза – это абсолютно другая категория пациентов, особенности их ведения в наиболее полной мере изучались в исследовании STICH, где в выборке из 601 пациента с КБС и выраженным снижением ФВ, у 487 (81%) были выявлены признаки наличия жизнеспособного миокарда, а у 114 (19%) – нет. Была отмечена значительная связь между объемом жизнеспособного миокарда и улучшением прогноза после вмешательства, но лишь в однофакторном анализе, но не в многофакторном [167]. Выводы аналитиков данного исследования были сформулированы следующим образом: в данной группе пациентов объем ишемии, являющейся в данном случае показателем наличия жизнеспособного миокарда, не определяет группы пациентов, у которых проведение КШ улучшит прогноз по сравнению с ОМТ. Другими словами, результат оценки жизнеспособности не должен быть единственным путеводителем при принятии решения о терапевтической стратегии [486]. Однако, во-первых, в этом исследовании под “ишемией” вновь подразумевали не только дефекты перфузии по данным стресс-ОЭКТ, но и наличие дисфункциональных сегментов по данным стресс-ЭхоКГ. Но на сей раз на ошибочное приписывание эквивалентности этих двух методов в оценке ишемии миокарда прямо указал R.J. Gibbons – соавтор ряда рекомендаций ACC/AHA по ведению пациентов с ИБС, опубликовав комментарии к результатам STICH [487]. Также он подчеркивает, что на результаты STICH повлиял более высокий риск проведения КШ у пациентов этой категории, и оценка преходящей ишемии необходима у пациентов в рамках индивидуального подхода, поскольку это помогает определить пациентов, которым можно выполнить КШ с меньшим риском осложнений операции [487]. В любом случае, результаты STICH не означают, что у этих пациентов проводить оценку объема преходящей ишемии не следует. Напротив, они указывают на то, что выявление у пациента жизнеспособного миокарда в принципе означает появления шанса на улучшение прогноза, и им следует воспользоваться – тем или другим способом.

### 6.3.4 Комплексный инструментальный подход к выбору тактики ведения и оценке прогноза у пациентов с стабильной ИБС

К настоящему времени можно констатировать, что решение о тактике ведения пациентов с предполагаемой/установленной ИБС вышло за рамки “анатомического”, “функционального” или “ишемического”-подхода, став, во-первых, более мультифакторным, во-вторых, в большей мере сконцентрированным не на решение сиюминутных задач, а на прогноз пациента, на предотвращение у него сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего ИМ. Известно, что большинство ИМ является следствием разрыва атеросклеротической бляшки и последующим тромбированием просвета КА. На первый взгляд кажется очевидным, что обструкция с большей вероятностью возникнет при наличии более выраженного стеноза КА. Однако с 1980-х годов известно, что большинство инфарктов миокарда возникают в зоне необструктивных поражений [488-490]. Причина этого противоречия в том, что выраженные стенозы приводят к хронической ишемии, которая сама по себе является стимулом для развития коллатералей, в свою очередь защищающих миокард в случае обструкции основной КА. Известно, что в случае возникновения ИМ у пациентов с повторными краткими эпизодами ишемии в анамнезе, его площадь оказывается меньше, чем у тех пациентов, у которых ИМ развился в отсутствие процессов ишемического прекондиционирования [491]. Кроме того, большую роль играет так называемое “бремя атеросклероза” (burden): у пациента с множественным необструктивным поражением коронарного русла возникновение ИМ статистически более вероятно, чем при наличии единичной, даже крупной, АСБ.

Таким образом, учитывая факторы, способствующие развитию ИМ, необходимо разделить их на те, что провоцируют разрыв АСБ, и на те, что отвечают за тромбообразование. Известны характеристики нестабильных АСБ, имеющих повышенный риск разрыва. В исследовании аутопсийного материала 295 пациентов, умерших в результате ВСС, проводилось сравнение структуры поврежденных АСБ, ставших причиной фатального ИМ, с другими АСБ, оставшихся неповрежденными. Признаком, наиболее тесно связанным с риском повреждения, оказалась толщина фиброзной покрышки <55мкм, на втором месте – повышенная плотность макрофагов и наличие крупного некротического ядра [492]. Однако несмотря на то, что большинство ИМ происходят в зоне нестабильных бляшек, само ее наличие не является строгим предиктором ИМ. В исследовании PROSPECT по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (“виртуальной гистологии”) было установлено, что из 595 выявленных АСБ с тонкой фиброзной покрышкой, только 6 напрямую отвечали за возникший ИМ [493]. Более того, было показано, что у 10% пациентов, умерших от внесердечных причин, по данным аутопсии обнаруживали разрывы АСБ, и в таком же проценте случаев разрывы АСБ обнаруживают по данным ангиоскопии у пациентов со стабильной ИБС [494, 495]. Это позволяет заключить, что разрыв АСБ – это довольно частое явление, которое, однако, само по себе редко приводит к клинически значимым последствиям. Намного чаще оно проявляется прогрессирующим, точечным ростом АСБ, в котором сменяются циклы повреждения и заживления [496]. Таким образом, нестабильная бляшка редко является непосредственной причиной ИМ, но является фактором дальнейшего развития атеросклеротического процесса.

Далее, обратим внимание на факторы тромбообразования, возникающие при разрыве АСБ. В большинстве случаев микротромбы, возникающие при повреждении АСБ, проходят стадию заживления и оказываются в составе бляшки, покрываясь новой фиброзной капсулой. Но по мере увеличения АСБ и преобладания в ней воспалительных и некротических процессов, каждое последующее тромбообразование становится более распространенным и менее стабильным. Нельзя недооценивать роль общего протромботического статуса организма, возникающего не только на фоне постоянных



негативных факторов (курение, метаболический синдром, артериальная гипертония), но зависящего от таких переменных, как стресс, питание, состояние экологии, прием препаратов [497]. Поэтому попытка стратификации риска ССО на основании какого-либо одного фактора из всего их множества, по-видимому, обречена на провал.

Более рациональным подходом представляется оценка риска ССО у пациента на основе комплекса клиничко-диагностических данных, и последующая таргетная интенсивная терапия, направленная в наибольшей мере на снижение уязвимости пациента к острому коронарному событию, на снижение вероятности такого события, которое складывается из общего “бремени” нестабильных АСБ и факторов, увеличивающих склонность к тромбообразованию. Такой подход предполагает использование всего доступного комплекса методов неинвазивной визуализации. Даже такая простая методика, как оценка коронарного кальция с помощью КТ позволяет провести предварительную стратификацию риска [498]. Далее, более продвинутые методы исследования помогают уточнить риск ССО и помочь с определением тактики ведения пациента. Например, КТ-ангиография предоставляет детальную информацию об общем объеме атеросклеротического поражения [499]. Большее внедрение в клинику получает ПЭТ с различными РФП, позволяющими визуализировать несколько аспектов патофизиологии ИБС. В частности, перфузионно-метаболическая ПЭТ (с  $^{13}\text{NH}_3$ / $^{82}\text{Rb}$  и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ) является золотым стандартом в оценке жизнеспособности миокарда, поскольку охватывает два наиболее ранних этапа ишемического каскада [163]. В отличие от ОЭКТ, перфузионная ПЭТ позволяет получать количественные показатели миокардиального кровотока и резерва. Возвращаясь к разделению понятий ИБС и КБС, только ПЭТ способна диагностировать варианты ИБС без патологии эпикардиальных артерий (то есть без КБС), поскольку позволяет измерить количественно уровень непосредственной перфузии кардиомиоцитов. Не лишним будет вновь подчеркнуть, что это ключевое отличие радионуклидных методов от так называемых “перфузионных” протоколов КТ и МРТ, которые не располагают контрастными агентами, проникающими в клетку. Кроме того, ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ или  $^{18}\text{NaF}$  – это перспективный метод визуализации признаков нестабильности АСБ [500]. Объединив эти два подхода в рамках технологии ПЭТ/КТ, мы получаем действительно мощный и универсальный инструмент для оценки состояния кардиологических пациентов высокого риска, у которых агрессивная медикаментозная терапия способна предотвратить ИМ [501].

Что же касается оценки ишемии миокарда – даже в наиболее скептических оценках признается, что она является прогностическим фактором как минимум в роли индикатора атеросклеротического бремени коронарных артерий [452]. Однако с высоты имеющейся доказательной базы, оценка ишемии с помощью радионуклидных методов (ОЭКТ и ПЭТ) является краеугольным камнем диагностики и оценки прогноза ИБС на всех этапах и во всех проявлениях этого заболевания. При предполагаемой КБС у пациентов промежуточного претестового риска оценка преходящей ишемии необходима для отбора пациентов для проведения КАГ, и в частности, для обоснования отказа от КАГ для тех пациентов, которым она действительно не требуется. Этот подход резко снижает число КАГ, выявивших интактные артерии (то есть, по сути, выполненных зря), что имеет существенный экономический эффект. Характер преходящей ишемии (очаговая или диффузная) еще до направления на КАГ позволяет дифференцировать КБС от микрососудистой ИБС. Далее, согласно текущим рекомендациям ESC по стабильной КБС (хроническим коронарным синдромам, 2019) и реваскуляризации (2018), если речь не идет о значимом стенозе ствола ЛКА, то показанием к ЧКВ является наличие преходящей ишемии объемом >10% от ЛЖ [82, 89]. Уравнивание диагностической ценности стресс-ОЭКТ с такими методами, как стресс-ЭхоКГ и стресс-МРТ в вопросе оценки перфузии и ишемии миокарда является некорректным и вводит в заблуждение прежде всего кардиологов и пациентов.

Наличие и объем преходящей ишемии по данным стресс-ОЭКТ определяет не только целесообразность, но и объем вмешательств, а ее локализация помогает определить последовательность манипуляций, поскольку определяет симптом-связанную коронарную артерию, причем эти данные могут быть дополнены измерением ФРК. В случае отсутствия данных за наличие преходящей ишемии, оптимальной тактикой ведения является ОМТ, в то время как реваскуляризация у таких пациентов не должна проводиться, так как это ухудшает прогноз. В дальнейшем стресс-ОЭКТ оказывается полезной для оценки эффектов вмешательства и/или медикаментозной терапии, поскольку определяет объем остаточной ишемии. При хронической ИБС и риске исхода в ХСН оценка ишемии позволяет оценить прогноз ССО и, вероятно, изменить терапию, рассмотреть варианты КШ или аневризмэктомии (у пациентов с крупным трансмуральным ПИКС). Наконец, у пациентов с ХСН ОЭКТ в покое является воспроизводимым методом оценки сократимости и жизнеспособности миокарда, определения наличия гибернированного миокарда [77].

**Исследование ISCHEMIA.** Следует отметить, что за рубежом продолжаются крупные исследования, посвященные выяснению оптимального диагностического алгоритма у пациентов с различными формами ИБС. В 2010 году стартовало многоцентровое исследование RESCUE, посвященное сравнению двух подходов к диагностической визуализации: КТА (анатомический подход) и ОЭКТ (перфузионный подход) для определения частоты ССО и смерти. Планировался набор 4300 пациентов из 80 центров с предполагаемой или установленной КБС, однако к 2014 году трудности с набором пациентов привели к его приостановке и раннему началу анализа результатов на группе в 1050 пациентов [502]. Это не единичный случай, когда в многоцентровых исследованиях не удается найти компромисс между убедительным дизайном (с рандомизацией и контролем) и этическими аспектами (формирование групп с определенными терапевтическими подходами не по результатам клинического и инструментального обследования, а случайным образом).

Имелись опасения, что аналогичная судьба постигнет и другое масштабное исследование со схожими задачами и методами – ISCHEMIA, в котором по мере набора пациентов, которое также происходило медленнее, чем планировалось, к тому же значительно усложнился дизайн. Однако в середине 2018 года появились данные о его обосновании и итоговом протоколе – в исследование удалось включить 5179 пациентов из 320 учреждений 37 стран [503]. Пациенты были случайным образом распределены в одну из двух схем лечения. Первая схема включала инвазивную стратегию: выполнение КАГ и, при возможности, реваскуляризации (ЧКВ или КШ), с параллельной оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) (n=2588). Вторая схема включала только ОМТ, при этом оставалась резервная возможность проведения КАГ и/или реваскуляризации на случай очевидной неэффективности ОМТ (n=2591). Средний возраст пациентов составил 64 [58-70] лет, превалировал мужской пол (77.4%). 35.4% пациентов не предъявляли жалоб на боли в груди в течение 4 недель до включения в исследование, у 44.3% приступы возникали несколько раз в месяц, у 20.3% – ежедневно/еженедельно. В исследование не включали пациентов с известным стенозом ствола ЛКА >50% (в группе консервативной терапии проводилась МСКТ-ангиография, результаты которой врачам-исследователям и пациентам не сообщались), с тяжелой стенокардией, с ФВ ЛЖ < 35%, ХСН III-IV ФК, ОКС в течение 2 мес., ЧКВ или АКШ в течение года до включения, СКФ < 30 мл/мин. Среди 8518 исходно включенных пациентов, 1350 были исключены по причине отсутствия значимой ишемии по данным нагрузочных исследований, 1218 – по причине отсутствия обструктивной КБС, 434 – по причине выявления незащищенного поражения ствола ЛКА (в любом случае требовавшего вмешательства).

По итогам наблюдения в течение 3,2 лет частота комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, необходимость кардиореанимации, завершившейся успешно, госпитализация в связи с нестабильной стенокардией или ХСН) составила 13,3% в группе КАГ/Реваск.+ОМТ и 15,5% – в группе ОМТ (ОР 0,93; 95% ДИ: 0,80-1,08;  $p=0,34$ ). Частота основных вторичных конечных точек также достоверно между группами не различалась: СС-смерть + ИМ – 11,7% vs 13,9% ( $p=0,21$ ), смерть от всех причин – 6,5% vs 6,4% ( $p=0,67$ ), ИМ – 8,9% vs 10,1%. Анализ подгрупп не выявил каких-либо категорий пациентов, у которых инвазивная стратегия давала бы преимущества. Было отмечено, что у пациентов группы ОМТ частота ССО была меньше в первые 2 года наблюдения, а у пациентов группы КАГ/Реваск.+ОМТ – в последние 2 года. Это было связано с более высокой частотой осложнений в первые 6 месяцев после ЧКВ/КШ, что было отнесено к осложнениям самого вмешательства. Эти осложнения, тем не менее, были расценены как менее опасные по сравнению с осложнениями, возникающими спонтанно, вне зависимости от какого-либо вмешательства. Кроме того, в дальнейшем кривые выживаемости разошлись, что предполагает необходимость дальнейшего наблюдения для выявления более достоверных различий между группами. Также было отмечено, что качество жизни в группе КАГ/Реваск.+ОМТ улучшилось только у 66% пациентов с исходно выраженной стенокардией, и не улучшилось у исходно бессимптомных пациентов [504].

Таким образом, несмотря на тщательный дизайн, учет ограничений предыдущих работ и высокую мощность, исследование ISCHEMIA мало что добавило к имеющимся знаниям о тактике ведения пациентов с стабильной ИБС. Оно подтвердило, что у бессимптомных пациентов нет необходимости в реваскуляризации, как с точки зрения прогноза, так и с точки зрения улучшения качества жизни. У пациентов с стенокардией наиболее эффективным и безопасным оказался подход, основанный на медикаментозной терапии и изменении образа жизни, с рассмотрением возможности реваскуляризации только при неэффективности этих мер. Исследование ISCHEMIA в очередной раз подтвердило необходимость более тщательно отбирать пациентов со стабильной ИБС для инвазивного лечения, принимая во внимание тяжесть стенокардии и возможности антиангинальной терапии.

У исследования ISCHEMIA есть и другие основания для критики. В качестве его отличительной особенности было заявлено включение пациентов с патологическим результатом нагрузочной пробы и “доказанной умеренной или выраженной ишемией”, то есть с достаточно тяжелым предполагаемым состоянием коронарного русла, что должно было помочь в обосновании необходимости реваскуляризации. Однако, как и в случае с исследованием COURAGE, в дизайне ISCHEMIA также не было уделено внимание корректному определению ишемии миокарда – методом перфузионной ОЭКТ ее определяли лишь у 45,1% пациентов, в то время как 20,9% пациентов была выполнена стресс-ЭхоКГ, 3,7% – стресс-МРТ, а у 30,3% была выполнена лишь стресс-ЭКГ без визуализации. Итоговые результаты были объединены с градацией тяжести выявленной ишемии на “тяжелую”, “умеренную”, “начальную” и «отсутствующую». Две последних категории были исключены из исследования [505]. Следует предположить, что это смешение результатов нескольких методов с различной фактической эффективностью выявления ишемии могло стать причиной искажения результатов всего исследования. В свое время суб-анализ COURAGE Nuclear Substudy пролил свет на причины обескураживающих результатов исследования COURAGE. Остается надеяться, что аналогичный суб-анализ исследования ISCHEMIA, с участием только тех пациентов, которые включались или исключались из протокола на основании радионуклидной оценки ишемии, также будет выполнен и опубликован.

### 6.4 Варианты стабильных и преходящих нарушений перфузии при различных стадиях ИБС и результатах нагрузочных проб

#### 6.4.1 Семиотика нарушений перфузии при ИБС

Как уже упоминалось выше, семиотика нарушений перфузии при ИБС представлена различными сочетаниями стабильных и преходящих (стресс-индуцированных) нарушений перфузии, имеющих очаговый (дефект) или диффузный характер. Наиболее часто у пациентов с предполагаемой ИБС или установленной ИБС до выполнения коронарного вмешательства встречаются несколько вариантов патологического процесса:

1. Наличие стабильных дефектов перфузии в покое, без значимого увеличения их площади или глубины после нагрузки (рис. 195А). Реваскуляризация при такой картине, как правило, не показана.
2. Отсутствие дефектов перфузии в покое и появление их при нагрузке, обозначаемой как преходящая ишемия. На рис. 195Б приведен пример выявления ишемии в пределах бассейна одной коронарной артерии (передней нисходящей). Как правило, такая картина является не только основанием для выполнения реваскуляризации, но и способом навигации для ангиохирурга, указывающим на симптом-связанную артерию.
3. Наличие дефектов перфузии в покое и их расширение/углубление после нагрузочной пробы, обозначаемой как пери- и интрафокальная ишемия. На рис. 195В приведен пример такой ишемии в бассейне одной артерии (ПНА), на рис. 195Г – в бассейнах двух артерий (ПНА и ПКА). Обе эти ситуации требуют реваскуляризации, поскольку размер очагово-рубцового поражения невелик, преходящая ишемия здесь фактически является эквивалентом “жизнеспособного миокарда”, объем которого значительно превышает порог SD% в 10%. Это означает, что за этот миокард имеет смысл бороться, и вмешательство принесет значимый положительный эффект как на текущее клиническое состояние пациента, так и на прогноз. При других соотношениях размеров стабильных и преходящих нарушений перфузии решение о реваскуляризации может быть не таким однозначным.

Как уже указывалось выше (см. раздел 5.1.4.4) локализация преходящей ишемии по данным ОЭКТ позволяет предположить соответствующий бассейн КА. Предлагаемая нами семиотика соответствий локализации ишемии и бассейнов основных КА отражена на рис. 196. Нарушения перфузии миокарда могут сопровождаться разнообразными формами ухудшения сократимости и изменения геометрии ЛЖ (см. раздел 5.1.5.4). Следует подчеркнуть, что предположения о поражении той или иной КА следует отражать в заключении радионуклидного исследования с осторожностью, поскольку на это соответствие в значительной мере влияет тип (правый, левый, сбалансированный) и индивидуальная вариабельность коронарного кровоснабжения.

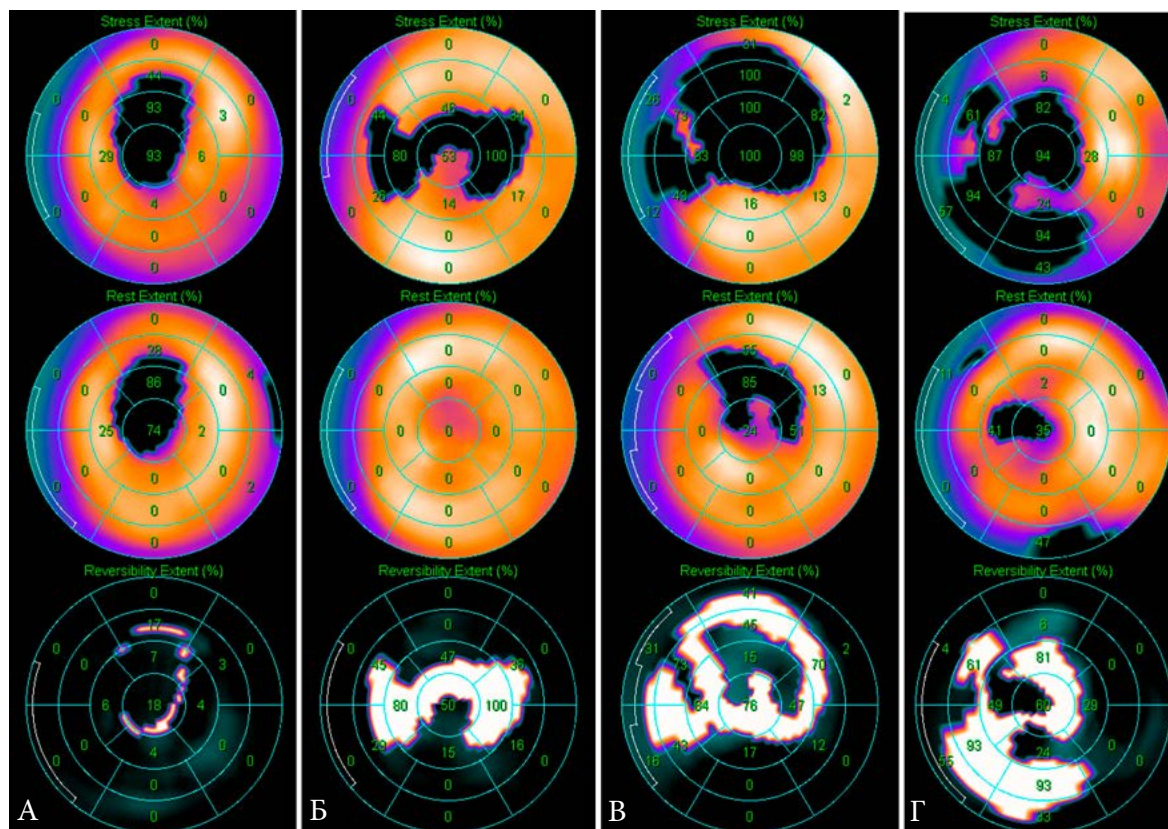


Рис. 195. Некоторые наиболее распространенные результаты перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентов с ИБС в кардиологической практике.

А. Визуализируется стабильный дефект перфузии передне-верхушечной локализации. SRS=6, SSS=10, SDS=4, Rest Extent=16%, Stress Extent=20%, Reversibility Extent=4%, SD%=6. Максимальное sd очага в покое – 8, после нагрузки – 9. Заключение: трансмуральное очагово-рубцовое повреждение миокарда передне-верхушечной локализации, площадью  $\approx 15\%$  от площади ЛЖ. Признаки начальной (недостовверной) дальнейшей интрафокальной преходящей ишемии миокарда.

Б. При исследовании в покое достоверных дефектов перфузии не отмечается, после нагрузки – появление преходящего дефекта перфузии. SRS=0, SSS=14, SDS=14, Rest Extent=0%, Stress Extent=22%, Reversibility Extent=26%, SD%=21. Заключение: признаков очагово-рубцового повреждения миокарда ЛЖ не выявлено. Распространенная преходящая ишемия миокарда верхушечно-перегородочной и верхушечно-перегородочной локализации (вероятно, бассейн ПНА).

В. При исследовании в покое – достоверный дефект перфузии. после нагрузки – его углубление и расширение. SRS=8, SSS=26, SDS=14, Rest Extent=14%, Stress Extent=43%, Reversibility Extent=34%, SD%=21. Максимальное sd очага в покое – 3.7. Заключение: интрамуральное очагово-рубцовое повреждение миокарда ЛЖ передне-верхушечной локализации. Распространенная перифокальная преходящая ишемия миокарда ЛЖ (вероятно, бассейн ПНА).

Г. При исследовании в покое – достоверные дефекты перфузии верхушечной и базальной нижней локализации. После нагрузки – их углубление и расширение. SRS=8, SSS=24, SDS=16, Rest Extent=9%, Stress Extent=37%, Reversibility Extent=33%, SD%=24. Максимальное sd очагов в покое – 2.9. Заключение: интрамуральное мелкоочагово-рубцовое повреждение миокарда ЛЖ верхушечной и базальной нижней локализации. Распространенная пери- и интра-фокальная преходящая ишемия миокарда ЛЖ (вероятно, бассейны ПНА и ПКА).



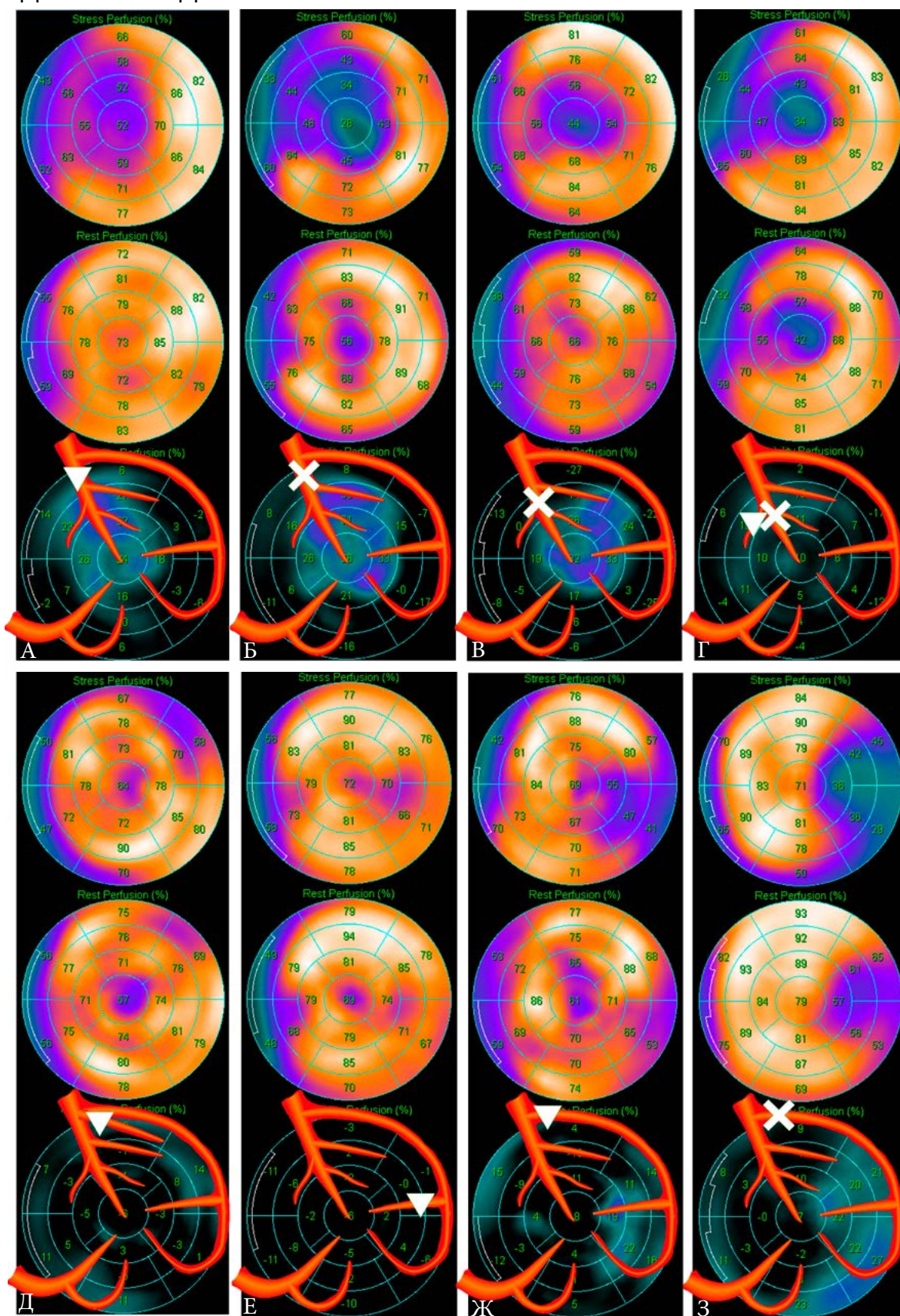
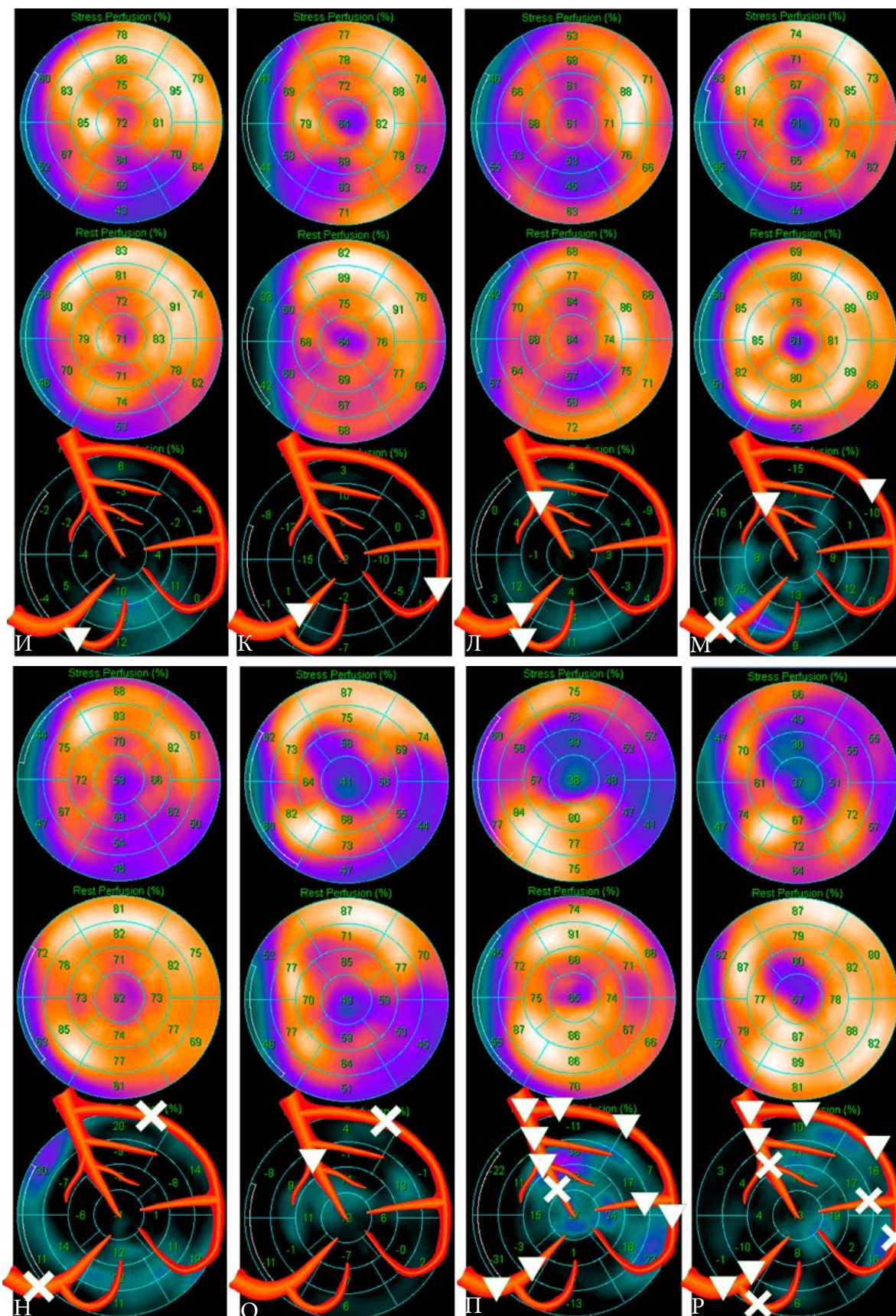


Рис. 196. Типичная локализация преходящей ишемии миокарда у пациентов с подтвержденными данными о различных значимых повреждениях коронарных артерий по данным инвазивной КАГ. Условные обозначения:  $\nabla$  – выраженный стеноз,  $\times$  – окклюзия КА. А. ПНА (проксимальный стеноз 90%). Б. ПНА (окклюзия в проксимальной части). В. ПНА (окклюзия в средней трети). Г. ПНА (окклюзия в средней трети, стеноз 90% крупной септальной ветви). Д. ИМА (субтотальный стеноз). Е. АТК (стеноз 80%). Ж. ОА (субтотальный стеноз в проксимальной части). З. ОА (хроническая окклюзия). И. ЗБВ ПКА (правый тип коронарного кровоснабжения, рестеноз стента). К. ЗНА ПКА, ЗБВ ОА (сбалансированный тип, субтотальные стенозы).





Л. ЗБВ ПКА (рестеноз стента), ЗНА ПКА (субтотальный стеноз), ПНА (стеноз 75% в средней трети), правый тип. М. ПКА (окклюзия), ОА (стеноз 70%), ПНА (80% в средней трети), левый тип. Н. ПКА (окклюзия), ОА (окклюзия), сбалансированный тип. О. ПНА (субтотальный стеноз после отхождения ДА), ОА (окклюзия), левый тип. П. Многососудистое поражение: ствол ЛКА (субтотальный стеноз), ПНА (субтотальный стеноз в проксимальном сегменте, стеноз 75% в среднем сегменте, далее окклюзия), ОА (субтотальный стеноз в проксимальном сегменте, 70% стеноз в среднем сегменте, далее субтотальный стеноз), АТК (субтотальный стеноз), ПКА (стеноз 80% в среднем сегменте), ЗНА (субтотальный стеноз). Р. Тяжелое многососудистое поражение с множественными стенозами и окклюзиями практически всех КА (см. рис. 225)

Основной перечень клинических ситуаций, требующих проведения перфузионной сцинтиграфии и ОЭКТ миокарда, приведен в разделе 4.1.2. В него включены следующие показания:

- предполагаемая ИБС у пациентов промежуточного претестового риска для отбора на коронарографию
- диагностированная ИБС для определения объема и площади ишемии перед плановым ЧКВ, оценка эффекта выполненного ЧКВ и/или назначенной ОМТ
- хроническая ИБС для оценки прогноза и стратификации риска ССО
- другие клинические ситуации, рассматриваемые в соответствующих разделах, посвященных ОКС, микрососудистому поражению, кардиоонкологии, кардиомиопатиям, ХСН, системным заболеваниям с вовлечением миокарда.

### 6.4.2 Перфузионная ОЭКТ миокарда у пациентов с предполагаемой или недавно установленной ИБС до выполнения коронарного вмешательства

В данной главе рассматриваются случаи выявления стабильных и преходящих нарушений перфузии миокарда у пациентов без установленной ранее сердечно-сосудистой патологии. Как правило, такие пациенты обращаются к кардиологу в связи с впервые возникшими симптомами – стенокардией или ее эквивалентами (дискомфортом в области грудной клетки, одышкой при физической нагрузке). Согласно современным рекомендациям, алгоритм обследования таких пациентов включает клиническую оценку симптомов, анамнеза и факторов риска, анализ данных ЭКГ и ЭхоКГ в покое, после чего определяется претестовая вероятность ишемической болезни сердца. У пациентов с промежуточной претестовой вероятностью ИБС рекомендуется проведение нагрузочных проб с визуализацией, в том числе перфузионной стресс-ОЭКТ миокарда [4]. Направление на стресс-визуализацию также оформляется пациентам без установленной ИБС, которым планируется внесердечное хирургическое вмешательство с потенциально высоким риском осложнений [506]. Это необходимо для минимизации вероятности серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы во время проведения операции, связанных с повышением АД и ЧСС, а также в связи с действием наркоза. В большинстве случаев у таких пациентов отмечается либо нормальный результат перфузионного исследования, что исключает необходимость выполнения КАГ, либо различные варианты нарушений перфузии миокарда, которые предполагают либо назначение медикаментозной терапии с дальнейшим рассмотрением инвазивного вмешательства, либо рассмотрение тактики первичного вмешательства в плановом порядке. Однако в ряде случаев у пациентов без установленной ИБС в отсутствие выраженной клинической картины неожиданно выявляются тяжелые нарушения перфузии миокарда, требующие срочного вмешательства.

#### **Клинический пример 6.4.2.1. “Случайное выявление многососудистого поражения КА”.**

Пациент Ш., 67 лет, основной диагноз – злокачественное образование левой щеки. Жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы нечеткие: на одышку при физической нагрузке. К кардиологу никогда не обращался. Перед планируемым оперативным вмешательством по поводу основного заболевания, пациент был консультирован кардиологом. По результатам клинического обследования и оценки факторов риска кардиолог направил пациента на перфузионную сцинтиграфию (ОЭКТ) миокарда в покое и после нагрузочной пробы на предмет исклю-



чения скрытой ишемии миокарда. Непосредственной целью исследования была не диагностика ИБС, а оценка потенциального риска неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы во время операции. Результат нагрузочной пробы представлен на рис. 197, данные перфузионной ОЭКТ миокарда – на рис. 198.



Рис. 197. Результат пробы с физической нагрузкой у пациента Ш. А. Исходная ЭКГ, ЧСС=60/мин, регистрируется депрессия сегмента ST в отведениях I, II, aVF, V4-V6 максимально до 1.1 мм. Б. На максимуме нагрузки (75W) и в период восстановления – горизонтальная депрессия сегмента ST в отведениях I, II, aVF, V4-V6 максимально до 2.3 мм. Характерных жалоб пациент не предъявлял. Проба интерпретирована как сомнительная.

Несмотря на отсутствие явных жалоб и сомнительный результат нагрузочной пробы, результаты ОЭКТ указывают на высокую вероятность наличия перфузионно-значимого поражения коронарных артерий, а именно, судя по локализации переходящей ишемии – ствола левой коронарной артерии. Пациент был направлен на коронароангиографию, которая выявила многососудистое поражение КА (рис. 199).

Выявление тяжелого многососудистом поражения коронарных артерий у пациента без документированного кардиологического анамнеза и активных жалоб стало неожиданностью. Планируемая операция по основному заболеванию отошла на второй план на фоне более срочной необходимости реваскуляризации миокарда по жизненным показаниям. При этом проведение ангиопластики со стентированием здесь является неоптимальным решением, как с точки зрения прогноза, так и с точки зрения риска осложнений во время вмешательства. Пациенту рекомендовано проведение операции коронарного шунтирования, от которой, однако, пациент категорически отказался. Но учитывая доказательства наличия выраженной переходящей ишемии по данным ОЭКТ, отказ от какого-либо вмешательства сопряжен с ухудшением прогноза, в том числе с высоким риском развития фатального инфаркта миокарда.

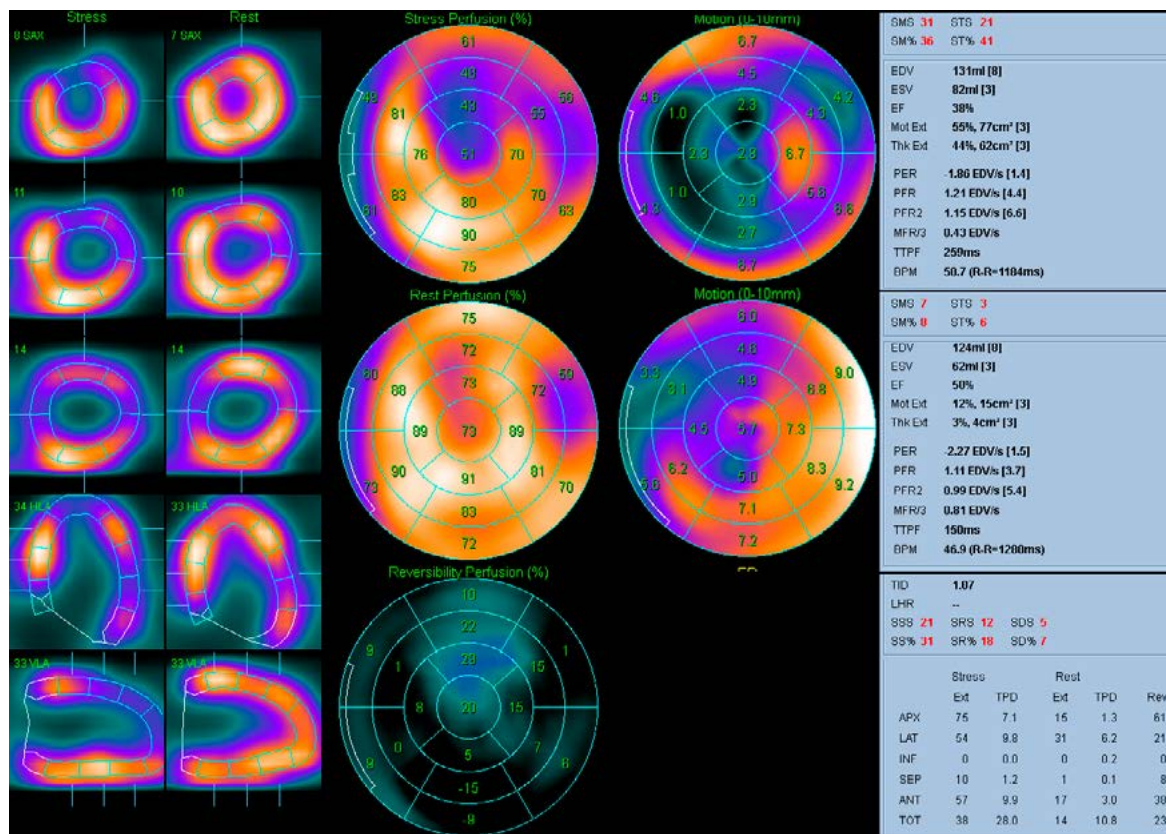


Рис. 198. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента Ш.: в покое – мелкоочаговый нетрансмуральный ПИКС боковой локализации площадью 5% от площади ЛЖ, гипокинез передней стенки ЛЖ, КДО 124 мл, ФВ=50% (нижняя граница нормы). При сопоставлении данных ОЭКТ в покое и после нагрузочной пробы – выраженная переходящая ишемия миокарда передне-верхушечной локализации, а также боковой локализации (вокруг зоны ПИКС), общей площадью 23% от площади ЛЖ, падение ФВ до 38%.

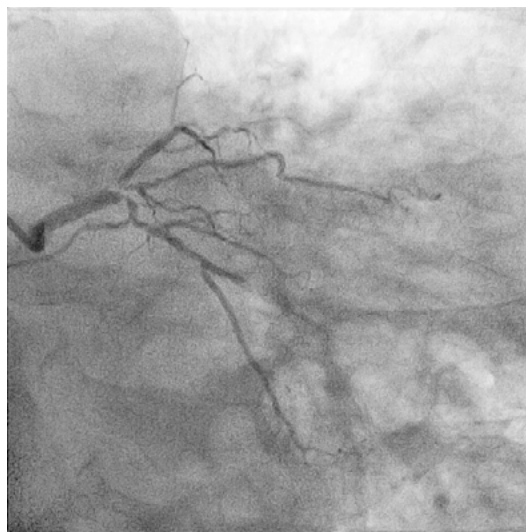


Рис. 199. Данные КАГ у пациента Ш.: выявлен субтотальный стеноз ствола ЛКА в терминальном отделе, субтотальный стеноз устья передней нисходящей артерии (ПНА), далее окклюзирована, постокклюзионный отдел заполняется по внутри- и межсистемным коллатералям. Огибающая артерия (ОА): в устье стенозирована на 80%. Артерия тупого края (АТК) в средней трети стенозирована на 70%, интермедиарная артерия в устье субтотально стенозирована.

Таким образом, было принято вынужденное решение о проведении ангиопластики со стентированием в качестве паллиативной терапии. В ходе операции



выполнена дилатация в месте окклюзии дистального сегмента ПНА, установлен стент в месте стеноза от устья ствола ЛКА с переходом в проксимальный сегмент ПНА, выполнена ангиопластика 1-ой ДА, ряд дилатаций на всем протяжении АТК, дилатация устья ИМА и ствола ЛКА баллонными катетерами. Далее выполнено kissing-баллонирование устья ПНА и ОА баллонными катетерами, установлен второй стент в ствол ЛКА с переходом на проксимальный сегмент ПНА. Операция прошла без осложнений. В послеоперационном периоде на фоне гипотензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии состояние больного стабилизировалось: ангинозные приступы не рецидивировали, отмечает увеличение толерантности к физической нагрузке, стабилизировалось артериальное давление.

На 4-ый день послеоперационного периода выполнена повторная ОЭКТ миокарда с нагрузочной пробой (рис. 200). Через полтора года было выполнено контрольное исследование, не выявившее существенной отрицательной динамики (рис. 201).

Данный клинический случай является показательным в нескольких аспектах. Во-первых, он является эталонным в плане диагностического алгоритма у пациента с предполагаемой ИБС. Нагрузочная проба с визуализацией позволила установить наличие преходящей ишемии – основного субстрата ИБС, обосновать направление пациента на КАГ и на дальнейшее выполнение реваскуляризации миокарда. Повторное выполнение перфузионной ОЭКТ после вмешательства позволило оценить у пациента эффективность выполненной операции, констатировать не только улучшение прогноза ССО, но и обосновать возможность выполнения в дальнейшем операции по основному заболеванию. Контрольное исследование через полтора года также не выявило существенной отрицательной динамики. Во-вторых, данный случай является демонстрацией критического поражения коронарного русла, которое не вызывало значимых клинических симптомов. Фактически, у пациента имела так называемая безболевая ишемия миокарда, при которой прогноз не лучше, чем при ишемии, проявляющейся характерными симптомами. Хроническая ишемия у данного пациента уже привела к формированию интрамурального ПИКС боковой стенки ЛЖ, и вероятность повторного серьезного сердечно-сосудистого осложнения (в том числе фатального) у него была крайне высокой. Реваскуляризация коронарных артерий была необходима пациенту по жизненным показаниям. Однако выявлено это было практически случайно, поскольку на перфузионную ОЭКТ он был направлен по поводу совершенно другого заболевания, не связанного с сердечно-сосудистой системой.

*NB! Следует констатировать, что недостаточная выявляемость пациентов, которым срочно требуется реваскуляризация миокарда для предотвращения сердечных осложнений и смерти, является значимой проблемой отечественной кардиологии. Ее необходимо решать в том числе более глубоким внедрением в повседневную практику неинвазивных визуализирующих методик, в том числе перфузионной ОЭКТ миокарда.*

Мы подчеркиваем необходимость выполнения нагрузочной пробы с обязательной визуализацией миокарда, особенно у пациентов промежуточной и высокой ПТВ ИБС. Это обусловлено тем, что в нашей ежедневной практике регулярно встречаются случаи ложноотрицательных и ложноположительных результатов субмаксимальной стресс-ЭКГ без визуализации, даже выполненной со всей тщательностью (см. раздел 5.1.1.1, рис. 74, 86). Частота таких событий, выявленная при анализе собственных данных пациентов с предполагаемой или установленной ИБС, направленных на нагрузочную пробу (n=140), приведена на рис. 202.

# ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

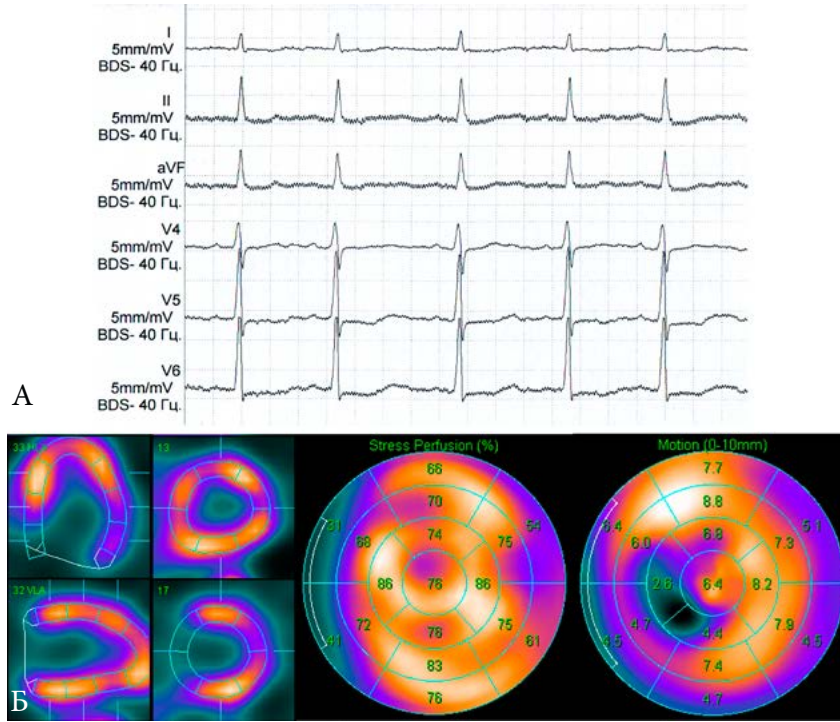


Рис. 200. Результат стресс-ОЭКТ у пациента III. на 4 сутки после ЧКВ. А. Результат пробы с физической нагрузкой: толерантность к физической нагрузке увеличилась, максимальная мощность нагрузки 100 Вт, проба не доведена до диагностических критериев (субмаксимальная ЧСС не достигнута по причине усталости пациента). На высоте нагрузочной пробы ишемических изменений на ЭКГ не выявлено. Б. При сопоставлении данных ОЭКТ с результатами предоперационного исследования в покое – значительное уменьшение зоны переходящей ишемии. Констатируется минимальное расширение зоны стойкого нарушения перфузии, которое могло быть вызвано инвазивным вмешательством. Отмечается неравномерность перфузии передней стенки, что может быть следствием поражения более мелких ветвей коронарного русла. Данные С-ОЭКТ – КДО 118 мл, КСО 63 мл, ФВ=47%. В целом динамика картины перфузии и сократимости миокарда интерпретирована как отчетливо положительная.

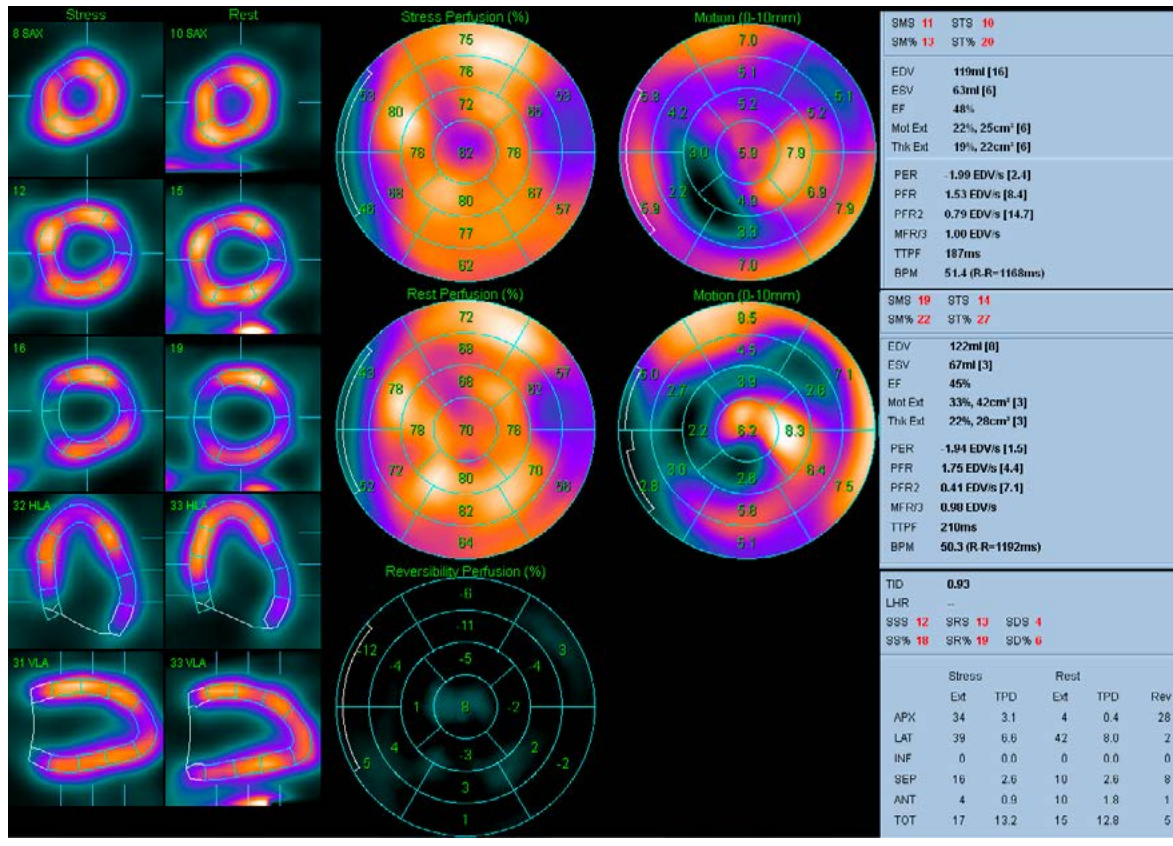


Рис. 201. Результаты контрольного исследования перфузии миокарда у пациента Ш. через 18 месяцев после вмешательства. Нагрузочная проба вновь незавершенная, прекращена из-за усталости пациента при мощности 100 Вт и ЧСС 113/мин. По данным ОЭКТ отмечается дальнейшее, но незначительное расширение зоны интрамурального ПИКС (площадь оценивается в 12%), без признаков преходящей ишемии. КДО 122 мл, КСО 67 мл, ФВ=45%. По сравнению с предыдущими данными – без существенной отрицательной динамики, пациенту рекомендовано наблюдение.

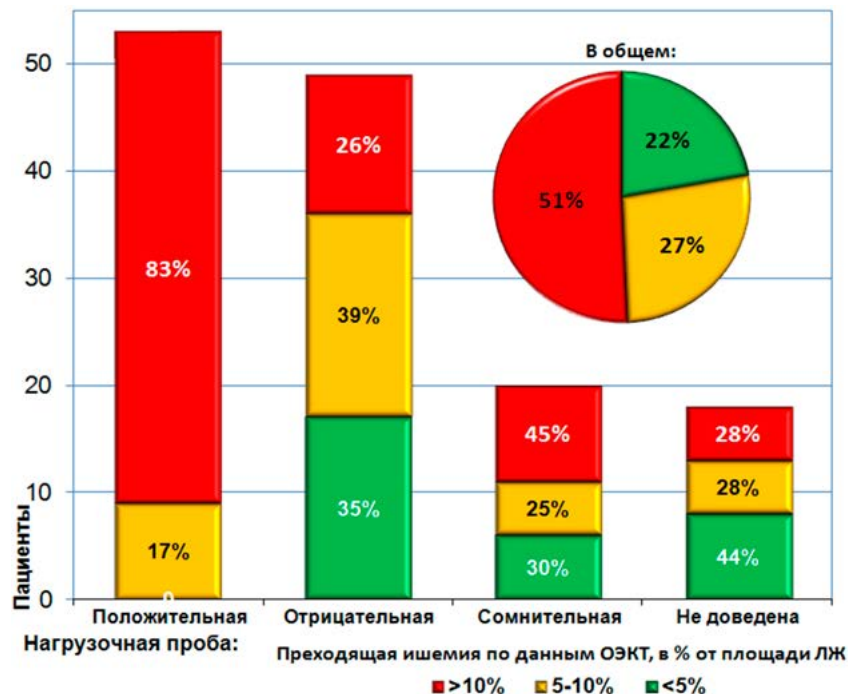


Рис. 202. Частота выявления преходящей ишемии миокарда по данным ОЭКТ – в целом и в зависимости от результатов нагрузочной пробы. Достоверная преходящая ишемия миокарда выявляется у 26% с отрицательным, у 45% с сомнительным результатом нагрузочной пробы, у 28% – при нагрузочной пробе, не доведенной до диагностических критериев (у части остальных пациентов, очевидно, площадь ишемии была недооценена).

Обращает на себя внимание, что при положительной нагрузочной пробе по данным стресс-ЭКГ, при ОЭКТ у больных ИБС в 100% случаев выявляется преходящая ишемия миокарда, в то время как при отрицательной пробе стресс-ЭКГ отсутствие признаков ишемии отмечается лишь в 35% случаев. При этом следует подчеркнуть, что не всегда преходящая ишемия миокарда интерпретировалась как достоверная – это зависело от ее площади, характера (очаговая или диффузная), связи с уже имеющимися дефектами перфузии (свежая или перифокальная).

Пациенты, включенные в данное исследование, были частью последовательной когорты, у которых мы также ретроспективно изучали их диагностический алгоритм. Выяснилось, что частота направления пациентов с ИБС на нагрузочную пробу в целом не была стопроцентной, и зависела от клинической симптоматики (рис. 203).

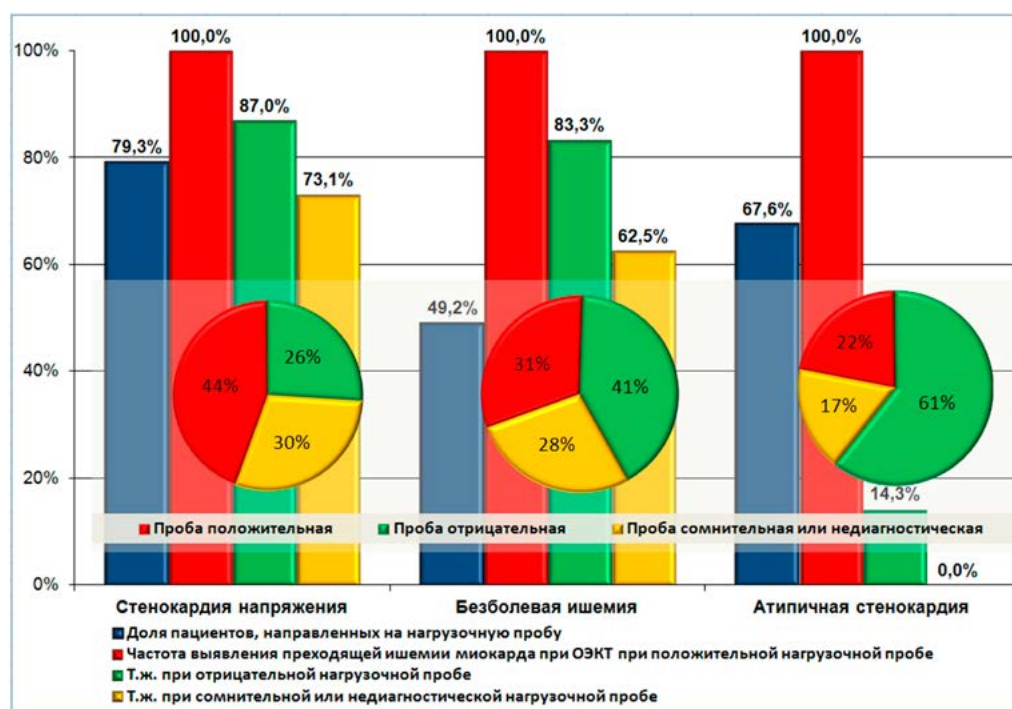


Рис. 203. Сопоставление частоты выявления преходящей ишемии по данным ОЭКТ при разных результатах нагрузочных проб, частоты их выполнения и распределений их результатов в группах больных с различными симптомами ИБС.

Пациенты с классической стенокардией напряжения (группа I) направлялись на нагрузочную пробу в 79.3% случаев, при этом преходящая ишемия миокарда (достоверная или недостоверная) выявлялась в большинстве случаев при любом результате нагрузочной пробы. Пациентов с безболевогой ишемией (группа II) направляли на нагрузочную пробу значительно реже, однако при этом распределение частот выявления преходящей ишемии миокарда у этих пациентов было близким к значениям в группе I. У пациентов с атипичными симптомами (группа III) нагрузочную пробу проводили чаще, чем в группе II, но преходящая ишемия миокарда у них выявлялась лишь при положительном результате пробы. Остальные пациенты (без выявленной ишемии), описывавшие такие симптомы, как нехватку воздуха, дискомфорт за грудиной, сердцебиение, одышку при нагрузке (чаще это были женщины), как правило, достигали критериев отрицательной пробы. Во всех трех группах пациентов был отмечен высокий процент сомнительных и недиагностических результатов проб, однако даже при таких результатах преходящую ишемию миокарда выявляли довольно часто.

*NB! Отказ от проведения нагрузочной пробы у пациента с ИБС без явных клинических симптомов может повлечь за собой недооценку ишемии миокарда. У пациентов с недиагностическими и сомнительными результатами ВЭМ степень ишемии миокарда по данным ОЭКТ также может недооцениваться. Проведение нагрузочной пробы с ОЭКТ у пациентов с атипичной стенокардией оказывается полезным в установлении ее причины [132, 507].*

Похожая картина была получена при группировке этой же выборки пациентов по количеству пораженных сосудов. Как правило, отрицательный результат нагрузочной пробы и отсутствие преходящей ишемии по данным ОЭКТ предсказывали, что по данным КАГ будут выявлены интактные или малоизмененные КА, однако в этом случае ОЭКТ позволяла выявлять случаи ИБС, не связанные со стенозами КА.



Ожидаемым результатом явилась невысокая частота направления на НП пациентов с трехсосудистым поражением, поскольку в этой группе наибольшая вероятность недиагностической пробы, и, как следствие, недооценки проходящей ишемии миокарда по данным ОЭКТ (рис. 204).

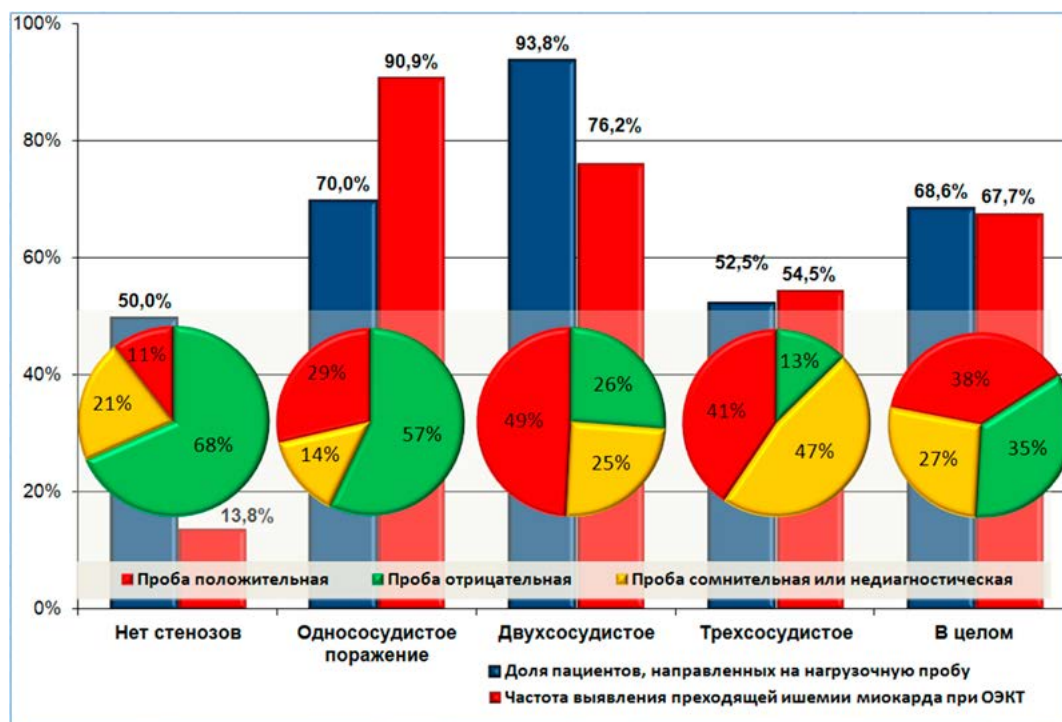


Рис. 204. Сопоставление частоты выявления преходящей ишемии по данным ОЭКТ, частоты выполнения нагрузочных проб и распределений их результатов в группах пациентов ИБС с различной тяжестью поражения КА.

С учетом результатов этих исследований, особое внимание должно быть уделено молодым пациентам без коронарного анамнеза, но с наличием факторов риска, особенно в случае появления клинических симптомов, которые, к сожалению, часто игнорируются в силу молодого возраста самим пациентом и врачами первичного звена.

#### Клинический пример 6.4.2.2. “Случайное выявление ИБС в молодом возрасте”

В качестве характерного примера приводим случай молодого (36 лет) пациента Р., без отягощенного наследственного анамнеза, без АГ, без ожирения, без ГХС. На фоне полного благополучия пациент перенес Q-образующий ОИМ, который был купирован при срочной госпитализации медикаментозно без выполнения экстренной ЧКВ. Через 3 месяца после данного эпизода пациент в плановом порядке обследовался в НМИЦ кардиологии: ОХС-3.62 ммоль/л, по данным ЭКГ и МРТ с контрастированием – признаки нетрансмурального передне-верхушечного ПИКС, нарушений сократимости по данным ЭхоКГ не выявлено. Тредмил-тест: проба отрицательная, ТФН высокая. По результатам обследования необходимость коронарографии не была обоснована. Однако по данным перфузионной ОЭКТ миокарда на фоне неравномерности перфузии миокарда в покое с признаками нераспространенного ПИКС передней локализации отмечается ухудшение перфузии после нагрузочной пробы: выраженная ишемия миокарда, предположительно в бассейнах двух КА (ПНА и ПКА) (рис. 205).





Рис. 205. Данные ОЭКТ и КАГ пациента Р. – полярные карты ОЭКТ, перфузия и сократимость ЛЖ после стресс-теста и при исследовании в покое, карта транзиторных дефектов перфузии (преходящей ишемии), карты локальной сократимости. В покое: неравномерная перфузия миокарда, нельзя исключить наличие мелкоочагового повреждения миокарда передней локализации. После нагрузочной пробы – появление достоверных зон проходящей ишемии верхушечной и перегородочной локализации. Интенсивное относительное включение РФП в боковую стенку (косвенный признак гипертрофии левого желудочка). SRS=10, SSS=22, SDS=12, Rest Extent=10%, Stress Extent=34%, Reversibility Extent=23%, SD%=18. Максимальное sd очага в покое – 2.4. Заключение: признаки мелкоочагового фиброза миокарда. Выраженная проходящая ишемия миокарда, вероятно, двухсосудистое поражение коронарных артерий (ПНА и ПКА). По данным КАГ – значимые стенозы ПНА и ПКА.

Эти данные стали основанием для выполнения КАГ, по данным которой у пациента было диагностировано критическое двухсосудистое поражение КА: стеноз ПНА 80% в проксимальном сегменте с заполнением по коллатералям, стенозы ПКА в проксимальном сегменте до 70% (рис. 205). Пациенту по обоснованным показаниям было установлено два стента, при этом необходимость данного вмешательства была установлена только по данным перфузионной ОЭКТ миокарда.

Если ложноотрицательная ЭКГ-проба, как демонстрируется выше, свойственна молодым пациентам с высокой ТФН, то ложноположительная, как правило, свойственна женщинам, в особенности при наличии определенного психосоматического статуса, эмоциональной лабильности, при наличии сопутствующих заболеваний (ТИА в анамнезе, ревматоидный артрит), а также при различных вариантах патологии микроциркуляторного русла (см. раздел 6.5). Известны работы, указывающие на то, что отсутствие преходящей ишемии по данным ОЭКТ исключает наличие ИБС даже при получении положительного результата стресс-ЭКГ [508]. Наши наблюдения подтверждают эти выводы.

### Клинический пример 6.4.2.3. “Ложные результаты нагрузочных проб”

В качестве примера ложноположительной нагрузочной пробы с АТФ рассмотрим данные пациентки Л. 68 лет с жалобами на одышку при физической нагрузке, проходящую в покое без приема нитроглицерина. 2 года был установлен стент в ПКА, на текущий момент по данным КАГ – стеноз 50% в средней трети ПНА, 60% в проксимальной трети ОА, перфузионная ОЭКТ с фармакологической нагрузкой (натрия АТФ) выполнялась для оценки перфузионной значимости данных стенозов. Результат нагрузочной пробы приведен на рис. 206. Отсутствие преходящей ишемии миокарда по данным ОЭКТ означает отсутствие необходимости повторной реваскуляризации, несмотря на положительный результат ЭКГ-пробы.

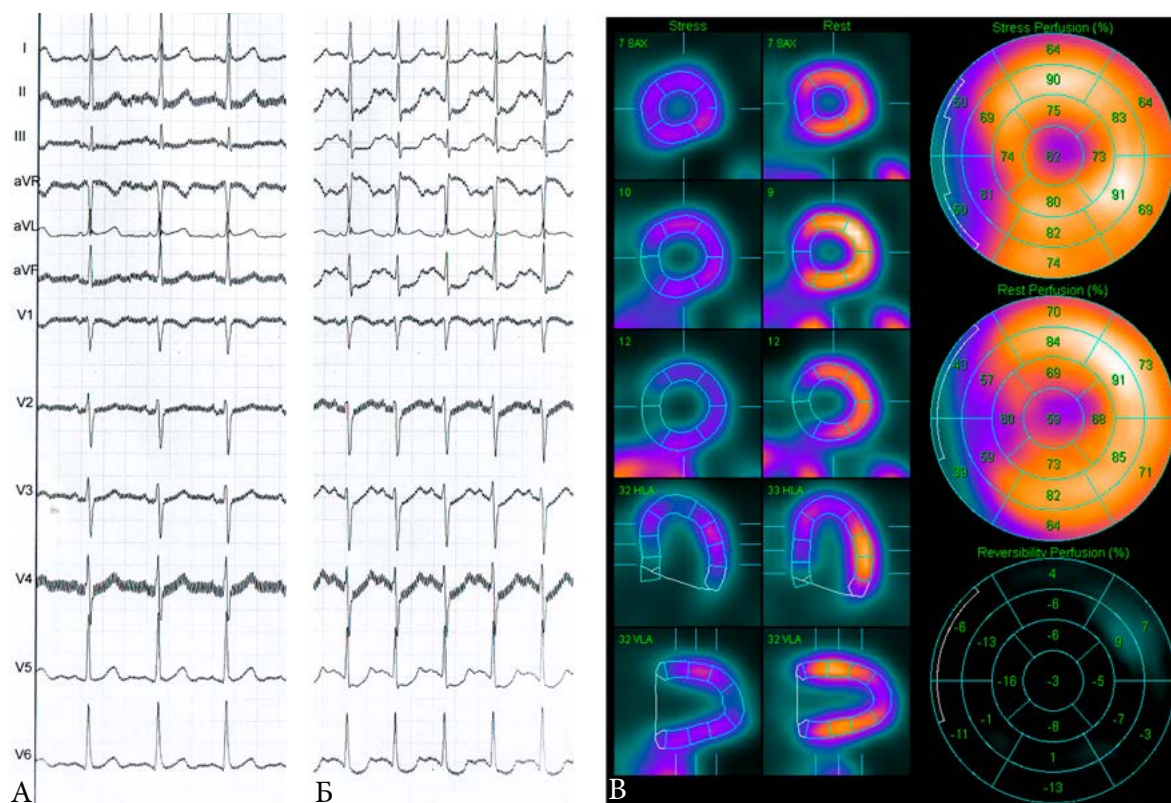


Рис. 206. Положительный результат нагрузочной пробы с АТФ при отсутствии преходящей ишемии миокарда по данным ОЭКТ у пациентки 68 лет. А. Исходная ЭКГ, ЧСС 98/мин. Б. ЭКГ на фоне выполнения пробы в полном объеме (введение натрия АТФ в дозе 140 мкг/кг за 6 минут). На ЭКГ горизонтальная депрессия ST(T) >1мм в отведениях II, III, aVF, V5-V6, не сопровождаемая ангинозной симптоматикой. ЭКГ восстановилась к 3 минуте отдыха. В. По данным перфузионной ОЭКТ – распределение РПП практически равномерное, с зоной апикального утончения (вариант нормы), стабильных и преходящих дефектов перфузии, нарушений сократимости не выявлено. Комментарий по результату исследования: проба с АТФ расценена как ложноположительная, пациентке не показано проведение инвазивной КАГ.



Данный пример также является показательным в плане различий между физической нагрузочной пробой и, в частности, пробой с АТФ. По нашему опыту, при пробе с АТФ намного реже удается увидеть яркие ишемические изменения на ЭКГ, однако при этом собственно информативность диагностики преходящей ишемии по данным ОЭКТ не уступает таковой при физической нагрузке. Вероятно, это частично может быть связано с тем, что при выполнении пробы с АТФ реже достигается высокая ЧСС, что препятствует влиянию нарушений кровотока на электрофизиологию сердца. Как было показано выше, редкий положительный результат пробы с АТФ оказался ложноположительным.

С другой стороны, в нашей практике нередко случаи выявления критического поражения коронарного русла у пациентов, которые по данным нагрузочной стресс-ЭКГ и оценки клинического состояния не вызывали особых беспокойств. Так, пациент К., исходно направленный на внесердечное хирургическое вмешательство (протезирование тазобедренного сустава), имел жалобы лишь на одышку при ускоренной ходьбе. Нагрузочная проба с АТФ была интерпретирована как сомнительная, при этом по данным ОЭКТ ишемия визуализировалась более чем убедительно (рис. 207).

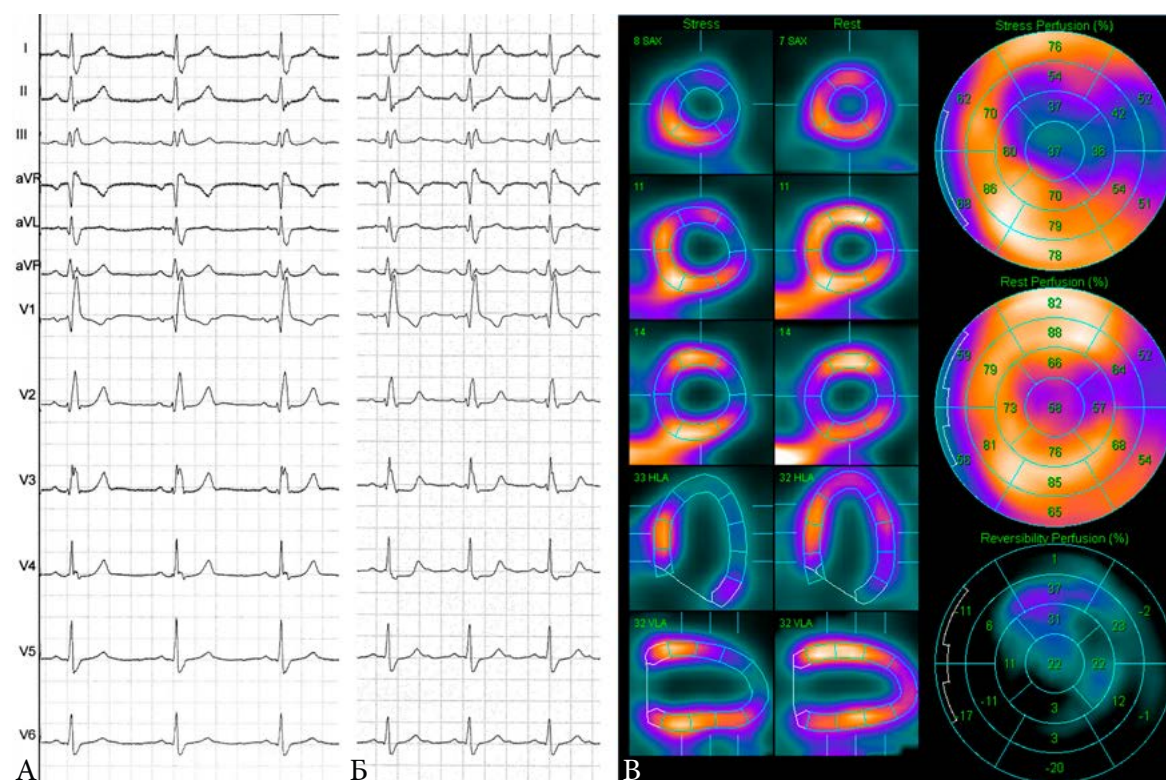
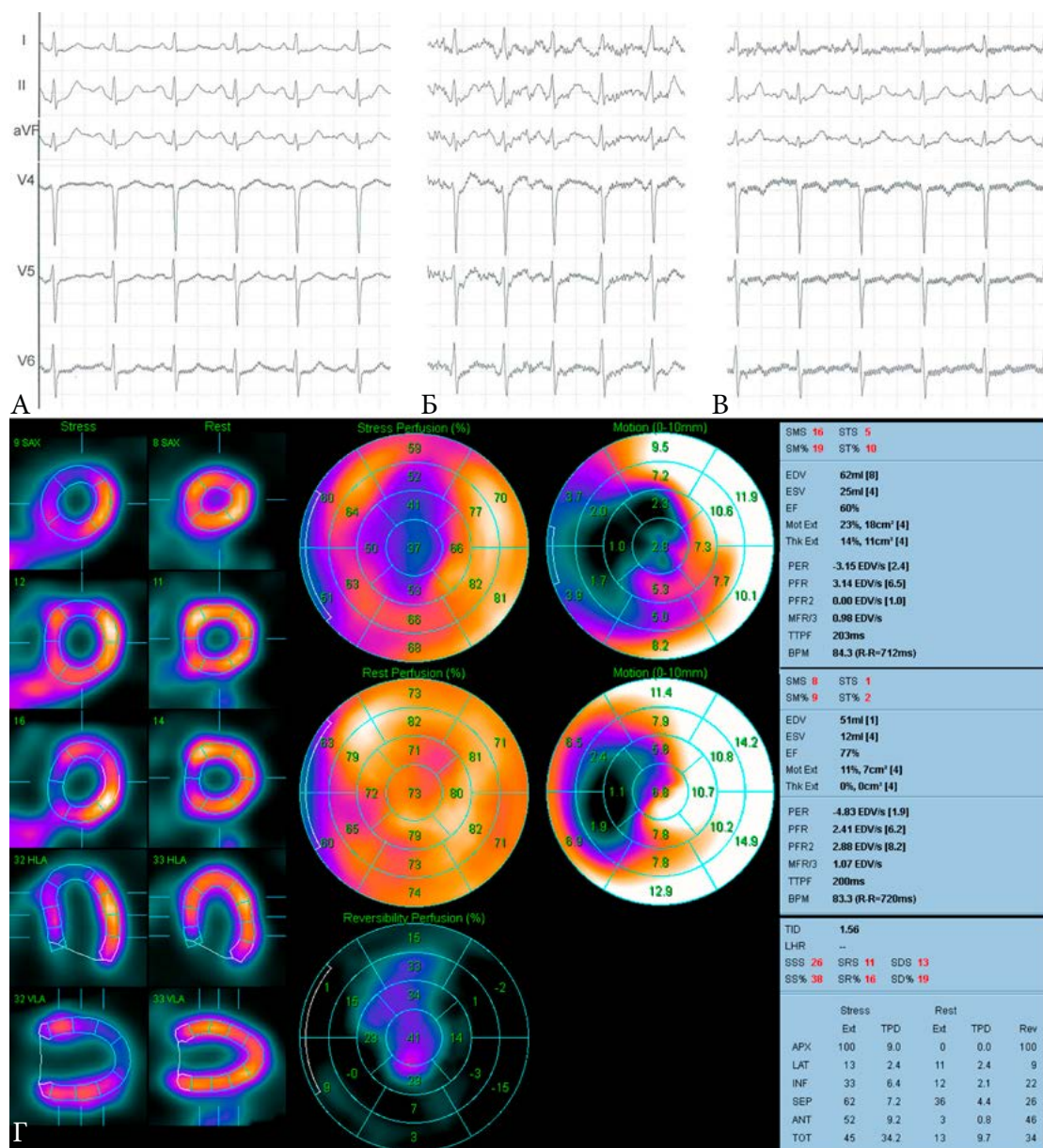


Рис. 207. Выраженная преходящая ишемия миокарда (по данным срочно выполненной КАГ – критический стеноз ствола ЛКА), выявленная при сомнительном результате пробы с АТФ у пациента 67 лет с жалобами на одышку при ускоренной ходьбе. А. Исходная ЭКГ, ЧСС 62/мин, полная БПНПГ. Б. ЭКГ на фоне выполнения пробы в полном объеме (введение натрия АТФ в дозе 140 мкг/кг за 6 минут). На ЭКГ горизонтальная депрессия ST(T) на 1.5 мм в отведении V4, сопровождаемая чувством дискомфорта за грудиной. ЭКГ восстановилась к 2 минуте отдыха. В. По данным перфузионной ОЭКТ – признаки интрамурального ПИКС боковой локализации, распространенная преходящая ишемия миокарда, вероятно, с вовлечением ствола ЛКА. Комментарий по результату исследования: проба с АТФ расценена как сомнительная, однако результаты ОЭКТ миокарда требуют выполнения КАГ и реваскуляризации по жизненным показаниям, т.к. предполагается критическое поражение ствола ЛКА или ПНА+ОА.

*NB! Несмотря на то, что проба с физической нагрузкой остается методом выбора у всех пациентов, которые способны ее выполнить, проба с вазодилататорами на практике оказывается более щадящей для пациента. Вероятно, внедрение на российский рынок селективных вазодилататоров (в частности, регаденозона), позволит более гибко подходить к выбору оптимальной нагрузочной пробы у конкретного пациента.*

Еще более яркая картина несоответствия данных стресс-ЭКГ и ОЭКТ наблюдалась у пациентки С. 65 лет с жалобами на “боль в левой лопатке при подъеме по лестнице”. По этому поводу пациентка неоднократно выполняла нагрузочные тесты на ВЭМ или тредмиле, всякий раз результат был либо отрицательным, либо выявлялись начальные признаки ишемии, которые в сумме с невыраженными клиническими проявлениями были недостаточными для обоснования проведения инвазивной КАГ. Проведенная нами стресс-ЭКГ на велоэргометре также показала отрицательный результат, однако по данным перфузионной ОЭКТ была выявлена преходящая ишемия площадью не менее 30%, сопровождавшаяся не только падением ФВ, но и выраженной транзиторной ишемической дилатацией (рис. 208).



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Рис. 208. Выраженная преходящая ишемия миокарда, выявленная при отрицательном результате ВЭМ-пробы у пациентки 65 лет. А. Исходная ЭКГ, ЧСС 112/мин на фоне блокады правой ветви ЛНПП. Б. ЭКГ на высоте нагрузки (75 Вт, ЧСС 136/мин) – смещения ST(T) не отмечается, жалоб нет. В. ЭКГ на 2 минуте восстановления, отсроченных изменений не выявляется, ЧСС 112/мин. Проба отрицательная. Г. По данным перфузионной ОЭКТ – распространенная (30%) преходящая ишемия миокарда, вероятно, с вовлечением проксимального отдела ПНА, выраженная транзиторная ишемическая дилатация (TID=1.56) Комментарий по результату исследования: ВЭМ-проба расценена как отрицательная, однако результаты ОЭКТ миокарда требуют выполнения КАГ и реваскуляризации.

*NB! Результат нагрузочной ЭКГ без визуализации в ряде случаев может оказаться как ложноположительным, так и ложноотрицательным. В рекомендациях ESC 2019 по хроническим коронарным синдромам, в сравнении с предыдущей версией, класс стресс-ЭКГ в качестве метода выявления или исключения КБС понижен до IIb, и рекомендуется лишь в тех случаях, когда проведение визуализации недоступно.*

### Клинический пример 6.4.2.4. “Реверсия крупноочагового стабильного дефекта перфузии”

Известно, что стабильный очаговый дефект перфузии, проявляющийся на сцинтиграммах в покое и после нагрузочной пробы, как правило считается зоной ПИКС или фиброза миокарда вследствие любых причин, и такой дефект считается необратимым. В такой интерпретации есть некоторые нюансы. С одной стороны, нередки случаи улучшения перфузии миокарда после нагрузочной пробы (см. рис. 87, 143). С другой стороны, расширение имеющегося дефекта перфузии на постнагрузочных сцинтиграммах трактуется как перифокальная ишемия в зоне уже имеющегося ПИКС (см. рис. 195). Именно по этим причинам площадь предполагаемого очагово-рубцового повреждения миокарда должна оцениваться только при совместном анализе данных в покое и после нагрузочной пробы.

И все же даже такой подход не гарантирует точной диагностики наличия мелкоочагово-рубцовых повреждений, поскольку в результате успешной реваскуляризации возможно исчезновение имеющегося дефекта перфузии даже при исследовании в покое (см. рис. 263, 216). Логично, что “исчезновение” очаговых дефектов перфузии в покое все же имеет некие разумные границы. Вряд ли возможно восстановить кровоток в зоне распространенного крупноочагово-рубцового повреждения, которое отчетливо проявляется как крупный дефект при перфузионной ОЭКТ миокарда и характеризуется выраженным снижением функции ЛЖ.

Однако пример на рис. 209 представляет собой именно такой случай. Пациент 62 лет был направлен в амбулаторном порядке на перфузионную ОЭКТ миокарда в связи с жалобами на эпизоды жжения за грудиной длительностью до 5-7 мин, как в покое, так и при физической нагрузке, купирующиеся изокет-спреем, а также на общую слабость. Предварительно имелись данные стресс-ЭхоКГ – проба положительная. Данные перфузионной ОЭКТ в покое указывают на крупноочагово-рубцовое интрамуральное повреждение нижней стенки ЛЖ. ВЭМ-проба положительная, отмечается преходящая ишемия передне-верхушечной и перегородочной локализации (соответствует бассейну ПНА, рис. 209А). По этому поводу пациенту рекомендовано проведение КАГ, от которой пациент отказался.

Через месяц у пациента возникает новый приступ жгучих загрудинных болей, он поступает в НМИЦ кардиологии с предварительным диагнозом “нестабильная стенокардия”. В тот же день выполняется КАГ, по данным которой выявлен субтотальный стеноз в средней трети ПНА, ПКА – 30% в проксимальном сегменте, 50% в среднем сегменте. Установлен стент в ПНА, данные ФРК после стентирования ПНА – 0.91, в ПКА – 0.83. Через неделю выполняется повторная ОЭКТ миокарда, в покое дефектов перфузии не обнаружено. ВЭМ-проба вновь положительная, по данным ОЭКТ после нагрузки вновь отмечается выраженное снижение перфузии нижней стенки (бассейн ПКА), которое, с учетом нормальной картины в покое, трактуется уже как преходящая ишемия миокарда площадью до 40% (рис. 209Б).



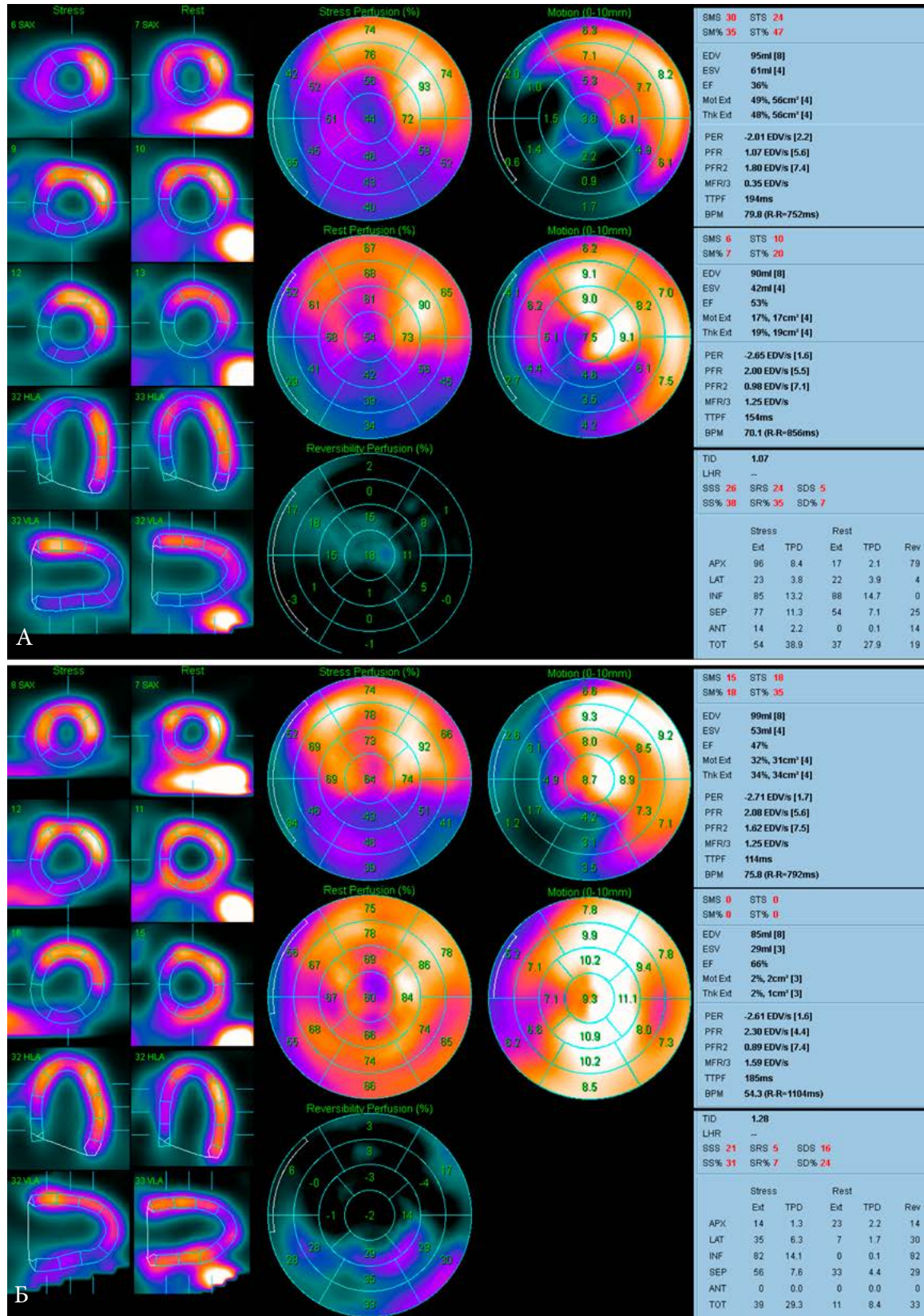


Рис. 209. Данные С-ОЭКТ миокарда пациента 62 лет с нестабильной стенокардией. А. Первое исследование (амбулаторно). Признаки обширного ПИКС нижней локализации (SRS=24), нагрузочная проба положительная, переходящая ишемия миокарда передне-верхушечно-перегородочной локализации (RevExtent 19%). В покое КДО 90 мл, КСО 42 мл, ФВ 53%. После нагрузки: КДО 95 мл, КСО 61 мл, ФВ 36%. Б. Второе исследование (стационарно, после стентирования ПНА). Признаков крупноочагово-рубцового повреждения миокарда ЛЖ не выявлено (SRS=5), нагрузочная проба положительная, переходящая ишемия миокарда всей нижней стенки (RevExtent 40%), без признаков ишемии в бассейне ПНА. В покое КДО 85 мл, КСО 29 мл, ФВ 66%. После нагрузки: КДО 99 мл, КСО 53 мл, ФВ 47%, TID=1.28.

По-видимому, такое “исчезновение” крупноочагового дефекта перфузии, который в любой другой ситуации интерпретировался бы как распространенный интрамуральный ПИКС, может иметь всего две причины – тромбоз ПКА с спонтанной реперфузией или же вазоспазм ПКА. Обе из этих ситуаций в большинстве случаев приводят к формированию ПИКС, в первом случае это классический вариант ОИМ с подъемом сегмента ST, во втором – более редкий вариант “инфаркта при чистых сосудах” (MINOCA). Несмотря на то, что вазоспазм КА, как правило, имеет системный характер и затрагивает на одну, а все три КА (см. раздел 6.5, рис. 237), основной гипотезой в данном случае послужил именно вазоспазм. Аргументом такого диагноза послужило отсутствие гемодинамически значимого стеноза ПКА (подтвержденное данными ФРК), а также выраженный эффект от приема нитратов. Положительным моментом для данного пациента оказалось хоть и запоздалое, но все же выполненное стентирование ПНА (показания к которому были установлены по данным ОЭКТ еще месяц назад), а также то счастливое обстоятельство, что множественные эпизоды обширной ишемии миокарда нижней стенки ЛЖ в результате вазоспазма ПКА не привели у него к формированию крупноочагово-рубцового повреждения. Негативным моментом у данного пациента является низкая вероятность решения проблемы путем вмешательства на ПКА. В итоге пациент был выписан на постоянной терапии антагонистами кальция и нитратами пролонгированного действия, целью которой является предупреждение новых эпизодов вазоспазма и ангинозных приступов.

В этой истории болезни остается еще несколько вопросов. При первом исследовании крупный дефект перфузии, обусловленный, как мы решили предполагать, вазоспазмом, визуализировался и на этапе в покое. В таком случае, почему у пациента при этом не отмечалось характерного для него ангинозного приступа? Кроме того, почему у пациента, склонного к вазоспазмам КА, этого не произошло при КАГ, когда вазоспазмы возникают довольно часто при введении проводника и контрастного препарата, даже у пациентов, не склонных к ним? На эти вопросы, по-видимому, можно дать ответы лишь при наблюдении за пациентом и оценкой его состояния в динамике. Что же касается сугубо радиологической точки зрения, то этот пример является яркой демонстрацией того, что даже крупные дефекты перфузии, визуализируемые при ОЭКТ миокарда в покое, могут в редчайших случаях оказаться обратимыми (при этом подчеркнем, что данный пример действительно является казуистикой).

### **Клинический пример 6.4.2.5. “Диагностика ИБС у пациента с декстрокардией”.**

В заключение данной главы приведем казуистический пример диагностики и последующей реваскуляризации у пациента Д. 64 лет с декстрокардией, транспозицией органов и типичной клиникой стенокардии. С точки зрения диагностики ИБС случай не представлял сложностей – сомнительный результат нагрузочной пробы (рис. 210А) и выраженная преходящая ишемия по данным ОЭКТ (рис. 211) стали основанием для направления на КАГ. Обращаем внимание лишь на технические аспекты выполнения исследования у данного пациента. При проведении нагрузочной пробы электроды ЭКГ в 12 отведениях накладывались зеркально. Аналогичным образом устанавливались электроды ЭКГ для синхронизированного ОЭКТ-исследования: LA – на правое плечо, RA – на левое плечо, LL – на правый бок. Проведение перфузионной ОЭКТ миокарда у этого пациента потребовало изменения стандартного протокола записи (см. рис. 48) – из исходного положения детекторы были направлены по часовой стрелке (рис. 210Б). При обработке полученных проекций, томосцинтиграммы по горизонтальной длинной оси (HLA) и полярные карты оказываются зеркально отраженными по горизонтали, т.е. боковая и перегородочная стенка ЛЖ меняются местами (рис. 211).



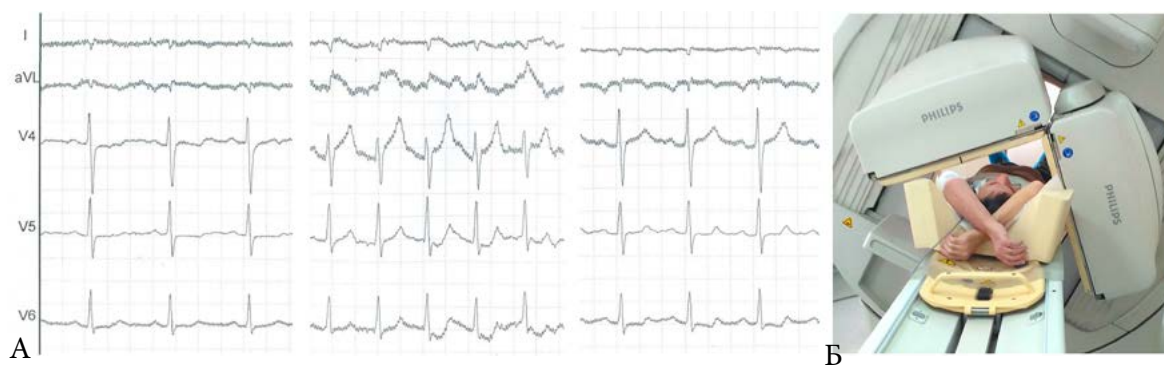


Рис. 210. А. Данные стресс-ЭКГ (исходно, на высоте нагрузки и на 3 минуте восстановления) у пациента Д. с декстрокардией и зеркальной установкой электродов. На высоте нагрузки (100 Вт) отмечались боли в области сердца сжимающего характера без значимого смещения сегмента ST(T). Б. Процесс записи ОЭКТ-данных при вращении гентри по часовой стрелке.

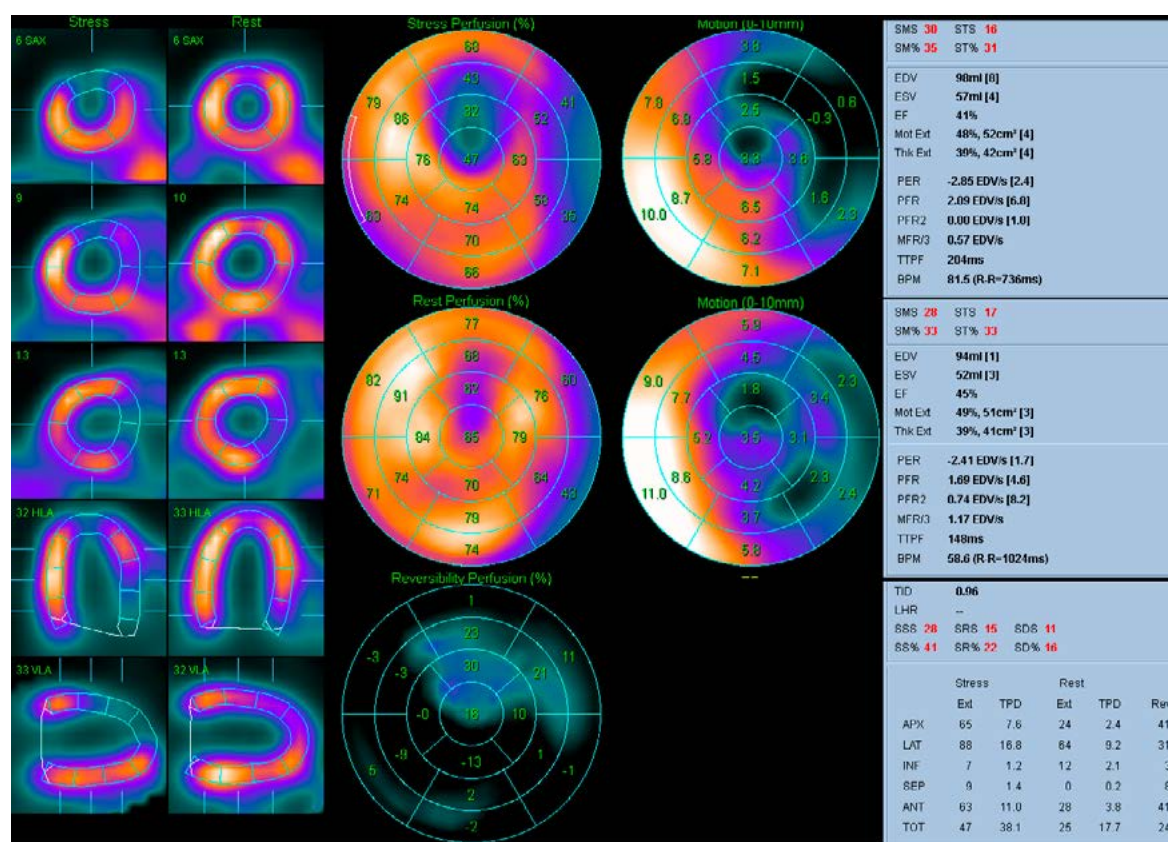


Рис. 211. Данные С-ОЭКТ миокарда у пациента Д. Учитывая зеркальное отражение изображений (боковая стенка и МЖП меняются местами), базы нормы в данном случае работают некорректно и числовые значения являются недостоверными. При визуальном анализе – признаки нераспространенного мелкоочагового повреждения миокарда ЛЖ передне-верхушечной локализации, выраженная переходящая ишемия миокарда передней, перегородочной локализации. Сократимость ЛЖ начально снижена, ухудшается после нагрузки за счет появления гипокинезов в зонах ишемии.

На основании клинических и инструментальных данных пациенту была выполнена КАГ, выявлено многососудистое поражение КА: ствол ЛКА – 30%, ПНА – 85% в проксимальной трети, 75% в средней трети, ОА – 80% в проксимальной трети, 75% в средней трети, ПКА – 40% в проксимальной трети (рис. 212). Выполнено стентирование ПНА и ОА с переходом на ствол ЛКА правым радиальным доступом, вмешательство прошло без особенностей и осложнений.

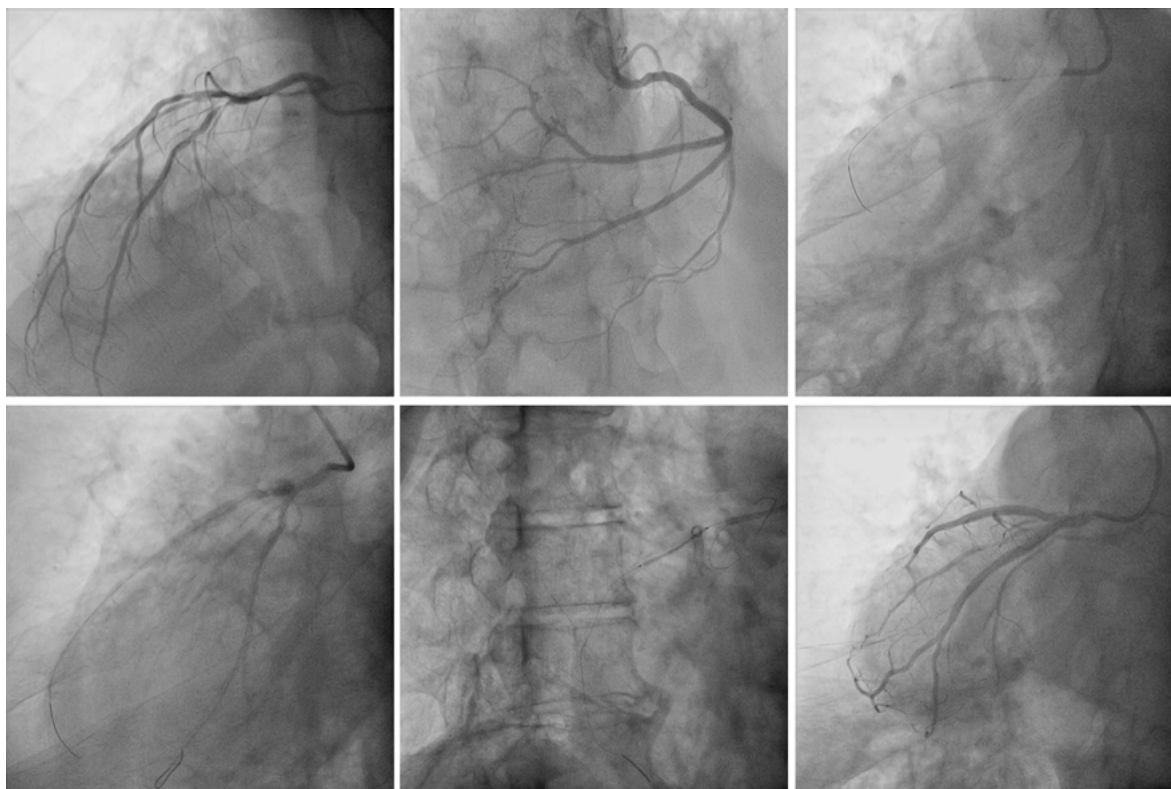


Рис. 212. Данные КАГ и этапы ЧКВ, выполненного у пациента Д. с декстрокардией.

### 6.4.3 Перфузионная ОЭКТ миокарда у пациентов с установленной ИБС при планировании тактики ведения и оценки эффективности терапии

После установления у пациента на основании комплекса клинико-инструментальных данных диагноза ИБС основным вопросом оказывается выбор оптимальной тактики ведения, включающей в себя как реваскуляризацию, так и назначение/усиление медикаментозной терапии (см. раздел 6.3.1). Зачастую в этой ситуации у пациента уже имеются данные инвазивной КАГ и в случае выявления нескольких стенозов КА стоит вопрос о целесообразности инвазивного вмешательства, и в случае положительного ответа на этот вопрос – о его последовательности и объеме. Наиболее частый вариант развития событий включает в себя выявление объективных признаков преходящей ишемии по данным перфузионной ОЭКТ, что влечет за собой выполнение ЧКВ, эффективность которой может быть также оценена с помощью перфузионной ОЭКТ миокарда как в ранние, так в отложенные сроки после вмешательства. Убедительным критерием успешности ЧКВ в этих случаях оказывается уменьшение/исчезновение зоны преходящей ишемии, что обычно сопровождается увеличением ФВ ЛЖ в течение 1 года после ЧКВ.

#### Клинический пример 6.4.3.1. “Успешное комбинированное лечение ИБС при тяжелой коморбидной патологии”

В качестве примера успешного лечения ИБС, включавшего в себя реваскуляризацию и длительную ОМТ, приводим пример пациентки М. 49 лет с миелоидным лейкозом, тромбоцитозом, носительством генов тромбофилии. Пациентка без предшествующего коронарного анамнеза перенесла острый ИМ передней локализации, при КАГ в остром периоде – значимые стенозы ствола ЛКА, проксимального и среднего сегментов ПНА с признаками реканализованного тромбоза, установлено два протяженных стента. Через 8

месяцев – ухудшение состояния, госпитализация в НМИЦ кардиологии. Выполнена нагрузочная проба (результат положительный), по данным перфузионной ОЭКТ – распространенный интрамуральный ПИКС передней локализации, выраженная пери- и интрафокальная ишемия миокарда (площадью  $\approx 25\%$ , рис. 213А). По данным КАГ – диссекция среднего сегмента ПНА с признаками тромбоза, субтотальный рестеноз устья ОА. С учетом большого объема преходящей ишемии и риска фатального ИМ, принято решение о реваскуляризации первым этапом ПНА (ОА – по возможности). Выполнена предилатация проксимального сегмента ОА, установлен стент в ОА с выходом на ствол ЛКА, через его ячейку установлен стент ствола ЛКА с переходом на ПНА, выполнено киссинг-баллонирование ствола ЛКА и ОА, тромбоз контролировался введением интегрилина. Пациентка выписана на тройной антитромботической терапии: аспирин + клопидогрел + ривароксабан. Однако через 5 месяцев после выписки пациентка вновь госпитализирована в связи с ухудшением самочувствия. Нагрузочная проба вновь положительная, однако по данным перфузионной ОЭКТ объем преходящей ишемии значительно уменьшился и составил  $\approx 10\%$  (рис. 213Б). По данным КАГ – ранее установленные стенты проходимы, имеется стеноз 60-70% в среднем сегменте ПНА (после стента). Учитывая высокий риск развития интра и послеоперационных осложнений, было решено избрать консервативную тактику ведения пациентки. Контрольная сцинтиграфия была выполнена еще через 5 месяцев, при которой на фоне ОМТ было отмечено отсутствие отрицательной динамики (Рис. 213В).

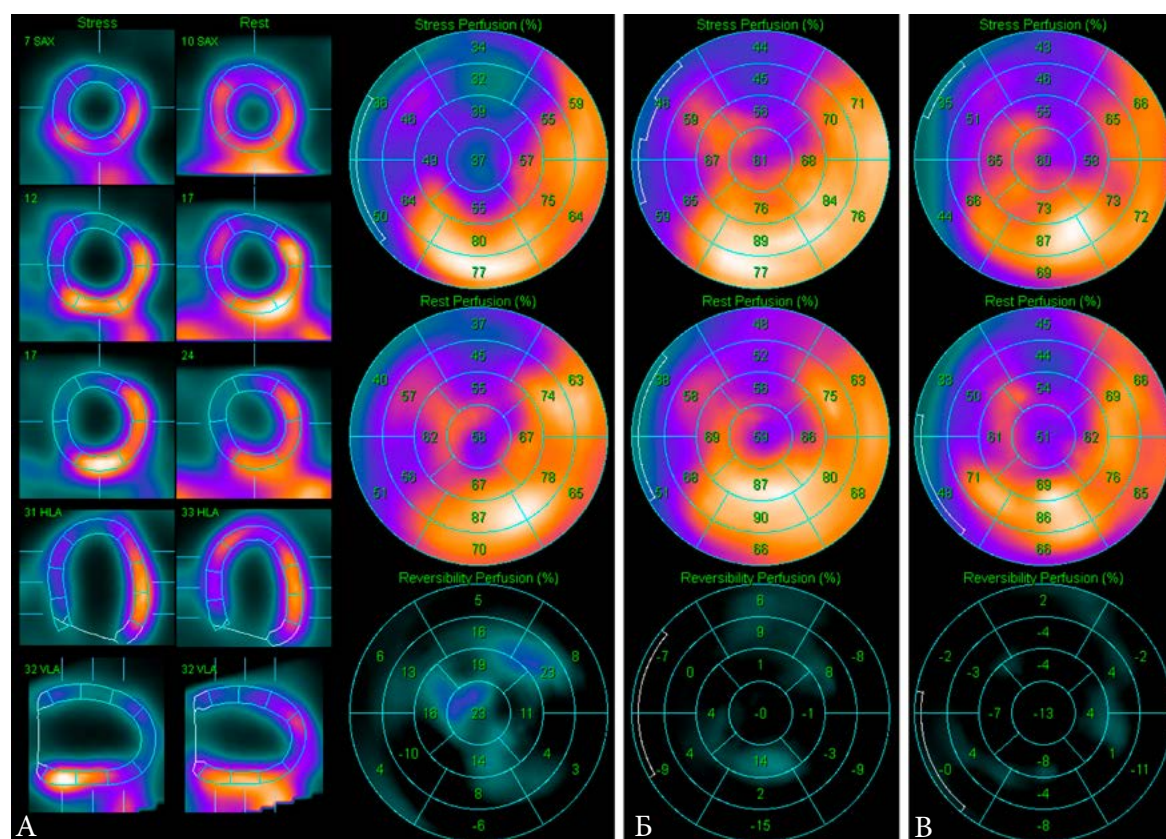


Рис. 213. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентки М. при динамическом наблюдении. А. Исходная картина (после выполнения первичной КАГ). Визуализируется крупноочаговый интрамуральный ПИКС передней локализации с выраженной (площадью 25%) перифокальной преходящей ишемией, транзиторной ишемической дилатацией: в покое КДО 98 мл, ФВ 52%, после нагрузки КДО 114 мл, ФВ 45%. Б. Картина через 5 месяцев после ЧКВ: уменьшение площади ишемии (с 25% до 10%), КДО 91 мл, ФВ 46%. В. Картина через 5 месяцев после повторной госпитализации. Перфузия и сократимость с минимальной положительной динамикой: значимой преходящей ишемии не выявляется, КДО 84 мл, ФВ 52%.



### Клинический пример 6.4.3.2. “Необоснованное стентирование”

Оценка целесообразности выполнения стентирования должна включать вычисление объема рубцового повреждения в бассейне планируемой к реваскуляризации КА. Так, в примере, приведенном выше, ПИКС был распространенным, но интрамуральным, и в его пределах имелся значимый объем жизнеспособной ткани.

Однако в отечественной практике, к сожалению, все еще нередки ситуации, когда вмешательство выполняется на артерии, в бассейне которой уже сформировался крупноочаговый ПИКС, а объем перифокальной ишемии незначителен или отсутствует, то есть реваскуляризация заведомо не достигает своей цели. Как уже подробно обсуждалось выше (см. раздел 6.3.3), такой подход в целом ухудшает прогноз пациентов, поскольку при отсутствии явных положительных эффектов ЧКВ, начинают более четко проявляться его отрицательные стороны, в том числе побочные эффекты самого вмешательства и рестенозы/реокклюзии стентов в различные послеоперационные периоды.

В качестве примера приведем данные пациента К. 53 лет с направительным диагнозом “стенокардия напряжения 2ФК, эпизод нестабильной стенокардии с вазоспастическим компонентом”, у которого был получен положительный результат нагрузочной пробы по ЭКГ-критериям, выполнена КАГ, по данным которой было выявлено распространенное двухсосудистое поражение КА (рис. 214).



Рис. 214. Данные КАГ у пациента 53 лет с стенокардией напряжения 2ФК: протяженные стенозы ПНА 60-90%, стеноз ПКА – 95% в проксимальной трети.

Перед плановым вмешательством пациенту была проведена нагрузочная проба с определением ТФН и последующей перфузионной С-ОЭКТ миокарда. На фоне положительного результата нагрузочной пробы визуализируется мелкоочаговый нижний ПИКС и начальная (<10%) перифокальная преходящая ишемия миокарда, причем в бассейне ПНА ишемии выявлено не было (рис. 215А). Несмотря на недостаточный объем ишемии в бассейне одной из рассматриваемых к вмешательству артерии и ее отсутствию в бассейне другой, было выполнено одномоментное ЧКВ с стентированием обеих КА. Пациент был выписан с улучшением самочувствия. Через 10 месяцев возобновились симптомы одышки, утомляемости при физических нагрузках. При амбулаторном обследовании вновь получен положительный результат нагрузочной пробы. При повторной ОЭКТ миокарда – без существенной динамики (рис. 215Б). Выполнена повторная КАГ, при которой выявился рестеноз стента в ПКА 60%, впоследствии выполнена дилатация в зоне стента. С учетом развития рестеноза стента через 10 мес.

после ЧКВ, больному проведено обследование для исключения возможных факторов риска. Уровень липопротеида(а), гомоцистеина, тиреотропного гормона в норме. Для коррекции гипертриглицеридемии (уровень ТГ – 3.6 ммоль/л) показано усиление гиполипидемической терапии в виде назначения фенофибрата. Несмотря на это, еще через 10 месяцев отмечено возобновление жалоб, по данным вновь проведенной ОЭКТ миокарда – общее ухудшение перфузии с появлением преходящей ишемии ниже-боковой и передней локализации, падением ФВ после нагрузочной пробы (рис. 215В). К сожалению, дальнейшая судьба пациента неизвестна.

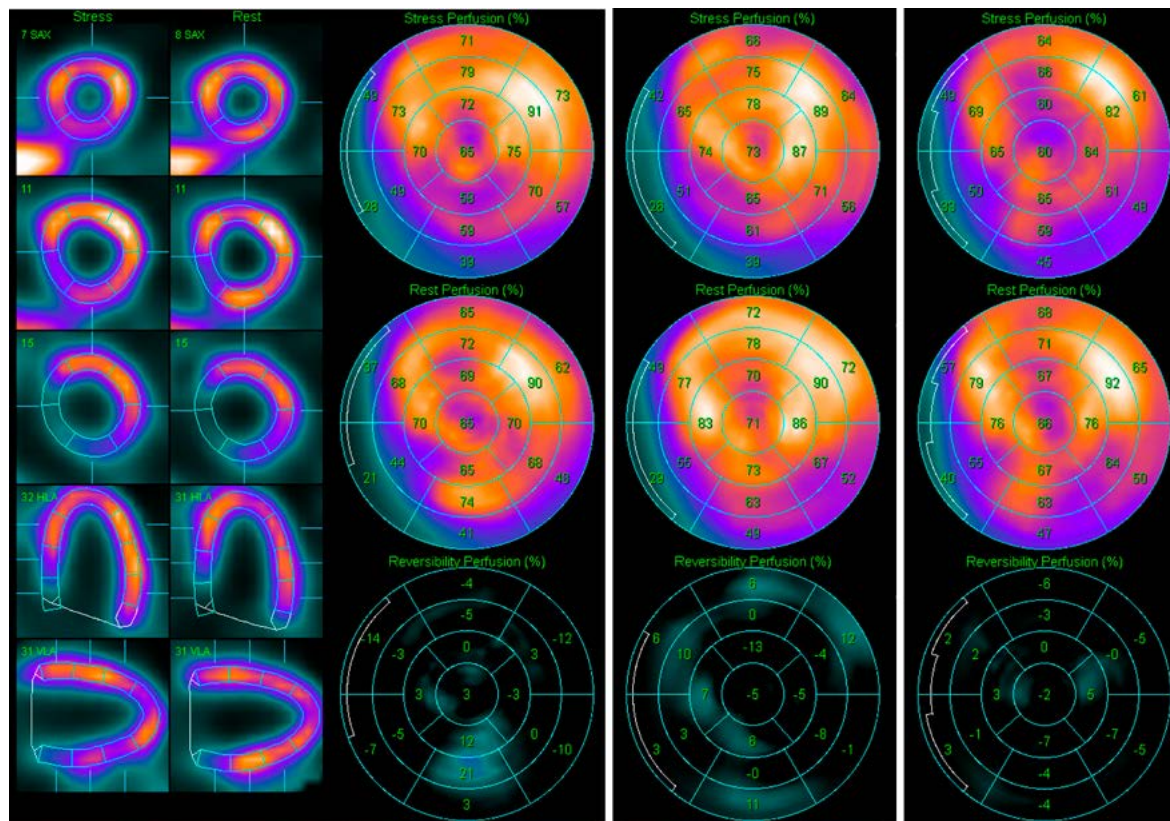


Рис. 215. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента К. при динамическом наблюдении. А. Исходная картина (после выполнения первичной КАГ). Визуализируется мелкоочаговый ПИКС по нижней стенке ЛЖ с начальной (площадь 8-10%) перифокальной преходящей ишемией. КДО 128 мл, ФВ 53%. Б. Картина через 10 месяцев после ЧКВ: без существенной динамики, сохраняется наличие начальной ишемии миокарда той же локализации. КДО 121 мл, ФВ 53%. В. Картина через 10 месяцев после повторной дилатации в зоне рестеноза ПКА. Общее ухудшение перфузии, появление зоны ишемии ниже-боковой, передней локализации. В покое: КДО 122 мл, ФВ 55%, после нагрузки – КДО 130 мл, ФВ 46%.

Конечно же, неизвестно, был бы прогноз у данного пациента лучше, если бы ему сразу было выполнено КИШ, или же наоборот, было бы принято решение об отказе от ЧКВ в пользу только лишь медикаментозной терапии. Можно лишь констатировать, что ЧКВ в данном было выполнено лишь по ангиографическим и стресс-ЭКГ критериям, в то время как объективные данные о недостаточном для обоснования вмешательства объеме преходящей ишемии были проигнорированы. В результате установленные стенты, не имея достоверно положительной функции, сами по себе превратились в проблему, связанную с ранними и отсроченными рестенозами и необходимостью повторных вмешательств, несмотря на агрессивную гиполипидемическую терапию.

**Клинический пример 6.4.3.3. “Улучшение перфузии миокарда на фоне медикаментозной терапии”**

С учетом приведенной выше демонстрации рисков ЧКВ, в ряде случаев лечащий врач принимает решение не направлять пациента на реваскуляризацию даже несмотря на объективное наличие преходящей ишемии миокарда. Такой подход по данным новых исследований становится все более обоснованным. Повторная ОЭКТ миокарда в таких случаях выполняется в рамках динамического наблюдения. На рис. 216 приведен пример пациента К. 57 лет, у которого при первичном исследовании на фоне сомнительной нагрузочной пробы был выявлен очаг стабильного нарушения перфузии миокарда передней и частично передне-боковой локализации, который усугублялся после нагрузки (ПИКС и начальная перифокальная преходящая ишемия). По данным КАГ был выявлен стеноз 1ДА 90% и ЗНА ОА в дистальной трети 75%. Тем не менее, было решено начать с медикаментозной терапии, которую пациент, будучи информированным о результатах исследования и рассмотрении возможности инвазивного вмешательства, неукоснительно соблюдал. Через 10 месяцев пациенту была назначена контрольная ОЭКТ миокарда с нагрузкой. Несмотря на положительный по ЭКГ-критериям результат нагрузочной пробы (рис. 216Б), было отмечено улучшение перфузии миокарда без признаков преходящей ишемии.

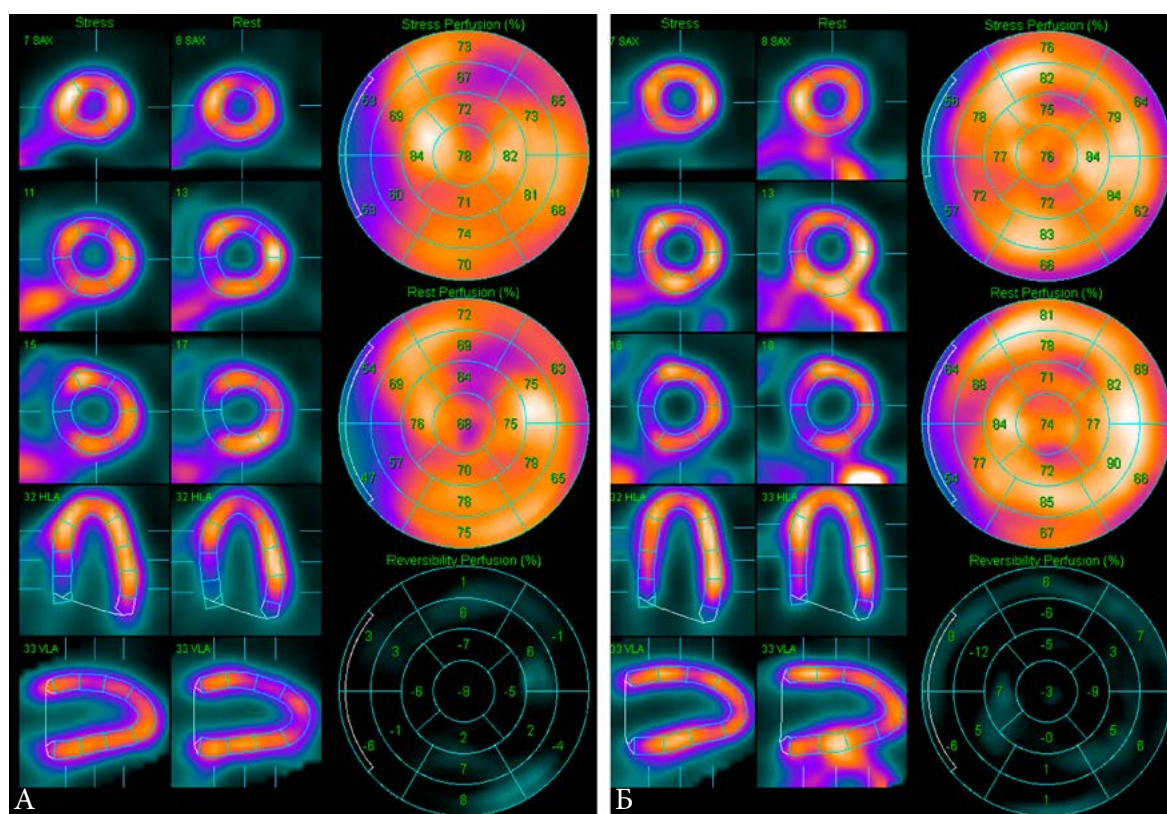


Рис. 216. Результаты перфузионной ОЭКТ миокарда в динамике у пациента с ИБС, ПИКС, состоянием после стентирования ПНА, с наличием стеноза 1ДА 90% и ЗНА ОА в дистальной трети 75%. А. Первичное исследование. Результат нагрузочной пробы сомнительный (смещение ST(T) в V4-V6 до 1.3 мм без ангинозной симптоматики), мощность нагрузки 100 Вт. По данным ОЭКТ определяется дефект перфузии передней и частично передне-боковой локализации, начальная (5-7%) перифокальная преходящая ишемия. Б. Исследование через 10 месяцев на фоне медикаментозной терапии. Результат нагрузочной пробы положительный по ЭКГ-критериям (горизонтальная депрессия ST(T) в V4-V6 до 1.9 мм без ангинозной симптоматики), мощность нагрузки 125 Вт. По данным ОЭКТ на фоне диффузно-неравномерного распределения РФП значимых стабильных и преходящих дефектов перфузии не выявляется.



В нашей практике имеются случаи многолетнего наблюдения за пациентами, у которых соблюдение назначенной терапии и в целом сознательное отношение к заболеванию позволяют сдерживать прогрессирование атеросклероза и тяжести ИБС. На рис. 217 представлен пример пациента X. 54 лет (на 2015 год) с диффузным поражением КА, в том числе хронической тотальной окклюзией (ХТО) ЗБВ ОА. Наличие у пациента СД 2 являлось одним из неблагоприятных прогностических факторов после планируемого стентирования (см. раздел 7.2), однако в 2015 году была предпринята попытка установить стент в зону ХТО, которая оказалась безуспешной. Результаты ОЭКТ-исследования, проводимого у этого пациента 1 раз в год на протяжении 5 последних лет, демонстрировали сохранение у него очаговой преходящей ишемии миокарда, которая, однако, не прогрессировала на фоне ОМТ, и не сопровождалась значительным усугублением симптомов (рис. 217).

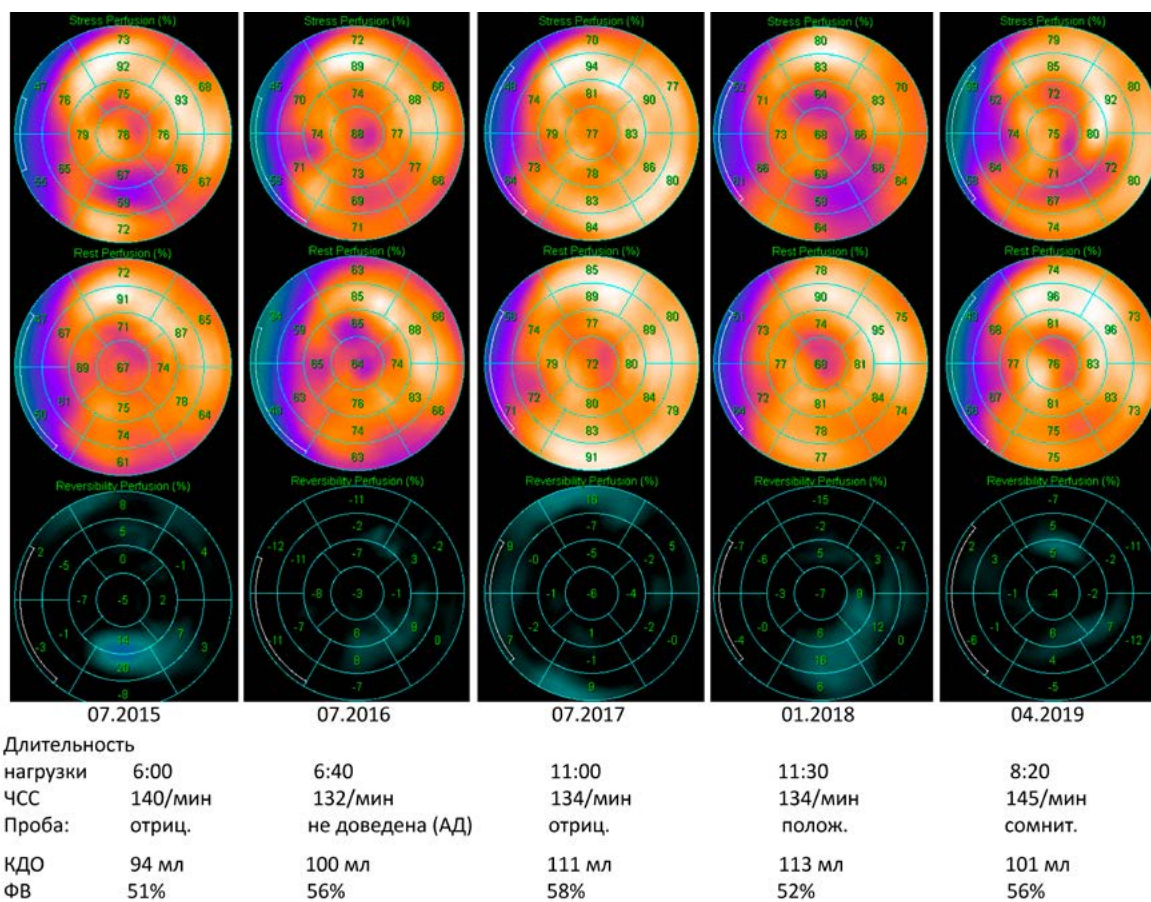


Рис. 217. Результаты перфузионной ОЭКТ миокарда на протяжении 5 лет у пациента с СД 2 и ХТО ЗБВ ОА.

Длительное наблюдение за данным пациентом, которому с тех пор так и не было выполнено стентирование ЗБВ, позволило заключить, что даже при наличии объективной очаговой преходящей ишемии миокарда ситуацию можно контролировать и поддерживать в течение значительного периода времени. Любопытно также отметить, что первое и последнее на текущий момент ОЭКТ-изображение, полученные примерно при одинаковом уровне нагрузки, практически идентичны. Это демонстрирует высокую воспроизводимость метода перфузионной ОЭКТ. Также это означает, что поражение КА за эти годы у пациента не прогрессировало, а различный вид томосцинтиграмм в 2016-2018 годы был обусловлен, по-види-

тому, различным фоном эффективности терапии. Так, на момент исследования в 2016 году, очевидно, не удалось подобрать эффективную гипотензивную терапию, в результате чего проба была остановлена преждевременно, а преходящая ишемия недооценена на фоне диффузных нарушений перфузии, вероятно, также связанных с АГ. В дальнейшем эти проблемы были решены, и в 2017 году ишемия не визуализировалась при отрицательной пробе, что, очевидно, подтверждало эффективность ОМТ. Возобновление симптомов стенокардии к началу 2018 года отразилось как на результате нагрузочной пробы, так и на увеличении площади преходящей ишемии по данным ОЭКТ, а также на снижении ФВ. ЧКВ в данной ситуации по-прежнему было невыполнимым, но коррекция терапии привела к улучшению перфузионной картины на 2019 год, приведя ее в стабильное состояние 4-летней давности.

У пациентов с длительным анамнезом ИБС (в 2019 году ESC заменила термин “хроническая ишемическая болезнь сердца” на термин “хронические коронарные синдромы”, включающий 6 наиболее характерных сценариев течения ИБС), перфузионная ОЭКТ миокарда используется для оценки прогноза и стратификации риска ССО [4]. Перечень оцениваемых параметров по данным ОЭКТ в этих случаях наиболее обширен и включает в себя показатели собственно нагрузочной пробы (достигнутая ЧСС, динамика АД в ходе нагрузочной пробы, изменения на ЭКГ, в том числе преходящие нарушения ритма и проводимости) и перфузионного радионуклидного исследования (общий вид накопления РФП в миокарде, признаки расширения полости, гипертрофии или истончения миокарда, характеристики и локализация ПИКС, характер преходящей ишемии, параметры сократимости миокарда ЛЖ в покое и после нагрузки с оценкой систолического движения и утолщения, систолической и диастолической перфузии). Совместный и тщательный анализ данных нагрузочной пробы и двухэтапной перфузионной ОЭКТ с КТ-коррекцией обеспечивает высокую диагностическую ценность и информативность данного метода для кардиолога в плане принятия дальнейших решений касательно тактики ведения пациентов, которым уже выполнялись коронарные вмешательства, и у которых речь в первую очередь идет о предотвращении ССО. Более того, наличие сочетанной коронарной патологии, неспецифичных симптомов и ЭКГ-данных обуславливает целесообразность выполнения ОЭКТ у этих пациентов. Этот метод в качестве, возможно, единственного неинвазивного способа объективной оценки состояния кровоснабжения миокарда и определения дальнейшей тактики лечения.

Важнейшим условием получения информативного результата у этих пациентов, с учетом их зачастую тяжелого состояния, является возможность выполнения у них субмаксимальной нагрузочной пробы. Следует отметить, что несмотря на снижение ТФН, пациенты этой группы демонстрируют более высокую устойчивость к ишемии миокарда (по сравнению с пациентами более молодого возраста без длительного стажа ИБС), даже в условиях распространенного поражения сосудистого русла, в том числе при наличии субтотальных стенозов КА и/или ХТО. Причиной этому, вероятно, является развитие коллатерального кровотока в ответ на многолетнюю хроническую ишемию миокарда, а также возрастное снижение функциональной активности, и, как следствие, снижение потребности миокарда в кислороде. В целом, можно выделить 4 основных варианта перфузии миокарда у этих пациентов, различающихся по тактике их дальнейшего ведения и прогнозу (рис. 218).



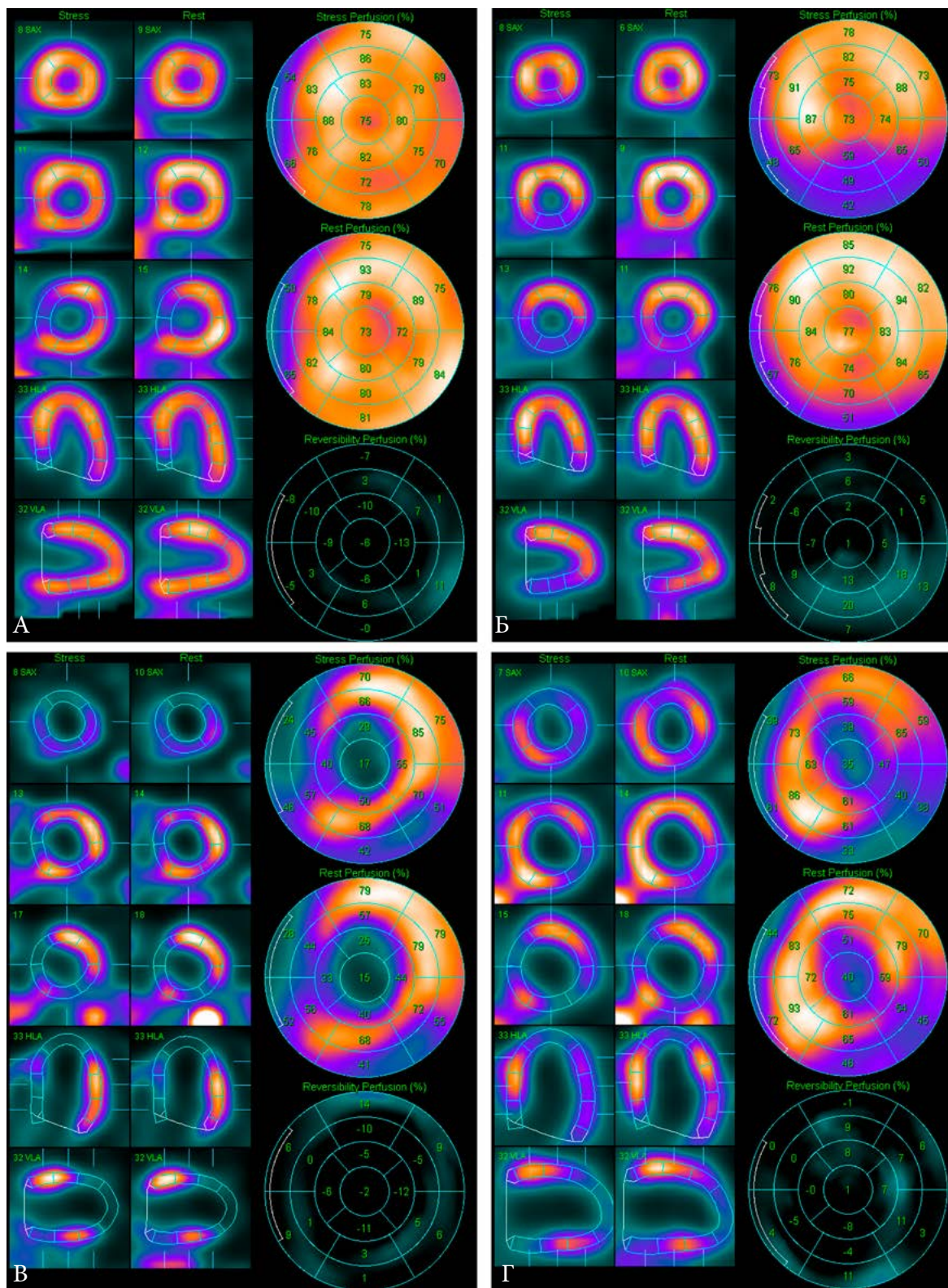


Рис. 218. А. Пациентка М., 68 лет, ИМТ 34, АГ III ст., состояние после пластики ПНА (стеноз среднего сегмента 80%), ПИКС в направлении диагноза, в настоящее время симптомы неспецифические. Нагрузочная проба: ЧСС 130, ТФН низкая, причина остановки пробы – одышка, реакция по гипертоническому типу, проба сомнительная. По данным ОЭКТ – стабильных и преходящих дефектов перфузии не выявлено. ФВ ЛЖ 67%. Тактика ведения – консервативная (гиполипидемическая, гипотензивная), диагноз ПИКС снят. Прогноз благоприятный в случае соблюдения диеты и терапии.

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Б. Пациент П., 66 лет, ОКС с эпизодом клинической смерти, состояние после экстренной ЧКВ и пластики ПКА, ХТО в ОА (безуспешная попытка реканализации). В настоящее время жалобы неспецифические. Нагрузочная проба: ЧСС 125, ТФН средняя, причина остановки пробы – одышка, реакция по гипертоническому типу, проба сомнительная. По данным ОЭКТ – нераспространенный ПИКС по нижней стенке (5%), выраженная преходящая ишемия той же локализации (площадью 20%). ФВ ЛЖ 70%. Тактика ведения – оперативная. Последовательность вмешательства: оценка проходимости стента в ПКА, в случае его состоятельности – повторная попытка реканализации ОА. В случае невозможности восстановления кровотока в бассейне ОА – следует рассмотреть вопрос об КШ, ввиду большого объема ишемизированного, но жизнеспособного миокарда. Прогноз благоприятный в случае успеха повторных вмешательств.

В. Пациент Ш., 65 лет, состояние после двух эпизодов ОКС, пластики ОА, ХТО в ПНА без попыток реканализации. В настоящее время жалобы неспецифические. Нагрузочная проба: ЧСС 124, ТФН низкая, причина остановки пробы – одышка, на фоне исходно измененной ЭКГ новых изменений нет, проба сомнительная. По данным ОЭКТ – крупноочаговый ПИКС в бассейне ПНА и ОА (общая площадь 25%), возможно с формированием аневризмы, преходящей ишемии не выявлено, расширение полости ЛЖ, ФВ ЛЖ 34%. Тактика ведения, ввиду отсутствия жизнеспособного миокарда в зоне повреждения – консервативная (антиишемическая, инотропная, хронотропная). Прогноз неблагоприятный в плане дальнейшего увеличения полости ЛЖ с падением ФВ, возникновения нарушений ритма.

Г. Пациент П., 77 лет, СД II типа, макроангиопатия: ОНМК, резекция сморщенной почки (недиагностированный субтотальный стеноз почечной артерии), пластика коронарных, подвздошных, сонных артерий, ИКД (паузы по данным ХМ). В настоящее время жалобы неспецифические. Нагрузочная проба: ЧСС 99/мин, ТФН средняя, причина остановки пробы – частые ЖЭС, проба сомнительная. По данным ОЭКТ – ПИКС в бассейне ПНА и ОА (общая площадь 20%), достоверная преходящая ишемия в зонах ПИКС (интра- и перифокальная, площадью 15%), расширение полости ЛЖ, ФВ ЛЖ 45%. Тактика ведения неясна. Выявление распространенных зон ишемии (жизнеспособного миокарда в зонах ПИКС) указывает на необходимость вмешательства (ЧКВ или КШ). С другой стороны, ишемия выявлена на фоне высокой нагрузки для данного возраста (100W), при этом ишемия безболевая (возможно, вследствие СД). Кроме того, вмешательства сопряжены с высоким риском осложнений по совокупности соматических заболеваний. Рекомендована дополнительная оценка рисков и симптоматическое наблюдение.

### 6.4.4 Перфузия миокарда у пациентов с многососудистым поражением КА

Несмотря на то, что в предыдущих разделах было рассмотрено несколько примеров пациентов с поражением более чем одной коронарной артерии, в данном разделе акцент будет установлен на тех пациентах, чье состояние требует рассмотрения выполнения у них операции коронарного шунтирования.

Прежде чем перейти к рассмотрению клинических примеров, остановимся на важном техническом аспекте. Одним из главных преимуществ перфузионной ПЭТ над ОЭКТ считается и фактически является возможность количественной оценки скорости миокардиального кровотока (МВФ). МВФ в покое зависит от нескольких факторов, включая возраст, пол, уровень гемоглобина, ЧСС, АД, принимаемые препараты, общую функцию миокарда, которую можно оценить расчетом двойного произведения (ЧСС×САД) [509]. В норме МВФ в покое при оценке с помощью ПЭТ находится в диапазоне 0.6-1.3 мл/мин/г (в среднем  $0.98 \pm 0.23$  мл/мин/г) [509, 510]. Существует линейная зависимость между МВФ в покое и возрастом [511], которая частично объясняется тем, что с возрастом обычно увеличивается двойное произведение (ЧСС×САД) [512]. Отношение значений МВФ после нагрузки и в покое называется резервом миокардиального кровотока (МФР). Нормальные значения МФР, как и МВФ, различаются в разных источниках, но в целом можно говорить о том, что при  $\text{МФР} > 2.3$  прогноз считается благоприятным при условии, что отсутствуют также значительные очаговые зоны с сниженным МФР. Глобальный  $\text{МФР} < 1.5$  означает значительное снижение миокардиального резерва, что ассоциировано с увеличением риска ССО [513].



В настоящее время расчет MBF и MFR доступен лишь для перфузионной ПЭТ и для новых ОЭК-томографов на базе CZT-детекторов, позволяющих собирать трехмерные данные ангиофазы – быстро протекающего этапа (в течение первой минуты после введения РФП), во время которого РФП достигает миокарда и накапливается в нем [514]. В то же время традиционные ОЭК-системы, имея лишь два плоских детектора, способны предоставить изображения ангиофазы лишь в планарном режиме, что исключает возможность оценки регионарной MBF для всех сегментов ЛЖ. Кроме того, доступный при ОЭК полуколичественный анализ исходит из того, что в изображениях распределения РФП по умолчанию имеется хотя бы один пиксел с “нормальным” накоплением (который берется за 100%). По этой причине возникает классическая ситуация, когда у пациентов с сбалансированным трехсосудистым поражением, ОЭК может не выявить очаговой преходящей ишемии, по той причине, что миокардиальный кровоток снижен равномерно по всем трем бассейнам КА (и таким образом, интенсивность пиксела с 100%-ым накоплением РФП также заведомо ниже нормы). ОЭК-изображения и нормированные ПЭТ-изображения при этом выглядят псевдонормальными, однако MBF и MFR выражено и равномерно снижены (рис. 219).

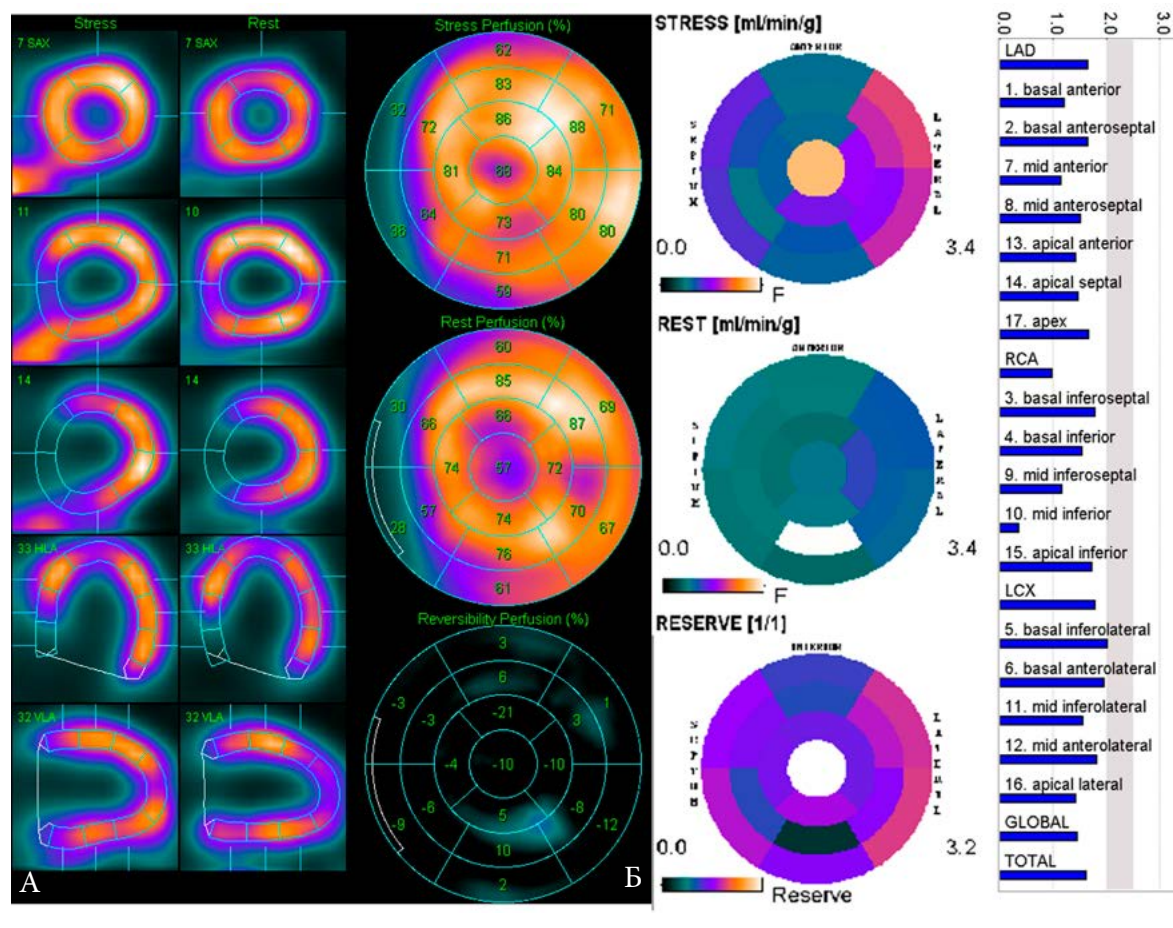


Рис. 219. Пример “псевдонормы” по данным ОЭК у пациента с сбалансированным трехсосудистым поражением КА. Распределение  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в миокарде неравномерное, нельзя исключить наличие мелкоочагово-рубцового повреждения миокарда базальной нижней локализации, визуализируется минимальная зона преходящей ишемии в среднем нижнем сегменте ЛЖ. (А). По данным С-ОЭК – гипокинез нижней локализации, КДО 120 мл, ФВ 50%. По данным ПЭТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием – снижение MBF в покое и после нагрузки (Б), средний MFR – 1.6 (Б). Изображения: Philipp A. Kaufmann (2011, приведены с разрешения) [515].

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Таким образом, с учетом последних рекомендаций ASNC, ПЭТ с оценкой MFR целесообразна в следующих ситуациях:

1. Пациенты без предшествующего коронарного анамнеза, с первой манифестацией ишемических симптомов.
2. Пациенты с установленной ИБС, у которых необходима более тщательная оценка функционального состояния коронарного русла
3. Подозрение на многососудистое поражение КА.
4. Несоответствие между имеющимися нарушениями перфузии и нормальными данными КАГ, что подразумевает наличие микрососудистой дисфункции.
5. Васкулопатии после пересадки сердца [516].

К сожалению, в условиях практически полного отсутствия возможности выполнения перфузионной ПЭТ миокарда в России (за исключением избранных регионов), эти пациенты в лучшем случае направляются на перфузионную ОЭКТ, которая все же не может дать исчерпывающие ответы на все вопросы в таких случаях. Однако, касательно пациентов с установленной ИБС и многососудистым поражением КА, необходимо сделать следующие замечания.

Во-первых, сцинтиграфия у таких пациентов крайне редко выполняется с целью первичной диагностики. Как правило, у пациента уже установлен диагноз ХИБС, имеются данные КАГ (часто неоднократной), известно о многососудистом поражении КА, и задачей перфузионной ОЭКТ становится определение наличия рубцового повреждения миокарда, очаговой преходящей ишемии, нарушений сократимости ЛЖ, признаков гибернации миокарда, то есть, по сути, определение показаний к КШ, оценка его целесообразности и рисков.

Во-вторых, под “псевдонормой” обычно понимают изображения, приведенные на рис. 219 и 222, которые все же не могут считаться абсолютно нормальными в связи с явной диффузной неравномерностью перфузии. Кроме того, такой результат ОЭКТ миокарда характерен для пациентов с низкой ТФН и сомнительным или недиагностическим результатом нагрузочной пробы [132]. То есть если бы эти пациенты были способны выполнить более высокую нагрузку, у них следовало бы ожидать положительный результат пробы и появление более четкой очаговой ишемии миокарда по данным ОЭКТ. С другой стороны, псевдонормальный результат перфузионной ОЭКТ (особенно при ФВ>35%) можно расценить как благоприятный прогностический признак перед выполнением КШ.

В-третьих, существуют крайне редкие случаи, когда “псевдонорма” действительно выглядит как норма. Такой результат у пациента без выраженных жалоб и отрицательным или сомнительным результатом нагрузочной пробы может свидетельствовать о достаточном развитии коронарных коллатералей и отсутствии необходимости реваскуляризации (рис. 220).

Наконец, в том случае, если пациент с предполагаемым трехсосудистым поражением впервые был направлен на ОЭКТ, и у него нет данных КАГ, то следует обратить внимание также и на следующие косвенные признаки:

1. Низкое качество сырых изображений (проекций), несмотря на достаточную введенную активность и отсутствие паравазального компонента. Визуально такие изображения характеризуются относительно высоким накоплением в легких, на фоне чего аккумуляция РФП миокардом глобально снижена ввиду сниженной фракции экстракции, в свою очередь обусловленной снижением относительного объема крови, проходящего через миокард (рис. 221) [517]. Необходимо анализировать именно проекции, поскольку качество томосцинтиграмм после реконструкции при использовании современных алгоритмов может оказаться намного выше, чем качество исходных проекций.

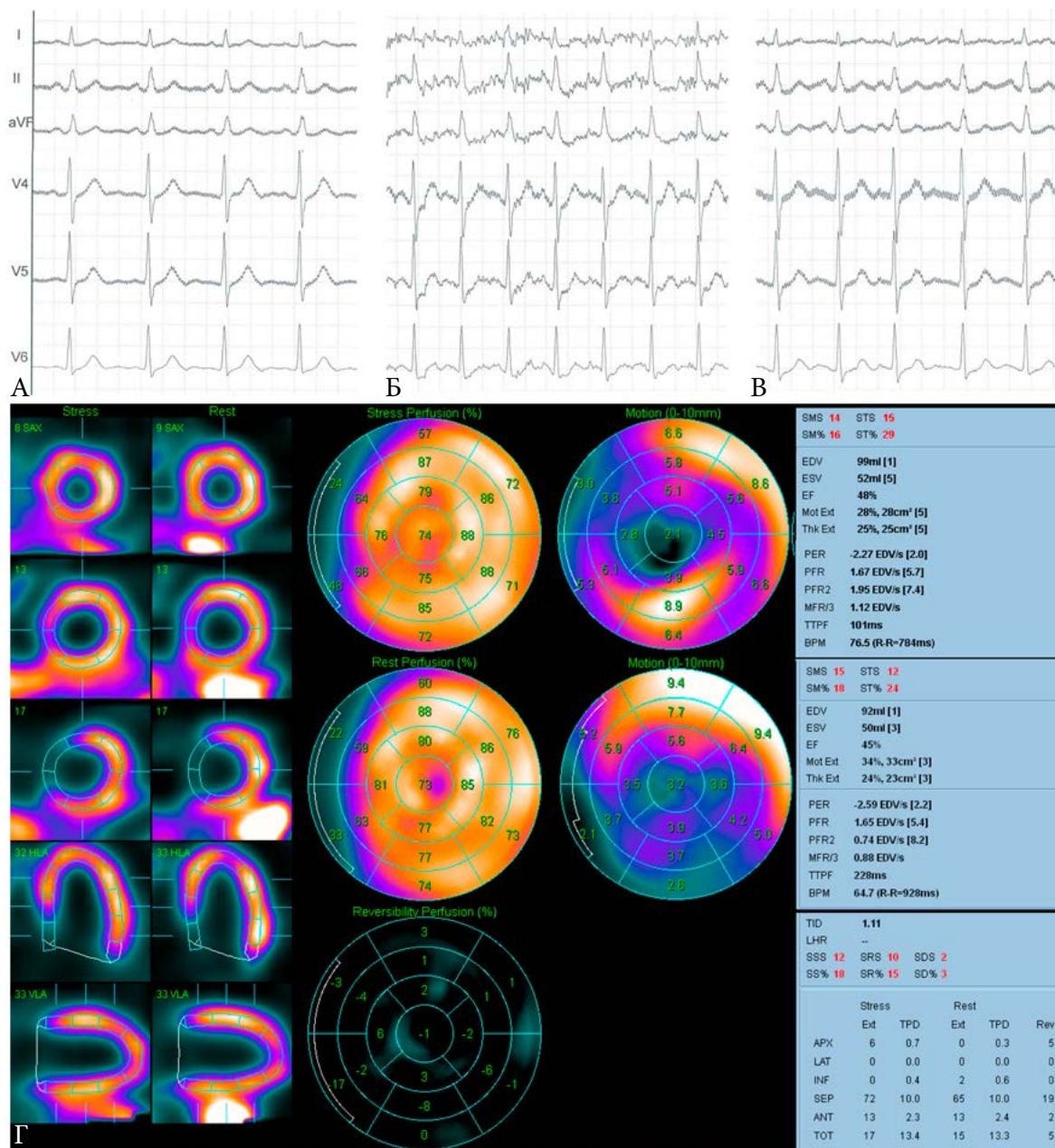


Рис. 220. Отсутствие значимых нарушений перфузии у пациента с многососудистым поражением КА (ХТО ПКА, стенозы 1ДА, ОА, АТК >50%). А. Исходная ЭКГ, ЧСС 85/мин. Б. ЭКГ на высоте нагрузки (100 Вт, ЧСС 136/мин) – диагностически значимого смещения ST(T) не отмечается, однако пациент предъявлял жалобы на нарастающую давящую боль за грудиной. В. ЭКГ на 4 минуте восстановления, боль купировалась самостоятельно, отсроченных изменений не выявляется, ЧСС 101/мин. Проба интерпретирована как сомнительная. Г. По данным перфузионной ОЭКТ – отсутствие стабильных и преходящих дефектов перфузии миокарда ЛЖ. По данным С-ОЭКТ – начальное снижение сократимости ЛЖ (ФВ ЛЖ в покое – 45%, после нагрузки – 48%). Комментарий по результату исследования: несмотря на известное многососудистое поражение КА, необходимость реваскуляризации у пациента без изменений на ЭКГ на высоте нагрузочной пробы, нормальной картины перфузии миокарда и начальным снижением ФВ ЛЖ сомнительна (несмотря на наличие жалоб по типу стенокардии).

2. Диффузная неравномерность перфузии миокарда с очаговыми или диффузными участками ухудшения перфузии после нагрузки (рис. 222).
3. Признаки гибернации миокарда: локальные и глобальные нарушения сократимости миокарда при визуально сохранной перфузии (рис. 222). Такая картина фактически означает отсутствие крупных рубцов и наличие большого объема жизнеспособного миокарда в зонах гипокинезии, а значит – предполагается целесообразность выполнения КШ.



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Даже в случае получения отрицательного результата нагрузочной пробы, выявление хотя бы двух из трех указанных признаков должно отражаться в заключении, с предположением о необходимости выполнения КАГ и вероятным выявлением многососудистого поражения КА.

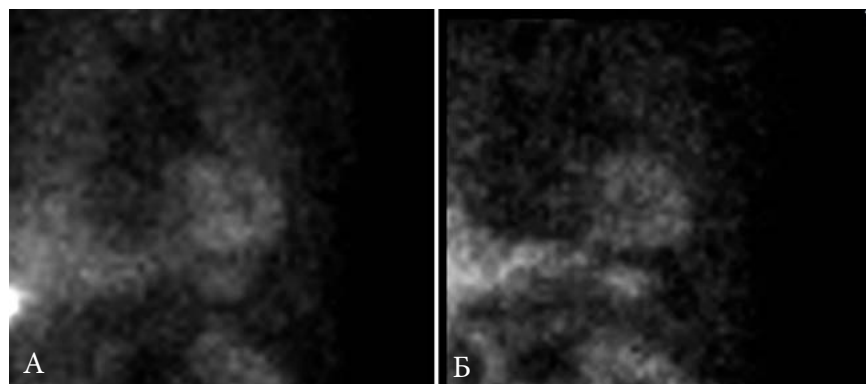


Рис. 221. Изображения миокарда с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ в передней проекции у пациента с многососудистым поражением КА. А. До КШ. L/H=0.35 Б. После КШ. L/H=0.31

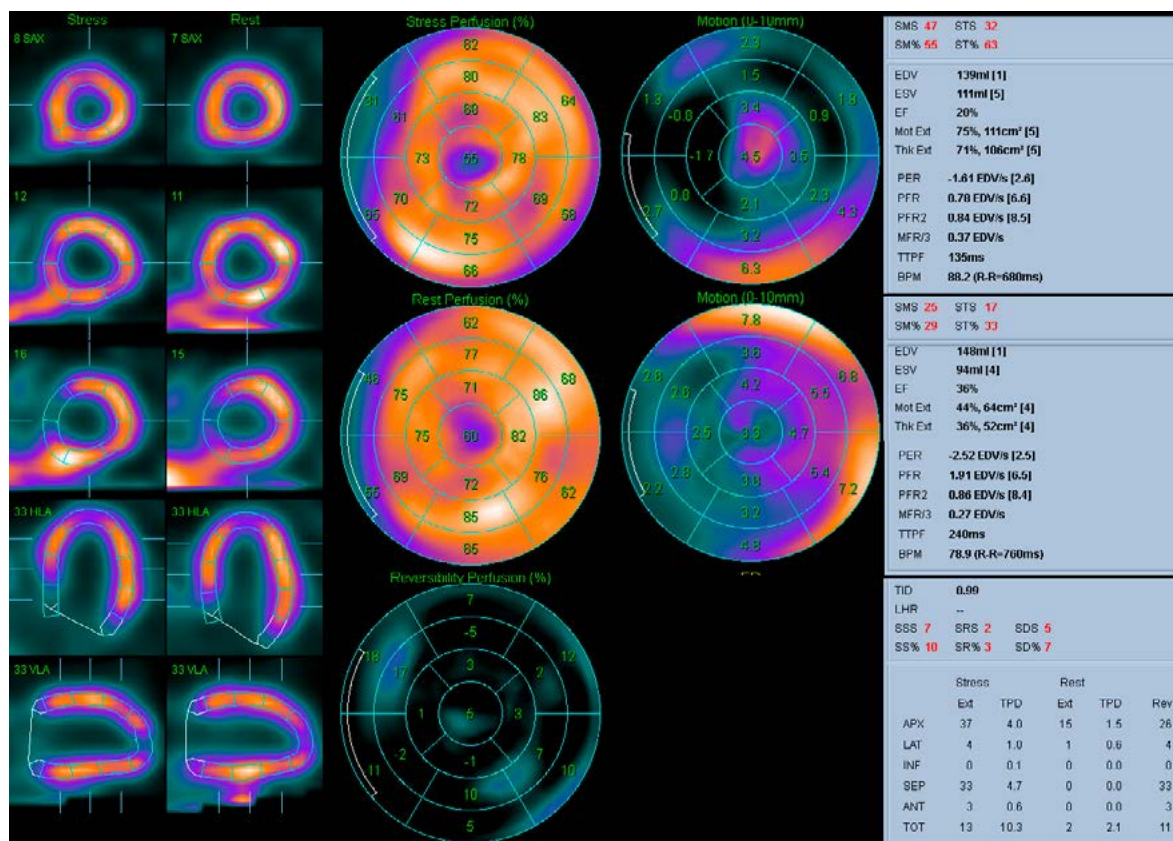


Рис. 222. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента Н. 59 лет, с инсулинопотребным СД 2 типа на протяжении 10 лет, впервые обратившегося к кардиологу с жалобами на дискомфорт в грудной клетке (атипичная стенокардия). Нагрузочная проба – отрицательная, прекращена при достижении субмаксимальной ЧСС (137/мин) при нагрузке 100Вт. Одиночные ЖЭС (13), максимальное АД 190/120 мм рт. ст. Перфузия миокарда в покое диффузно-неравномерная, после нагрузки – мелкие зоны ухудшения перфузии общей площадью 10-12%. Расширение полости ЛЖ, КДО в покое 148 мл, ФВ 36%, после нагрузки: КДО 139 мл, ФВ 20% (признак гибернации миокарда с падением ФВ после нагрузки). По данным КАГ – критическое поражение всех основных КА, пациент направлен на КШ.

Приводим несколько клинических примеров, иллюстрирующих варианты нарушений перфузии, сократимости миокарда и состояния коронарного русла, определяющих или изменяющих лечебную тактику у пациентов с многососудистым поражением КА.

**Клинический пример 6.4.4.1. “Несоответствие локализации стенозов и ишемии при многососудистом поражении КА”**

Как уже указывалось, у пациентов с трехсосудистым поражением КА перфузионная ОЭКТ именно как метод диагностики используется редко. Также у этих пациентов наиболее часто отмечается несоответствие между данными КАГ и перфузионной ОЭКТ. По-видимому, это связано не только с полуколичественной оценкой при ОЭКТ, но и с длительным сроком заболевания и увеличением роли коллатералей, кровоснабжающих различные сегменты миокарда в обход критических стенозов. Приводим данные пациента 3., 79 лет с типичной клиникой стенокардии, исходно направленного на перфузионную ОЭКТ для выявления преходящей ишемии миокарда и обоснования КАГ. Нагрузочная проба – положительная (см. рис. 81). По данным перфузионной ОЭКТ – крупноочагово-рубцового повреждения миокарда ЛЖ не выявлено, распространенная ишемия всех стенок ЛЖ, кроме боковой, площадью 50% от ЛЖ (рис. 223).

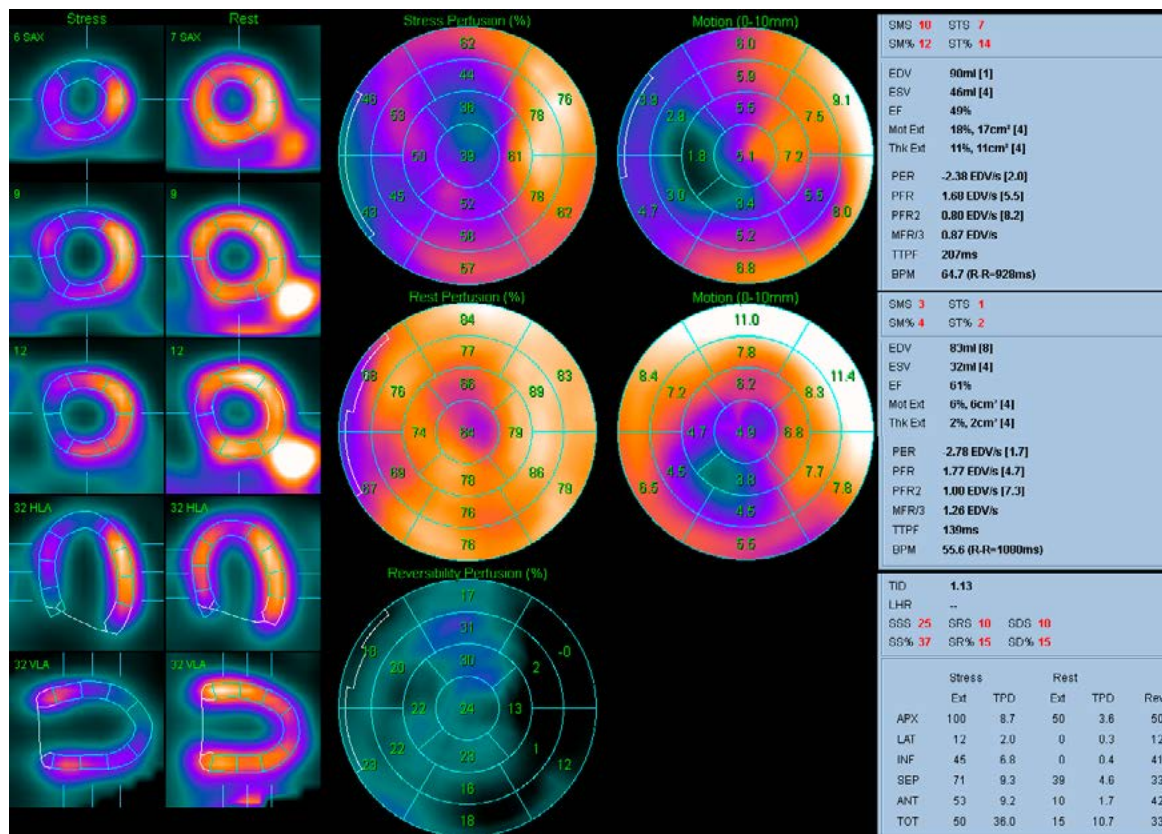


Рис. 223. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента 3. 79 лет. Нагрузочная проба – положительная. Перфузия миокарда в покое несколько неравномерная, но без значимых дефектов перфузии. После нагрузки – выраженная ишемия всех стенок, кроме боковой, площадью 50%. В покое КДО 83 мл, ФВ 61%, после нагрузки: КДО 90 мл, ФВ 49% (признак гипертрофии миокарда с падением ФВ после нагрузки за счет усугубления гипокинеза нижней локализации).

При госпитализации пациента, в связи с его пожилым возрастом, тактика предполагаемого вмешательства была всесторонне оценена. По данным ОЭКТ, судя по локализации зон ишемии, предполагается критическое поражение ПНА и ПКА, вероятно, в проксимальных сегментах, при этом ОА и ствол ЛКА не затронуты. Это позволяет

отказаться от сопряженного с высоким риском выполнения КШ, а также выполнить стентирование предполагаемых КА ad-hoc (одновременно с диагностической КАГ).

По данным КАГ выявлен правый тип кровоснабжения и трехсосудистое поражение КА: ПНА – в устье стеноз 90%, в проксимальном сегменте 50%, в среднем сегменте 70%, ОА – в устье стеноз 80%. ПКА – в проксимальном сегменте стеноз 50%, в среднем сегменте протяженный стеноз 70% (рис. 224А,Б).

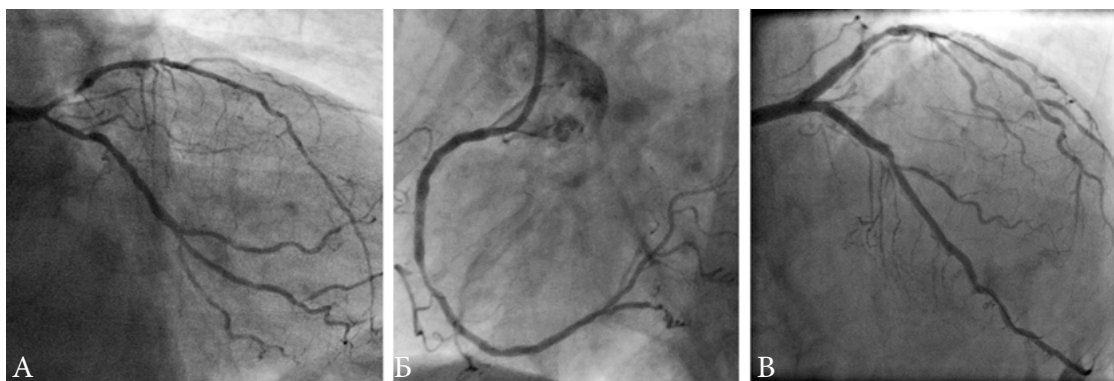


Рис. 224. Данные КАГ у пациента З. А. ЛКА (правая косая каудальная проекция). Б. ПКА (левая косая проекция). В. ЛКА после стентирования ad-hoc (левая косая краниальная проекция)

Таким образом, данные КАГ расходятся с данными ОЭКТ в плане оценки стеноза ОА. В этой ситуации можно предположить, что стеноз ОА 80% является либо функционально незначимым, либо (что более вероятно) всего лишь наименее значимым на фоне поражения других артерий. Формально, было бы более логичным установить стенты в ПНА и ПКА (особенно с учетом правого типа кровоснабжения и гипокинеза именно в бассейне ПКА). Однако в случае установки стента в ПНА, стентирование ОА, которое вполне может потребоваться в дальнейшем, будет затруднено. По этой причине в условиях ad-hoc было принято решение установить стент из ствола ЛКА с переходом на проксимальный сегмент ПНА, второй стент – в проксимальную треть от устья ОА, с катетеризацией и баллонированием ствола ЛКА, устьев ПНА и ОА (рис. 224В). Стенозы в ПКА было решено не устранять, пациент был выписан с рекомендацией о повторной госпитализации в случае усугубления клиники стенокардии.

Пример, приведенный на рис. 223, 224, является яркой иллюстрацией того, как анатомические и функциональные диагностические данные, даже противореча друг другу, в сумме все же обеспечивают принятие если не оптимального, то по крайней мере приемлемого клинического решения.

### Клинический пример 6.4.4.2. “Максимально выраженное тяжелое поражение КА”

Следующий клинический пример иллюстрирует наиболее тяжелый из наблюдаемых нами случай поражения КА у пациента К. 69 лет, с диагностированным 5 лет назад СД 2. При скрининговой МСКТ выявлен индекс коронарного кальция 6100 (!), пациент направлен на инвазивную КАГ. По данным КАГ коронарные артерии представляют собой по сути конгломерат из протяженных стенозов различной степени тяжести без признаков наличия минимально сохранных участков, дистальные отделы практически не визуализируются (рис. 225).

Любопытно, что при таком тяжелейшем поражении КА пациент не описывал типичной клиники стенокардии, а лишь ее эквиваленты (чувство одышки, нехватки воздуха при физической нагрузке, проходящее в покое). Нагрузочная проба с перфузионной ОЭКТ была проведена фактически для оценки целесообразности выполнения КШ у этого пациента, поскольку ожидалось, что при таком поражении КА будут выявлены обширные рубцы без значимого объема жизнеспособного миокарда. Однако



результат нагрузочной пробы оказался всего лишь сомнительным (в связи с развитием полной БЛНПГ и невозможностью оценить динамику сегмента ST, при этом пациент вновь предъявлял жалобы на одышку без болевого синдрома). По данным перфузионной ОЭКТ миокарда в покое – лишь минимальные очаговые изменения апикального сегмента, однако после нагрузки площадь преходящей ишемии достигает 50% (!), что и оказалось решающим аргументом в пользу выполнения у данного пациента КШ с предполагаемым положительным эффектом.



Рис. 225. Данные КАГ у пациента К. А. ЛКА. Б. ПКА (проксимальные сегменты). В. ПКА (дистальные сегменты). Критическое многосудистое поражение коронарного русла.

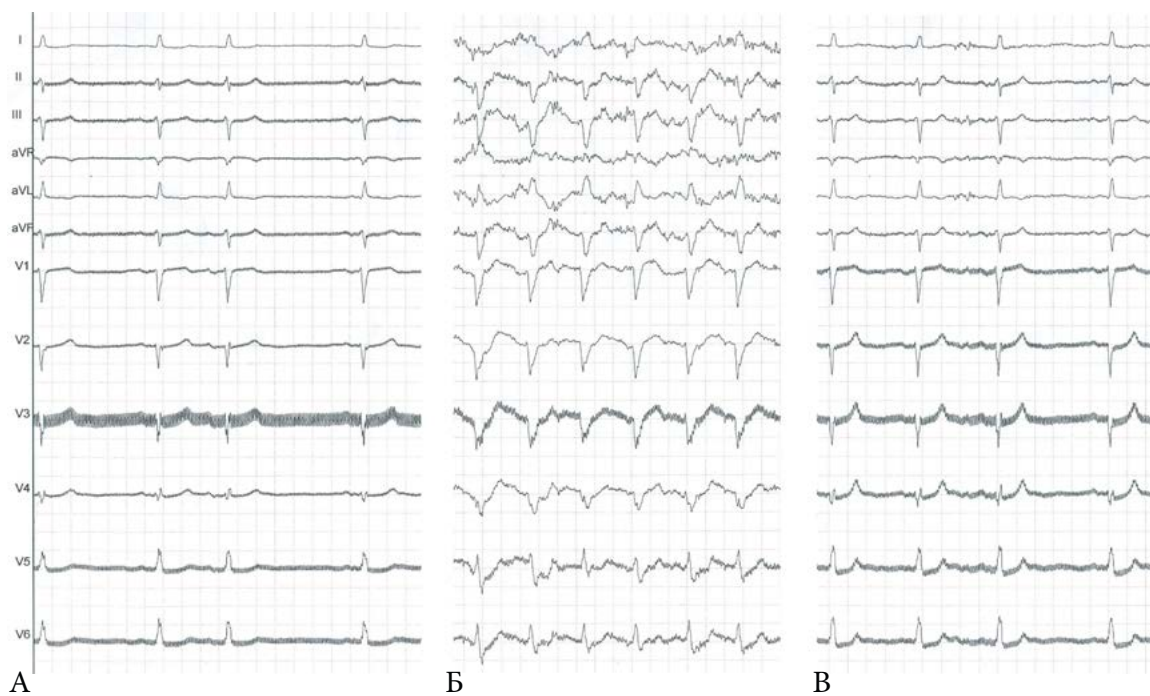


Рис. 226. Данные стресс-ЭКГ у пациента К. Субмаксимальная ЧСС по возрасту – 128/мин. А. Исходная ЭКГ. ЧСС 50/мин. АД 120/80 мм рт. ст. Б. 12-я минута нагрузки (4-я ступень, 100 Вт). ЧСС 105/мин (69% от максимальной по возрасту). АД 180/100 мм рт. ст. Проба прекращена, не достигая субмаксимальной ЧСС в связи с развитием полной БЛНПГ. На ЭКГ – тенденция к горизонтальной/косонисходящей депрессии ST(T) в отведениях V5-V6 до 1.7 мм. Во время пробы частые НЖЭС (более 30), 22 ЖЭС, эпизоды аллоритмии, 4 куплета. Жалобы – одышка на пике нагрузки. В. 3-я минута восстановления, исчезновение БЛНПГ и одышки. ЧСС=62/мин. АД 145/105 мм рт. ст. Восстановительный период – без осложнений. Проба интерпретирована как сомнительная.

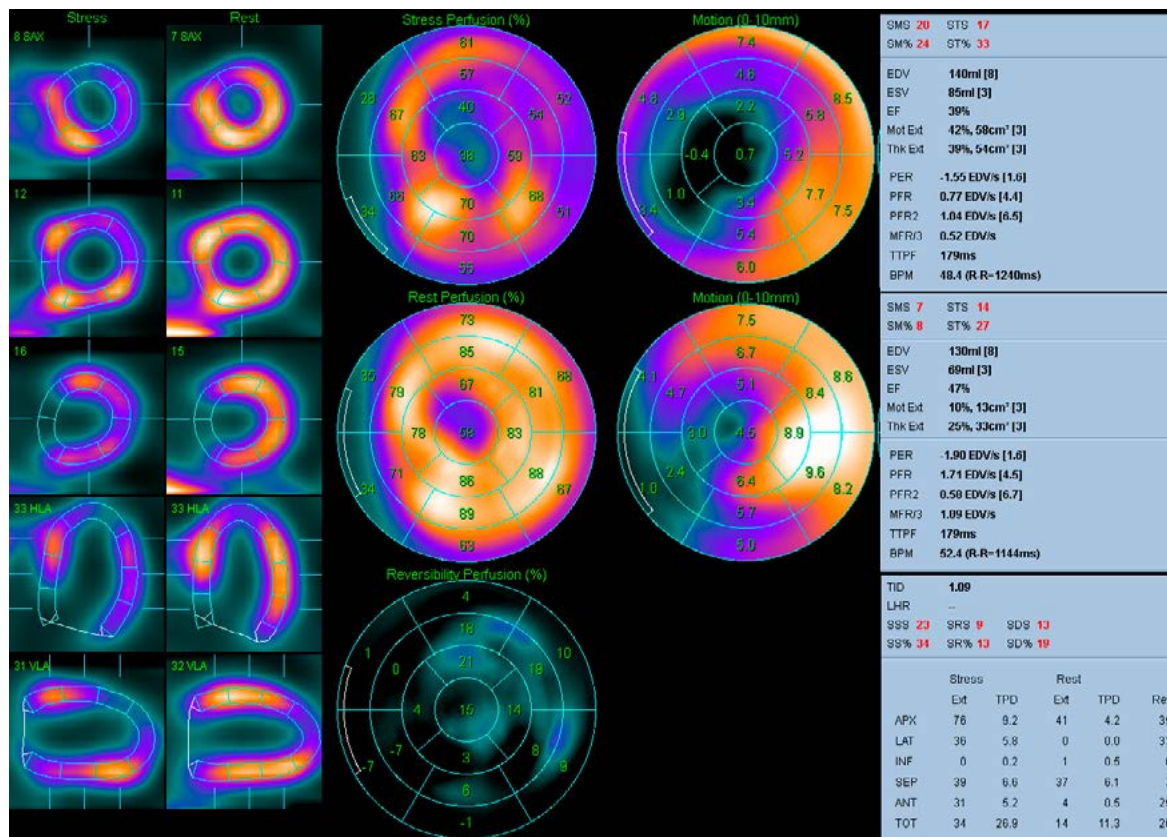


Рис. 227. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента К. 69 лет. Перфузия миокарда в покое неравномерная, но без крупных дефектов перфузии, нельзя исключить минимальное очагово-рубцовое повреждение апикального сегмента. После нагрузки – выраженная ишемия всех стенок, кроме ниже-перегородочной, площадью ≈50%. В покое КДО 130 мл, ФВ 47%, после нагрузки: КДО 140 мл, ФВ 39% (признак гипертонии миокарда с падением ФВ после нагрузки, но без существенной ишемической дилатации).

Нельзя не отметить, что выполнение КШ при таких поражениях коронарного русла представляет значительные затруднения. У данного пациента практически отсутствуют здоровые участки артерии, к которым можно было бы подшить шунты. Однако на современном этапе развития сердечно-сосудистой хирургии это становится возможным благодаря технологиям микрохирургического коронарного шунтирования с применением различных коронарных реконструкций (коронарная эндартерэктомия, пролонгированный анастомоз, анастомоз с мелкими артериями), в том числе операционного микроскопа [518].



**Клинический пример 6.4.4.3. “Обоснование целесообразности коронарного шунтирования по данным перфузионной ОЭКТ – “за” и “против”**

Далее приведем изображения перфузионной ОЭКТ у двух пациентов с многососудистым поражением КА и мультифокальным ПИКС, у которых рассматривается вопрос о выполнении КШ. Как и в случае с ЧКВ, целесообразность КШ оценивается исходя из потенциальной пользы вмешательства (“benefit”) и риска вероятных осложнений.

На рис. 228А приведены перфузионные изображения миокарда у пациента К. 69 лет с крупноочаговым передне-верхушечным ПИКС с формированием тромбированной аневризмы, очаговой преходящей ишемией площадью  $\approx 10\%$ , локализованной перифокально в области нижнего интрамурального ПИКС. Такая картина ставит под сомнение пользу КШ, поскольку шунтирование ПНА не имеет смысла, а в бассейне ПКА/ОА объем жизнеспособного миокарда недостаточен для обоснования операции на открытом сердце. Здесь можно рассматривать медикаментозное ведение пациента, и, вероятно, плановое стентирование ЗБВ, которое может несколько уменьшить общий объем дефектов перфузии.

На рис. 228Б приведены данные пациента В. 48 лет, у которого также имеется мультифокальный ПИКС, и площадь ишемии также можно оценить значением порядка 10-12%. Ключевыми факторами, обуславливающими вероятную пользу КШ у данного пациента, являются: а) молодой возраст (и, как следствие, лучший отдаленный прогноз), б) интрамуральный характер ПИКС, в) диффузный характер ишемии (что предполагает значимость стенозов в нескольких бассейнах КА), а также тот факт, что нарушения сократимости (ФВ 21%) преобладают над нарушениями перфузии, что означает гибернацию миокарда и потенциал к улучшению ФВ в случае тотальной реваскуляризации.

Несмотря на то, что КШ – это радикальное вмешательство, которое в случае успеха ассоциировано с лучшим прогнозом у пациентов с многососудистым повреждением КА, оно не гарантирует возникновения повторных эпизодов ишемии в будущем. Как правило, новые эпизоды связаны с стенозом или окклюзией шунтов, возникновением стенозов дистальнее места шунтирования, возникновением стенозов в артериях, которые не были шунтированы (см. рис. 119).

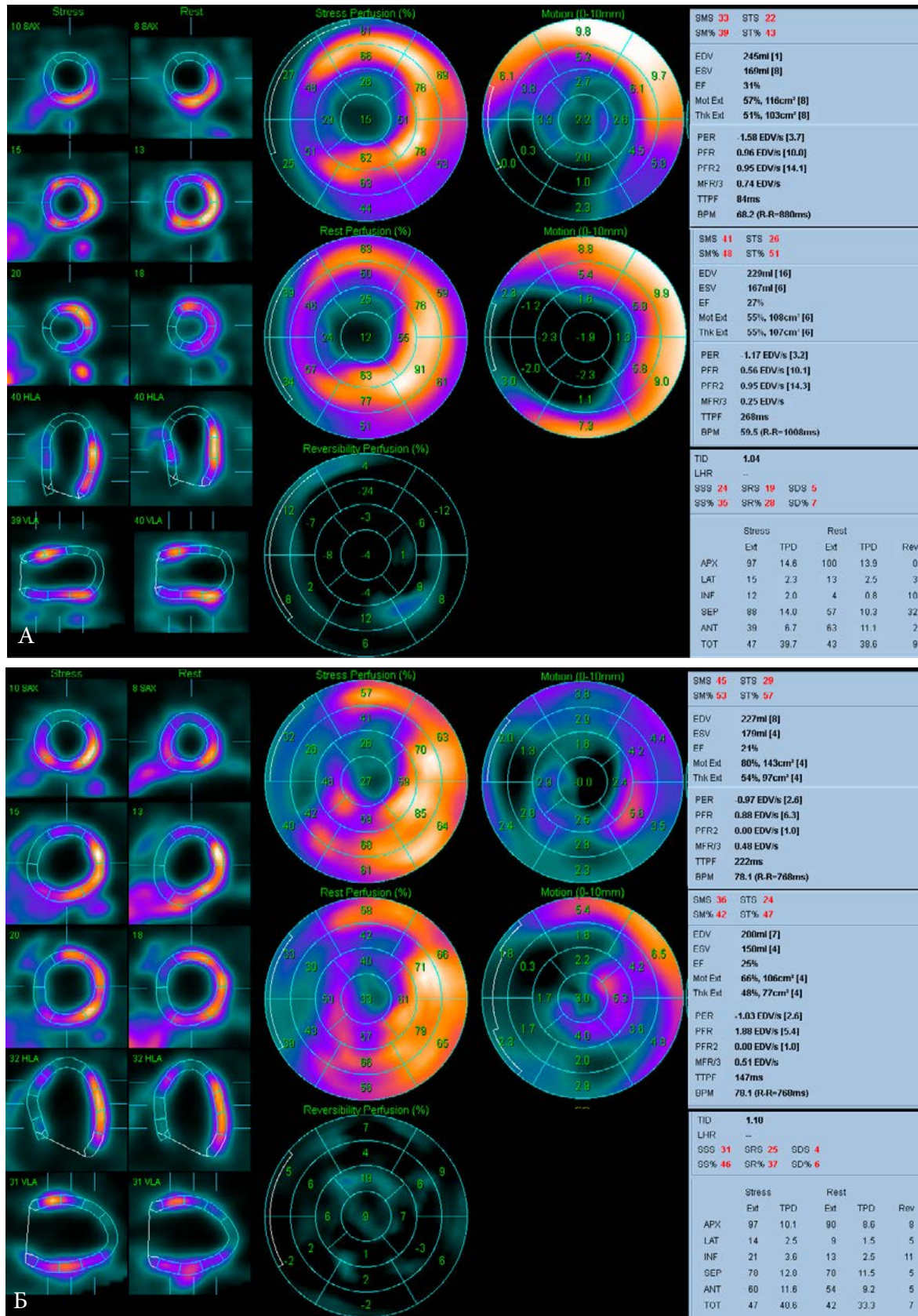


Рис. 228. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у двух пациентов, у которых рассматривается проведение КШ в связи с многососудистым поражением КА. А. Пациент К., 69 лет, по результатам ОЭКТ проведение КШ нецелесообразно. Б. Пациент В., 48 лет, по результатам ОЭКТ проведение КШ целесообразно.

У пациентов после КШ характерно появление гипокинеза МЖП вплоть до дискинеза, который визуализируется как при С-ОЭКТ, так и при ЭхоКГ или МРТ. Этот феномен связывают прежде всего с тем, что при вскрытии перикарда уменьшается его ограничивающее воздействие на подвижность передней стенки миокарда, в результате чего в систолу большая часть миокарда смещается вперед [519]. Таким образом, МЖП визуально кажется менее подвижной на фоне гиперкинеза прежде всего боковой и передней стенок ЛЖ. Кроме того, систолическое утолщение МЖП, как правило, не снижается. Это означает, что такой паттерн сократимости ЛЖ после КШ является нормальным и не связан с нарушениями перфузии МЖП, однако убедительно это можно продемонстрировать только по данным перфузионной С-ОЭКТ (рис. 229).

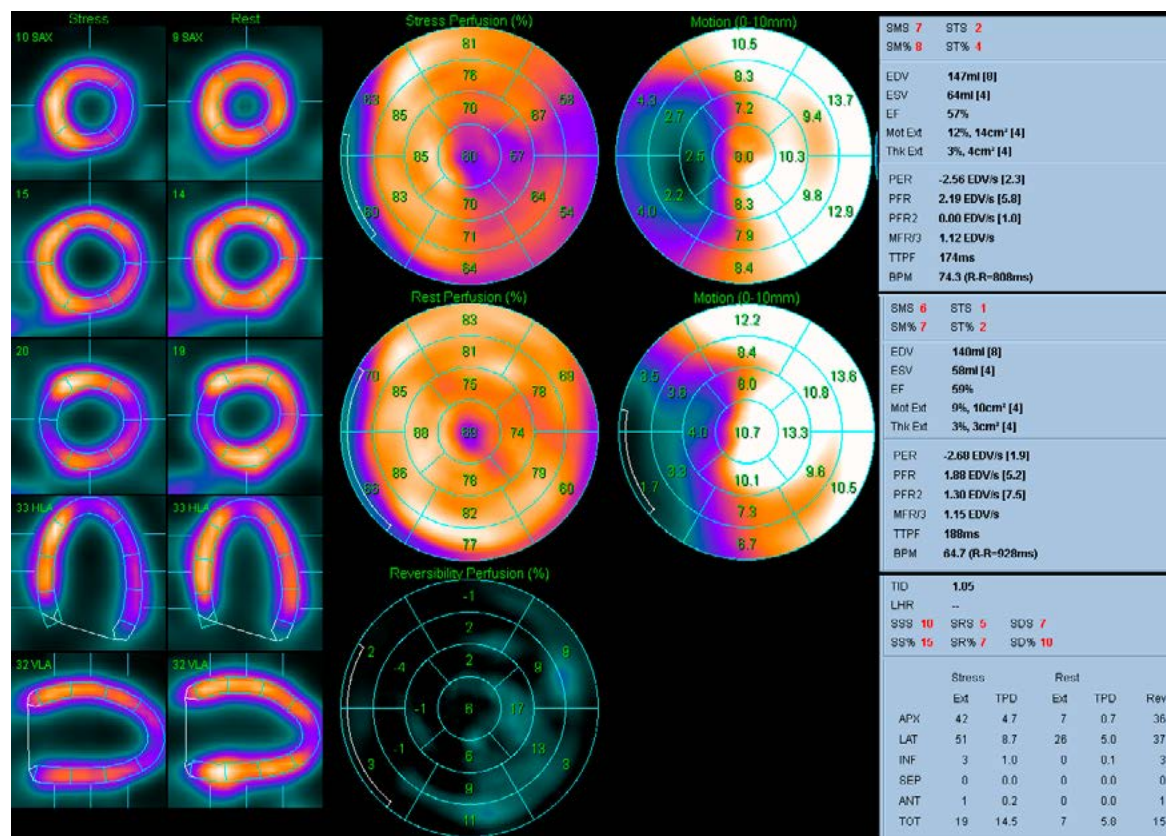


Рис. 229. Характерные нарушения сократимости миокарда у пациента после КШ. Визуализируется гипокинез МЖП на фоне гиперкинеза боковых и передних сегментов ЛЖ, без снижения ФВ. У данного пациента визуализируется достоверная преходящая ишемия по боковой стенке ЛЖ, что предполагает повторное вмешательство, по-видимому, на огибающей артерии.



### 6.4.5 Ишемическая кардиомиопатия

Кардиомиопатиям в данной монографии отведены отдельные разделы (см. главу 7), однако ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) дополнительно рассматривается в разделе ИБС. Это связано с тем, что в более привычном смысле под термином “кардиомиопатия” понимают изменения миокарда вследствие системных, воспалительных заболеваний или генетических причин, в то время как ИКМП является исходом крупноочагового инфаркта миокарда и/или длительной ишемии с формированием обширной зоны постинфарктного кардиосклероза (ПИКС). С точки зрения системной гемодинамики ИКМП наиболее близка к дилатационному типу КМП, так как проявляется выраженным снижением сократительной функции ЛЖ. Это влечет за собой компенсаторную, а затем и декомпенсированную дилатацию ЛЖ и исход в ХСН. Методы лечения при ИКМП и ДКМП в значительной мере различаются, поэтому важным этапом является дифференциальная диагностика причин дилатации ЛЖ. У пациентов с наличием нарушений сократимости миокарда ЛЖ наиболее часто используются следующие методы:

- перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ или тетрофосмином для дифференциальной диагностики причин дилатации ЛЖ, выявления преходящей ишемии и жизнеспособного миокарда, оценки сократимости миокарда ЛЖ.
- нейротропная сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для оценки прогноза в плане риска возникновения жизнеугрожающих аритмий
- радионуклидная вентрикулография для оценки нарушений сократимости и желудочковых диссинхроний в динамике, для верификации наличия аневризмы ЛЖ

Семиотика нарушений перфузии и сократимости при ИКМП по данным С-ОЭКТ приведена на рис. 157, 127, 98, 99, 149, 228. Основные вопросы, на которые отвечает перфузионная С-ОЭКТ при ИКМП, включают определение локализации, площади и глубины очагово-рубцового повреждения, преходящей ишемии и нарушений сократимости миокарда, объемных параметров и ФВ ЛЖ, а также оценка жизнеспособности миокарда. Локализация ПИКС позволяет установить инфаркт-связанную артерию и целесообразность ее реваскуляризации. Так, на рис. 228А приведен пример изображения, демонстрирующий отсутствие целесообразности реваскуляризации ПНА, однако восстановление кровотока в ЗБВ может оказаться эффективным. Принципы оценки жизнеспособности миокарда ЛЖ на основании данных С-ОЭКТ подробно изложены в главах 4.4, 5.1.5.4.

Площадь и глубина зон ПИКС позволяет заподозрить наличие аневризмы ЛЖ и предположить ее характер. Так, в фиброзно-мышечной аневризме имеется остаточное накопление перфузионного РФП, видимое на томосцинтиграммах (иногда для этого необходимо усилить окно изображения) и позволяющее корректно оконтурить ЛЖ (рис. 98А). Следует также обращать внимание на форму ЛЖ и сократимость миокарда в зоне предполагаемой аневризмы. На рис. 230 приведен довольно редкий пример – у пациента имеется мультифокальный трансмуральный ПИКС, однако между очагами в 17 и 13 сегментах визуализируется участок относительно сохранной перфузируемой ткани, которая удерживает передне-верхушечные зоны от перерастяжения и дискинезии.





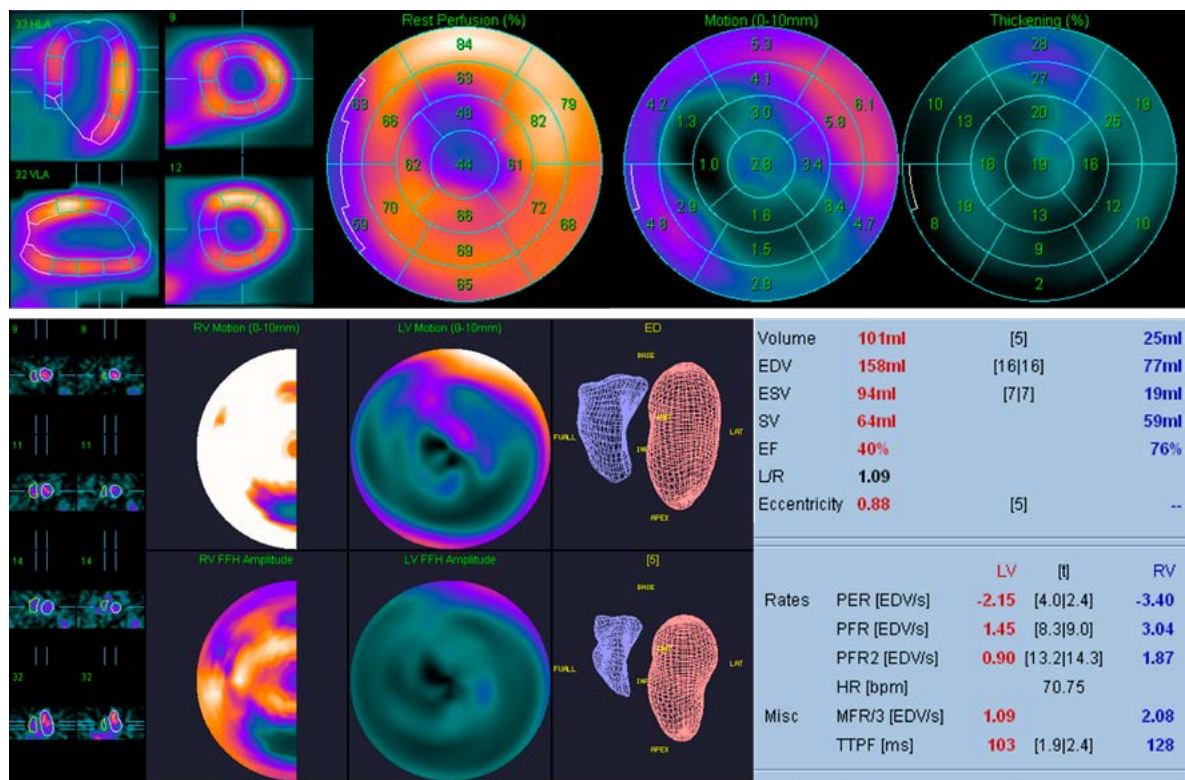


Рис. 231. Данные С-ОЭКТ и РРТВГ у пациента С. По данным ЭхоКГ – признаки аневризмы ЛЖ верхушечной локализации. По данным перфузионной ОЭКТ миокарда: интрамуральный ПИКС указанной локализации площадью 15%, наличие аневризмы с учетом небольшой глубины повреждения сомнительно. Диффузный гипокинез ЛЖ, расширения полости ЛЖ не отмечается, ФВ 37%. По данным РРТВГ – ЛЖ вытянутой формы (Есс=0.88), диффузный гипокинез без явного очагового акинеза верхушки ЛЖ, ФВ 40%. Наличие аневризмы у данного пациента исключено.

Следует отметить, что подавляющее большинство аневризм формируется в районе верхушки ЛЖ, что соответствует ПИКС в бассейне ПНА. На рис. 232 приведен нетипичный случай аневризмы нижней стенки ЛЖ.

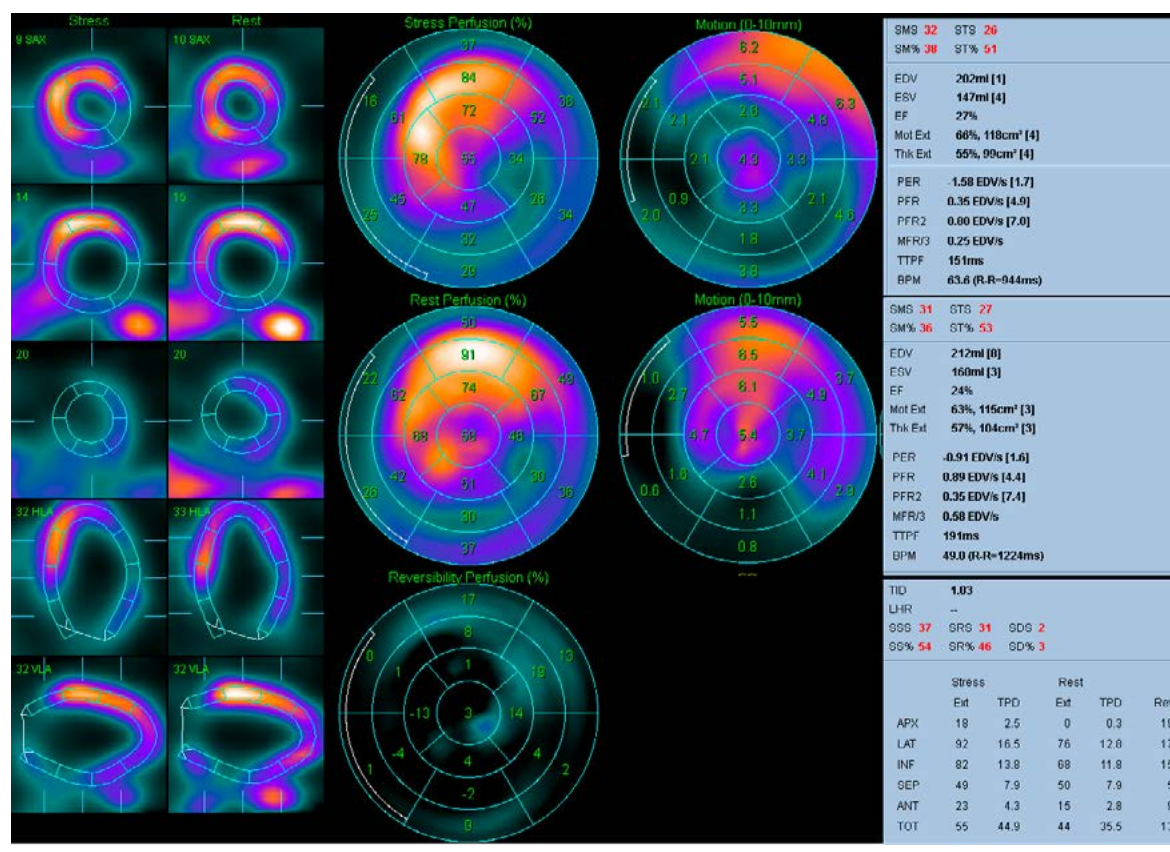


Рис. 232. Пример мультифокального ПИКС с формированием аневризмы нижней стенки ЛЖ.

Важную роль в оценке прогноза пациентов с ИКМП играет оценка иннервации миокарда. Такие показатели сцинтиграфии с  $^{123}\text{T}$ -МИБГ, как отношение сердце/средостение (Н/М) и скорость вымывания РФП являются прогностическими в плане ССО, в том числе внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН независимо от ее причины (см. раздел 7.6.3). Применительно к пациентам, перенесшим инфаркт миокарда с образованием зоны ПИКС, важной особенностью МИБГ является визуализация дефектов иннервации миокарда, которые практически всегда оказываются шире чем соответствующие дефекты перфузии. При благоприятном течении ОКС, в отдаленном периоде заболевания (8-12 мес.) отмечается уменьшение зоны денервации, которая начинает в большей мере соответствовать нарушениям перфузии. Однако в случае сохранения более выраженных дефектов накопления МИБГ говорят о развитии денервационной суперчувствительности, которая связана с повышенным риском возникновения спонтанных желудочковых аритмий в отдаленные сроки после ИМ (рис. 233) [175].

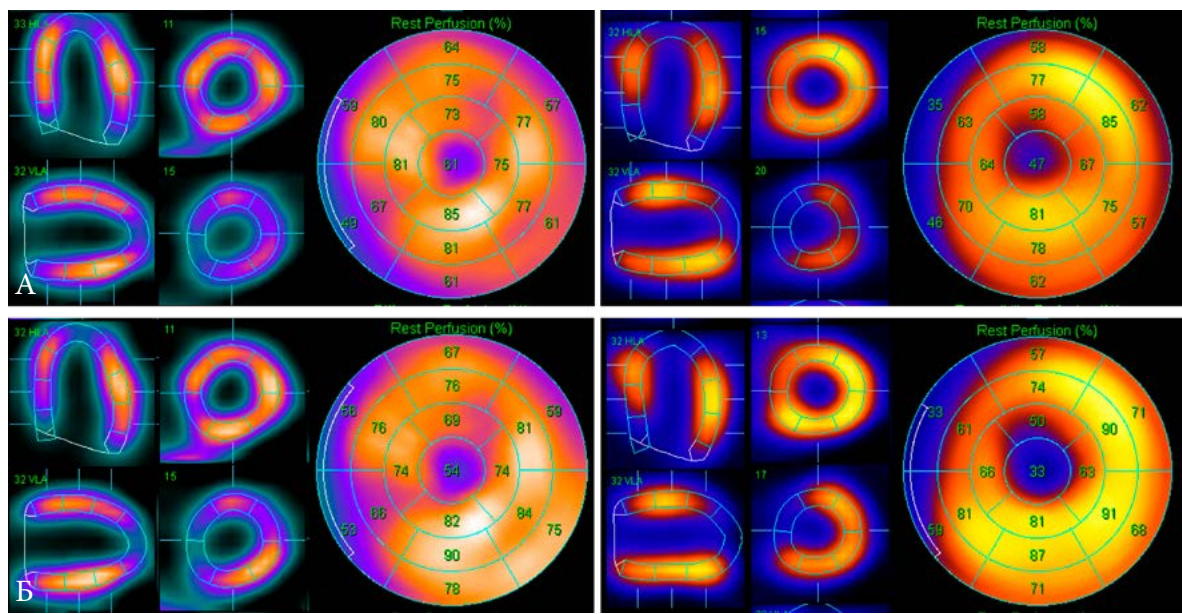


Рис. 233. Результаты перфузионной (слева) и нейротропной (справа) ОЭКТ миокарда у пациента, перенесшего ОИМ. А. Через 1 месяц после ОИМ – зона денервации сопоставима по площади с зоной нарушения перфузии (ПИКС). Б. Через 8 месяцев после ОИМ – площадь ПИКС осталась практически неизменной, в то время как площадь и глубина дефекта накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ увеличилась, что является неблагоприятным признаком в плане расширения полости ЛЖ и развития ИКМП.

В заключение отметим, что в нашей рутинной практике нередко исследования случаев тяжелой декомпенсацией ХСН вследствие ИКМП, в том числе у пациентов молодого возраста. Для некоторых из них определяются показания к трансплантации сердца на основании сопоставления результатов перфузионной и нейротропной ОЭКТ миокарда. Сцинтиграфия миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ также является важным исследованием для оценки реиннервации трансплантированного сердца [520]. Кроме того, в НМИЦ кардиологии накоплен большой опыт применения аутологичных стволовых клеток костного мозга у пациентов с крупноочаговым ПИКС и ХСН, а также при ОИМ с низкой ФВ. Для тонкой оценки динамики перфузии миокарда в зоне имплантации клеточной взвеси у этих пациентов использовалась и продолжает использоваться перфузионная ОЭКТ миокарда [521-525].



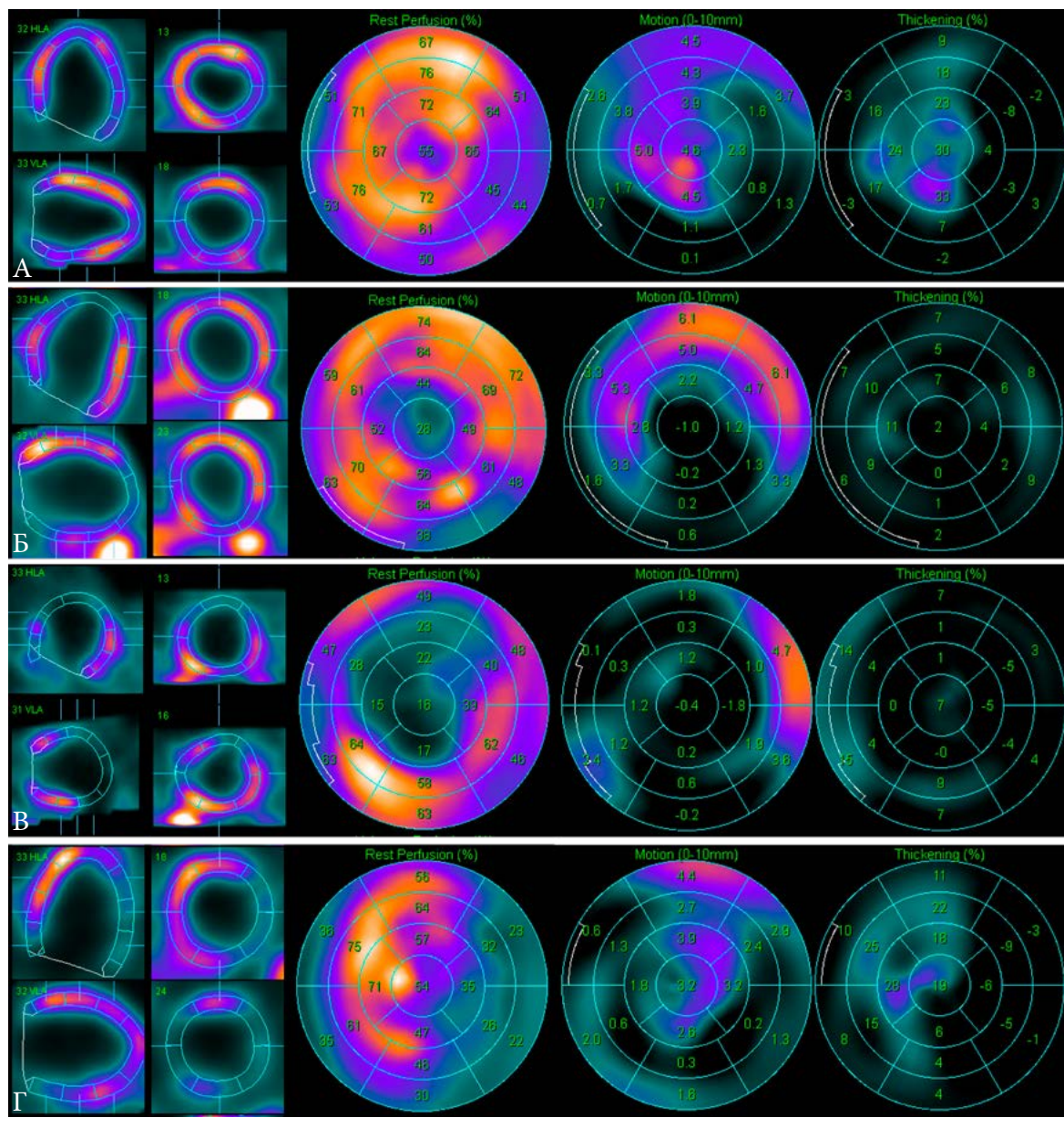


Рис. 234. Примеры тяжелой ИКМП по данным перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентов в различных клинических вариантах. А. ИКМП, развившаяся на фоне крупноочагового, но всего лишь интрамурального ПИКС в бассейне ОА, площадью 25%, без признаков аневризмы ЛЖ. КДО 384 мл, ФВ 17%. Б. ИКМП с максимальным из наблюдаемых нами объемом полости ЛЖ, у пациента с двумя очагами трансмурального ПИКС площадью всего лишь 22-25%, без формирования аневризмы, но с явной сферизацией ЛЖ. КДО 683 мл (!), ФВ 13%. В. ИКМП с наибольшей из наблюдаемых нами площадью повреждения ЛЖ у пациентки 71 года. Можно предположить наличие не менее 4 отдельных очагов, общей площадью порядка 65% (!). КДО 381 мл, ФВ 7%. Г. Последствия обширного трансмурального инфаркта миокарда у пациентки 25 лет (!) с аневризмой корня аорты и тяжелой аортальной недостаточностью. ОИМ развился во время плановой операции по протезированию аорты и пластики аортального клапана. Осложнение потребовало срочного выполнения операции КШ ПНА и ПКА. На момент исследования (через 9 месяцев после ОКС) – площадь ПИКС не менее 45%, КДО 216 мл, ФВ 16%. Планируется имплантация кардиовертера-дефибриллятора, имеются показания для трансплантации сердца.

## 6.5 Нарушения перфузии миокарда при ишемических состояниях без атеросклероза крупных КА

В главе 6.1 рассматривались различные варианты ИБС, в том числе с точки зрения отличия этого термина от “болезни коронарных артерий” (CAD). С практической точки зрения эти два состояния различаются тем, что при “CAD” акцент смещается с кровоснабжения миокарда на состояние эпикардиальных артерий. Это не лишено логики, поскольку именно коронарные артерии являются основным объектом возможного инвазивного вмешательства. В то же время термин “ИБС” включает также и состояния, при которых ишемия миокарда возникает без обструктивного поражения КА (INOCA). К ним относится микрососудистая (микроваскулярная) стенокардия, обусловленная в том числе вазоспазмом мелких сосудов. В данной главе также будет рассмотрена вазоспастическая стенокардия, обусловленная спазмом эпикардиальных артерий, которую также иногда включают в понятие INOCA. Общими для этих двух состояний является повышенный риск ССО и неинформативный результат инвазивной КАГ [381, 526], в том смысле, что заключение “интактные” или “малоизмененные” КА исключает наличие CAD, но не позволяет выявить INOCA и тем более дифференцировать между собой ее варианты (рис. 235, 236, 59). Неочевидной, но важной особенностью INOCA является частое наличие у этих пациентов различных психосоматических проявлений. Они обусловлены отсутствием четкого алгоритма обследования и, как результат, длительно неустановленным диагнозом у этих пациентов, требуя отдельной дифференциальной диагностики и усложняя взаимодействие пациента с кардиологом [527]. В 2019 году были опубликованы результаты исследования VHF CorMicA, позволившие систематизировать накопленные знания о диагностике, дифференциальной диагностике и терапии этих состояний [528].

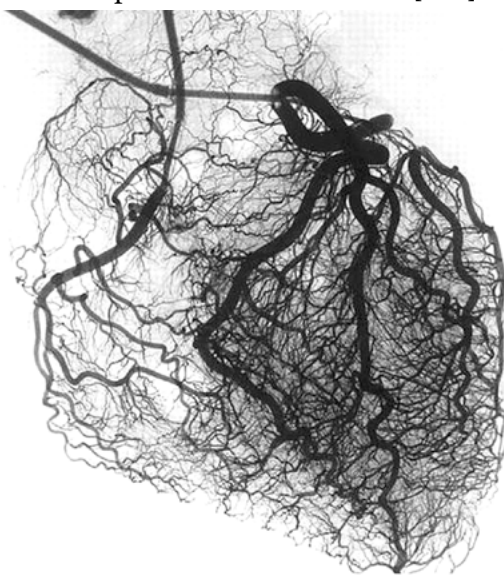


Рис. 235. Посмертная коронарная стерео-артериограмма с введением микрораствора висмута при физиологическом давлении (W. Fulton, 1963). Визуализируются ангиографически интактные коронарные артерии без признаков стенозирования, а также интрамуральное микрососудистое русло с сетью коллатеральных связей диаметром порядка 30 мкм. Инвазивная КАГ имеет пространственное разрешение 300-500 мкм и не позволяет оценивать состояние сосудов меньшего калибра [528].

**Вазоспастическая стенокардия** (другие названия – вариантная, стенокардия Принцметала) может протекать по типу нестабильной стенокардии с определенным риском развития ОКС и исходом в виде ОИМ 2 типа (т.н. MINOCA). Однако принципы ее диагностики и лечения излагаются рекомендациях по стабильной ИБС (ESC, 2019, РКО/НОА, 2016).



Вазоспастическую стенокардию (ВсС) следует заподозрить у больных и ангинозными симптомами типичной локализации, возникающими преимущественно в покое, нередко при наличии связи с циркадными ритмами. Приступы возникают преимущественно в ночное время и в ранние утренние часы, однако могут провоцироваться холодом и курением. Эти пациенты часто моложе, имеют сохранную ТФН и меньше сердечно-сосудистых факторов риска. Практической проблемой является неизвестная частота встречаемости этого заболевания в РФ, при том, что в мире она крайне вариабельна. Так, для европейской популяции частота встречаемости хронических спазмов КА считается порядка 2-3% (у мужчин в несколько раз чаще, чем у женщин) однако в Японии этот диагноз выставляют до 40% случаев госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии. В результате, неизвестная вероятность этого заболевания в популяции, иногда нечеткая клиническая картина, невысокая воспроизводимость инструментальных результатов – все это обуславливает трудности в постановке диагноза и, как следствие, ошибки в лечении. Так, применение ЧКВ у этих пациентов может рассматриваться только при спонтанном, очаговом, субтотальном или окклюзирующем спазме, устойчивом к медикаментозной терапии [529].

Считается, что ключевую роль в возникновении вазоспазма играет локальная гиперреактивность мышечного слоя эпикардальной КА, в том числе дисфункция  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменных каналов,  $\text{K}^+$ -АТФ-зависимых каналов (что приводит к избыточному накоплению кальция внутри КМЦ), а также повышенная активность Rho-киназы (фермента, усиливающего сопряжение кальция с миозиновыми цепями). Вклад эндотелиальной дисфункции при ВсС не столь выражен, как при микрососудистой стенокардии. Однако у пациентов с ВсС также обнаруживаются мутации  $\beta$ -адренергических рецепторов и генов, отвечающих за активность NO-синтазы. В развитии вазоспазма играет роль дисбаланс вегетативной нервной системы. Нарушения вариабельности ритма сердца с эпизодами гиперваготонии и гиперсимпатикотонии могут объяснить развитие вазоспазма в ночные часы и при психоэмоциональном напряжении. Это, в частности, обуславливает и эффективность плексэктомии, которая устраняет влияние СНС, опосредуемое звездчатым ганглием, и способствует прекращению приступов ВсС. Наконец, имеет место взаимное потенцирование процессов вазоспазма и атеросклероза. В частности, у европейцев наиболее часто наблюдается сочетанное поражение, включающее вазоспазм на фоне наличия как минимум необструктивного атеросклеротического поражения той же КА [530].

Объективно выявить ишемические признаки вазоспазма КА бывает довольно сложно, поскольку приступы возникают внезапно и могут так же внезапно купироваться. Тест с физической нагрузкой для этих пациентов не является диагностическим, т.к. лишь у 10–30% больных физическая нагрузка может спровоцировать вазоспазм (в этом случае проба будет положительной). КАГ этим пациентам проводится для исключения значимых стенозов КА, а также иногда позволяет визуализировать вазоспазм, особенно в случаях реакции на введение контрастного препарата. В этом случае последующее интракоронарное введение нитроглицерина приводит к купированию вазоспазма и верификации диагноза. При отсутствии спонтанного вазоспазма у пациентов с предполагаемой вазоспастической стенокардией возникает необходимость в проведении провокационных проб. Холодовая и гипервентиляционная пробы считаются более безопасными, но имеют относительно низкую чувствительность, поэтому предпочтение отдается интракоронарному введению ацетилхолина или эргоновина [531]. Тест считается положительным при возникновении всех трех из следующих признаков: стенокардии, ишемических изменений при ЭКГ и вазоспазма более чем на 75-90%. Эта проба позволяет дифференцировать вазоспастическую стенокардию от микро-

судистой, поскольку для микрососудистой стенокардии характерным будет возникновение ангинозного приступа без визуального спазма эпикардиальной КА (при этом ЭКГ-картина может быть различной). Чувствительность пробы с вазоконстрикторами может быть увеличена при одновременном введении РФП и визуализации перфузии миокарда с помощью ОЭКТ, при этом индуцируемый дефект перфузии указывает на возникновение значимой ишемии в момент провокационной пробы (рис. 236):

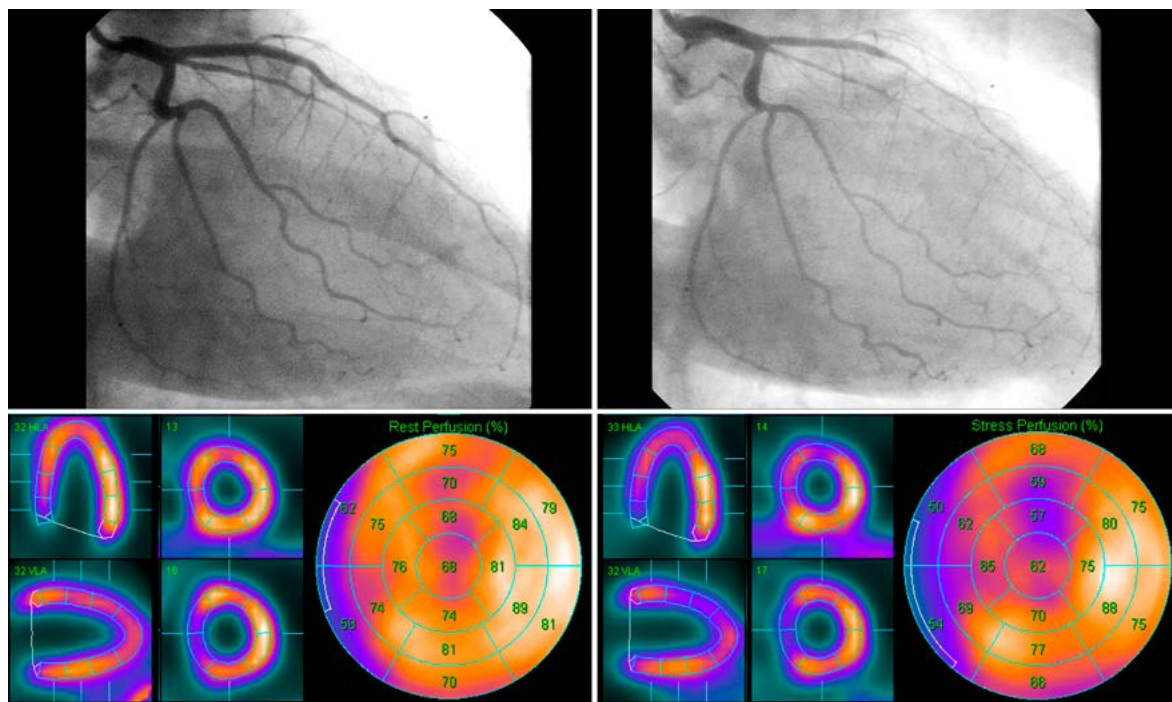


Рис. 236. Провокационный тест с ацетилхолином у пациентки 36 лет с предполагаемой вазоспастической стенокардией. Интракоронарное введение ацетилхолина в ПНА вызывает ее спазм и возникновение переходящих дефектов перфузии преимущественно передней локализации по данным перфузионной ОЭКТ миокарда .

Безопасность провокационных тестов крайне зависима от качества и протокола их выполнения. Рекомендуется селективное введение вазоконстриктора в одну из основных артерий (ЛКА или ПКА) с немедленным купированием индуцированного вазоспазма нитроглицерином, не дожидаясь приступа стенокардии. Частота возникновения ЖТ/фибрилляции желудочков составляет при этом 3.2%, брадиаритмии – 2.7%, что сопоставимо с частотой возникновения этих состояний при спонтанном спазме (7%). Проба с эргоновином наиболее чувствительна, но она сопряжена с более высокой частотой осложнений, включая стойкий спазм с развитием ИМ. Эта проба противопоказана при распространенном и многососудистом атеросклерозе, сниженной ФВ ЛЖ, аортальном стенозе, недавно перенесенном ИМ, жизнеугрожающих нарушениях ритма и проводимости. Пробу с ацетилхолином, ввиду наличия риска развития АВ-блокады, целесообразно проводить в условиях временной кардиостимуляции. Внутривенное использование вазоконстрикторов при неинвазивных нагрузочных тестах вообще не рекомендуется, ввиду возможного развития неуправляемого многососудистого спазма.

В целом, в рекомендациях ESC провокационные пробы при подозрении на вазоспастическую стенокардию имеют класс IIa/B, в США применение эргометрина запрещено, эрговина – ограничено, в России в последние годы к этим пробам прибегают все реже. Поэтому наиболее важным этапом диагностики остается суточное

холтеровское мониторирование ЭКГ, которое желательно проводить в 12 отведениях и в течение нескольких дней. В момент приступа удается зафиксировать преходящие элевации сегмента ST, которые могут сопровождаться реципрокными депрессиями.

В то же время при перфузионной ОЭКТ миокарда нами выделен специфический паттерн, который не удается объяснить иначе как вазоспазмом. Считается, что в европейской популяции спазм чаще однососудистый, небольшой по протяженности, по частоте локализации спазма лидирует ПКА, затем ЛКА (ПНА и ОА) [532]. Многососудистый спазм считается редким, он в большей мере свойственен азиатским популяциям. Он чаще приводит к развитию ОИМ, более протяженный, характерна гиперреактивность не затронутых спазмом артерий, повышен базальный тонус коронарных артерий. В то же время нами обследовано не менее 30 симптоматических пациентов с интактными коронарными артериями по данным КАГ, у которых отмечались зоны снижения перфузии одновременно по передней, ниже-боковой и ниже-перегородочной стенкам ЛЖ (“перевернутый знак радиации”), что в точности соответствует бассейнам трех основных КА. Приблизительно в половине этих случаев нарушения перфузии оставались неизменными при исследовании в покое и после нагрузочной пробы (рис. 237А), в остальных случаях отмечалось улучшение перфузии на фоне нагрузочной пробы (рис. 237Б). При этом нарушений сократимости миокарда ЛЖ и положительного результата нагрузочной пробы не было выявлено ни у одного пациента с таким типом распределения РФП.

Важность выявления вазоспастического варианта стенокардии у симптоматического пациента обусловлена в том числе и особенностями терапии. К триггерам вазоспазма относится не только холод, курение, употребление кокаина, алкоголя, гипервентиляция, но и применение ряда лекарственных препаратов. В частности, необходимо учитывать возможность вазоспазма при применении  $\beta$ -блокаторов, особенно неспецифических, реализующих вазоконстрикцию в том числе через  $\alpha$ -адренорецепторы. В лечении ВСС основную роль играют средства, вызывающие расслабление мышечного слоя стенки КА за счет разобщения кальция и миозиновых цепей. К таковым на сегодняшний день являются недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил), при их недостаточной эффективности назначают пролонгированные нитраты. В связи с этим перфузионная ОЭКТ миокарда оказывается достоверным методом выявления стабильных и преходящих нарушений перфузии, обусловленных вазоспазмом, а также оценки эффекта назначения или отмены препаратов на кровоснабжение миокарда.

**Микрососудистая стенокардия** (МСС, ранее использовалось название “кардиальный синдром X”) диагностируется при наличии стенокардии напряжения (болевого синдром в грудной клетке может возникать через некоторое время после физической нагрузки, при этом он плохо купируется нитратами.), доказанной ишемии миокарда по данным неинвазивных тестов, отсутствии обструктивного поражения коронарного русла по данным КАГ и отсутствии спазма эпикардиальных КА на фоне провокационной пробы [533].



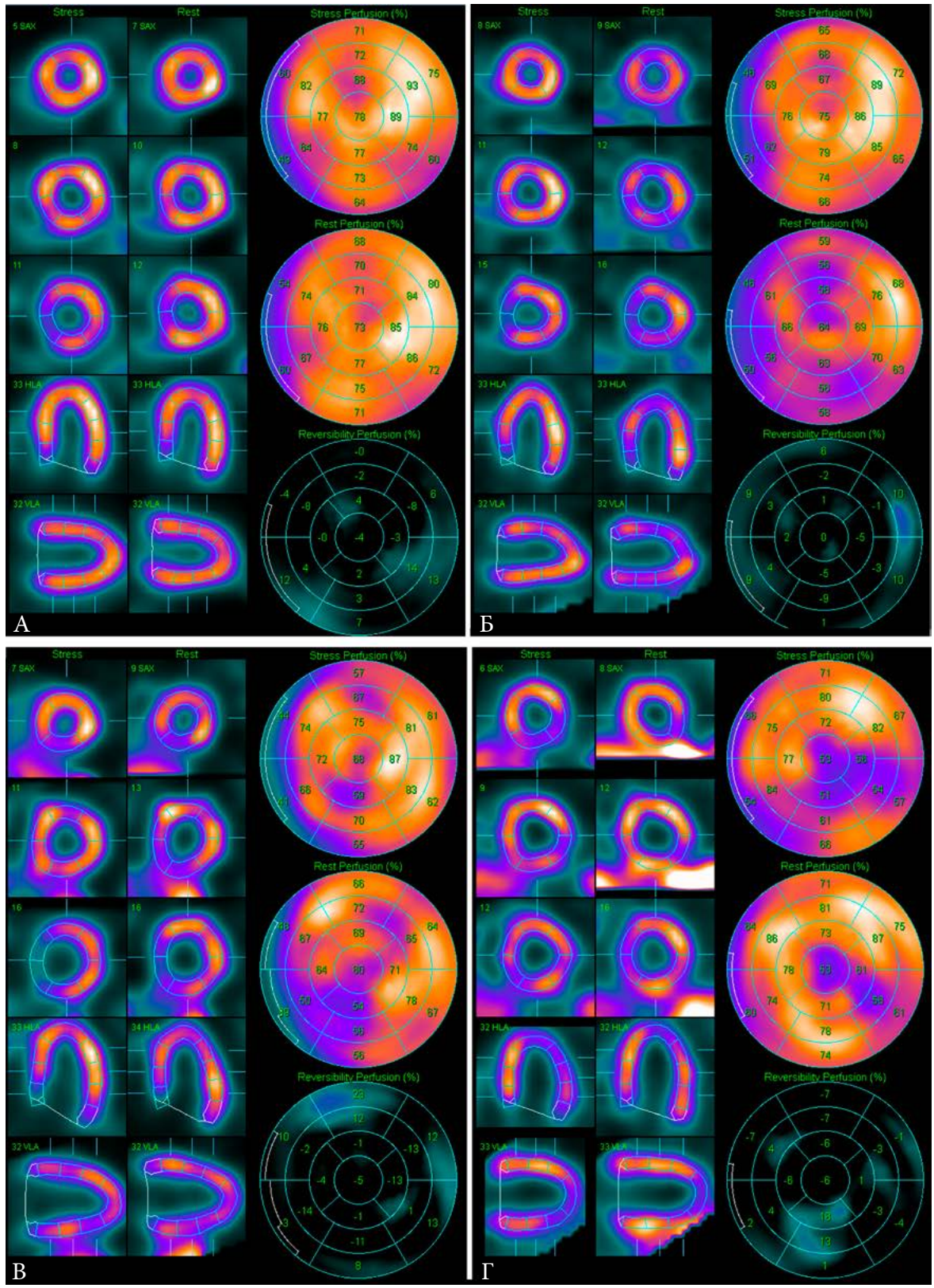


Рис. 237. Варианты нарушений перфузии миокарда по данным ОЭКТ у пациентов с подозрением на вазоспастическую стенокардию. А. Картина с наличием зон ухудшения перфузии по передней, ниже-боковой и ниже-перегородочной стенкам ЛЖ, без существенного изменения на постнагрузочных изображениях. Б. Картина с визуализацией аналогичных зон в покое, при этом перфузия улучшается после нагрузки. Локальных и глобальных нарушений сократимости в обоих случаях не выявлено. В. Признаки сочетанной патологии КА: вазоспазм ПКА с улучшением перфузии после нагрузки, начальная переходящая ишемия в других бассейнах. ФВ ЛЖ 55%. Г. Инфаркт миокарда (2 типа) и переходящая ишемия миокарда у пациентки 38 лет с интактными КА. ФВ ЛЖ 60%.

Такая трактовка термина МСС, в общих чертах приведенная в рекомендациях ESC (2019) и исследовании BHF CorMicA, определяет основной причиной МСС эндотелиальную дисфункцию сосудов микроциркуляторного русла, а именно – нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации вследствие снижения синтеза оксида азота (NO) [534]. Эндотелий сосуда оказывает влияние на функцию гладкомышечных клеток, обеспечивая их реакцию в ответ на действие различных медиаторов. При сохранной функции эндотелия ацетилхолин стимулирует высвобождение в нем оксида азота – медиатора расслабления гладкомышечных клеток, что приводит к вазодилатации и усилению кровотока [535]. В высоких дозах, а также у пациентов с дисфункцией эндотелия, из-за недостаточной активности NO-синтазы развивается дефицит NO, и ацетилхолин непосредственно стимулирует гладкомышечные клетки, что приводит к вазоконстрикции и ишемии [536]. Таким образом, из строгого определения МСС исключаются кардиалгии, ВС, а также эндотелий-независимые кардиальные причины болевого синдрома, такие как ГЛЖ при АГ, кардиомиопатии, клапанные пороки, амилоидоз и т.п.

Однако не всегда удается разграничить изолированную (первичную) дисфункцию эндотелия от негативного влияния на эндотелий различных заболеваний и состояний. Например, гиперхолестеринемия приводит к атеросклеротическому поражению микрососудистого русла, и в таком случае становится сложно отличить ишемию миокарда, вызванную негативным влиянием атеросклероза на эндотелий мелких сосудов, от непосредственного ишемического (микрообструктивного) эффекта диффузного атеросклероза. Вероятно, по этой причине в 2008 г. G. Lanza A. и F. Crea предложили включить в понятие МСС не только первичную форму (без какой-либо диагностированной патологии миокарда и/или КА), но и вторичную, сопряженную с каким-либо установленным кардиологическим заболеванием [536]. В такой трактовке к вторичной МСС следует отнести не только микрососудистые последствия дислипидемий (см. рис. 144), но и заболевания, протекающие с развитием микроангиопатии (СД 2, метаболический синдром, см. раздел 7.2), гипертрофии миокарда (АГ, аортальный стеноз, ГКМП, см. разделы 7.1.1, 7.3.1), воспаления (васкулиты, ревматоидный артрит, миокардит, см. разделы 7.3.3, 7.5.3). В такой, более расширенной трактовке, МСС становится по большому счету синдромом, а не самостоятельным заболеванием, что приводит к стиранию грани между терминами “микрососудистая стенокардия” и “нарушения микроциркуляции”. Поэтому следует вновь подчеркнуть, что классическая трактовка МСС отражает именно наличие стенокардии (покоя или напряжения) и положительного результата нагрузочной пробы, и требует специфической терапии (первая линия –  $\beta$ -блокатор, вторая – БКК, третья – ранолазин/никорандил, пролонгированные нитраты противопоказаны). Диагностика МСС основана на поэтапном исключении других вариантов ИБС и включает в себя следующий набор диагностических результатов:

1. Отсутствие обструктивного атеросклероза КА по данным КАГ, в том числе по данным ФРК (нет стенозов с значением ФРК  $\leq 0.80$ ).
2. Снижение резерва миокардиального кровотока вследствие повышенного микрососудистого сопротивления. Несмотря на то, что золотым стандартом определения миокардиального кровотока и резерва (MBF и MFR) является перфузионная ПЭТ, в рекомендациях ESC вследствие “ограниченной доступности ПЭТ” допускается подмена понятия миокардиального резерва “коронарным резервом” (CFR). CFR, в свою очередь, может быть измерен методом термодилуции на фоне введения вазодилататора (аденозина или регаденозона) как отношение значений среднего времени транзита при гиперемии и в покое. Тогда индекс микрососудистого сопротивления (IMR) рассчитывается при максимальной гиперемии как произведение дистального коронарного давления на среднее время транзита. Для установления микроциркуляторной (эндотелиальной) дисфункции пороговыми являются значения  $IMR \geq 25$  и  $CFR < 2.0$ .



3. Наличие дисфункции эндотелия, которая диагностируется при интракоронарном введении ацетилхолина. Возникновение микроциркуляторной (артериолярной) вазоконстрикции без явного спазма эпикардальных КА позволяет установить диагноз МСС, отделив его от вазоспастической стенокардии. С учетом потенциальной опасности провокационной пробы с ацетилхолином, следует иметь в виду возможность выполнения холодовой пробы (т.н. холодовой прессорный тест). При этом тесте кисти или стопы пациента погружают в холодную воду (3-15°C) на несколько минут. Охлаждение кожи раздражает терморепторы и вызывает активацию симпатической нервной системы за счет высвобождения катехоламинов из нервных окончаний и мозгового вещества надпочечников. В норме катехоламины стимулируют  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда, реализуя инотропный эффект и усиливая коронарный кровоток. Катехоламины стимулируют также  $\alpha_1$ -адренорецепторы гладкомышечных клеток КА, способствуя их сужению, и  $\alpha_2$ -адренорецепторы, приводя к эндотелий-зависимой вазодилатации. В норме  $\alpha_2$ -эффекты преобладают над  $\alpha_1$ , однако при дисфункции эндотелия соотношение этих эффектов инвертируется, что приводит к преобладанию вазоспастических эффектов.

Существует перспективная модификация холодового теста, предложенная специально для проведения перфузионной ПЭТ миокарда. При этом правую нижнюю конечность пациента погружают в холодную воду со льдом до верхней трети голени, с одновременным охлаждением околоключичных областей путем укладывания на них пакетов со льдом. Охлаждение нижней конечности достаточно для холодовой стрессорной реакции и позволяет оставить доступными верхние конечности для мониторинга АД во время пробы и введения РФП. Околоключичные области охлаждают для увеличения площади воздействия холодом, что уменьшает время пробы и увеличивает двойное произведение. Через 45 секунд выполняется инъекция перфузионного РФП в левую кубитальную вену, после инъекции проба продолжается еще 60 секунд. При этом по данным ПЭТ у пациентов с МСС визуализируется диффузная гипоперфузия миокарда в бассейнах всех трех КА, а CFR (точнее, MFR) оказывается значительно ниже нормальных значений [537].

Таким образом, ПЭТ имеет ключевое преимущество перед ОЭКТ в оценке МСС благодаря возможности оценки абсолютного миокардиального кровотока и резерва (см. рис. 194). При ОЭКТ, однако, возможна визуализация изменений перфузии, которые укладываются скорее в понятие “нарушения микроциркуляции” (см. раздел 5.1.5.3, 7.2, 7.4, 7.5.3, рис. 59, 235, 238). При этом следует разграничивать ситуации, когда диффузная неравномерность при нагрузочной пробе улучшается, остается неизменной, или же усугубляется. В первом случае можно говорить о нарушениях микроциркуляции с адекватной реакцией на нагрузку, во втором – о стабильных нарушениях микроциркуляции, в третьем – о диффузной преходящей ишемии, которая может свидетельствовать о наличии МСС.

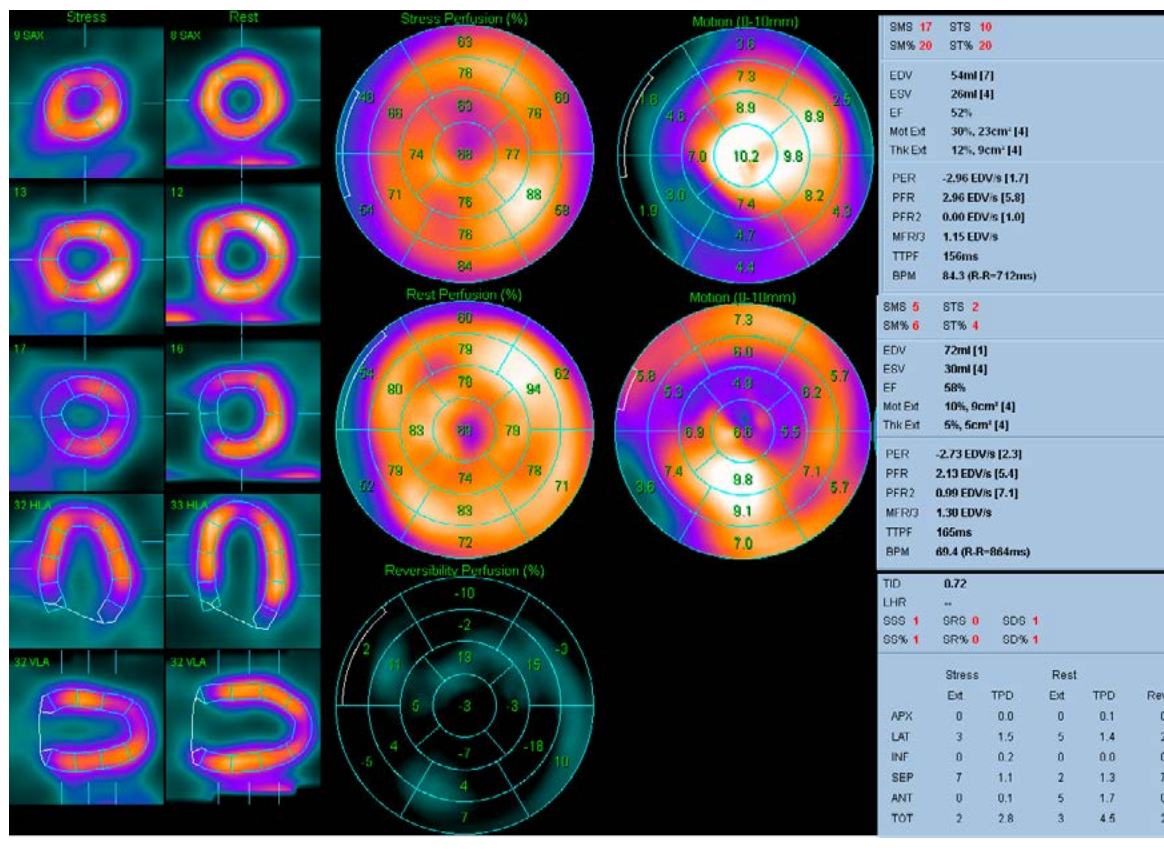


Рис. 238. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентки 43 лет с клиникой типичной стенокардии, эпизодами “сердечных приступов” при минимальной физической нагрузке. Госпитализирована с предварительным диагнозом нестабильной стенокардии. По данным КАГ – интактные КА. Нагрузочная проба отрицательная, 125Вт. По данным ОЭКТ миокарда после нагрузки – диффузное ухудшение перфузии миокарда, общей площадью 8%, без связи с бассейнами эпикардиальных КА. Подтвержден диагноз ишемической болезни сердца по типу микрососудистой стенокардии.

В заключение необходимо упомянуть такие причины ишемии, как компрессия миокарда или коронарных артерий. Проявления легочной гипертензии, когда к ишемии приводит сдавление МЖП гипертрофированным ПЖ или сдавление ЛКА расширенным стволом легочной артерии, рассматриваются в главе 7.7. Другой причиной сдавления коронарных артерий (чаще всего ПНА) являются мышечные мостики – участки субэпикардиального слоя мышечных волокон, полностью или частично покрывающих коронарную артерию, в результате чего ее часть оказывается не под эпикардом, а в мышечной стенке миокарда. Мышечный мостик в большинстве случаев не является клинически значимым. Однако в случае его избыточного развития он может сдавливать участок ПНА не только в систолу, но и в начальной фазе диастолы, что может вызвать ишемию миокарда с соответствующей клинической симптоматикой. Наличие мышечного мостика достоверно выявляется по данным КАГ в виде систолического сужения коронарной артерии (рис. 239) или по данным МСКТ миокарда с КТ-ангиографией в трехмерном режиме, позволяющей непосредственно визуализировать соотношение артерии и окружающих ее мышечных слоев. По данным перфузионной ОЭКТ миокарда редко удается достоверно визуализировать очаговую преходящую ишемию миокарда, обусловленную мышечным мостиком. Тем не менее, в таких случаях оказывается полезным изучение систолических и диастолических перфузионных карт. В пользу наличия мышечного мостика указывает выраженная неравномерность перфузии миокарда в бассейне ПНА в систолу и диастолу, наличие локальных гипокинезов и нарушений систолического утолщения (рис. 240).

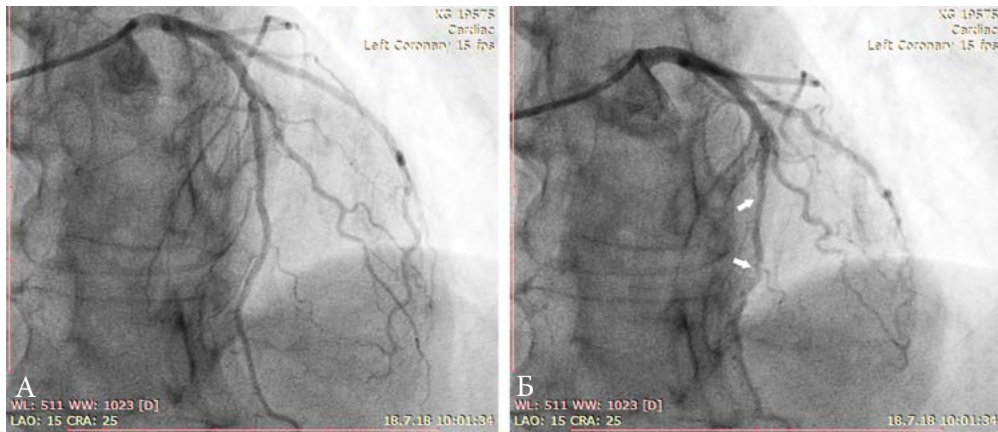


Рис. 239. Визуализация мышечного мостика по данным КАГ. В систолу (Б) отмечается сужение просвета фрагментов ПНА в средней трети примерно на 50% (стрелки) по сравнению с диастолой ( А).

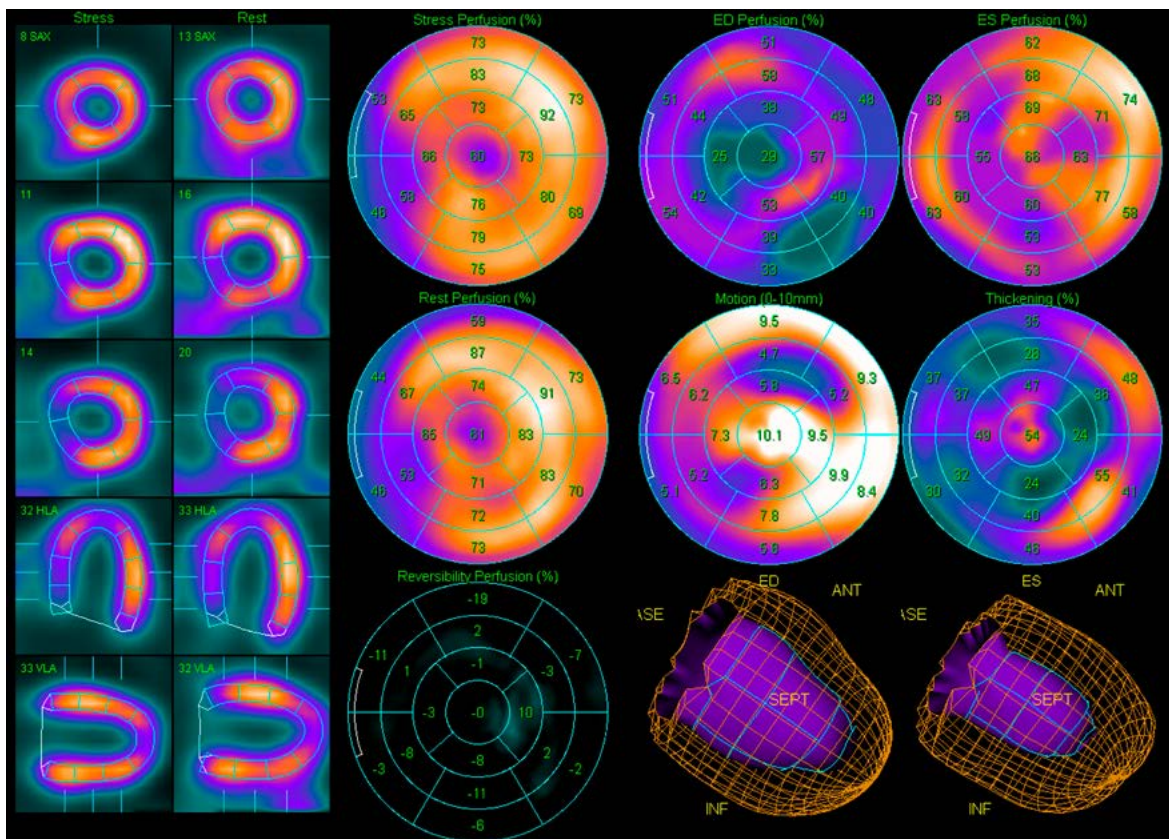


Рис. 240. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента 44 лет с диагностированными по данным КАГ интактными КА, но с мышечным мостиком в средней трети ПНА, приводящем к ее сужению в систолу на 50-60%. Несмотря на отсутствие достоверных признаков преходящей ишемии миокарда, при более тонком анализе отмечается выраженная неравномерность перфузии в систолу и диастолу. Часть миокарда ЛЖ в основном перфузируется в систолу, другая часть – в диастолу. При этом в передних сегментах ЛЖ (бассейн ПНА) визуализируется локальный гипокинез, который все же может быть косвенным признаком наличия ишемии в этой зоне, обусловленной мышечным мостиком.



## 6.6 Острый коронарный синдром

За последние 10-15 лет произошли значительные изменения в диагностике и тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Безусловно, это повлекло за собой переосмысление и переопределение многих понятий, в том числе и роли лучевых методов диагностики и оценки прогноза при ОКС. Чрезвычайно высокая частота возникновения ОКС у населения РФ, высокий риск летального исхода и необходимость проведения экстренных мер привели к тому, что в современных рекомендациях по ОКС практически исчезли двойные трактовки и “серые зоны”, все определения и алгоритмы стали максимально точными и емкими. Чтобы определить место радионуклидных методов в алгоритме обследования пациентов с ОКС, необходимо вернуться к ключевым понятиям и определениям этого синдрома.

Согласно отечественным рекомендациям МЗ РФ (2019), ОКС – это термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию [538]. При первом медицинском контакте (чаще всего с врачом скорой помощи на догоспитальном этапе) наиболее важно при помощи ЭКГ в 12 отведениях определить вариант ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), который устанавливается при наличии стойких (>20 минут) подъемов сегмента ST как минимум в 2 смежных отведениях. В этом случае вступает в действие следующий алгоритм. Необходимо оценить время задержки до возможного проведения ЧКВ. Если оно составляет не более 2 часов, то следует максимально срочно (предпочтительно в первые 60 мин и максимум в первые 90 мин от первого контакта с медицинским работником) доставить пациента в учреждение с круглосуточной программой выполнения первичного ЧКВ. Если оно составляет более 2 часов, то следует начать тромболитическую терапию (ТЛТ), предпочтительно на догоспитальном этапе, в течение 10 мин от постановки диагноза, параллельно с срочной транспортировкой. Если проводимая ТЛТ оценивается как безуспешная, то при доставке пациента в учреждение выполняется срочное “спасительное” ЧКВ. Если ТЛТ оценивается как успешная, и пациент переходит в стабильное состояние, то КАГ с вероятным ЧКВ выполняется в течение 24 часов. По итогам этих мероприятий предварительный диагноз ОКС трансформируется в диагноз “инфаркт миокарда” или “нестабильная стенокардия”.

Очевидно, что такой алгоритм действий при ОКСпST совершенно не оставляет времени для какой-либо дополнительной диагностики. Показательно, что хотя диагноз “инфаркт миокарда” устанавливается после доказательства некроза миокарда (определением уровня тропонинов, превышающих 99-й перцентиль значений у здоровых лиц), указанная выше лечебная стратегия проводится без промедления вне зависимости от уровня биомаркеров и, соответственно, без ожидания результатов этого анализа. Аналогичным образом на второй план отходят любые другие методы диагностики. Так, КТ-коронароангиография не рекомендуется как стандартный метод обследования при ИМпST (ИИС) [539]. Считается, что обследование с внутривенным введением контраста может оказаться полезным для дифференциальной диагностики, позволяя выявить отличные от ИМ, угрожающие жизни состояния (расслоение аорты, ТЭЛА, пневмоторакс, и пр.), однако угроза от потери времени перевешивает потенциальные достоинства. То же касается и проведения ЭхоКГ, если она задерживает начало проведения КАГ (ИИС). Тем не менее, выполнение ЭхоКГ целесообразно при кардиогенном шоке, и/или гемодинамической нестабильности или возможных механических осложнениях (ИС), а также возможно при сомнительном диагнозе (IIaC), но опять же, если исследование не откладывает выполнение экстрен-



ной КАГ [539]. Что касается самой КАГ, то она рассматривается как обязательная часть как стратегии первичного ЧКВ, так и в рамках стратегии с фармакоинвазивным подходом (ТЛТ+ЧКВ) (IA). Основная задача КАГ – обнаружение острой окклюзии или осложненного стеноза артерии для последующего устранения этого поражения с помощью ЧКВ или КШ.

Если же при первичной ЭКГ не выявляются признаков ОКСпST, то ведение пациента осуществляется по алгоритму ОКС без подъема сегмента ST. Хотя при ОКСбпST отсутствует длительная окклюзия крупной КА, вызывающая трансмуральную ишемию миокарда, она может возникнуть в течение ближайшего времени с развитием ОИМ, что также требует срочных мероприятий в рамках многопрофильного стационара. К ним относится антитромботическая терапия (в том числе догоспитальная, с учетом предшествующего приема пациентом таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота, тикагрелор, клопидогрел, прасугрел и т.п.), определение концентрации сердечных тропонинов Т или I в крови (предпочтительно высокочувствительными методами) для быстрого подтверждения/исключения ИМ. В стационаре проводится стратификация риска, при наличии критериев очень высокого риска неблагоприятного исхода проводится КАГ в первые 2 ч после госпитализации, при наличии критериев высокого риска – в первые 24 часа, умеренного риска – в течение 72 часов [540]. Следует подчеркнуть, что в рамках такого подхода переосмыслению подвергается термин “нестабильная стенокардия”. По определению, нестабильная стенокардия – недавно возникшая или утяжелившаяся стенокардия, когда тяжесть и продолжительность ишемии недостаточны для развития некроза кардиомиоцитов. Поэтому предполагается, что внедрение высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов постоянно снижает частоту этого диагноза, и все большему числу таких пациентов будет установлен диагноз “ИМ без подъема сегмента ST” [483].

Таким образом, у пациентов с ОКС методы неинвазивной диагностики проводятся на госпитальном этапе лишь после выполнения необходимых срочных мероприятий и стабилизации состояния пациента. В сочетании с результатами определения уровня сердечных тропонинов, комплекс диагностических методов позволяет сформулировать заключительный диагноз. Целью этих исследований становится определение фактического наличия и объема острого повреждения, остаточной ишемии, жизнеспособности миокарда, что влияет на выбор дальнейшей тактики терапии и/или вмешательств, и, опосредованно, на прогноз. В частности, с точки зрения прогноза важна как глубина сформировавшегося рубца (трансмуральный ПИКС приведет к более выраженному нарушению систолической функции), так и его локализация (передне-верхушечный ИМ с большей вероятностью приведет к образованию аневризмы ЛЖ). Считается, что наиболее точным методом определения этих параметров очагово-рубцового повреждения является МРТ, хотя с практической точки зрения погрешность в несколько процентов не играет сколь-нибудь существенной роли.

Что касается радионуклидных методов, то важнейшую роль играют и перфузионная сцинтиграфия миокарда, и сцинтиграфия с РФП, тропными к острому повреждению миокарда. В рекомендациях Европейских и отечественных кардиологических обществ уделяется внимание этим методам, однако, к сожалению, нередко смешиваются и некорректно описываются два этих принципиально различных исследования. В частности, несколько некорректная формулировка, касающаяся выполнения перфузионной сцинтиграфии миокарда в первые сутки ОИМ, присутствует в рекомендациях ESC по ОКСбпST (2015) (см. Приложение 1) [541]. С другой стороны, американские AUC по радионуклидной визуализации в кардиологии (2009) считают “определенно целесообразным” (7-8 баллов) выполнения перфузионной ОЭКТ ми-

окарда практически во всех сомнительных случаях острой боли в грудной клетке, особенно тогда, когда требуется скорее исключение ОИМ, чем его подтверждение [88]. Вероятно, в США это связано с экономическими аспектами – в условиях потока пациентов дешевле исключать ОИМ неинвазивными методами на уровне приемного отделения и “параклиники”, чем массово госпитализировать пациентов и выполнять более дорогостоящую инвазивную КАГ.

Далее в рекомендациях ESC по ОКСбпСТ указывается, что исследование в покое и после нагрузки уточняет оценку преходящей ишемии, а нормальный результат исследования сопряжен с очень хорошим прогнозом [541]. Этот тезис уже абсолютно корректен. Во-первых, только выполнение перфузионного исследования по протоколу покой+нагрузка имеет у этих пациентов реальную диагностическую ценность. Во-вторых, современные представления о кардиореабилитации подразумевают скорейшее возобновление физической активности у тех пациентов с ОКС, которые находятся в стабильном состоянии на фоне терапии и/или вмешательств. Нагрузочную пробу с визуализацией у таких пациентов начинают проводить с 3-4 суток в диагностических и прогностических целях. Более того, у пациентов с ОКСбпСТ и низким риском неблагоприятного исхода (то есть без возобновляющихся приступов боли в грудной клетке, ишемических изменений на ЭКГ в динамике и диагностически значимого повышения уровня сердечного тропонина) нагрузочную пробу рекомендуется проводить в первые 72 ч после госпитализации – для принятия решения о плановой реваскуляризации. Это обуславливает целесообразность перевода пациентов к этим срокам в многопрофильный стационар или сосудистый центр с полным обеспечением высокотехнологически диагностическими исследованиями.

Необходимость оценки преходящей ишемии миокарда отмечается и у пациентов с ОКСпСТ после первичной ЧКВ. Наиболее распространенными методами с доказанной эффективностью являются стресс-ЭхоКГ и ОЭКТ с физической или фармакологической нагрузкой. Однако у пациентов, перенесших ОИМ, визуализация остаточной ишемии с помощью ЭхоКГ затруднена вследствие невозможности отличить стэндинг миокарда после ОКС и ЧКВ от постоянного гипокинеза из-за уже имеющегося ПИКС. Также при ЭхоКГ не всегда удается достоверно визуализировать усугубление локального гипокинеза в зоне его исходного наличия [539]. Ключевым недостатком ЭхоКГ была и остается невозможность визуализации субстрата ишемии и, как итог, диагностика лишь на уровне косвенных признаков ишемии (нарушений сократимости).

В то же время при перфузионной ОЭКТ прямая визуализация ишемии сочетается с параллельной возможностью тонкой оценки локальной и глобальной сократимости ЛЖ. Это ярко подчеркивается в “Четвертом универсальном определении инфаркта миокарда” (ESC/ACC/AHA/WHF, 2018) [483]. К сожалению, этот документ местами некорректно переведен на русский язык специалистами РКО (неизвестно, случайно или умышленно). Собственный перевод этой части исходного документа приводится в Приложении 1. Кроме того, в рекомендациях ESC по ОКСпСТ подчеркивается важность определения жизнеспособности миокарда по данным ПЭТ (исследование PARR-2) для принятия решения о реваскуляризации [539].

Таким образом, недвусмысленный посыл оригинальных документов дает надежду на то, что спекуляции и некорректные интерпретации в пользу анатомических методов в России все же сменятся пониманием необходимости использования в первую очередь прямых функциональных визуализирующих методик, к которым относятся радионуклидные методы. Интересно, что среди двух схожих по дизайну, но давших противоположные результаты, исследований жизнеспособности миокарда (STICH и PARR-2), в трех цитируемых выше рекомендациях ESC упоминается только

PARR-2, давшее как раз положительный ответ на вопрос о необходимости выстраивания терапевтической тактики исходя из наличия жизнеспособного миокарда. Необходимость выявления преходящей ишемии миокарда и дифференциальной диагностики его дисфункции радионуклидными методами давно не вызывает сомнений в Европе. По-видимому, лишь недостаточная (по европейским меркам) доступность этих методов не позволила установить класс рекомендаций для их выполнения выше, чем IIbC [539]. Более широкие рекомендации по использованию изотопных методов в США, изложенные в соответствующих AUC (см. выше), очевидно, обусловлены массовой доступностью этих методов в лечебно-диагностических и научных учреждениях.

В связи с доказанной целесообразностью выполнения радионуклидных перфузионных исследований у пациентов с ОКС на госпитальном этапе, возникает закономерный вопрос – почему при этом ни в одних рекомендациях не упоминается возможность собственно выявления острого повреждения миокарда с фосфатными комплексами. В монографии “Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook” (2012) отмечается, что изображения с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом и  $^{111}\text{In}$ -антимииозином, массово получаемые на пике популярности этой методики в 1980-х годах, нередко имели плохое качество, поэтому они постепенно вышли из массового использования на фоне роста интереса к ЭхоКГ и МРТ. К настоящему времени, по-видимому, эта методика выжила лишь в избранных лабораториях (в том числе в нашей), где к ней имелась определенная приверженность, основанная на многолетнем собственном опыте. Как и в случае с МИБГ, такая приверженность к использованию  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата очевидна в Японии [542, 543], но и в отечественной практике нельзя игнорировать огромный накопленный опыт применения сцинтиграфии с пирофосфатом. И сейчас уже становится очевидным, что эти методики просто не дождалась технического прорыва, произошедшего лишь в середине 2000-х годов с появлением ОЭКТ/КТ-систем, значительно увеличившего качество томосцинтиграфических изображений (см. главу 5.3) [370]. Это означает, что сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом при ОКС может получить второе рождение. Метод уже упоминается в новых рекомендациях РКО по ОКСпST и ОКСбпST (2019) как “дополнительный метод диагностики, который показан для верификации некроза миокарда у пациентов с подозрением на ОИМ в тех случаях, когда имеются существенные затруднения в интерпретации изменений ЭКГ (при наличии блокады ножек пучка Гиса или признаков перенесенного в прошлом ИМ)” [538, 540]. Это согласуется с общепризнанными в России показаниями к этому исследованию, приведенными в главе 4.6.

С учетом позиций рекомендаций и нашего собственного опыта предлагается следующий алгоритм обследования пациентов с ОКС. У пациентов с показаниями к исследованию с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом оно проводится в оптимальные сроки ОКС (12-24 часа-7-10 дней) и обязательно в режиме ОЭКТ/КТ, что обеспечивает наибольшую диагностическую точность. Затем в рамках срока госпитализации, обычно на 5-10 сутки, рекомендуется выполнение контрольной перфузионной ОЭКТ (как минимум в покое, лучше по протоколу покой+нагрузка, если позволяет состояния пациента). Такой подход позволяет: а) визуализировать обратимость острого процесса в миокарде в случае успешности тромболитической, антитромботической и антиишемической терапии, б) ответить не только на вопрос – имело ли место острое повреждение (и если да, то где именно), но и на вопрос – каков был итог терапии, сформировался ли рубец или удалось восстановить кровоток без формирования ПИКС, в) оценить объем остаточной ишемии для планирования последующих вмешательств. Проиллюстрируем этот алгоритм клиническими примерами.

### Клинический пример 6.6.1. “Диагностический путь выявления причины ОКС у молодой пациентки”

Пациентка К., 21 год, с жалобами на одышку и кашель с мокротой, в течение месяца последовательно диагностированы двусторонняя пневмония, экссудативный плеврит, перикардит. Затем по данным ЭхоКГ было установлено снижение систолической и диастолической функции ЛЖ, ФВ=42%, выраженный выпот в полости перикарда. Диагностирован острый миокардит, терапия диуретиками, антибактериальными препаратами, преднизолоном. Далее в течение месяца нарастала декомпенсация СН, на фоне чего внезапно возникла жгучая боль за грудиной: ОКСпST, госпитализация в отделение реанимации, тропонин 22.87 мкг/л ( $N < 0.1$  мкг/л), ФВ ЛЖ 26%, терапия нитроглицерином, антикоагулянтами. На второй день ОКС – повторный эпизод жгучей боли за грудиной, купированный наркотическими анальгетиками. В НМИЦ кардиологии поступает на 5-е сутки ОКС.

На 6 день была выполнена сцинтиграфия с пирофосфатом, выявлены изменения, характерные для крупноочагового повреждения нижней стенки ЛЖ (рис. 241А). По данным ЭхоКГ в полости ЛЖ и ПЖ определяются массивные флотирующие тромбы. По данным КАГ выявлены интактные КА. Таким образом, развитие ОИМ можно объяснить тромбоэмболией из ЛЖ в бассейн ПКА. Была усилена антикоагулянтная терапия, по данным генетического обследования выявлена предрасположенность к повышенному тромбообразованию. По данным контрольной перфузионной ОЭКТ миокарда предполагается наличие трансмурального ПИКС с дилатацией ЛЖ и резким снижением его функции (рис. 241Б).

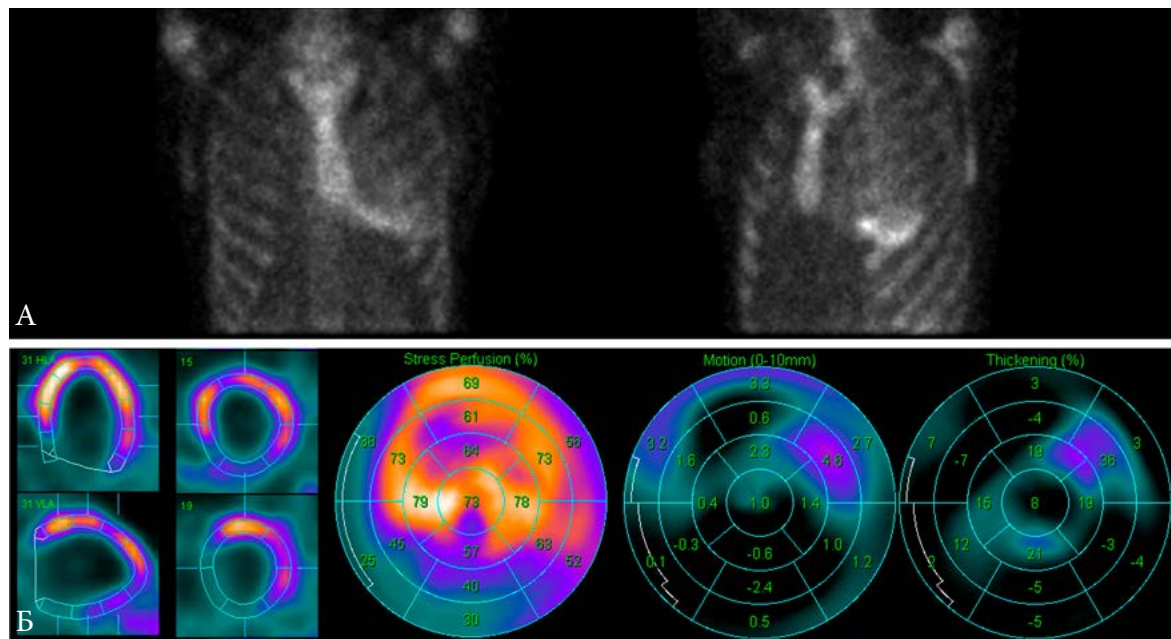


Рис. 241. А. Данные сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом у пациентки К. на 6 сутки ОИМ. Крупноочаговое острое повреждение нижней стенки ЛЖ Б. ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ на 15 сутки ОИМ. Крупноочаговый трансмуральный ПИКС нижней локализации, мелкоочаговый ПИКС передней локализации, общей площадью 24%, дилатация ЛЖ, диффузный гипокинез ЛЖ, КДО 241 мл, КСО 217 мл, УО 24 мл (при ЧСС 92/мин), ФВ 10 %.



### Клинический пример 6.6.2. “Верификация внутриспирального инфаркта радионуклидными методами после ЧКВ у эмоционально лабильного пациента”

Пациент Ш., 74 года. В течение 35 лет – стенокардия напряжения и покоя, БЛ-НПП. 32 года назад по данным КАГ – многососудистое поражение КА с вовлечением ствола ЛКА (85%), от КШ отказался. 22 года назад при повторной КАГ – ствол ЛКА без изменений, стенозы ПНА и ОА по 50%, данные предыдущей КАГ интерпретированы как вазоспазм. С тех пор – уменьшение тяжести стенокардии на фоне терапии. Год назад – возобновление приступов, за две недели до госпитализации – до 6 раз в день, с частыми эпизодами аритмии. Яркие жалобы на фоне эмоциональной лабильности. Предварительный диагноз при госпитализации – нестабильная стенокардия. Данные КАГ при госпитализации: правый тип, ПНА – до 90% в проксимальной трети, до 70% в средней трети, крупная 1ДА – с неровными контурами, ОА – 40% в проксимальной трети, ЗБВ – субтотальный стеноз в проксимальной трети. ЧКВ ad-hoc: стент в ПНА с катетеризацией ПНА и 1ДА. Через 6 дней – второй этап ЧКВ с установкой стента в ЗБВ.

Через 2 дня после повторного ЧКВ при прогулке у пациента возникает интенсивная боль в области грудины, без эффекта от нитроглицерина. Госпитализирован в БИТ: гипотонии нет, элевации ST нет, БЛНПП. Терапия дезагрегантами, клексан, лозартан. Через 8 часов от начала болевого приступа – креатинкиназа 692 Ед/л (3.5 ВГН), МВ-фракция 72 Ед/л (3.8 ВГН), тропонин I 10.04 нг/мл (N < 0.1 нг/мл). В динамике через 20 часов от приступа: максимум уровня маркеров некроза миокарда – креатинкиназа 1339 Ед/л. Через 48 часов: тропонин I 14.9 нг/мл, креатинкиназа 534 Ед/л, МВ-масса 16.6 Ед/л. По данным ХМ ЭКГ – эпизоды депрессии ST до 2 мм. С учетом плохой визуализации по ЭхоКГ (невозможно определить признаки гипокинеза в зонах острого повреждения), невозможности клинической оценки из-за эмоциональной лабильности пациента, на 3 сутки ОКС выполнена сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-пирофосфатом. В томографическом режиме выявлен очаг острого повреждения миокарда передне-боковой локализации, предположительно в бассейне 1ДА (рис. 242А). По итогам комплексного исследования предполагается возникновение ОИМ 4б типа, менее вероятно 2 типа.

На 4 сутки ОКС выполнена перфузионная ОЭКТ миокарда в покое, выявлен дефект перфузии с трансмуральным компонентом той же локализации, где отмечалось накопление <sup>99m</sup>Tc-пирофосфата. Однако в связи с лишь умеренным гипокинезом эта зона была интерпретирована как жизнеспособная (рис. 242Б). Повторной ЧКВ по этому поводу не выполнялось, на фоне медикаментозной терапии в течение недели симптомы регрессировали, уровень маркеров некроза снизился.

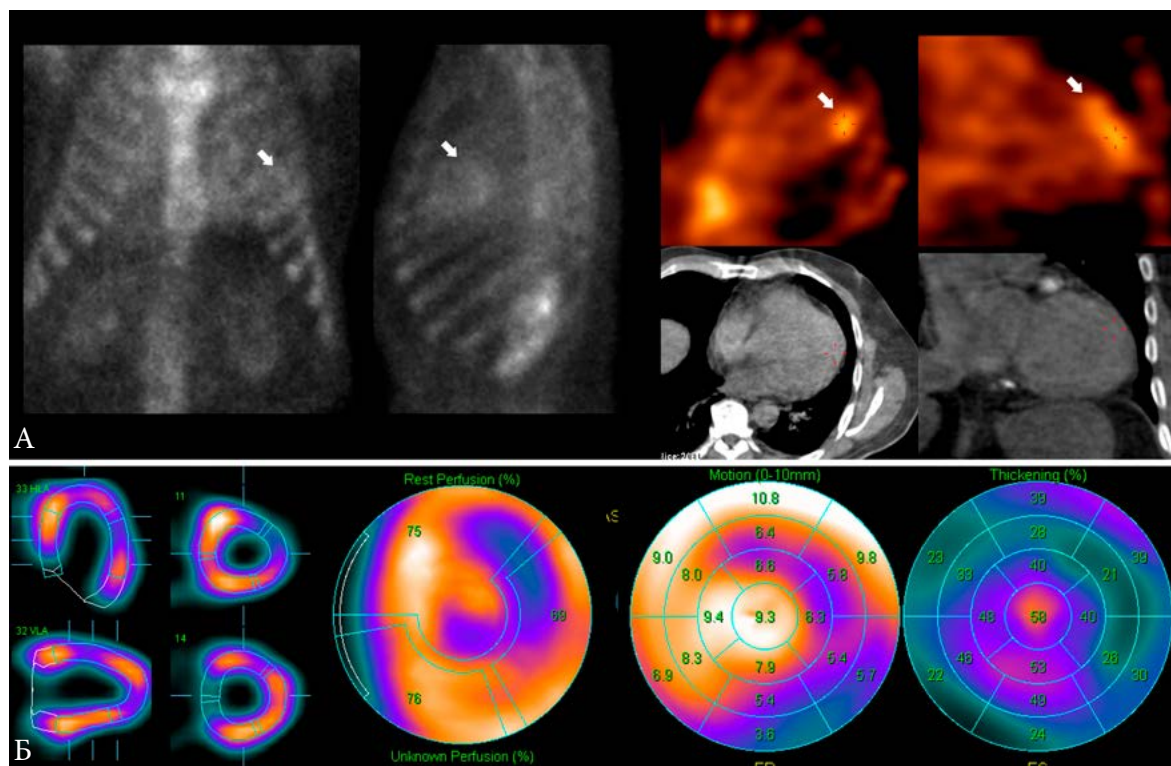


Рис. 242. А. Данные сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом у пациента Ш. на 3 сутки предполагаемого ОИМ. Результат планарного исследования сомнительный, отмечается диффузное накопление РФП в проекции миокарда (стрелки). В режиме ОЭКТ визуализируется очаг накопления РФП передне-боковой локализации (стрелки), с высокой вероятностью обусловленного острым повреждением. Б. Данные перфузионной ОЭКТ в покое на 4 сутки ОИМ. Визуализируется дефект перфузии в среднем сегменте передне-боковой стенки ЛЖ площадью около 12%. Тем не менее, сократимость ЛЖ не снижена, КДО ЛЖ 90 мл, ФВ ЛЖ 61%. Зона снижения перфузии интерпретирована как частично обратимая.

На 12 сутки выполнено повторное исследование в покое, на 13 сутки – и после нагрузки: достоверных стабильных очаговых и преходящих дефектов перфузии не выявлено, признаки полной реперфузии ОИМ, ФВ в покое – 44%, что было интерпретировано как стэндинг, после нагрузки – 62% с сохранением умеренного гипокинеза в зоне ОИМ, однако значимого ПИКС объективно не появилось, преходящей ишемии не выявлено (рис. 243).

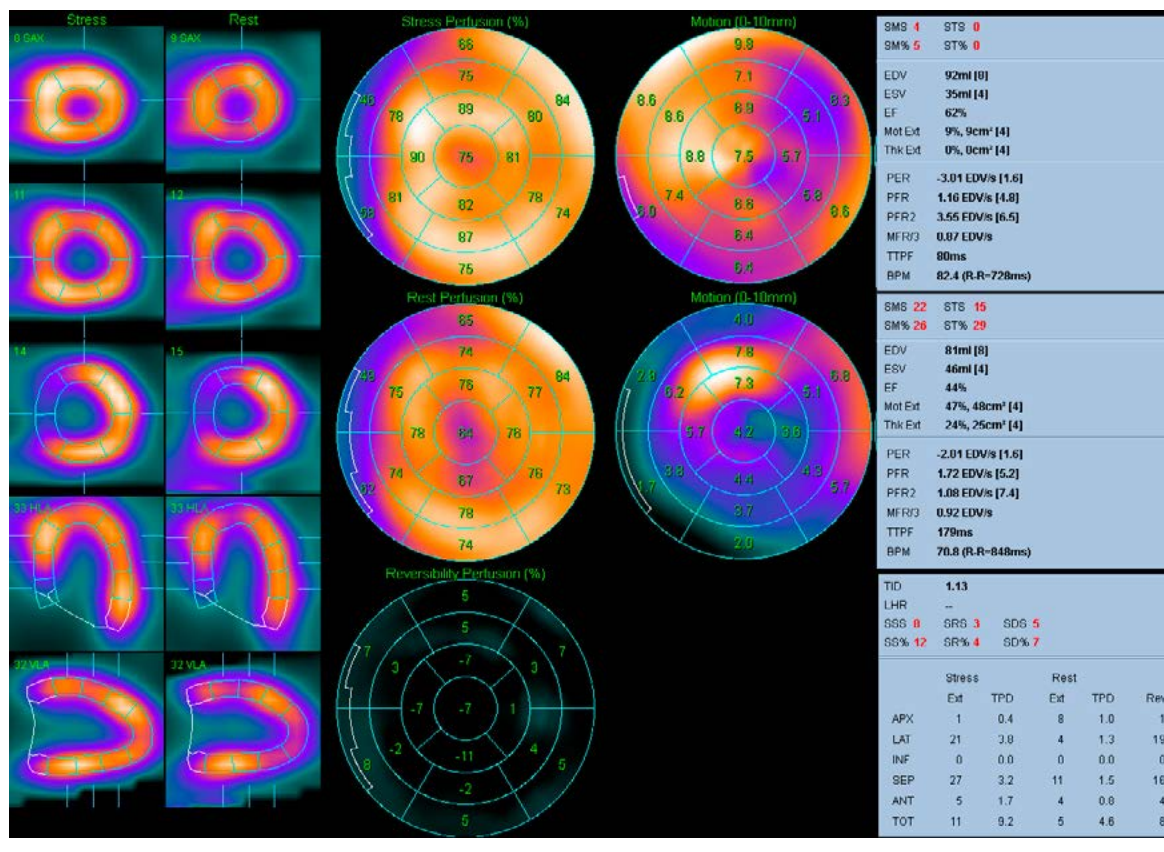


Рис. 243. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента Щ. в динамике на 12-13 сутки после ОИМ. Стабильных и преходящих дефектов перфузии не выявляется, сократительная функция ЛЖ после нагрузки не снижена, отмечается остаточный гипокинез в зоне острого повреждения, скорее всего обратимый.

### Клинический пример 6.6.3. “Феномен станинга (оглушения) миокарда после ЧКВ по данным перфузионной ОЭКТ”

Более наглядный пример станинга приведен на рис. 244. Пациент А., 53 лет, с клиникой типичной стенокардии. По данным КАГ – многососудистое поражение КА: субтотальный стеноз ПНА в устье, далее стеноз 90%. ДА и ОА окклюзированы в проксимальной трети, далее заполняются по внутрисистемным коллатералям. ПКА – в устье стеноз 70%, в проксимальной трети в месте бифуркации субтотальный стеноз без признаков заполнения. Таким образом, ПКА расценена как симптом-связанная (по причине отсутствия коллатералей) и была стентирована в первую очередь. Через 48 часов после ЧКВ проведена контрольная нагрузочная проба с введением <sup>99m</sup>Tc-МИБИ, выполнена перфузионная ОЭКТ миокарда. По данным ОЭКТ перфузия в бассейне ПКА восстановлена, однако сократимость в этой зоне отсутствует (акинез с признаками дискинеза), ФВ 40%. На следующий день выполнено исследование в покое. При сопоставлении данных после нагрузки и в покое выявлена очаговая преходящая ишемия миокарда в бассейне ПНА и ОА, при этом сократимость миокарда нижней стенки ЛЖ значительно улучшилась, ФВ 57% (рис. 244А). В плановом порядке рассматривалась реканализация ОА и при необходимости, ПНА. Через 2 месяца непосредственно перед повторным вмешательством снова была выполнена перфузионная ОЭКТ миокарда в покое и после нагрузки, по данным которой подтвердилось наличие остаточной ишемии в бассейнах ПНА и ОА (вероятно, также в бассейне ПКА в результате неполного эффекта вмешательства), а также постепенное восстановления сократимости миокарда в бассейне ПКА после нагрузочной пробы (рис. 244Б).



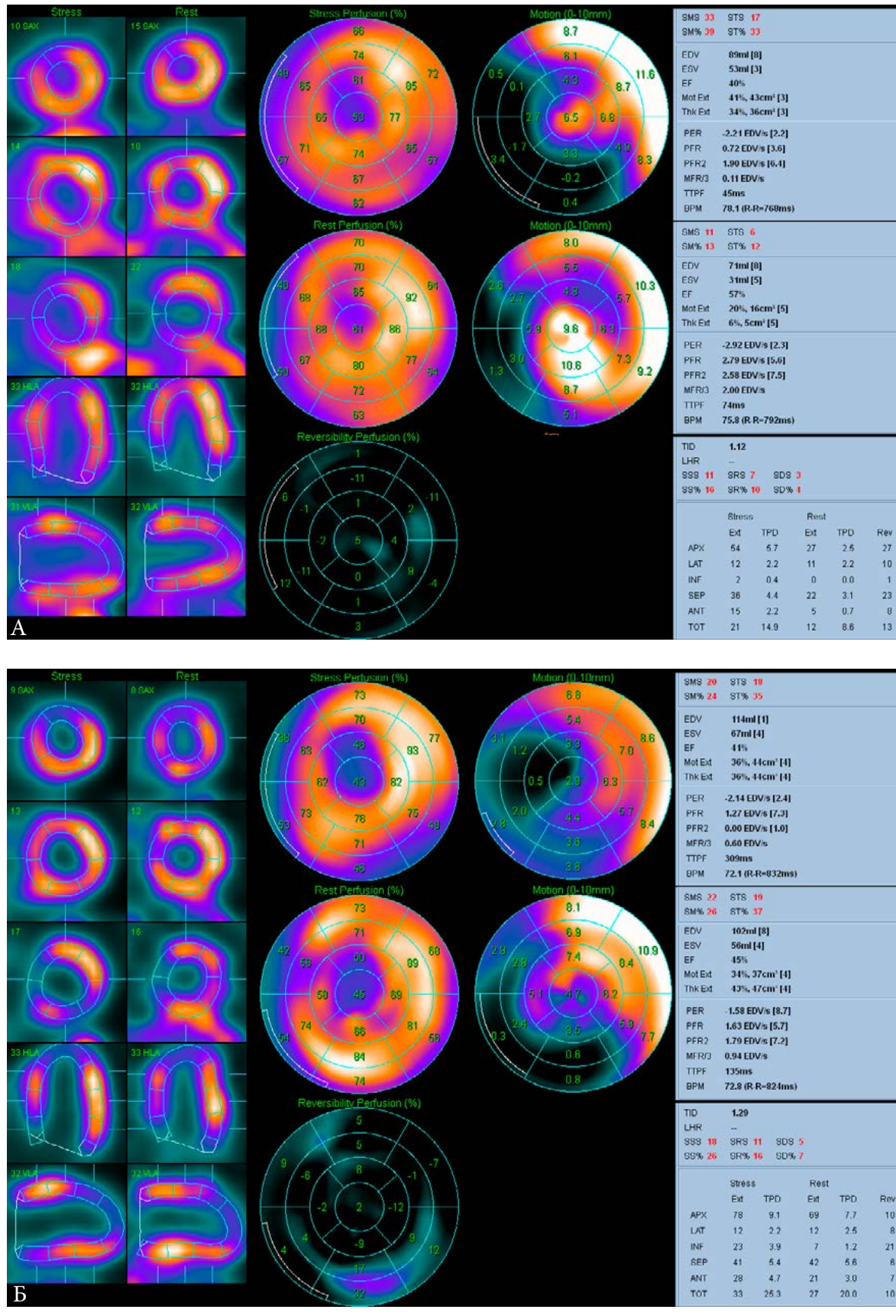


Рис. 244. Демонстрация переходящих нарушений сократимости у пациента А. непосредственно после реваскуляризации ПКА (А) и через 2 месяца перед планируемым повторным вмешательством (Б).



Следующий клинический пример – острый инфаркт миокарда правого желудочка 2 типа у пациентки 34 лет с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), ХСН (ФК 3 NYHA), легочным сердцем, вторичным открытием овального окна МПП со сбросом справа налево, рассматривается в разделе, посвященном ЛГ (см. главу 7.7, рис. 278).

В заключении данной главы необходимо отметить возможности нейротропной и рецепторной радионуклидной диагностики при ОКС. В отделе радионуклидной диагностики НМИЦ кардиологии МЗ РФ накоплен 30-летний опыт исследований сопоставления перфузии и симпатической активности миокарда ЛЖ на разных сроках ОИМ [38, 39, 544]. При обследовании пациентов с ОИМ уже в первые сутки заболевания обнаруживается существенное снижение захвата  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в области острого повреждения [179, 236]. Региональные нарушения симпатической иннервации миокарда выявляются не только в зоне нарушения перфузии, но и в прилегающих участках миокарда, являясь возможным субстратом аритмогенеза [181, 545]. Исследование с МИБГ, проводимое у пациентов с ОИМ до реперфузии инфаркт-связанной артерии и через неделю после нее, позволяет оценить степень сохранения функционального состояния симпатических окончаний сердца вследствие реперфузии. Уменьшение зоны денервации при повторном исследовании является благоприятным прогностическим признаком [230].

Похожие результаты были получены и при ПЭТ-исследованиях с  $^{11}\text{C}$ -НED. Как правило, при ОКС зона денервации более обширна, чем зона нарушения перфузии, и неизменна по площади и глубине в течение восьми месяцев наблюдения, что указывает на отсутствие краткосрочной реиннервации [180]. По-видимому, адренорецепторы в миокарде инактивируются при ишемии еще на стадии относительно сохраненной, хотя и минимально сниженной перфузии. Повреждения миокардиальной иннервации за счет недостатка энергии происходит в два этапа – первоначальный выход НА из везикул в пресинаптической мембране и последующее снижение скорости обратного транспорта внутриклеточного НА через клеточную мембрану.

Имеются результаты небольших клинических исследований, посвященных изменениям экспрессии постсинаптических рецепторов после ОИМ. Так, по данным ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -CGP-12177 показано снижение плотности  $\beta$ -адренорецепторов в участках миокарда, не затронутых при ОИМ и последующей реваскуляризации, особенно у пациентов с расширением ЛЖ и со сниженной ФВ [546]. Таким образом, предполагается, что уменьшение числа  $\beta$ -адренорецепторов является одним из признаков постинфарктного ремоделирования миокарда. В то же время по данным ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -MQNB у больных после ОИМ в зоне инфаркта экспрессия мускариновых рецепторов не изменяется, а в незатронутых участках увеличивается вдвое. Возможно, это регуляторный механизм, возникающий в ответ на вагусную денервацию и снижение циркуляции ацетилхолина в зоне инфаркта. Таким образом обеспечивается сохранность парасимпатической сигнальной системы в процессе ремоделирования ЛЖ [547].

## Глава 7

### Радионуклидная визуализация при некоронарогенной и коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы

Подавляющее число пациентов кардиологического профиля, особенно пожилого возраста, имеет сопутствующие заболевания, протекающие одновременно с основной кардиологической патологией (чаще всего ИБС), усугубляя ее течение и прогноз в плане возможного развития ХСН. Согласно рекомендациям РКО (2019), в РФ основными причинами ХСН являются АГ и ИБС, в особенности их комбинация, которая встречается у половины пациентов с ССЗ. В плане развития ХСН большую роль играют различные кардиомиопатии (КМП), которые подразделяются на:

- семейные – ГКМП, ДКМП, рестриктивная КМП, АДПЖ, некомпактный миокард)
- приобретенные – воспалительные, инфекционные, иммунные, токсические КМП
- эндокринные – ФХЦ, СД, гипо/гипертиреоз, дефициты витаминов, минералов, электролитов
- инфилтративные (амилоидоз, гемохроматоз, гликогенозы и др.).

К другим причинам ХСН относятся различные пороки сердца, заболевания перикарда и эндокарда, аритмии и нарушения проводимости, а также другие состояния, сопровождающиеся перегрузкой миокарда объемом или давлением. Некоторые из таких заболеваний не удастся считать “коморбидными” – к примеру, в таком нередком сочетании заболеваний, как ИБС+СД 2, ни одно из них не может быть коморбидным (вторичным). В данном случае речь идет о мультиморбидности, то есть о параллельном течении в равной мере опасных заболеваний с исходно различной этиологией. То же можно сказать и о легочной гипертензии (ЛГ), которая не указана в рекомендациях РКО в перечне причин развития ХСН, однако фактически таковой является.

Следует отметить, что классификация ВОЗ (1995), подразделяющая кардиомиопатии на первичные, вызванные изолированным повреждением сердца, обычно врожденным, и вторичные, протекающие как проявление специфических заболеваний сердца или системных процессов, в настоящее время претерпевает пересмотр. В заключении ESC по классификации кардиомиопатий от 2007 года было принято решение отказаться от деления кардиомиопатий на “первичные/вторичные” в пользу “семейной/генетической и несемейной/негенетической”. По задумке данного документа, новая классификация основывается на особенностях морфологических и функциональных фенотипов, а не на патофизиологических механизмах (часто гипотетических) и привлекает внимание врачей к необходимости проведения дополнительной диагностики (включая поиск специфических мутаций). По этой причине ESC и АНА перестали относить к кардиомиопатиям дилатацию ЛЖ, вызванную ишемией, гипертонией, клапанной патологией и пороками сердца. С точки зрения изучения ССС методами лучевой диагностики нам представляется более удобной классификация АНА (2006), согласно которой кардиомиопатии подразделяются на:

1. Первичные КМП (с преимущественным поражением сердца):
  - генетические: ГКМП, АДПЖ, некомпактный миокард, болезнь Ленегра, каналопатии
  - смешанные: ДКМП, РКМП
  - приобретенные: воспалительная (в том числе постмиокардитическая), такоцубо, перипаретальная, тахикардитическая, КМП у детей матери с диабетом
2. Вторичные КМП (поражение сердца вследствие системного процесса)

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

- инфильтративные: амилоидоз и др.
- болезни “накопления”: гемохроматоз, болезнь Фабри, болезнь Нимана-Пика, болезнь Данона
- токсические: лекарства, отравление тяжелыми металлами химикатами
- вследствие химиотерапии (антрациклины): по сути является вариантом токсической КМП
- эндомикардиальные: эндомикардиальный фиброз, эндокардит Леффлера
- воспалительная (гранулематозная): саркоидоз
- эндокринные: СД, гипо-, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, ФХЦ
- нейромышечные
- вследствие дефицита витаминов/минералов/электролитов
- аутоиммунные: СКВ, системная склеродермия, ревматоидный артрит, дерматомиозит, узелковый периартериит

Удобство такой классификации для радиолога обусловлено тем, что радионуклидные исследования при этих состояниях, как правило, выполняются чаще не для первичной диагностики, а для оценки наличия и тяжести структурно-функциональных нарушений миокарда. Многие из этих заболеваний объединяет возникновение диффузных нарушений перфузии миокарда, которые в дальнейшем приводят к гибели кардиомиоцитов с возникновением зон фиброза. Начальные нарушения кровоснабжения сердца длительное время могут не вызывать нарушений сократимости ЛЖ (и таким образом не выявляться по данным ЭхоКГ или МРТ), но в долгосрочной перспективе они становятся фактором развития ХСН. Некоторые из этих состояний (например, ГКМП, ДКМП, амилоидоз, СД) имеют довольно характерный паттерн перфузии и/или сократимости по данным сцинтиграфии и/или ПЭТ с различными РФП, поэтому используются и для подтверждения диагноза. В то же время пациенты с предполагаемым диагнозом “некомпактный миокард” или с различными видами РКМП практически не направляются на сцинтиграфические исследования. Основными методами диагностики в этих случаях обычно являются ЭхоКГ и МРТ. Известно, что около половины пациентов с ХСН имеют сохраненную фракцию выброса ( $\geq 50\%$ ). Среди них преобладают пациенты старшего возраста, с избыточным весом и чаще женщины. Характеристики ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ приведены в табл. 24.

Табл. 24. Критерии ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ и дополнительных критериев.

| Тип ХСН        | ХСН с низкой ФВ  | ХСН с промежуточной ФВ  | ХСН с сохраненной ФВ |
|----------------|--|---|----------------------|
| Критерий 1     | Симптомы+признаки  |   |                      |
| Критерий 2     | ФВ ЛЖ < 40%  | ФВ ЛЖ =40-49%   | ФВ ЛЖ $\geq 50\%$    |
| Критерий 3     | -  | 1. BNP>35 пг/мл или NTproBNP>125 пг/мл<br>2. Хотя бы 1 из следующих критериев:<br>а) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или расширение ЛП)<br>б) диастолическая дисфункция |                      |
| Частые причины | ИКМП, ДКМП, алкогольная, токсическая КМП, химиотерапия, миокардиты | АГ, ГКМП, аортальный стеноз/недостаточность, ИБС, ЛГ, тиреотоксикоз, тяжелая анемия, СД   |                      |

В данной главе представлены возможности методов радионуклидной диагностики при некоторых некоронарогенных заболеваниях миокарда, а также системных заболеваний с частичным или преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы в плане риска развития ХСН.

## 7.1 Артериальная гипертония

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в Российской Федерации. Это обусловлено широкой распространенностью АГ в сочетании с недостаточно ответственным отношением населения к данной проблеме [548]. Учитывая тот факт, что АГ является важнейшим фактором риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, то есть заболеваний, которые имеют основной вклад в структуру смертности в нашей стране, своевременная диагностика АГ и ее последствий является крайне важной клинической задачей [549]. При АГ радионуклидные методы позволяют решить сразу несколько важных задач, основными из которых являются выявление и оценка степени поражения органов-мишеней АГ (сердца, головного мозга, почек, периферических сосудов), стратификация риска, дифференциальная диагностика АГ, оценка эффективности лечения.

Одним из важных повреждающих механизмов АГ является гемодинамический стресс, проявляющийся травмирующим действием потока крови под большим давлением на стенки артерий. Возникающие при этом нарушения регуляции и дисфункция артериального эндотелия приводят к ухудшению перфузии и, как следствие, нарушению функции органов. Основные органы-мишени при АГ, механизмы их повреждения и исходы приведены в табл. 25.

Табл. 25. Органы-мишени при АГ.

|                              | <b>Механизмы гипертонического повреждения</b>  | <b>Исход</b>   |
|------------------------------|--|--|
| <b>Сердце</b>                | Увеличение постнагрузки на ЛЖ => гипертрофия ЛЖ => нарушение диастолической, затем систолической функции | Гипертоническое сердце => ремоделирование ЛЖ => ХСН          |
|                              | Травма эндотелия КА => атеросклероз  | ИБС, ИМ  |
| <b>Головной мозг</b>         | Срыв ауторегуляции => гипоперфузия => отек   | Гипертензивная энцефалопатия                                 |
|                              | Повреждение сосудов мозга  | Инсульт  |
| <b>Почки</b>                 | Повреждение капилляров клубочков => некроз клубочков   | Нефроангиосклероз, ХБП                                       |
| <b>Аорта</b>                 | Гемодинамический стресс  | Аневризма, расслоение  |
| <b>Периферические сосуды</b> | Травма => дисфункция эндотелия   | Облитерирующий атеросклероз => нарушения трофики конечностей |
| <b>Сетчатка глаза</b>        | Травма сосудов => ангиоретинопатия => дегенерация сетчатки   | Снижение зрения  |

### 7.1.1 Исследования миокарда при артериальной гипертонии

Радионуклидные исследования сердца у пациентов с АГ предполагают оценку клеточной перфузии, резерва коронарного и миокардиального кровотока, сократительной функции и симпатической иннервации миокарда.

Необходимость выполнения радионуклидных исследований сердца при АГ определяется многими клиническими факторами. Во-первых, АГ способна спровоцировать коронарную недостаточность даже при неизмененных коронарных артериях (гипертрофированное “гипертоническое сердце”), что обусловлено снижением коронарного



резерва в зоне гипертрофии миокарда. В этих условиях радионуклидную визуализацию проводят с целью оценки систолической и диастолической функции сердца, а также для оценки резерва миокардиального кровотока.

Кроме того, АГ способствует развитию и усугубляет тяжесть течения коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца. Увеличение постнагрузки на ЛЖ и повышение давления в камерах сердца, в сочетании с поражением микрососудистого русла, вызывают развитие в миокарде очагов фиброза. В этих условиях ОЭКТ миокарда является важнейшим методом диагностики ИБС у больных АГ, включая выявление стабильных и преходящих дефектов перфузии, оценку эффективности терапии и прогноза в целом [447].

Отражением гемодинамических нарушений у больных АГ на определенном этапе становится нарушение сократительной функции ЛЖ. В конечном итоге, АГ, особенно в сочетании с сахарным диабетом, дислипидемией, курением, ожирением, приводит к гибернации, гибели кардиомиоцитов, ремоделированию сердца и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). В этих условиях радионуклидные методы используют для определения объема жизнеспособного миокарда, оценки сократительной функции, а также для оценки прогноза и контроля эффективности терапии [550].

Таким образом, радионуклидные исследования сердца в алгоритме обследования при АГ играют важную роль уже на этапе ранних функциональных нарушений, которые могут возникать значительно раньше манифестации значимых клинических проявлений, а также на более поздних сроках заболевания в целях оценки тяжести функционального состояния миокарда, прогноза и эффекта терапии.

### *Перфузионная ОЭКТ миокарда*

Сцинтиграфическая картина по данным перфузионной ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ у больных с АГ разнообразна. На начальных этапах заболевания распределение РФП в ЛЖ может быть неизменным (рис. 244А). Косвенным сцинтиграфическим признаком гипертрофии ЛЖ является визуальное увеличение включения РФП в миокард при исследовании в покое, причем это увеличение может быть равномерным или концентрическим (рис. 245Б), но чаще более выражено в боковой стенке ЛЖ (рис. 142). При этом любое локальное усиление включения РФП из-за гипертрофии создает впечатление снижения перфузии по другим стенкам ЛЖ, особенно при сочетании АГ и БЛНПГ (рис. 269). Такие зоны относительного увеличения и снижения перфузии при АГ обусловлены тем, что в участках гипертрофии миокарда ЛЖ кровотока в покое увеличивается пропорционально объему миокарда, что означает снижение резерва кровотока в этих зонах, выявляемое при нагрузочной пробе. Одновременно с этим происходит перфузионное “обкрадывание” остальных участков миокарда ЛЖ. Кроме того, вследствие утолщения кардиомиоцитов в зоне ГЛЖ происходит сдавление мелких коронарных сосудов, уменьшение их плотности и просвета. В результате при проведении ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ по протоколу “покой+нагрузка” у больных АГ в покое могут визуализироваться диффузные мелкоочаговые дефекты перфузии, которые соответствуют как мелким участкам фиброза, так и являются следствием особенностей такого перераспределения кровотока. При сопоставлении исследований в покое и после нагрузочной пробы часто визуализируются зоны преходящей ишемии миокарда ЛЖ, которые также чаще всего имеют мелкоочаговый, диффузный характер, без четкого соответствия бассейнам коронарных артерий.

По мере нарастания степени гипертрофии, увеличивается распространенность и тяжесть стойких и преходящих нарушений перфузии, развивается диастолическая дисфункция. К гипертрофии ЛЖ присоединяется расширение полости ЛЖ, что уже интерпретируется как “гипертоническое сердце” (рис. 245В). В наиболее тяжелом варианте “гипертоническое сердце” характеризуется дилатацией ЛЖ с резким снижением систолической

функции (рис. 157Г, 245Г). Это состояние можно ошибочно принять за ДКМП, особенно у молодых пациентов, однако тщательное изучение анамнеза на предмет длительной АГ позволяет дифференцировать эти состояния. При присоединении ишемических явлений, вызванных коронарным атеросклерозом, преходящие дефекты перфузии у больных АГ увеличиваются по площади и начинают приобретать вид, характерный для ИБС, с локализацией, соответствующей бассейнам стенозированных коронарных артерий [101]. Важно отметить, что в большинстве случаев эти изменения миокарда могут быть обратимыми на фоне оптимальной медикаментозной терапии АГ. Улучшение перфузии миокарда при этом также определяется с помощью перфузионной ОЭКТ миокарда.

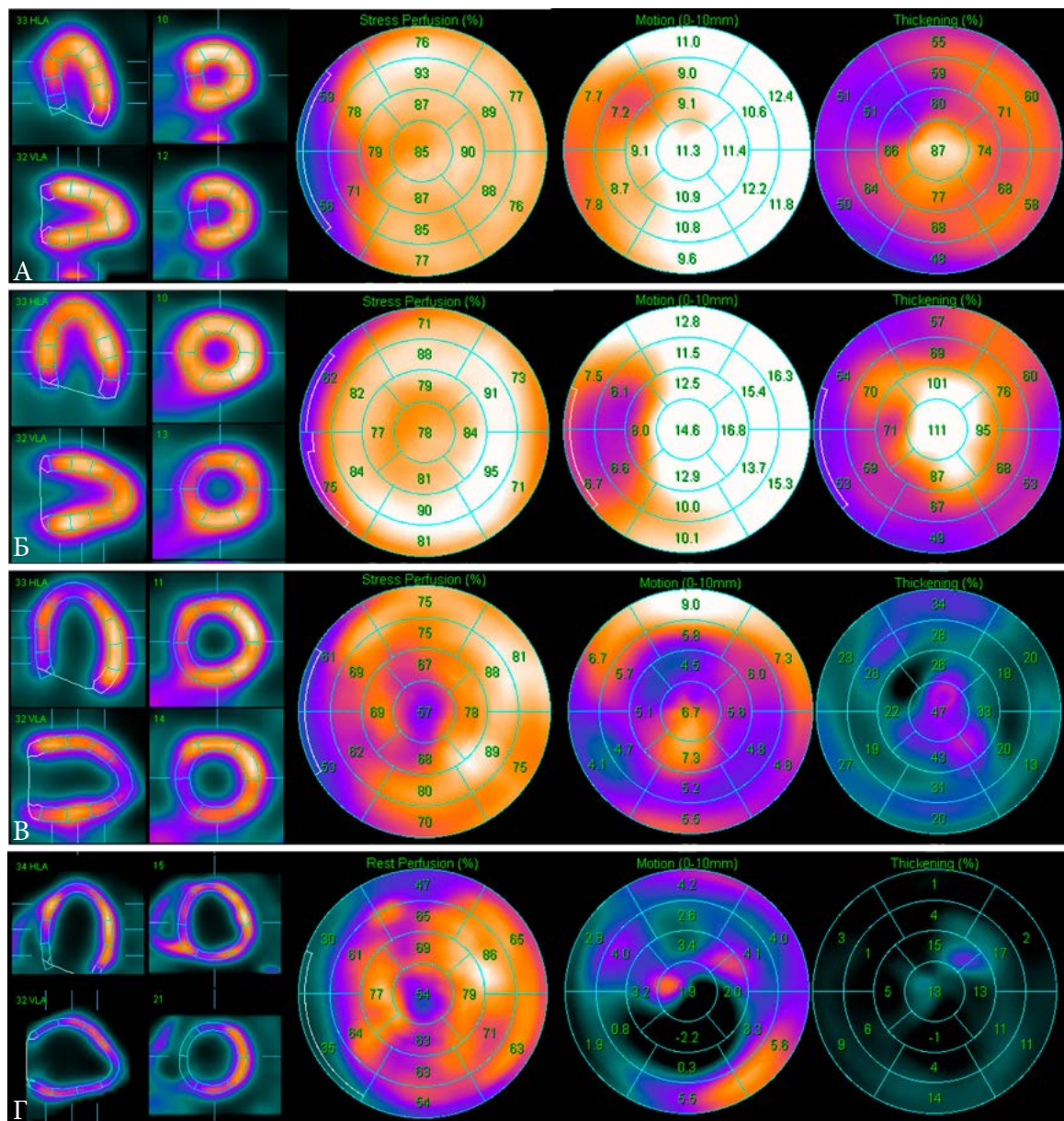


Рис. 245. Варианты распределения  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в миокарде у больных АГ. А. Нормальное, на фоне повышенной систолической функции ЛЖ. Б. С равномерным увеличением включения РФП в стенки ЛЖ, признаками концентрической ГЛЖ и повышением систолической функции. В. С увеличенным включением РФП в боковую стенку ЛЖ на фоне начального расширения полости ЛЖ. КДО 136 мл, ФВ 45%. Г. Наиболее тяжелый из наблюдаемых нами вариант гипертонического сердца у пациента 45 лет. КДО 709 мл (!), ФВ 14%.

### *Радионуклидная вентрикулография*

В связи с увеличением числа пациентов с расстройствами систолической и, особенно, диастолической функции сердца при артериальной гипертонии не менее важной является объективная оценка параметров сократительной функции сердца. Выполнение методики перфузионной ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ с ЭКГ-синхронизацией позволяет достоверно и с высокой степенью воспроизводимости оценить региональное движение стенок, систолическое утолщение, фракцию выброса, конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ. Нарушения диастолической функции миокарда при синхронизированной ОЭКТ оцениваются с помощью таких количественных параметров, как объемная пиковая скорость наполнения желудочков (PFR, КДО/с), средняя скорость наполнения желудочка в первую треть диастолы (MFR/3, КДО/с), максимальная скорость наполнения во время второго пика (PFR2, при его наличии), а также время максимального наполнения желудочков от момента начала диастолы (TTPE, мс). Поскольку в норме визуализация ПЖ при перфузионной ОЭКТ затруднена, оценка функции ПЖ данным методом не проводится. Однако важным преимуществом ЭКГ-синхронизированной ОЭКТ миокарда является одновременная оценка перфузии и функции ЛЖ, поскольку сопоставление этих данных лежит в основе диагностики жизнеспособного, в том числе гибернированного миокарда ЛЖ, что крайне важно у больных на более поздних сроках заболевания, в том числе при ХСН. Наиболее точным и стабильно воспроизводимым методом оценки сократительной активности миокарда является радионуклидная вентрикулография, которая позволяет оценивать указанные параметры как для ЛЖ, так и для ПЖ [551]. Радионуклидная метка пула эритроцитов позволяет получать изображения желудочков сердца, которые обрабатываются с получением фазовых полярных карт и гистограмм, на которых отражается последовательность сокращения сегментов желудочков. Это позволяет визуализировать участки асинхронии различных отделов желудочков и межжелудочковой перегородки, отмечая, таким образом, наиболее тонкие процессы нарушения функции миокарда, которые имеют место у пациентов с АГ на различных стадиях заболевания (см. рис. 173).

### *Нейротропная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда*

Немаловажную роль при артериальной гипертонии играет симпатическая нервная регуляция, при этом значительные нарушения адренергической иннервации определяются на миокардиальном уровне. Нарушения симпатической активности миокарда при артериальной гипертонии в основном связаны с повышенным высвобождением норадреналина из симпатических нервных окончаний. Длительно существующее повышение влияния симпатической нервной системы может приводить к развитию гипертрофии миокарда, ишемии, фиброза, аритмий, а также может индуцировать апоптоз, повышать риск внезапной смерти [14].

Оценку общей и региональной симпатической активности миокарда проводят с помощью сцинтиграфии и ОЭКТ миокарда с меченым йодом-123 мета-йод-бензилгуанидином, который является структурным аналогом норадреналина, но не имеет его фармакологических эффектов [346]. У большинства больных артериальной гипертонией при исследовании с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ выявляются неспецифические региональные нарушения нейрональной функции миокарда ЛЖ, которые проявляются в снижении захвата РФП и ускорении его клиренса, по-видимому в некоторой степени отражающие степень гипертрофии миокарда независимо от причины ее развития (рис. 246). При этом существует корреляция между распространенностью, выраженностью региональных нарушений симпатической активности миокарда, скоростью вымывания и показателем ФВ ЛЖ.



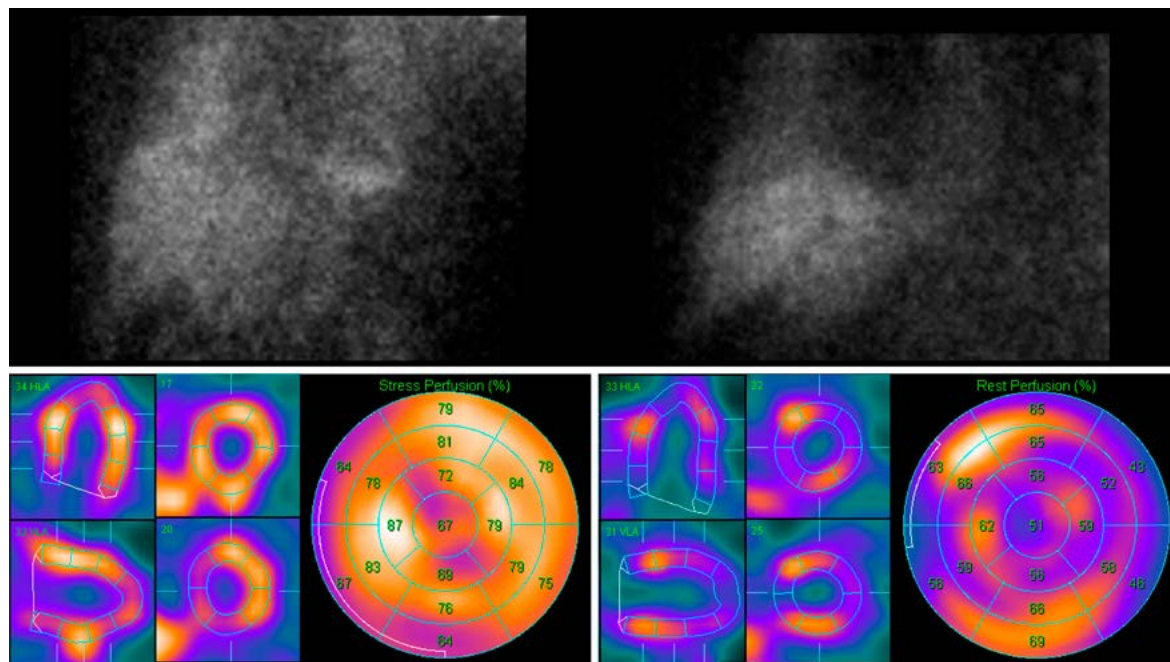


Рис. 246. Данные нейротропной скintiграфии и ОЭКТ миокарда у пациентки 52 лет с рефрактерной АГ. Отмечается резкое снижение глобального накопления МИБГ в миокарде, повышение скорости вымывания. На отсроченных изображениях отмечается выраженная диффузная неоднородность остаточного накопления РФП.  $H/M_c=1.30$ ,  $H/M_d=1.23$ ,  $WR= 20.5\%$ .

Успешная антигипертензивная терапия, способствующая реверсии гипертрофии ЛЖ, может улучшать миокардиальную симпатическую активность и прогноз у этой категории пациентов. В этом плане скintiграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ может быть полезной и объективной в оценке как нейронального повреждения миокарда, так и эффективности антигипертензивной терапии у данной категории больных. В частности, ряд исследователей полагает, что захват  $^{123}\text{I}$ -МИБГ миокардом является достоверным предсказующим фактором в отношении эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов.

### 7.1.2 Исследования головного мозга при артериальной гипертонии

Перфузионную скintiграфию головного мозга, как правило, у пациентов кардиологического профиля выполняют в связи с артериальной гипертонией. Это связано с тем, что наиболее распространенными осложнениями АГ со стороны головного мозга являются гипертоническая энцефалопатия и цереброваскулярная болезнь с возможными ее проявлениями – транзиторной ишемической атакой и инсультом.

Одним из тяжелых осложнений артериальной гипертонии является острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт). В острой фазе заболевания при ОЭКТ головного мозга выявляются области нарушенного кровоснабжения (дефекты перфузии), которые пока не приводят к структурным изменениям и зачастую выявляются раньше, чем при КТ. В подострой фазе у пациентов может наблюдаться восстановление кровоснабжения. Именно в этой фазе заболевания по данным ОЭКТ может определяться феномен избыточного кровотока и на этом основании возможно прогнозирование исхода заболевания.

Хроническая цереброваскулярная болезнь характеризуется снижением перфузии в бассейне измененной артерии. При гипертонической энцефалопатии снижение перфузии определяется в разных отделах головного мозга, но преимущественно в лобно-височно-теменных. (рис. 247). При обследовании больных АГ с сахарным диабетом

у большинства выявляются нарушения кровоснабжения головного мозга различной локализации. У больных с сочетанием АГ и сахарного диабета обнаруживаются наиболее выраженные нарушения ауторегуляции сосудов головного мозга, о чем свидетельствовали результаты ОЭКТ, выполненной с функциональными тестами (ацетазоламид или гипервентиляция). Ацетазоламид (диамокс) обеспечивает надежную вазодилатацию как крупных, так и мелких сосудов головного мозга, не изменяя при этом скорости поглощения кислорода и глюкозы. Перфузионный резерв определяется при этом как способность сосудистого русла к увеличению кровотока через реакцию вазодилатации в соответствии с изменяющейся метаболической потребностью. У пациентов с АГ при исследовании с диамоксом выявляются участки сниженного цереброваскулярного резерва в височной и теменной областях (рис. 247). На фоне лечения антигипертензивными препаратами отмечается повышение уровня перфузии головного мозга в участках с исходно сниженным кровоснабжением [552].

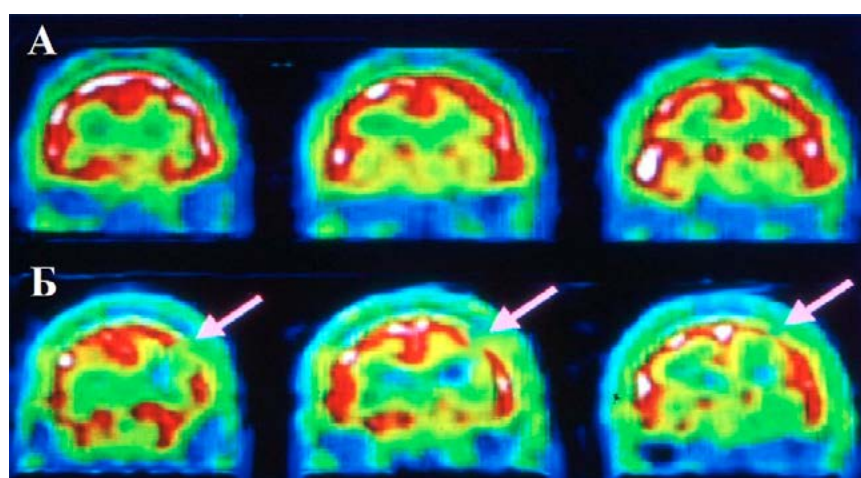


Рис. 247. ОЭКТ головного мозга с  $^{99m}\text{Tc}$ -ГМПАО у пациента с АГ. А. Исследование в покое. Б. После пробы с диамоксом выявляются преходящие дефекты перфузии коры головного мозга (стрелки).

### 7.1.3 Исследования почек при артериальной гипертензии

Почки при АГ вовлекаются в патологический процесс одновременно и как один из важных патогенетических звеньев в развитии АГ, и как орган-мишень. Артериальная гипертензия является одной из самых частых (до 30% случаев) причин развития терминальной стадии почечной недостаточности. Поэтому проведение динамической нефросцинтиграфии является обязательным этапом обследования больных с повышенным АД. Метод позволяет обнаруживать отдельные нарушения секреторно-экскреторной и фильтрационной функции каждой почки на ранних стадиях заболевания. Получение нормальных показателей динамической скintiграфии почек совместно с лабораторными данными исключает необходимость последующих исследований, направленных на поиск реноваскулярных расстройств.

Поражение почек при артериальной гипертензии может развиваться по типу гипертонической нефропатии с фокальным гломерулосклерозом и гипертоническим нефроангиосклерозом, приводящим к атрофии канальцев с исходом в хроническую почечную недостаточность. При эссенциальной гипертензии скintiграммы почек, как правило, имеют нормальную форму и количественные параметры кривых динамической скintiграфии. Кортикальный кровоток через нефроны симметрично снижается лишь на поздних стадиях и улучшается при назначении ингибиторов ангиотензин-пре-



вращающего фермента (АПФ). Реноваскулярная гипертония обнаруживается в 1-2% всех случаев артериальной гипертонии и до 10% случаев резистентной артериальной гипертонии. В 75-90% случаев ее причиной является атеросклероз почечных артерий, в остальных случаях — фибромышечная дисплазия. Среди других причин необходимо отметить аневризму почечной артерии, системные васкулиты (артериит Такаясу и др.), артериовенозные фистулы, подкапсульную гематому почки, экстравазальную компрессию, стенозы после трансплантаций и др.

В настоящее время существует множество различных методик, позволяющих выявлять реноваскулярную гипертонию. При этом “золотым стандартом” в установлении анатомических причин является рентгеноконтрастная ангиография, хотя в последние годы повышается роль МРТ- и КТ-ангиографии, ультразвуковых методик. Однако только радиоизотопное исследование почек в сочетании с ингибитором АПФ каптоприлом позволяет неинвазивно оценить функциональную значимость стеноза почечной артерии [553].

При назначении сцинтиграфии почек с каптоприловой пробой за три дня до ее проведения пациенту отменяют диуретические препараты, за два дня — каптоприл и за неделю — пролонгированные ингибиторы АПФ. Исследование проводят дважды — до приема каптоприла и через час после приема. Ингибиторы АПФ участвуют в патофизиологических механизмах, влияющих на почечную гемодинамику при стенозе почечной артерии. Известно, что при гемодинамически значимом стенозе почечной артерии падает клубочковое фильтрационное давление и давление в афферентных артериолах клубочков пораженной почки. Это приводит к активации юктагломерулярного аппарата, выбросу ренина и образованию ангиотензина II — мощного прессорного фактора, поддерживающего фильтрационное давление, в том числе с помощью избирательного воздействия на эфферентные артериолы ишемизированной почки. Введение каптоприла вызывает резкое падение концентрации ангиотензина II, что ведет к снижению тонуса выносящих артериол, уменьшению давления внутри клубочков и падению СКФ на стороне стеноза почечной артерии. В результате на ренограмме пораженной почки отмечается ухудшение временных показателей (независимо от того, были они изначально нормальными или патологическими) с задержкой поступления РФП и снижением его захвата, в отличие от другой почки, где кривая не изменяется (рис. 248).

Следует отметить, что положительная проба с каптоприлом не является прямым указанием на наличие стеноза, а отражает активацию почечной ренин-ангиотензиновой системы. Эта проба может быть положительной при отсутствии значимого стеноза — у больных с гиповолемией, при резком падении АД в ответ на введение каптоприла, а также в случаях, когда пациенту не были отменены диуретические препараты. Асимметричные гистограммы могут также отмечаться при отсутствии стеноза почечной артерии, если пациент уже принимает ингибитор АПФ. В этом случае необходимо повторить исследование функции почек через неделю после отмены препарата. При наличии двухстороннего стеноза почечных артерий и стеноза артерии единственной почки пробу с каптоприлом применять не целесообразно, поскольку патогенетические механизмы развития артериальной гипертонии в этих ситуациях несколько иные. Для проведения каптоприловой пробы оптимальным является  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА. РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -МАГЗ рекомендуется использовать у пациентов с выраженными нарушениями функции почек, в том числе при сморщенной почке.

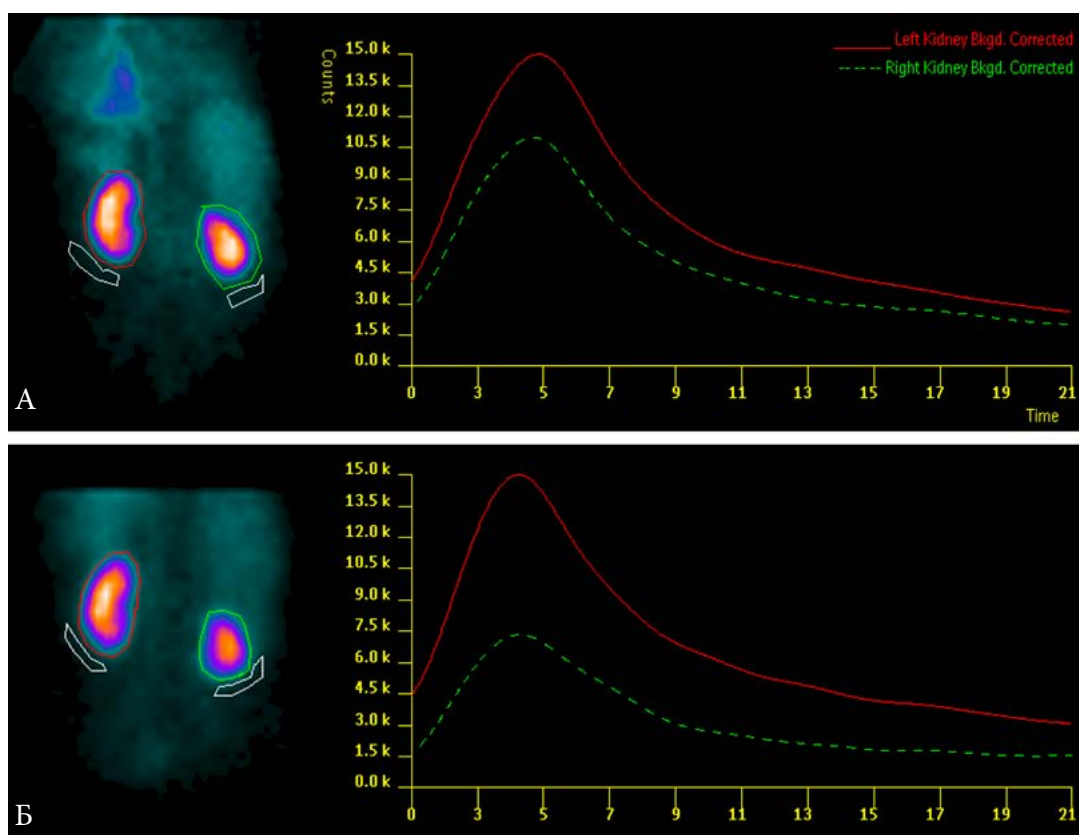


Рис. 248. Динамическая сцинтиграфия почек, положительная проба с каптоприлом (признаки значимого стеноза правой почечной артерии). А. До введения каптоприла. Б. После введения каптоприла.

Хронические заболевания почечной паренхимы являются наиболее частой причиной симптоматической артериальной гипертензии. Она развивается у больных с острым и хроническим гломерулонефритом, хроническим интерстициальным нефритом, хроническим пиелонефритом, диабетической и подагрической нефропатиями, системной красной волчанкой, амилоидозом, при опухолях и поликистозе почек, а также при почечной недостаточности любой этиологии. В этих ситуациях статическая сцинтиграфия почек с  $^{99m}\text{Tc}$ -ДМСА полезна для выявления ишемии почечных сегментов, которая проявляется локальными дефектами перфузии. Нарушение функции таких зон подтверждается при динамической нефросцинтиграфии. Сцинтиграфия почек позволяет визуализировать кисты и рубцы паренхимы почек, проводить дифференциальную диагностику воспалительных и рубцовых изменений. Так, для инфекционных процессов характерно уменьшение дефектов аккумуляции РФП в результате эффективного лечения, в отличие от рубцовых изменений. Воспалительные изменения почек хорошо видны при исследовании с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом. Как уже упоминалось, для дифференциальной диагностики истинного очагового включения РФП в паренхиму почки от аналогичного включения при уростазе, применяют пробу с фуросемидом. В первом случае интенсивность накопления РФП не изменяется, во втором – снижается.

#### 7.1.4 Радионуклидная визуализация при феохромоцитоме

Феохромоцитома (ФХЦ) – редкая опухоль диффузной нейроэндокринной системы (APUD). Она является причиной АГ менее чем в 1% случаев, однако характеризуется тяжелым течением АГ у больных, проявляясь гипертоническими кризами, головной болью, потливостью, обильным потоотделением и сердцебиением. Все эти симптомы обусловлены повышенным содержанием в крови производимых опухолью катехоламинов.

Феохромоцитома - одна из немногих причин артериальной гипертонии, поддающихся хирургической или лучевой терапии. Первичная диагностика феохромоцитомы включает измерение катехоламинов и метанефринов в моче в течение 24 ч, в некоторых случаях требуется тест угнетения клонидином. При достаточном клиническом и биохимическом основании выполняют визуализацию образования с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии, ультразвукового исследования. Это чрезвычайно важный этап, поскольку без визуализации по данным анатомических методов солидного образования в проекции надпочечников, исследование с МИБГ в большинстве случаев оказывается отрицательным. В случае же выявления образования или выраженной гипертрофии надпочечников, нейротропная сцинтиграфия или ПЭТ является единственным методом определения функциональной активности найденного образования.

В ряде случаев феохромоцитома локализуется вне надпочечников (параганглиомы), что крайне затрудняет ее топическую диагностику. Поэтому радиоизотопное исследование с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ является ключевым в этой ситуации, поскольку позволяет получать функциональные изображения всего тела, в том числе и метастазов нейроэндокринных опухолей (НЭО), а также проводить дифференциальную диагностику с другими объемными образованиями надпочечников.

$^{123}\text{I}$ -МИБГ накапливается в адренергических тканях по всему телу, в том числе в метастазах нейроэндокринных новообразований. Стандартный протокол исследования включает сканирование всего тела через 4 ч после введения РФП и получение прицельных планарных сцинтиграмм через 24, и, при необходимости, через 48 ч (рис. 164). В отдельных случаях в дополнение к сцинтиграфии через 24 или 48 ч целесообразно выполнение ОЭКТ/КТ целевой зоны и/или сцинтиграфическую визуализацию почек для уточнения анатомического расположения почек и надпочечников в том же положении пациента (рис. 165).

Ввиду сложности выполнения сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, необходимо четко определить показания к этому исследованию. Как правило, оно выполняется в качестве последнего, заключительного метода, после тщательного клинического, лабораторного и диагностического обследования. Можно выделить три группы пациентов, которым показано проведение сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ:

- больные с сочетанием тяжелой артериальной гипертонии кризового течения, наличия новообразования в надпочечниках или вне их типичной локализации по данным КТ или МРТ, повышения уровня фракционированных метанефринов.
- те же больные без артериальной гипертонии.
- больные с наследственными нейроэндокринными синдромами.

Поглощение МИБГ первичной, функционирующей опухолью наблюдается более чем в 90% случаев и является патогномичным процессом. Общая чувствительность сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в обнаружении феохромоцитомы достигает 80-90%, а при ОЭКТ приближается к 100%. У пациентов с вненадпочечниковой локализацией образований, а также в детском возрасте, имеется высокая вероятность злокачественного течения заболевания. Вследствие этого у них обязательна в дальнейшем оценка уровня катехоламинов, которая при повышении или сомнительных результатах должна быть дополнена сцинтиграфией с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. Специфичность сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ составляет 95-100%, чувствительность при крупных образованиях достигает 100%, но малых размерах опухоли может оказаться несколько ниже, чем у КТ и МРТ – порядка 80-90%. Сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ обеспечивает дополнительный способ локализации параганглиом, эффективный даже при искажении анатомии из-за роста опухоли или предыдущих операциях. МИБГ играет важную роль не только в диагностике, но и в лучевой терапии феохромоцитом, особенно у детей, что позволяет обойтись без оперативного вмешательства. Если опухоль накапливает диагностический  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, то она скорее всего будет поддаваться терапии эффективными дозами  $^{131}\text{I}$ -МИБГ с хорошим прогнозом.

Аналогичные возможности в визуализации феохромоцитомы имеет сцинтиграфия с  $^{111}\text{In}$ -пентетреотидом, которая также имеет чувствительность 80-90% в диагностике феохромоцитомы и применяется при отсутствии МИБГ, или если его результаты отрицательные при серьезных клинических подозрениях.

Сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ является высокоинформативным методом для выявления феохромоцитомы и параганглиомы, однако в последнее время возрастает роль ПЭТ, и особенно ПЭТ/КТ. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ представляет собой важный метод визуализации многих злокачественных образований, но он все еще не рекомендован в качестве методов первой значимости для локализации феохромоцитомы, хотя его чувствительность и специфичность приближается к 100%, а некоторые МИБГ-отрицательные феохромоцитомы накапливают ФДГ. В таких случаях рекомендуется ПЭТ-исследование с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в оценке распространенности процесса и оценке эффекта лучевой терапии с  $^{131}\text{I}$ -МИБГ. Таким образом если имеются обоснованные подозрения на феохромоцитому, но КТ, МРТ или МИБГ не позволяют определить источник, следует выполнить ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. При ПЭТ-диагностике нейроэндокринных опухолей, включая феохромоцитому, применяется относительно новый РФП  $^{11}\text{C}$ -гидроксиэфедрин ( $^{11}\text{C}$ -НED). Кроме того, нейроэндокринные опухоли, как правило, способны декарбоксилировать аминокислоты и их биогенные амины, что позволяет использовать ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -диоксифенилаланином ( $^{18}\text{F}$ -ДОФА) или  $^{18}\text{F}$ -фтордофамином ( $^{18}\text{F}$ -ДОПА).

Суммируя вышесказанное, необходимо подчеркнуть высокую клиническую ценность радионуклидной диагностики у больных АГ различной этиологии. Радионуклидная диагностика располагает целым спектром различных методов, предоставляющих ценную диагностическую и прогностическую информацию касательно органов-мишеней АГ, отражающую их перфузию, функцию и другие патологические процессы на клеточном и молекулярном уровне.

## 7.2 Сахарный диабет

По данным Международной диабетической федерации, численность больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет выросла более, чем в 2 раза, и к 2017 году увеличилась до 425 млн человек, а к 2035 г. достигнет 592 млн [554]. В России предполагаемая численность больных с СД 2 составляет не менее 8-9 млн [555], из них на диспансерном наблюдении на январь 2017 г. находится 4.35 млн человек (3% населения), в том числе 92% приходится на сахарный диабет 2 типа (СД 2). Распространенность и смертность от СД 2 на 100 тыс. населения в России составляют 2637.17 и 60.29 человек, соответственно [556].

Большинство осложнений СД возникает при воздействии на сердечно-сосудистую систему. Относительный риск развития ИБС при наличии СД возрастает в 2 раза, коронарной смерти – в 2.31 раза, нефатального ИМ – в 1.82 раза и ишемического инсульта – в 2.27 раза [557]. Распространенность ИБС среди больных СД 2 в 2-4 раза превышает средний показатель в популяции и составляет около 70-80%. Кроме популяционных факторов риска ИБС, таких как гиперлипидемия, гиподинамия, ожирение, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по ССЗ и курение, пациенты с СД имеют еще и специфические факторы риска, такие как гипергликемия, инсулинорезистентность, микроальбуминурия, нарушение гемостаза. По данным исследования INTERHEART, СД является одним из трех важнейших факторов риска возникновения ОИМ у мужчин среднего возраста (после нарушений липидного обмена и курения), более значимым, чем артериальная гипертония (АГ) [558]. К 50-летнему возрасту почти у половины больных СД возникает по меньшей мере одно из осложнений ИБС, таких как нестабильная стенокардия, ИМ, жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН)



[559]. Опаснейшими последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения, такие как нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга и периферических сосудов нижних конечностей. По данным исследования CODE-2, диабетические осложнения у больных СД 2 имеются у 59% больных, причем у 23% одновременно выявлялось два, а у 3% – три различных осложнения СД [560]. Увеличение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на фоне СД объясняется накоплением прочих факторов риска, развитием диабетической кардиомиопатии, макро- и микрососудистыми осложнениями.

В структуре причин смерти пациентов с СД 2 в 2016 году первые места занимают ХСН (29.8%), ОНМК (12.2%), ИМ (5.1%) и другие острые ССО (2.4%) [556]. Внезапная смерть при СД у мужчин развивается на 50%, а у женщин на 300% чаще, чем у лиц соответствующего пола и возраста без диабета [561]. К сожалению, существенно снизить уровень смертности от ИБС у больных СД пока не удастся ни в одной стране мира.

К особенностям течения ИБС на фоне СД относится ее ранее возникновение, с более частым развитием многососудистого поражения КА и осложнений в виде нестабильной стенокардии, ИМ, угрожающими нарушениями ритма сердца. Важно отметить, что при СД 2 высокая частота атипичной формы стенокардии и безболевого ишемии миокарда, обусловленной развитием кардиоваскулярной формы автономной нейропатии и десимпатизацией миокарда. Неспецифические симптомы, возникающие у пациентов при «немой» ишемии, часто ошибочно трактуются как проявление гипогликемии. Именно поэтому пациентов с СД или метаболическим синдромом следует более активно обследовать на наличие ИБС.

При наличии у больных СД характерной для ИБС симптоматики и/или положительного результата нагрузочной пробы показано проведение коронароангиографии для решения вопроса о необходимости реваскуляризации миокарда. При ИБС на фоне СД по данным КАГ часто выявляют диффузное поражение коронарных артерий с вовлечением дистальных участков (рис. 249). Такие характерные поражения сосудов развиваются уже на ранней стадии нарушений углеводного обмена и прогрессируют по мере развития основного заболевания. При этом у больных СД 2 нарушения углеводного обмена являются одним из основных факторов ухудшения способности к развитию коллатералей и их состоятельности – естественного компенсаторного механизма кровоснабжения, обеспечивающего его обходные пути и значительно лучшую выживаемость больных ИБС [562].

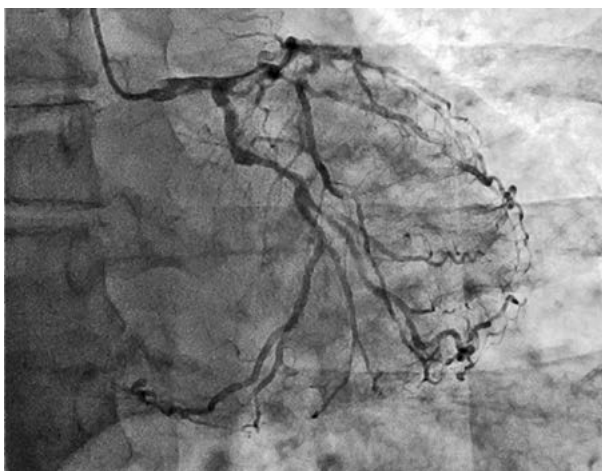


Рис. 249. Коронароангиографическая картина у пациента с СД 2. Диффузное поражение коронарных артерий с вовлечением дистальных участков. При такой картине ЧКВ не показано, при отсутствии выявленной ишемии показана ОМТ, при ее наличии – ОМТ + КШ.

Все это делает более сложным выполнение ЧКВ или КШ у больных с ИБС и СД 2, при том, что реваскуляризация в принципе не дает у этих пациентов значимого улучшения прогноза по сравнению с ОМТ (исследование BARI-2D) [383]. При использовании голометаллических стентов высокая частота рестенозов ограничивает их применение у пациентов с СД 2 в пользу операции КШ. Однако с появлением стентов с лекарственным покрытием (исследования SYNTAX, CARDia, FREEDOM), и особенно II поколения (с зотаралимусом или эверолимусом), частота рестенозов значительно снизилась [563, 564]. Это привело к тому, что в настоящее время рекомендуется применять одни и те же показания и подходы к реваскуляризации (в частности, преимущество КШ при поражении ствола ЛКА или трехсосудистого поражения и SYNTAX>22, использование стентов с лекарственным покрытием, радиального доступа при ЧКВ, левой внутренней маммарной артерии при КШ) у пациентов с СД и без СД. Единственным различием в выборе типа реваскуляризации у пациентов с СД осталось преимущество КШ при трехсосудистом поражении КА с SYNTAX 0-22 (IA против IbA) [89, 565].

Вышесказанное обуславливает повышенную ответственность при принятии решения о выборе тактики ведения у пациентов с СД и установленной ИБС, и диктует необходимость всестороннего исследования состояния миокарда у этих пациентов по алгоритмам и рекомендациям по ИБС, дополненной параллельной терапией, направленной на компенсацию СД. Однако необходимость скрининга у больных с СД без установленной ИБС до сих пор считается спорной. В соответствующем разделе рекомендаций ESC по ведению пациентов с диабетом, предиабетом и ССЗ (2019) (см. Приложение 1) приводятся данные метаанализа 5 крупных исследований, в котором было показано, что включение в алгоритм неинвазивных стресс-тестов привело к недостоверному уменьшению частоты нефатального ИМ (OR=0.65, p=0.062) и госпитализаций по поводу СН (OR=0.65, p=0.1). Причинами недостаточной эффективности скрининга КБС у пациентов с СД в этом метаанализе могли быть низкая частота первичных конечных точек, а также несистематическое выполнение КАГ и ЧКВ. Несмотря на это, рутинный скрининг КБС у бессимптомного пациента с СД не рекомендуется. Тем не менее, выполнение стресс-теста или КТА может быть показано у бессимптомных пациентов очень высокого риска (с поражением периферических артерий, высоким кальциевым индексом, протеинурией, ХБП [565]).

Изложенный выше анализ проблемы диагностики ИБС у пациентов с СД имеет еще один аспект применительно к перфузионной ОЭКТ миокарда. Помимо исследований, упомянутых в рекомендациях ESC, имеются более ранние данные (до 2009 года), полученные на первой волне возобновления интереса к ядерной кардиологии благодаря появлению гибридных ОЭКТ/КТ-систем. По данным этих исследований, наличие безболевого ишемии миокарда у пациентов с СД было констатировано в среднем в 52.6% случаев [566]. Таким образом, значение в 22%, указанное в рекомендациях ESC, к тому же полученное при смешивании данных ОЭКТ и стресс-ЭхоКГ, вполне можно поставить под сомнение. Наши собственные данные подтверждают, что среди пациентов с СД, направленных на перфузионную ОЭКТ миокарда с задачей “для выявления скрытой ишемии миокарда”, переходящая ишемия миокарда площадью не менее 5% выявляется как минимум в половине случаев. Другое дело, что характер ишемии при СД зачастую имеет диффузный характер, что не позволяет отнести такое нарушение кровоснабжения к какой-либо КА. Однако в ряде случаев оно являлось признаком многососудистого поражения с преимущественным поражением дистальных участков. Кроме

того, среди обследованных нами пациентов с СД частота выявления значимой очаговой преходящей ишемии (>10%), требующей рассмотрения вопроса о реваскуляризации, была значительно выше, чем у пациентов без СД, направленных на перфузионную ОЭКТ с той же целью. Все это позволяет сделать вывод, что заключение об отсутствии необходимости скрининга ИБС у бессимптомного пациента с СД является как минимум спорным.

Важно подчеркнуть, что у значительной части пациентов с СД 2 начальные изменения перфузии миокарда определяются и в покое [567, 568]. Сопоставляя данные литературы с собственным опытом, мы можем констатировать, что на гамма-камерах прошлого поколения было сложно визуализировать достоверные признаки нарушения микроциркуляции [569]. Однако в настоящее время они выявляются с намного более высокой воспроизводимостью благодаря развитию технической части однофотонных эмиссионных томографов, появлению КТ-коррекции и улучшению алгоритмов реконструкции (см. раздел 5.1.5.3) [570]. И это неудивительно, учитывая, что поражение микроциркуляторного русла у пациентов с СД по типу микроангиопатии приводит к нарушению клеточной перфузии миокарда, что и подтверждается данными перфузионной ОЭКТ. Вновь отметим, что такие стабильные или преходящие диффузные нарушения перфузии могут быть признаком необратимого формирования участков фиброза, который может стать одним из факторов развития ХСН. Несмотря на то, что любые нарушения перфузии могут являться субстратом ангинозных симптомов, но именно у пациентов с СД они чаще оказываются безболевыми, что затрудняет их своевременную диагностику.

В целом, картина перфузии миокарда при СД довольно характерна. Визуализируется диффузная неравномерность распределения РФП (рис. 250А), более выраженная при длительном сроке течения СД (рис. 250Б), с тенденцией к диффузному же ухудшению на фоне нагрузочной пробы (рис. 250А,Б). Реже наблюдаются признаки улучшения перфузии после нагрузки (рис. 250В). На поздних этапах заболевания нередко формируются стойкие мелкоочаговые зоны снижения перфузии (рис. 250Г). К сожалению, к моменту первых значимых симптомов, послуживших причиной обращения к кардиологу и направлению на перфузионную ОЭКТ для выявления скрытой ишемии у пациентов, нередко уже отмечается расширение полости ЛЖ как минимум до верхних границ нормы. Кроме этого, отмечается и начальное снижение ФВ с наличием диффузных или локальных гипокинезов. В продолжение обсуждения рекомендаций ESC, изложенного выше, следует подчеркнуть, что по результатам данных ОЭКТ у всех 4 пациентов, приведенных в качестве примеров на рис. 250, мы не рекомендовали им выполнение инвазивной КАГ (однако в одном случае КАГ все же была выполнена) ввиду отсутствия значимой очаговой преходящей ишемии, типичной клиники стенокардии и положительных результатов нагрузочных проб. Другие варианты результатов перфузионной ОЭКТ у пациентов с СД 2, подтверждающих у них наличие ИБС, приведены на рис. 217, 222, 227.

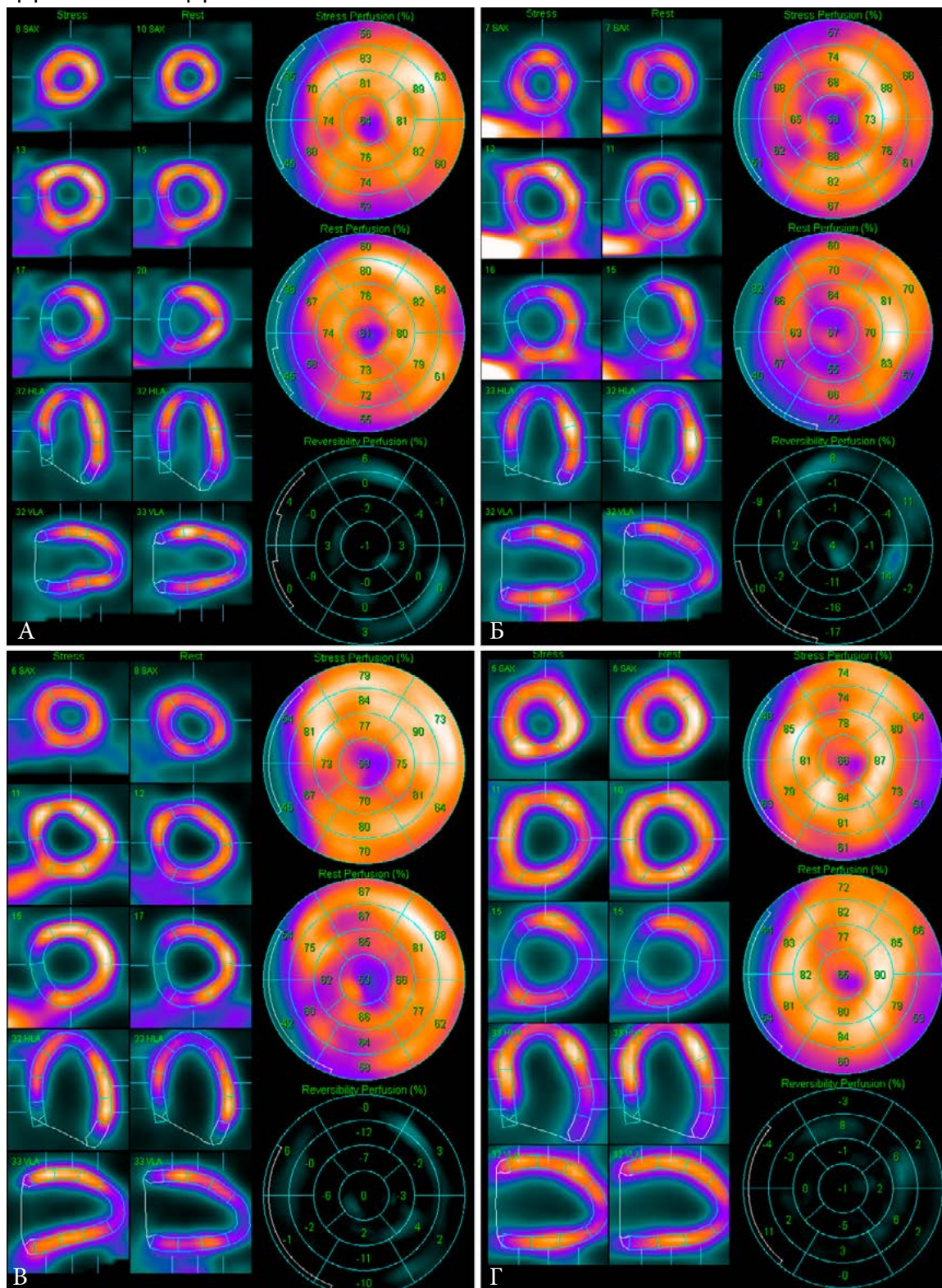


Рис. 250. Варианты результатов перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентов с СД 2 и предполагаемой ИБС. А. Пациент Т., 55 лет, СД 2 в течение 7 лет. Нагрузочная проба (ВЭМ) отрицательная. По данным С-ОЭКТ – диффузный гипокинез ЛЖ преимущественно нижней, базальной боковой локализации, КДО 145 мл, ФВ 48%. По данным КАГ – диффузное поражение КА с максимальным уровнем стенозирования 60-70%, преимущественно с поражением дистальных отделов. Б. Пациентка С., 71 год, СД 2 более 20 лет, инсулинозависимый в течение последних 6 лет, ИМТ 40 кг/м<sup>2</sup>. Нагрузочная проба (нагрива АТФ) отрицательная. По данным С-ОЭКТ – начальные гипокинезы боковой, нижней локализации, КДО 111 мл, ФВ 55%. В. Пациент Р., 68 лет, СД 2 в течение 12 лет в стадии субкомпенсации на фоне терапии и изменения образа жизни. Нагрузочная проба (ВЭМ) отрицательная. По данным С-ОЭКТ – гипокинез ниже-перегородочных сегментов ЛЖ, КДО 129 мл, ФВ 42%. Г. Пациент Е., 61 г., СД 2 в течение 7 лет, стадия декомпенсации. Нагрузочная проба (ВЭМ) сомнительная. По данным перфузионной ОЭКТ нельзя исключить наличие очагового повреждения миокарда боковой локализации. По данным С-ОЭКТ – умеренное расширение ЛЖ, диффузный гипокинез ЛЖ, КДО 227 мл, ФВ 30 %.



## 7.3 Первичные кардиомиопатии

### 7.3.1 Гипертрофическая кардиомиопатия

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) относится к первичным заболеваниям миокарда и характеризуется гипертрофией сердечной мышцы, уменьшением размеров полостей левого и/или правого желудочков, нарушением диастолической и впоследствии систолической функции сердца [571]. ГКМП считается самым распространенным вариантом кардиомиопатии, и встречается в общей мировой популяции с частотой около 0.2% [572-574]. Заболевание выявляется в основном у лиц молодого трудоспособного возраста, преимущественно у мужчин, имеет неуклонно прогрессирующее течение с высокой угрозой внезапной смерти [575-578]. Смертность среди взрослого населения составляет 2-4%, в детском и подростковом возрасте – 4-6%. При этом причиной практически половины летальных исходов является внезапная сердечная смерть (ВСС) [199, 579, 580]. В настоящее время наблюдается повсеместный рост зарегистрированных случаев ГКМП, обусловленный как истинным увеличением числа больных, так и существенным увеличением частоты выявляемости данной патологии за счет внедрения в повседневную клиническую практику современных методов диагностики, прежде всего, эхокардиографии (ЭхоКГ) [581].

ГКМП является одной из главных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в молодом возрасте, связанной в основном с нарушением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Электрическая нестабильность миокарда, возникающая при ГКМП, может лежать в основе развития жизнеугрожающих нарушений ритма. У 3.5% пациентов с ГКМП в конечном итоге развивается тяжелая систолическая дисфункция. Кроме дилатационной стадии, при ГКМП тяжелая степень ХСН может наблюдаться при другом варианте осложненного ремоделирования – смешанном фенотипе (ГКМП+РКМП). Прогноз таких пациентов крайне неблагоприятен, смертность в течение года достигает 11% [582].

Важным гемодинамическим фактором, способствующим прогрессированию диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, является обструкция выходного тракта левого желудочка (ОВТЛЖ). При возрастании сердечного выброса (например, при физической нагрузке) происходит увеличение КДО ЛЖ, что приводит к значительному росту конечно-диастолического давления. В результате у больных ГКМП отмечается низкая толерантность к физическим нагрузкам даже при нормальной систолической функции ЛЖ. Малый размер полости ЛЖ является характерным признаком диастолической дисфункции у больных ГКМП, он ассоциируется с выраженными симптомами ХСН (с высоким ФК по NYHA). Одышка при нагрузке, наряду с тахикардией, является первым и наиболее частым (до 90%) симптомом у больных ГКМП, независимо от наличия или отсутствия выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ или ОВТЛЖ [583].

ГКМП разделяют на три гемодинамические формы, в зависимости от наличия и выраженности градиента систолического давления в полости ЛЖ:

1. обструктивная форма – систолический градиент давления в выходном отделе ЛЖ в покое равен или превышает 30 мм рт. ст.
2. латентная форма – градиент давления в покое менее 30 мм рт. ст.; равен или превышает 30 мм рт. ст. при проведении нагрузочной пробы
3. необструктивная форма – градиент давления менее 30 мм рт. ст. в покое и при проведении нагрузочной пробы [584].

Анатомические формы гипертрофии миокарда при ГКМП могут быть следующими:

1. Асимметричная
  - гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП), преимущественно ее базального, среднего, нижнего (переднего) отделов, с переходом в переднебоковую стенку, либо тотальная (на всем протяжении МЖП)
  - среднежелудочковая (срединная) гипертрофия – ниже выносящего тракта левого или правого желудочка
  - гипертрофия верхушечной области (апикальная форма).
2. Симметричная (концентрическая), гипертрофия всей свободной стенки левого желудочка.

Морфологически ГКМП характеризуется нарушением нормальной пространственной ориентации кардиомиоцитов, которые в норме расположены параллельно друг другу. Микроскопическая картина заболевания характеризуется беспорядочным расположением групп мышечных волокон, разделенных между собой соединительной тканью. Часто выявляются очаги фиброза, представленные беспорядочно переплетающимися пучками коллагеновых волокон [585, 586].

Приведенные выше морфологические особенности ГКМП приводят к тому, что сцинтиграфические изображения у этих пациентов в достаточной мере отличаются от картины при других сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и при ГЛЖ, возникающей при гипертонической болезни (ГБ). Известно, что  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ накапливается в миокарде пропорционально коронарному кровотоку, и, при прочих равных, пропорционально толщине стенок миокарда ЛЖ, которая в норме приблизительно одинакова для любой стенки ЛЖ (до 1.1 см). Таким образом, в норме распределение перфузионного РФП должно быть равномерным, но в зонах гипертрофии его накопление визуально повышено. В наших исследованиях показано, что при ГКМП и при ГБ локализация гипертрофированных участков различна. При ГБ чаще возникает концентрическая ГЛЖ, реже неравномерная с преимущественным вовлечением боковой стенки, но деформации ЛЖ не отмечается (см. рис. 244). При ГКМП же характерно изолированное утолщение перегородочной стенки (рис. 251А), или верхушки (апикальная форма, рис. 251Б), реже гипертрофия оказывается концентрической (рис. 251В). При этом практически всегда отмечается характерный “сапогообразный” вид ЛЖ, связанный в основном с деформацией папиллярных мышц. Расширение полости ЛЖ при ГКМП считается признаком декомпенсации заболевания, однако умеренное увеличение ЛЖ может также не сопровождаться снижением ФВ (рис. 251Г).

У больных ГКМП часто описывают «сверхнормальную» глобальную систолическую функцию с высокими значениями ФВ ЛЖ (70-80%). Как правило, это связано с очень низким конечно-систолическим объемом (КСО) вследствие выраженной гипертрофии ЛЖ – в систолу стенки ЛЖ могут практически соприкасаться. В этой ситуации ударным объемом (УО) становится практически равным конечно-диастолическому объему (КДО), что и обуславливает завышение ФВ ( $\text{ФВ} = \text{УО} / \text{КДО}$ ). При этом ригидность миокарда обуславливает отсутствие нормального диастолического расслабления, в результате чего значительно уменьшается КДО, что проявляется и в уменьшении УО. В свою очередь низкий показатель УО означает сниженный сердечный выброс, что и является причиной развития у этих пациентов недостаточности кровообращения при формально высокой ФВ ЛЖ. При этом у больных ГКМП резко снижена возможность прироста УО при физической нагрузке [587]. Региональная систолическая функция ЛЖ при ГКМП гетерогенна – сократимость и систолическое утолщение в гипертрофированных зонах ЛЖ, как правило, парадоксально снижены, в то время как сохраненные сегменты (без гипертрофии) характеризуются нормо- или гиперкинезом (рис. 251А).

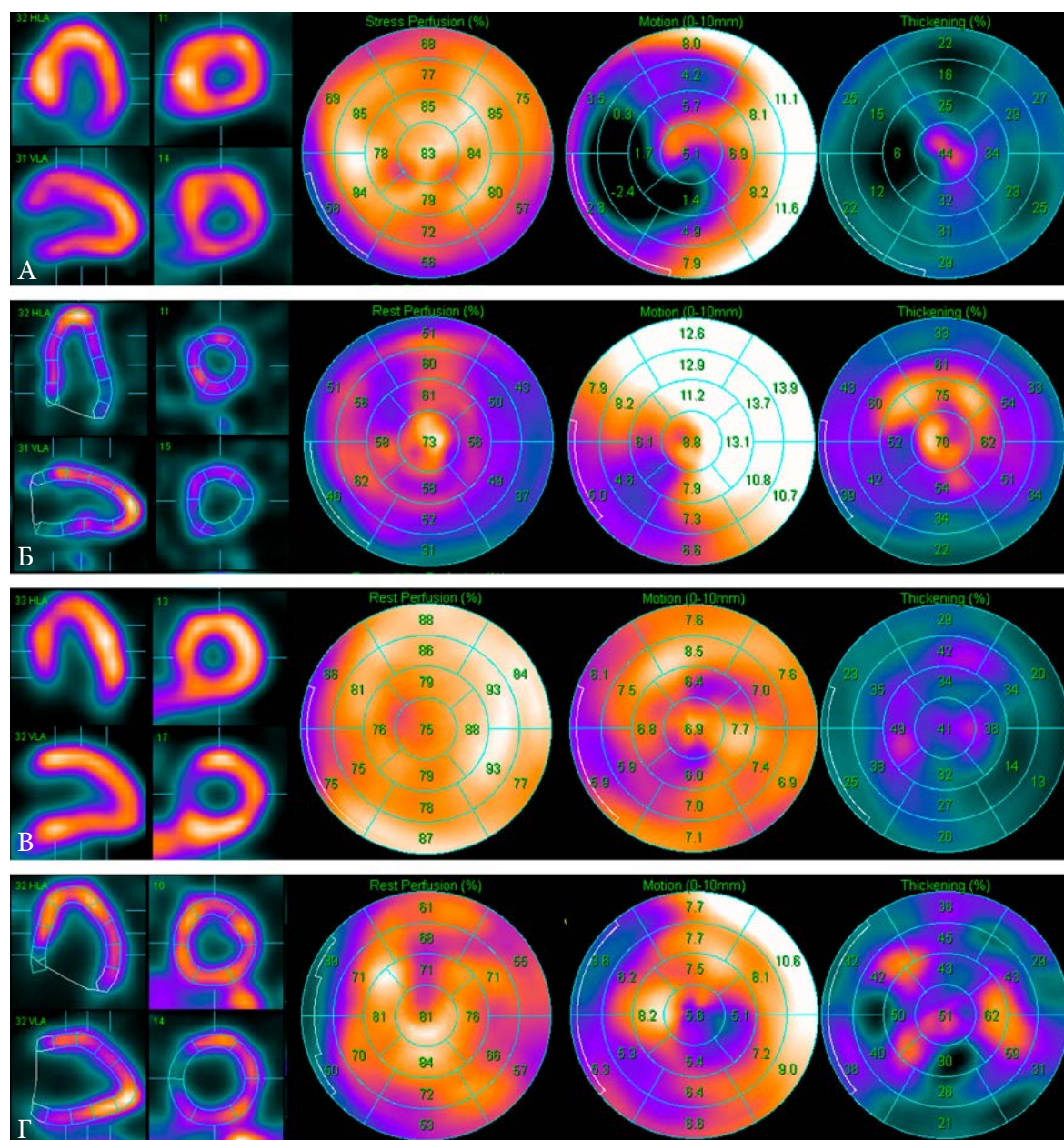


Рис. 251. Варианты перфузии, сократимости и систолического утолщения миокарда ЛЖ по данным ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ у пациентов с ГКМП при исследовании в покое. А. Гипертрофия МЖП с вероятным развитием ОВТЛЖ, парадоксальный дискинез в зонах ГЛЖ, ФВ 47%. Б. Апикальная гипертрофия, ФВ 70%. В. Концентрическая гипертрофия с диффузно сниженным систолическим утолщением, ФВ 53%. Г. Расширение полости ЛЖ у пациентки с длительным течением ГКМП, ФВ ЛЖ 57%.

При сопоставлении данных перфузионной ОЭКТ, полученных в покое и после нагрузочной пробы, у больных ГКМП в целом отмечается некоторое усугубление показателей нарушений перфузии, более выраженное при высоком классе ФК и у пациентов с выраженной ГЛЖ. Тяжесть стабильных (SRS) и преходящих (SDS) дефектов перфузии не зависит от наличия нарушений ритма сердца, ОВТЛЖ, симптомов стенокардии и кардиалгии. Признаки достоверной преходящей ишемии миокарда ( $\text{SDS} > 4$ ) отмечались лишь у трети пациентов [369]. Наиболее выраженные преходящие нарушения перфузии отмечаются у пациентов с недиагностическим результатом нагрузочной пробы, которые характеризовались более тяжелым клиническим течением заболевания.



Преходящая ишемия у пациентов с ГКМП, как и при других некоронарогенных ССЗ, не соответствует бассейнам КА. При ГКМП в отсутствии ИБС не отмечается очаговой локализации зон преходящей ишемии и преимущественного поражения какой-либо стенки ЛЖ (рис. 252). Можно лишь отметить, что ухудшение перфузии миокарда при нагрузочной пробе у некоторых пациентов происходило в зонах повышенного накопления РФП в гипертрофированных участках миокарда при исследовании в покое. Механизм этого явления можно объяснить сниженным резервом кровотока той коронарной артерии, которая кровоснабжает эти гипертрофированные зоны ЛЖ, в то время как в остальных зонах ЛЖ происходит адекватное увеличение кровотока в ответ на нагрузку. Другими словами, если при исследовании в покое “дефекты” перфузии могут быть следствием “обкрадывания” нормальных зон за счет гипертрофированных, то при исследовании после нагрузочной пробы распределение РФП может выравняться вследствие относительного ухудшения перфузии гипертрофированных зон. В то же время наличие мелких диффузных зон преходящей ишемии можно объяснить нарушением микроциркуляторного звена кровоснабжения миокарда в целом. Этот процесс при ГКМП, по-видимому, является системным, не связанным с какой-либо конкретной коронарной артерией.

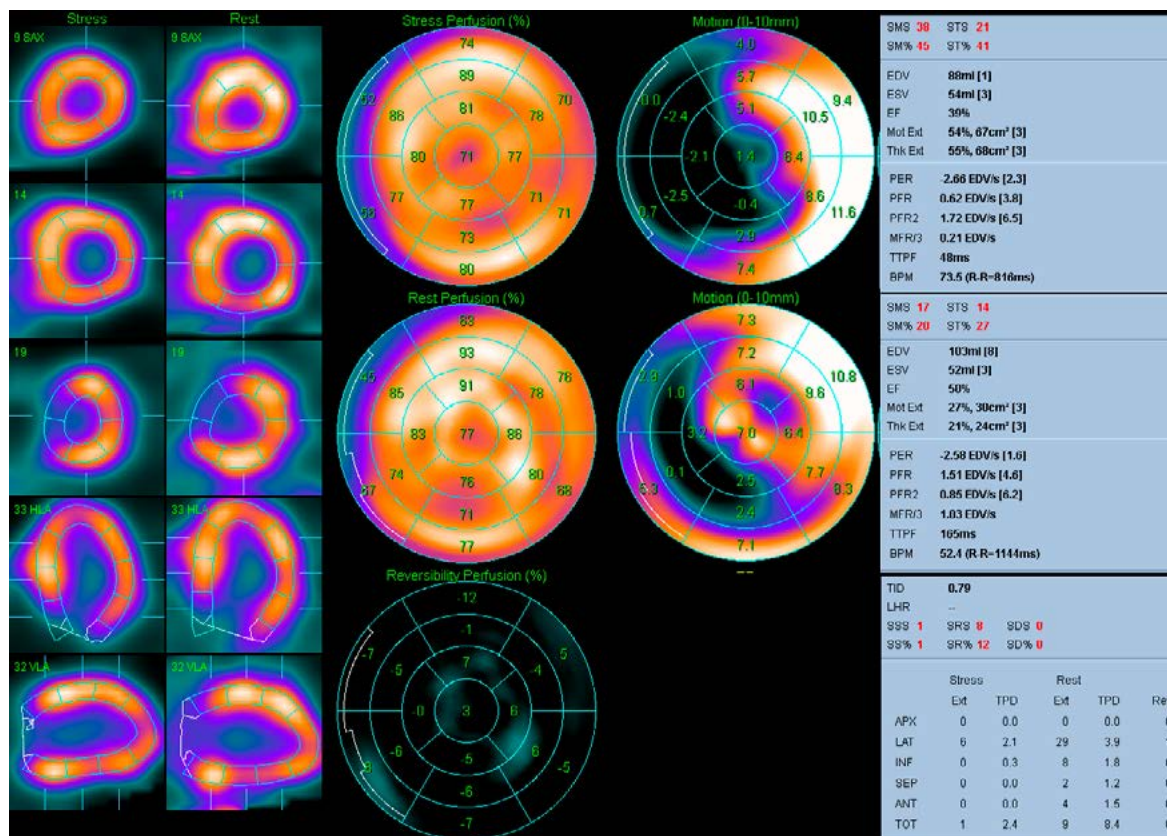


Рис. 252. Результаты перфузионной ОЭКТ миокарда в покое и после нагрузочной пробы у пациента 50 лет с ГКМП, перенесшего септальную миоэктомию по поводу ОВТЛЖ. По данным исследования в покое – выраженная деформация ЛЖ, с сохранением повышенного накопления РФП в МЖП, диффузная неравномерность перфузии ЛЖ. Нагрузочная проба прекращена при ЧСС 135/мин, не достигая субмаксимальной по возрасту (144 /мин). После нагрузки отмечается диффузное перераспределение кровотока с наличием зон улучшения и ухудшения перфузии, достоверной очаговой преходящей ишемии миокарда ЛЖ не выявляется. Акинез МЖП в покое, после нагрузки усугубление вплоть до появления дискинеза с падением ФВ с 50% до 39%, но без дальнейшего снижения исходно сниженного сердечного выброса (2.6 и 2.5 л/мин, соответственно).



В целом, при ГКМП “абнормальный” результат нагрузочной пробы не обязательно является “положительным” на предмет наличия преходящей ишемии (в отличие от ИБС), а сам механизм преходящей ишемии не связан напрямую с КА, а связан с последствиями гипертрофии миокарда. В случае же обнаружения у пациента с ГКМП очаговой преходящей ишемии, которая не может быть объяснена вышеописанными причинами, вероятно, стоит заподозрить присоединение коронарогенных факторов.

При анализе результатов нейротропной сцинтиграфии и ОЭКТ миокарда у пациентов с ГКМП отмечается относительно низкое включение  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде (рис. 253).

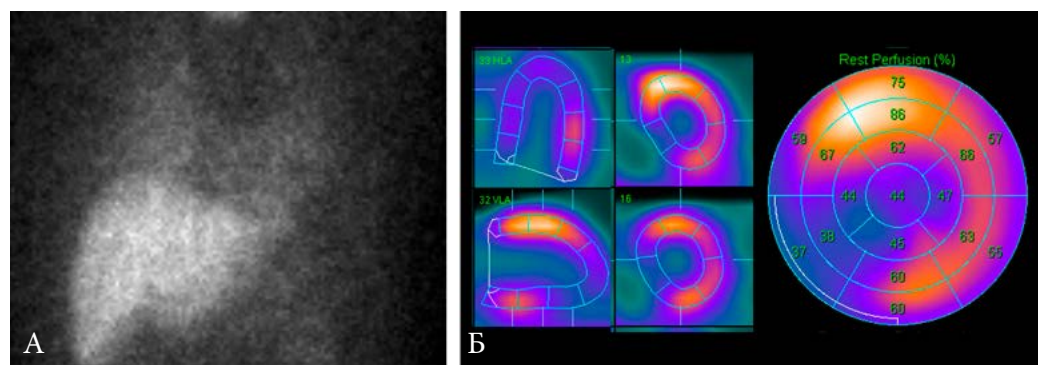


Рис. 253. Планарная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ при ГКМП. А. Суммационное изображение в отсроченную фазу в передней проекции,  $\text{H}/\text{M}_d=1.7$ . Б. Локальное распределение  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде с выраженными дефектами накопления ( $\text{SMS}_e=16$ )

Показатели  $\text{H}/\text{M}_d$  и WR при ГКМП, как и при других КМП, отражают тяжесть течения заболевания с точки зрения развития ХСН. Снижение интенсивности накопления РФП в миокарде в целом сопровождается появлением очаговых дефектов, соответствующих зонам деиннервации которые отсутствуют в норме (см. рис. 163, 253). Показатель  $\text{SMS}_e$  отражающий региональные нарушения СА миокарда, достоверно выше в подгруппе пациентов с НРС, что подтверждает встречающееся в литературе мнение о том, что локальные дефекты симпатической иннервации по данным ОЭКТ с МИБГ являются потенциально аритмогенными. Это обуславливает важность нейротропной визуализации миокарда у больных ГКМП, поскольку имеются данные, что желудочковые нарушения ритма сердца являются одной из основных причин внезапной смерти этих больных [588]. В целом, более тяжелые нарушения общей и региональной СА отмечаются у больных с выраженной ГЛЖ и более тяжелым соматическим состоянием (в том числе с недиагностическими и незавершенными результатами нагрузочных проб).

Для ГКМП характерны более выраженные нарушения СА при относительно сохранной перфузии. Значения  $\text{SMS}_e$  (сумма баллов нарушений региональной СА) были достоверно выше, чем аналогично рассчитанные значения SRS и SSS (суммы баллов нарушения перфузии в покое и после нагрузочной пробы), и кроме того, между этими показателями имеется положительная корреляционная связь ( $\text{SSS}/\text{SMS}_e$ :  $r=0.52$ ,  $p=0.002$ ).

В целом, результаты наших исследований позволяют высказать предположение, что нарушения иннервации скорее предшествуют появлению нарушений перфузии миокарда и являются отражением более ранней стадии заболевания, поскольку симпатические окончания более уязвимы к гипоксии и другим патофизиологическим процессам (рис. 254). Речь идет именно о нарушениях перфузии в покое, поскольку аналогичных корреляций между тяжестью и локализацией преходящей ишемии и нарушениями СА не отмечается [369]. Кроме того, у симптоматических пациентов с ГКМП (с стенокардией или кардиалгией) по-

казатель  $SMS_c$  оказывается ниже, чем у асимптомных пациентов. Это позволяет высказать предположение о том, что наличие симптомов у пациентов ГКМП является не признаком тяжелого состояния, а скорее адекватной реакцией пока еще интактных ноцицептивных цепей, сигнализирующей об ухудшении состояния у относительно сохранных пациентов.

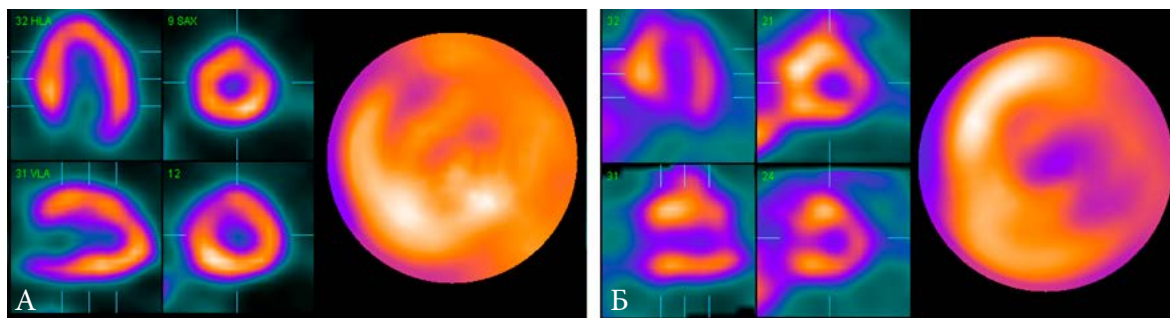


Рис. 254. Пример распределения  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ ( $SSS=4$ , А) и  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ( $SMS_c=9$ , Б) в миокарде у пациента с ГКМП.

Таким образом, имеются различия в механизмах развития патологических процессов нарушения иннервации и перфузии у больных ГКМП и скорее их параллельном и взаимно-потенцирующем, нежели прямом причинно-следственном протекании. Кроме того, у этих больных нередко отмечается несоответствие между морфологическими, нейрогуморальными, перфузионными, анатомическими и, наконец, функциональными и клиническими факторами. По нашим данным лишь степень гипертрофии миокарда может в некоторой мере быть связующим звеном в этой цепи процессов, поскольку только тяжесть ГЛЖ у пациентов в нашем исследовании была сопоставима с тяжестью нарушений перфузии и СА миокарда. В связи с этим, возникает необходимость более обширного диагностического обследования пациентов ГКМП, что позволило бы оценить вклад большего числа патологических процессов, которые имеют место у этих пациентов [369].

### Клинический пример 7.3.1.1. “Нетипичная форма ГКМП у молодого пациента”

В заключении приведем пример редкой нетипичной формы ГКМП. У пациента Б. 22 лет с жалобами на слабость и головокружение два года назад по данным суточного мониторирования ЭКГ впервые выявлен синдром WPW, по данным ЭхоКГ выявлена выраженная гипертрофия ЛЖ, ФВ 52%. К моменту обследования в НМИЦ кардиологии нарастают симптомы, появляется гипотония, по данным ЭхоКГ расширение полостей сердца (КДР ЛЖ 5.0 см), наличие признаков фиброза, требуется уточнение между вариантом ГКМП, некомпактным миокардом и инфильтративным поражением. По данным МРТ сердца с гадолинием – включение контраста в зону выявленного участка фиброза, что вероятно соответствует максимально гипертрофированным сегментам. Изменения нетипичны для ГКМП, скорее свидетельствуют в пользу наследственной патологии миокарда (болезнь накопления?). Эндомиокардиальную биопсию выполнить не удалось.

По данным сцинтиграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом – интенсивное очаговое накопление РФП боковой локализации с распространением на нижнюю стенку ЛЖ. По данным перфузионной ОЭКТ миокарда в покое – зоны снижения перфузии той же локализации, нехарактерные по форме для ИБС. Полость ЛЖ расширена, КДО 179 мл, сократимость ЛЖ снижена за счет дискинеза МЖП, при этом в зонах нарушения перфузии сократимость не снижена, ФВ ЛЖ 39%. Заключительный клинический диагноз: ГКМП неясной этиологии (предположительно болезнь накопления), синдром WPW, цитолитический синдром неясного генеза.

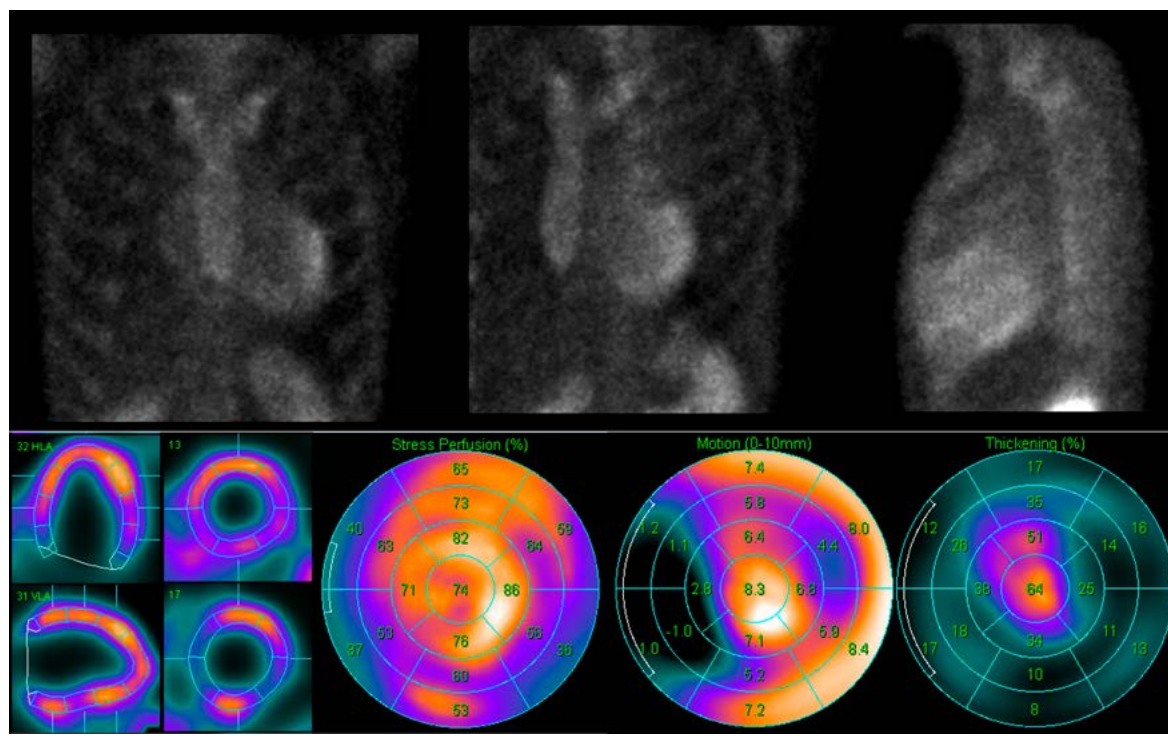


Рис. 255. Данные сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом и перфузионной ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ у пациента Б. Отмечается высокоинтенсивное накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфата в миокарде, что формально свидетельствует об остром повреждении миокарда, однако скорее всего это признак длительно текущего воспаления с постепенным некрозом кардиомиоцитов. Наличие множественных участков снижения перфузии различной глубины, затрагивающих нижнюю, боковую и перегородочную стенку ЛЖ, по форме и локализации нехарактерно для проявлений коронарной патологии и также скорее свидетельствуют о формировании фиброза в зонах хронического воспаления.

### 7.3.2 Дилатационная кардиомиопатия

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – полиэтиологичное и многофакторное патологическое состояние миокарда, определяемое как прогрессирующее истончение стенок сердца (преимущественно ЛЖ) и расширение его полостей, что сопровождается нарастающим нарушением функции. В более строгом понимании, используемом в настоящее время в клинической практике, под термином ДКМП понимается только ее идиопатическая форма, представленная либо генетически обусловленными (семейными), либо воспалительными (в основном при миокардите) причинами. В последнем случае используется также термин “воспалительная КМП”.

ДКМП является третьей по частоте причиной ХСН (после ИБС и АГ) и наиболее частым диагнозом у пациентов, направляемых на трансплантацию сердца. ДКМП – это тяжелое состояние, сопряженное с высокой смертностью, особенно у молодых людей. 5-летняя выживаемость при установленном диагнозе ДКМП составляет всего 25-40%, при этом основными причинами смерти становится декомпенсация ХСН или внезапная сердечная смерть. При этом в 25% случаев у пациентов с ДКМП удастся увеличить сократимость ЛЖ и таким образом улучшить прогноз заболевания. Выживаемость пациентов в большой мере зависит от своевременной диагностики, установлении этиологии заболевания и медикаментозной терапии с использованием препаратов с доказанной эффективностью при ХСН. Поэтому предварительный диагноз “ДКМП” не должен быть окончательным, скорее он является основанием для углубленного исследования с целью



выяснения этиологии. С другой стороны, известно что у большинства пациентов этиология ДКМП включает воспалительный процесс, наследственные и генетические факторы, однако непосредственную причину ДКМП у конкретного пациента зачастую установить не удастся. Поэтому выяснение причины заболевания не должно задерживать назначение терапии, направленной в основном на замедление проявлений ХСН.

К эхокардиографическим критериям ДКМП относится увеличение КДР выше значения в 117% от верхней границы нормы, нормированной по возрасту и площади поверхности тела, фракция укорочения <25% и/или ФВ <45%. По данным РРТВГ также визуализируется дилатация ЛЖ с нарушениями сократимости ЛЖ и иногда ПЖ, с расширением фазовой гистограммы (рис. 256). Под эти критерии подпадает и значительная часть пациентов с дилатацией ЛЖ вследствие крупноочагового ПИКС. Поскольку ДКМП подразумевает неишемический генез, в первую очередь необходимо исключить значимое поражение КА (по данным КАГ) и наличие крупноочагового ПИКС по данным перфузионной ОЭКТ миокарда или МРТ. У 7% пациентов с первоначальным диагнозом ДКМП, предполагаемым на основании данных тщательного анамнеза и результатов неинвазивных исследований, по результатам КАГ диагноз изменяется на ИБС (ИКМП) [589].

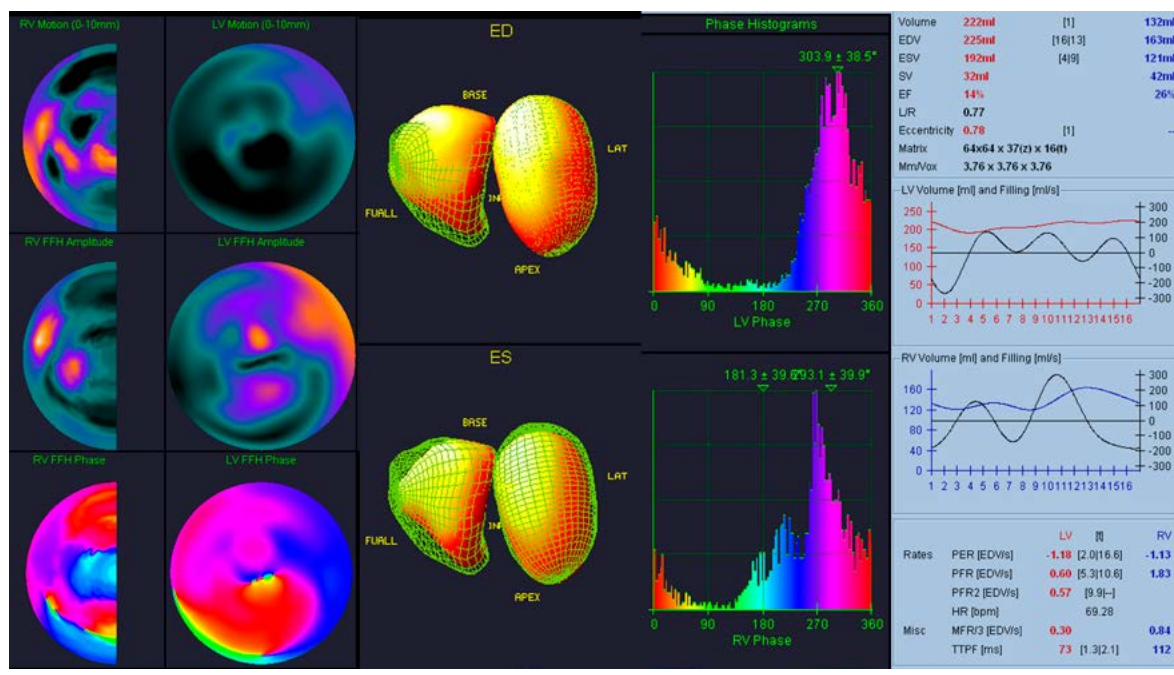


Рис. 256. Данные РРТВГ у пациента с ДКМП и нарушениями ритма сердца – желудочковая экстрасистолия, пробежки желудочковой тахикардии, ХСН II ФК. Дилатация обоих желудочков, в большей степени ЛЖ, диффузный гипоакнез ЛЖ, ФВ ЛЖ 14%. Замедлены параметры наполнения и изгнания, резко расширены фазовые гистограммы – признаки внутри- и межжелудочковой диссинхронии.

Более простым методом дифференциальной диагностики ИКМП и КМП неишемической этиологии является неинвазивная перфузионная ОЭКТ миокарда, результаты которой при этих состояниях диаметрально различаются. В частности, при ИКМП нарушения сократимости обусловлены крупноочаговыми дефектами перфузии (рис. 157Б), в то время как при ДКМП при общей неравномерности перфузии значимых очаговых дефектов не выявляется (рис. 157А). В редких случаях можно визуализировать сочетанную картину и предположить, что у пациента с картиной ДКМП имел место также ОИМ с формированием постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) (рис. 157В).



После исключения ИКМП у пациента с дилатацией ЛЖ следующим этапом необходимо последовательно рассматривать другие вероятные причины, такие как наличие врожденных пороков сердца или первичного поражения клапанов, для чего обычно достаточно проведения ЭхоКГ. Дифференциальная диагностика ДКМП и гипертонического сердца бывает непростой. Оценка возможной роли артериальной гипертонии в патогенезе ДКМП включает тщательный анамнез пациента (в том числе назначение в прошлом антигипертензивных препаратов), а также наличие ЭКГ- и ЭхоКГ-признаков гипертрофии ЛЖ. После исключения указанных состояний, проводят дифференциальную диагностику с рядом других причин, которые в случае их выявления становятся самостоятельным диагнозом, а дилатация ЛЖ становится их проявлением. К таким причинам дилатации ЛЖ относятся:

- терминальные стадии других КМП: ГКМП, РКМП, перипаретальной КМП, КМП такоцубо, некомпактного миокарда. Основными методами неинвазивной диагностики этих состояний является МРТ и ЭхоКГ, однако методы ядерной кардиологии также предоставляют уточняющую информацию.
- заболевания соединительной ткани, такие как системная красная волчанка, системная склеродермия, гигантоклеточный артериит и другие системные васкулиты, ревматоидный артрит и др.
- эндокринологические расстройства, такие как гипер- или гипотиреоз, ФХЦ и болезнь Кушинга.
- токсические причины как следствие злоупотребления алкоголем, кокаином, амфетаминами, отравления тяжелыми металлами.
- побочные эффекты ряда химиотерапевтических (антрациклины, циклофосфамид, трастузумаб), антиретровирусных (зидовудин, диданозин, залцитабин) препаратов
- тахикардия-индуцированная кардиомиопатия. Персистирующая или перманентная фибрилляция предсердий индуцирует электрическое и структурное ремоделирование предсердий. В то же время ускорение проведения, синдромы предвозбуждения (WPW-синдром) и большая ЧСС (АВ-узловая реэнтри-тахикардия) индуцирует ремоделирование желудочков и развитие дилатации. У таких пациентов важно поддержание ЧСС <80 уд/мин в покое или удержание синусового ритма, что уменьшает дисфункцию миокарда. Как правило, этот вид ДКМП является диагнозом исключения.
- инфильтративные заболевания: амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз

При тщательном исключении вышеуказанных причин дилатации ЛЖ устанавливается диагноз идиопатической ДКМП. Идиопатическая ДКМП считается семейной (генетической), если более чем одному родственнику первой линии был установлен этот диагноз. В основном семейная ДКМП передается по аутосомно-доминантному типу наследования, на сегодняшний день выявлено множество мутаций в более чем 30 генах. В отличие от ГКМП, которая представляет собой заболевание саркомерных белков, генетическая и молекулярная основа ДКМП более гетерогенна. Роль генетического тестирования при ДКМП (как и при ГКМП), подчеркивается американским и европейским обществами кардиологов. Негенетические причины т.н. sporadic ДКМП, как правило, включают воспалительные и/или аутоиммунные механизмы вследствие инфекционного поражения (преимущественно вирусного), возникающего при исходной генетической восприимчивости. С учетом описанного выше разнообразия этиологии и проявлений дилатационных кардиомиопатий, перфузионная ОЭКТ миокарда способна не только выявить нарушения перфузии и сократимости миокарда ЛЖ (в том числе в динамике), но и оказать помощь в дифференциальной диагностике

в наиболее сложных случаях.

Одну из ведущих ролей в развитии СН у больных ДКМП играет повышенное влияние симпатической нервной системы (СНС). На уровне миокарда изменения СНС при ДКМП характеризуются уменьшением количества норадреналина, снижением ответа миокарда на стимуляцию  $\beta$ -адренорецепторов, уменьшением экспрессии мРНК и белков  $\beta_1$ -адренорецепторов и увеличением экспрессии ингибиторного G-белка и киназы рецептора G-белка. Эти изменения могут быть обусловлены как длительным повышением содержания катехоламинов, так и наличием аутоантител к  $\beta$ -адренорецепторам, которые обнаруживают у больных ДКМП. Взаимосвязь между уменьшением плотности  $\beta$ -адренорецепторов и изменением плотности симпатических нервных окончаний была выявлена при помощи ПЭТ с CGP-12177 и планарной сцинтиграфии с МИБГ. Снижение концентрации  $\beta$ -адренорецепторов коррелирует со снижением сократимости миокарда в ответ на интракоронарное введение добутамина. Повышение симпатической активности может оказывать прямое действие на кардиомиоциты, изменять клеточный фенотип и приводить к гибели кардиомиоцитов за счет некроза или апоптоза и, следовательно, к снижению плотности  $\beta$ -адренорецепторов. По данным сцинтиграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -HEP при ДКМП определяется низкий захват РФП, повышенная скорость его вымывания, снижение соотношения миокард/полость ЛЖ (рис. 257), что контрастирует с отсутствием грубых нарушений перфузии (рис. 157А). Использование количественных показателей скорости вымывания достоверно отражает степень нарушения сердечной функции при ДКМП [590-593]. Согласно данным крупного исследования ADMIRE-HF, низкий захват  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, наряду с низкой фракцией выброса, является независимым фактором неблагоприятного прогноза у больных дилатационной кардиомиопатией.

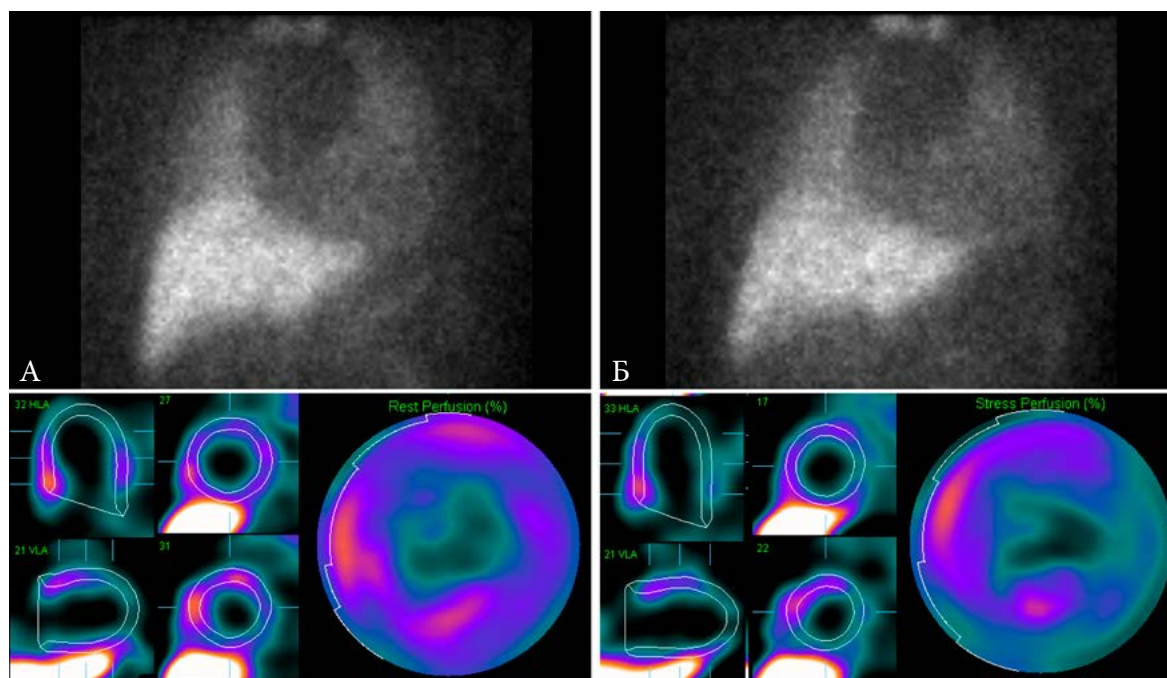


Рис. 257. Планарная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда ЛЖ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в раннюю (А) и отсроченную (Б) фазу у пациента с ДКМП. Низкая интенсивность включения МИБГ в миокард ЛЖ ( $\text{H}/\text{M}_d=1.7$ ) свидетельствует о нарушении общей СА миокарда. Неравномерное локальное распределение  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде с выраженными дефектами накопления ( $\text{SMS}_e=22$ ) указывает на наличие участков денервации с потенциально аритмогенным риском.

### 7.3.3 Воспалительная кардиомиопатия

Острый миокардит является наиболее частой причиной воспалительной кардиомиопатии, составляя в целом 9-10% случаев ДКМП [594]. Наиболее часто причиной является вирус Коксаки группы В, а также вирус иммунодефицита человека и гепатита С. У 50% пациентов с симптомным острым вирусным миокардитом впоследствии развивается воспалительная КМП. У 76% пациентов с неишемической ДКМП в анамнезе имеется как минимум один эпизод миокардита и/или персистирующая ДНК вируса в биопсийных образцах. По-видимому, частота выявления воспалительной КМП будет увеличиваться по мере внедрения новых технологий МРТ, ПЭТ и интерпретации биоптатов миокарда. Современная оценка образцов эндомикардиальной биопсии охватывает не только гистопатологическое исследование (критерии Далласа), но и методы иммуногистохимии и молекулярной биологии для выявления ДНК или РНК инфекционного агента [595]. Однако несмотря на необходимость этих процедур, при эндомикардиальной биопсии редко обнаруживают типичные признаки миокардита, гистологические образцы обычно неспецифичны и имеют очень вариабельную картину. У пациентов с воспалительной кардиомиопатией чаще всего не удается найти специфические генетические мутации, ответственные за развитие ДКМП. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у этих пациентов варьируются от условной «нормы» и неспецифических вариантов неравномерной перфузии до картины, напоминающей ДКМП (рис. 258). Как и в случаях идиопатической ДКМП перфузионная ОЭКТ позволяет дифференцировать эти состояния от ишемической КМП. Сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом позволяет установить наличие и тяжесть острого повреждения миокарда, которое в большей мере характерно для ОИМ, чем для миокардита (рис. 241)

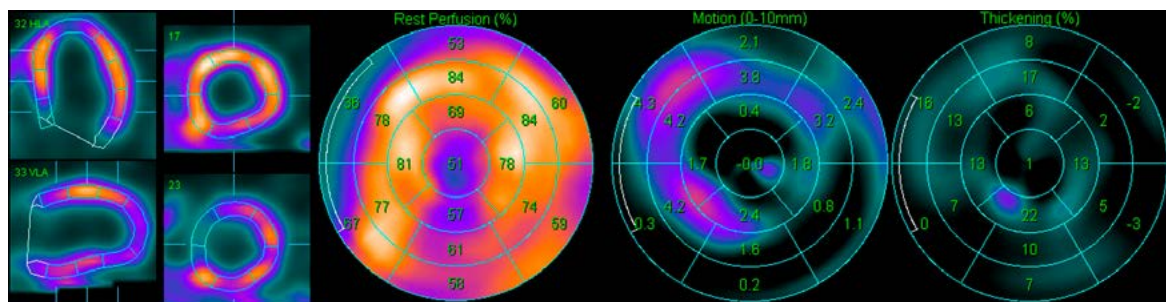


Рис. 258. Данные перфузионной С-ОЭКТ миокарда у пациента 59 лет с заключительным диагнозом «ДКМП как исход миокардита». Отмечаются мультифокальные мелкоочаговые нарушения перфузии миокарда ЛЖ, которые вряд ли можно интерпретировать как ПИКС. Дилатация ЛЖ, КДО 195 мл, ФВ 15%.

### 7.3.4 Кардиомиопатия такоцубо

Кардиомиопатия такоцубо, или стресс-индуцированная кардиомиопатия представляет собой состояние миокарда ЛЖ с дисфункцией верхушки и средних сегментов на фоне относительно сохранной сократимости или гиперкинеза базальных сегментов. При коронарорентрикулографии или радионуклидной вентрикулографии при этом отмечается характерная форма ЛЖ в виде горшка, что и отражено в названии “такоцубо” (яп. ловушка для осьминогов). Заболевание провоцируется физическим или эмоциональным стрессовым фактором, при этом его симптомы могут быть схожи с таковыми при ОИМ 2 типа.

Основной вклад в развитие КМП такоцубо как преходящего постишемического нарушения сократительной функции миокарда вносит высвобождение катехоламинов. Вовлечение именно апикальных сегментов в настоящее время объясняют

отсутствием трехслойной мышечной структуры в этой области и неравномерным распределением адренорецепторов в сердце [596]. Патофизиология при кардиомиопатии такоцубо схожа с таковой при нейрогенном оглушении миокарда [597]. Имеются данные о том, что после высвобождения катехоламинов наблюдается гиперкинез базальных сегментов левого желудочка с последующей митральной регургитацией, передним систолическим движением створки митрального клапана и повышением внутрижелудочкового давления, что приводит к апикальному баллонированию [598]. Развитие КМП такоцубо помимо стрессовых провоцирующих факторов может быть также связано с ФХЦ (т.н. катехоламиновая КМП) и массивной ОНМК (нейрогенное оглушение миокарда) [599]. Среди других механизмов отмечают вазоспазм коронарной артерии и дисфункцию микрососудистого русла сердца, визуализируемую с помощью перфузионной ОЭКТ миокарда [600]. По этой причине имеются случаи сочетания КМП такоцубо с ревматическими заболеваниями (СКВ, системная склеродермия, синдром Рейно) [601, 602].

Нередко пациенты с КМП такоцубо поступают в медицинские учреждения с предварительным диагнозом ОКС. Дифференциальная диагностика требует исключения ОИМ, вазоспазма (в том числе кокаин-индуцированного), спонтанной диссекции КА, наличия миокардиального мостика, острого миокардита, перикардита и эндокардита. Клинически при КМП такоцубо боль за грудиной отмечается у 67 %, подъем сегмента ST – у 90 %, патологический зубец Q – у 27 %, инверсия зубца T – у 97 %, и повышение уровня сердечных биомаркеров – у 56 % пациентов [603]. Острая декомпенсация, связанная с гипокинезом миокарда, на фоне возможного развития динамической ОВТЛЖ, может приводить к симптомам острой сердечной недостаточности и системной гипоперфузии [604]. По данным КАГ не выявляется окклюзий КА, которые бы соответствовали степени выраженности и зонам дисфункции ЛЖ.

Основными методами диагностики КМП такоцубо остаются ЭхоКГ и МРТ. В отличие от ОИМ, для данной патологии характерно отсутствие позднего гадолиниевого усиления. Возможна визуализация отека в пределах миокарда, однако это неспецифичный признак, выявляемый также при миокардитах и ОИМ [605]. Более специфичным является характерный паттерн сократимости ЛЖ. При ИМ как правило имеется локальное снижение сократимости, в то время как при КМП такоцубо характерна гипокинезия или дискинезия апикальных сегментов миокарда на фоне относительно сохранного функционирования остальной части ЛЖ.

Несмотря на выраженную клиническую картину, КМП такоцубо является транзиторным состоянием и обычно разрешается без инвазивных вмешательств. Более агрессивные и инвазивные методы могут потребоваться при наличии кардиогенного шока и нестабильности гемодинамических показателей. Медикаментозная терапия на начальном этапе лечения КМП такоцубо обычно включает стандартные классы препаратов, применяемые при систолической СН [606]. Наиболее распространенным осложнением являются нарушения ритма и отек легких (25% и 22%), среди первых наиболее частой является фибрилляция предсердий (7%). У пациентов, переживших первоначальный острый период заболевания, прогноз хороший, восстановление функции ЛЖ занимает 7-28 дней.

### **Клинический пример 7.3.4.1. “Кардиомиопатия такоцубо”**

Приводим клинический случай КМП такоцубо, протекавший по классическому сценарию. У пациентки К., 68 лет, без предшествующего коронарного анамнеза, внезапно, впервые в жизни, появились интенсивные давяще-сжимающие боли за



грудиной. На ЭКГ элевация ST в отведениях V2-V6 до 2.5 мм. Предварительный диагноз – ОКСПСТ, госпитализация в БИТ. По данным ЭхоКГ: акинез передней стенки ЛЖ, верхушки, обструкция выносящего тракта ЛЖ с градиентом давления 80 мм рт. ст. Отмечалось умеренное повышение уровня сердечных тропонинов и катехоламинов. На вторые сутки для верификации острого повреждения миокарда выполнена сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом (рис. 259), а после получения сомнительных результатов проведена инвазивная КАГ, по данным которой выявлены интактные КА.

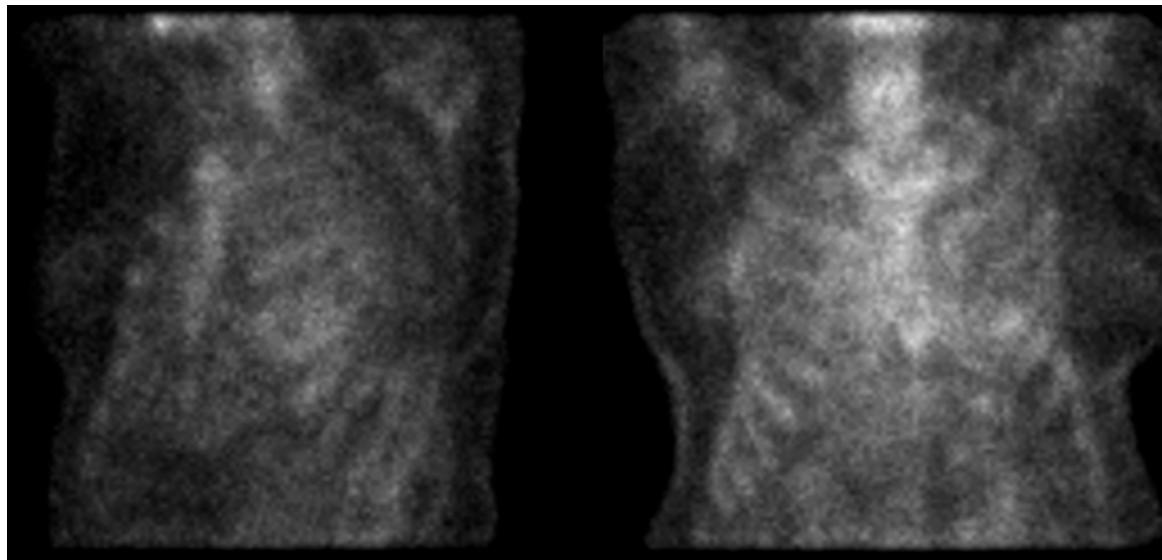


Рис. 259. Результат планарной сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом у пациентки К. интерпретируется как сомнительный. Нельзя исключить наличие очагового включения РФП апикальной локализации. К сожалению, исследование в режиме ОЭКТ/КТ не проводилось.

На фоне терапии отмечалось быстрое улучшение сократительной функции к 3-м суткам заболевания с исчезновением градиента давления. На 5 сутки проведена перфузионная ОЭКТ миокарда в покое, где были выявлены по сути остаточные проявления острого заболевания, а именно дефект перфузии верхушечной локализации и диффузный гипокинез ЛЖ, наиболее выраженный в зоне дефекта (рис. 260А). Диагноз КМП такоцубо установлен по результатам проведенных исследований, по динамике заболевания, повышенному уровню катехоламинов крови. Пациентка консультирована психоневрологом, диагностировано органическое расстройство личности, однако непосредственную причину (эмоциональный или физический триггер) заболевания установить не удалось. По данным наблюдения в последующие месяцы состояние удовлетворительное, ангинозные боли не возобновлялись. При контрольной перфузионной ОЭКТ миокарда через 2 месяца визуализировалась нормальная картина перфузии и сократимости (рис. 260Б).

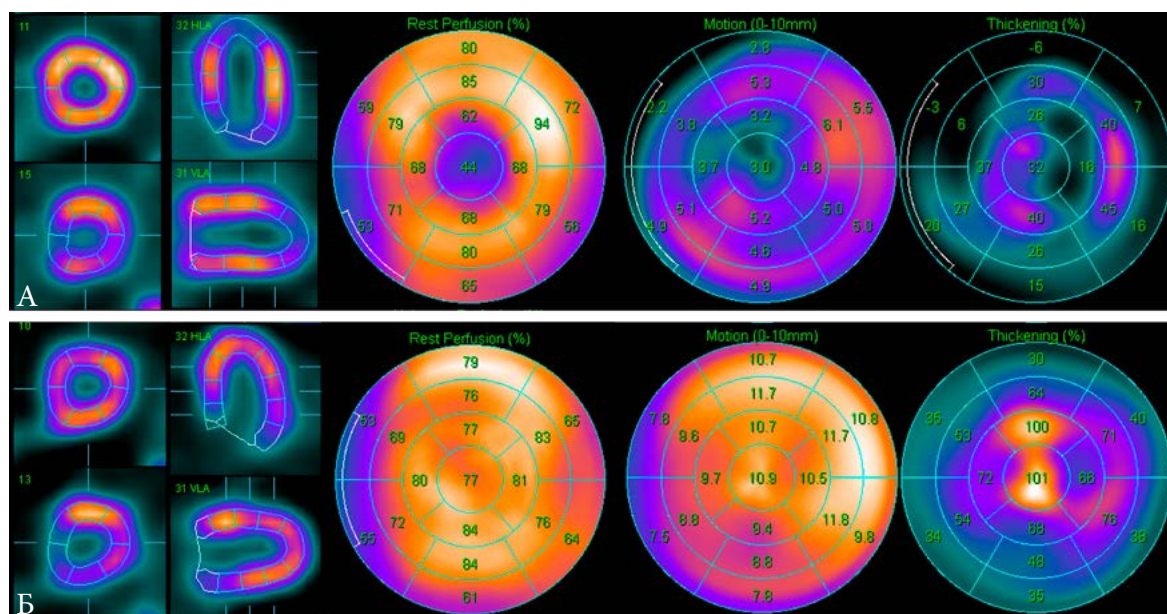


Рис. 260. Визуализация перфузии, сократимости и систолического утолщения миокарда ЛЖ у пациентки К. А. 5-е сутки заболевания. Достоверный дефект перфузии, который при других условиях интерпретировался бы как ПИКС. Диффузный гипокинез ЛЖ, в наибольшей мере выраженный в зоне дефекта перфузии. Гиперкинеза базальных сегментов ЛЖ на данной стадии заболевания уже не отмечается. КДО 69 мл, ФВ 44%. Б. Через 2 месяца. Полное восстановление перфузии и сократимости ЛЖ. КДО 76 мл, ФВ>70%.

## 7.4 Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией

За последние несколько десятилетий ранняя диагностика и разработка новых противоопухолевых препаратов значительно улучшила прогноз онкологических пациентов. К сожалению, многие из этих препаратов имеют ряд побочных эффектов со стороны сердца, в частности, относящиеся к так называемой кардиотоксичности. Ее раннее выявление и своевременное лечение является одной из задач современной кардиоонкологии, и решение этой задачи не только уменьшает частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений, но и обеспечивают лучшую эффективность лечения основного заболевания. [607, 608]. Наиболее часто кардиотоксические эффекты вызывают такие препараты, как антрациклины, циклофосфамид, моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназы. К сожалению, имеющиеся знания о патофизиологии кардиотоксичности не являются исчерпывающими, в результате чего ее проявления в большинстве случаев обнаруживаются уже на этапе манифестации сердечно-сосудистого заболевания. Необратимые кардиотоксические эффекты вызываются продукцией в клетках свободных радикалов, нарушением адренергических функции, и в конечном итоге гибелью кардиомиоцитов из-за перегрузки кальцием. В числе сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии не только развитие систолической дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности, но и миокардиты, аритмии, тромбозы, коронарная, перикардиальная и клапанная патология [609]. Все же именно снижение сократимости ЛЖ является наиболее часто наблюдаемым проявлением кардиотоксичности, и оно сопряжено с повышенной смертностью во время и после проведения химиотерапии [610]. Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией, определяется как снижение ФВ ЛЖ за счет диффузной либо более выраженной в МЖП гипокинезии (рис. 261), с появлением симптомов застойной сердечной недостаточности. Достоверным считается снижение ФВ от базовых значений как минимум на 5%, либо до значения

менее 55% с появлением признаков и симптомов застойной сердечной недостаточности, или как минимум на 10% или до значения менее 50% без симптомов СН [611]. Снижение ФВ более чем на 10% или до значения менее 50% может стать клиническим основанием для прекращения приема назначенного противоопухолевого препарата или его замены [612].

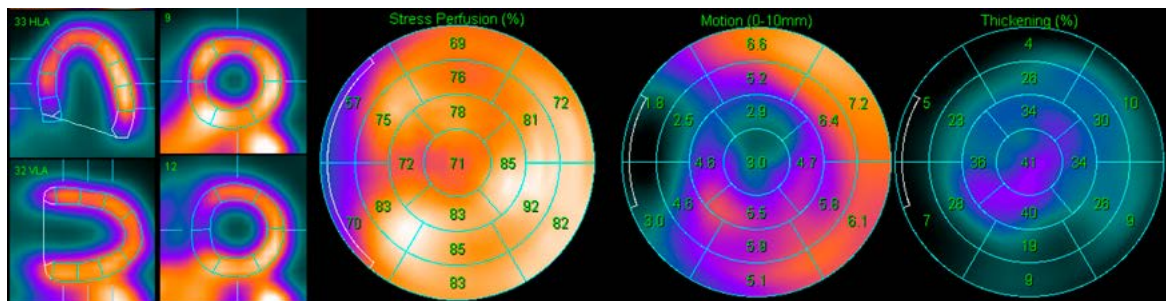


Рис. 261. Пример данных перфузионной С-ОЭКТ миокарда у пациентки с лейомиосаркомой матки G2 на фоне 6 курсов ПХТ по схеме ADIC. При отсутствии нарушений перфузии отмечается распространенный гипокинез ЛЖ, наиболее выраженный в передне-верхушечных сегментах. КДО 86 мл, КСО 48 мл, ФВ=44%. Данные С-ОЭКТ в данном случае исключают наличие у пациентки очагово-рубцового повреждения миокарда, однако подтверждают развитие токсической КМП на фоне ПХТ.

Таким образом, именно оценка ФВ ЛЖ в динамике является наиболее важной для выявления критериев кардиотоксичности. При этом особую роль играет максимально точная оценка изменения ФВ, что накладывает значительные требования к качеству изображений и интра-/межоператорской воспроизводимости [613]. Необходимо подчеркнуть, что при разных методах исследования нормой является различное значение ФВ [614-617]. ЭхоКГ и МРТ является наиболее часто используемым визуализирующим методом неинвазивной оценки сократимости ЛЖ. Двумерная ЭхоКГ является наиболее доступным методом, однако его точность невысока в связи с геометрическими допущениями, а вариабельность при измерении ФВ ЛЖ составляет порядка 10 ед %, поэтому возможность достоверно зафиксировать снижение ФВ в динамике на 5-10 ед % данным методом считается сомнительной [613]. 3D-ЭхоКГ является более точным методом измерения объема и функции ЛЖ [618]. Тем не менее, ЭхоКГ может быть выполнена с достаточной точностью только у 60% пациентов с ограничениями акустического окна, в частности, после мастэктомии [619]. Более точным методом оценки функциональных параметров сердца является МРТ благодаря низкой вариабельности измерения ФВ ЛЖ (от 2.4 до 7.3%), отсутствию недостатков ЭхоКГ и возможности структурной оценки миокарда, в том числе отека и фиброза [620]. В настоящее время МР-оценка ФВ ЛЖ в динамике наиболее часто используется в качестве верифицирующего метода при оценке эффективности кардиопротективных препаратов [621, 622]. Недостатком МРТ остается длительность исследования (10-20 минут), ограничения у пациентов с клаустрофобией и наличием имплантированных устройств, а также высокая стоимость, особенно с учетом необходимости нескольких повторных исследований.

Методы радионуклидной диагностики также играют важную роль в оценке и наблюдении за онкологическими пациентами, которым была назначена потенциально кардиотоксическая химиотерапия. Основное преимущество методов РНД, играющее особую роль в этих случаях – это доказанно высокая воспроизводимость и оператор-независимость, обусловленная полностью автоматическим сбором данных [614, 623]. Кроме того, помимо возможности точной оценки ФВ и чувствительной оценки

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ее динамики, радионуклидная диагностика располагает рядом других индикаторов для неинвазивной оценки более ранних биологических процессов, предшествующих анатомическому и тем более функциональному поражению миокарда [624]. При этом стоимость выполнения наиболее распространенных исследований, а именно равновесной вентрикулографии и синхронизированной перфузионной ОЭКТ в покое незначительно превышает стоимость ЭхоКГ, но значительно ниже стоимости МРТ. Сравнение различных диагностических методов в оценке кардиотоксичности приведено в табл. 26.

Табл. 26. Неинвазивные исследования кардиотоксических эффектов (данные из рекомендаций ESC по кардиоваскулярной токсичности при лечении онкологических заболеваний) [614].

| Метод  | Диагностический критерий   | Преимущества   | Недостатки   |
|--|--|--|--|
| ЭхоКГ: трехмерная и двумерная (по Симпсону) оценка ФВ ЛЖ, глобальный продольный стрейн | ФВ ЛЖ: снижение >10 ед. % до значения ниже нижней границы нормы. Стрейн – относительное снижение >15% от исходных значений.  | Широкая доступность, отсутствие радиации, оценка гемодинамики и других структур сердца.            | Оператор-зависимость, качество изображения, различия в технологии измерения стрейна между вендорами, технические требования.                                   |
| РРТВГ  | Снижение ФВ >10% или до значения <50%  | Воспроизводимость  | Незначительная лучевая нагрузка (1.5 мЗв), ограниченная информация о структуре миокарда.   |
| МРТ  | Обычно используется если другие методы оказались недиагностическими или ФВ находится на границе нормы.   | Точность, воспроизводимость, выявление фиброза миокарда и объемной доли внеклеточного пространства | Ограниченная доступность, дискомфорт для некоторых пациентов (клаустрофобия, необходимость задержки дыхания, длительное время исследования)                    |
| Биомаркеры: тропонин I, ВЧ-тропонин I, BNP, NT-proBNP*                                 | Повышение уровней среди пациентов, находящихся на терапии антрациклинами, выявляет тех, кому показано назначение иАПФ. Использование BNP и NT-proBNP в рутинной практике наблюдения за пациентами высокого риска нуждается в дальнейших исследованиях. | Точность, воспроизводимость, широкая доступность, высокая чувствительность                         | Недостаточно доказательств значимости небольшого повышения уровней, вариабельность результатов в разных лабораториях, роль в рутинной практике не установлена. |

<sup>99m</sup>Tc-РВГ и РТВГ. Планарная ЭКГ-синхронизированная вентрикулография (MUGA) с мечеными эритроцитами является зарекомендовавшим себя методом на протяжении более 40 лет [625, 626]. При данном исследовании записывается серия суммационных изображений полостей сердца на нескольких (обычно 16) стадиях сердечного цикла. Это позволяет с высокой точностью и воспроизводимостью оценивать объем полости и ФВ ЛЖ, в том числе у онкологических пациентов [627]. Ниже приведены позиции новых рекомендаций SNMMI/EANM (2020) по показателям мониторинга ФВ ЛЖ у пациентов, находящихся на терапии антрациклинами [144]:



1. Если исходно ФВ ЛЖ в норме ( $\geq 50\%$ ), РРВГ выполняется:
  - до начала химиотерапии
  - на фоне дозы 250-300 мг/м<sup>2</sup>
  - на фоне дозы 450 мг/м<sup>2</sup> (или 400 мг/м<sup>2</sup>, если имеется высокий риск: использование циклофосфида, наличие установленного заболевания сердца, при одновременной лучевой терапии области средостения, патологическая ЭКГ)
  - перед каждой дозой  $>450$  мг/м<sup>2</sup>
  - прекращение терапии, если ФВ ЛЖ уменьшилась на  $\geq 10$  ед. % и достигла значения  $<50\%$ .
2. Если исходно ФВ ЛЖ  $>30\%$  и  $<50\%$ , РРВГ выполняется:
  - до начала химиотерапии
  - перед каждой последующей дозой
  - прекращение терапии, если ФВ ЛЖ уменьшилась на  $\geq 10$  ед. % или достигла значения  $\leq 30\%$
3. Если исходно ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$ :  
не начинать терапию.

В исследовании Nousianen et al. с включением пациентов с неходжкинской лимфомой и терапией доксорубицином в высокой кумулятивной дозой была показана чувствительность метода 90% и специфичность 72% в прогнозировании развития хронической СН [628]. Эти данные были дополнены исследованием Swain et al., в котором было показано, что между клиническими симптомами СН и снижением ФВ ЛЖ могут быть значительные расхождения. Так, у 66% пациентов с клинической картиной доксорубицин-индуцированной ХСН не было выявлено достоверного снижения ФВ ЛЖ по данным планарной MUGA [629]. Очевидно, что пациенты с ХСН и сохранной ФВ ЛЖ составляют отдельную категорию, которая требует более глубокого исследования миокарда, нежели оценка только лишь его сократительной способности [144, 630].

Томографический вариант РРВГ – радионуклидная равновесная томовентрикулография (РРТВГ) – подняла чувствительность нарушений сократимости миокарда на новый уровень. Этот метод позволил более тонко оценивать нарушения глобальной и локальной сократимости, систолической и диастолической функции как ЛЖ, так и ПЖ, что по данным некоторых исследований позволило более точно мониторировать и персонализировать терапию у пациентов с СН [629]. Имеются данные о том, что при РРТВГ несколько занижаются значения ФВ по сравнению с РВГ (как равновесной, так и о первом прохождении) и ЭхоКГ, однако в целом эти методы имеют хорошую кросс-корреляцию [631]. С другой стороны, максимальная точность вычисления ФВ ЛЖ по данным РРТВГ зависит от ряда факторов, в том числе от числа кадров в пределах интервала R-R (предпочтительно 16) и качества исполнения протокола исследования. Новую жизнь вентрикулографическим методиками может дать внедрение новых моделей однофотонных томографов на базе CZT-детекторов [632].

**<sup>111</sup>In-антиммиозин.** Антиммиозин является специфическим маркером повреждения клеток миокарда и некроза. Он связывается с внутриклеточным миозином при нарушении целостности сарколеммы, вызывающей необратимое повреждение клеток. Накопление антиммиозина, меченного <sup>111</sup>In изучалось при ИМ, миокардите, отторжении трансплантата сердца и антрациклиновой кардиотоксичности [633]. Сцинтиграфия и ОЭКТ с данным РФП может играть роль при субклинической оценке дисфункции ЛЖ [634]. В частности, накопление меченного антиммиозина после цикла курсов антрациклиновой химиотерапии у пациентов с раком молочной железы без сердечно-сосуди-

дистых факторов риска или при предшествующей химиотерапии или лучевой терапии средостения. При этом уровень накопления данного РФП имел корреляцию с последующим снижением ФВ ЛЖ. У пациентов с повышенным накоплением данного РФП в миокарде (отношение накопления сердце/средостение  $\geq 1.9$ ) при кумулятивной дозе доксорубина 240-300 мг/м<sup>2</sup>, развилось более выраженное снижение ФВ ЛЖ (>10%) при последующей кумулятивной дозе 420-600 мг/м<sup>2</sup> [633]. Кроме того, у пациентов со стойким снижением ФВ было более выраженное накопление <sup>111</sup>In-антимииозина по сравнению с теми у кого снижение ФВ было обратимым ( $1.83 \pm 0.37$  против  $1.52 \pm 0.21$ ;  $p < 0.01$ ) [635]. Таким образом, сцинтиграфия с <sup>111</sup>In-антимииозином оказалась полезной в качестве маркера повышенного риска развития СН у пациентов, находящихся на терапии повышенными дозами антрациклинов, в том числе для выявления пациентов с более высокой вероятностью развития необратимой дисфункции ЛЖ, которая потребует отмены или замены препарата данного класса.

**<sup>123</sup>I-МИБГ.** МИБГ является структурным аналогом норадреналина, однако не подвергается метаболизму, накапливаясь в пресинаптических адренергических терминалях и таким образом позволяя их визуализировать (см. раздел 5.2). На фоне химиотерапии активируется компенсаторный ответ организма в виде повышения активности адренергической и ренин-ангиотензиновой систем для сохранения кровоснабжения органов. А именно – отмечается повышение высвобождения норадреналина, что ведет к истощению его депозитов и снижению активности его переносчика hNET1 [636]. Это приводит к снижению уровня захвата МИБГ и ускорению его вымывания. В ряде исследований было показано, что снижение относительного накопления МИБГ в миокарде ( $H/M < 1.9$ ) чаще отмечается у пациентов, принимающих более высокую дозу доксорубина и является прогностическим фактором снижения ФВ ЛЖ в дальнейшем. [633, 637].

**<sup>111</sup>In-трастузумаб.** Терапия антрациклинами у онкологических пациентов может повышать экспрессию кардиомиоцитами рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). У пациентов, предварительно получавших антрациклины, трастузумаб – препарат с прямым эффектом на HER2, может вызывать кардиотоксические эффекты в результате ингибирования не только HER2 опухолевых клеток, но и кардиомиоцитов, что активирует апоптотические механизмы и усиливает антрациклин-индуцированный окислительный стресс. Таким образом, сцинтиграфия с меченым <sup>111</sup>In трастузумабом (<sup>111</sup>In-Tz) может использоваться для оценки уровня экспрессии HER2 кардиомиоцитами, и, следовательно, риска развития дисфункции ЛЖ у пациентов, находящихся на терапии данным препаратом [638]. В исследовании Behr et al. сцинтиграфия с <sup>111</sup>In-Tz выполнена у 20 пациентов с метастатическим HER2/неу-положительным раком молочной железы, у которых ранее проводилась терапия антрациклинами и запланирована терапия трастузумабом. Было отмечено накопление <sup>111</sup>In-Tz в миокарде у 7 пациентов, из них у 6 впоследствии развилась СН II-IV класса по NYHA, тогда как ни у одного из 13 пациентов без накопления данного РФП неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не отмечалось [639]. Однако эти результаты не удалось повторить в последующем исследовании [640] и в целом вопрос использования данного РФП в плане оценки прогноза развития трастузумаб-индуцированной кардиотоксичности требует дальнейшего обоснования.

**<sup>99m</sup>Tc-аннексин V.** Апоптоз кардиомиоцитов играет решающую роль в развитии кардиомиопатий и наблюдается при многих ишемических, воспалительных и реак-

тивных состояниях, в том числе при антрациклин-индуцированной кардиомиопатии и миокардитах [279]. В клетках, запустивших механизм апоптоза, на ранней стадии происходит активация протеаз и сфингомиелиназ и последующая экспозиция молекул фосфатидилсерина на внешней мембране клетки. Аннексин-V имеет высокое сродство к фосфатидилсерину, и таким образом, позволяет визуализировать апоптотические процессы в клетках [641]. Имеются исследования сцинтиграфии с меченым аннексином V на животных, отмечалось повышенное накопление данного РФП в миокарде при острой и хронической доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии с признаками апоптоза. При этом признаки окислительного стресса были подтверждены гистологическим анализом [642]. Клиническое использование данного РФП требует дальнейших исследований.

**$^{123}\text{I}$ -ВМІРР.** Химиотерапия препаратами класса таксанов (доцетаксел, паклитаксел) используется в терапии рака молочной железы, легких и яичников. Применение этих препаратов связано с риском возникновения ишемических и аритмических побочных эффектов с определенной вероятностью развития сердечной недостаточности. В частности, таксаны имеют повреждающее действие на транспортные системы в кардиомиоцитах, что приводит к нарушению хранения свободных жирных кислот в цитозольном липидном пуле и снижению уровня митохондриального поглощения свободных жирных кислот для бета-окисления. Сцинтиграфия с меченой йодом-123 фенил-метил-пентадекановой кислотой ( $^{123}\text{I}$ -ВМІРР) используется для оценки нарушений биохимических процессов окисления свободных жирных кислот [643]. В ряде исследований показано снижение накопления  $^{123}\text{I}$ -ВМІРР в миокарде на фоне химиотерапии, в том числе как доксорубицином, так и таксанами. При этом снижение накопления данного РФП в миокарде является зависимым от кумулятивной дозы доксорубицина и сопряжено с более выраженным снижением ФВ ЛЖ в последующем [643, 644].

**ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.** Использование ПЭТ в кардиоонкологии выглядит многообещающим, поскольку самый распространенный РФП для ПЭТ –  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, давно завоевал прочные позиции как для оценки распространенности опухолевого процесса и ответа на терапию, так и для оценки метаболизма миокарда, что является важным этапом оценки его жизнеспособности. Кроме того, ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ используется для выявления воспаления (например, при миокардите) [645], для мониторинга терапевтического ответа при первичной лимфоме сердца и оценки метастатического поражения перикарда [646-648]. Тем не менее, химиотерапия не вызывает значительных нарушений метаболизма глюкозы в кардиомиоцитах по данным ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, а его уровень может даже повышаться на фоне снижения потребления жирных кислот. Вероятно, это объясняется частичным переходом метаболизма миокарда в сторону аэробного гликолиза в условиях возникновения на фоне химиотерапии гипоксических процессов в миокарде [649, 650]. При ПЭТ с нейротропными РФП ( $^{11}\text{C}$ -гидроксиэфедрин) выявляется снижение плотности  $\beta$ -адренорецепторов у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, однако эти процессы не являются специфичными для химиотерапевтической кардиотоксичности [651].

**$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосфин.** Перфузионная сцинтиграфия миокарда – наиболее востребованное исследование в ядерной кардиологии, и оно также имеет определенные перспективы для визуализации признаков кардиотоксичности. Выполнение данного исследования с ЭКГ-синхронизацией (перфузионная С-ОЭКТ) в настоящее время является неотъемлемой частью протокола перфузионной сцинтиграфии в покое

и после нагрузочной пробы для оценки преходящей ишемии миокарда у пациентов с предполагаемой или установленной ИБС. Исходное получение параметров ЛЖ в объемных единицах (КДО и КСО) и в автоматическом режиме, улучшение качества детектирующих систем и программ обработки изображений привели к тому, что точность и воспроизводимость перфузионной С-ОЭКТ в оценке ФВ ЛЖ не уступает томоэнцефалографии [652, 653]. Как и РРВГ, перфузионная С-ОЭКТ в современном варианте предоставляет скоростные и временные параметры изгнания крови из ЛЖ в систолу и наполнения его в диастолу (см. раздел 5.1.4.8).

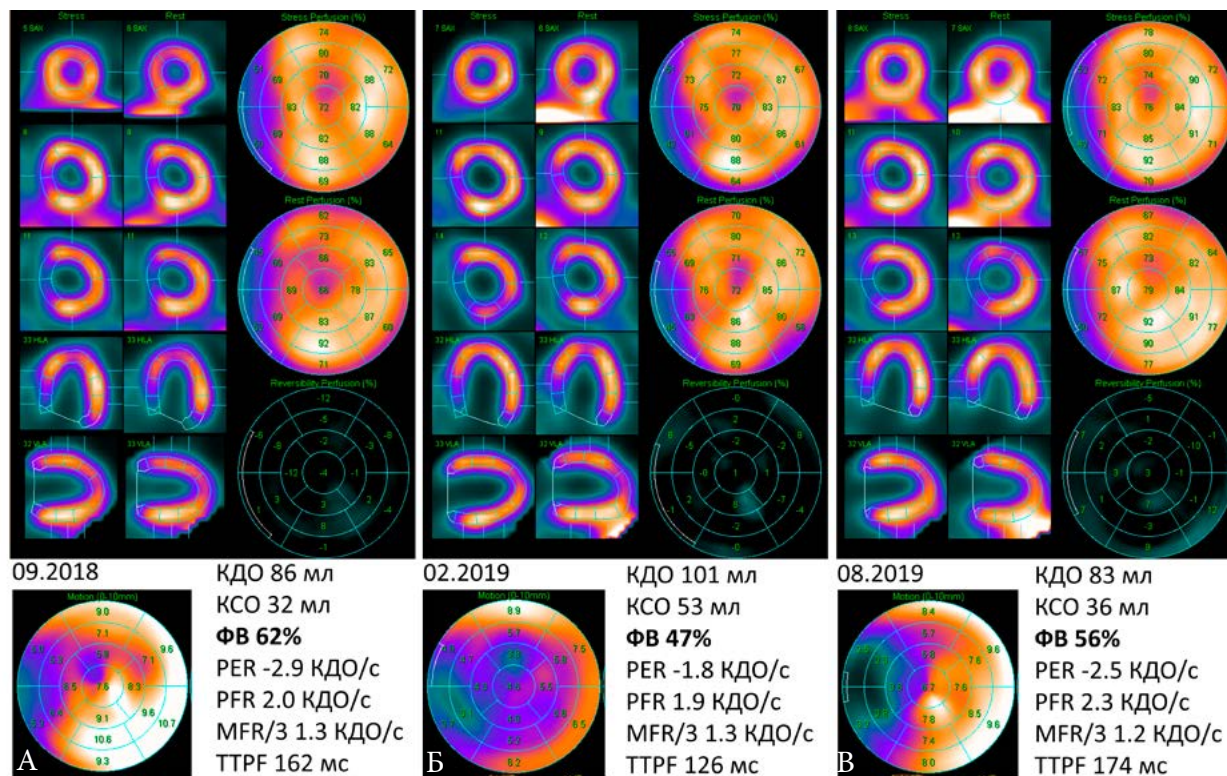


Рис. 262. Результаты перфузионной С-ОЭКТ в динамике у пациентки А. 42 лет с ангиосаркомой молочной железы. 02.2016 – секторальная резекция МЖ, 03-05.2016 – 6 курсов ПХТ, 01.2017 – метастазы в яичник, экстирпация матки, 02-05.2017 – 6 курсов ПХТ GemTax, 09.2017 – метастазы в печень, 11.2017-02.2018 – 4 курса ПХТ HD AI. А. 02.2018 – ОЭКТ миокарда: начальные изменения перфузии миокарда, ФВ 62%. Продолжение ПХТ. Б. 05.2018 – жалобы по типу кардиалгии, ОЭКТ миокарда: усугубление нарушений перфузии, ФВ 47%. Диагностирована токсическая КМП, ПХТ отменена, назначен β-блокатор и иАПФ. В. 11.2018 – ОЭКТ миокарда: улучшение перфузии до состояния на 02.2018, однако ФВ восстановилась не полностью, 56 %.

Наиболее важным преимуществом ЭКГ-синхронизированного исследования с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ или тетrafosмином является одновременное сопоставление сократимости миокарда ЛЖ с его клеточной перфузией [654]. Механизм оценки перфузии миокарда с помощью этих РФП основан на том, что они оба являются липофильными катионами, проникающими внутрь кардиомиоцита пассивной диффузией (по электрохимическому градиенту) пропорционально миокардиальному кровотоку. Дальнейшая судьба этих двух РФП внутри клетки различается. В то время как тетrafosмин преимущественно накапливается в цитозоле,  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в большей мере чувствителен к различиям потенциала внешней мембраны кардиомиоцита и мембраны митохондрий, которая имеет наибольший отрицательный заряд. В результате около 90% интрацеллюлярного  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ накапливается в интактных митохондриях, отражая таким образом со-



хранность энергетических цепей клетки [655]. Токсические эффекты антрациклинов, в том числе связанные с окислительным стрессом, вызывают прямое повреждение митохондрий и, как следствие, снижение уровня захвата ими  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ [656]. Это проявляется появлением диффузных изменений накопления РФП в миокарде, которые на современном уровне качества изображений могут быть достоверно визуализированы. По нашим собственным предварительным данным, такие начальные изменения перфузии могут возникать на фоне нескольких курсов химиотерапии и быть обратимыми, однако при их усугублении они уже визуальны интерпретируются как признаки диффузного фиброза и становятся частично необратимыми. При этом тяжесть таких диффузных нарушений перфузии может быть выражена в количественных единицах, которые по достижении определенного порога становятся неблагоприятным прогностическим признаком в плане отсутствия прироста ФВ после отмены или замены схемы ПХТ [657]. В нашей практике встречались случаи развития симптомной ИБС на фоне проведения химиотерапии, что требовало взвешенного решения о целесообразности реваскуляризации коронарных артерий (рис. 263).

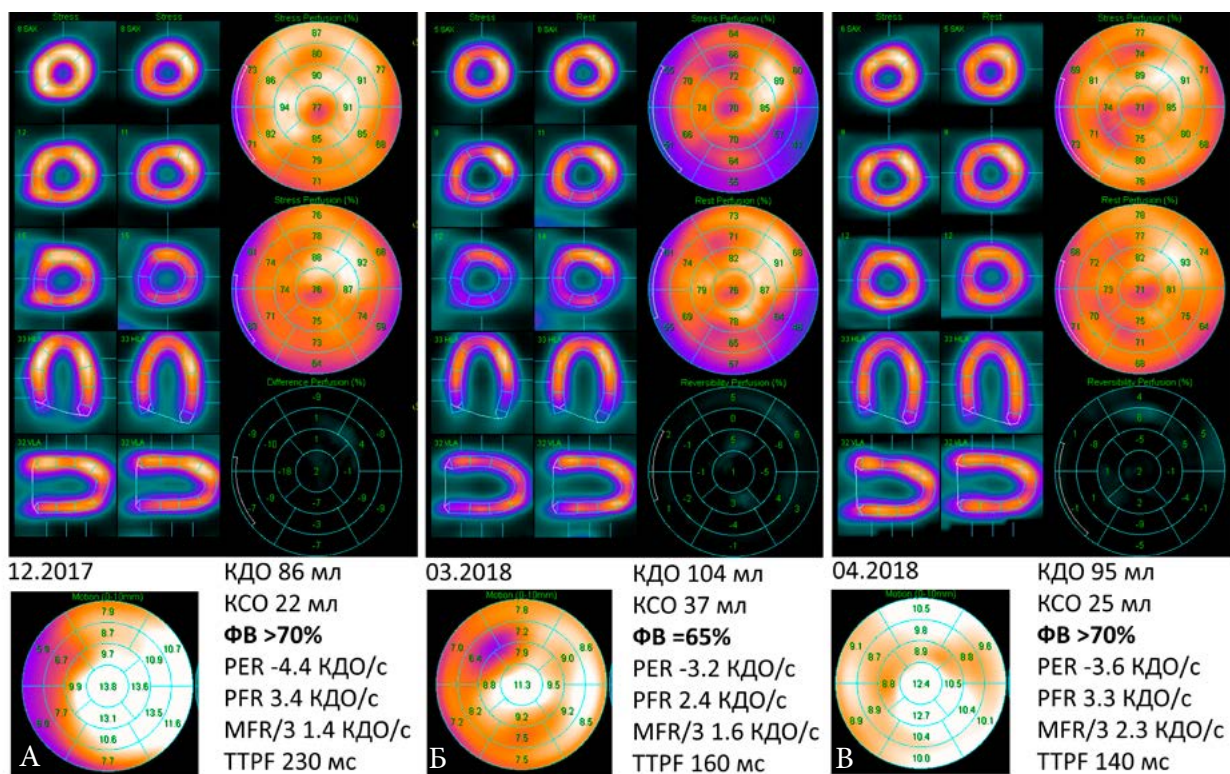


Рис. 263 . Результаты перфузионной С-ОЭКТ в динамике у пациента Б. 61 г. с плеоморфной саркомой G3 подлопаточной зоны. 05.2017 – резекция опухоли. 09.2017 – рецидив, удаление опухоли, лучевая терапия. 12.2017 – метастазы в легкие. А. 12.2017 – ОЭКТ миокарда: норма, ФВ>70%. 4 курса ПХТ по схеме HD AI. Б. 03.2018 – жалобы по типу типичной стенокардии напряжения. ОЭКТ миокарда – появление стабильного дефекта перфузии ниже-боковой локализации, интрафокальная преходящая ишемия, ФВ 65%. Назначена кардиопротективная терапия, выполнена КАГ: субтотальный стеноз ЗВВ, стентирование. 04.2018 – по данным ОЭКТ миокарда полная реверсия стабильного дефекта перфузии, преходящей ишемии не выявлено, ФВ>70%. Продолжена ПХТ по другой схеме.

Новым направлением в оценке кардиотоксичности с помощью ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ может стать оценка скорости его вымывания из миокарда. Этот подход заимствован из методики двухфазной радионуклидной маммографии, которая широко используется в диагностике и оценке ответа на терапию рака молочной железы. Принцип данной методики заключается в том, что  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ также накапливается в митохондриях некоторых опухолевых клеток, в частности злокачественных образований молочной железы и легких. При этом накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в раковых клетках зависит не только от активности клеточной пролиферации, но и от наличия механизмов выведения этого РФП из клетки. В частности, наличие на мембране опухолевой клетки Р-гликопротеина увеличивает ее защиту, опосредуя быстрое выведение чужеродных субстанций (в том числе молекул противоопухолевых препаратов). Таким образом, ускорение вымывания  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ из опухолевого очага по данным двухфазной маммосцинтиграфии является важным признаком ее лекарственной резистентности [658, 659]. Применительно к сцинтиграфии миокарда это означает, что ускоренное вымывание  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ из кардиомиоцитов является более ранним маркером повреждения митохондрии, еще на этапе нарушения работы энергетических цепей и снижения потенциала ее матрикса, то есть до того, как произойдут необратимые изменения, проявляющиеся уже снижением уровня накопления РФП [135, 654, 660].

В целом, кардиотоксичность является одним из основных и значимых с клинической и прогностической точки зрения побочных эффектов противоопухолевой терапии. Снижение ФВ ЛЖ является наиболее валидированным критерием оценки наличия повреждения миокарда в течение химиотерапии или после ее завершения. Однако снижение функции миокарда происходит только тогда, когда имеет место значительное повреждение миокарда, а компенсаторные механизмы исчерпаны [661]. В этом случае время на принятие кардиопротективных мер оказывается упущенным, поскольку поражение миокарда становится необратимым и возникает риск развития ХСН [662]. Таким образом, в кардиоонкологии имеется потребность в новых неинвазивных методах – недорогих, более чувствительных в плане распознавания признаков кардиотоксичности на субклинической стадии, и дающих прогностическую информацию для снижения смертности у онкологических больных. Имеются интересные перспективы раннего выявления повреждения миокарда методами ядерной визуализации с использованием новых молекулярных индикаторов, которые смогут помочь идентифицировать пациентов с высоким риском развития дисфункции ЛЖ, находящихся на химиотерапии. Для внедрения этих методик и радиофармпрепаратов требуются дальнейшие экспериментальные и клинические исследования.

## 7.5 Кардиомиопатии при некоторых системных заболеваниях

### 7.5.1 Амилоидоз

Амилоидоз – группа заболеваний с совершенно разным патогенезом, при которых в тканях происходит образование и отложение специфического нерастворимого белково-полисахаридного (гликопротеидного) комплекса – амилоида. Амилоид образуется из различных белков-предшественников, сывороточных или продуцируемых локально. Среди них присутствует не зависящий от типа амилоида сывороточный амилоидный Р-белок (SAP), который кальций-зависимо связывается с инфилтратом. При этом около 80% его массы составляют белки, специфичные для разных типов амилоида.

Поражение сердца оказывается одним из самых тяжелых проявлений системного амилоидоза и ведет к снижению средней выживаемости с 4 лет до 6 месяцев [663]. Накопление амилоида в сердце наиболее типично для AL- и ATTR-амилоидоза. AL-амилоидоз ранее назывался “первичным”, его белками-предшественниками являются моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов, синтезируемые малигнизированными плазмочитами. При первичном и ассоциированным с В-гемобластомами AL-амилоидозе частота поражения сердца достигает 90%. Существует изолированный кардиопатический вариант AL-амилоидоза, диагностируемый примерно у 5% больных. AL-амилоидоз – наиболее тяжелая и агрессивная форма, она требует применения химиотерапии для элиминации патогенного клона плазмочитов, и несмотря на это, приводит к летальному исходу в 70-85% случаев от сердечной недостаточности (СН) и аритмий [664].

В дифференциальной диагностике данной формы амилоидоза требуется исключение реактивного системного амилоидоза (AA-амилоидоз), ранее называемого вторичным амилоидозом, при котором белком-предшественником является амилоид А. Он вызывается гиперсекрецией печенью белка острой фазы альфа-глобулина в ответ на любое хроническое воспаление. Этот процесс развивается наиболее часто при ревматоидном артрите, болезни Бехтерева, бронхоэктатической болезни, хроническом остеомиелите, туберкулезе, лепре и ряде других заболеваний с длительным системным воспалительным ответом. AA-амилоидоз ведет к поражению сердца приблизительно в 5% случаев, на первый план выходят мочевые синдромы (протеинурия и почечная недостаточность).

Существуют наследуемые формы системного амилоидоза, при которых амилоид является производными от транстиретина, аполипопротеина А-I, лизоцима или а-цепей фибриногена А. Все эти формы являются аутосомно-доминантными наследственными заболеваниями, и могут быть определены при изучении семейного анамнеза. При наиболее часто встречающимся среди них ATTR-амилоидозе основу амилоида составляет транстиретин (TTR) – транспортный белок тироксинсвязывающего глобулина, альбумина, тироксина и ретинола, синтезируемый в печени. Природный транстиретин представляет собой тетрамер, состоящий из четырех одинаковых мономеров. Нарушение его структуры обусловлено либо мутациями в гене, кодирующем транстиретин, в результате чего нарушается нормальная сборка тетрамера (наследственный ATTRv-тип, 5% случаев), либо возрастным снижением активности ферментных систем гепатоцитов, что приводит к преобладающей секреции мономерных форм транстиретина (сенильный, или дикий ATTRwt-тип, 95% случаев). При этом тетрамеры транстиретина дестабилизируются, нарушается их нормальная свертка, при этом образуются патологические мономерные формы, которые отличаются высокой физико-химической нестабильностью и легко агрегируются в тканях организма в виде амилоидных фибрилл. ATTR-амилоидоз ассоциирован с тяжелым поражением сердца в каждом четвертом случае, однако оно протекает более доброкачественно [665]. При данной форме амилоидоза часто происходит инфильтрация миокарда предсердий или развитие тяжелой рестриктивной кардиомиопатии и значимых нарушений проводимости. Приблизительно у половины пациентов при поражении сердца отмечаются сердечная недостаточность высоких функциональных классов или возникает внезапная сердечная смерть. До недавнего времени основным методом лечения ATTR-амилоидоза была трансплантация печени, в настоящее время имеются схемы лечения препаратами, способствующими стабилизации тетрамеров транстиретина.

Под часто встречающимся в отечественной и зарубежной литературе термином “старческий амилоидоз” скрываются как дикий системный ATTR-амилоидоз, так и

AANF-амилоидоз (изолированный амилоидоз предсердий), при котором амилоид развивается из предсердного натрийуретического фактора, а также так называемый “финский амилоидоз”, связанный с мутациями в системе белка джелсолина. Изолированное поражение сердца характерно для AANF-амилоидоза, эта форма редко приводит к СН, но может стать причиной развития наджелудочковых аритмий [666].

Таким образом, как предрасполагающие факторы, так и клиническая картина при этих состояниях может быть совершенно различной. Для кардиолога наибольшую значимость представляют формы амилоидоза, сопровождающиеся поражением сердца. Хотя при амилоидозе могут поражаться все структуры сердца – миокард, перикард, эндокард, коронарные сосуды любого диаметра, все клинические проявления можно разделить на четыре основные оси симптомов:

- рестриктивная кардиомиопатия. Классическая форма поражения сердца при амилоидозе, характеризующаяся значимой ригидностью миокарда и его перегрузкой давлением. Амилоидоз является наиболее распространенной причиной РКМП в Соединенных Штатах. В дифференциальной диагностике требуется исключение констриктивного перикардита.

- сердечная недостаточность с нарушением систолической функции миокарда ЛЖ, которая обычно развивается в далеко зашедших случаях амилоидного поражения сердца. При данной форме достаточно типичным является поражение коронарных сосудов дистального русла с клиническими признаками микрососудистой стенокардии

- нарушения ритма и проводимости. Внезапная сердечная смерть вследствие подобных изменений является лидирующей причиной смертельного исхода.

- ортостатическая гипотензия, связана со специфическим поражением вегетативной нервной системы. При наличии синкопальных состояний требуется более агрессивное ведение пациента, так как это – независимый предиктор неблагоприятного клинического исхода.

Отечественными авторами также выделяются и другие формы поражения сердца при амилоидозе – фенотип гипертрофической кардиомиопатии, сочетание признаков гипертрофии, рестрикции и тяжелой систолической дисфункции, а также амилоидоз сердца с минимальными структурно-функциональными изменениями.

Основным методом подтверждения амилоидоза сердца остается гистологический анализ эндомикардиального биоптата. Тип амилоида устанавливают при лазерной микродиссекции с последующим протеомным анализом методом масс-спектрометрии [667]. В частности, важно дифференцировать ATTR- и AL-амилоидоз, поскольку тактика лечения при этих двух типах принципиально разная (при ATTR – трансплантация печени, при AL – химиотерапия). Среди неинвазивных исследований миокарда к настоящему времени уже показана роль методов эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые позволяют визуализировать утолщение стенок желудочков, а также выявлять нарушения систолической и диастолической функции. Кроме того при МРТ сердца снижение интенсивности сигнала от миокарда в сочетании с поздним усилением сигнала от субэндокарда после введения гадолиния (из-за наличия амилоидных отложений) может помочь отличить амилоидоз сердца от других кардиомиопатий [668]. Два основных недостатка анатомических методов визуализации – низкая специфичность (многие другие заболевания миокарда при ЭхоКГ и МРТ могут выглядеть схожим образом) и возможность визуализации только значимых изменений при выраженном процессе, в то время как именно ранняя диагностика способствует эффективности терапии системного амилоидоза.

Что касается возможностей радионуклидной диагностики, то за последние 20 лет было предпринято множество попыток создания радиофармпрепаратов (РФП) на



основе соединений, тропных к компонентам амилоидных инфильтратов. Многие из этих попыток, несмотря на определенные теоретические предпосылки, на практике оказались не вполне удачными. Так, меченый йодом-123 сывороточный амилоид-Р (SAP) при внутривенном введении, в целом отражал вовлечение при системном амилоидозе селезенки, печени, почек, костного мозга, с достаточно высокой чувствительностью. Интенсивность накопления  $^{123}\text{I}$ -SAP в участках отложения амилоида указывала на более широкое распространение амилоидоза, чем предполагалось по другим клинико-лабораторным данным [669]. Однако, при этом данный РФП парадоксальным образом не накапливался именно в миокарде, а также при наследственной форме ATTR-амилоидоза. Авторы предположили, что это связано с большой молекулярной массой частиц РФП [669]. Ряд других потенциально перспективных РФП, в том числе  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -апротинин (ингибитор сериновых протеаз) и меченые антитела, вырабатываемые против общего эпитопа амилоидных фибрилл, также не позволили визуализировать миокардиальный амилоид.

В настоящее время перспективы сохраняются у ряда других классов РФП. Среди них меченные технецием-99m остеотропные дифосфонаты, а также нейротропный препарат мета-йод-бензилгуанидин (МИБГ), меченный  $^{123}\text{I}$ , для сцинтиграфии и однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ). Для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) используются некоторые соединения, меченные  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ , которые ранее использовались для других целей, но продемонстрировали также и способность связываться с некоторыми компонентами амилоида [670].

Накопление в амилоиде меченных производных фосфатов, первоначально синтезированных в качестве остеотропных агентов, было впервые обнаружено на примере  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -дифосфоната еще в 1977 году. После этого были созданы несколько более удачных РФП, а именно:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфат (PYP), наиболее широко используемый в России, и несколько производных дифосфонатов:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метилен-дифосфонат (MDP),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -гидроксид-метилен-дифосфонат (HDP) и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3,3-дифосфоно-1,2-пропано-карбоксилатная кислота (DPD), используемые в основном в Европе. Среди них,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD наиболее изучен в качестве маркера амилоидоза сердца. В исследованиях с DPD было показано, что его накопление в миокарде специфично для ATTR-амилоидоза. При AL-амилоидозе оно отмечается лишь у трети пациентов и характеризуется меньшей интенсивностью включения, а при онкологических заболеваниях оно отсутствует [671, 672]. Механизм такой избирательности до конца не изучен, ее можно частично объяснить различным количеством ионов кальция, доступных для связывания с РФП у этих двух типов амилоида. DPD также накапливается в миокарде у пациентов-носителей мутаций TTR, причем задолго до того, как удастся диагностировать изменения по данным ЭхоКГ и ЭКГ [673]. Интенсивность захвата и индекс задержки РФП в миокарде имеют корреляцию с такими анатомическими признаками тяжести амилоидоза, как утолщение стенок и дисфункция ЛЖ, а также имеют прогностическое значение в плане развития ССО [674]. Кроме того, при использовании режима ОЭКТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD удалось обнаружить, что амилоид при ATTR-амилоидозе откладывается также и в скелетных мышцах, что на планарных изображениях может приводить к маскированию накопления в костной системе [675].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP показывает сравнимую с DPD диагностическую точность в выявлении амилоидоза сердца. Этот РФП использовался в исследовании Glaudemans et al. у пациентов с ATTR-амилоидозом в различных фазах заболевания: у носителей TTR-мутаций, у пациентов с установленным заболеванием по данным ЭхоКГ, и у пациентов с высокой вероятностью заболевания без подтверждения по данным ЭхоКГ. Высокое накопление HDP отмечалось у всех пациентов из второй категории и у 42% пациентов из третьей категории [676].

<sup>99m</sup>Tc-пирофосфат (РҮР) вызывает повышенный интерес в связи с тем, что этот РФП широко доступен в России и с ним выполняется большая часть остеосцинтиграфических исследований в онкологии. Несколько ключевых исследований возможностей этого РФП в диагностике амилоидоза сердца было выполнено в 1980-х годах. По их результатам сложилось устойчивое мнение, что РҮР имеет недостатки, не позволяющие рекомендовать его в качестве рутинного метода диагностики амилоидоза сердца, в связи с переменной и в целом недостаточной чувствительностью в дифференциации типа амилоида на ранних стадиях, и невозможностью количественной оценки накопления РФП в миокарде для выработки пограничных диагностических значений [677]. Однако недавно были представлены новые данные, которые могут возродить интерес к этому РФП в качестве маркера амилоидоза сердца. В частности, в исследовании Yamamoto et al. был предложен количественный параметр RYP-score, представляющий собой отношение интенсивностей счета миокард/полость ЛЖ. С его помощью удалось достичь чувствительности 84.6% и специфичности 94.5% в дифференциальной диагностике пациентов с СН, вызванной амилоидозом или другими причинами [678]. Затем в исследовании Bokhari был предложен метод ОЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-РҮР с полуколичественной визуальной оценкой отношения интенсивности счета миокард/кости с введением поправки на фон от контралатеральной стороны. Оконтуривание миокарда при этом осуществляется аналогично исследованию с <sup>123</sup>I-МИБГ (см. рис. 160Б). Такой подход, по мнению авторов, позволяет дифференцировать АТТР и АL-амилоидоз с большей точностью, при этом соотношение  $\geq 1.5$  при сканировании через 1 час является характерным для АТТР-амилоидоза [679]. В конце 2019 года были опубликованы рекомендации совета европейских и американских экспертов по мультимодальной визуализации амилоидоза сердца. В них закреплена определяющая роль сцинтиграфии с фосфатными комплексами в дифференциальной диагностике АL- и АТТР-амилоидоза, а также приведены исчерпывающие данные по записи и интерпретации результатов сцинтиграфии в планарном и ОЭКТ-режиме (рис. 264) [680].

ПЭТ/КТ обладает известными преимуществами перед ОЭКТ – несколько лучшей разрешающей способностью и более широкими возможностями количественных измерений, однако при амилоидозе роль ПЭТ/КТ по-прежнему ограничена. К настоящему времени доступно лишь несколько исследований с четырьмя различными РФП. Наиболее естественной выглядит попытка выявления потенциальных возможностей самого популярного РФП для ПЭТ – <sup>18</sup>F-ФДГ. Этот РФП имеет известную ценность при визуализации амилоида в других органах, однако для оценки вовлечения сердца при системном амилоидозе он оказался бесполезным [681]. Другие два РФП – <sup>11</sup>C-PiB (Pittsburgh compound B) и <sup>18</sup>F-флорбетапир, изначально созданные для визуализации бета-амилоида в головном мозге при болезни Альцгеймера. По данным Antoni et al., у больных АL- и АТТР-амилоидозом, в отличие от контрольной группы, <sup>11</sup>C-PiB накапливается в миокарде, с гетерогенным распределением. При этом не было получено связи между накоплением PiB и миокардиальным кровотоком по данным ПЭТ с <sup>11</sup>C-ацетатом [682]. Аналогичные результаты были получены в работе Dorbala et al. с <sup>18</sup>F-флорбетапиром, при этом с данным РФП удается дифференцировать АL- и АТТР-амилоидоз по индексу задержки. Недостатком этого подхода является необходимость проведения динамического исследования в течение 1 часа с последующими трудоемкими расчетами [683]. Также имеется единичный успешный случай визуализации амилоидоза сердца с помощью <sup>11</sup>C-BF-227, использовавшегося ранее в качестве неспецифического маркера болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви [684].

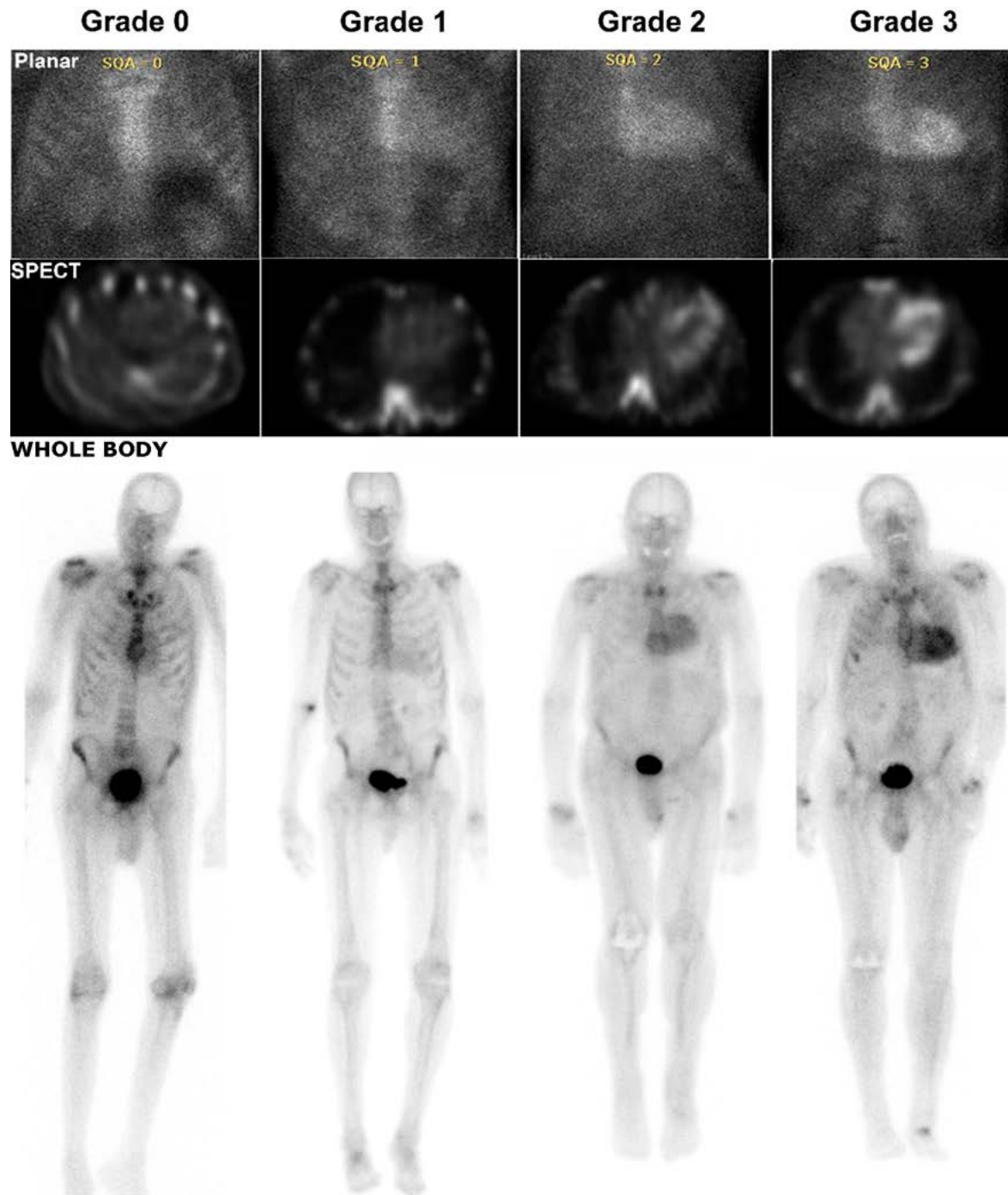


Рис. 264. Планарные, ОЭКТ-изображения и сканы всего тела у пациентов с подозрением на ATTR-амилоидоз. Интенсивность накопления РФП в миокарде оценивается визуально по отношению к ребрам и грудине, рассчитывается показатель H/Ci (сердце-контралатеральная зона). Результат Grade 2/3 считается положительным на ATTR-амилоидоз. Результат Grade 0/1 характерен для других типов амилоидоза – AL, AA или apoAI [680].

Важную роль в патогенезе амилоидоза сердца занимают нарушения проводимости и аритмии. Возможны обмороки вследствие брадикардии, вызванной амилоидной инфильтрацией проводящей системы, а также вследствие гипотензии, вызванной автономной нейропатией. Электромеханическая диссоциация, и в меньшей мере желудочковые аритмии, являются основными причинами внезапной сердечной смерти (ВСС) при амилоидозе сердца [685]. Это обуславливает важнейшую роль нейротропных ис-

следований миокарда в визуализации амилоидоза сердца, в частности с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (см. раздел 4.5) [14, 686]. Сцинтиграфия и ОЭКТ с данным РФП уже широко зарекомендовала себя как метод оценки прогноза пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в особенности связанными с повышенным риском ВСС [369, 687]. Основными количественными параметрами, позволяющими оценивать тяжесть глобальной адренергической денервации миокарда, являются отношение интенсивностей счета миокард/средостение (Н/М) и скорость вымывания РФП в течение 4 часов после введения РФП (WR) [688, 689]. Локальные нарушения симпатической иннервации миокарда выявляются при использовании режима ОЭКТ, с последующим построением полярных карт ЛЖ, аналогично таковым при перфузионной ОЭКТ миокарда [12, 101]. Считается, что зоны локального нарушения включения МИБГ в миокард ЛЖ являются потенциально аритмогенными. Сочетание нейротропного и перфузионного исследования предоставляет дополнительную информацию, поскольку симпатическая нервная ткань более чувствительна к ишемии, чем кардиомиоциты. Несовпадение (mismatch) карт иннервации и перфузии связано с более тяжелыми электрофизиологическими нарушениями и наличием потенциально фатальных зон аритмогенеза [131, 690]. Кроме того, радионуклидная оценка клеточной перфузии миокарда позволяет визуализировать диффузные нарушения микроциркуляции у этих пациентов [448, 450, 691]. Это важно в связи с тем, что участки ишемии, вызванные отложениями амилоида могут быть крайне тяжело идентифицируемой причиной загрудинных болей [692]. Однако, в большинстве случаев, с помощью сцинтиграфии или ПЭТ указанные явления обнаруживаются задолго до появления ЭхоКГ и ЭКГ-признаков. Аналогичным образом, при амилоидозе сердца использование  $^{123}\text{I}$ -МИБГ позволяет установить раннюю денервацию сердца до того, как отложение амилоида приведет к клиническим признакам сердечной недостаточности [693].

Наиболее изучены возможности радионуклидных методов с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у пациентов с наследственной формой ATTR-амилоидоза с полинейропатией. Метод позволяет проводить оценку прогрессирования денервации миокарда, в том числе на фоне лечебных мероприятий, в частности после трансплантации печени [694, 695]. Недавние исследования показали, что низкое соотношение сердце/средостение (Н/М) на отсроченных МИБГ-изображениях является независимым предиктором общей смертности у пациентов с ATTR-амилоидозом [696]. Аналогичные данные были получены в единичном исследовании у пациентов с AL-амилоидозом [697].

Таким образом, методы радионуклидной диагностики с различными РФП, отражающими различные структурно-функциональные состояния миокарда на клеточном уровне, оказываются полезными в диагностике, оценке тяжести и прогноза амилоидоза сердца (табл. 27). Помимо вышеописанных методов визуализации компонентов амилоида или вызванной амилоидозом денервации миокарда, довольно высокую информативность имеют и перфузионные исследования. Учитывая возможное течение амилоидоза по типу рестриктивной кардиомиопатии, диагностика диастолической дисфункции также является важной клинической задачей, с которой успешно справляется метод радионуклидной вентрикулографии (MUGA) [698].



Табл. 27. Обзор наиболее часто используемых РФП для визуализации амилоидоза сердца исходя из клинических задач.

| Клиническая задача                        | Фосфатные комплексы (ОЭКТ)       |                       | РФП для ПЭТ                  |                     | <sup>123</sup> I-МИБГ (ОЭКТ)     |
|---|----------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|----------------------------------|
|   | ( <sup>99m</sup> Tc-DPD/MDP/HDP) | <sup>99m</sup> Tc-PYP | <sup>18</sup> F-флорбеттапир | <sup>11</sup> C-PiB |                                  |
| Субстрат                                  | Миокардиальный амилоид           |                       | Бета-амилоид                 |                     | Симпатические терминали миокарда |
| Инфильтрация мягких тканей                | +                                | ?                     | +                            | +                   | -                                |
| Инфильтрация миокарда                     | +++                              | ++                    | ++ (?)                       | ++ (?)              | -                                |
| Раннее поражение миокарда                 | +++                              | ?                     | ?                            | ?                   | +                                |
| Дифференциация ATTR/AL                    | +++ (ATTR>AL)                    | ++ (ATTR>AL)          | ++ (?) (AL>ATTR)             | -                   | -                                |
| Симпатическая денервация миокарда         | -                                | -                     | -                            | -                   | ++                               |
| Количественная оценка амилоидного бремени | ++                               | + (?)                 | ?                            | ?                   | -                                |
| Ответ на терапию                          | + (?)                            | ?                     | ?                            | ?                   | ?                                |
| Оценка прогноза                           | ++                               | ?                     | ?                            | ?                   | +                                |

Диагностические перспективы радионуклидных методов при амилоидозе сердца связаны с несколькими направлениями. Одно из них – количественная оценка объема амилоида в организме (“амилоидного бремени”), получаемая при полуколичественном анализе сцинтиграфических изображений. Большие надежды возлагаются на гибридные методы визуализации, в особенности ПЭТ/МРТ. Так, задержка РФП в зонах отсроченного субэндокардиального контрастирования при МРТ с гадолинием или при бесконтрастном T1-картировании, позволяет увеличить положительную предсказательную ценность диагностики амилоидоза сердца [699]. Не менее важным является потенциальный симбиоз методов ядерной диагностики и протеомики. В различных типах амилоида происходит регуляция множества белков, поэтому изучение их взаимодействий может оказать большую помощь в создании новых РФП, тропных к определенным амилоидным белкам [700]. Более специфичная радионуклидная визуализация поможет решить основные клинические задачи при амилоидозе сердца – раннее выявление заболевания и мониторинг эффективности лечения, а также будет способствовать более глубокому пониманию этиологии заболевания в целом.

### 7.5.2 Саркоидоз

Саркоидоз – системное заболевание, характеризующееся гранулематозным воспалением органов. Этиология остается не выясненной до конца, заболевание развивается при развитии аутоиммунного ответа на различные антигенные триггеры на фоне неблагоприятного сочетания генетических и приобретенных (фенотипических и инфекционных) причин [701]. Поражение сердца с клиническими проявлениями отмечается у 5% пациентов с саркоидозом, однако по данным аутопсии распространенность вовлечения сердца в патологический процесс составляет как минимум 25% [702]. С точки зрения патоморфологии саркоидоз имеет три гистологических стадии – отек, гранулематозная инфильтрация и фиброз. На ранних этапах возникает мононуклеарный, преимущественно лимфоцитарный инфильтрат и интерстициальный отек. Наиболее характерно появление разрозненных, компактных, эпителиоидных гранулем,

в основном без некроза, на фоне участков фиброза. На более поздних стадиях наблюдается сдвиг с мононуклеарных фагоцитов и CD4+-клеток с Т-хелперным ответом типа 1 в сторону противовоспалительного ответа типа 2, что приводит к рубцеванию ткани и заместительному фиброзу [703]. В зонах очагового повреждения миокарда нарушаются нормальные электрические свойства миокарда, что предрасполагает к нарушениям проводимости, желудочковым аритмиям, с развитием сердечной недостаточности и увеличению риска внезапной сердечной смерти. У пациентов с клиническими проявлениями саркоидоза наиболее важными критериями неблагоприятного прогноза являются наличие и степень систолической дисфункции ЛЖ. Развитие СН может привести к необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора или пересадке сердца.

Выявление неказеозных гранул при эндомикардиальной биопсии остается золотым стандартом при саркоидозе сердца [704]. Однако гистологически подтвердить заболевание в большинстве случаев не удается. “Слепая” биопсия оказывается эффективной лишь в 25% случаев, а прицельная биопсия после электро-анатомического картирования и неинвазивной визуализации увеличивает вероятность успеха лишь до 50% [705]. По этой причине высока роль комплексного обследования сердца методами неинвазивной лучевой диагностики. ЭхоКГ является основным методом скрининга, однако при саркоидозе сердца имеет низкую чувствительность при относительно высокой специфичности, особенно при наличии симптомов и изменений на ЭКГ.

Классическими методами диагностики при подозрении на саркоидоз миокарда являются сцинтиграфические исследования с такими РФП, как  $^{67}\text{Ga}$ -цитрат и  $^{201}\text{Tl}$ -хлорид. Особенностью аккумуляции перфузионного РФП  $^{201}\text{Tl}$ -хлорида при саркоидозе сердца является т.н. “обратное распределение”: наличие дефектов перфузии в покое и их уменьшение или исчезновение на фоне нагрузки или введения вазодилататора [706]. Сцинтиграфия с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом достаточно широко использовалась в качестве метода визуализации саркоидоза сердца. Еще 15 лет назад в японских рекомендациях накопление этого РФП в миокарде считалось одним из “больших” критериев, подтверждающих заболевание. В настоящее время в общемировой практике признается, что сцинтиграфия  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом в диагностике саркоидоза менее чувствительна, чем ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, и может выполняться лишь при отсутствии возможности выполнить ПЭТ [707].

Теоретически, определенный потенциал при саркоидозе имеет визуализация миокарда с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом, поскольку этот РФП является универсальным маркером некроза и воспаления и широко используется в нашей стране при рутинной остеосцинтиграфии. Однако работ, посвященных изучению этого предположения, катастрофически мало – на уровне единичных клинических случаев [708] и тезисов по оценке сцинтиграфии с пирофосфатом в роли вспомогательного метода при сопоставлении с перфузионной сцинтиграфией (Abe et al., JNM suppl, 2009). Тем не менее, было показано, что сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом является чувствительным методом выявления инфильтративной кардиомиопатии вследствие перикардального выпота, нередко возникающего при системном саркоидозе [709]. Судя по всему, сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом может быть эффективна именно для подтверждения обострения воспалительных/некротических процессов в миокарде, в то время как при стабильном течении заболевания уровень накопления данного РФП в миокарде находится на фоновом уровне.

Таким образом, в настоящее время основными методами неинвазивной диагностики, стратификации риска и оценки терапии саркоидоза сердца в настоящее время являются ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (визуализация воспаления) и МРТ (визуализация отека и интрамурального фиброза). Эти два метода имеют сопоставимо высокую чувствительность в выявлении признаков гранулематозного воспаления в миокарде, при опять же сопоставимо не столь высокой специфичности, во многом зависящей от протоколов записи и подготовки к ис-

следованию. Поэтому эти методы по возможности рекомендуется выполнять совместно, например с помощью комбинированного ПЭТ/МРТ-исследования [710, 711]. При отсутствии такой возможности, следует направлять пациента на то исследование, которое в конкретной клинике или научном центре проводится на достаточно экспертном уровне [712].

Возможности ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при саркоидозе сердца обусловлены накоплением данного РФП макрофагами. В активированных макрофагах и лимфоцитах, присутствующих в очагах гранулематозного воспаления, повышается уровень белков-транспортеров глюкозы, что приводит к повышению внутри них концентрации и скорости утилизации глюкозы, в том числе концентрации  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Высокая чувствительность (84-89%) и специфичность (78-83%) ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обосновала использование этого метода как для выявления заболевания, так и для оценки эффективности противовоспалительной терапии [713, 714]. В то же время необходимо подчеркнуть, что все исследования, посвященные анализу диагностической точности неинвазивных методов выявления саркоидоза сердца, имеют заведомые ограничения, связанные с несовершенством собственно золотого стандарта – эндомикардиальной биопсии. Кроме того, специфичность ПЭТ по данным литературы имеет значительный разброс значений (38-100%), что обусловлено в основном ложноположительными результатами из-за недостаточно тщательной подготовки пациента к исследованию. Известно, что  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в норме интенсивно накапливается в неповрежденном миокарде (по этой причине метод используется для оценки жизнеспособности миокарда). В тех случаях, когда физиологическое накопление ФДГ в интактном миокарде нежелательно, используют особую подготовку к исследованию, включающую высокожировую, безуглеводную диету в течение двух приемов пищи с последующим >4-часовым голоданием (см. раздел 4.3). В этом случае накопление ФДГ в миокарде может быть расценено исключительно как патологическое. Учитывая эти особенности метаболической ПЭТ, важно провести сопоставление изображений воспаления и перфузии (с помощью ПЭТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием/ $^{82}\text{Rb}$ -хлоридом или ОЭКТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмином). Это не только повышает диагностическую точность метода, но и является наиболее наглядным и убедительным способом определения стадии и активности заболевания (рис. 265) [715].

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в диагностике саркоидоза имеет несколько дополнительных преимуществ, а именно – возможность выполнения исследования у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) (а доля таких пациентов при данном заболевании достаточно высока) и любой стадии ХБП, возможность выявления экстракардиального воспаления, связанного с саркоидозом (наиболее часто визуализируется поражение легких и медиастинальных лимфоузлов). Однако метод не лишен некоторых недостатков. В частности, отсутствие патологического накопления ФДГ в миокарде у пациента с предполагаемым саркоидозом, означает отсутствие активного воспаления, но не исключает полностью собственно наличие саркоидоза. С другой стороны, положительные результаты по данным ПЭТ встречаются несколько чаще, чем при МРТ, что может быть обусловлено случаями активного саркоидного воспаления без значимого некроза, не приводящего к формированию достаточно крупных очагов фиброза [717, 718]. В целом, методы ПЭТ и МРТ при саркоидозе сердца следует считать не конкурирующими, а дополняющими и подтверждающими друг друга. Развитие ПЭТ при саркоидозе сердца, как и при многих других заболеваниях, крайне зависит от разработки и внедрения новых РФП, с более высокой специфичностью к воспалительным процессам и пролиферирующим клеткам и не требующих сложной подготовки. Так, приемлемые результаты показали такие РФП, как 3'-дезоксигуанозин-3'- $^{18}\text{F}$ -фтортимидин ( $^{18}\text{F}$ -FLT) и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC, не требующие специальной диеты перед исследованием. Несмотря на меньшую интенсивность включения  $^{18}\text{F}$ -FLT в миокард по сравнению с

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

$^{18}\text{F}$ -ФДГ, его показатели чувствительности и специфичности в выявлении саркоидоза оказались в целом не хуже [719]. Механизм  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC заключается в связывании с рецепторами соматостатина воспалительных клеток в пределах саркоидных гранулем. Предварительные данные с использованием этого РФП указывают на его более высокую диагностическую точность, меньшее число неопределенных заключений и меньшую межоператорскую вариабельность по сравнению с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [720, 721].

| Стадия                      | Перфузионно-метаболический паттерн |                |
|-----------------------------|------------------------------------|----------------|
|                             | Дефекты перфузии                   | Накопление ФДГ |
| Норма                       | Нет                                | Нет/<br>низкое |
| Начальная                   | Нет                                | Высокое        |
| Прогрессирующая             | Небольшие                          |                |
| Пиковая активность          | Умеренные                          |                |
| Прогрессирующее повреждение | Выраженные                         |                |
| Фиброз                      | Выраженные                         | Низкое         |

Рис. 265. Перфузионно-метаболические паттерны на разных стадиях саркоидоза сердца [716].

Использование ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с прогностической целью, особенно в сочетании с оценкой перфузии, имеет более убедительную доказательную базу. Пациенты с накоплением ФДГ в зонах снижения перфузии миокарда (в том числе в ПЖ) имеют 4-5-кратный риск развития в течение года желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [722-724]. ПЭТ является методом выбора для оценки эффекта иммуносупрессивной терапии, благодаря возможности сопоставления интенсивности накопления ФДГ в миокарде при исследованиях в динамике в стандартизированных единицах (SUV) [725]. Уменьшение интенсивности накопления ФДГ при повторных исследованиях определяет “ответчиков” иммуносупрессивной терапии и является предиктором улучшения сократимости миокарда ЛЖ. У пациентов с неизменным или повышающимся накоплением ФДГ в миокарде следует рассмотреть возможность изменения терапии [712, 726].

Клинический пример, представленный ниже, в полной мере раскрывает роль комплексной радионуклидной визуализации при саркоидозе сердца.



### Клинический пример 7.5.2.1. “Генерализованный саркоидоз, в том числе с поражением сердца”

Пациент М., 35 лет, наблюдался в НМИЦ кардиологии в рамках 8 госпитализаций в течение 4 лет (с 2015 по 2018 годы). Основной диагноз – пароксизмальная устойчивая ЖТ, частая ЖЭС, полная БПНПГ. Жалобы на слабость, перебои в работе сердца. С 2013 года проводится дифференциальная диагностика между саркоидозом и миокардитом. 09.2015 – выявлено истончение миокарда передне-боковой локализации. МРТ с гадолинием – накопление контрастного препарата неспецифичное, может соответствовать как ишемическому, так и воспалительному заболеванию. По данным КАГ – интактные КА. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Первая биопсия миокарда – гистологическая картина хронического миокардита в стадии обострения, гранулемы не обнаружены, ДНК вирусов не выявлено. Тем не менее, установлен диагноз саркоидоза, начата терапия глюкокортикостероидами. 10.2015 – выполнена сцинтиграфия с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом (результат отрицательный), сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом (результат отрицательный), что скорее всего связано с эффектом противовоспалительной терапии. По данным исследования с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ была определена локализация и площадь рубца (27%), ФВ 46% (рис. 266).

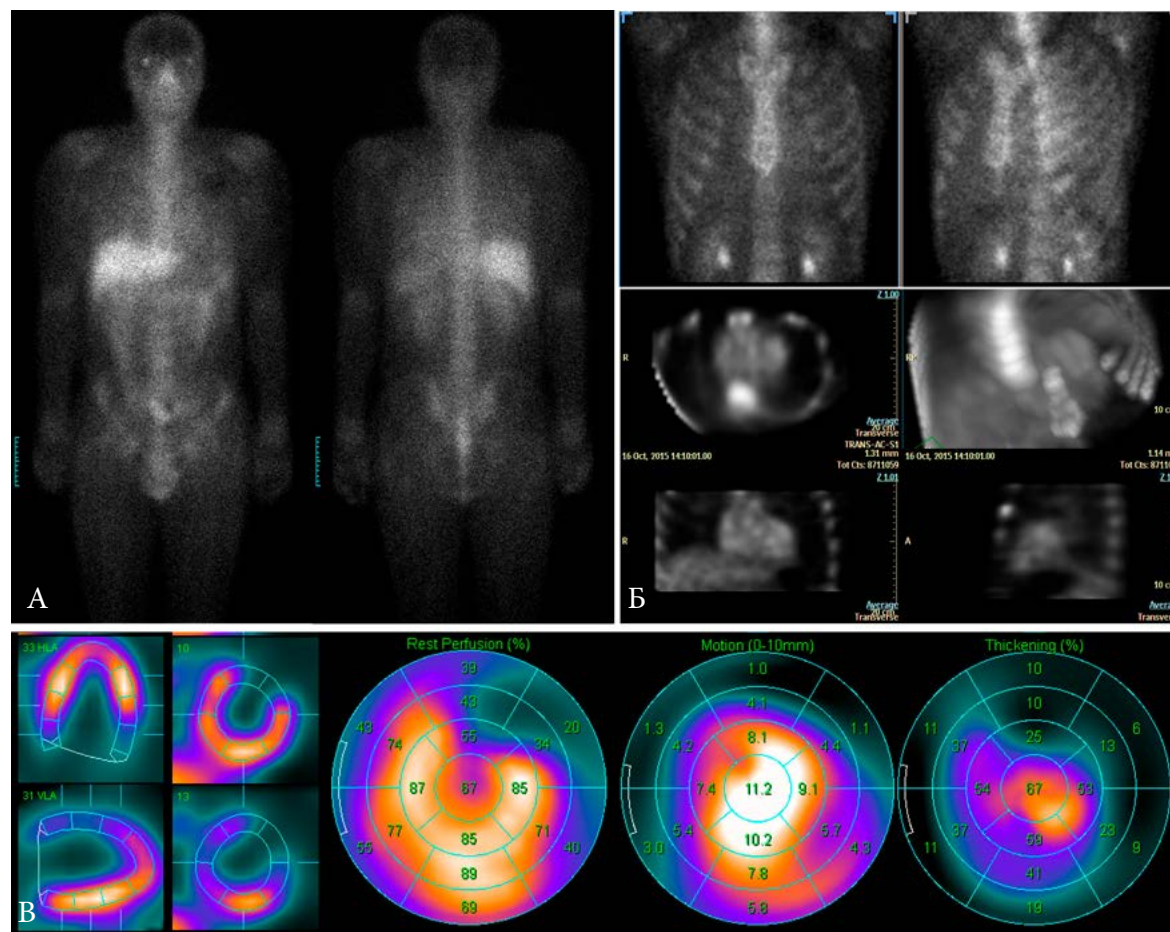


Рис. 266. А. Сцинтиграфия с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом у пациента с подозрением на саркоидоз. Визуализируется диффузное низкоинтенсивное накопление РФП в проекции миокарда. Б. Сцинтиграфия и ОЭКТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом. Отмечается низкоинтенсивное накопление РФП в средних сегментах передне-боковой стенки ЛЖ, не позволяющее говорить о значимом остром повреждении миокарда. В. Перфузионная ОЭКТ миокарда в покое: трансмуральное рубцовое повреждение миокарда базальных, частично средних сегментов передне-боковой стенки ЛЖ, площадью 27%. КДО 89 мл, ФВ ЛЖ 46%.

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

В дальнейшем пациенту несколько раз корректировалась терапия и настройки кардиовертера-дефибриллятора. 01.2016 – повторное исследование с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом и  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ, без динамики. 10.2017 – бронхоскопия с биопсией лимфоузлов, выявлены гистологические и цитологические признаки саркоидоза. 05.2018 – электрический шторм (множественные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора). К 06.2018 было выполнено пять исследований с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в покое, в динамике отмечается постепенное расширение полости ЛЖ преимущественно за счет выбухания стенки ЛЖ в зоне рубца (рис. 267)

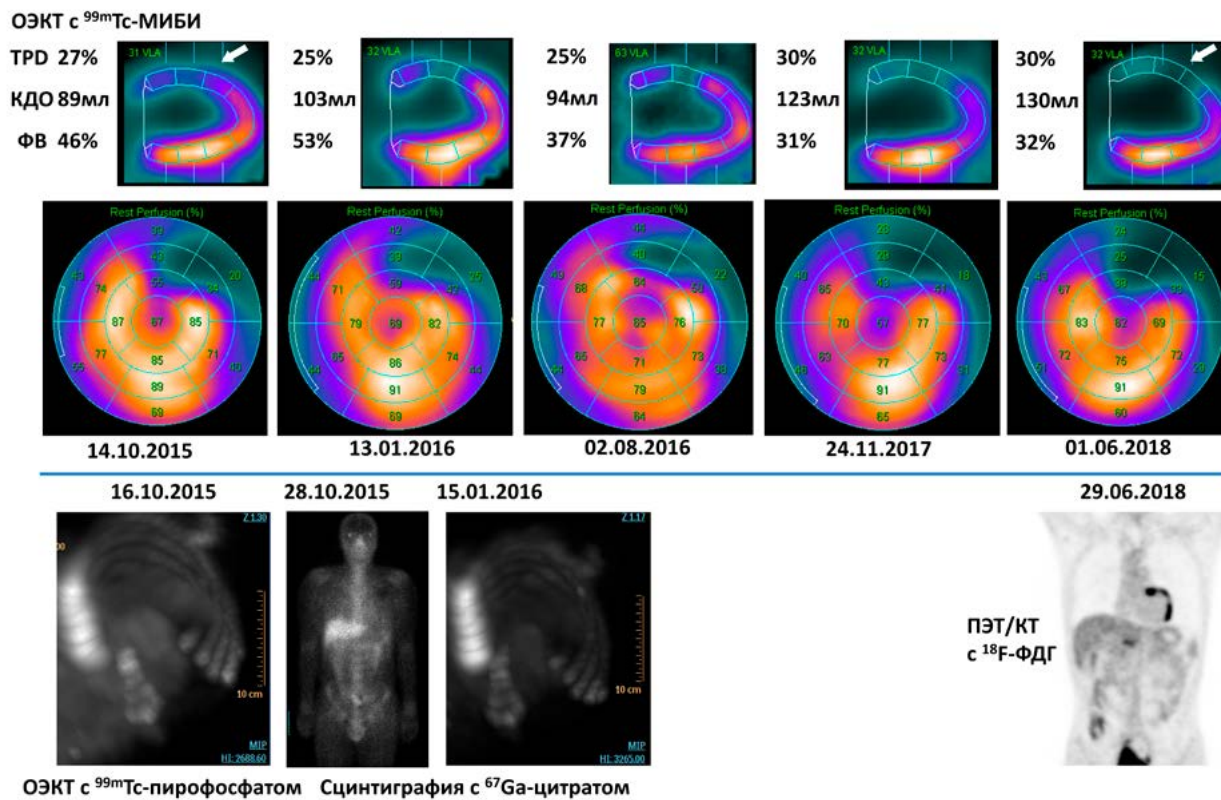


Рис. 267. Временная шкала выполнения сцинтиграфических исследований пациенту с саркоидозом. Стрелкой отмечена зона рубцового поражения по данным перфузионной ОЭКТ миокарда.

В июле 2018 г. пациент был повторно госпитализирован в связи с ухудшением состояния на фоне устойчивой ЖТ. Выполнена ПЭТ миокарда с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, сопоставление ее результатов с данными перфузионной ОЭКТ позволило установить наличие активного воспалительного процесса в миокарде ЛЖ на границе рубцовой и интактной зон – в средних сегментах передне-боковой, базальных и средних сегментах передне-перегородочной стенки ЛЖ (рис. 268). При этом лабораторных признаков активности саркоидоза не выявлено – неоптерин, иАПФ в норме, вновь заподозрен миокардит, не исключен вирусный генез. 09.2018 – повторная прицельная эндомикардиальная биопсия из МЖП (участка накопления ФДГ), обнаружены характерные для саркоидоза неказеозные гранулемы, скорректирована терапия.

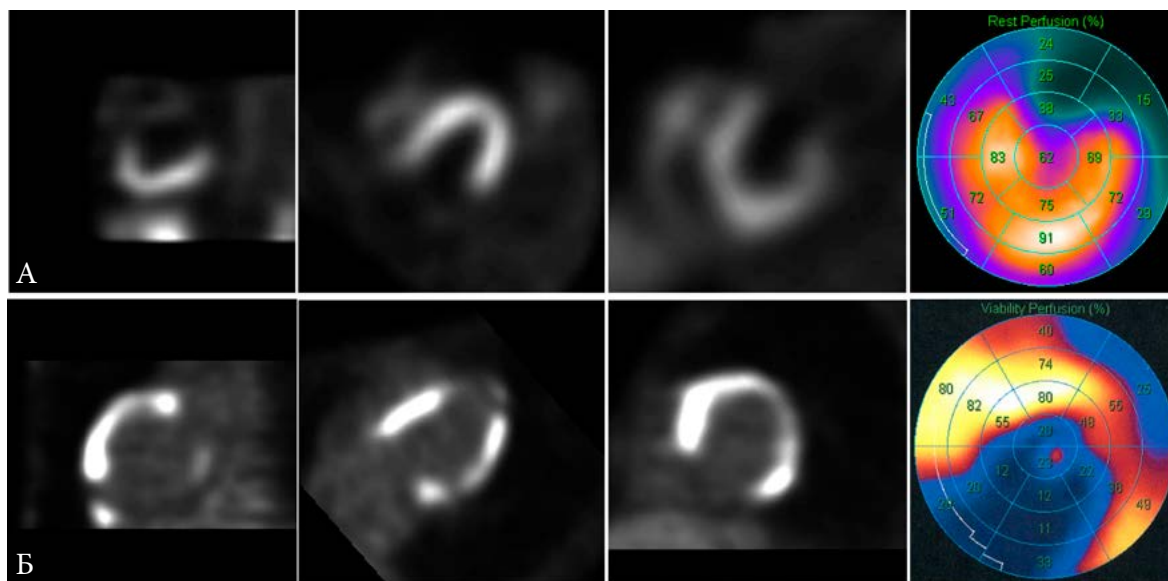


Рис. 268. Сопоставление данных перфузионной ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (А) и метаболической ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (Б) миокарда у пациента с саркоидозом и поражением сердца. В пределах ЛЖ отмечаются три зоны с различными стадиями течения воспалительного процесса согласно рис. 265. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выполнена пациенту на фоне специальной подготовки (высокожировой диеты), что препятствует накоплению ФДГ в интактном миокарде. Таким образом, нижние, нижне-перегородочные, частично верхушечные сегменты ЛЖ соответствуют неповрежденному миокарду (нормальное накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ и отсутствие накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ). Базальные сегменты передне-боковой стенки ЛЖ соответствуют необратимому повреждению миокарда (отсутствие накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ и  $^{18}\text{F}$ -ФДГ). Между ними визуализируется широкая демаркационная зона (с интенсивным накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и снижением накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ), соответствующая активному воспалению. При отсутствии эффекта от противовоспалительной терапии именно за счет этих участков миокарда будет происходить расширение зоны фиброза с дальнейшим снижением сократительной функции ЛЖ.

### 7.5.3 Ревматологические заболевания

В данном разделе рассматриваются некоторые частные клинические ситуации у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой и системной склеродермией, связанные с возникновением ангинозных симптомов в области грудной клетки и необходимостью исключения ИБС. Перфузионная ОЭКТ миокарда проводится у этих пациентов по стандартным показаниям – для верификации наличия ишемии и обоснования выполнения инвазивной КАГ и/или назначения кардиопротективных препаратов.

**Ревматоидный артрит (РА)** – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Заболевание в основном затрагивает женщин в возрасте 40-55 лет, приводя к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни [727]. Смертность при тяжелом течении РА сопоставима с таковой при трехсосудистом поражении коронарных артерий, лимфопролиферативных опухолях и мозговом инсульте [728]. Основной причиной повышенной смертности при РА является более тяжелое течение ССЗ, в том числе ИБС, развитие ХСН, внезапная сердечная смерть [729]. Риск развития ХСН при РА увеличивается в 1.5-2.5 раза по сравнению с общей популяцией и больными остеоартритом [730]. Хроническое аутоиммунное воспаление – важный фактор риска ХСН при РА, поскольку оно ускоряет прогрессирование ИБС, участвуя во всех стадиях атеросклеротического процесса. Кроме того, воспаление оказывает прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты, микрососудистое русло, экстрацеллюлярный матрикс, ускоряет ремо-

делирование миокарда. Частота развития миокардита у пациентов с РА колеблется от 19% до 30% пропорционально активности заболевания [731]. При РА увеличивается концентрация циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6), что приводит к клеточным и интерстициальным изменениям в миокарде, гипертрофии кардиомиоцитов, расширению левого предсердия и желудочков, изменению в коллагеновой структуре и интерстициальному фиброзу что, в свою очередь, приводит к ХСН [732].

При РА характерно наличие признаков воспаления не только в крупных артериях, но и в микроциркуляторном русле, что приводит к эндотелиальной дисфункции [733]. В свою очередь микрососудистая дисфункция может приводить к клинически значимой ишемии у больных РА даже без атеросклеротического поражения коронарных артерий [734]. Поскольку клинически ревматоидный коронарит схож с проявлениями атеросклеротического поражения КА, особую роль в этой ситуации играет дифференциальная диагностика [731]. Необходимость исключения ИБС у пациентов с РА обусловлена более тяжелым прогнозом у пациентов с сочетанной патологией. В тоже время у большинства пациентов с РА с положительным результатом нагрузочной пробы, направленных на КАГ, коронарные артерии оказываются интактными или малоизмененными. В этих условиях, с целью снижения числа излишне выполненных КАГ, важную роль может играть выполнение у пациентов с РА перфузионной ОЭКТ/КТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в покое и после нагрузочной пробы.

Наш собственный опыт включает обследование 44 пациентов (среди них 63.3% женщин) с ревматоидным артритом и предполагаемой ИБС. Средний возраст в данной группе составил  $44 \pm 8$  лет, средняя длительность основного заболевания –  $120.1 \pm 39.5$  мес. У 75% пациентов РА был серопозитивным, у 52.3% отмечались внесуставные проявления при обследовании. У всех пациентов отмечались кардиальные симптомы, поэтому перфузионная ОЭКТ/КТ них проводилась для отбора на КАГ.

Диагностика преходящей ишемии у этих пациентов сопряжена с рядом сложностей. Стертая клиническая картина не всегда позволяет дифференцировать стенокардию и кардиалгию. Это снижает точность оценки претестового риска ИБС, с учетом того, что при РА имеются патофизиологические причины для наличия нарушений перфузии на уровне миокардиальной микроциркуляции (а не коронарного генеза), которые также способны вызывать ангинозные симптомы. Кроме того, нагрузочная проба на ВЭМ или тредмиле у пациентов с РА с большой вероятностью может оказаться неинформативной. Большинство пациентов с РА составляют женщины, у которых в целом выше частота ложноположительных проб, также большинство из них не достигают критериев остановки нагрузочной пробы, прекращая нагрузку вследствие усталости, одышки, ощущений дискомфорта на фоне наличия боли в суставах.

По данным ОЭКТ, у всех исследованных пациентов с РА отмечалась диффузно-неравномерная перфузия миокарда ЛЖ. При интерпретации преходящей ишемии необходимо учитывать ее возможную недооценку на фоне высокой частоты незавершенных проб. У многих пациентов выявляется диффузный характер ишемии, очевидно не связанной с конкретной КА [735]. На фоне имеющихся нарушений перфузии на уровне микроциркуляции визуализация очаговой преходящей ишемии становится непростой задачей, особенно с учетом ее заведомой недооценки. В этой связи особое значение приобретает получение изображений миокарда высокого качества, сопоставление перфузионных и функциональных изображений, использование объективных количественных параметров структурно-функционального состояния сердца (рис. 269).



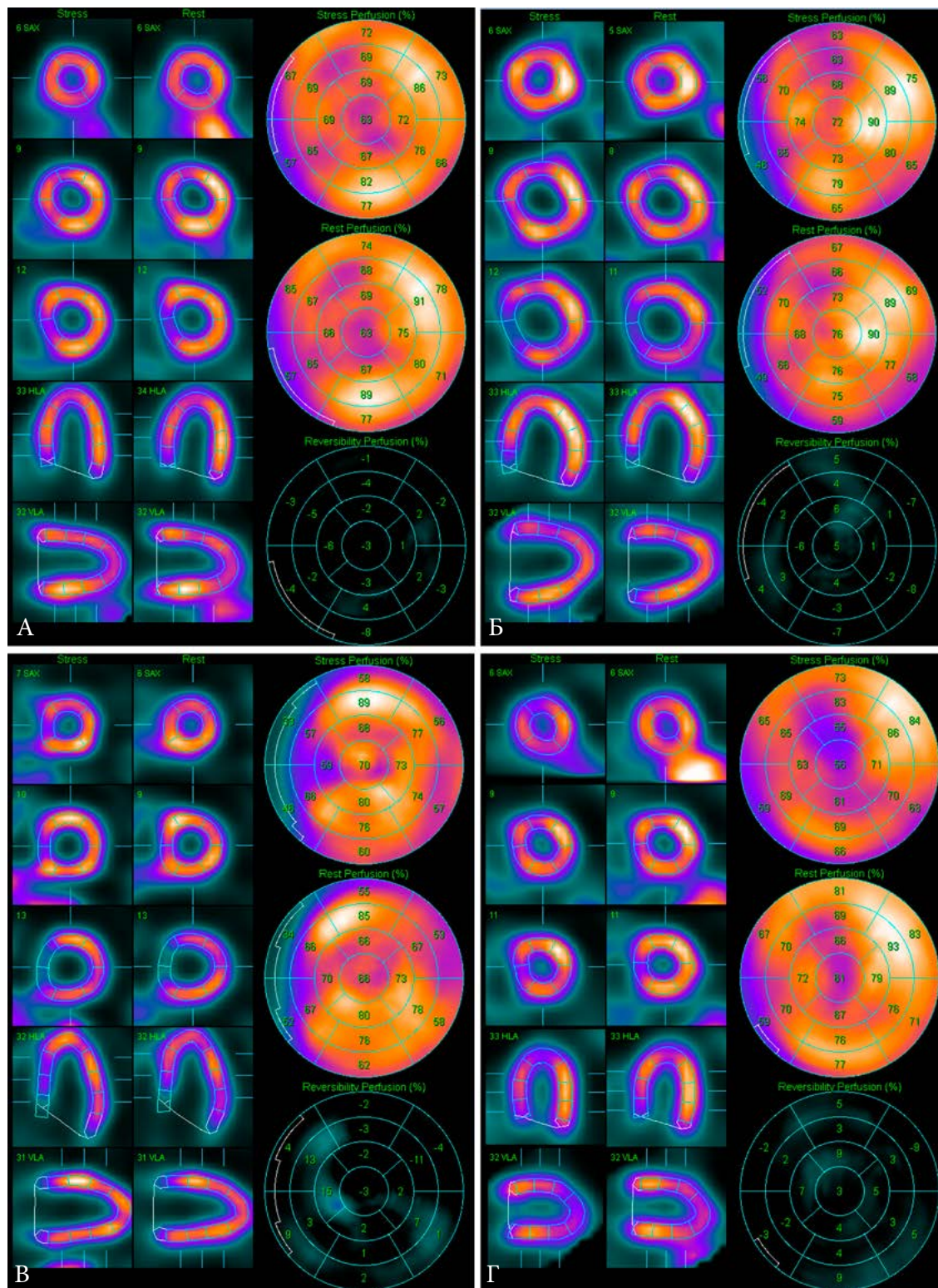


Рис. 269. Данные перфузионной ОЭКТ/КТ миокарда у пациентов с РА и стертой клинической картиной, в том числе с атипичной стенокардией или неангинозной болью. У всех пациентов отмечается диффузно-неравномерная перфузия миокарда ЛЖ, свидетельствующая о нарушениях на уровне микроциркуляции. А. Нагрузочная проба сомнительная, 125Вт, на высоте нагрузки боли за грудиной без изменений на ЭКГ. ОЭКТ после нагрузки – неспецифическое перераспределение кровотока без очаговой ишемии. SRS=3, SSS=6, SDS=3, ФВ ЛЖ 70%. По данным КАГ – интактные коронарные артерии. Б. Нагрузочная проба отрицательная, 75Вт. ОЭКТ после нагрузки – дополнительно визуализируется небольшая очаговая ишемия по передней стенке ЛЖ. SRS=2, SSS=6, SDS=4, ФВ=63%. По данным КАГ – стеноз 60% в средней трети ПНА, ЧКВ не проводилось. В. Нагрузочная проба отрицательная, 100Вт. ОЭКТ после нагрузки – переходящее снижение перфузии ниже-боковой, перегородочной локализации. SRS=9, SSS=12, SDS=3. Диффузное начальное снижение сократимости ЛЖ, ФВ ЛЖ 52%. По данным КАГ – интактные коронарные артерии. Г. Нагрузочная проба сомнительная (эквивалент стенокардии в момент достижения субмаксимальной ЧСС без значимых изменений на ЭКГ), 50 Вт. ОЭКТ после нагрузки – достоверная ишемия передней локализации. SRS=1, SSS=12, SDS=11. ФВ>70%. По данным КАГ – стеноз 90% на границе проксимальной и средней трети ПНА, выполнена реваскуляризация.



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Значения SSS и SDS в нашей группе пациентов с ПА не различались достоверно в зависимости от результатов нагрузочной пробы, при этом они были достоверно выше у пациентов с установленной ИБС. При ROC-анализе пороговое значение SDS > 3 определяло значимое (требующее проведения ЧКВ) поражение КА, с чувствительностью 81.2% и специфичностью 89%. При объединении пациентов без преходящей ишемии и с диффузными преходящими нарушениями перфузии в одну группу, было показано, что визуализация именно очаговой преходящей ишемии с SDS ≥ 3, локализованной в бассейне какой-либо КА, предсказывало значимое поражение КА со специфичностью 100% при сохранении чувствительности 81.2%. Относительно низкое значение чувствительности связано с тем, что не все стенозы даже >70% являются функционально значимыми, и не приводят к появлению преходящей ишемии на фоне тех уровней физической нагрузки, которая доступна для пациентов с ПА.

Таким образом, у пациентов с ПА, даже на фоне стертой клинической картины и неинформативной нагрузочной пробы, при перфузионной ОЭКТ/КТ визуализируется довольно характерная картина, позволяющая выявлять или исключать преходящую ишемию с достаточной точностью, и таким образом производить отбор этих пациентов, избегая выполнения излишних коронарографий.

**Системная красная волчанка** – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Вариант нарушения перфузии миокарда при СКВ продемонстрирован на примере пациента С. 54 лет. Диагноз СКВ установлен 16 лет назад, сопутствующие диагнозы – Fe-дефицитная анемия, дислипидемия 2а-типа. Жалобы на дискомфорт в левой половине грудной клетки при значительной физической нагрузке. Нагрузочная проба отрицательная, 100Вт. По данным перфузионной ОЭКТ миокарда – выраженная диффузная неравномерность накопления РФП, без значимого очагового ухудшения после нагрузочной пробы (рис. 270).

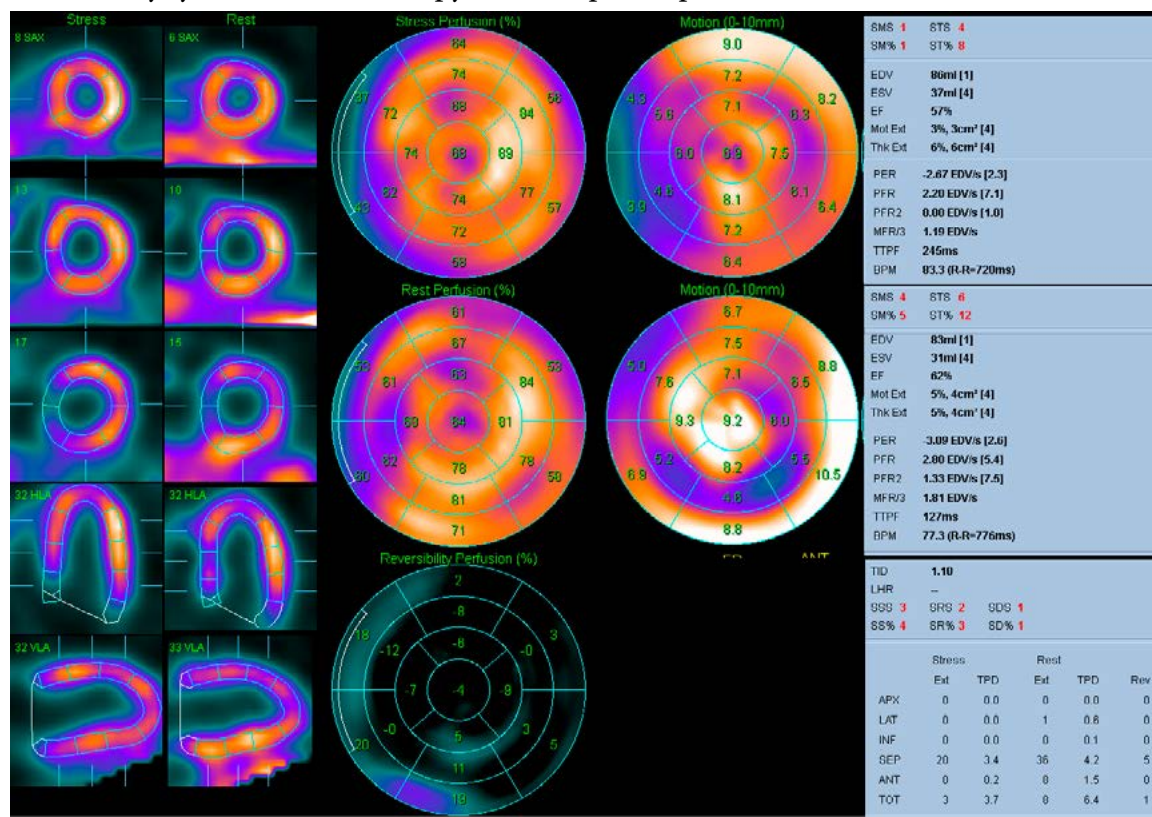


Рис. 270. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента с СКВ. Отмечается выраженная диффузная неравномерность накопления РФП, которая указывает на нарушения кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции при сохранной систолической функции.

**Системная склеродермия** – стадийно протекающее полиорганное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями по типу синдрома Рейно и облитерирующей васкулопатией с ишемическими нарушениями. При котором развиваются специфические аутоиммунные расстройства с избыточным отложением коллагена в тканях. Прогрессирующее течение системной склеродермии (ССД) приводит к развитию необратимых фиброзных изменений, приводящих к нарушению функции органов. Это определяет высокую инвалидизацию больных и в целом плохой прогноз. Для склеродермического поражения сердца наиболее характерно развитие диффузного фиброза с вовлечением в процесс обоих желудочков. Заболевание во многих случаях протекает бессимптомно и выявляется инструментальными методами, но является частой причиной нарушений ритма сердца, в связи с чем приводит к нарушениям диастолической, а затем и систолической функции. Эти проявления усугубляются на фоне ассоциированной легочной гипертензии, артериальной гипертонии с поражением почек, ускорения процессов атерогенеза.

Приводим пример пациентки А. 56 лет с диагнозом: ССД, лимитированная форма, синдром Рейно, склеродермическая кардиопатия, интерстициальное поражение легких, ЛАГ, нарушения ритма сердца: НЖЭС, ЖЭС, адгезивный перикардит, ХСН Па. Перфузионная ОЭКТ миокарда проводится в связи с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, расцененную как эквивалент стенокардии. Несмотря на тяжелое соматическое состояние и выраженный суставной синдром, пациентка выполнила нагрузочную пробы на ВЭМ – проба отрицательная, мощность 50Вт. По данным перфузионной ОЭКТ отмечается увеличение скинтиграфического изображения стенок ЛЖ, а также деформация ЛЖ, напоминающая изменения миокарда при ГКМП. Диффузная неравномерность перфузии по типу нарушений на уровне микроциркуляции, вероятно с наличием диффузного фиброза. Выраженные нарушения расслабления миокарда ЛЖ по типу рестриктивной КМП, диффузный гипокинез ЛЖ с сохранением нормокинеза лишь по базальным сегментам боковой стенки ЛЖ, КДО 54 мл, ФВ 47%.

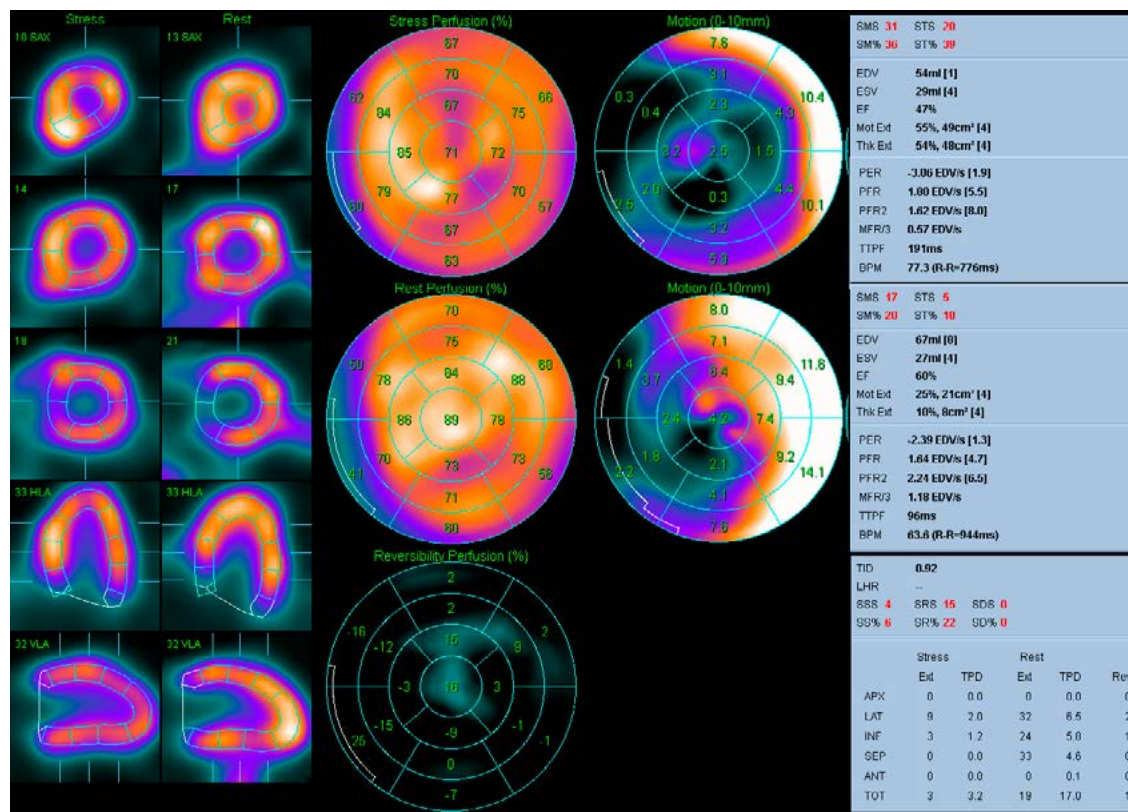


Рис. 271. Данные перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентки с ССД. Нарушения геометрии, перфузии и сократимости миокарда по типу сочетанной КМП (гипертрофической и рестриктивной). Низкий сердечный выброс (1.9 л/мин) обуславливает развитие ХСН при относительно сохранной ФВ (47%).

## 7.6 Некоторые нарушения ритма и проводимости

В целом, радионуклидная диагностика находит лишь ограниченное применение при нарушениях ритма и проводимости, поскольку в подавляющем большинстве случаев они диагностируются и мониторируются электрокардиографическими методами. Визуализирующие методы используются в тех случаях, когда нарушения ритма и проводимости сопровождаются другими сердечно-сосудистыми или системными заболеваниями, или являются их следствием. В частности, в рекомендациях АСС/АНА по ведению пациентов с брадиаритмиями и нарушениями проводимости (2018) указывается, что некоторым из них показано проведение визуализирующих методов (чреспищеводная ЭхоКГ, КТ, МРТ, радионуклидная визуализация) на предмет выявления предполагаемых структурных изменений миокарда, если они не были обнаружены ранее (класс IIa, уровень C) [736]. В рекомендациях ESC по наджелудочковым тахикардиям (2019) и фибрилляции предсердий (ФП) (2016) использование радионуклидных методов не упоминается. Тем не менее, заслуживают внимания публикации, посвященные нейротропной визуализации (преимущественно с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ) при ФП [737]. Другой неочевидный, но важный с практической точки зрения аспект заключается в том, что наличие у пациента тахикардии, тахиаритмий (особенно ФП) или нарушений проводимости может проявляться специфической картиной изменений перфузии и сократимости ЛЖ по данным перфузионной С-ОЭКТ, что требует квалифицированной корректной интерпретации.

Особую группу нарушений ритма представляют желудочковые тахикардии и тахиаритмии (ЖТА), поскольку они являются прямой и наиболее частой (80%) причиной внезапной сердечной смерти (ВСС). Основной патологией сердца, являющейся причиной ЖТА и ВСС, является ИБС как наиболее частая причина ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. При этом вероятность возникновения ЖТА и ВСС увеличивается по мере декомпенсации ХСН, развившейся по любой причине [738]. В свою очередь при ХСН методы радионуклидной диагностики решают множество задач. К ним относится дифференциальная диагностика причин ХСН, оценка перфузии и выявление жизнеспособного миокарда для определения показаний к различного рода вмешательствам, тонкая оценка функциональных нарушений миокарда. В данной главе рассматриваются некоторые частные случаи применения радионуклидных методов у пациентов с нарушениями ритма и проводимости, в том числе в контексте ХСН и профилактики жизнеугрожающих аритмий.

### 7.6.1 Влияние нарушений ритма и проводимости сердца на результаты перфузионной С-ОЭКТ миокарда

Известно, что перфузионная ОЭКТ миокарда выполняется у пациентов с предполагаемой или установленной ИБС в качестве диагностического и прогностического инструмента. В некоторых ситуациях наличие у пациента сопутствующих нарушений ритма и проводимости может оказаться причиной неправильной интерпретации результатов перфузионной и ЭКГ-синхронизированной скintiграфии.

Наиболее часто в рутинной практике встречается ситуация, когда у пациента во время исследования возникает синусовая тахикардия или увеличивается число экстрасистол. Если параметры синхронизированной записи однофотонного томографа были настроены на определенное количество интервалов R-R, то синусовая тахикардия приведет к уменьшению статистики счета и ухудшению качества изображений. Для решения этой проблемы необходимо настроить параметры сбора данных на большее число интервалов R-R (например, на 40) или на определенное время (например, на 30 с). Кроме того, тахикардия в целом является показателем неэффективного сокращения ЛЖ и может приводить к снижению показателя ФВ ЛЖ [739]. Эта особенность становится чрезвычайно важной при интерпретации нарушений сократимости миокарда в сопоставлении с перфузией в

покое и после нагрузочной пробы. Как указывалось выше, снижение ФВ по данным С-ОЭКТ после нагрузочной пробы является дополнительным признаком преходящего нарушения кровоснабжения миокарда (рис. 130, 132, 198, 221, 223, 227). Однако у пациентов с отрицательным результатом нагрузочной пробы и отсутствием значимых нарушений перфузии миокарда снижение ФВ по данным С-ОЭКТ после нагрузки должно оцениваться только совместно с данными о ЧСС, изменении объемов полости ЛЖ и расчетом минутного объема (рис. 131).

Наличие выраженной экстрасистолии также способно исказить результаты С-ОЭКТ. Если экстрасистолы выходят за границы допустимой вариабельности ритма, заложенной в протокол исследования (обычно 20-40%), то это приведет лишь к удлинению длительности исследования. Если же экстрасистолы регулярно учитываются программой сбора данных как нормальные, то это может привести к занижению значения ФВ. В таком случае при настройке программы записи рекомендуется уменьшить значение допустимой вариабельности ритма (например, до 20%), добиваясь того, чтобы большинство экстрасистол было исключено из суммационного изображения сократимости ЛЖ.

Фибрилляция предсердий опосредует нарушения не только функции, но и перфузии миокарда ЛЖ. ФП резко снижает эффективность предсердий в наполнении желудочков, что снижает сердечный выброс. Укорочение времени наполнения желудочков и увеличение ЧСС увеличивает потребность миокарда в кислороде, снижает миокардиальный резерв и перфузию миокарда в диастолу, одновременно уменьшая амплитуду сократимости миокарда, что опять же приводит к уменьшению сердечного выброса. Таким образом снижение ФВ у пациента без нарушений перфузии или выраженное снижение сократимости у пациента с не столь тяжелыми нарушениями перфузии может соответствовать не только гибернации миокарда, но и проявлению ФП (рис. 152, 272). ФП также может привести к снижению диагностической точности выявления значимой КБС по данным перфузионной ОЭКТ, что связано в основном с большей частотой незавершенных проб с физической нагрузкой у этих пациентов. Причиной остановки пробы с физической нагрузкой обычно оказывается резкое увеличение ЧСС на ранних ступенях нагрузки, в результате чего проба прекращается преждевременно [740].

Перфузионная ОЭКТ миокарда является методом выбора для диагностики преходящей ишемии у пациентов с БЛНПП, поскольку нарушения проводимости значительно затрудняют интерпретацию результатов стресс-ЭКГ и стресс-ЭхоКГ. Нарушения сократимости миокарда при БЛНПП проявляются в основном гипо- или акинезом (вплоть до дискинеза, см. рис. 128) МЖП, и их не удается корректно интерпретировать без достоверной информации о наличии или отсутствии дефектов перфузии, которую предоставляет сцинтиграфия. При этом у 60-80% пациентов с БЛНПП также отмечаются и нарушения перфузии с локализацией в МЖП (рис. 137Б). Причины этого явления до конца неясны. По-видимому, они обусловлены задержкой диастолы МЖП по отношению к времени диастолы остальных стенок ЛЖ. Во время диастолы и кровоснабжения миокарда в бассейне ПНА кровоснабжаемые септальными ветвями ПНА зоны все еще находятся в систоле, что приводит к постоянной гипоперфузии МЖП [741]. У большинства пациентов эти нарушения перфузии являются стабильными, однако нередко встречаются и случаи ухудшения перфузии по МЖП на фоне нагрузочной пробы, обусловленные, вероятно, увеличением асинхронии МЖП при повышении ЧСС (рис. 273). Некоторые авторы предлагают в этой ситуации ориентироваться на дополнительные показатели С-ОЭКТ и описывать в заключении норму в случае неизменной диастолической перфузии и систолического утолщения МЖП [742]. По нашим данным у пациентов с БЛНПП в подавляющем большинстве случаев гипокинез МЖП был сопряжен также и с нарушением систолического утолщения, а перфузия МЖП в диастолу не улучшалась относительно остальных сегментов ЛЖ (рис. 273). Поэтому достоверно заявить о том, что дефекты перфузии и сократимости по МЖП являются именно следствием БЛНПП, можно только при заведомо известной БЛНПП по данным ЭКГ.



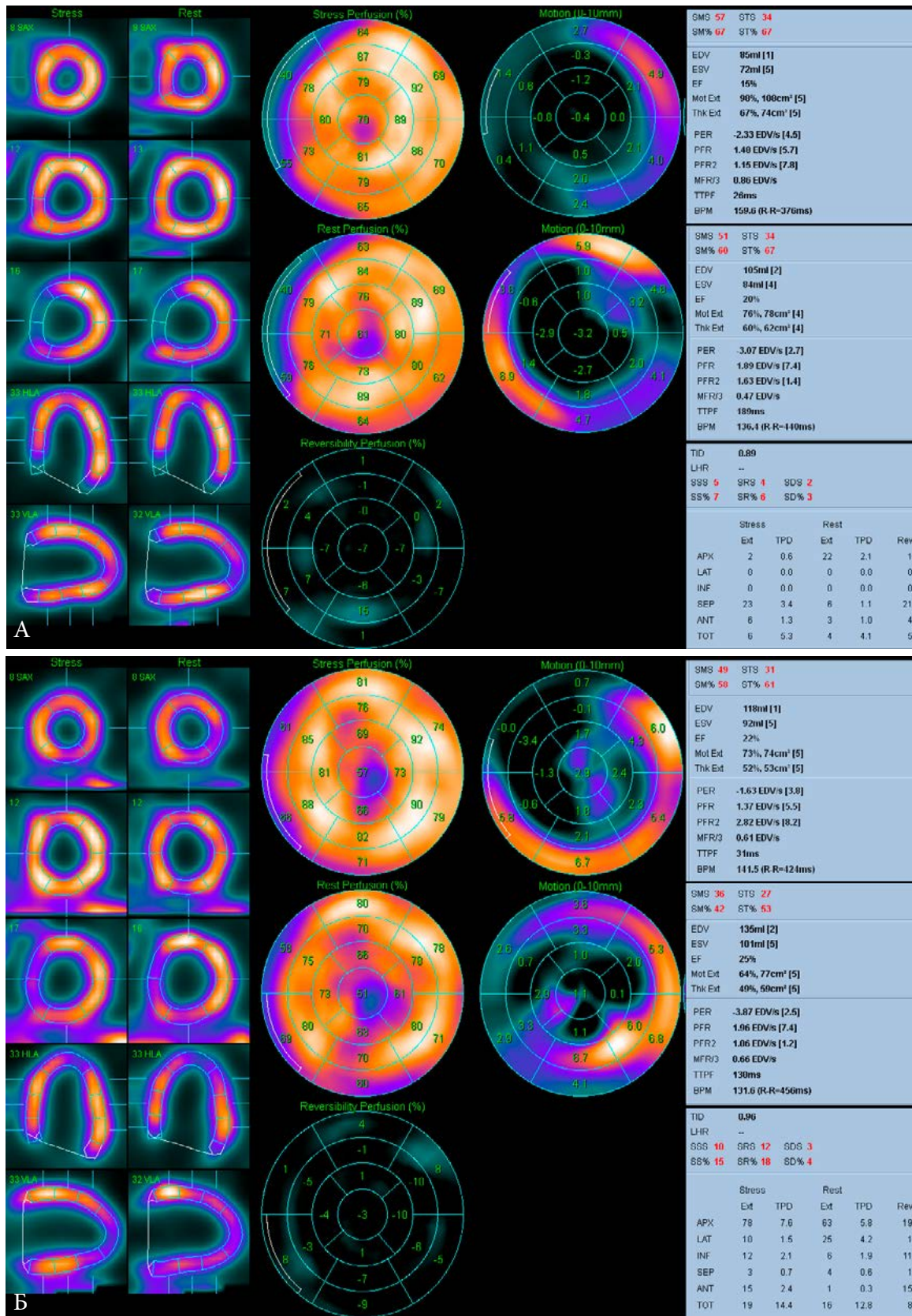


Рис. 272. Варианты нарушений перфузии и сократимости миокарда у пациентов с ФП и предполагаемой ИБС. А. Данные пациента К. 66 лет – нормальная перфузия миокарда, отсутствие расширения ЛЖ, однако сократимость ЛЖ резко снижена за счет выраженной тахикардии (ФВ 15-20% при ЧСС 136-160/мин). Б. Данные пациента М. 46 лет – диффузно-неравномерная перфузия миокарда, начальное расширение полости ЛЖ (КДО 135 мл в покое), ФВ 22-25% при ЧСС 131-141/мин. В обоих случаях результат нагрузочной пробы отрицательный, переходящей ишемии миокарда не выявлено, что исключает необходимость выполнения КАГ.



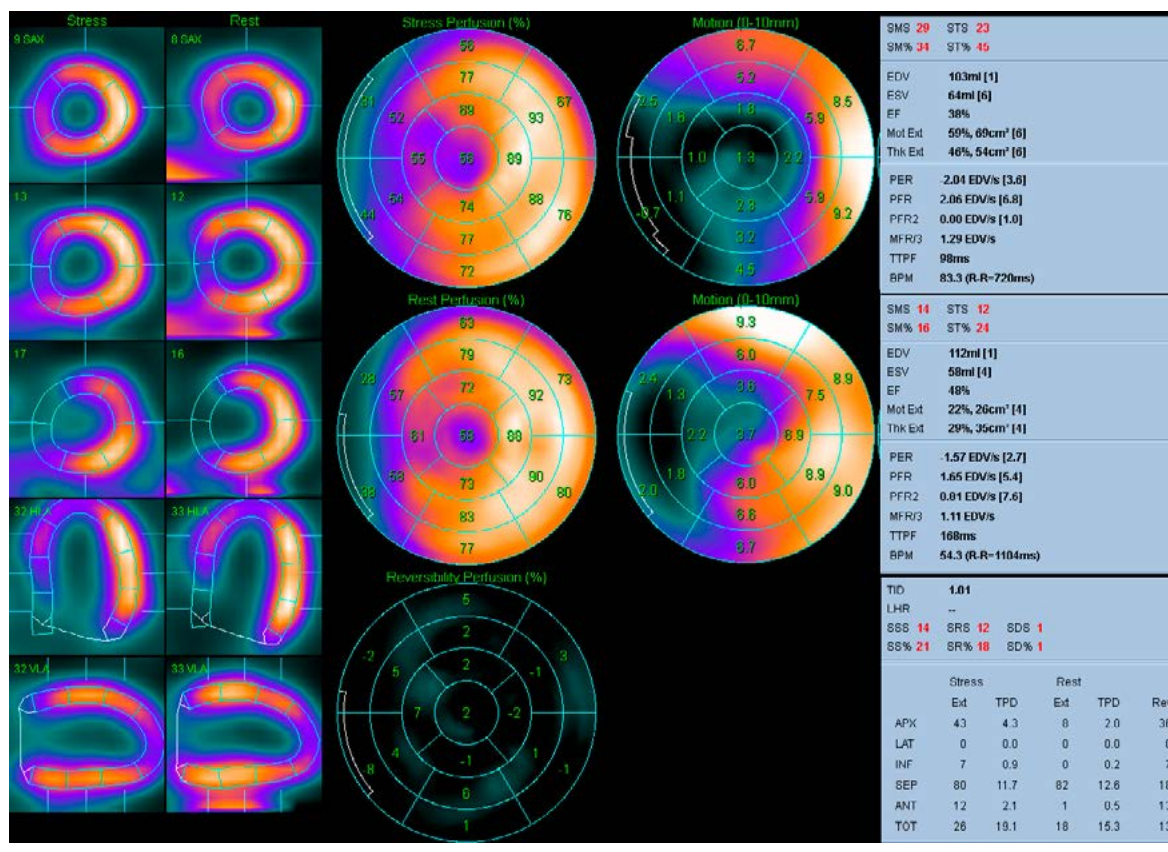


Рис. 273. Результаты перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентки Т. с полной БЛНПП, АГ и атипичными симптомами в грудной клетке. Нагрузочная проба отрицательная, 100Вт. В покое – нарушения перфузии по МЖП, SRS=12, гипоакинез по МЖП с нарушением систолического утолщения, ФВ 48% при ЧСС 54/мин. После нагрузки – дальнейшее ухудшение перфузии в среднем сегменте МЖП, SSS=15, SDS=3, усугубление нарушений сократимости, ФВ 38% на фоне ЧСС 83/мин. По данным КАГ – интактные КА.

### 7.6.2 Нейротропная скintiграфия при фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является вариантом наджелудочковой тахикардии с некоординированной активацией предсердий и, как следствие, их неэффективным сокращением. Распространенность ФП составляет 3% среди населения старше 20 лет, значительно увеличиваясь с возрастом. ФП связана с повышенным риском развития инсульта (в пять раз), сердечной недостаточности (в три раза) и деменции (в два раза). Эта аритмия является независимым фактором повышенного (почти в 2 раза) риска смерти от всех причин, особенно ВСС, сердечной недостаточности или инсульта [743].

ФП возникает при структурных и/или электрофизиологических нарушениях миокарда предсердий, обуславливающих возникновение патологических импульсов и их распространение. Наиболее частым источником такой эктопической активности являются легочные вены, основным методом лечения является изоляция устьев легочных вен катетерными методами радиочастотной абляции (РЧА) или баллонной криоабляции.

Сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ традиционно проводится у пациентов с ФП для оценки прогноза у пациентов с пароксизмальной формой ФП, для оценки прогноза эффективности катетерной абляции и оценки денервации/реиннервации после этой процедуры [737]. У пациентов с пароксизмальной ФП и без структурного поражения сердца нарушения глобальной симпатической активности (СА) в виде снижения параметра  $\text{H}/\text{M}_d$  являются предиктором повышенного 5-летнего риска ССО. Таким образом, сцин-

тиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у этих пациентов является одним из способов стратификации клинического риска любых ССО [744]. В группе пациентов с впервые возникшими пароксизмами тот же критерий являлся предиктором развития постоянной формы ФП в течение 4 последующих лет. Таким образом сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ позволяет также прогнозировать усугубление течения ФП [745]. Предполагается, что более широкое распространение данной методики позволило бы оптимизировать отбор пациентов для аблации [746]. Кроме того, имеются данные о том, что ускоренное вымывание  $^{123}\text{I}$ -МИБГ из миокарда у пациентов при исследовании через 5-7 дней после аблации является независимым предиктором рецидива ФП в течение 14 месяцев после процедуры [747]. Эти результаты показывают, что гиперсимпатикотония (повышенная функция СНС), проявляющаяся повышенной выработкой катехоламинов и ускоренным вымыванием  $^{123}\text{I}$ -МИБГ является одним из механизмов рецидивов ФП и ее оценка с помощью сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ позволяет оценить прогноз пациента после аблации [747].

С другой стороны, сама по себе аблация, направленная на денервацию ЛП, вызывает и частичную денервацию ЛЖ (снижение плотности симпатических окончаний), которая определяется при сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ как снижение параметра Н/М и сохраняется по меньшей мере 3-4 месяца [748, 749]. Частичная денервация ЛЖ обусловлена тем, что в сердце имеются собственные автономные ганглионарные сплетения, куда поступают импульсы от центральной автономной нервной системы. Обычно выделяют семь ганглионарных сплетений, расположенными в эпикардальных прослойках жировой ткани ЛП и связке Маршалла, в том числе четыре – вокруг легочных вен. При этом симпатические постганглионарные аксоны из этих предсердных сплетений распространяются ко всем областям сердца. Таким образом, с помощью сцинтиграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ удастся обнаружить влияние аблации устьев легочных вен в области предсердий на симпатическую активность ЛЖ [749]. Также необходимо отметить, что нарушение деятельности этих предсердных ганглионарных сплетений считается еще одной из причин возникновения и поддержания ФП (помимо наличия “триггерных” зон в области легочных вен). Однако полезность аблации непосредственно этих вегетативных ганглиев в качестве начальной или повторной стратегии при пароксизмальной или персистирующей ФП в настоящее время не считается доказанной. Не в последнюю очередь это обусловлено отсутствием достоверного метода их локализации. Обычно для этого используют высокочастотную стимуляцию предполагаемых областей местонахождения ганглиев, что в случае успеха вызывает их типичную вагусную реакцию, проявляющуюся АВ-блокадой. Однако этот метод имеет недостаточную точность, инвазивен и небезопасен [750]. В последние годы благодаря появлению однофотонных томографов на базе CZT-детекторов топическая локализация ганглиев ВНС стала возможна с помощью сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, выполненной в режиме ОЭКТ высокого разрешения с анатомическим контролем по данным КТ [751, 752]. Развитие этого подхода в ближайшие годы может привести к увеличению эффективности прицельной аблации предсердных ганглиев и пересмотру роли этого вмешательства у пациентов с ФП.

### 7.6.3 Радионуклидные методы в оценке прогноза и профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма при ХСН

В текущих рекомендациях ESC показатель ФВ ЛЖ указывается в качестве ключевого количественного параметра для стратификации риска ВСС и планировании тактики ведения пациента [738]. В частности, у пациентов с выраженным нарушением систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ ) имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) позволяет достоверно увеличить выживаемость. Проблема заключается в том,

что среди всех случаев ВСС, до 70% приходится на пациентов с ФВ >35%, и многим из них согласно соответствующим рекомендациям имплантация ИКД не показана [753].

Эта ситуация заставляет искать более достоверные предикторы ВСС с использованием диагностических методов, позволяющих визуализировать ранние нарушения физиологических процессов (триггеры), которые способны привести к развитию приступа некупированной фибрилляции желудочков и ВСС. Известно, что наиболее высокому риску ВСС подвержены пациенты с ИБС и различными видами кардиомиопатий (дилатационной, гипертрофической, воспалительными, аритмогенной дисплазией правого желудочка) [754].

Несмотря на патогенетические различия всего спектра кардиологических заболеваний, ведущих к ВСС, все их объединяет появление на определенном этапе морфологических повреждений миокарда, которые могут быть стабильными (ПИКС, фиброз) или преходящими (ишемия), очаговыми или диффузными. К примеру, по периметру рубцовых и фиброзных участков миокарда формируются зоны гетерогенного электрофизиологического ответа и аберрантной проводимости, которые к тому же усугубляются на фоне преходящей ишемии и нарушений симпатической иннервации миокарда [755]. Оценка состояния всех этих морфофункциональных процессов (сократимости, перфузии, склерозирования, ишемии, гибернации, иннервации), параллельное или последовательное ухудшение которых и ведет впоследствии к жизнеугрожающим желудочковым аритмиям и является основной целью диагностической визуализации с помощью радионуклидных методов [14]. Помимо своей ключевой возможности – визуализации клеточных и молекулярных процессов *in vivo*, методы радионуклидной кардиологии, что особенно важно, характеризуются высокой степенью воспроизводимости, позволяющей наиболее объективно сопоставлять и оценивать изменения состояния указанных процессов в динамике [12].

**Оценка сократительной функции миокарда.** В настоящее время в рутинной практике основные параметры сократимости миокарда наиболее часто получают с помощью ЭхоКГ. Однако долгое время именно радионуклидная вентрикулография с мечеными эритроцитами была золотым стандартом среди неинвазивных методов в оценке нарушений локальной и глобальной сократимости обоих желудочков. Современный метод радионуклидной томовентрикулографии (РРТВГ), синхронизированной с ЭКГ, позволяет получить исчерпывающую информацию о ФВ, локальной сократимости, объемных, скоростных и временных показателях левого и правого желудочков, включая точный анализ параметров их диастолической функции, а также построение фазовых полярных карт и гистограмм, которые отражают последовательность сокращения сегментов желудочков [698, 756, 757]. Это позволяет визуализировать участки как внутрижелудочковой, так и межжелудочковой диссинхронии (см. разделы 4.2, 5.4) [758-760]. Фазовое исследование может оказаться полезным при коррекции установки электродов СРТ, исходя из визуализации сегмента ЛЖ с наибольшей задержкой сокращения [144].

В целом более удобным методом оценки сократимости миокарда ЛЖ является синхронизированная с ЭКГ перфузионная ОЭКТ. Преимуществом этого способа является то, что оценка сократимости производится одновременно с основным перфузионным протоколом, не увеличивая общее время исследования [101]. При этом получаемые данные о сократимости ЛЖ оказываются достаточно точными и воспроизводимыми для стратификации риска ВСС и определении показаний к установке ИКД [738, 761].

В целом, оценка сократительной функции миокарда, как правило, не составляет большого труда для всех современных видов функциональной лучевой диагностики. В то же время в визуализации более тонких морфофункциональных повреждений миокарда возможности методов ядерной кардиологии являются уникальными.

**Оценка клеточной перфузии миокарда.** Радионуклидные перфузионные исследования миокарда с помощью однофотонной (ОЭКТ) и позитронной (ПЭТ) эмиссионной томографии, позволяют выявлять стабильные (ПИКС, фиброз) и преходящие (ишемия) нарушения перфузии миокарда [447]. Ключевым преимуществом этих методик является выявление нарушений именно клеточной перфузии, поскольку все радиофармпрепараты для ОЭКТ и ПЭТ, используемые при этих исследованиях –  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ,  $^{99m}\text{Tc}$ -тетрофосмин,  $^{13}\text{N}$ -аммоний,  $^{82}\text{Rb}$ -хлорид,  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz, проникают через мембрану неповрежденных кардиомиоцитов [101, 762].

Рубцовые изменения миокарда являются мощным субстратом аритмогенеза [760]. Процессы, протекающие в ткани миокарда после инфаркта, приводят к образованию гетерогенных структур с нарушенной деполяризацией и реполяризацией, автономной дисфункцией [686]. Прилежащие к рубцовым зонам области ишемизированного, но жизнеспособного миокарда являются субстратом реципрокной желудочковой тахикардии [763]. Несмотря на то, что МРТ имеет более высокую разрешающую способность, позволяющую визуализировать более мелкие, субэндокардиальные участки ПИКС, метод перфузионной ОЭКТ также является достаточно чувствительным в определении клинически значимых рубцовых зон, в том числе в контексте оценки риска ССО у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [764].

Выявление преходящей ишемии миокарда важно в связи с тем, что она является самостоятельным фактором аритмогенеза. Кроме того, наличие ишемии является объективным показателем при решении вопроса о выполнении коронарной реваскуляризации, которая в этих случаях снижает риск ВСС [131, 765]. При этом основным параметром, позволяющим предсказать повышенный риск ВСС, оказался Summed Stress Score (SSS) – показатель, отражающий суммарную тяжесть стабильных и преходящих нарушений перфузии [766]. Известно, что перфузионная ПЭТ миокарда имеет более высокую точность в выявлении ИБС, чем ОЭКТ. Согласно недавним мультицентровым исследованиям, абнормальные результаты перфузионной ПЭТ сопряжены с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности [118]. Важнейшей возможностью ПЭТ и динамической ОЭКТ является точное и воспроизводимое измерение абсолютного миокардиального кровотока (МВФ) [767, 768]. Показано, что у пациентов с ишемической кардиомиопатией снижение резерва миокардиального кровотока сопряжено с повышенной вероятностью желудочковых аритмий по данным электрофизиологических методов [769]. Таким образом, имеется связь между миокардиальным резервом и электрической стабильностью миокарда, что обуславливает целесообразность использования перфузионной ПЭТ для стратификации риска ВСС.

**Оценка жизнеспособности миокарда.** Важнейшую роль в определении тактики лечения пациента с высоким риском ВСС является оценка жизнеспособности миокарда при его хронической или острой ишемии, то есть выявление зон гибернированного или станированного миокарда, который в результате успешного вмешательства может восстановить не только свою функцию, но и электрическую стабильность [132, 447, 507]. Как правило, такие жизнеспособные участки миокарда характеризуются нарушением клеточной перфузии (по данным перфузионной ОЭКТ или ПЭТ) при сохранном метаболизме глюкозы по данным ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой (см. раздел 4.1, 4.4, рис. 67). Согласно результатам исследования PARR-2 (Positron Emission Tomography and Recovery Following Revascularization), терапевтическая стратегия, основанная на оценке жизнеспособности миокарда с помощью ПЭТ, приводит к достоверному улучшению прогноза ССО у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [770-773]. Несмотря на то, что ПЭТ является основным



методом выявления жизнеспособного миокарда, наличие большого числа пациентов, у которых стоит этот клинический вопрос, требует поиска более доступного метода, который бы мог дать на него ответ [774]. Таким методом вполне может стать перфузионная ОЭКТ с ЭКГ-синхронизацией, поскольку при таком протоколе исследования она также выявляет участки жизнеспособного миокарда, которые могут и должны стать объектом терапевтического или интервенционного вмешательства [129]. Здесь необходимо уточнить, что критерии жизнеспособности миокарда по данным ОЭКТ отличаются от таковых при ПЭТ, что может привести к ошибкам интерпретации результатов исследования. Так, результатом одного из этапов крупного исследования STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) стало отсутствие связи между наличием жизнеспособного миокарда и улучшением прогноза у пациентов. Однако в этом исследовании оценка жизнеспособности миокарда производилась не методом ПЭТ, а с помощью ОЭКТ или ЭхоКГ с добутамином и не включала анализ преходящих нарушений сократимости, в то время как в других исследованиях термин “жизнеспособности” применялся только к гипокинетическим сегментам ЛЖ, а контингент пациентов был более тяжелым [775]. В целом, определение тяжести ишемии, гибернации и рубцового поражения является важным при ведении пациентов с желудочковыми аритмиями и высоким риском ВСС [738]. Это связано с тем, что и преходящая ишемия, и гибернация – это обратимые процессы и их диагностика и динамика изменений на фоне терапии может быть с высокой точностью оценена с помощью ОЭКТ или ПЭТ. Даже в тех случаях, когда реваскуляризация невозможна, оценка этих процессов является важной в контексте первичной профилактики ВСС.

**Оценка симпатической активности миокарда.** Еще более ранним процессом, ведущим к жизнеугрожающим аритмиям, является нарушение симпатической иннервации миокарда [776]. Ядерная кардиология располагает неинвазивными методами визуализации плотности интактных адренергических терминалей в миокарде, с помощью меченных радионуклидами аналогов норадреналина. Для сцинтиграфии и ОЭКТ используется мета-йод-бензилгуанидин, меченный йодом-123 ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ). Основным критерием нарушения общей симпатической активности (СА) миокарда является снижение соотношения накопления данного радиофармпрепарата (РФП) в сердце и средостении (Н/М) на планарных сцинтиграммах. Нарушения локальной СА проявляются локальными дефектами накопления МИБГ в миокарде, отражающими зоны денервации (рис. 257) [369, 688]. Визуализация указанных сцинтиграфических маркеров является строгим предиктором повышенного риска ВСС у различных категорий пациентов даже при нормальной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ [777, 778]. Показана взаимосвязь между тяжестью локальных дефектов накопления МИБГ и частотой возникновения ЖТ по данным электрофизиологических исследований [231, 367, 779]. Наиболее крупным исследованием прогностической ценности сцинтиграфии с МИБГ является ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure). Оно включало 961 пациента с ХСН II и III класса NYHA (New-York Heart Association) и ФВ ЛЖ <35%. Двухлетняя смертность от ССО у пациентов с Н/М <1.60 составила 11.2%, против 1.8% в группе пациентов с Н/М  $\geq$ 1.60, аналогичные различия наблюдались для риска развития аритмий [355, 356, 780]. Эти результаты были дополнительно подтверждены последующим этапом исследования ADMIRE-HFX (Extended ADMIRE-HF) [781]. В 2019 г. были опубликованы данные пятилетнего наблюдения за этой же группой пациентов – общая смертность составила 38.4% против 20.9%, в том числе сердечно-сосудистая смертность – 16.8% против 4.5% (р <0.05) [782].

Аналогичные результаты были получены в последующих исследованиях со схожим дизайном, но в группе пациентов, которым уже планировалась установка ИКД, что позволило предсказать вероятность отсутствия ответа на ИКД-терапию [783]. В другом исследовании изучалась возможность сцинтиграфии с МИБГ в выявлении среди пациентов с ХСН и сниженной ФВ группы небольшого риска ВСС [784]. Сочетание высоких значений Н/М и низкой скорости вымывания МИБГ (WR) имело высокую прогностическую ценность для выявления пациентов с низким риском ВСС. Эти результаты оказались схожими и для пациентов с нормальной или умеренно сниженной ФВ [785]. В целом, сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ доказала свою значимость в отборе пациентов, у которых ИКД будет иметь положительный эффект в плане уменьшения риска желудочковых аритмий и ВСС, а также тех, у которых СРТ приведет к улучшению функции ЛЖ [786].

Для ПЭТ разработано множество РФП с аналогичным МИБГ механизмом действия:  $^{11}\text{C}$ -гидроксиэфедрин (НED),  $^{18}\text{F}$ -фтордофамин,  $^{18}\text{F}$ -фторметараминол. Среди них наиболее изученным является  $^{11}\text{C}$ -НED, механизм его захвата и задержки в миокарде схож с таковым у МИБГ, но с более высокой селективностью и лучшим соотношением “сигнал-шум”. В исследовании PAREPET (Prediction of arrhythmic events with positron emission tomography), 204 пациентам с ФВ ЛЖ < 35%, которым для первичной профилактики ВСС рассматривалась установка ИКД, была выполнена оценка жизнеспособности миокарда методом ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и нейротропная ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -НED с количественной оценкой объема миокарда с нарушенной СА [787]. Объем денервации оказался достоверным предиктором ВСС и имел прямую корреляцию с частотой ВСС независимо от уровня жизнеспособности миокарда в этих зонах.

Таким образом, оценка наличия и распространенности как глобальных, так и локальных нарушений СА с помощью нейротропных радионуклидных методов должна по мере возможности проводиться пациентам, у которых рассматривается возможность установки ИКД. Накопленные к настоящему моменту клинические данные указывают на то, что нарушения симпатической иннервации миокарда могут иметь едва ли не большее прогностическое значение, чем снижение ФВ ЛЖ, по той причине, что риск ВСС возрастает у пациентов с абнормальными результатами нейротропной ОЭКТ или ПЭТ даже у пациентов без выраженного снижения ФВ. В настоящее время этот тезис не нашел отражения в рекомендациях по ведению пациентов с ХСН и первичной профилактике жизнеугрожающих аритмий и ВСС, однако есть основания предполагать, что он будет отмечен в будущих изданиях.

### 7.7 Легочная гипертензия

Легочная гипертензия (ЛГ) – гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА) > 20 мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца [788]. ЛГ встречается при самых разнообразных заболеваниях и состояниях и крайне редко является самостоятельным заболеванием, например, таким, как идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛГ или ИЛАГ). Современная классификация легочных гипертензий ESC/ERS выделяет 5 основных групп, объединенных общностью клинических, гемодинамических, патоморфологических характеристик и подходов к лечению (табл. 28).

Табл. 28. Классификация легочной гипертензии.

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Группа I: Легочная артериальная гипертензия</b></p> <p>1.1 Идиопатическая ЛАГ</p> <p>1.2 Наследственная ЛАГ</p> <p>    1.2.1. Мутации гена BMPR2</p> <p>    1.2.2. Мутации генов ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK</p> <p>1.3 Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами</p> <p>1.4. Ассоциированная с:</p> <p>    1.4.1 Системными заболеваниями соединительной ткани</p> <p>    1.4.2. ВИЧ-инфекцией</p> <p>    1.4.3. Портальной гипертензией</p> <p>    1.4.4. Врожденными пороками сердца</p> <p>    1.4.5. Шистосомозом</p> <p>1.5. ЛАГ с длительным ответом на БКК</p> <p>1.6. ЛАГ с явными чертами веноокклюзионной болезни/ гемангиоматоза легочных капилляров</p> <p>1.7. Персистирующая ЛГ новорожденных</p> | <p><b>Группа II. Легочная гипертензия, связанная с патологией левых камер сердца:</b></p> <p>2.1. ЛГ вследствие СН с низкой ФВ</p> <p>2.2. ЛГ вследствие СН с сохраненной ФВ</p> <p>2.3. Клапанная патология</p> <p>2.4. Врожденная/приобретенная сердечно-сосудистая патология, приводящая к посткапиллярной ЛГ</p> <p><b>Группа III. Легочная гипертензия, связанная с патологией легких и/или гипоксией:</b></p> <p>3.1. ХОБЛ</p> <p>3.2. Рестриктивные заболевания легких</p> <p>3.3. Другие заболевания легких с рестриктивно-обструктивным паттерном</p> <p>3.4. Гипоксия без заболеваний легких</p> <p>3.5. Аномалии развития легких</p> <p><b>Группа IV. ЛГ из-за обструкции легочной артерии</b></p> <p>4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ</p> <p>4.2. Другие причины обструкции легочной артерии</p> <p><b>Группа V. Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами заболевания:</b></p> <p>5.1. Гематологические заболевания</p> <p>5.2. Системные и метаболические нарушения</p> <p>5.3. Другие</p> <p>5.4. Сложные врожденные пороки сердца</p> |
|---|---|

Современные методы радионуклидной диагностики играют важную роль в алгоритмах обследования пациентов с легочной гипертензией различной этиологии. Наиболее часто используемым радионуклидным методом при ЛГ является перфузионная и вентиляционная сцинтиграфия легких (“V/Q scan”). С их помощью оценивают легочную перфузию и вентиляцию, проходимость мелких бронхиол, функцию мукоцилиарного аппарата и альвеолярно-капиллярных мембран, их применяют преимущественно для исключения ТЭЛА и ХТЭЛГ (см. раздел 4.7.1). При выполнении перфузионного исследования любое нарушение капиллярного кровотока сопровождается изменением соотношений накопления РФП по полям и отделам легких, а также появлением визуальных дефектов перфузии [789].

Другим общим проявлением для всех групп ЛГ является развитие правожелудочковой сердечной недостаточности, ассоциированной с преждевременной гибелью пациентов. По этой причине ЛГ расценивается в том числе и как сердечно-сосудистое заболевание, в частности, пациенты с ИЛГ наблюдаются и госпитализируются в специализированных кардиологических отделениях. Кроме того, одной из клинических задач у этой категории больных является исключение сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС), которая может развиваться на фоне нарастания несоответствия между доставкой и потребностью в кислороде гипертрофированного миокарда ПЖ [790]. Учитывая тесную причинно-следственную связь ЛГ с состоянием сердца, особенно его правых отделов, а также с такими патологическими состояниями, как врожденные пороки сердца и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), особую важность приобретает комплексное радионуклидное обследование с оценкой клеточной перфузии и сократимости миокарда [791].

Как уже упоминалось выше, у пациентов с ЛГ перфузионная ОЭКТ позволяет визуализировать ПЖ вследствие его гипертрофии (см. разделы 5.1.4.3, 5.1.5.1). Это дает возможность выявления стабильных и преходящих (стресс-индуцированных) дефектов перфузии ПЖ, а также степени его дилатации аналогично тому, как это в

рутинной практике выполняется для ЛЖ [792]. При выполнении методики ОЭКТ, синхронизированной с ЭКГ, возможна оценка сократительной способности ПЖ, с измерением того же набора параметров, что и при радионуклидной вентрикулографии, традиционно используемой при этой патологии (см. раздел 5.1.4.8) [793]. Ниже приводятся характерные структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов с ЛГ, визуализируемые при помощи радионуклидных методов исследования. Наиболее тяжелые нарушения наблюдались нами у пациентов с ИЛГ (см. раздел 7.7.2), однако необходимо подчеркнуть, что основным фактором прогрессирования правожелудочковой недостаточности является высокое ДЛА независимо от причины его повышения.

**Гипертрофия и дилатация ПЖ.** При визуальном анализе перфузионных томосцинтиграмм у всех пациентов с ЛГ отмечается патологическая визуализация ПЖ, что указывает на его гипертрофию. В наиболее тяжелых случаях может визуализироваться и правое предсердие (рис. 274Б). Дилатация правых отделов сердца в совокупности с расширением легочных артерий приводит к деформации всего средостения (рис. 274). Патологическое увеличение накопления РФП в ПЖ пропорционально степени его дилатации, и в то же время – пропорционально среднему давлению в легочной артерии (СДЛА), причем независимо от причины его повышения (рис. 275). Объем полости ПЖ в тяжелых случаях может превышать 250 мл (рис. 276).

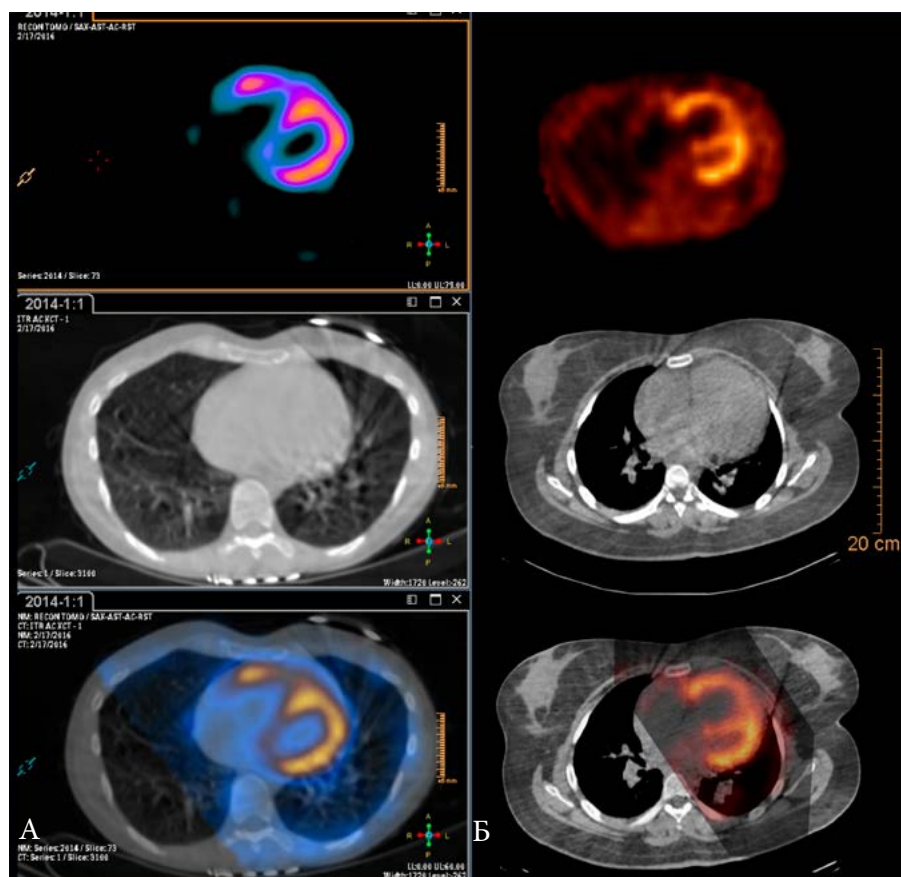


Рис. 274. Варианты перфузионной ОЭКТ/КТ у пациентов с ЛГ. А. ИЛГ, СДЛА 65 мм рт. ст. Б. ИЛГ, СДЛА 120 мм рт. ст.



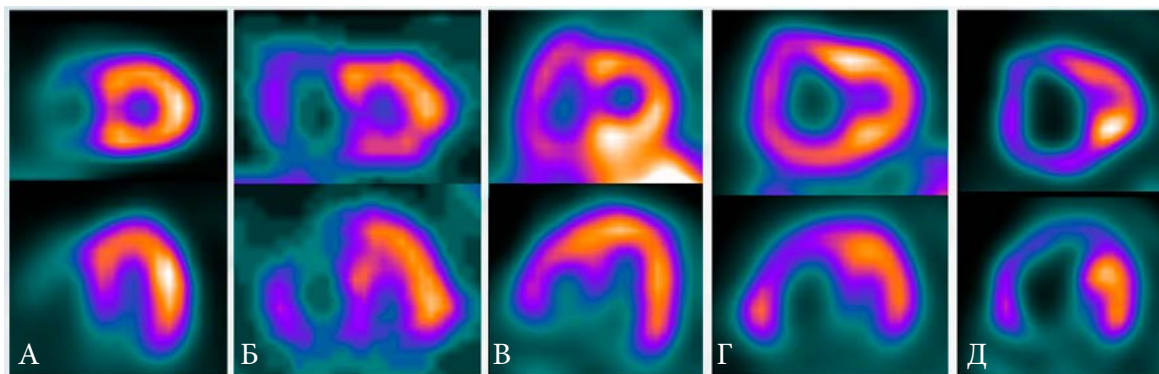


Рис. 275. Варианты перфузии ЛЖ и ПЖ у пациентов с различными причинами ЛГ. А. Норма (СДЛА=25 мм рт. ст.). Б. ВПС (дефект МЖП), СДЛА=46 мм рт. ст. В. ХТЭЛГ, СДЛА=70 мм рт. ст. Г. ИЛГ, СДЛА=95 мм рт. ст. Д. ИЛГ, СДЛА=125 мм рт. ст.

Как следует из рис. 275, скintiграфическим маркером гипертрофии ПЖ при ЛГ может быть отношение включения РФП в ПЖ и ЛЖ (RV/LV). Для стандартизации данной методики необходимо автоматизировать обведение контуров ЛЖ и ПЖ, например, с помощью программы AutoQuant в ручном или полуавтоматическом режиме (см. раздел 5.1.4.3). Так, у пациентов с ИЛГ отношение RV/LV (т.е. относительное накопление РФП в ПЖ) в среднем в 2 раза выше, чем в норме [794].

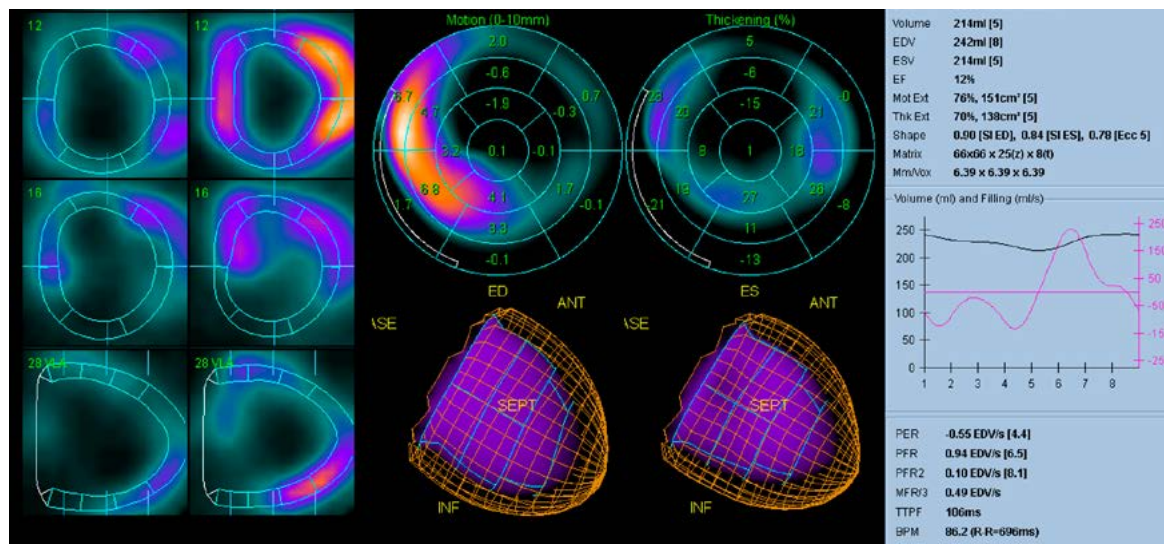


Рис. 276. Данные перфузионной С-ОЭКТ миокарда у пациентки с ИЛГ. Резкая дилатация ПЖ: КДО 242 мл, КСО 214 мл, ФВ 12%.

**Нарушения сократимости ПЖ и парадоксальное движение МЖП.** Перерастяжение ПЖ приводит к нарушению его геометрии и резкому снижению эффективности сокращения (рис. 277). Смещение левого желудочка увеличенным ПЖ приводит к характерной “D-образной” форме ЛЖ и парадоксальному движению МЖП, хорошо видимому как при ЭхоКГ и РРТВГ, так и при перфузионной С-ОЭКТ (рис. 278) [793].

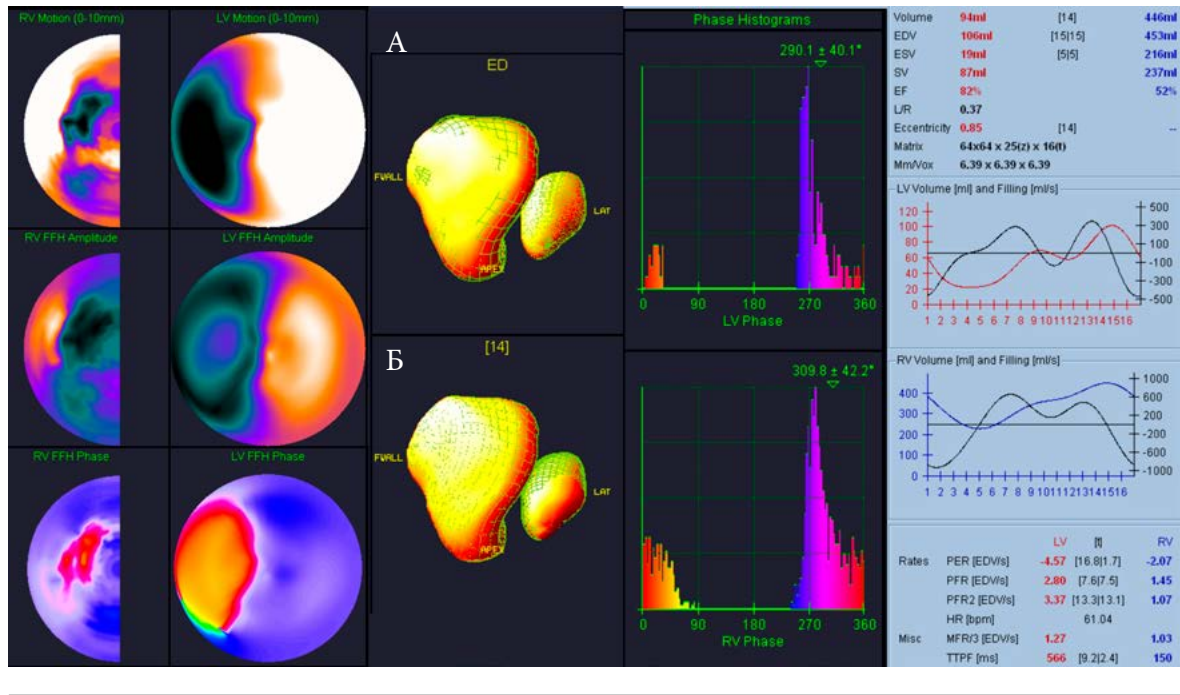


Рис. 277. Данные ПРТВГ у пациентки с выраженной легочной гипертензией вследствие ИЛГ. На полярных картах сократимости (А) визуализируется акинез и парадоксальное движение МЖП. В 3D-режиме (Б) демонстрируется геометрия желудочков сердца: дилатация и деформация ПЖ, компрессия ЛЖ. На фазовых изображениях визуализируется диссинхрония ЛЖ и ПЖ.

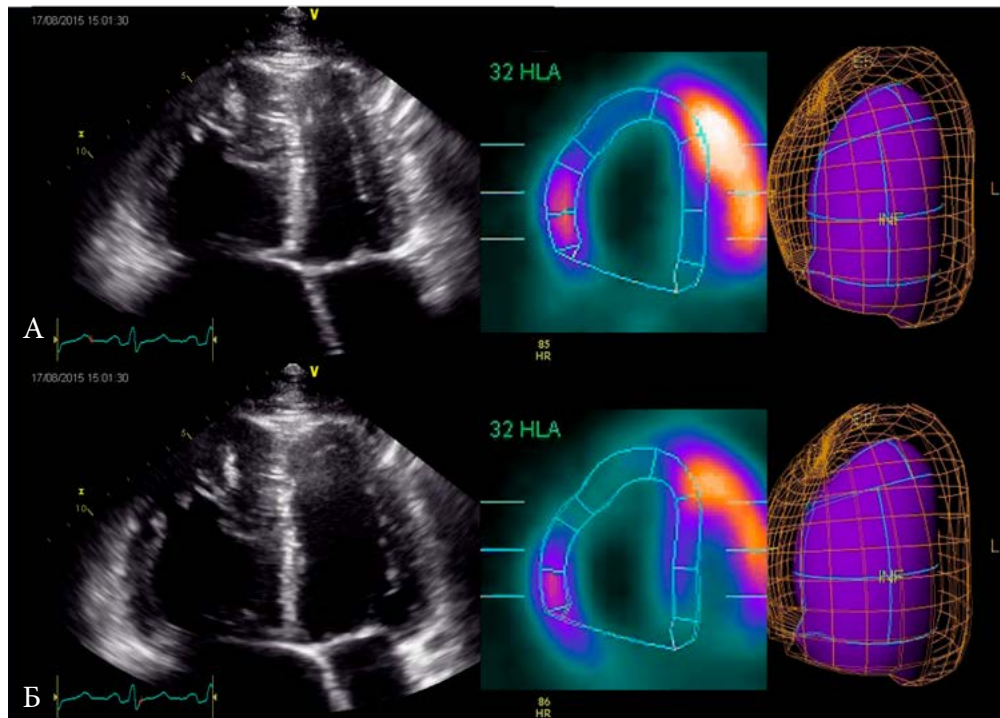


Рис. 278. Парадоксальное движение МЖП у пациентов с ЛГ. А. Систола. Б. Диастола. На всем протяжении сердечного цикла МЖП колеблется без эффективного сокращения.



**Нарушения перфузии ЛЖ и ПЖ, компрессия МЖП.** У пациентов с ЛГ различной этиологии имеются характерные нарушения перфузии миокарда, локализованные в базальных сегментах МЖП и вероятно обусловленные компрессией левого желудочка дилатированным правым. В некоторых случаях зона гипоперфузии распространяется на средние отделы МЖП, имитируя очагово-рубцовое или фиброзное повреждение (рис. 279). На нагрузочных изображениях иногда отмечается распространение зоны снижения перфузии на средний и прилежащий к верхушке сегмент МЖП (рис. 280А). В исследованной нами группе пациентов с ИЛГ нередко отмечалось преходящее ухудшение перфузии другой локализации (чаще передней), подозрительное в плане преходящей ишемии миокарда (рис. 280Б-Г), в том числе по типу описанного нами ранее характерного паттерна вазоспазма (рис. 280Г, 237А). Однако по данным КАГ у этих пациентов значимого атеросклеротического поражения КА не выявляется (что закономерно, учитывая их молодой возраст).

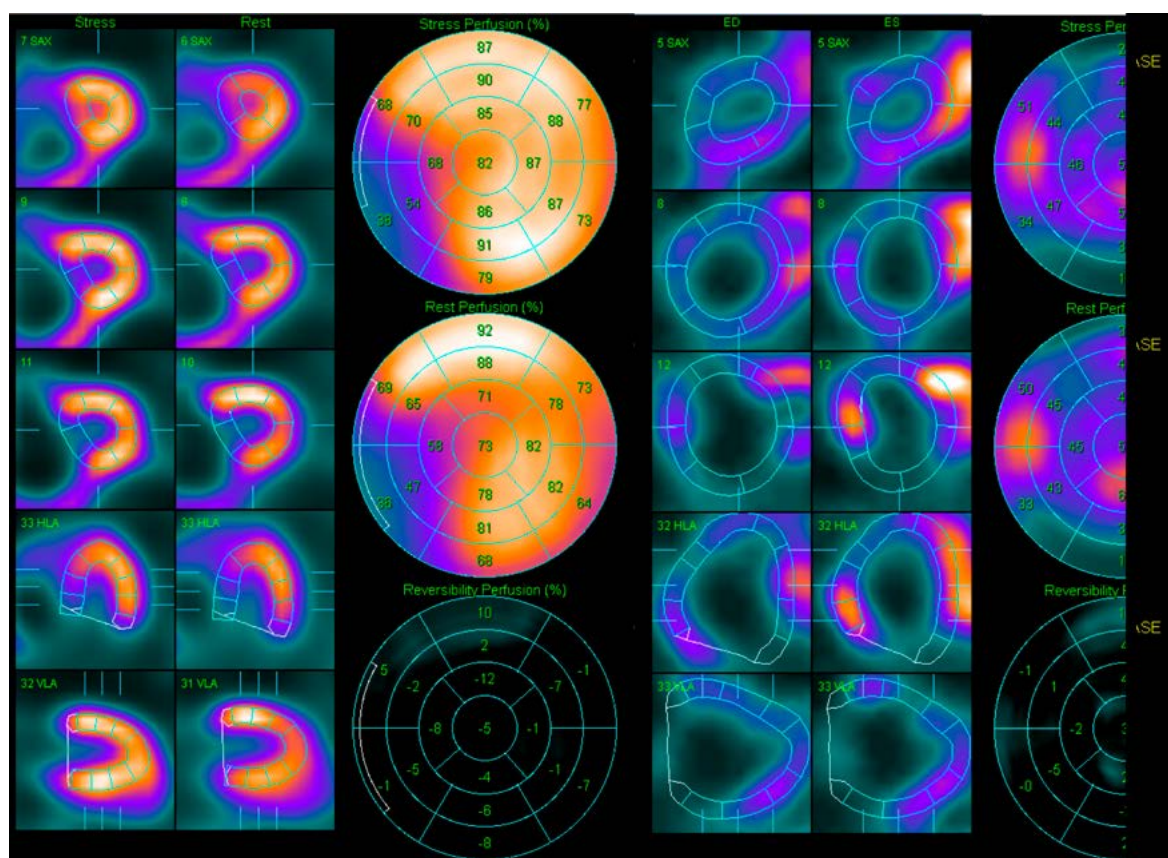


Рис. 279. Полярные карты перфузии ЛЖ и ПЖ у пациентки с ИЛГ 54 лет. ЛЖ скомпрессирован, отмечается зона снижения перфузии в перегородочной стенке (базальный и средний сегмент, SSS = 10). Перфузия ПЖ неравномерна. КДО ЛЖ = 33 мл, ФВ ЛЖ = 70%. ПЖ резко увеличен, КДО ПЖ = 186 мл, КСО ПЖ = 162 мл, ФВ ПЖ = 12%. L/H = 0.37.

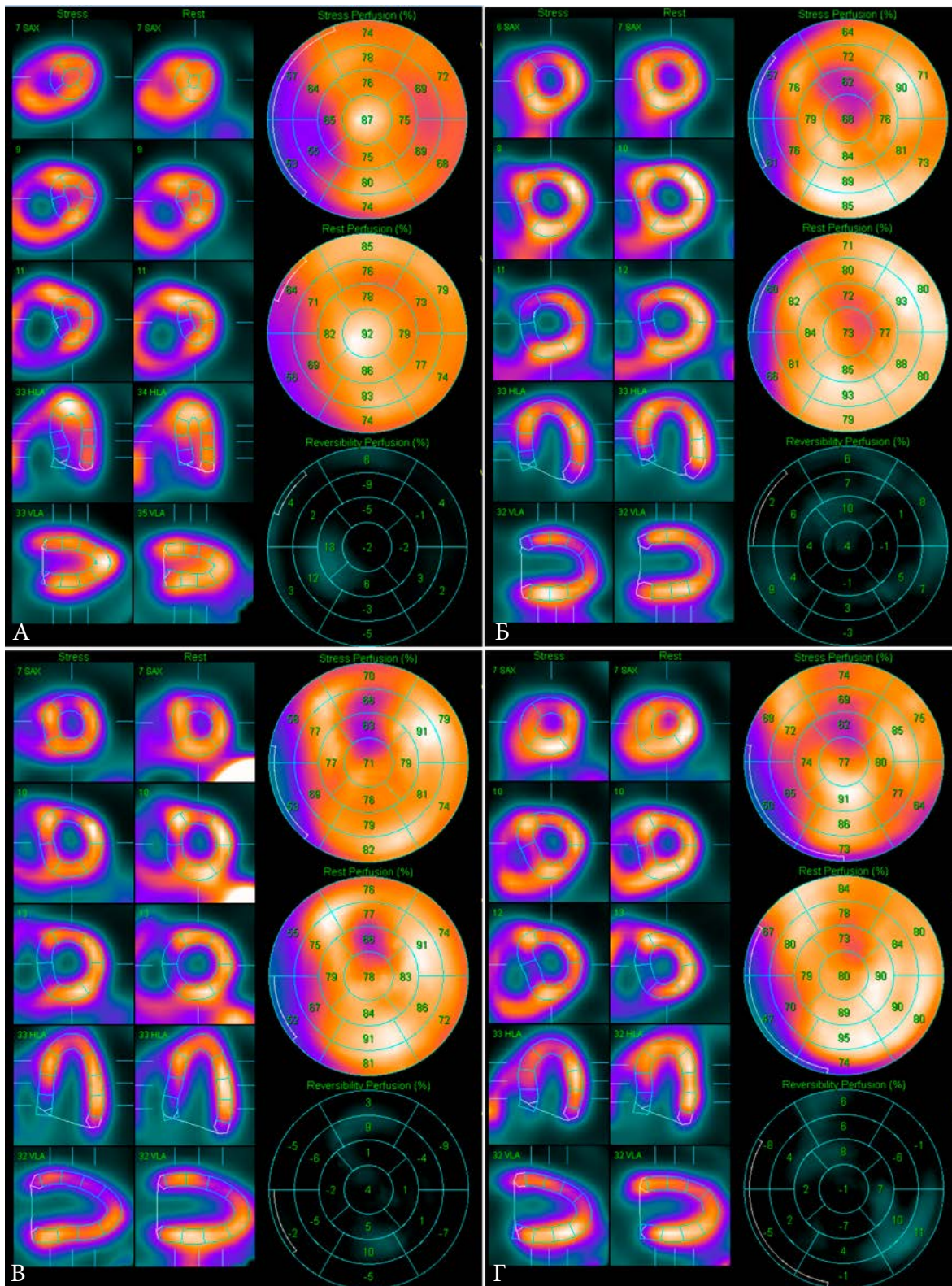


Рис. 280. Варианты переходящей ишемии у пациентов с ИЛГ: перегородочной локализации (А), передней локализации (Б), передней локализации перифокально, на фоне имеющегося очагово-рубцового повреждения вследствие ИМ 2 типа (В), мультиочаговой локализации по типу вазоспазма (Г). По данным КАГ во всех случаях выявлены интактные КА.



Механизм появления подобных дефектов перфузии миокарда не до конца изучен [795]. Зарубежными авторами на модели собак было высказано мнение, что компрессия МЖП гипертрофированным и увеличенным ПЖ приводит к существенному снижению кровотока в МЖП [796]. На фоне нагрузочной пробы, с дальнейшим увеличением ДЛА и усугублением нарушением геометрии ПЖ, дефект перфузии по МЖП может усугубляться. Эта ишемия, очевидно, не связана со стенозированием коронарных артерий, однако она также может быть причиной ангинозных симптомов. Такая ишемия, по-видимому, может оказаться устойчивой к классической антиишемической терапии, а ее устранение возможно только при снижении степени компрессии МЖП и обратном ремоделировании миокарда на фоне ЛАГ-специфической терапии. Например, в исследовании Oikawa et al. было продемонстрировано восстановление метаболизма глюкозы по данным ПЭТ в перегородочной зоне на фоне ЛАГ-специфической терапии [797]. Полученные данные позволяют высказать предположение, что эти дефекты перфузии являются обратимыми, и, следовательно, не должны трактоваться как стойкие дефекты вследствие предполагаемых очагов фиброза. Более того, они не должны трактоваться и как «преходящая ишемия миокарда» в классическом значении этого термина, поскольку пациенты с ЛГ, как правило, имеют низкую толерантность к физической нагрузке и не способны выполнить ее на уровне, достаточном для появления преходящей ишемии миокарда, характерной для ИБС.

**Клинический пример 7.7.1 «Выраженная ишемия миокарда у пациентки с легочной гипертензией вследствие компрессии легочным стволом левой коронарной артерии».**

Одной из причин ишемии миокарда по передней стенке у пациентов с ЛГ может быть компрессия ствола ЛКА или проксимального сегмента ПНА расширенным стволом легочной артерии. На рис. 281 приведен пример пациентки 28 лет с высокой ЛАГ (СДЛА 125 мм рт. ст.) вследствие врожденного порока сердца: большой (29 мм) дефект МПП с перекрестным сбросом крови. В результате ЛГ развилось хроническое легочное сердце: гипертрофия и дилатация миокарда правого желудочка, недостаточность трикуспидального клапана 2 степени, недостаточность клапана легочной артерии 2 степени, а также резкое расширение ствола ЛА (42 мм при норме до 20-25 мм). Жалобы соответствовали стенокардии напряжения III ФК: давящие боли в области сердца, возникающие при минимальной физической нагрузке, ходьбе на расстояние до 50 м, подъеме по лестнице на 1 пролет, продолжающиеся до 30-40 минут и купирующиеся самостоятельно в покое. Для верификации преходящей ишемии выполнена перфузионная ОЭКТ в покое и после нагрузочной пробы. Результат нагрузочной пробы: на фоне исходной депрессии ST в V4-V6 на третьей минуте нагрузки возникло косонисходящее и горизонтальное снижение сегмента ST V3-V6, сопровождающееся жалобами на одышку и ощущением жжения в шее с последующим усугублением в период восстановления: косонисходящая депрессия до -3.5 мм. На второй минуте отдыха сохранялись жалобы на боли за грудиной, на ЭКГ регистрируются глубокие отрицательные T в V4-V6 с уменьшением депрессии ST. На 11-12 минуте отдыха боли за грудиной прошли, ST-T вернулся к исходной. Проба положительная, толерантность к физической нагрузке низкая. По данным перфузионной ОЭКТ – характерные для ЛГ нарушения перфузии ЛЖ, достоверная ишемия миокарда передней локализации. По данным КАГ – критический компрессионный стеноз устья ствола ЛКА расширенным стволом легочной артерии. Выполнено стентирование ствола ЛКА. Через 3 дня после ЧКВ по данным ОЭКТ минимальная остаточная преходящая ишемия миокарда на фоне незавершенной нагрузочной пробы (одышка без изменений на ЭКГ) (рис. 281).

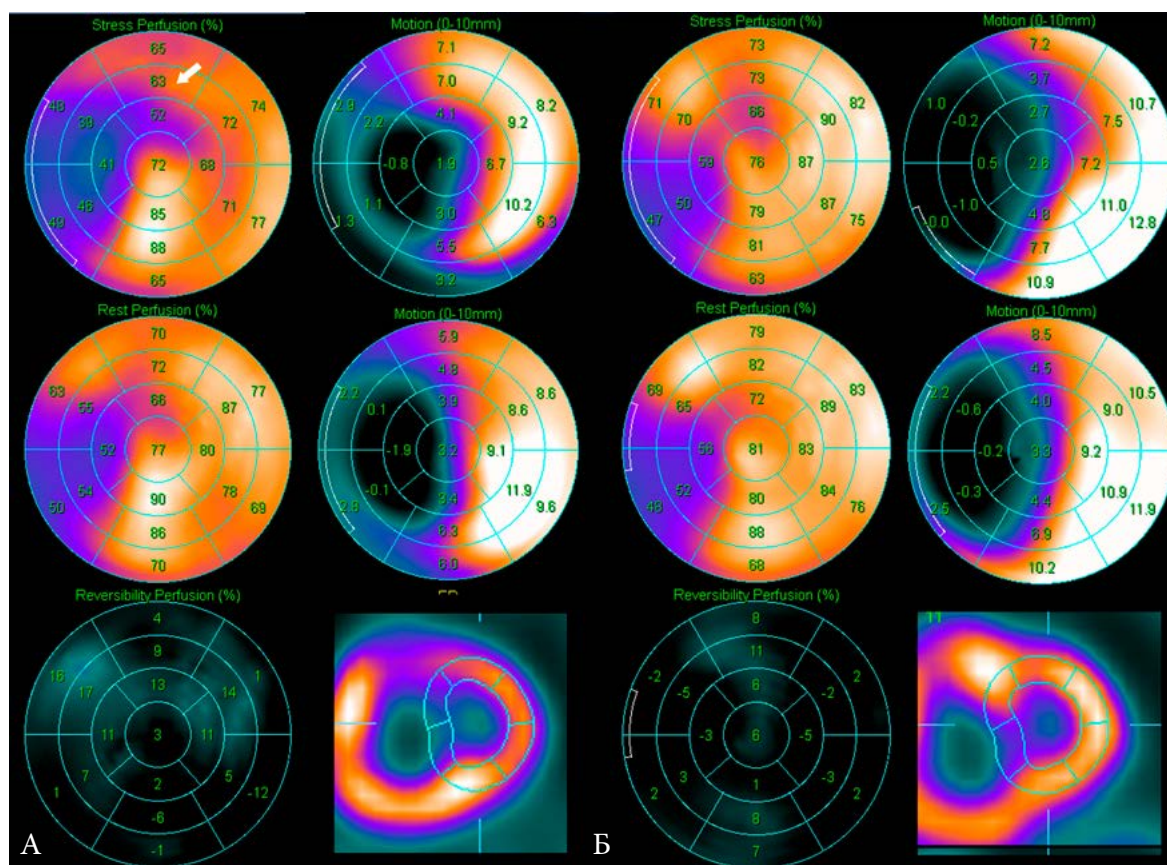


Рис. 281. Данные перфузионной С-ОЭКТ у пациентки С, 28 лет с высокой ЛАГ и компрессией устья ПНА расширенным стволом легочной артерии. А. До ЧКВ: достоверная (>10%) преходящая ишемия передней, передне-перегородочной локализации (стрелка), SRS=8, SSS=17, SDS=9. ФВ в покое 51% при ЧСС 72/мин, после нагрузки 45% при ЧСС 80/мин. Б. После ЧКВ: остаточная (~6-7%) преходящая ишемия той же локализации, SRS=7, SSS=10, SDS=3, ФВ 59% при ЧСС 74/мин.

### Клинический пример 7.7.2 «Острый инфаркт миокарда правого желудочка у пациентки с легочной гипертензией».

Распределение РФП в свободной стенке ПЖ при ЛГ чаще определяется как диффузно неравномерное. По нашим данным, это соответствует микроциркуляторным нарушениям, усугубляющимся по мере дилатации ПЖ. В редких случаях на фоне выраженной ЛГ возможно развитие острого очагового повреждения ПЖ. На рис. 282 приведен пример пациентки 34 лет с ИЛГ (СДЛА 115 мм рт. ст.) и вторичным открытием овального окна МПП (5 мм). Помимо подобранной ЛАГ-специфической терапии, пациентке был назначен дилтиазем, положительно влияющий на спазм сосудистой стенки легочных артерий и уменьшающий легочное сосудистое сопротивление. Планировалось проведение катетеризации правых отделов сердца с острой фармакологической пробой для окончательного исключения врожденного порока сердца, что требовало постепенной деэскалации терапии дилтиаземом. Однако на этом фоне возник эпизод болей в грудной клетке, на ЭКГ – элевация ST в V1-V2 до 2.5 мм, глубокие отрицательные T в V1-V3, появление неполной БПНПГ, повышение уровня высокочувствительного тропонина до 15000 пг/мл (N<15). Заподозрено очаговое повреждение миокарда. Для определения причины заболевания проведена КАГ, были выявлены интактные коронарные артерии. На 3 сутки выполнена ОЭКТ/КТ миокарда с <sup>99m</sup>Tc-пирофосфатом, где выявлено острое очаговое повреждение миокарда передней части свободной стенки резко дилатированного ПЖ (предположительно, ОИМ 2 типа, рис. 282А). Состояние

гемодинамики пациентки удалось поддерживать тройной ЛАГ-специфической терапией, антикоагулянтной терапией, возобновлением приема дилтиазема.

На 10 сутки ОИМ была выполнена контрольная перфузионная ОЭКТ/КТ миокарда в покое, по результатам которой констатируется развитие интрамурального ПИКС в зонах накопления пирофосфата 7 дней назад, общей площадью порядка 10% (рис. 282Б).

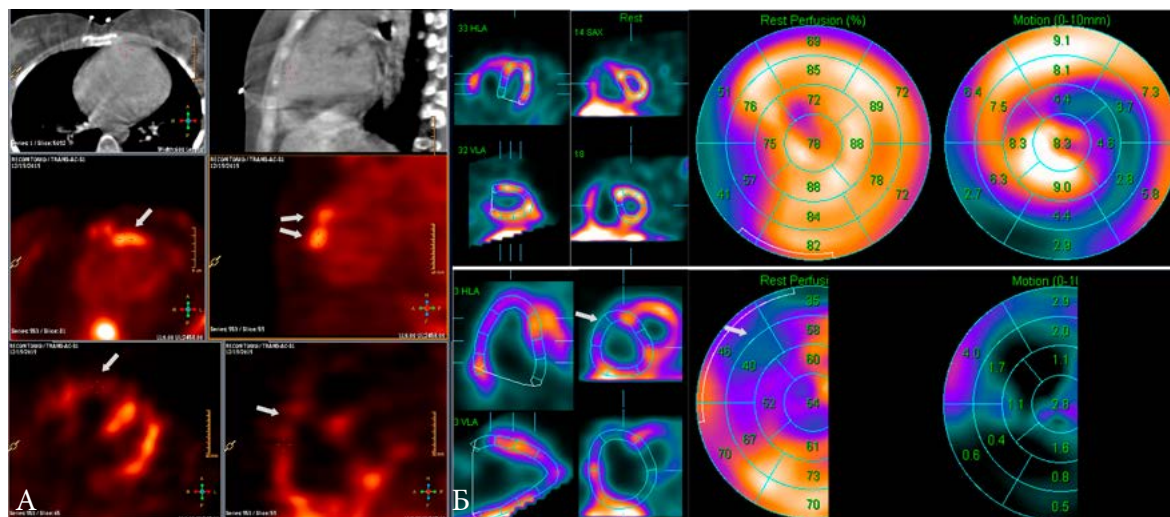


Рис. 282. Данные ОЭКТ/КТ миокарда у пациентки с ИЛГ, осложненной острым очаговым поражением миокарда ПЖ. А. При ОЭКТ/КТ  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом на 3 сутки ОКС визуализируется интенсивное накопление РФП (два очага, стрелки) в свободной стенке ПЖ, возможно, с минимальным переходом на МЖП. Б. При ОЭКТ/КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ на 10 сутки ОИМ визуализируются дефекты перфузии в зонах накопления пирофосфата (стрелки) – интрамуральный ПИКС свободной стенки ПЖ площадью  $\approx 10\%$ . Перфузия ЛЖ сохранна (кроме характерной ишемии МЖП вследствие компрессии дилатированным ПЖ), КДО 61 мл, КСО 25 мл, ФВ 58%. КДО ПЖ 162 мл, КСО ПЖ 138 мл, ФВ 15 %.

### 7.7.1 Тромбоэмболическая легочная гипертензия

По различным данным, у 0.4-6.2% пациентов перенесенная симптомная острая ТЭЛА приводит впоследствии к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [798]. ХТЭЛГ представляет собой прекапиллярную форма ЛГ, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичное ремоделирование микроциркуляторного русла легких, приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности. В современном понимании патогенез ХТЭЛГ выходит за рамки хронической обструкции легочных артерий тромботическими массами (ТЭЛА). Возникновение данного заболевания связывают с нарушением процессов фибринолиза, ангиогенеза, ранним развитием фиброзных изменений и вторичной васкулопатией. ЛГ при этом заболевании может возникать при тромботическом поражении менее 50% артериального русла, что подчеркивает значение нейрогуморальных факторов в ее развитии.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда является основным методом выявления как острой ТЭЛА, так и визуализации хронических дефектов перфузии легких, ставших причиной ХТЭЛГ. Нормальная картина легочной перфузии исключает ТЭЛА из дальнейшего клинического поиска. При острой ТЭЛА наиболее информативно выполнение сцинтиграфии в первые минуты клинических проявлений заболевания, при этом подтвердить или исключить наличие острой обструкции легочных артерий можно в

течение нескольких минут. При ТЭЛА дефекты перфузии, как правило, краевые, треугольной формы, соответствуют дихотомии легочных артерий и могут быть долевыми, сегментарными и субсегментарными, что подтверждено как нашими многолетними данными, так и зарубежными исследователями [46, 799, 800].

В классическом варианте для достоверной диагностики ТЭЛА необходимым условием является наличие характерных дефектов перфузии при отсутствии нарушений вентиляции. Поскольку проведение вентиляционной сцинтиграфии занимает довольно продолжительное время (в сумме порядка 20 минут), целесообразно сопоставлять данные перфузионной сцинтиграфии с данными рентгенографии или КТ, которые играют важную роль в дифференциальной диагностике легочной гипертензии. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, рентгенографические методы позволяют визуализировать интерстициальную патологию легких, эмфизему, оценить состояние легочных полей. При острой ТЭЛА на рентгенограммах или при бесконтрастной КТ выраженных структурных нарушений паренхимы не визуализируется, что в совокупности с данными перфузионной сцинтиграфии позволяет диагностировать ТЭЛА. В пользу высокой вероятности ТЭЛА свидетельствуют дефекты перфузии больших размеров, а также единичные или множественные несовпадающие дефекты перфузии и вентиляции (по данным вентиляционной сцинтиграфии, рентгенографии или КТ) [801]. В ранние сроки при наличии единичного значительного по размерам дефекта перфузии при нормальной вентиляции чувствительность метода повышается до 100% [802]. Нарушения перфузии легких вызывают появление рентгенографических признаков только при наличии интерстициального отека, который развивается лишь через сутки с начала клинической симптоматики. При необходимости выполняется КТ с контрастированием, что позволяет визуализировать окклюзию тромбом легочной артерии или ее ветвей. В связи с этим наиболее эффективным представляется проведение исследований легких на гибридных приборах ОЭКТ/КТ, что позволяет соотносить функциональные, перфузионные и вентиляционные нарушения с тонкими анатомическими объектами (см. рис. 291) [803]. КТ-подсистема позволяет также выполнить коррекцию поглощения гамма-излучения от РФП тканями человека, что существенно улучшает качество сцинтиграфических изображений (см. рис. 37) [804].

Несмотря на высокую точность метода перфузионной сцинтиграфии и ОЭКТ/КТ легких, в диагностике ТЭЛА существует определенная диагностическая сложность. В большинстве случаев пациенты с клиническими проявлениями острой ТЭЛА госпитализируются не при первом в жизни эпизоде ТЭЛА (который мог пройти бессимптомно), а при повторной тромбоэмболии, объем которой оказался достаточно большим для появления клинических признаков. Это означает, что при перфузионной сцинтиграфии легких скорее всего будут выявляться дефекты перфузии различной давности, среди которых крайне важно отдифференцировать именно недавние, то есть те, на которые можно повлиять путем тромболитической терапии или хирургического вмешательства (эмболэктомии). В этих случаях важно провести сопоставления с данными рентгенографии, на которых эти старые изменения хорошо визуализируются. Несовпадение сцинтиграфических перфузионных изменений с данными рентгенографии позволяет выявить новые проявления ТЭЛА. Общий принцип интерпретации давности дефектов перфузии легких при ТЭЛА основан на оценке их четкости. Так, при ХТЭЛГ контуры нарушений перфузии легких становятся более размытыми по сравнению с острой ТЭЛА. На практике же использование этого принципа требует определенного клинического опыта, а в описании чаще всего не удается отказаться от вероятностной оценки. Сложность интерпретации результатов перфузионной сцинтиграфии в терминах острая/хроническая ТЭЛА возрастает при выявлении небольших (субсегментарных) дефектов. Некоторые примеры перфузии легких у пациентов с острой ТЭЛА на фоне уже перенесенных ранее эпизодов приведены на рис. 283, 284.



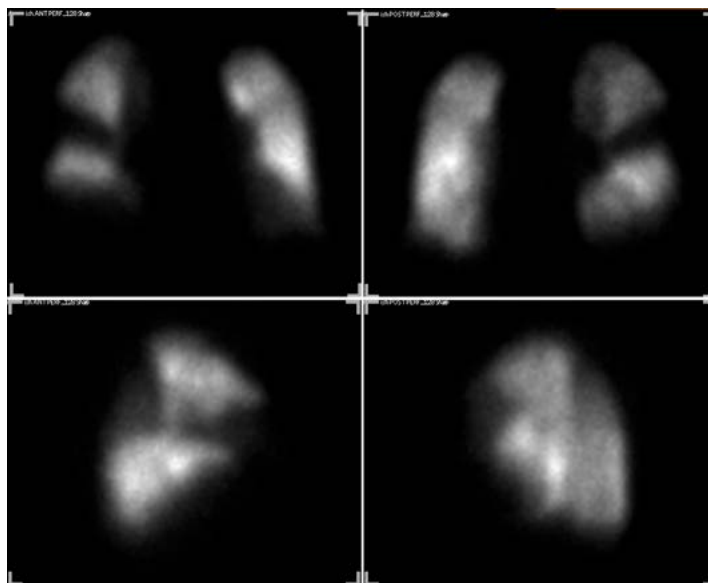


Рис. 283. Картина перфузии легких у пациента на 2 сутки острой ТЭЛА в бассейне правой легочной артерии (клиновидные обширные дефекты перфузии 2-3-го сегментов правого легкого) на фоне признаков ранее перенесенной тромбоэмболии в бассейне левой легочной артерии (дефекты перфузии в проекции 1, 2, 3 сегментов левого легкого).

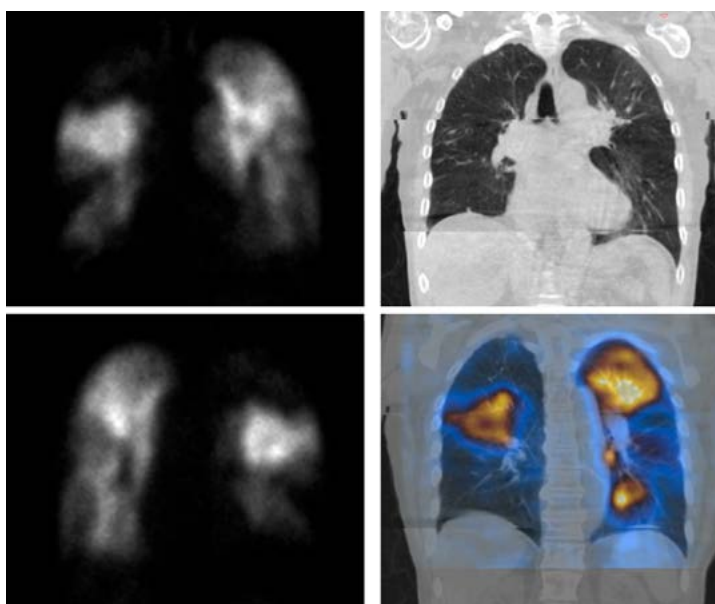


Рис. 284. Сцинтиграфическая и ОЭКТ/КТ-картина у пациента с множественными эпизодами ТЭЛА различной давности: отсутствие перфузии в 1 сегменте справа, множественные дефекты перфузии обоих легких, на фоне которых наиболее четкие треугольные краевые дефекты с ровными контурами в пределах 10 сегмента справа и 4 сегмента слева скорее всего относятся к недавнему эпизоду ТЭЛА.

У пациентов с ХТЭЛГ задачи выполнения сцинтиграфии и/или ОЭКТ/КТ легких в большей мере касаются определения общего объема поражения легких с целью оценки возможности и целесообразности вмешательств, эффективности планируемой терапии, и в конечном итоге – влияния на прогноз. Также важно отметить, что многим пациентам с симптомной ЛГ при первом обращении выставляется направительный диагноз ИЛГ, однако при дальнейшем обследовании выявляются характерные признаки перенесенной ранее ТЭЛА, что приводит к изменению диагноза на ХТЭЛГ. Реже по итогам

обследования выставляется сочетанный диагноз: идиопатическая легочная гипертензия с эпизодами тромбоза легочных артерий. В целом, в дифференциальной диагностике ИЛГ и ХТЭЛГ чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, а специфичность 94-100% [805]. Примеры сцинтиграфических и ОЭКТ/КТ-изображений у пациентов на этапе дифференциальной диагностики причин ЛГ и установлении диагноза ХТЭЛГ приведены на рис. 285-287, на этапе оценки тяжести нарушений перфузии легких при установленной ХТЭЛГ – на рис. 288-291.

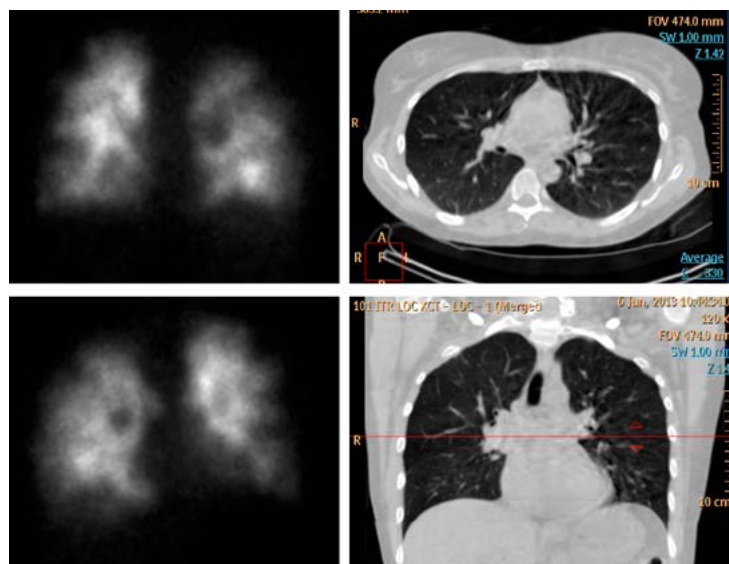


Рис. 285. Сцинтиграфическая картина перфузии легких у пациентки 46 лет с направительным диагнозом ИЛГ, СДЛА 40 мм рт. ст. По данным исследования выявлены признаки перенесенной ранее двусторонней субсегментарной ТЭЛА. При этом, учитывая наличие дефектов перфузии с четкими контурами в латеральных отделах 2 сегментов с обеих сторон, нельзя исключить наличие острой ТЭЛА на субсегментарном уровне. При проведении селективной ангиопульмонографии, убедительных данных за наличие ТЭЛА до субсегментарных ветвей не получено, что свидетельствует о лизисе тромботических масс. Установлен диагноз ХТЭЛГ, на фоне ЛАГ-специфической терапии отмечался регресс ЛГ .

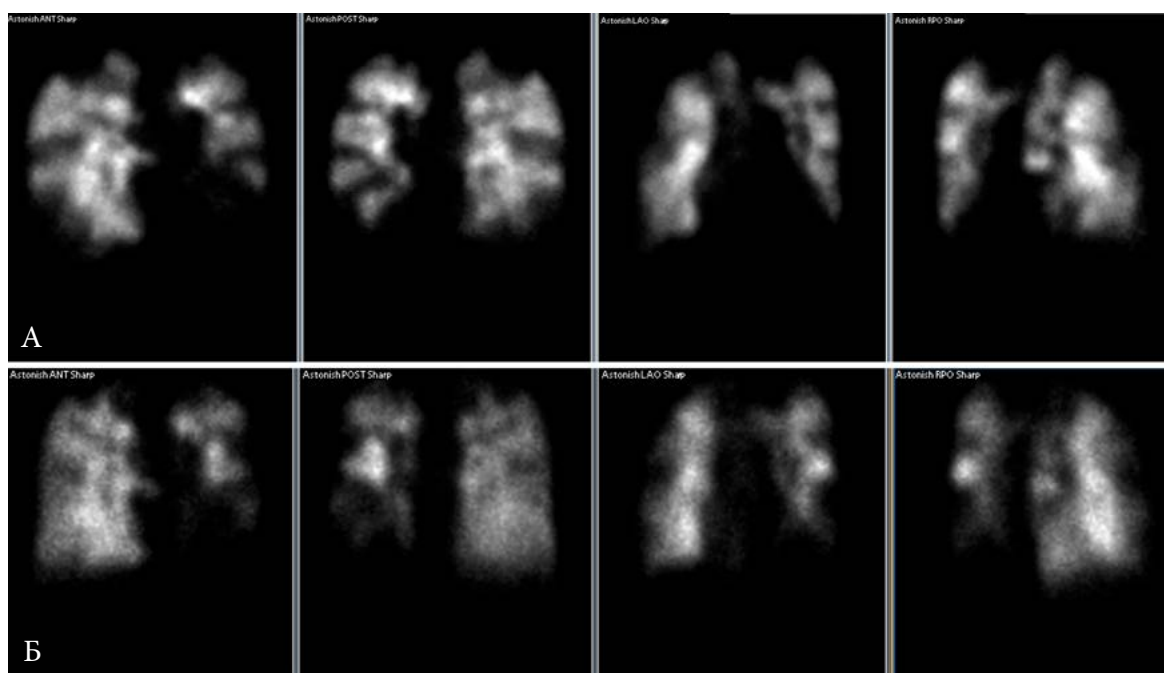


Рис. 286. Сцинтиграфическая картина у пациентки 26 лет с тяжелой ХТЛГ при динамическом наблюдении. Первоначально был установлен диагноз ИЛГ, однако по данным сцинтиграфии легких (А, 2007



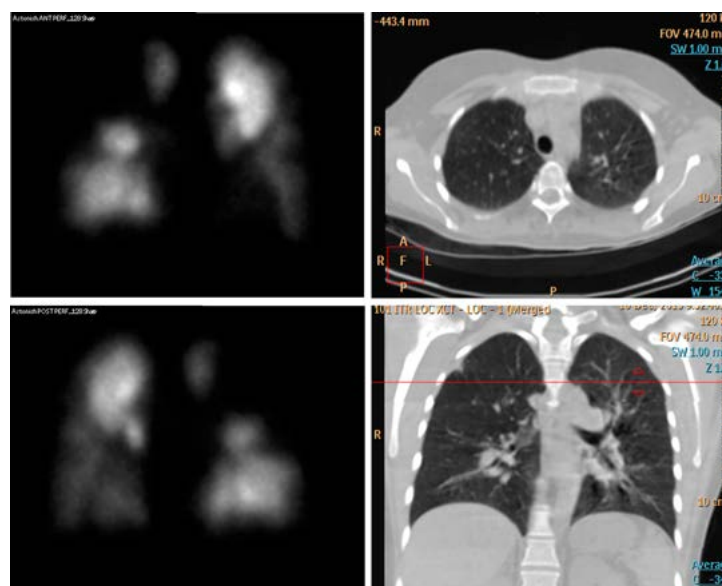


Рис. 288. Сцинтиграфическая и КТ-картина у пациентки 36 лет с ХТЭЛГ, наследственной тромбофилией, тромбозом вен нижних конечностей. По данным сцинтиграфии: слева – множественные мелкие дефекты перфузии без четких контуров, состояние после ТЭЛА нижней доли со значительно выраженной реканализацией. Справа, на фоне неоднородного снижения перфузии РЛП, визуализируются дефекты перфузии РЛП в 2, 3, 6, 5, 9 сегментах клиновидной формы с относительно четкими контурами. При проведении КТ-исследования свежих очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани не определяется. Имеется плевро-пульмональная спайка в области верхушки правого легкого, кардиоторакальный индекс <50%, жидкости в плевральных полостях не выявлено. Показана легочная тромбэндартерэктомия в плановом порядке .

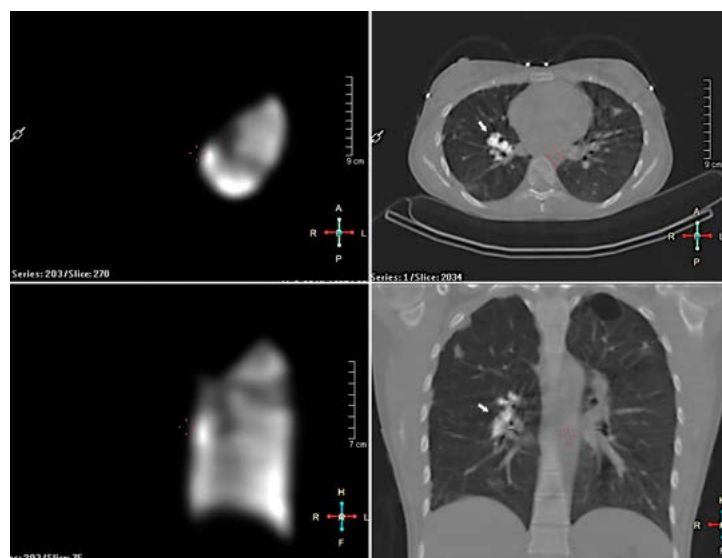


Рис. 289. Данные перфузионной ОЭКТ/КТ легких у пациентки 28 лет с жалобами на одышку, кашель с кровохарканьем. После безуспешной терапии предполагаемой пневмонии пациентка продолжала заниматься фитнесом, результат в ТБМХ – 510 м, СДЛА не повышалось выше 30 мм рт. ст. Последующее выполнение КТ выявило массивный кальциноз (стрелки) в зонах тромбоза ствола правой ЛА. По данным перфузионной сцинтиграфии – полное отсутствие перфузии правого легкого и верхней доли левого легкого. С учетом высокого риска проведения тромбэкстракции находилась на консервативной терапии антикоагулянтами. Пациентка впоследствии скончалась при попытке оперативного вмешательства в другой клинике .



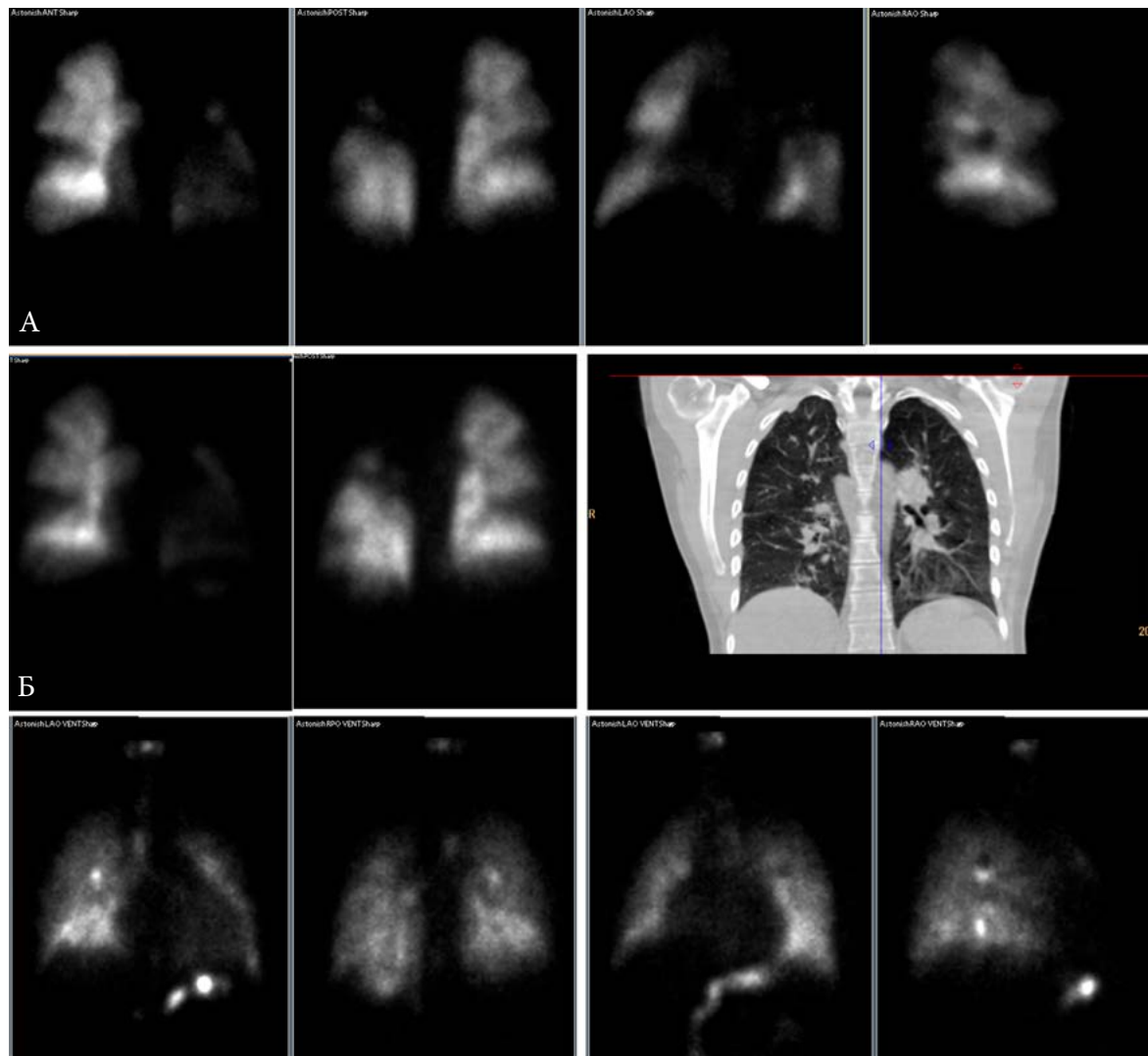


Рис. 290. Данные перфузионной и вентиляционной сцинтиграфии в динамике у пациента 28 лет с массивной ТЭЛА, проксимальным тромботическим поражением легочного сосудистого русла, прогрессирующей СН, СДЛА 150 мм рт. ст. Пациент был направлен по жизненным показаниям на операцию тромбэндартерэктомии, завершившуюся безуспешно, и скончался через 6 дней вследствие тяжелой правожелудочковой недостаточности. По данным предоперационной сцинтиграфии (Б) обращает на себя внимание отсутствие изменений перфузии легких по сравнению с данными, полученными 1 год назад (А) – сохраняются четкие контуры дефектов перфузии, напоминающих острую ТЭЛА, хотя они объективно имеют давность более 1 года. Вентиляция легких не изменена, по данным КТ – классические признаки высокой ЛГ.

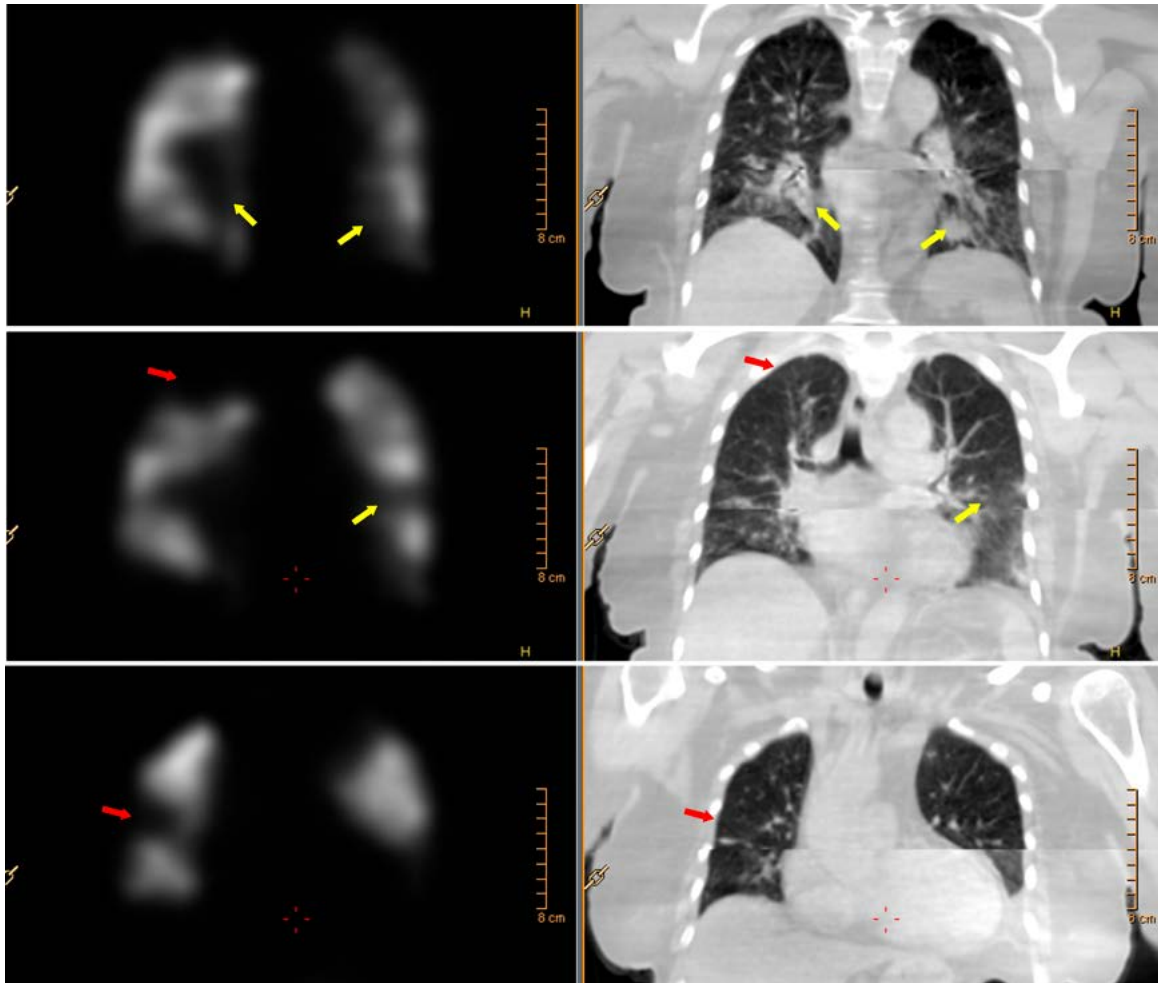


Рис. 291. Данные перфузионной ОЭКТ/КТ у пациентки 63 лет с онкологическим заболеванием (рак матки с метастазированием в легкие по данным ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ) и несколькими курсами ПХТ. В течение нескольких месяцев нарастала одышка. По данным перфузионной ОЭКТ легких – множественные дефекты перфузии. Некоторые из них соответствуют зонам расширенных легочных сосудов, фиброзных тяжей и уплотнений по данным КТ (желтые стрелки), другие имеют характерные конуры на фоне отсутствие грубых изменений при КТ (красные стрелки) и вероятнее всего соответствуют относительно свежим эпизодам ТЭЛА, которые могут быть причиной нарастания одышки.

### 7.7.2 Идиопатическая легочная гипертензия

ИЛГ относится к редкой кардиоваскулярной патологии неустановленной этиологии, в развитых странах заболеваемость и распространенность в популяции составляет соответственно 1-2 и 5-6 случаев на 1 млн населения в год [806]. Основными патофизиологическими звеньями ИЛГ являются вазоконстрикция, обеднение легочного сосудистого русла, потеря эластичности сосудов легких, возникновение тромбоза *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток. Эндотелиальная дисфункция, ремоделирование мелких сосудов легких (артерий малого калибра и артериол) приводит к прогрессирующему увеличению сопротивления легочных сосудов и выраженному повышению ДЛА без крупноочагового структурного поражения легочной ткани. Заболевание имеет неуклонное течение, рано развивается гипертрофия ПЖ в ответ на повышение постнагрузки, также на первых порах увеличивается сократимость и незначительно расширяется полость ПЖ. Однако, в дальнейшем ПЖ теряет способность адаптироваться к постнагрузке, прогрессирует дилатация, что приводит к дальнейшей его систолической дисфункции. Также снижается диастолическая функция ПЖ, обусловленная развивающимся фиброзом миокарда и его первичной электрической нестабильностью. Без адекватной специфической терапии при дилатации ЛЖ развивается декомпенсация по малому кругу кровообращения и правожелудочковая недостаточность [283].

Заболеванию в большей мере подвержены женщины (соотношение 6.5:1), средний возраст установления диагноза у больных ИЛГ составляет 34 года [807]. Прогноз у этих пациентов в целом остается неутешительным, не в последнюю очередь из-за несвоевременной диагностики – средний срок от появления первых симптомов до установления диагноза ЛГ составляет в среднем порядка двух лет [808, 809]. К этому моменту структурно-функциональные нарушения органов малого круга кровообращения у многих пациентов становятся необратимыми.

Сцинтиграфическая картина перфузии легких у этих пациентов имеет характерные особенности. В относительно редких случаях у больных ЛГ можно обнаружить абсолютно неизмененную картину, однако высокую легочную гипертензию выдает тень от легочных сосудов и ее визуализация в боковой проекции, что нехарактерно для нормы (рис. 182). По мере увеличения тяжести ЛГ распределение РФП в легких становится диффузно-неравномерным, мозаичным, позже начинают дополнительно выявляться периферические субсегментарные дефекты перфузии (рис. 292). Несмотря на отсутствие крупных сегментарных дефектов, такая диффузная картина указывает на тяжелые нарушения на уровне микроциркуляции, при которых из газообмена выключается значительный объем легочной ткани. Как уже упоминалось выше, из всех причин ЛГ при идиопатической форме наиболее часто отмечается выраженная деформация миокарда с дилатацией правых отделов, что отражается в резком расширении тени сердца.

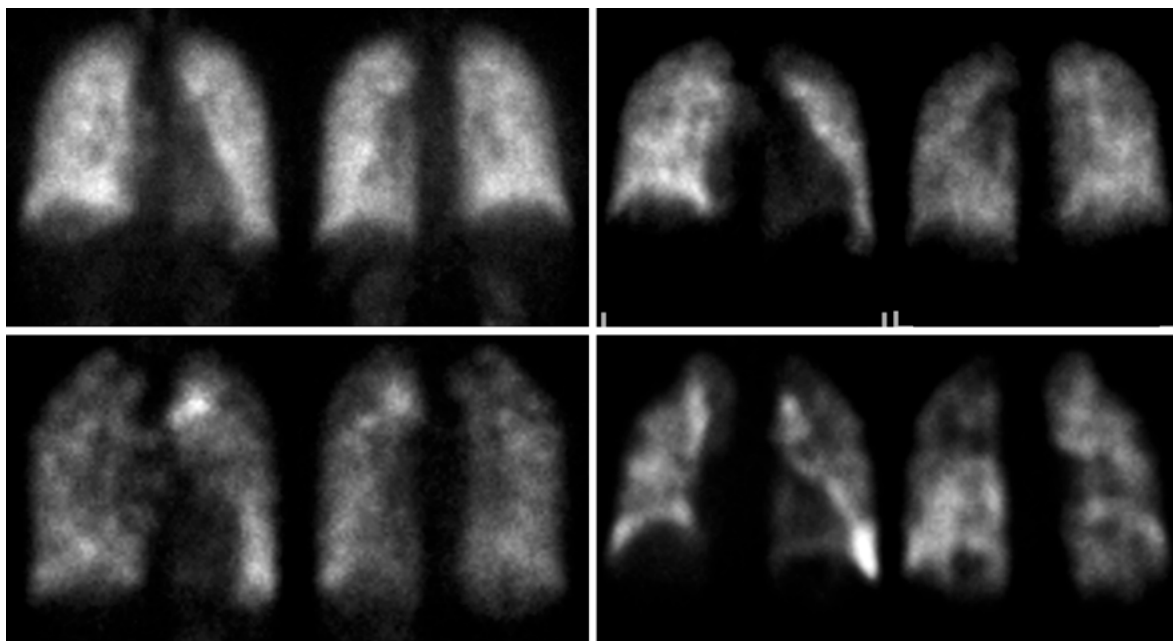


Рис. 292. Сцинтиграфическая картина перфузии легких у пациентов с ИЛГ, представленная диффузными нарушениями накопления <sup>99m</sup>Tc-МАО различной степени выраженности.

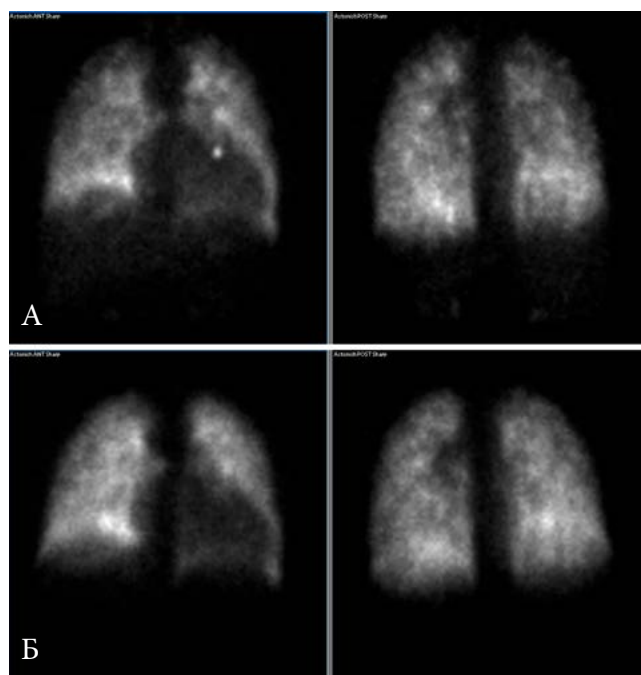


Рис. 293. Пример улучшения перфузии легких у пациентки с ИЛГ в течение 1 года на фоне приема нового класса ЛАГ-специфических препаратов.

Клиническая картина при ИЛГ часто включает болевой синдром в груди различного характера, который присутствует у 14% больных на начальном этапе заболевания, у 34% больных – на момент верификации диагноза, что требует исключения сопутствующей ИБС у этих пациентов [810]. При этом у подавляющего большинства пациентов молодого возраста с ИЛГ по данным КАГ выявляются интактные или малоизмененные КА. Механизм появления ангинозных симптомов при ИЛГ может быть связан с ука-



занными выше особенностями взаимодействия ЛЖ и ПЖ, в результате нарастания несоответствия между доставкой и потребностью в кислороде гипертрофированного миокарда ПЖ [131, 790, 791]. Кроме того, болевой синдром в грудной клетке может возникать из-за компрессии коронарных артерий (чаще ствола ЛКА) расширенным стволом ЛА, эта ситуация встречается у 5-44% больных с ЛГ (рис. 281).

Нами обследовано 36 пациентов с ИЛГ, находящихся на подобранной ЛАГ-специфической терапии. В этой группе были проанализированы варианты нарушений перфузии и сократимости ЛЖ и ПЖ по данным перфузионной ОЭКТ миокарда [794]. Так, у пациентов с ИЛГ отношение RV/LV в среднем составляет  $0.60 \pm 0.09$ , что достоверно выше, чем в норме ( $0.29 \pm 0.03$ ,  $p < 0.01$ ). Значение параметра IVS/LW (отношение накопления РФП в МЖП по отношению к боковой стенке ЛЖ) составило  $0.58 \pm 0.06$ , что достоверно ниже, чем в норме ( $0.76 \pm 0.09$ ,  $p < 0.01$ ). При количественном анализе дефектов перфузии с использованием функций Constrain и Mask, значение параметра SSS превышало границы нормальных значений ( $>4$ ) у 29 (80,6%) пациентов, при этом оно превышало границы начальных нарушений перфузии ( $>8$ ) у 12 (33,3%) пациентов. При этом у 34 (94,4%) пациентов параметр SDS не превышал границы критериев начальной преходящей ишемии ( $<5$ ).

У пациентов с ИЛГ отмечается некоторое уменьшение полости ЛЖ, по сравнению с группой контроля. ФВ ЛЖ у всех пациентов находилась в пределах нормы ( $>50\%$ ), нарушения локальной сократимости ЛЖ во всех случаях были представлены гипокинезом, акинезом или дискинезом МЖП. На фоне дилатации ПЖ, ФВ ПЖ была резко снижена. Отмечалось достоверно более высокое значение L/H, отражающее относительное накопление  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в легких. Средние значения параметров перфузионной ОЭКТ у пациентов с ИЛГ приведены в табл. 29 [327].

Табл. 29. Параметры перфузии и сократимости миокарда ЛЖ и ПЖ у пациентов с ИЛГ.

|            |         | ИЛГ             | Контроль                 | p                    |
|------------|---------|-----------------|--------------------------|----------------------|
| ЛЖ         | КДО, мл | $53 \pm 22$     | $62 \pm 21$ <sup>1</sup> | $0.08$ <sup>3</sup>  |
|            | КСО, мл | $18 \pm 13$     | $23 \pm 9$ <sup>1</sup>  | $0.06$ <sup>3</sup>  |
|            | ФВ, %   | $67 \pm 14$     | $64 \pm 13$ <sup>1</sup> | н.д. <sup>3</sup>    |
| ПЖ         | КДО, мл | $103 \pm 51$    | - <sup>2</sup>           | -                    |
|            | КСО, мл | $84 \pm 48$     | - <sup>2</sup>           | -                    |
|            | ФВ, %   | $22 \pm 6$      | - <sup>2</sup>           | -                    |
| SRS        |         | 6 [2-8]         | 3 [2-3]                  | $<0.01$ <sup>4</sup> |
| SSS        |         | 8 [6-10]        | 3 [2-4]                  | $<0.01$ <sup>4</sup> |
| SDS        |         | 3 [2-4]         | 2 [1-3]                  | н.д. <sup>4</sup>    |
| RV/LV      |         | $0.60 \pm 0.09$ | $0.29 \pm 0.03$          | $<0.01$ <sup>3</sup> |
| IVS/LW     |         | $0.58 \pm 0.06$ | $0.76 \pm 0.09$          | $<0.01$ <sup>3</sup> |
| Rest L/H   |         | $0.33 \pm 0.06$ | $0.25 \pm 0.04$          | $<0.01$ <sup>3</sup> |
| Stress L/H |         | $0.31 \pm 0.06$ | $0.25 \pm 0.04$          | $<0.01$ <sup>3</sup> |

<sup>1</sup> в подгруппе контроля пациентов женского пола. <sup>2</sup> в норме при исследовании с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ ПЖ не визуализируется в достаточной мере для количественных расчетов. <sup>3</sup> t-тест. <sup>4</sup> U-тест Манна-Уитни.

Нейротропная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда с  $^{123}\text{I}$ -мета-йод-бензилгуанидином (МИБГ) позволяет выявлять у пациентов с ИЛГ нарушения симпатической активности миокарда, которые являются предиктором жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и связаны с риском внезапной смерти [811, 812]. Имеются данные о возможности оценки накопления МИБГ в легких, которое снижено у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой нормы [813]. Известно, что накопление МИБГ у пациентов с ЛГ снижено в МЖП и имеет отрицательную корреляционную связь со степенью перегрузки ПЖ [814, 815]. Также было показано, что отношение сердце/средостение (Н/М) у пациентов с ЛГ достоверно ниже, а скорость вымывания МИБГ (WR) выше, чем у здоровых лиц [816].

По нашим данным, у пациентов с ИЛГ  $\text{H}/\text{M}_d$  был достоверно ниже, WR – достоверно выше у этих пациентов, чем в контрольной группе ( $1.84 \pm 0.18$  против  $2.05 \pm 0.10$ ,  $27 \pm 8\%$  против  $10 \pm 9\%$ , соответственно,  $p < 0.01$ ). В режиме ОЭКТ миокарда с МИБГ визуализировались нераспространенные региональные дефекты СА, которые также были расположены преимущественно в МЖП. Среднее значение  $\text{SMS}_e$  отражающий тяжесть локальных дефектов СА в раннюю фазу исследования, составило 8 [6-10],  $\text{IVS}/\text{LV} = 0.69 \pm 0.06$  (табл. 19). При корреляционном анализе параметров нейротропной и перфузионной ОЭКТ миокарда,  $\text{SMS}_e$  и  $\text{IVS}/\text{LV}_{\text{МИБГ}}$  имели связь с SSS ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.04$ ,  $r = -0.48$ ,  $p = 0.02$ , соответственно). Все параметры, за исключением  $\text{RV}/\text{LV}_{\text{МИБГ}}$  имели достоверные корреляции с СДЛА, оцененным методом ЭхоКГ, в особенности  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ  $\text{RV}/\text{LV}$  ( $r = 0.64$ ,  $p < 0.01$ ), МИБГ WR ( $r = 0.55$ ,  $p = 0.01$ ) и МИБГ  $\text{IVS}/\text{LV}$  ( $r = -0.49$ ,  $p = 0.02$ ) (табл. 30).

Табл. 30. Параметры СА миокарда ЛЖ и ПЖ у пациентов с ЛГ.

|                                      | ИЛГ             | Контроль        | p               |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| $\text{H}/\text{M}_d$                | $1.84 \pm 0.18$ | $2.05 \pm 0.10$ | <b>&lt;0.01</b> |
| WR                                   | $27 \pm 8$      | $10 \pm 9$      | <b>&lt;0.01</b> |
| $\text{SMS}_e$                       | 8 [6-10]        | 5 [4-6]         | <b>0.04</b>     |
| $\text{RV}/\text{LV}_{\text{МИБГ}}$  | $0.69 \pm 0.09$ | $0.62 \pm 0.07$ | 0.08            |
| $\text{IVS}/\text{LV}_{\text{МИБГ}}$ | $0.69 \pm 0.06$ | $0.92 \pm 0.07$ | <0.01           |

Выявленное нами снижение  $\text{H}/\text{M}_d$  и повышение WR у пациентов с ИЛГ согласуется с зарубежными данными [816], однако следует подчеркнуть, что эти изменения носят неспецифический характер и отражают тяжесть нарушений СА миокарда, возникающих при многих ССЗ. Отличие лишь в том, что в данной группе пациентов патологическое накопление МИБГ в миокарде и его ускоренный клиренс отражает нарастание именно правожелудочковой сердечной недостаточности, поскольку распределение МИБГ в ЛЖ у пациентов с ИЛГ оказалось практически не нарушенным, в отличие от левожелудочковой ХСН (например, при ДКМП) [590, 817]. При этом накопление МИБГ в ПЖ при ИЛГ имеет особенности. Так, в норме МИБГ накапливается в ПЖ в большей мере, чем  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, в результате ПЖ на изображениях с МИБГ хорошо визуализируется в большинстве случаев. Поэтому в то время как  $\text{RV}/\text{LV}_{\text{МИБГ}}$  увеличивается по мере увеличения ДЛА и является маркером гипертрофии ПЖ,  $\text{RV}/\text{LV}_{\text{МИБГ}}$  по мере прогрессирования ИЛГ достоверно не увеличивается, поскольку этот параметр изначально имел высокие значения ( $0.62 \pm 0.07$ ). Далее, с помощью разрабо-

танного нами способа оконтуривания ПЖ, удалось получить полярные карты ПЖ не только при ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ, но и аналогичным образом применить этот подход к изображениям с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (рис. 294). Это позволило более детально оценить распределение МИБГ в ПЖ, однако нами не выявлено каких-либо характерных дефектов накопления МИБГ в ПЖ у пациентов с ИЛГ. Все это позволяет признать сомнительным какое-либо прогностическое значение анализа ПЖ при ОЭКТ с МИБГ.

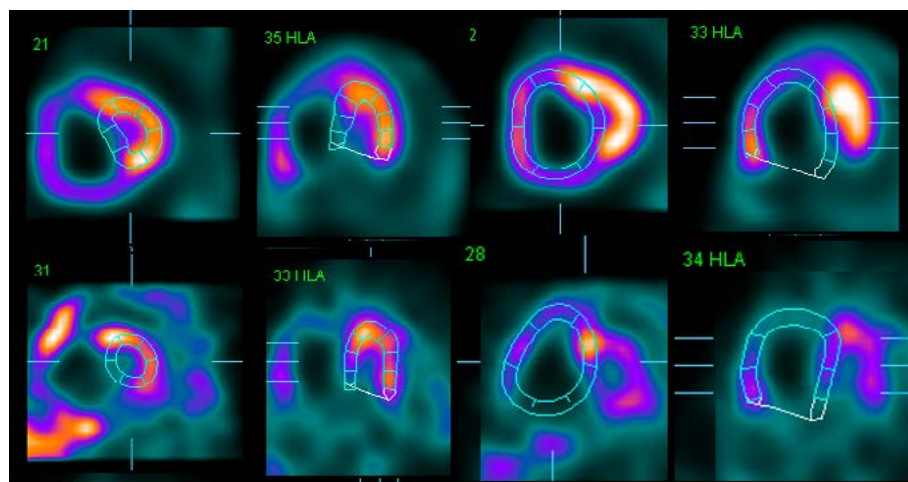


Рис. 294. Оконтуривание ЛЖ и ПЖ на изображениях с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (А) и  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (Б) у пациента с ИЛГ.

Более перспективным выглядит анализ отношения  $\text{IVS}/\text{LW}_{\text{МИБГ}}$ . По нашим данным, при ИЛГ накопление МИБГ в МЖП снижается пропорционально повышению ДЛА, что количественно выражается уменьшением значения  $\text{IVS}/\text{LW}$  (с 0.92 в норме до 0.69 при ИЛГ). Эти результаты согласуются с зарубежными данными, где высказано предположение, что симпатическая нейрональная дисфункция при ЛГ сначала возникает в МЖП, а впоследствии распространяется на весь миокард [815]. Мы можем добавить к данному тезису, что при этом процесс денервации МЖП, по-видимому, происходит параллельно с описанными выше нарушениями перфузии той же локализации (рис. 295). Это наблюдение также может быть специфичным для ЛГ, поскольку, к примеру, при кардиомиопатиях региональные дефекты СА не имеют четкой связи с нарушениями перфузии [369, 590].

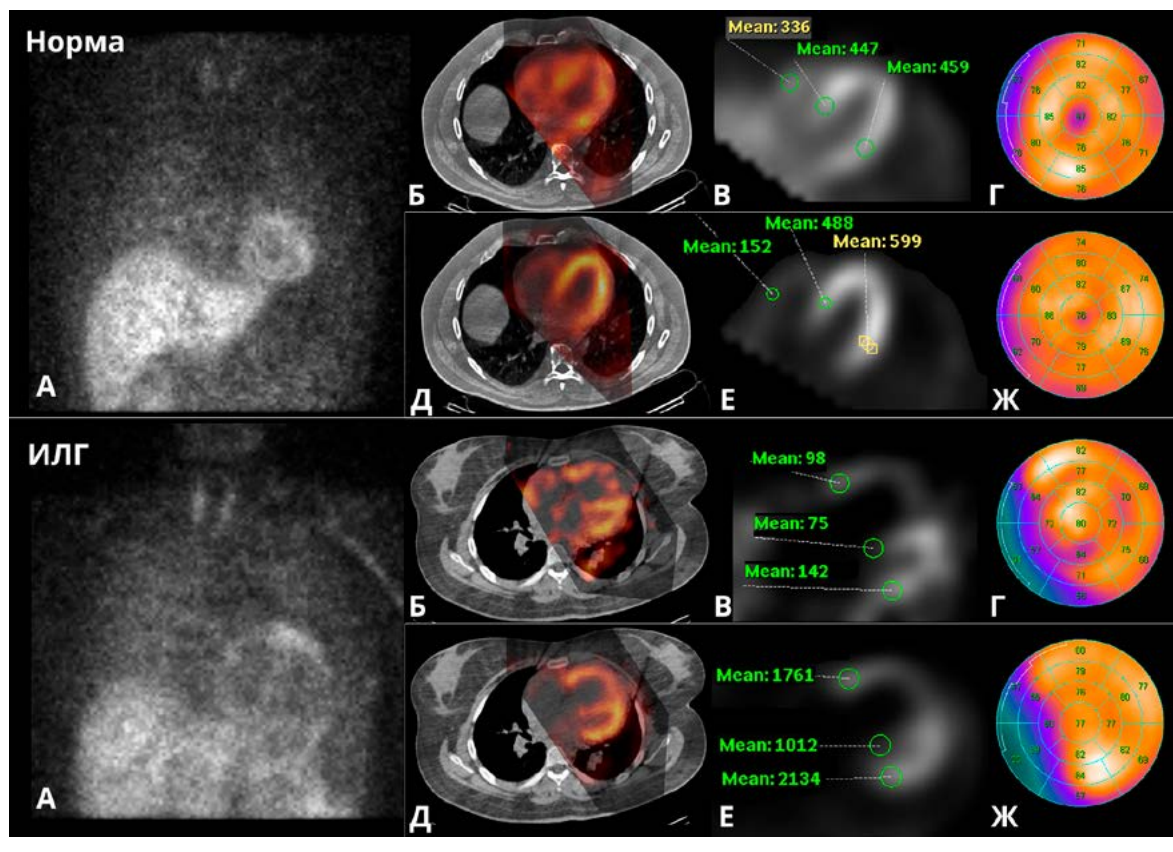


Рис. 295. Сравнение данных сцинтиграфии и ОЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ и  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в норме (вверху) и у пациентов с ИЛГ (внизу). А-Г. Изображения с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. Д-Ж. Изображения с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ. А. Планарная сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в отсроченную фазу. В норме миокарда визуализируется четко,  $\text{H}/\text{M}_d=2.16$ ,  $\text{WR}=7\%$ . При ИЛГ накопление  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокард снижено, визуализируется резко расширенный ПЖ, вымывание  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ускорено,  $\text{H}/\text{M}_d=1.72$ ,  $\text{WR}=29\%$  Б, Д. ОЭКТ/КТ-изображения. В, Е. Измерение соотношений  $\text{RV}/\text{LV}$  и  $\text{IVS}/\text{LW}$ . В норме:  $\text{RV}/\text{LV}_{\text{МИБГ}}=0.73$ ,  $\text{IVS}/\text{LW}_{\text{МИБГ}}=0.97$ ,  $\text{RV}/\text{LV}_{\text{МИБИ}}=0.25$ ,  $\text{IVS}/\text{LW}_{\text{МИБИ}}=0.81$ . При ИЛГ:  $\text{RV}/\text{LV}_{\text{МИБГ}}=0.69$ ,  $\text{IVS}/\text{LW}_{\text{МИБГ}}=0.53$  (снижено),  $\text{RV}/\text{LV}_{\text{МИБИ}}=0.82$  (повышено),  $\text{IVS}/\text{LW}_{\text{МИБИ}}=0.47$  (снижено). Г, Ж. Полярные карты. В норме:  $\text{SMS}_c=5$ ,  $\text{SSS}=4$ ,  $\text{SDS}=1$ . При ИЛГ:  $\text{SMS}_c=8$ ,  $\text{SSS}=9$ ,  $\text{SDS}=1$ .

Таким образом, комбинация нейротропной и перфузионной ОЭКТ миокарда имеет определенную диагностическую ценность у пациентов с ИЛГ, поскольку распределение МИБГ в миокарде отражает регуляцию СНС, а ОЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ позволяет выявить специфические нарушения микроциркуляции обоих желудочков у этих пациентов, которые могут быть вызваны перегрузкой ПЖ и являться субстратом ангинозных симптомов.

### 7.7.3 ЛГ при поражении левых отделов сердца

Легочная гипертензия, связанная с патологией левых камер сердца (II группа клинической классификации), относится к посткапиллярной форме, и является одной из наиболее распространенных форм ЛГ (48-80% в общей структуре) [818]. СДЛА  $>35$  мм рт. ст. встречается у 60% пациентов с систолической и у 83% пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, выраженная ЛГ (СДЛА  $>50$  мм рт. ст.) отмечается у 38% пациентов с митральным стенозом, у 23% пациентов с митральной недостаточностью, у 29% пациентов с аортальным стенозом и у 16% пациентов с аортальной недостаточностью [819]. Как правило, развитие ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца связано с прогрессированием основного заболевания и увеличением ФК СН, что неблагоприятно влияет на их выживаемость.



У пациентов с митральным пороком сердца имеется тесная взаимосвязь между перераспределением легочной перфузии и давлением в левом предсердии. При высоком венозном давлении в малом круге кровообращения возрастает кровоток в верхних зонах легких относительно нижних зон [820]. Это объясняется тем, что легочный кровоток определяется равновесием между альвеолярным, легочным артериальным, легочным венозным и интерстициальным давлением. В норме интенсивность включения РФП в каждом легком равномерно увеличивается от верхушки к основанию. В вертикальном положении в верхних отделах альвеолярное давление в норме превышает давление в легочных артериолах, поэтому кровоток в этих отделах снижен. С учетом того, что перфузия верхушек легких осуществляется только посредством легочного артериального давления, которое может зависеть от легочного венозного давления, для определения степени выраженности нарушений легочной микроциркуляции и вычисляют апикально-базальный градиент перфузии (U/L-Q). У пациентов с ЛГ, связанной с патологией левых отделов сердца, U/L-Q превышает 0.7 (рис. 296) [799].

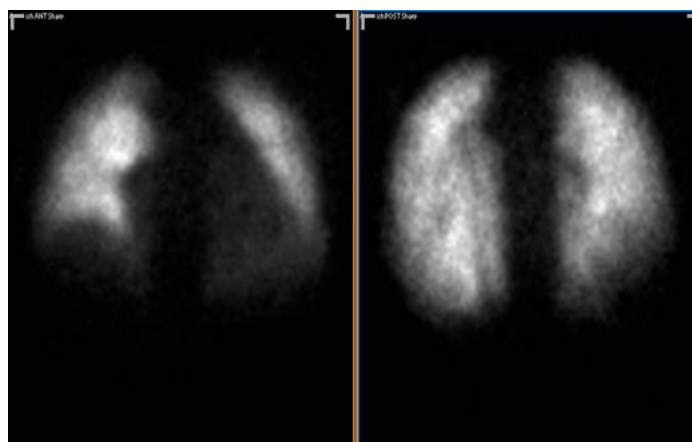


Рис. 296. Сцинтиграфическая картина перфузии легких у пациентки с митральным стенозом. Помимо резкого расширения тени сердца и сосудистого пучка отмечается относительное усиление перфузии апикальных отделов легких.

#### 7.7.4 ЛГ при врожденных пороках сердца и системных заболеваниях

По данным Российского национального регистра ЛГ доля пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) и системными заболеваниями соединительной ткани составляет 36% и 19.5%, соответственно (41.5% приходится на ИЛГ) [821].

ЛАГ у пациентов с ВПС, имеющих системно-легочные шунты, имеет несколько вариантов течения:

1. Синдром Эйзенменгера, который обычно развивается у пациентов с крупными дефектами – дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)  $\geq 2$  см, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)  $\geq 1$  см, характеризуется изменением направления шунта справа-налево или двунаправленным шунтированием крови, сопровождается цианозом и вторичным эритроцитозом.
  2. ЛАГ у пациентов с крупными и средними дефектами, с лево-правым шунтированием крови, с нормальным уровнем сатурации артериальной крови по кислороду.
  3. ЛАГ при мелких дефектах (ДМПП  $< 2.0$  см, ДМЖП  $< 1.0$  см);
- ЛАГ после коррекции ВПС и при отсутствии вновь выявленных пороков или резидуальных дефектов [822].

При визуальной оценке сцинтиграмм легких у пациентов с ВПС выявляется выра-

женная диффузная неравномерность перфузии, что можно также наблюдать при ИЛГ. Наиболее характерным для ВПС является визуализация накопления РФП в почках, что прямо указывает на проникновение РФП в большой круг кровообращения вследствие сброса справа-налево или двунаправленным шунтированием (рис. 297).

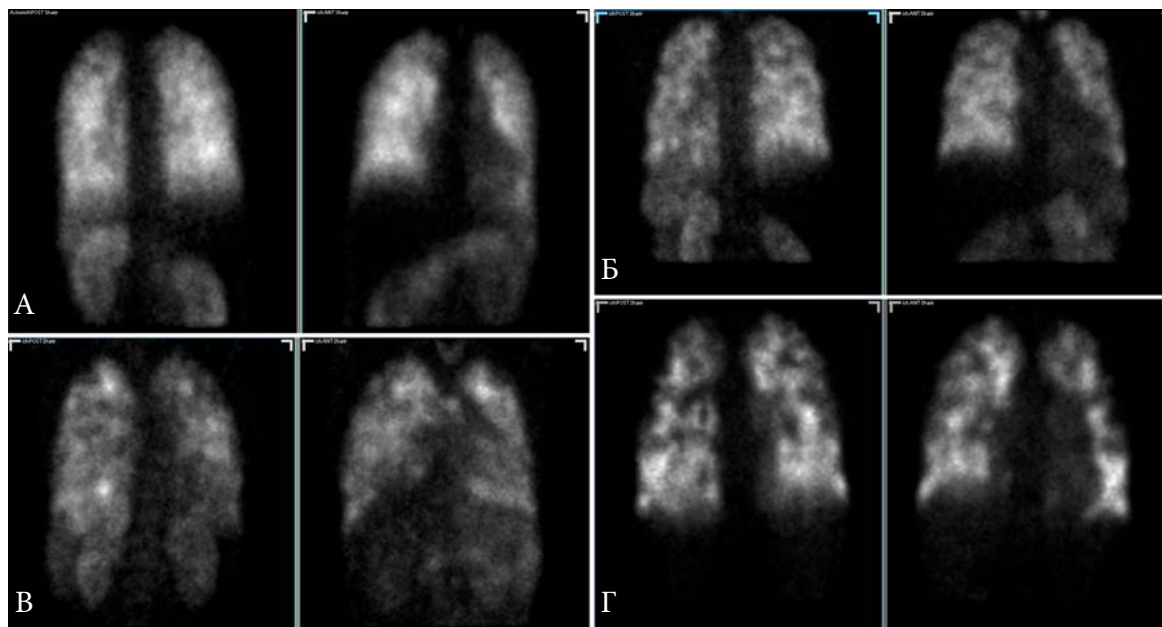


Рис. 297. Данные сцинтиграфии легких у пациентов с высокой ЛГ вследствие различных врожденных пороков сердца. А. Пациентка А., 40 лет, дефект мембранозной части МЖП, открытый артериальный проток, добавочная левая верхняя полая вена с впадением в правое предсердие, легочная гипертензия ФК III, СДЛА 80 мм рт. ст. Б. Пациентка Е., 24 года, дефект аорто-легочной перегородки, открытый артериальный проток, СДЛА 110 мм рт. ст.). В. Пациентка Э., 23 года, синдром Эйзенменгера, вторичный дефект межпредсердной перегородки типа sinus venosus, полный аномальный дренаж легочных вен, СДЛА 95 мм рт. ст. Г. Пациентка С., 41 год, состояние после перевязки открытого артериального протока в возрасте 7 месяцев. СДЛА 170 мм рт. ст. при отсутствии данных за сброс справа налево, больная поставлена в лист ожидания на трансплантацию комплекса сердце-легкие.

При некоторых системных заболеваниях соединительной ткани отмечаются неспецифические нарушения перфузии миокарда и легких по типу диффузной неравномерности. Пример перфузионной ОЭКТ миокарда у пациента с системной красной волчанкой и предполагаемой ИБС приведен на рис. 270. Примеры перфузионной сцинтиграфии легких у пациентов с системной красной волчанкой и системной склеродермией приведены на рис. 298. Прекапиллярная ЛГ возникает в 24% случаев системных заболеваний соединительной ткани [823]. Встречаемость ЛАГ у пациентов с системной склеродермией (ССД) составляет 5-12%, с системной красной волчанкой – 14%, со смешанным заболеванием соединительной ткани – 21-29% [824]. Механизмы формирования ЛГ у пациентов со ССД разнообразны и могут быть обусловлены интерстициальным поражением легких, диастолической дисфункцией ЛЖ на фоне фиброзных изменений миокарда, пролиферативной васкулопатией легких с изменением как мелких артериол, так и венул малого круга кровообращения [825].

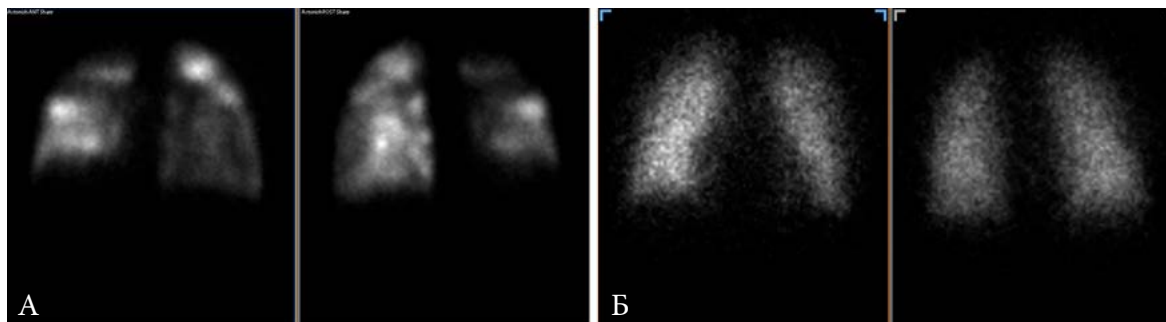


Рис. 298. Данные сцинтиграфии легких у пациентов с высокой ЛГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани. А. Пациентка с СКВ, антифосфолипидным синдромом, вторичными тромбозами вен нижних конечностей, состоянием после имплантации кава-фильтра, с признаками ТЭЛА. Б. Пациентка с ССД, синдромом Рейно, синдромом Шегрена, без признаков ТЭЛА.

Таким образом, хотя основным показанием к применению перфузионной сцинтиграфии легких является исключение ТЭЛА, результаты данного исследования различаются у больных с различной этиологией ЛГ. Изучение нарушений перфузии легких при различных формах ЛГ и функциональных классах может оказаться недостающим звеном оценки прогноза, влияющим на продолжительность жизни таких пациентов.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

---

### Приложение 1. Радионуклидные методы в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC)

В данном приложении приводятся все упоминания использования радионуклидных методов диагностики в рекомендациях Европейского Общества Кардиологов (ESC).

Необходимость систематизации этих данных и их анализ обусловлены следующим. Основным научным сообществом по вопросам ядерной медицины в Европе является EANM. Эта ассоциация разрабатывает и издает рекомендации и экспертные консенсусы, являющиеся наиболее авторитетным источником информации для радиологов. Однако ядерная кардиология как отрасль во многом вынуждена оглядываться на мнение кардиологов – клиницистов, которые по сути являются заказчиками диагностических исследований для своих пациентов. И за этот заказ на протяжении последних 30 лет между различными методами кардиологической визуализации протекает нешуточная борьба (назовем “конкуренцию” своим именем) за диагностическую ценность, а в конечном итоге – за влияние на мнение кардиолога. В настоящее время развитие анатомических методов (ЭхоКГ, КТ и МРТ) привело и к огромному росту их влияния, не в последнюю очередь благодаря резкому увеличению числа единиц установленного оборудования и обученных специалистов. В итоге именно эти специалисты благодаря появившейся у них возможности обследовать больше пациентов, проводить более масштабные научные исследования, получили и более устойчивые позиции в лоббировании своих методов именно в кардиологических рекомендациях. Достаточно будет упомянуть, что в составе ESC работает Ассоциация Кардиоваскулярной Визуализации (EACVI), которая проводит эхокардиографический конгресс EuroEcho на 4200 участников, конгресс по МРТ EuroCMR на 1400 участников, а ядерная кардиология представлена в совмещенном конгрессе с КТ (ICNC), единственном, проводимом совместно с EANM. Разумеется, в EACVI преобладают специалисты по ЭхоКГ, МРТ и КТ, и именно эта ассоциация участвует в разработке рекомендаций ESC. Что касается EANM, то их рекомендации по ядерной кардиологии учитывают позицию ESC, но рекомендации самой EANM не котируются высоко как руководства для кардиологов.

Таким образом, с учетом уменьшающегося влияния радиологического сообщества, можно даже удивиться тому, что методы ядерной кардиологии пока еще сохраняют сильные позиции, отчасти из-за многолетних прошлых заслуг. На сегодняшний день радионуклидные методы достаточно подробно представлены в десяти рекомендациях ESC и упоминаются в различных контекстах еще в девяти. Важно подчеркнуть, что отечественные рекомендации, публикуемые под эгидой РКО, во многом опираются на рекомендации ESC и отчасти копируют их. Однако они имеют и ряд отличий, обоснованных не только собственным опытом, но, к сожалению, и адаптацией, сокращением и удалением фрагментов, которые были сочтены несущественными для отечественной практики. В связи с этим мы считаем своей целью перенести в отечественные кардиологические рекомендации европейский опыт взаимодействия радиологии и кардиологии, сделать методы ядерной кардиологии более понятными и полезными для клиницистов. А для этого прежде всего необходимо понимать позиции РНД (и неинвазивной диагностики в целом) в западной кардиологической практике.



Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами (2019)  
(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes)

Стр. 8. “Главное в новых рекомендациях 2019”

| Первичное обследование, диагностика и оценка риска   | Класс рекомендаций |
|--|--------------------|
| <i>Неинвазивная функциональная визуализация ишемии миокарда или коронарная КТ-ангиография рекомендуется в качестве первоначального исследования для диагностики КБС у пациентов с клиническими симптомами, у которых обструктивная КБС не может быть исключена после клинического обследования.</i>  | I                  |
| <i>Выбирать первоначальное неинвазивное диагностическое исследование рекомендуется на основании клинической вероятности КБС и других характеристик пациента, которые могут повлиять на эффективность исследования, опыт выполнения данного исследования в данном учреждении, и его доступность.</i>  | I                  |
| <i>Функциональную визуализацию ишемии миокарда рекомендуется выполнить если коронарная КТА выявила коронарную патологию неопределенной функциональной значимости или оказалась недиагностической.</i>  | I                  |
| <i>Инвазивная КАГ рекомендуется в качестве альтернативного исследования для диагностики КБС у пациентов высокой клинической вероятности и с выраженными симптомами, невосприимчивыми к медикаментозной терапии, или с типичной стенокардией при низком уровне физической нагрузки и клиническими данными, указывающими на высокий риск развития ССО. Инвазивная функциональная оценка должна быть доступна и использоваться для оценки стенозов перед реваскуляризацией, кроме случаев выраженного стенозирования (&gt; 90% в диаметре).</i> | I                  |
| <i>Инвазивная КАГ с доступной возможностью инвазивной функциональной оценки должна рассматриваться для подтверждения диагноза КБС у пациентов с неопределенным результатом неинвазивного исследования.</i>   | IIa                |
| <i>КТА следует рассматривать как альтернативу инвазивной КАГ, если данные неинвазивного исследования оказались сомнительными или недиагностическими.</i>   | IIa                |
| <i>Методы трансторакальной доплер-ЭхоКГ ПНА, МРТ и ПЭТ могут рассматриваться для неинвазивной оценки резерва коронарного кровотока.</i>  | IIb                |
| <i>Коронарная КТА не рекомендуется при выраженной коронарной кальцификации, нерегулярном сердечном ритме, значительном ожирении, невозможности выполнять команды по задержке дыхания, и любых других причинах, заведомо делающих маловероятным получение хорошего качества изображения.</i>  | III                |

Стр. 16. Раздел 3.1.5. Выбор целесообразного исследования

*У тех пациентов, для кого реваскуляризация заведомо бесполезна из-за сопутствующих заболеваний и общего качества жизни, диагноз КБС может быть установлен клинически, в этом случае потребуются только фармакотерапия. Если диагноз КБС сомнителен, обоснованным подходом является его установление с использованием неинвазивной функциональной визуализации ишемии миокарда до начала терапии. У пациента высокой клинической вероятности и с выраженными симптомами, невосприимчивыми к медикаментозной терапии, или с типичной стенокардией при низком уровне физической нагрузки и клиническими данными (включая данные ЭхоКГ и в некоторых случаях стресс-ЭКГ), указывающими на высокий риск развития ССО, разумным решением является проведение инвазивной КАГ без дальнейшего диагностического исследования. В этих случаях показание для реваскуляризации должно основываться на инвазивном подтверждении гемодинамической значимости стеноза. Если же КБС невозможно исключить после клинического обследования, проведение неинвазивных диагностических исследований рекомендуется для установления диагноза и оценки риска ССО. Рекомендуется использование неинвазивной функциональной визуализации ишемии или анатомической визуализации с использованием коронарной КТ-ангиографии (КТА) в качестве первоначального исследования для диагностики КБС.*

Стр. 16-17. Раздел 3.1.5.1 Функциональные неинвазивные тесты

*Функциональные неинвазивные тесты для диагностики обструктивной КБС предназначены для выявления ишемии миокарда, проявляющейся изменениями на ЭКГ, нарушениями движения стенок миокарда по данным стресс-МРТ и стресс-ЭхоКГ, нарушениями перфузии по данным ОЭКТ, ПЭТ, ЭхоКГ с контрастированием и МРТ с контрастированием. Ишемия может быть спровоцирована при физическом или фармакологическом стресс-тесте, либо из-за повышенной нагрузки на миокард с увеличением его потребности в кислороде, либо из-за неравномерности перфузии миокарда при вазодилатации. Неинвазивные функциональные исследования позволяют обнаружить лимитирующий стеноз с высокой точностью, сравнимой с инвазивным функциональным тестированием (ФРК). Менее выраженный коронарный атеросклероз, не связанный с ишемией, не обнаруживается при функциональном исследовании. При отрицательном результате функционального исследования у пациентов необходимо контролировать факторы риска согласно известным рекомендациям и таблицам расчета риска.*

Раздел 3.1.5.2. Анатомические неинвазивные исследования

*... стенозы, визуально оцененные как 50-90%, не обязательно являются функционально значимыми, т.е. они не всегда вызывают ишемию миокарда. Неинвазивное или инвазивное функциональное тестирование рекомендуется для дальнейшей оценки ангиографического стеноза, выявленного при КТА или КАГ, только если с помощью КАГ не выявлен стеноз очень высокой степени (>90%). Наличие или отсутствие необструктивного коронарного атеросклероза по данным КТА предоставляет прогностическую информацию и может использоваться как основание для профилактической терапии....*

Стр. 18-19. Раздел 3.1.5.4 Выбор диагностического исследования

*Для установления диагноза обструктивной КБС можно использовать функциональные или анатомические исследования. Для решения о реваскуляризации необходима информация как об анатомии, так и об ишемии.*

Раздел 3.1.5.5 Влияние клинической вероятности на выбор диагностического исследования

... неинвазивные функциональные исследования ишемии в большей мере направлены на подтверждение заболевания, нежели на его исключение. В исследованиях с оценкой исходов КБС было показано, что выполнение неинвазивных функциональных исследований приводило к меньшему числу последующих КАГ, чем анатомическая визуализация. Перед принятием решения о реваскуляризации функциональная оценка ишемии (неинвазивная или инвазивная) требуется у большинства пациентов. Поэтому функциональные неинвазивные исследования предпочтительны у пациентов с более высокой клинической вероятностью, если проведение реваскуляризации рассматривается как вероятное, или если у пациента уже установлен диагноз КБС. У пациентов с предполагаемой КБС, но очень низкой клинической вероятностью ( $\leq 5\%$ ), необходимо исключить другие причины боли в груди и скорректировать сердечно-сосудистые факторы риска на основе известных шкал. У пациентов с повторными, неспровоцированными приступами ангинальных симптомов преимущественно в покое, следует предположить вазоспастическую стенокардию, которую диагностируют и лечат надлежащим образом.

Помимо точности диагностики и клинической вероятности, выбор неинвазивного исследования зависит от других характеристик пациента, опыта проведения данного исследования в данной клинике и его доступности. Некоторые диагностические исследования могут быть более эффективными у конкретных пациентов. Например, нерегулярный ритм и наличие выраженной коронарной кальцификации связано с повышенной вероятностью недиагностического качества изображения при КТ-ангиографии, поэтому она не рекомендуется у таких пациентов. Стресс-ЭхоКГ и перфузионная ОЭКТ могут проводиться в сочетании с динамической физической нагрузкой, поэтому эти методы предпочтительны в тех случаях, если необходимо получить дополнительную информацию, связанную с нагрузочной пробой, например ТФН или реакцию ЧСС на нагрузку. Стресс-ЭКГ невозможно использовать в диагностических целях при наличии исходных нарушений ЭКГ, препятствующих оценке ишемии. Перед различными диагностическими исследованиями необходимо взвесить риски и пользу для пациента. Например, необходимо принимать во внимание воздействие ионизирующего излучения при КТА и радионуклидных методах визуализации, особенно у молодых людей. Аналогичным образом нужно учитывать противопоказания к фармакологическим стрессорам и контрастным веществам (йодистым или гадолиниевым). Надлежащее использование методов исследования предполагает, что клиническая выгода от точного диагноза и правильной тактики терапии превышает прогнозируемые риски самого исследования.

Стр. 21. Табл. 6. Определение высокого риска ССО для разных методов диагностики у пациентов с установленным диагнозом ХКС.

|  |   |
|--|---|
| Стресс-ЭКГ                             | Сердечно-сосудистая смертность >3% в год по тредмил-шкале Дюка  |
| Перфузионная ОЭКТ или ПЭТ              | Площадь ишемии $\geq 10\%$ от миокарда ЛЖ   |
| Стресс-ЭхоКГ                           | $\geq 3$ из 16 сегментов с стресс-индуцированной гипокинезией или акинезией   |
| МРТ                                    | $\geq 2$ из 16 сегментов с стресс-индуцированными дефектами перфузии или $\geq 3$ добутамин-индуцированными дисфункциональными сегментами |
| КТА или КАГ                            | Трехсосудистое поражение с проксимальными стенозами, поражение ствола ЛКА или проксимальной части ПНА                                     |
| Инвазивное функциональное исследование | ФРК $\leq 0.8$ , мРК $\leq 0.89$  |

Стр. 38. Раздел 5.2. Пациенты через 1 год и более после установления диагноза или реваскуляризации

*... полезной будет неинвазивная оценка безболевого ишемии у пациента с бессимптомным течением каждые 3-5 лет, предпочтительно с применением стресс-визуализации. КТА не должна использоваться для наблюдения за пациентами с установленной КБС, учитывая морфологическую направленность этого метода без возможности получения функциональной информации, связанной с ишемией.*

Стр. 45. Раздел 8.2.2 Сахарный диабет

*Высокая распространенность значимой коронарной патологии и непопустимо высокая сердечно-сосудистая смертность при СД предполагает полезность рутинного скрининга КБС (с функциональной визуализацией или КТА) у бессимптомных пациентов с диабетом, но нет данных, что такой подход улучшает их прогноз. По крайней мере, рутинное использование КТА у бессимптомных пациентов с диабетом не рекомендуется.*

### Комментарий

1. Прежде всего, подчеркиваем различие между зарубежным термином “CAD” и отечественным термином “ИБС”. “CAD” подразумевает во главе угла поражение коронарных артерий (поскольку они являются основным объектом вмешательства), без учета состояния миокарда. В основе же термина “ИБС” лежит понятие ишемии, то есть дисбаланса кровоснабжения кардиомиоцитов, как вызванного атеросклерозом эпикардиальных КА, так и другой этиологии. Из этого вытекает определенное “двоемыслие” в тексте рекомендаций в плане диагностического золотого стандарта. С одной стороны, подчеркивается необходимость подтверждения преходящей ишемии при стенозах КА 50-90%. Данный тезис не вызывает сомнений, поскольку наличие стеноза само по себе не может обосновать выполнение реваскуляризации. Именно ишемия миокарда, а не сам стеноз КА, является прогностическим фактором течения ИБС. С другой стороны, всем методам (стресс-ЭКГ, стресс-ЭхоКГ, КТА, ОЭКТ, ПЭТ, стресс-МРТ) по-прежнему присваиваются значения “чувствительности” и “специфичности” по отношению к “значимой КБС”, то есть к анатомически или функционально (гемодинамически, но не перфузионно)-значимому поражению КА. Другими словами, все методы выявления ишемии по-прежнему зачем-то оцениваются по способности выявлять стенозы, при том, что стенозы сами по себе не являются эквивалентом ишемии. Таким образом, истинный золотой стандарт ИБС (наличие ишемии) снова подменяется его суррогатом (стеноз КА). Конечно, в этих условиях такой метод, как ОЭКТ, визуализирующий именно ишемию, не будет выглядеть выигрышно. К этому следует прибавить, что в мета-анализе Knuuti et.al, откуда приведены выше данные были перенесены в рекомендации ESC, подчеркивается, что исходные публикации по ОЭКТ были более давними, чем по другим методам [826]. Конечно, в тексте рекомендаций такую тонкость упоминать не стали. Было бы интересно увидеть метаанализ, где золотым стандартом считалась бы именно площадь преходящей ишемии, а еще лучше – прогноз пациента (то есть риск ССО), у которого тактика ведения была основана на доказанном наличии или отсутствии ишемии, а не на состоянии эпикардиальных КА. Именно по этой причине CAD мы переводим как КБС, а не как ИБС, и отмечаем, что европейские рекомендации по “КБС” нельзя бездумно экстраполировать для ведения пациентов с ИБС.



2. В рекомендациях многократно подчеркивается важность выявления преходящей ишемии, однако нет акцента на принципиально разные возможности функциональных неинвазивных методов (ОЭКТ/ПЭТ, МРТ и ЭхоКГ) в ее выявлении. И это можно понять – для клинициста неважно, каким именно методом будет получен необходимый ему диагностический результат. Однако мы вновь подчеркиваем, что термин “ишемия” (как и “перфузия”) относится исключительно к клеткам сердца, поэтому ОЭКТ и ПЭТ являются единственными прямыми методами ее визуализации. Стресс-МРТ и стресс-ЭхоКГ являются лишь косвенными методами выявления ишемии миокарда (поскольку не визуализируют клеточную перфузию), и по этой причине именно в этом аспекте заведомо и непоправимо уступают радионуклидным методам. При этом с удовлетворением отметим, что и в полной, и в карманной версиях рекомендаций в качестве иллюстрации ишемии напечатаны именно изображения перфузионной ОЭКТ.

3. Отметим упоминание о том, что КТА не является функциональным тестом выявления ишемии миокарда. КТА является лишь методом анатомического выявления стеноза КА, а ФРК – методом функциональной (гемодинамической) оценки стеноза КА (но не ишемии). При этом если неинвазивные методы дали сомнительный результат, перед реваскуляризацией все стенозы менее 90% следует “подтверждать” методом ФРК. Налицо требование более строгого, чем раньше, обоснования установки стента или операции КШ в каждом конкретном случае.

4. В продолжение п. 3 следует подчеркнуть, что перфузионная ОЭКТ миокарда практически не дает “сомнительных” результатов, поскольку предоставляет количественные данные о площади ишемии в процентах. Также отметим, что на самом деле речь идет не о 10% процентах от площади ЛЖ, а о 10 баллах SD% [8], однако эта тонкость в рекомендациях была упущена. В любом случае проценты площади ишемии обосновывают либо необходимость вмешательства, либо отсутствие такой необходимости, либо констатируют пограничную ситуацию, допускающую различные варианты тактики ведения пациента в зависимости от комплекса других его характеристик.

5. В данных рекомендациях впервые сделан акцент на доступность и “локальный опыт” выполнения функциональных неинвазивных исследований. В Европейских реалиях это означает, что в каждой конкретной клинике выбор того или иного метода будет зависеть от того, насколько именно здесь он исторически развит и уважаем клиницистами. В качестве примера клиники, где ядерная кардиология максимально развита и завоевала наибольшее среди других методов доверие кардиологов, можно привести Университетскую клинику Цюриха. В российских же реалиях, с учетом разгрома сети изотопных лабораторий в стране, это автоматически означает заведомый перекоп в сторону набравшей популярность стресс-ЭхоКГ и КТА. Одновременно это означает, что в случае возрождения сети изотопных лабораторий, увеличения экспертного уровня и доступности этих исследований, налаживания информирования и взаимодействия с клиницистами, радионуклидная диагностика и в России имеет шанс вернуть свою роль и доверие кардиологов.

Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда (2018)  
(2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization)

Стр. 10. Раздел. 3.1.1 Неинвазивные диагностические инструменты. Оценка ишемии миокарда

*Неинвазивная диагностическая оценка пациентов с КБС, рассматриваемых для реваскуляризации миокарда, включает оценку ишемии, а у пациентов с регионарными нарушениями сократимости или снижением ФВ ЛЖ – и оценку жизнеспособности. Функциональное исследование ишемии имеет решающее значение для оценки состояния пациентов с стабильной КБС. Документирование наличия ишемии с использованием функционального исследования перед плановыми инвазивными процедурами при КБС является предпочтительным подходом. Это может также играть роль в оценке некоторых пациентов с ОКС. Из-за низкой чувствительности стресс-ЭКГ в оценке состояния пациентов с симптомами стенокардии, в качестве теста первой линии рекомендуется неинвазивная визуализация. Обнаружение большой площади ишемии миокарда с помощью функциональной визуализации связано с ухудшением прогноза пациентов и определяет показания к реваскуляризации (табл. 5)*

Стр. 16. Табл. 5. Показания к реваскуляризации у пациентов со стабильной стенокардией или безболевой ишемией.

| Выраженность КБС (анатомическая и/или функциональная) |  | Класс | Уровень |
|---|--|-------|---------|
| Для улучшения прогноза                                | Стеноз ствола ЛКА >50%*  | I     | A       |
|   | Стеноз проксимального сегмента ПНА >50%*   | I     | A       |
|   | Двух- или трехсосудистое поражение с стенозами >50% и ФВ ЛЖ ≤ 35%*   | I     | A       |
|   | Большая площадь ишемии при функциональном исследовании (>10% от ЛЖ) или ФРК<0.75   | I     | B       |
|   | Одиночная оставшаяся открытая коронарная артерия со стенозом > 50%*  | I     | C       |
| Для уменьшения симптомов                              | Гемодинамически значимый коронарный стеноз* при наличии выраженной стенокардии или ее эквивалентов, с недостаточным ответом на оптимальную медикаментозную терапию, принимая во внимание комплаентность пациента и его согласие в отношении интенсивности антиангинальной терапии. | I     | A       |

\* При документированной ишемии или гемодинамически значимом поражении, определяемом как FFR ≤0.80 или iwFR ≤0.89, или стеноза >90% в крупной КА.

*У пациентов, направленных на КТА, возможным подходом к оценке ишемии в зоне поражения КА может быть КТ-ФРК и КТ-перфузия. Хотя в настоящее время доказательных данных по обоим методикам недостаточно, клинических исследований по КТ-ФРК значительно больше...*

3.1.2 Оценка жизнеспособности миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью и КБС

У пациентов с регионарными нарушениями сократимости или желудочковой дисфункцией сердечная недостаточность (СН) может быть вызвана оглушенным или гибернированным миокардом и может быть обратимой после реваскуляризации. Оценка жизнеспособности миокарда может быть проведена для отбора пациентов, у которых реваскуляризации миокарда с большей вероятностью будет полезной, и может проводиться несколькими методами визуализации: контрастная ЭхоКГ миокарда, ОЭКТ и МРТ с отсроченным гадолиниевым усилением (LGE-MPT) оценивают целостность клеток, ПЭТ оценивает клеточный метаболизм, исследования с добутамином – сократительный резерв. Оценка ишемии дает инкрементное преимущество над жизнеспособностью при легкой и умеренной КБС, но при выраженной КБС оценка жизнеспособности может быть достаточной. Пациенты с СН и наличием жизнеспособного миокарда должны сначала пройти реваскуляризацию (КШ или ЧКВ), затем следует рассмотреть варианты механической поддержки кровообращения или трансплантации сердца.

В исследование PARR-2 (ПЭТ и восстановление после реваскуляризации) были включены пациенты с тяжелой дисфункцией ЛЖ, направленные на реваскуляризацию или инвазивную терапию СН/трансплантацию, рандомизированные с помощью ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ или стандартных методов. Первичные точки (смерть от ССО, ИМ или повторная госпитализация в течение 1 года) не улучшились в группе ПЭТ (ОР 0.82, 95%-ДИ 0.59-1.14, p=0.16), хотя соблюдение режима лечения на основе рекомендаций по данным ПЭТ было различным.

В суб-исследовании STICH оценивался прогноз пациентов на основе признаков жизнеспособности. Жизнеспособный миокард визуализировался у 487 пациентов из 601 (81%). Была отмечена значительная корреляция между жизнеспособностью миокарда и исходом при одномерном анализе, но не многомерном. Недостаточные свидетельства о корреляции между жизнеспособностью миокарда и пользой от реваскуляризации указывают на то, что эта стратегия не должна быть единственной при выборе оптимальной терапии.

Рекомендации по неинвазивной визуализации у пациентов с коронарной болезнью сердца и сердечной недостаточностью со сниженной ФВ.

| Рекомендации   | Класс | Уровень |
|--|-------|---------|
| Неинвазивная стресс-визуализация (МРТ, стресс-ЭхоКГ, ОЭКТ, ПЭТ) может рассматриваться для оценки ишемии и жизнеспособности миокарда у пациентов с СН и КБС, у которых рассматривается возможность реваскуляризации до принятия такого решения. | IIb   | B       |

Стр. 20. Раздел 5.3.1.3. Завершенная реваскуляризация

Целью реваскуляризации миокарда является минимизация остаточной ишемии. В поддержку этой концепции радионуклидное суб-исследование COURAGE продемонстрировало дополнительное преимущество в снижении риска смерти и ИМ за счет уменьшения остаточной стресс-индуцированной ишемии с >10% до ≤5%.

Стр. 24. Раздел 5.4. Пробелы в доказательной базе

*Еще предстоит уточнить, улучшает ли реваскуляризация методом ЧКВ прогноз у пациентов с стабильной КБС. В исследование ISCHEMIA (NCT01471522) в настоящее время включается 5000 пациентов с стабильной КБС и свидетельством значимой ишемии, выявленной с помощью неинвазивной визуализации, которые были рандомизированы до проведения коронарографии на медикаментозную или инвазивную стратегию, для выявления различий в частоте первичной конечной точки (смерти или ИМ). Современные методы основаны на коронарной ангиографии и обнаружении поражений, вызывающих ишемию. Тем не менее, будущие неблагоприятные события по крайней мере частично связаны с нестабильными бляшками, не имеющими гемодинамической значимости. Необходимо лучше выявлять нестабильные бляшки и на этой основе разрабатывать соответствующие стратегии лечения.*

### Комментарий

1. В отличие от рекомендаций по ХКС, данный документ по реваскуляризации предназначен не столько кардиологам, сколько рентген-ангиохирургам, хорошо знающим метод рентгеновской коронароангиографии. Поэтому им ближе технологии КТ, и после МСКТ-ангиографии коронарных артерий они легко приняли на веру и так называемую “КТ-перфузию”. Однако для радиолога очевидно, что все описания функциональных исследований с важностью оценки ишемии и жизнеспособности (особенно фраза о “10% площади ишемии”), были взяты из предыдущих версий этих рекомендаций, где они относились исключительно к методам перфузионной ОЭКТ и ПЭТ. Также радиологу известно о том, что критерии ишемии по данным методов стресс-ЭхоКГ и стресс-МРТ являются косвенными. Согласно рекомендациям по ХКС, эти критерии измеряются в количестве сегментов с нарушенной сократимостью, а не в площади ишемии. Таким образом, в настоящих рекомендациях по реваскуляризации все методы были смешаны и уравнены по возможностям выявления ишемии и жизнеспособности. Разумеется, мы не можем с этим согласиться, поскольку при ОЭКТ и ПЭТ на самом деле оценивается как клеточная перфузия, так и метаболизм (что зависит от РФП), а при контрастной ЭхоКГ и МРТ клеточная перфузия не может быть оценена, поскольку используемые контрастные агенты не проникают в клетку.

2. В рекомендациях недостаточно подробно изложены результаты исследований STICH и COURAGE. Это можно понять, учитывая обескураживающие результаты этих исследований (а теперь еще и ISCHEMIA, на которое возлагались большие надежды, и которое к настоящему моменту уже завершено). Более того, после получения таких результатов (с точки зрения прогноза ЧКВ/КШ в целом оказывается не лучше, чем ОМТ) в мировой практике следует ожидать значительное снижение общего объема реваскуляризаций. Но мы все же осмелимся предположить, что отчасти дело здесь в недостаточно рациональном отборе пациентов на вмешательства, основанном на результатах недостоверных исследований ишемии и жизнеспособности анатомическими методами (ЭхоКГ и МРТ). Полагаем, что именно сейчас назрела необходимость начинать пресекать спекуляции на тему возможности определения перфузии и ишемии методами ЭхоКГ, КТ и МРТ, для чего эти определения должны быть в явном виде внесены в рекомендации как относящиеся к клетке, а не к сосудам сердца или интерстициальному пространству.

3. Описание оценки жизнеспособности миокарда ЛЖ у пациентов с КБС и СН в главе 3.1 прозрачно указывает на ее целесообразность, но в итоге класс и уровень указывается лишь IIbV, что на фоне только что описанного выглядит странным. В частности, изложенные результаты исследований PARR-2 и STICH указывают на то, что для выполнения ПЭТ-исследований жизнеспособности класс и уровень доказательности явно должен быть выше, чем IIbV.



Рекомендации ESC по ведению пациентов с диабетом и ССЗ (2019)  
(2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD)

Стр. 14. Раздел 5.4.3. Методы визуализации

*Необходимость скрининга бессимптомной КБС у пациентов с СД считается спорной. КТ позволяет провести оценку атеросклеротического бремени (на основе кальциевого индекса, КИ) и выявление атеросклеротических бляшек, вызывающих значимые стенозы КА (методом КТА). Наличие бляшек в сонных артериях ассоциировано с увеличением частоты ССО у пациентов с СД. 6062 У пациентов с СД отмечается более высокий КИ, чем у лиц без СД того же пола и возраста. При этом отсутствие коронарного кальция означает хороший прогноза, а увеличение КИ на каждую ступень – от 1-99 до 100-399 и  $\geq 400$  – увеличивает риск смертности на 25-33%. Важно отметить, что КИ в целом не ассоциирован с ишемией. Стресс-ОЭКТ и стресс-ЭхоКГ позволяют выявить ББИМ, которая выявляется у 22% пациентов с СД без установленной КБС. Рандомизированные клинические исследования, оценивающие влияние рутинного скрининга на предмет бессимптомной КБС у пациента с СД без коронарного анамнеза, не показали различий в частоте ССС или возникновения нестабильной стенокардии при динамическом наблюдении между теми, кому было выполнен стресс-тест или КТА, и теми, кто был обследован согласно имеющимся рекомендациям (надо полагать, это означает, что эти исследования у второй группы не проводились – Прим.). Метаанализ 5 рандомизированных клинических исследований (Faglia et al., DIAD, DYNAMIT, FACTOR-64, DADDY-D, в сумме 3299 пациентов с СД без симптомов КБС) показал, что неинвазивные стресс-тесты достоверно уменьшили частоту нефатального ИМ (OR=0.65, p=0.062) и госпитализаций по поводу СН (OR=0.65, p=0.1). В исследовании DIAD у мужчин была выявлена достоверно более высокая частота ББИМ (24% против 17%), но достоверно более высокая частота нефатального ИМ и ССС (3.8% против 1.7%, p=0.047). Причинами недостаточной эффективности скрининга КБС у пациентов с СД могут быть низкая частота первичных конечных точек, несистематическое выполнение КАГ и ЧКВ. Несмотря на это, рутинный скрининг КБС у бессимптомного пациента с СД не рекомендуется. Однако, стресс-тест или КТА может быть показан у бессимптомных пациентов очень высокого риска (с поражением периферических артерий, высоким КИ, протеинурией, ХБП).*

Рекомендации по неинвазивной визуализации у пациентов с коронарной болезнью сердца и сердечной недостаточностью со сниженной ФВ.

| Рекомендации  | Класс      | Уровень  |
|---|------------|----------|
| <i>КТА или функциональная визуализация (радионуклидная перфузионная визуализация, стресс-МРТ или ЭхоКГ с физической или фармакологической нагрузкой) может быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с СД для скрининга КБС.</i> | <i>IIb</i> | <i>B</i> |

Пробелы в доказательной базе.

*Бессимптомные пациенты с КИ>400) могут быть направлены на функциональную визуализацию или КТА, однако выявление выраженных стенозов у этих пациентов не приводит у них к более эффективной тактике терапии, чем агрессивное лечение факторов риска ССО.*

### Комментарий

1. Именно в этих рекомендациях удивительным образом соединились воедино многие аспекты некорректного отношения к терминологии, значимости разных методов диагностики ишемии, интерпретации результатов клинических исследований, на которые мы неоднократно обращали внимание выше. Во-первых, сам по себе коронарный кальций не является маркером ССО. Во-вторых, в метаанализ были включены исследования, в которых в качестве неинвазивной диагностики ишемии использовался различный набор методов (стресс-ЭКГ, стресс-ЭхоКГ, стресс-ОЭКТ, КТ-ангиография). Уравнивание возможностей этих методов, по нашему мнению, уже стало одним из факторов разочаровывающих результатов (или, как минимум, некорректной интерпретации) исследований COURAGE и ISCHEMIA, и данный метаанализ, к сожалению, присоединился к этому списку.

2. Отсутствие рекомендаций по обязательному скринингу ИБС у пациентов с диабетом выглядит по меньшей мере странно. При СД чаще имеет место безболевая ишемия миокарда в результате микроангиопатии капилляров сердца. Ишемия миокарда при СД 2 часто выявляется несвоевременно и при длительном течении не только проявляется как вариант ИБС, но и нередко имеет исход в своеобразный вариант ИКМП. Это важно и с учетом того, что при СД и обструктивной КБС особую важность играет выбор типа вмешательства (ЧКВ или КШ), а в случае ЧКВ повышенные требования предъявляются к поколению и качеству стента.

3. За сухой фразой “несистематическое выполнение КАГ и ЧКВ” кроется важная проблема, которую мы уже освещали в главе 6.1 при анализе результатов регистра SPARC. В данном метаанализе лишь 45.9% пациентам с положительным результатом теста на наличие ишемии была впоследствии выполнена КАГ. Таким образом, выясняется, что “скрининг КБС у бессимптомного пациента с СД не рекомендуется” не потому, что он неэффективен, а потому, что кардиологи попросту игнорируют результаты выполненных пациенту исследований. Вероятно, не последнюю роль в этой ситуации имеет и более высокая стоимость КАГ в Европе, которая суммируется со стоимостью визуализирующих стресс-тестов, и в пересчете на одного пациента с достигнутой конечной точкой становится экономически нецелесообразной. В целом, низкая частота ССО в данном метаанализе (в среднем 1% в год), безусловно, является его недостатком с статистической точки зрения (и одновременно успехом с клинической точки зрения), но все же не позволяет отказаться от предположения, что она могла быть еще меньше, если бы КАГ с возможным переходом в ЧКВ (или с плановой КШ) была выполнена большему количеству пациентов с доказанной ишемией (разумеется, желательно по данным перфузионной сцинтиграфии). На фоне всех замечаний отметим также, что скрининг все-таки уменьшил частоту нефатального ИМ на грани достоверности ( $p=0.062$ ). Все это позволяет сделать вывод, что заключение “скрининг КБС у бессимптомного пациента с СД не рекомендуется” является как минимум спорным.

## Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018) Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)

Стр. 259. Раздел 30. Предшествующий или нераспознанный (безболевого) ИМ

*Неинвазивные методы визуализации также предоставляют важные подтверждающие доказательства предшествующего инфаркта миокарда. При отсутствии неишемических причин, региональное истончение миокарда, наличие рубца или уменьшение подвижности стенки ЛЖ по данным ЭхоКГ, перфузионной сцинтиграфии миокарда с режимом ОЭКТ, ПЭТ, или МРТ, обеспечивают убедительные доказательства предшествующего инфаркта миокарда, особенно при неоднозначных изменениях ЭКГ.*

Стр. 260-261. Раздел 34. Методы визуализации

*Неинвазивная визуализация играет множество важных ролей у пациентов с известным или предполагаемым ИМ. В этом разделе рассматривается только диагностика и характеристика повреждения миокарда и ИМ. В основе визуализации лежит тот факт, что регионарная гипоперфузия миокарда и ишемия приводят к ряду событий, включая дисфункцию миокарда, гибель клеток и замещение фиброзом. Поэтому к важным параметрам изображений относятся перфузия миокарда, жизнеспособность клеток сердца, толщина миокарда, систолическое движение и утолщение, а также отражение гибели клеток в кинетике парамагнитных и рентгеноконтрастных веществ, указывающих на фиброз и рубцовое повреждение миокарда. При остром и предшествующем инфаркте миокарда обычно используют такие методы визуализации как ЭхоКГ, миокардиальная перфузионная ОЭКТ и ПЭТ, МРТ и, возможно, КТ. Имеется некоторое пересечение возможностей этих методов, каждый из них в большей или меньшей степени позволяет оценивать жизнеспособность, перфузию и функцию миокарда. Но только радионуклидные методы обеспечивают прямую оценку жизнеспособности кардиомиоцитов благодаря неотъемлемым свойствам используемых индикаторов (! – Прим.). Другие методы обеспечивают предоставляют косвенную информацию о жизнеспособности миокарда. Так, ЭхоКГ позволяет оценить состояние сократимости в ответ на введение добутамина, а при МРТ и КТ визуализируется увеличение внеклеточного пространства вследствие потери объема живых кардиомиоцитов.*

### 34.2 Радионуклидная визуализация

*Ряд радионуклидных индикаторов позволяет непосредственно визуализировать жизнеспособные кардиомиоциты, в том числе  $^{201}\text{Tl}$ -хлорид,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и тетrafosмин для ОЭКТ, а также  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{82}\text{Rb}$ -хлорид для ПЭТ. Мощным преимуществом радионуклидных методов является возможность прямой оценки жизнеспособности, хотя относительно низкая разрешающая способность не позволяет обнаружить минимальные зоны ИМ. Исследования на фантомах демонстрируют возможность визуализации гибели 4% от общего количества кардиомиоцитов в миокарде ЛЖ, что соответствует 5-10 г массы миокарда. ЭКГ-синхронизация при ОЭКТ обеспечивает достоверную оценку сократимости, систолического утолщения и глобальной функции миокарда. Более продвинутые радионуклидные методы, которые могут быть использованы для обследования пациентов с ИМ, включают оценку симпатической иннервации (с помощью  $^{123}\text{I}$ -МИБГ), активации матриксных металлопротеиназ при ремоделировании желудочков, метаболизма миокарда.*

### Комментарий

В данных рекомендациях изложено наиболее корректное, емкое и точное описание возможностей радионуклидных методов в практике ишемической болезни сердца. Это описание, а в особенности фразу о том, что “только радионуклидные методы обеспечивают прямую оценку жизнеспособности кардиомиоцитов благодаря неотъемлемым свойствам используемых индикаторов”, следовало бы повторить в отечественных рекомендациях.

Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (2017)  
(2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation)

Стр. 138. Раздел 5.2.2.3 Терапия с целью уменьшения размера инфаркта и микрососудистой обструкции (МСО)

*Окончательный размер инфаркта и МСО являются основными независимыми предикторами долгосрочной смертности и развития СН у пациентов, выживших после ИМnST. МСО определяется как неадекватная перфузия миокарда после успешного механического восстановления кровотока в инфаркт-связанной КА и обусловлена рядом факторов. МСО диагностируется сразу после ЧКВ, когда по данным КАГ индекс TIMI составляет <3, или =3 при степени контрастного “прокрашивания” миокарда 0 или 1, или когда восстановление ST в течение 60-90 минут после процедуры составляет <70%. Другими неинвазивными методами диагностики МСО являются МРТ с поздним контрастным усилением (LGE-CMR), контрастная ЭхоКГ, ОЭКТ и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).*

Стр. 146-147. Раздел 6.6.1 Клиническая оценка риска

*... пациенты с недостаточно успешной реперфузией имеют более высокий риск ранних осложнений и смерти. Этим пациентам необходимо проводить оценку наличия остаточной ишемии и, при необходимости, жизнеспособности миокарда. Поскольку риск событий уменьшается со временем, эта оценка риска должна проводиться в ранние сроки.*

6.6.2 Неинвазивная визуализация в стратификации риска

*... у пациентов с многососудистым заболеванием и восстановлением кровотока только в инфаркт-связанной КА, или с поздним проявлением ИМnST, может быть полезна дополнительная оценка остаточной ишемии или жизнеспособности. ... у пациентов с сохранением проявлений в течение нескольких дней после ОКС с формированием ИМ, наличие рецидива стенокардии, документированная ишемия или большая площадь миокарда с доказанной жизнеспособностью может определить стратегию плановой реваскуляризации окклюзированной инфаркт-связанной артерии, хотя обоснования такого подхода спорны.*

*Выбор срока и метода визуализации (ОЭКТ, МРТ и ПЭТ) для выявления остаточной ишемии и жизнеспособности миокарда еще предстоит обосновать, но они также будут зависеть от доступности и опыта проведения конкретных исследований в данной клинике. Наиболее валидированные и доступные исследования – стресс-ЭхоКГ и ОЭКТ (оба используются в сочетании с физической или фармакологической нагрузочной пробой), но ПЭТ и МРТ также показаны при их наличии. Однако у пациентов после ИМ обнаружение остаточной ишемии с помощью ЭхоКГ является сложной задачей из-за имеющихся нарушений движения стенок ЛЖ. МРТ с отсроченным усилением гадолиниевым контрастом (LGE-CMR) с большой точностью оценивает степень трансмураль-*



ного компонента в рубцовой зоне. Тем не менее, способность МРТ обнаруживать жизнеспособность и прогнозировать восстановление сократимости стенок не превосходит другие визуализирующие технологии. Наличие дисфункционального жизнеспособного миокарда по данным LGE-CMR является независимым прогностическим фактором смертности у пациентов с ишемической дисфункцией ЛЖ.

В недавних исследованиях было показано, что истончение стенки миокарда без значимого рубца является признаком улучшения сократимости и увеличения толщины после реваскуляризации. Так подчеркивается важность именно жизнеспособности миокарда, а не только анатомической толщины стенки, в определении необходимости реваскуляризации для улучшения прогноза. ПЭТ также является методом с высокой разрешающей способностью (! – Прим.), но его применение ограничено стоимостью и доступностью. Рандомизированное клиническое исследование с ПЭТ (речь идет о PARR-2. – Прим.) показало, что у пациентов с существенным количеством дисфункционального, но жизнеспособного миокарда скорее всего будет положительный эффект от реваскуляризации, которая может привести к улучшению локальной и глобальной сократимости миокарда, симптоматики, ТФН и долгосрочного прогноза. Связь между жизнеспособностью и улучшением выживаемости после реваскуляризации была также продемонстрирована в мета-анализе.

У пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  перед выпиской, через 6-12 недель после полной реваскуляризации и назначения ОМТ рекомендуется повторная оценка ФВ для рассмотрения потенциальной необходимости имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в целях первичной профилактики. Дополнительные параметры, которые оценивают с помощью визуализации у этих пациентов, и которые могут быть использованы в качестве конечных точек в клинических исследованиях: (1) размер инфаркта (МРТ, ОЭКТ, ПЭТ); (2) площадью миокарда, находящегося в зоне риска (ОЭКТ, МРТ); (3) МСО (МРТ); (4) интрамиокардиальное кровоизлияние (МРТ). Размер инфаркта и МСО являются предикторами долговременной смертности и сердечной недостаточности у пациентов, выживших после ИМпST.

#### Показания для визуализации и стресс-тестов у пациентов с ИМпST

| Рекомендации  | Класс | Уровень |
|---|-------|---------|
| Стресс-ЭхоКГ, МРТ, ОЭКТ или ПЭТ могут быть использованы для оценки ишемии и жизнеспособности миокарда, в том числе при многососудистом поражении. | IIb   | B       |

#### Комментарий

Можно было бы упомянуть исследования с фосфатными комплексами для верификации и оценки объема острого очагового повреждения на 2-7 сутки ОКС. Отметим более позитивную интерпретацию исследования PARR-2, чем в рекомендациях по реваскуляризации миокарда. Также отметим, что в Европе, в отличие от России, перфузионная ОЭКТ считается доступным и рутинным исследованием, а ПЭТ указывается как метод с высокой разрешающей способностью. Это в некоторой мере выглядит как аванс, но мы вправе надеяться на еще более выдающиеся параметры новых моделей ПЭТ в ближайшие годы.

### Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (2015) (2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation)

Стр. 277. Раздел 3.3.4.1 Неинвазивная визуализация. Функциональная оценка

*Радионуклидная визуализация перфузии миокарда полезна при стратификации риска у пациентов с острым болевым синдромом в грудной клетке, подозрительным в отношении ОКС. Стабильные дефекты перфузии в покое являются признаком некроза миокарда и их выявление может быть полезным у пациентов с болью в грудной клетке без изменений на ЭКГ или повышения уровня тропонинов. Исследование в покое и после нагрузки уточняет оценку преходящей ишемии, а нормальный результат исследования сопряжен с очень хорошим прогнозом. Однако нагрузочные исследования обычно не имеются в широком доступе в круглосуточных неотложных отделениях.*

Стр. 281. Рекомендации по визуализации у пациентов с подозрением на ОКСбпСТ

| Рекомендации   | Класс | Уровень |
|--|-------|---------|
| <i>У пациентов без рецидива болей в груди, с нормальными данными ЭКГ и уровнем ВЧ-тропонина, но с предполагаемым ОКС, неинвазивный стресс-тест (предпочтительно с визуализацией) с оценкой ишемии рекомендуется при принятии решения о инвазивном вмешательстве.</i> | I     | A       |

Стр. 279, 300. Раздел 5.6.3.4 Выборочная инвазивная стратегия

*Пациентов без рецидива симптомов и при отсутствии критериев, требующих инвазивного вмешательства, следует рассматривать как имеющих низкий риск ССО. У этих пациентов для принятия решения об инвазивной стратегии проводится неинвазивный стресс-тест (предпочтительно с визуализацией) для визуализации ишемии (IA).*

#### **Комментарий**

Имеется недопонимание цели конкретных сцинтиграфических исследований. Перфузионную сцинтиграфию миокарда (как и другие неинвазивные методы лучевой диагностики) вряд ли следует проводить у пациентов в первые сутки ОКС, поскольку в этот период наиболее чувствительным маркером некроза миокарда является повышение уровня тропонинов. Кроме того, пациента не следует без особой необходимости куда-либо перемещать из блока неотложной кардиологии в ущерб более важным мерам и наблюдению. В дальнейшие сроки (до 7-10 суток) более логичным исследованием является сцинтиграфия с пирофосфатом, верифицирующая наличие или отсутствие острого некроза. Выполнение в эти сроки перфузионной ОЭКТ миокарда только в покое может быть дополнительным критерием успешности антитромботической терапии. Однако это окажется полезным лишь в том случае, если дефектов перфузии у пациента не будет выявлено (то есть будет получен отрицательный результат). Если же дефекты перфузии будут выявлены, то без точных анамнестических данных невозможно определить, возникли ли они в рамках текущего эпизода или имелись у пациента ранее. Реальную диагностическую ценность у этих пациентов имеет выполнение перфузионного исследования по протоколу покой+нагрузка – для комплексной оценки рубцового повреждения и преходящей ишемии, что обосновывает проведение плановой реваскуляризации.

Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016)  
(2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)

Стр. 14. Глава 5. Визуализация сердца и другие диагностические исследования

*... в целом, визуализирующие исследования должны выполняться только тогда, когда от них зависят значимые клинические решения. Ценность результатов в значительной степени зависит от способа визуализации, оператора, опыта в данном центре и качества изображений. Нормальные значения могут варьироваться в зависимости от возраста, пола и способа визуализации.*

5.6. ОЭКТ и радионуклидная вентрикулография

*ОЭКТ может быть полезна при оценке ишемии и жизнеспособности миокарда. С-ОЭКТ предоставляет информацию об объемах и функциях желудочков, но связана с ионизирующим излучением. Сцинтиграфия с DPD может быть полезна для обнаружения транстиретинового амилоидоза сердца.*

5.7 Позитронно-эмиссионная томография

*ПЭТ и ПЭТ/КТ может использоваться для оценки ишемии и жизнеспособности, но производство некоторых РФП для оценки кровотока (<sup>13</sup>N-аммоний, <sup>15</sup>O-вода) требует наличия в учреждении циклотрона. Рубидий является альтернативным индикатором для исследования ишемии с помощью ПЭТ, который может производиться на месте по относительно низкой цене. Ограниченная доступность, облучение и стоимость являются основными ограничениями метода.*

Рекомендации по визуализации сердца у пациентов с подозрением или установленной сердечной недостаточностью

| Рекомендации  | Класс | Уровень |
|---|-------|---------|
| <i>Неинвазивная стресс-визуализация (МРТ, стресс-ЭхоКГ, ОЭКТ, ПЭТ) может рассматриваться для оценки ишемии и жизнеспособности миокарда у пациентов с СН и ИБС, у которых может рассматриваться коронарная реваскуляризация, до принятия такого решения.</i> | IIb   | B       |

Стр. 35 11.2.2 Реваскуляризация миокарда

*На основании результатов исследования STICH, КШ рекомендуется у пациентов с значимой КБС (поражение ствола ЛКА или многососудистое повреждение) и ФВ ЛЖ ≤35% в целях снижения смертности и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам. Пациентам с >10% дисфункционального, но жизнеспособного миокарда с большей вероятностью показана реваскуляризация, (у ≤10% – с меньшей), хотя доказательства такого подхода не исчерпывающие. В исследовании STICH ни наличие жизнеспособности, ни тяжесть ремоделирования ЛЖ не идентифицировало тех, у кого КШ снизило смертность. Post-hoc-анализ исследования STICH показал, что наличие индуцибельной ишемии миокарда (по данным радионуклидного стресс-теста*

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

или стресс-ЭхоКГ с добутамином) или стенокардии не идентифицируют пациентов с худшим прогнозом и большей пользой от КШ по сравнению с ОМТ. Тем не менее, КШ улучшает течение стенокардии в большей степени, чем только медикаментозная терапия.

### Комментарий

1. Комментарии те же – класс рекомендаций по неинвазивной стресс-визуализации вероятно занижен из-за уравнивания возможностей различных методик. Отбор пациентов на реваскуляризацию на основании только изотопных методик может быть более надежным, а класс рекомендаций более высоким.

2. В рекомендациях по ХСН не упоминаются результаты крупного исследования ADMIRE-HF, показавшие значимость сцинтиграфии в <sup>123</sup>I-МИБГ в оценке прогноза пациентов с ХСН. Кроме того, исследование с МИБГ позволяет эффективнее подбирать пациентов для установки ИКД [827]

Рекомендации ESC/(ERS) по диагностике и лечению острой легочной эмболии (2019)  
(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society)

Стр. 550. Раздел 2.2.3. “Главное в новых рекомендациях 2019”

| <i>Диагноз</i>   | <i>Класс и уровень рекомендаций</i> |
|--|-------------------------------------|
| <i>Проведение вентиляционно-перфузионной ОЭКТ легких может рассматриваться для диагностики легочной эмболии</i>  | <i>IIb B</i>                        |
| <i>Симптоматических пациентов с наличием паттерна несоответствия перфузии и вентиляции легких по данным сцинтиграфии более чем через 3 мес. после острой легочной эмболии рекомендуется направлять в экспертный центр ЛГ/ХТЛГ, с учетом данных ЭхоКГ, уровня натрийуретического пептида и/или результатов кардиопульмонального нагрузочного теста.</i> | <i>I C</i>                          |

Стр. 556. Таблица 6. Методы визуализации для диагностики легочной эмболии

|                            | Достоинства  | Недостатки/ограничения  | Лучевая нагрузка   |
|----------------------------|--|---|--|
| КТ-ангиография легких      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Круглосуточная доступность в большинстве центров</li> <li>- Высокая точность</li> <li>- Убедительная валидация в проспективных исследованиях по ведению и исходам пациентов</li> <li>- Низкая частота неинформативных результатов (3-5%)</li> <li>- Обеспечивает дополнительную диагностику при исключении ТЭЛА</li> <li>- Быстрое выполнение исследования</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Лучевая нагрузка</li> <li>- Побочные эффекты йодистого контраста, ограниченное использование при аллергии на йод, гипертиреозе, беременности и кормлении, противопоказано при ХБП</li> <li>- Излишнее использование из-за доступности</li> <li>- Клиническая значимость диагностики субсегментарной ТЭЛА неизвестна</li> </ul> | Эффективная доза 3-10 мЗв, значительная лучевая нагрузка на молочные железы у молодых женщин |
| Планарная V/Q-сцинтиграфия | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Практически нет противопоказаний</li> <li>- Недорогое исследование</li> <li>- Убедительная валидация в проспективных исследованиях по ведению и исходам пациентов</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Не всегда доступно, не во всех центрах</li> <li>- Межоператорская вариабельность в интерпретации</li> <li>- Описательное, вероятностное заключение</li> <li>- Результат неинформативен в 50% случаев</li> <li>- Не обеспечивает дополнительную диагностику при исключении ТЭЛА</li> </ul>                                      | Эффективная доза меньше, чем при КТ-ангиографии, порядка 2 мЗв                               |
| V/Q-ОЭКТ                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Практически нет противопоказаний</li> <li>- Самая низкая частота недиагностических результатов (&lt;3%)</li> <li>- Высокая точность согласно имеющимся данным</li> <li>- Интерпретация в терминах да/нет (есть ТЭЛА/нет ТЭЛА)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Вариабельность протоколов</li> <li>- Вариабельность диагностических критериев</li> <li>- Не обеспечивает дополнительную диагностику при исключении ТЭЛА</li> <li>- Нет валидации в проспективных исследованиях по ведению и исходам пациентов</li> </ul>   | Эффективная доза меньше, чем при КТ-ангиографии, порядка 2 мЗв                               |
| Ангиопульмонография        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Исторический золотой стандарт</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Инвазивное исследование</li> <li>- Не всегда доступно, не во всех центрах</li> </ul>   | Наибольшая, 10-20 мЗв.   |



### Раздел. 4.6. Сцинтиграфия легких

Планарная вентиляционная/перфузионная (V/Q) сцинтиграфия является признанным диагностическим методом при подозрении на ТЭЛА. Исследование перфузии сочетается с оценкой вентиляции, для чего используется множество РФП, в том числе ксенон-133, криптон-81, меченные технецием-99m аэрозоли или углеродные микрочастицы (Technegas). Целью вентиляционной сцинтиграфии является повышение специфичности – при острой ТЭЛА вентиляция в гипоперфузируемых сегментах не нарушена (паттерн несоответствия, англ. mismatch). Поскольку исследование имеет низкую лучевую нагрузку и использует небольшой объем контрастного вещества (? – Прим.) V/Q-сцинтиграфия может преимущественно применяться в амбулаторных условиях у пациентов с низкой клинической вероятностью и нормальной рентгенографией грудной клетки, у молодых пациентов (особенно у женщин), беременных, у пациентов с контраст-индуцированной анафилаксией в анамнезе, у пациентов с тяжелой ХБП.

Результаты планарного сканирования легких часто классифицируются в соответствии с критериями, установленными в исследовании PIOPEd. Эти критерии были предметом обсуждения и пересматривались. Для облегчения понимания с клиницистами предпочтительна трехуровневая классификация результата – нормальный (что исключает ТЭЛА), патологический с высокой вероятностью (что предполагает наличие ТЭЛА у большинства пациентов) и недиагностический. Проспективные клинические исследования показали, что антикоагулянтная терапия безопасна у пациентов с нормальным результатом перфузионной сцинтиграфии. Это было подтверждено рандомизированным исследованием, сравнившим V/Q-сцинтиграфию с КТ-ангиографией легких. Анализ исследования PIOPEd II показал, что V/Q-сцинтиграфия с высокой вероятностью может подтвердить ТЭЛА, хотя по другим источникам положительная прогностическая ценность патологических результатов сцинтиграфии легких недостаточна для подтверждения ТЭЛА у пациентов с низкой клинической вероятностью.

Выполнение только перфузионного сканирования может быть приемлемым у пациентов с нормальными результатами рентгенографии грудной клетки. Любой дефект перфузии в этой ситуации будет рассматриваться как несоответствие. Ограничением является высокая частота недиагностических сканирований, поскольку это требует дальнейших диагностических тестирований. Были предложены различные стратегии для преодоления этой проблемы, в частности, учет клинической вероятности. Хотя при использовании перфузионной сцинтиграфии и рентгенографии грудной клетки по данным исследования PISAPED достигается низкий уровень неуверительных результатов, чувствительность кажется слишком низкой для исключения ТЭЛА, и таким образом этот подход может быть менее безопасным, чем КТ-ангиография.

По данным некоторых исследований, сбор данных в режиме ОЭКТ в сочетании с низкодозной КТ или без нее уменьшает долю недиагностических исследований до 0-5%. Тем не менее, в большинстве исследований сообщения о точности ОЭКТ ограничены ретроспективным дизайном или принятием самого метода ОЭКТ в качестве золотого стандарта. Лишь в одном исследовании использовался проверенный диагностический алгоритм. Диагностические критерии для ОЭКТ также разнообразны; большинство исследований определяли ТЭЛА как один или два субсегментарных дефекта перфузии без вентиляционных дефектов, но эти критерии редко используются в клинической практике. Кроме того, еще не определен оптимальный протокол (перфузионная ОЭКТ, V/Q-ОЭКТ, в сочетании с бесконтрастной КТ или без нее). Наконец, в доступных исследованиях с оценкой прогноза пока не завершился весь срок наблюдения. Для валидации метода ОЭКТ требуются крупные проспективные исследования.

Стр. 559. Раздел 4.11. Рекомендации по диагностике

| <i>V/Q-сцинтиграфия</i>   | <i>Класс и уровень рекомендаций</i> |
|---|-------------------------------------|
| <i>Рекомендуется отказаться от дальнейшей диагностики ТЭЛА и исключить этот диагноз при нормальном результате перфузионной сцинтиграфии легких</i>  | <i>I A</i>                          |
| <i>Следует рассмотреть постановку диагноза ТЭЛА (без дальнейших исследований), если по данным V/Q-сцинтиграфии вероятность ТЭЛА высока.</i>   | <i>IIa B</i>                        |
| <i>Недиагностический результат V/Q-сцинтиграфии следует рассматривать как исключаяющий ТЭЛА, если у пациента также получены отрицательные результаты компрессионного УЗИ проксимальных отделов вен нижних конечностей, или у пациента с низкой клинической вероятностью ТЭЛА.</i> | <i>IIa B</i>                        |
| <i>V/Q-ОЭКТ может рассматриваться для диагностики легочной эмболии</i>  | <i>IIb B</i>                        |

Стр. 570. Раздел 7.1 Диагностические стратегии при ведении пациентов с учетом оценки риска

## 7.1.2.2 Стратегия, основанная на вентиляционной/перфузионной сцинтиграфии

*В клиниках, где доступна V/Q-сцинтиграфия, ее проведение является целесообразным при обследовании пациентов с повышенным уровнем D-димера и противопоказаниями к КТ-ангиографии. V/Q-сцинтиграфия также имеет предпочтение перед КТ-ангиографией при необходимости избежать ненужного облучения, особенно у молодых пациентов и у женщин, у которых КТ грудной клетки может увеличить риск долгосрочного развития рака молочной железы. V/Q-сцинтиграфия дает диагностический результат («отрицательный» или «высоковероятно патологический») у 30-50% пациентов отделений неотложной помощи с подозрением на ТЭЛА. Доля диагностических результатов V/Q-сцинтиграфии выше у пациентов с нормальными результатами рентгенографии грудной клетки. Это может увеличить частоту использования V/Q-сцинтиграфии в качестве исследования первой линии для диагностики ТЭЛА у молодых пациентов, с учетом доступности исследования. Число пациентов с недиагностическими результатами можно уменьшить, если учитывать клиническую вероятность ТЭЛА. Таким образом, пациенты с недиагностическим результатом сцинтиграфии легких и низкой клинической вероятностью ТЭЛА имеют низкую частоту подтвержденной эмболии, и отрицательная прогностическая ценность этой комбинации увеличивается при отсутствии признаков тромбоза вен по данным УЗИ. Если у пациента с низкой клинической вероятностью ТЭЛА результат сцинтиграфии указывает на ее наличие, следует подтвердить это другими методами.*

## Раздел. 9.2 Диагностика ТЭЛА при беременности

## 9.2.2 Визуализирующие исследования

*... для V/Q-сцинтиграфии и КТ-ангиографии эффективные дозы облучения значительно ниже порога (составляющего 50-100 мЗв), потенциально способного вызывать осложнения у плода ... V/Q-ОЭКТ связана с низким облучением плода и матери и имеет многообещающий потенциал при диагностике ТЭЛА при беременности. Однако требуется дальнейшая оценка этого метода (? – Прим.) перед его широким включением в диагностические алгоритмы.*

## Раздел 9.5. Рекомендации по ТЭЛА при беременности

| Рекомендации   | Класс и уровень рекомендаций |
|--|------------------------------|
| Перфузионная сцинтиграфия или КТ-ангиография по низкодозному протоколу должны рассматриваться для исключения ТЭЛА у беременных. КТ-ангиографию следует рассматривать как вариант первой линии при абнормальном результате рентгенографии грудной клетки. | IIa C                        |

## Раздел 10.2 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

### 10.2.2 Клиническая картина и диагностика

*Диагноз ХТЭЛГ устанавливается на основании результатов, полученных по крайней мере через 3 месяца после эффективной терапии антикоагулянтами, чтобы отличить это состояние от острой ТЭЛА. Диагноз требует наличия среднего ДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. и давления заклинивания ЛА  $\leq 15$  мм рт. ст., по данным КПОС у пациента с паттерном несоответствия (наличием дефектов перфузии при нормальной вентилизации) при V/Q-сцинтиграфии легких. Планарная V/Q-сцинтиграфия легких является методом визуализации первой линии при ХТЛГ, поскольку имеет чувствительность 96-97% и специфичность 90-95% для данного диагноза. ОЭКТ, видимо, менее чувствительна, чем планарное исследование, при оценке на уровне отдельных сегментарных артерий, но также не «пропустит» клинически значимую ХТЛГ у отдельного пациента. В отличие от ХТЛГ, дефекты перфузии, имеющие место при ЛАГ (другой этиологии – Прим.) или легочной вено-окклюзионной болезни, обычно имеют несегментарный характер.*

### Раздел 10.3 Стратегии наблюдения за пациентами после ТЭЛА

*... пациентов с высокой эхокардиографической вероятностью ЛГ или с промежуточной вероятностью в сочетании с повышенными уровнями NTproBNP или факторами риска, предрасполагающими к ХТЛГ, следует направлять на V/Q-сцинтиграфию. Если при этом обнаруживаются несоответствующие дефекты перфузии, рекомендуется направление в экспертный центр ЛГ/ХТЛГ для дальнейшей диагностики. Если результат сцинтиграфии будет нормальным, а причины симптомов остаются невыясненными, можно выполнить кардио-пульмональный тест.*

#### **Комментарий**

1. Отметим редкий случай полного и исчерпывающего изложения информации о радионуклидном методе в кардиологических рекомендациях. Очевидно, это вытекает из важности и во многих случаях незаменимости сцинтиграфии легких при диагностике ТЭЛА. Данные рекомендации позволяют кардиологам разобраться в методике сцинтиграфии легких и сопоставить ее возможности с другими методами.

2. К сожалению, в тексте присутствует множество ошибок и неточностей, формирующих у клиницистов не совсем правильное впечатление о методе сцинтиграфии легких. В целом, создается впечатление, что главы по радионуклидной диагностике в данных рекомендациях написаны в условиях недостатка информации от соответствующих экспертов необходимой компетенции. Во-первых, называть в 2019 году планарную сцинтиграфию легких «сканированием» как минимум некорректно. Во-вторых, указанная в рекоменда-

циях частота недиагностических (то есть сомнительных, не дающих четкого ответа «да» или «нет») исследований в 50% является вопиющей дезинформацией. Невозможно поверить, что эти данные предоставлены квалифицированными специалистами. По нашему собственному опыту частота сомнительных результатов планарной сцинтиграфии легких не превышает 2-3%, причем в нашем отделе «сомнительным» результатом сцинтиграфии легких считается нечеткая визуализация мелких субсегментарных дефектов перфузии. Чаще всего это бывает у пациентов с выраженной сопутствующей легочной патологией и ЛГ другой этиологии. Но даже в этих условиях отделить норму от значимой (сегментарной) ТЭЛА не составляет труда. При этом, как справедливо указано в таблице 6, «клиническая значимость диагностики субсегментарной ТЭЛА неизвестна», то есть цена ошибки в диагностике таких незначимых нарушений перфузии невысока. К другим примерам неосведомленности создателей рекомендаций можно привести фразы о «небольшом объеме контрастного вещества, используемого при сцинтиграфии» (стр. 556, 4 строка снизу справа) и о том, «показана низкая лучевая нагрузка при выполнении V/Q в режиме ОЭКТ (по сравнению с планарной сцинтиграфией, – Прим.), однако необходимы дальнейшие исследования для изучения этой методики» (стр. 580, 2 строка снизу справа).

3. В таблице 6 обращает на себя внимание тенденция преуменьшить достоинства сцинтиграфии и преувеличить ее недостатки. В частности, скорость исследования указывается как достоинство КТ-ангиографии, хотя выполнение сцинтиграфии легких, включая укладку, само исследование и интерпретацию результатов, намного проще и быстрее, чем КТ-ангиографии. В пункте о «недоступности сцинтиграфии во всех центрах», очевидно, поменяли местами причину и следствие. Особенно это актуально для России, где радионуклидные методы стали «недоступными» в результате того, что была закрыта большая часть лабораторий. Далее, фраза о том, что «сцинтиграфия не предоставляет дополнительных диагностических данных» противоречит разделу 10.2.2 тех же рекомендаций, где описываются сцинтиграфические изменения перфузии легких при ЛАГ и вено-окклюзионной болезни. Что касается вариабельности протоколов и межоператорской оценки, то она проистекает из различного оборудования в разных изотопных лабораториях. К примеру, мы используем разработанный нами стандартизированный протокол исследования легких, включающий планарную сцинтиграфию легких в 4 проекциях, и дополняемый при необходимости режимом ОЭКТ/КТ. Однако он может использоваться только в тех центрах, где имеется эмиссионный томограф с КТ-подсистемой. При наличии в лаборатории обычного эмиссионного томографа, патологические данные сцинтиграфии легких в определенных случаях действительно необходимо сопоставлять с данными рентгенографии.

4. «V/Q-сцинтиграфия» – в принципе неудачный термин, так как вентиляционная и перфузионная сцинтиграфия – это два разных исследования, которые к тому же кардинально различаются по показаниям и исполнению. При этом вентиляционную сцинтиграфию в принципе вряд ли стоит упоминать в контексте острой ТЭЛА, поскольку сложно представить себе ее проведение в блоке неотложной помощи. В других ситуациях вентиляционная сцинтиграфия может быть рутинным дополнением к перфузионному исследованию, но только при отсутствии в обозримом доступе КТ.

### Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии (2015) (2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension)

Стр. 78. Раздел 5.1.6. Вентиляционная/перфузионная сцинтиграфия легких

*V/Q-сцинтиграфия легких должна выполняться у пациентов с ЛГ для поиска ХТЛГ. Это метод выбора для скрининга ХТЛГ ввиду более высокой чувствительности, чем у КТ-ангиографии, особенно в неэкспертных центрах. Нормальный результат V/Q-сцинтиграфии эффективно исключает ХТЛГ с чувствительностью 90-100% и специфичностью 94-100%, однако во многих случаях результат оказывается недиагностическим. При ЛАГ результат сцинтиграфии также может быть нормальным, но также возможно выявление мелких периферических несоответствующих и несегментарных дефектов перфузии. Такие дефекты могут также наблюдаться при других легочных сосудистых заболеваниях, таких как легочная вено-окклюзионная болезнь. Хотя V/Q-сцинтиграфия по-прежнему рекомендуется в качестве скринингового теста выбора, вентиляционную сцинтиграфию часто заменяют недавней рентгенографией грудной клетки или КТ легких высокого разрешения, но такая практика пока не доказательна. КТ оказывается предпочтительнее во многих центрах в связи с ее доступностью. Имеются результаты исследований о преимуществе V/Q-ОЭКТ перед планарной сцинтиграфией и КТ-ангиографией, но эти результаты требуют более тщательной оценки.*

#### 5.2 Диагностический алгоритм ЛГ

*... если заболевания левых отделов сердца или легких не подтверждены, V/Q-сцинтиграфию необходимо проводить для дифференциальной диагностики между ХТЛГ и ЛАГ. Одновременно пациент должен быть направлен в экспертный центр по ЛГ. Если по данным V/Q-сцинтиграфии выявляются множественные сегментарные дефекты перфузии, предполагается диагноз ЛГ группы 4 (ХТЭЛГ). Для окончательного диагноза ХТЭЛГ и оценки целесообразности операции эндартерэктомии требуется КТ-ангиография легких, КПОС и селективная легочная ангиография. По данным КТ также может выявить признаки ЛГ группы 1' (легочная вено-окклюзионная болезнь). Если результат сцинтиграфии нормальный или имеются лишь субсегментарные «пятнистые» дефекты перфузии, диагноз ЛГ группы 1 (ЛАГ) или более редкие состояния группы 5 должны быть рассмотрены.*

#### Раздел 10. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (группа 4)

*В то время как КТ-ангиография легких является методом выбора при острой ТЭЛА, планарная V/Q-сцинтиграфия легких остается основным методом визуализации первой линии при ХТЛГ, так как обладает чувствительностью 96–97% и специфичностью 90–95% для данного диагноза. В отличие от него, при ИЛГ и вено-окклюзионной болезни перфузионное исследование обычно выявляет несегментарные дефекты или норму. Недавние работы предполагают, что и V/Q-сцинтиграфия и современная КТ-ангиография являются точными методами для выявления ХТЛГ в экспертных лабораториях (чувствительность 100%, специфичность 93.7%, точность 96.5% для сцинтиграфии, 96.1%, 95.2% и 95.6% соответственно для КТ-ангиографии).*

#### Комментарий

Замечания те же, что и к рекомендациям по острой ТЭЛА. В данных рекомендациях подчеркивается роль экспертных лабораторий, в которых выше качество выполнения диагностических исследований. На то время определенные позиции еще удерживала селективная ангиография, а работы по ОЭКТ легких еще не были так заметны.



Объем информации по радионуклидным методам меньше, чем в рекомендациях по острой ТЭЛА, но искажения и ошибочные данные те же, что диктует необходимость дополнительного взаимодействия радиологов и кардиологов.

Рекомендации ESC по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и предотвращению внезапной сердечной смерти (2015)  
(2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death)

Стр. 2804. Раздел 4.3.2 Неинвазивная оценка пациентов с предполагаемыми или имеющимися желудочковыми аритмиями (ЖА).

| Рекомендации   | Класс и уровень рекомендаций |
|--|------------------------------|
| Для выявления безболевого ишемии у пациентов с желудочковыми аритмиями (ЖА), у которых вероятность наличия ИБС промежуточная по возрасту и симптомам, и у которых ЭКГ не вполне интерпретабельна (использование дигоксина, гипертрофия ЛЖ, депрессия сегмента ST в покое до 0.1 мм, синдром WPW, БЛНПП), рекомендуется проводить исследование с физической нагрузкой и визуализацией (стресс-ЭхоКГ или перфузионную ОЭКТ). | I B                          |
| Фармакологическое стресс-тестирование с визуализацией рекомендуется для выявления безболевого ишемии у пациентов с ЖА, у которых вероятность наличия ИБС промежуточная по возрасту и симптомам, и которые физически неспособны выполнить тест с физической нагрузкой из-за ограничивающих симптомов.   | I B                          |

Стр. 2805.

Перфузионная однофотонная КТ миокарда (ОЭКТ) с физической нагрузкой или фармакологическими препаратами применяется у определенных пациентов, у которых есть подозрение на ЖА, вызванную ишемией, и которые не могут выполнять нагрузку или имеют нарушения ЭКГ в покое, ограничивающие точность ЭКГ-признаков выявления ишемии. Точная количественная оценка ФВ ЛЖ возможна с помощью радионуклидной ангиографии (MUGA) и может быть полезна у пациентов, для которых эта оценка недоступна при ЭхоКГ.

Рекомендации ESC/(ESVS) по диагностике и терапии заболеваний периферических артерий (2017)  
(2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS))

Стр. 783. Раздел 7.4.5. ПЭТ является полезным методом для диагностики артериитов (Болезнь Такаясу, гигантоклеточный артериит), но не для оценки атеросклеротических поражений в рутинной клинической практике.

Стр. 788. Раздел 9.4. Диагностические стратегии при реноваскулярной гипертонии (РВГ).

| Рекомендации  | Класс и уровень рекомендаций |
|---|------------------------------|
| Сцинтиграфия почек, измерения содержания ренина в плазме до и после провокации иАПФ, измерения венозного ренина не рекомендуются для скрининга атеросклеротической РВГ. | III C                        |

### Комментарий

Сцинтиграфия почек долгое время являлась важным исследованием при РВГ. Приведенные выше исключаящие рекомендации ссылаются на публикации Safian et al., 2001 и Hirsch et al., 2006 [828, 829]. В первой статье указывается, что ренография с каптоприлом (наряду с другими методами, приведенными в табл. выше) используется для дифференциальной оценки перфузии почек как показатель ответа ренин-ангиотензиновой системы. Эти тесты не рекомендуется проводить у большинства пожилых пациентов с атеросклеротическим стенозом почечной артерии и АГ, поскольку АГ у них не является ренин-зависимой, и результаты не позволяют достоверно предсказать течение гипертонии после реваскуляризации. Напротив, эти исследования более полезны для выявления пациентов с фибромышечной дисплазией, у которых гипертензия может быть вылечена путем реваскуляризации, поскольку это заболевание часто ренин-зависимо. К достоинствам сцинтиграфии почек с ДТПА относится возможность измерения общей и отдельной СКФ почек. Нормальный результат исследования с каптоприлом исключает РВГ. Сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 и каптоприловой пробой позволяет выявить нарушения перфузии почки на стороне стеноза из-за каптоприл-индуцированного падения фильтрационного давления. Метод используется после прямой визуализации стеноза (по данными УЗИ) для оценки его функциональной значимости. Повторное исследование с ДТПА или MAG3 используется для расчета СКФ до и после реваскуляризации почечных артерий с целью оценки ее эффективности. Итоговые рекомендации данной статьи: «Рекомендуется проводить оценку асимметрии почечного кровотока по данным сцинтиграфии, которая также позволяет контролировать функцию почек. Если результаты неинвазивных исследований предполагают наличие стеноза почечной артерии, мы рекомендуем проводить сцинтиграфию почек для определения общей СКФ и СКФ каждой почки. Если у пациента наблюдается односторонний стеноз почечной артерии и нормальная почечная функция, а кровоток к обоим почкам симметричен, мы рекомендуем продолжать наблюдение без вмешательства [828].

Во второй статье – рекомендациям АСС/АНА 2005 года по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий сцинтиграфии почек отведен раздел 3.4.1: сцинтиграфия с каптоприлом предоставляет изображения и кривые активность-время, предоставляя информацию о размере почек, перфузии и экскреторной функции. Для проведения теста принимают каптоприл в дозе 50 мг за 60 минут до выполнения сцинтиграфии с MAG3 или ДТПА. Диагностические критерии для РВГ по сравнению с исходным исследованием: (a)  $T_{\text{Max}} > 11$  мин. (b) значительная асимметрия пиковой активности каждой почки, (c) заметная задержка радионуклида в корковом слое, (d) заметное снижение СКФ ипсилатеральной почки. Точность сцинтиграфии с каптоприлом в выявлении пациентов с РВГ варьируема, сообщается о чувствительности около 85% (диапазон от 45% до 94%) и специфичности около 93% (диапазон от 81% до 100%). Точность исследования падает при азотемии, двусторонней РВГ или РВГ у пациента с единственной функциональной почкой. Исследование не проводится у пациентов с уровнем креатинина плазмы выше 221-265 ммоль/л. При уровне креатинина плазмы от 132 до 265 ммоль/л положительная прогностическая ценность метода снижается от 88% до 57%. При сравнении сцинтиграфии с каптоприлом с катетерной ангиографией в клинических условиях, чувствительность составила лишь 74%, специфичность – 59%. Таким образом, сцинтиграфия с каптоприлом, вероятно, не самый полезный тест для скрининга большинства пациентов на предмет РВГ, но сохраняет ценность в оценке стенозов почечных артерий пограничной ангиографической степени тяжести с неизвестной физиологической значимостью [829].

Таким образом, тезис об исключении сцинтиграфии почек из диагностического алгоритма РВГ в данных рекомендациях сопровождается ссылкой на две статьи, в которых нет никаких подтверждений такой позиции. По меньшей мере странный подход к доказательности со стороны авторитетных рекомендаций Европейского общества кардиологов.

Что касается заявленной низкой чувствительности и специфичности сцинтиграфии почек в диагностики РВГ по сравнению с ангиографией, то здесь ситуация аналогична той, что имеет место вокруг оценки стенозов коронарных артерий. Сцинтиграфия является функциональным исследованием и позволяет проводить оценку физиологической значимости стенозов, в отличие от анатомических методов. Кроме того, сцинтиграфия почек, как и другие радионуклидные исследования, в последние годы проводится на другом уровне качества, и, вероятно, дождетя своего шанса на восстановление в правах.

Позиция ESC в отношении лечения рака и кардиотоксичности (2016)  
(2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines)

Стр. 2776. Раздел 2.1.2.1 Скрининг, стратификация риска и стратегии раннего выявления

... стратегии скрининга и выявления кардиотоксичности включают визуализацию сердца (ЭхоКГ, ядерная визуализация, МРТ) и биомаркеры (тропонин, натрийуретические пептиды) (см. таблицу 6). Выбор методов зависит от местного опыта и доступности, а также от соответствия основным принципам:

- один и тот же метод визуализации и/или анализ должен использоваться для исследований в динамике. Изменение метода или анализа настоятельно не рекомендуется.
- предпочтительны методы и тесты с наилучшей воспроизводимостью.

Таблица 6. Диагностические методы выявления кардиотоксичности

| Метод                                    | Диагностический критерий                 | Преимущества      | Ограничения   |
|--|--|-------------------|---|
| Радионуклидные методы (вентрикулография) | Снижение ФВ ЛЖ >10 ед % до значения <50% | Воспроизводимость | кумулятивное облучение<br>ограниченные данные о структуре и функции других структур сердца. |

Стр. 2778. Радионуклидная визуализация сердца.

Оценка функции ЛЖ с использованием вентрикулографии годами использовалась для диагностики вызванной химиотерапией кардиотоксичности с хорошей точностью и воспроизводимостью, без значительных технических ограничений. Тем не менее, применение метода ограничено радиационным воздействием и обеспечивает лишь малую дополнительную информацию о структуре сердца и гемодинамике (см. таблицу 6). Поскольку у ЭхоКГ и MUGA разные референсные значения ФВ ЛЖ, для исследований в динамике следует проводить то же исследование, что и до начала лечения.

### Комментарий

Диагностические радионуклидные методы вносят исчезающе малый вклад в общую лучевую нагрузку, которую получает онкологический пациент при лучевой или радионуклидной терапии. Эффективная доза MUGA составляет всего 1.5 мЗв, поэтому странно считать ее наличие ограничивающим фактором для использования методики, зарекомендовавшей свою высокую эффективность и воспроизводимость.

Рекомендации ESC/ESA по внесердечной хирургии: оценка состояния сердечно-сосудистой системы (2014)  
(2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management)

Стр. 2393. Раздел 3.6.1.2. Оценка функции левого желудочка

*Функция ЛЖ в покое может быть оценена перед внесердечной операцией с помощью радионуклидной вентрикулографии, ОЭКТ, ЭхоКГ, МРТ или КТ с примерно одинаковой точностью.*

3.6.2 Неинвазивная диагностика ишемической болезни сердца

*Роль перфузионной визуализации миокарда для стратификации предоперационного риска хорошо известна. У пациентов с ограниченными физическими возможностями, используется фармакологическая нагрузка (дипиридамол, аденозин или добутамин). Исследования проводятся в покое и после нагрузки для определения наличия обратимых дефектов, отражающих ишемию и стабильных дефектов, отражающих рубцы, нежизнеспособную ткань.*

*Прогностическое значение объема ишемии с использованием полуколичественной перфузионной визуализации с дипиридамолом, было исследовано в мета-анализе пациентов после сердечно-сосудистой хирургии. Конечными точками были периоперационная сердечная смерть и инфаркт миокарда. Авторы включили девять исследований, всего 1179 пациентов после операций, частота событий в течение 30 дней составила 7%. В этом анализе ишемия площадью <20% от миокарда ЛЖ не изменила вероятность периоперационных сердечных осложнений по сравнению с таковой без ишемии. Пациенты с более обширной площадью обратимых дефектов (20–50%) имели более высокий риск.*

*Второй метаанализ объединил результаты 10 исследований, оценивающих визуализацию с таллием-201 и дипиридамолом у кандидатов на сосудистую хирургию в течение 9-лет с 1985 по 1994 год. 30-дневная сердечная смерть или нефатальный инфаркт миокарда возник у 1% пациентов с нормальными результатами теста, у 7% с фиксированными дефектами и у 9% с обратимыми дефектами. Более того, В 3 из 10 проанализированных исследований использовалась полуколичественная оценка, демонстрирующая более высокую частоту сердечных событий у пациентов с двумя или более обратимыми дефектами.*

Стр. 2394. Рекомендации по визуальному стресс-тестированию перед операцией у бессимптомных пациентов

| Рекомендации   | Класс | Уровень |
|--|-------|---------|
| <i>Рекомендуется стресс-тестирование с визуализацией до операции с высоким риском у пациентов более чем с двумя клиническими факторами риска и низкой ТФН (&lt;4 MET)</i>                    | I     | C       |
| <i>Стресс-тестирование с визуализацией может рассматриваться до операции высокого или среднего риска у пациентов с одним или двумя клиническими факторами риска и низкой ТФН (&lt;4 MET)</i> | IIb   | C       |
| <i>Стресс-тестирование с визуализацией не рекомендуется перед операцией низкого риска, независимо от клинического риска пациента</i>   | III   | C       |

Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда (2015)  
(2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases)

Стр. 2942. Раздел 4.1.5. Радионуклидная диагностика.

*В отдельных случаях ПЭТ или (предпочтительно) ПЭТ/КТ может быть назначена для оценки метаболической активности при заболеваниях перикарда. Накопление в перикарде <sup>18</sup>F-ФДГ у пациентов с солидным раком и лимфомой указывает на злокачественное перикардальное поражение, таким образом предоставляя важную информацию о диагнозе, стадировании и оценке терапевтического ответа. Накопление обычно интенсивное и часто связано с образованием мягких тканей. ПЭТ/КТ также имеет значение для выявления характера воспалительного перикардита. В частности, при туберкулезном перикардите отмечается более высокое накопление ФДГ по сравнению с идиопатическими формами. Тем не менее, дифференциация между доброкачественными и злокачественными заболеваниями перикарда, а также дифференциация между физиологическим и патологическим накоплением ФДГ в сердце остается сложной задачей.*

Стр. 2945. Табл. 16. Предлагаемая диагностическая блок-схема при некоторых распространенных состояниях у пациентов с высоким риском

*Предположительно аутоиммунное заболевание → назначить ПЭТ, если подозреваются артериит крупных сосудов (Хортона или Такаясу) или саркоидоз.*

*Предположительно онкология → КТ грудной клетки и брюшной полости, рассматривать выполнение ПЭТ.*

Стр. 2952. Раздел 5.7 Вовлечение перикарда при онкологическом заболевании

*Рентгенография грудной клетки, КТ, ПЭТ и МРТ проводятся для выявления расширения средостения, образований в грудной клетке, плеврального выпота.*

Рекомендации ESC по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом (2015)  
(2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis)

Стр. 3084. Раздел 5.3 Визуализирующие методы при инфекционном эндокардите (ИЭ)

*...оценка пациентов с ИЭ не ограничивается традиционной эхокардиографией, и должна включать такие методы визуализации, как МСКТ, МРТ, ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ (ПЭТ/КТ) и другие функциональные методы.*



Стр. 3087. Раздел 5.3.4 Радионуклидная диагностика

С появлением гибридных томографов ОЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ ядерно-молекулярные технологии развиваются как важный дополнительный метод для пациентов с подозрением на ИЭ или сложной диагностикой. ОЭКТ/КТ-визуализация опирается на использование аутологичных меченных лейкоцитов ( $^{111}\text{In}$ -оксин или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО), которые имеют определенный характер накопления в ранние и поздние сроки. ПЭТ/КТ обычно выполняется однократно, обычно через 1 ч после введения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, который активно накапливается *in vivo* в активированных лейкоцитах, моноцитах-макрофагах и  $\text{CD4}^+$  Т-лимфоцитах, накапливающимися в очагах инфекции.

В нескольких работах были показаны многообещающие результаты визуализации ОЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при ИЭ. Преимуществом использования этих методов является снижение частоты ошибочно диагностированного ИЭ, классифицированного как «вероятный ИЭ» по критериям Дюка, и обнаружение периферических эмболических и метастатических инфекционных процессов. Ограничения к применению ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ касаются локализаций септической эмболии в мозге из-за высокого физиологического накопления этого РФП в коре головного мозга, а также тот факт, что метастатические очаги инфекции в мозге как правило бывают размером до 5 мм что близко к порогу пространственного разрешения ПЭТ/КТ.

При интерпретации ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ необходимо осторожно оценивать результаты у пациентов, которые недавно перенесли операцию на сердце, так как послеоперационный воспалительный ответ может привести к неспецифическому накоплению ФДГ в ближайшем послеоперационном периоде. Кроме того, ряд патологических состояний может имитировать картину очагового повышенного накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, которое обычно наблюдается при ИЭ, например при наличии активных тромбов, мягких атеросклеротических бляшек, васкулитов, первичных опухолей сердца, метастазов в сердце от опухоли другой локализации, послеоперационного воспаления, реакции на инородное тело.

ОЭКТ/КТ с радиоактивной меткой лейкоцитов более специфична для обнаружения ИЭ и инфекционных очагов, чем ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, а применяться во всех ситуациях, требующих повышенной специфичности. Недостатки сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами – необходимость работы с кровью для приготовления РФП, длительность процедуры, которая занимает больше времени, чем ПЭТ/КТ, и несколько более низкое пространственное разрешение и эффективность детекции фотонов по сравнению с ПЭТ/КТ.

Дополнительную многообещающую роль ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ можно увидеть у пациентов с установленным ИЭ, у которых метод может применяться для контроля реакции на противомикробную терапию. Тем не менее, достаточных данных для таких рекомендаций пока не имеется.

Стр. 3090. Раздел 5.5. Диагностические критерии ИЭ

Три пункта, дополняющих критерии Дюка по определению ИЭ

- выявление повреждений в области клапанов по данным КТ должно считаться большим критерием
- при подозрении на эндокардит при протезировании клапана, патологическая активность вокруг места имплантации, по данным  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не менее чем через 3 мес. после имплантации или ОЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами должно считаться большим критерием.
- выявление недавних эмболических событий или инфекционных аневризм только при визуализации (бессимптомных) следует считать малым критерием.

*Наконец, ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и ОЭКТ с мечеными лейкоцитами показали свою значимость в диагностике инфицирования вокруг имплантированных устройств*

Стр. 3100. Чреспищеводная ЭхоКГ, МСКТ и ПЭТ/КТ особенно полезны для диагностики осложнений вокруг клапанов.

Стр. 3104. ПЭТ полезна для диагностики метастазирования инфекции в селезенку у пациентов с ИЭ.

Стр. 3108. Методы ядерной кардиологии, особенно ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, полезны при диагностике ИЭ в области протезированного клапана. Патологическое накопление ФДГ в этой области становится новым большим критерием. Предложен алгоритм оценки пациентов с подозрением на этот вид ИЭ, основанный на данных ЭхоКГ и ПЭТ/КТ.

Стр. 3109. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами или ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ являются дополнительными инструментами в диагностике инфекции в области имплантированных устройств и связанных с ним осложнений, в том числе легочной септической эмболии, в частности при положительных маркерах и отрицательных данных ЭхоКГ (Ib C).

Стр. 3115. Раздел 12.8.2 Инфекционный эндокардит, ассоциированный с раком

*ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ все чаще используется в диагностическом алгоритме при ИЭ. Она может играть роль в выявлении активной желудочно-кишечной патологии и быть проводником при колоноскопии. Тем не менее, отрицательный результат ПЭТ/КТ не исключает значимую патологию толстой кишки. Нет исследований клинического значения ПЭТ для выявления скрытого колоректального рака у пациентов с ИЭ, обусловленным *S. bovis/S. gallolyticus*.*

#### Рекомендации ESC по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии (2014) (2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy)

Стр. 2747. Раздел 5.6 Радионуклидные исследования и КТ

*Ядерная визуализация, в том числе ПЭТ используется для измерения миокардиального кровотока в определении дефектов перфузии у пациентов с ГКМП, но значение этих методов в диагностике ГКМП ограничено. Основной клинический вклад ядерной визуализации – диагностика TTR-амилоидоза. Транстиретин – тетрамерный транспортный белок печени, предшественник белков амилоида при старческом системном амилоидозе и семейном TTR-связанном амилоидозе. TTR-фибриллы визуализируются с помощью костных РФП, в частности  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD, тогда как при ГКМП изменения в миокарде вызваны мутациями гена саркомерного белка. По этой причине сцинтиграфия костей (в идеале с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD) должна назначаться у пациентов, у которых возможен амилоидоз TTR (возраст >65 лет, история двустороннего синдрома запястного канала, отсутствует семейный анамнез ГКМП, имеются признаки амилоидоза на ЭКГ и других методах визуализации сердца, IIa B).*

#### Рекомендации ESC по диагностике и лечению заболеваний аорты (2014) (2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases)

Стр. 2883 Раздел 4.3.4 Позитронно-эмиссионная/компьютерная томография

*Визуализация при ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ основана на распределении аналога глюкозы, который с высокой аффинностью проникает в гиперметаболические клетки (например, воспалительные), и может быть использован для выявления воспаления в крупных*

*сосудах. Преимущества ПЭТ могут сочетаться с КТ с хорошим разрешением. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может использоваться при вовлечении аорты при воспалительных сосудистых заболеваниях (Такаясу, гигантоклеточный артериит), для выявления инфекции эндovasкулярных стент-графтов, для отслеживания воспалительной активности в течение терапевтического периода. ПЭТ также может быть использован в качестве суррогатного метода оценки активности поражения и его прогрессирования. Однако опубликованная литература ограничена небольшими сериями случаев или эпизодическими отчетами. Значение выявления инфекции трансплантата аорты изучается.*

Стр. 2918. Раздел 11.1 Первичные злокачественные опухоли аорты.

*Если подозревается диагноз саркомы аорты, сцинтиграфия костей рекомендуется из-за высокой распространенности костного метастазирования.*

### Другие рекомендации ESC

- в рекомендациях ESC по кардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии (2013) в разделе 3.2.1.3 (отбор пациентов: роль методов визуализации в оценке критериев механической диссинхронии и отбора пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии) отмечается, что после исследования PROSPECT появились наблюдательные исследования работы по оценке других методов визуализации (МРТ, спекл-трекинг-ЭхоКГ, стрейн-ЭхоКГ, ядерная визуализация). Были предложены несколько параметров механической диссинхронии ЛЖ, которые показали себя как независимые детерминанты ответа на СРТ и отдаленного исхода. Реальная ценность этих новых технологий еще предстоит определить в рандомизированных исследованиях. К сожалению, сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в данных рекомендациях не упомянута.
- в рекомендациях ESC по диагностике и ведению пациентов с обмороками (2018) на стр. 1933 (рис. 17) ОЭКТ миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ упоминается в алгоритме обследования пациентов с сердечно-сосудистой вегетативной недостаточностью, а именно при изолированной автономной недостаточности.
- в рекомендациях ESC по лечению врожденных пороков сердца у взрослых на стр. 2919 отмечается, что стратегии исследования анатомии и физиологии ВПС быстро меняются, с переходом от инвазивных исследований к неинвазивным протоколам, включающим не только эхокардиографию, но и МРТ, КТ. В некоторых случаях могут понадобиться методы радионуклидной диагностики. На стр. 2935. (раздел 4.8. Обструкция выходного тракта ПЖ) указывается, что радионуклидные методы могут выявить нарушения перфузии различных сегментов легких при периферическом стенозе клапана легочной артерии (IIa C). На стр. 2942. (раздел 4.12. Транспозиция крупных артерий) отмечается, что радионуклидные методы могут быть использованы для оценки перфузии миокарда при подозрении на ишемию миокарда, и в случае стеноза легочной ветви рекомендуется исследование перфузию легких для измерения распределения кровотока между левым и правым легким.
- в остальных рекомендациях ESC радионуклидные методы не упоминаются. В частности, в рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2016) указывается, что проведение рутинного скрининга с использованием методов визуализации для прогнозирования будущих сердечно-сосудистых событий в целом не рекомендуется. Той же позиции придерживаются и рекомендации по дислипидемиям (2019). Это имеет смысл, поскольку они касаются только пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, у которых рекомендуется лишь проведение низкодозной КТ с оценкой кальциевого индекса и УЗИ сонных артерий. В рекомендациях по суправентрикулярной тахикардии (2019) и фибрилляции предсердий (2016) пока не нашлось место сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. В рекомендациях по лечению сердеч-

но-сосудистых заболеваний при беременности (2018) на стр. 3177 отмечается, что использование диагностических методов с наличием ионизирующего излучения должно подчиняться принципу «как можно меньше, но до разумных границ, обусловленных необходимостью». Наконец, в рекомендациях по артериальной гипертензии (2018) отсутствует информация по радионуклидной диагностике феохромоцитом. Кроме этого, были исключены показания к применению сцинтиграфии почек, хотя в предыдущей версии этих рекомендаций (2013) они присутствовали. Причины этого анализируются в комментариях к рекомендациям по диагностике и терапии заболеваний периферических артерий.

## Приложение 2. Крупные кардиологические исследования с использованием методов радионуклидной диагностики.

| Название                  | Год  | Цель   | Материал и методы  | Результаты   | Выводы  | Ссылка |
|---------------------------|------|--|--|--|---|--------|
| Nachamovitch et al., 1998 | 1998 | Оценка предсказательной ценности перфузионной ОЭКТ в оценке риска сердечной смерти и ИМ  | 5183 последовательных пациента с подозрением/устоявшейся КБС, которым проведена стресс-ОЭКТ  | За 2 года: 3% смертности, 2.3% ИМ. При нормальном результате ОЭКТ показан низкий риск ( $\leq 0.5\%$ в год). Частота обоих исходов увеличилась при ухудшении данных ОЭКТ. Пациенты с начально патологическими данными физической стресс-ОЭКТ имеют низкий риск смерти, но средний риск ИМ, что предполагает у них медикаментозную терапию, а не инвазивное вмешательство.  | [106]   |        |
| Shaw et al., 2003         | 2003 | Заведомо зная, что нормальные ОЭКТ-данные означают низкий риск при наблюдении <1 года, целью ставится оценка прогностической ценности нормальных данных ОЭКТ с тетрофосмином на более крупной выборке. | 4728 последовательных пациента из 5 клиник в США с данными ОЭКТ миокарда, из них 1/3 с аденозином, 2/3 с физической нагрузкой. Конечные точки – 3MACE и частота госпитализаций.  | Годовая смертность пациентов с нормальными результатами ОЭКТ с тетрофосмином составила 0.6%, без различий у мужчин и женщин, вида нагрузки. Данные сопоставятся с предыдущими данными для $^{201}\text{Tl}$ и $^{99\text{mTc}}\text{-MIBI}$ : выживаемость 99.3-99.7%.   | [103]   |        |
| Nachamovitch et al., 2003 | 2003 | Связь объема преходящей ишемии с краткосрочной (2 года) выживаемостью  | 10627 последовательных пациентов с подозрением КБС, без перенесенного ИМ и реваскуляризации, которым проведена стресс-ОЭКТ. По ее результатам, в течение 60 дней, 671 пациентом направлены на реваскуляризацию, 9956 – на ОМТ. | За 2 года: 1.4% смертности, в т.ч. в группе реваск. – 2.8%, в группе ОМТ – 1.3% ( $p=0.0004$ ). Для компенсации отсутствия рандомизации по терапии, само решение вставили как параметр в лог-регрессию. В данной модели наиболее значимыми параметрами оказались наличие ишемии (83% от общего $\chi^2$ ) и болевого симптома (6%). Далее в модели прогностических рисков (Кокса) пациенты без ишемии или с начальной ( $\leq 10\%$ ) ишемией лучше выживали на ОМТ (по сравнению с ЧКВ), а пациенты с умеренной (11-20%) выраженной ( $>20\%$ ) ишемией, а также с более высоким риском (старшего возраста, направленные на тест с аденозином вместо физ. нагрузки, женщины, особенно с СД 2 типа) лучше выживали после реваскуляризации. | Объем преходящей ишемии имеет ключевое значение для выбора тактики ведения пациентов. | [8]    |



|                                   |                  |   |  |  |  |                   |
|-----------------------------------|------------------|---|--|--|--|-------------------|
| <p>Hachamovitch et al., 2004</p>  | <p>2004</p>      | <p>Эффективность и стоимость стратегификации риска на основании данных стресс-ОЭКТ у пациентов с высоким претестовым риском КБС, но без установленной КБС</p>   | <p>1270 последовательных пациентов с претестовым риском КБС <math>\geq 0.85</math>, которым проведена стресс-ОЭКТ с физической нагрузкой или аденозином.</p>   | <p>У пациентов с нормальными результатами ОЭКТ и последующей ОМТ низкие риски средней смерти и ССО (0.6% и 1.3% в год). Рост тяжести дефектов перфузии постулативно увеличивает оба риска (<math>p &lt; 0.05</math>). Внедрение данных ОЭКТ в модель Кокса выявило наличие дополнительной прогностической роли ОЭКТ в дополнении к оценке претестового риска.</p>  | <p>Предварительное проведение ОЭКТ пациентам является более экономически эффективным, тем более по сравнению с стратегией первичного выполнения КАГ.</p>   | <p>[323]</p>      |
| <p>COURAGE</p>                    | <p>2007</p>      | <p>Лучше ли стратегия ЧКВ+ОМТ, чем только ОМТ в плане снижения риска ССО у больных с стабильной ИБС?</p>  | <p>2287 пациентов (1149 – ЧКВ+ОМТ, 1138 – ОМТ) из 50 центров США и Канады с объективными данными за ишемиию: абнормальный стресс-тест + &gt;70% стеноз КА или стенокардия + &gt;80% стеноз КА. Конечные точки – смерть от любых причин и ИМ, срок наблюдения – 5 лет.</p>      | <p>За срок наблюдения не достигнуто различий в частоте конечных точек (19% в группе ЧКВ+ОМТ – на 2.5% (95%ДИ – 1.7-3.8%), каждой из них или их комбинаций. Уменьшение стенокардии несколько больше в группе ЧКВ к 3 году наблюдения.</p>   | <p>В качестве первой тактики ведения у пациентов с стабильной КБС, ЧКВ+ОМТ не снижает риск ССО по сравнению с ОМТ.<br/><br/>Критика:<br/>- рандомизация делала после КАГ (то есть скорее всего спленировали более тяжелых).<br/>- результаты получены на старых моделях стентов.</p>   | <p>[7]</p>        |
| <p>COURAGE (nuclear substudy)</p> | <p>2008</p>      | <p>Распространенность и тяжесть ишемии определяют риск ССО у пациентов с КБС. Уменьшение объема ишемии – важная терапевтическая задача. Определить эффективность ЧКВ в дополнении к ОМТ в уменьшении ишемии, измеряемой при ОЭКТ.</p> | <p>314 пациентов из 2287, включенных в COURAGE, выполнили ОЭКТ покой+нагрузка (84 – физ. нагрузка, 230 – вазодилататор). Критерий умеренной/тяжелой ишемии – <math>\geq 10\%</math>. Первичная конечная точка – <math>\geq 5\%</math> уменьшения ишемии в ходе наблюдения.</p> | <p>40% пациентов с стенозом КА <math>&gt;70\%</math> не имеют значимой ишемии. Уменьшение ишемии: ЧКВ+ОМТ – на 2.5% (95%ДИ – 1.7-3.8%), ОМТ – 0.5% (-0.6-1.6), <math>p &lt; 0.001</math>. Доля пациентов с значительным уменьшением ишемии: ЧКВ+ОМТ – 33%, ОМТ – 19% (среды пациентов с значимой ишемией <math>\geq 10\%</math> – 78% и 52%, соответственно). Снижение объема ишемии уменьшает риск смерти/ИМ (<math>p = 0.037</math>, но с поправкой на риск – 0.26), среди пациентов с ишемией <math>\geq 10\%</math> – <math>p = 0.001</math> и 0.08. Риск ИМ/смерти рос пропорционально (от 0% до 39%) объему ишемии (от 0 до <math>\geq 10\%</math>) на повторной ОЭКТ (<math>p = 0.002</math> и 0.09). Частота улучшения симптомов в ходе наблюдения не различалась.</p> | <p>Добавление ЧКВ к ОМТ привело к большому снижению ишемии по сравнению с одним только ОМТ. Целью любой терапии следует считать снижение объема ишемии на <math>\geq 5\%</math><br/><br/>Критика:<br/>не согласуется с результатами COURAGE (если ЧКВ не уменьшает прогноз по сравнению с ОМТ, но больше снижает объем ишемии, значит снижение ишемии не является прогностическим).<br/>статистика не сильная, поскольку <math>\geq 10\%</math> ишемии было лишь у 33% пациентов.<br/>снижение ишемии лишь у 33% пациентов<br/>группы ЧКВ+ОМТ – слабый результат, обусловленный большой долей многосудистых пациентов без информации о частоте успешных вмешательствах.<br/>в целом – вопрос о пол-inferiority ОМТ по сравнению с ЧКВ остается открытым.</p> | <p>[104, 105]</p> |
| <p>PARR-2</p>                     | <p>2007-2016</p> | <p>Оценить эффективность ПЭТ с <math>^{18}\text{F}</math>-ФДГ у пациентов с дисфункцией ЛЖ в стратификации риска и выявлении тех, кому будет целесообразна реваскуляризация миокарда.</p>   | <p>430 пациентов с ФВ ЛЖ <math>&lt; 35\%</math> и ИБС были разделены на две группы: стандартное лечение (<math>n = 212</math>) и лечение под контролем ПЭТ с <math>^{18}\text{F}</math>-ФДГ (<math>n = 218</math>).</p>  | <p>Через год не было выявлено существенной разницы между группами по первичным исходам: 30% в группе ПЭТ, 36% при стандартном подходе, <math>p = 0.15</math>). Однако не во всех случаях пациенты следовали рекомендациям ПЭТ. Среди тех, кто выполнил предписания по заключению ПЭТ, выявлено значительное уменьшение числа исходов (ОР 0.62, 95% ДИ 0.42-0.93; <math>p = 0.019</math>). Через 5 лет тенденция сохранилась: (ОР 0.73, 95% ДИ 0.54-0.99, <math>p = 0.042</math>). Площадь гиперинфарктного миокарда <math>&gt; 7\%</math> обуславливает эффективность реваскуляризации.</p>  | <p>Оценка жизнеспособности по данным ПЭТ позволяет правильно выбрать терапевтический подход и снизить смертность, но только в том случае, если следовать рекомендациям ПЭТ.</p>  | <p>[772, 773]</p> |

|                           |      |  |   |   |       |   |
|---------------------------|------|--|---|---|-------|---|
| BARI-2D                   | 2009 | Дизайн COURAGE у пациентов с КБС и СД, также сравнивается ЧКВ и АКШ  | 2368 пациентов с критериями ишемии – патологический стресс-тест (критерии различались в разных центрах), стенокардия + 70% стеноз   | За срок наблюдения (5 лет) в группах реваскуляризации и ОМТ не различалась выживаемость (88.3% и 87.8%, $p=0.97$ ) и доля пациентов без ССО (77.2% и 75.9%, $p=0.70$ ). В группе АКШ+ОМТ частота ССО была ниже, чем ОМТ (30.5%, $p=0.01$ ).   | [383] | В целом, повтор результатов COURAGE у больных СД 2 АКШ дает лучшие результаты по составной точке (смерть, ИМ, инсульт), чем ЧКВ. Улучшение симптомов стенокардии в долгосрочной перспективе лучше при АКШ. Реваскуляризация уменьшает ишемию в большей мере, чем ОМТ.   |
| FAME                      | 2009 | У пациентов с многосудистым поражением, направленным на ЧКВ с покрытыми стентами – лучше ли тактика с ФРК, чем обычная КАГ, в улучшении прогноза                             | 1005 пациентов с многосудистым поражением КА. В группе с оценкой ФРК стентировали только тех, у кого ФРК был $\leq 0.80$ . Конечные точки – смерть, нефатальный ИМ, повторная реваскуляризация  | Первая явная демонстрация несоответствия тяжести стеноза и резерва кровотока. Гемодинамически незначимыми (ФРК $> 0.80$ ) оказались 57% стенозов $> 50\%$ , 20% стенозов $70-90\%$ . Значимыми (ФРК $\leq 0.80$ ) оказались 35% стенозов $50-70\%$ . В группе с ФРК поставили намного меньше стентов от планируемого количества (1.9 $\pm$ 1.3 против 2.7 $\pm$ 1.2, $p < 0.001$ ). Годовая частота событий – 13.2% против 18.3% ( $p=0.02$ ). Стенокардия исчезла у 81% и 78% пациентов ( $p=0.2$ ). | [10]  | Оценка объема стентирования с помощью ФРК улучшает прогноз.<br>Критика: не было оценки ишемии, среднее число стентов на пациента получилось 2.7-2.8, почему не проводили АКШ? общий вывод – чем меньше стентов, тем лучше. 5% уменьшения частоты осложнений и $p=0.02$ – маловато для технологий за тысячи \$.  |
| Nashatovitch et al., 2011 | 2011 | Заведомо зная о целесообразности оценки тяжести ишемии перед реваскуляризацией, изучается связь между тяжестью ишемии/ПИКС и выживаемостью пациентов после реваскуляризации. | 13 555 пациентам (35% с установленной КБС) проведена стресс-ЭхоКГ (65% с физической нагрузкой). Конечные точки – повторная реваскуляризация в ранние сроки (12-18 мес.), смерть от всех причин $> 7$ лет.   | В течение срока наблюдения 29% умерло (3.3% в год), у 9% - ранняя повторная реваскуляризация. При большем объеме ишемии ранняя реваскуляризация улучшила выживаемость пациентов без ИМ, и не улучшила у пациентов с ПИКС. При исключении из анализа пациенты с объемом ПИКС $> 10\%$ , реваскуляризация при большем объеме ишемии улучшила выживаемость у всех пациентов.   | [478] | В данном исследовании с более длительным наблюдением установлено, что у пациентов со значительной ишемией и без обширного рубца ранняя реваскуляризация улучшила прогноз. Напротив, выживаемость пациентов с минимальной ишемией была выше при медикаментозной терапии без ранней реваскуляризации.   |
| STICH                     | 2011 | Оценка жизнеспособности миокарда для выявления пациентов с ИБС и дисфункционацией ЛЖ, у которых проведение КПШ целесообразно для увеличения выживаемости.                    | Среди 1212 включенных пациентов, у 601 оценивалась жизнеспособность миокарда. Из них случайным образом сформированы группа ОМТ+КПШ ( $n=298$ ) и только ОМТ ( $n=303$ ). Для оценки жизнеспособности использовалась перфузионная ЭхоКГ, ЭхоКГ с добутамином или оба исследования. | 178 из 487 пациентов с жизнеспособным миокардом (37%) и 58 из 114 пациентов без жизнеспособного миокарда (51%) умерли (ОР среди пациентов с жизнеспособным миокардом 0.64; 95% ДИ 0.48-0.86, $p=0.003$ ). Однако после коррекции по другим основным характеристикам связь со смертностью оказалась незначимой ( $p=0.21$ ). Не было значимой взаимосвязи между жизнеспособностью и назначением лечения в отношении смертности ( $p=0.53$ ).   | [167] | Наличие жизнеспособного миокарда было связано с большей вероятностью выживания у пациентов с ИБС и дисфункционацией ЛЖ, но эта связь не была значимой после коррекции по другим основным характеристикам. Оценка жизнеспособности миокарда не выявила пациентов, у которых КПШ была целесообразной по сравнению с ОМТ.<br>Критика: - в отличие от PARC-2, в STICH включили пациентов, рандомизированных в группы без учета результатов визуализации. - методы исследования различались. |

|                         |      |  |  |   |  |            |
|-------------------------|------|--|--|---|--|------------|
| FAME-2                  | 2012 | Дизайн COURAGE, но сравнивается ФРК+ОМТ с ОМТ  | 1220 пациентов, из них 888 хотя бы с I стенозом с ФРК ≤ 0.80 рандомизированы в группы ЧКВ+ОМТ и ОМТ, 332 с ФРК > 0.80 – только ОМТ. Конечные точки – как в FAME.   | При таком отборе на ЧКВ, в этой группе частота ССО была значительно ниже, чем в группе ОМТ (4.3% против 12.7%, ОР для ЧКВ – 0.32; 95% ДИ: 0.19–0.52; p < 0.0001), что привело к преждевременной остановке набора. Однако этот результат получен в основном за счет меньшей частоты ранней реваскуляризации (1.6% против 11.1%, ОР 0.13; 95% ДИ 0.06 to 0.30; p < 0.0001). Риск ИМ и смерти не различался (все p > 0.3).   | У пациентов с стабильной КБС и функционально значимыми стенозами КА, ФРК+ОМТ дает лучшие результаты в плане снижения риска повторной реваскуляризации. У пациентов без данных за ишемию (по данным ЭКГ), лучший результат дает ОМТ.<br>По сути – демонстрация необходимости отбора на реваскуляризацию с помощью методики суррогатной оценки ишемии. | [465, 467] |
| SPARC                   | 2012 | Насколько неинвазивная визуализация влияет на выбор терапии (ЧКВ или ОМТ) у пациентов с подозреваемой ИБС?   | Проспективный анализ 1703 пациентов без установленной ИБС и тактики их ведения в течение 3 месяцев после получения данных перфузионной ОЭКТ, ПЭТ или КТА   | В течение 3 месяцев КАГ была выполнена у 9.6% пациентов. Частота КАГ и изменения терапии увеличивалась пропорционально степени абнормальности диагностических исследований. Среди пациентов с наиболее тяжелыми результатами теста, 38-61% не были направлены на КАГ, 20-30% не назначен аспирин, 35-44% не назначен бета-блокатор, 20-25% не назначена гипотитидемическая терапия. После нормальных/начально патологических результатов КТА пациентов чаще направляли на КАГ, чем при получении таких же данных ОЭКТ/ПЭТ.                      | Отмечено лишь умеренное влияние результатов диагностических исследований на мнение кардиологов о тактике ведения пациентов. Предположение о недостаточной терапии у пациентов, наиболее тяжелых по данным исследований, КТА чаще требовала “перепроверки” по КАГ, чем данные ОЭКТ/ПЭТ.   | [468]      |
| STICH ischemia substudy | 2013 | Оценить клиническое значение стресс-индуцированной ишемии у пациентов с ИБС и умеренно/значительно сниженной ФВ ЛЖ в плане исходов после ОМТ или ОМТ+КШ в течение 56 месяцев.                    | Из пациентов STICH отобраны 399, у которых была выполнена стресс-ОЭКТ или стресс-ЭхоКГ с добутиамином. Средняя ФВ ЛЖ 26±8%. Критерии ишемии – SSS≥ 4 при ОЭКТ, ≥ 2 из 16 сегментов с гипоксезом по данным ЭхоКГ. Рандомизированы в группу КШ+ОМТ (n=197) и ОМТ (n= 202). | Ишемия миокарда выявлена у 256 пациентов (64%). Пациенты с ишемией и без нее были одинаковы по возрасту, частоте многососудистого поражения, ИМ, ФВ ЛЖ, объемам ЛЖ и распределению лечения (все p = NS). Не было различий между пациентами с ишемией и без нее по смертности от всех причин (ОР 1.08, 95% ДИ 0.77-1.50, p = 0.66), сердечной смертности, в т.ч. + госпитализации. Не было взаимодействия между наличием ишемией и лечением для любой конечной точки.  | При ИБС с тяжелой дисфункцией ЛЖ индуцибельная ишемия миокарда не выявляет пациентов с худшим прогнозом или тех, у кого КШ целесообразнее по сравнению с ОМТ.<br><br>Критерия: рандомизация в группы без учета результатов визуализации<br>слишком низкие критерии ишемии для ОЭКТ; выявление ишемии по данным ЭхоКГ.                                | [469]      |
| PROMISE                 | 2015 | Многоцентровое сравнительное исследование двух подходов к диагностической визуализации: КТА (анатомический подход) и стресс-ЭКГ/ОЭКТ/ЭхоКГ (функциональный подход) для определения частоты МАСЕ. | 10003 симптоматических пациента с подозреваемой КБС  | Средний возраст: 60.8 ± 8.3 года, 52.7% - женщины, 87.7% - с стенокардией или одышкой при физической нагрузке. Препятствия для вероятности obstructивной КБС 53.3 ± 21.4%. За 25 мес. частота МАСЕ в группе КТА – 1.64/4996 (3.3%), в группе функц. методов – 151/5007 (3.0%). ОР 1.04; 95% ДИ 0.83-1.29; p = 0.75). В группе КТА меньше частота КАГ, выявленных интактные КА (3.4% против 4.3%, p = 0.02), хотя больше частота ранней КАГ (до 90 дней) (12.2% против 8.1%). Лучшая нагрузка выше в группе КТА (12 против 10.1 м36, p < 0.001). | Стратегия первичной КТА по сравнению с функциональным тестированием не улучшает двухлетние клинические исходы  | [461]      |

|                 |                  |   |  |  |  |                  |
|-----------------|------------------|---|--|--|--|------------------|
| <p>EVINCI</p>   | <p>2015</p>      | <p>Выбор методов визуализации у пациентов с подозрением на КБС варьируется между странами, регионами и клиниками. Это проспективное, многоцентровое, сравнительное исследование эффективности разработанно для оценки относительной точности обычно используемых методов визуализации для выявления пациентов с значимой КБС.</p> | <p>475 пациентам с стабильной стенокардией и промежуточной вероятностью ИБС выполнена КТА, стресс-ОЭКТ или ПЭТ, визуализация сократимости ЛЖ с помощью ЭхоКГ или МРТ. Если результат <math>\geq 1</math> исследования была патологическим, пациенты направлялись на КАГ. Значимая КБС определялась как <math>&gt;50\%</math> стеноз ствола ЛКА, <math>&gt;70\%</math> стеноз КА или <math>30-70\%</math> стеноз с ФРК <math>\leq 0.8</math>.</p> | <p>Значимая КБС диагностирована у 29% пациентов. КТА имела самую высокую диагностическую точность: АУС 0.91 (95% ДИ 0.88-0.94), чувствительность – 91%, специфичность – 92%. ОЭКТ: АУС 0.74; (95% ДИ 0.69-0.78), 74% и 73%. Методы визуализации движения стенки ЛЖ: АУС 0.70, 95% ДИ 0.65-0.75, более низкую чувствительность (49%, <math>p&lt;0.001</math>) и более высокая специфичность (92%, <math>p&lt;0.001</math>). Точность диагностики перфузионной визуализации миокарда и визуализации движения стенок была ниже, чем у КТА (<math>p&lt;0.001</math>).</p>  | <p>В многоцентровой европейской популяции пациентов со стабильной стенокардией и низкой распространенностью ИБС КТА является более точной, чем неинвазивное функциональное тестирование, для выявления значимой КБС, определенных инвазивно.<br/><br/>Критика:<br/>непривычный золотой стандарт (стенозы КА, а не прогнозы пациентов).<br/>результат не дает ничего нового. Ясно, что и КТА и КАГ визуализируют стенозы, а ОЭКТ – нет. Также было известно, что ни наличие стеноза, ни данные ФРК не гарантируют наличие ишемии.<br/>отсутствие значимой КБС у 71% пациентов с стабильной стенокардией указывает на неадекватную клиническую оценку пациентов.</p> | <p>[469]</p>     |
| <p>RESCUE</p>   | <p>2010-2018</p> | <p>Многоцентровое сравнительное исследование двух подходов к диагностической визуализации: КТА (анатомический подход) и ОЭКТ (функциональный подход) для определения частоты МАСЕ.</p>  | <p>4300 пациентов с стенокардией с подозреваемой или установленной КБС, из 80 центров. Исследование основано на результатах COURAGE по сравнению методов КТА и ОЭКТ+КАГ в рамках парадигмы, основанной на первичном использовании ОМТ у пациентов с диагностированной КБС без поражения ствола ЛКА.</p>  | <p>Планировалось показать, что подход с КТА не увеличит дехугентно частоту МАСЕ или повторной реваскуляризации, будет дешевле и будет связан с меньшим обучением, по сравнению с ОЭКТ+КАГ. Ожидается, что результаты приведут к валидации нового стандарта лечения для пациентов со стабильной КБС с использованием преимуществ КТА и ОМТ для более экономически эффективного ведения этих пациентов, одновременно снижая потребность в инвазивной диагностике.<br/><br/>Набор пациентов составил 1050 и закончился в 2014 году, к 2020 г. нет публикаций с результатами.</p>  | <p>-</p>   | <p>NCJ028325</p> |
| <p>ISCHEMIA</p> | <p>2020</p>      | <p>Определение оптимальной стратегии (ОМТ+КАГ при неэффективности ОМТ и КАГ/Реваск+ОМТ у пациентов с стабильной ИБС и доказанной умеренной/тяжелой ишемией.</p>   | <p>5179 пациентов из 320 учреждений 37 стран случайным образом распределены в группы КАГ/Реваск+ОМТ (n=2588) и ОМТ с резервной возможностью КАГ и/или реваскуляризации при неэффективности ОМТ (n=2591). Первичные исходы 3МАСЕ+госпитализация по поводу ИС, ХСН или реинцизированной остановки сердца. Ключевым вторичным исходом была смерть от сердечно-сосудистых причин или инфаркта миокарда.</p>  | <p>В среднем за 3.2 года в группе с инвазивной стратегией произошло 318 первичных исходов, в группе с консервативной стратегией - 352. Через 6 месяцев суммарная частота событий составила 5.3% и 3.4%, через 5 лет кумулятивная частота случаев составила 16.4% и 18.2%. В отношении основного результата также различия недостоверны. Частота первичного исхода была чувствительной к определению инфаркта миокарда, вторичный анализ дал больше периферических инфарктов миокарда с неопределенной клинической значимостью. Отмечено 145 летальных исходов в группе инвазивной стратегии и 144 в группе консервативной стратегии (отношение рисков 1.05, 95% ДИ 0.83-1.32).</p> | <p>При стабильной ИБС и доказанной ишемией не выявлено доказательств, что первоначальная инвазивная стратегия по сравнению с первоначальной консервативной стратегией снижает риск ишемических СС-событий или смерти от любой причины по данным 3-летнего наблюдения.<br/><br/>Критика:<br/>- исследование мало что добавило к результатам COURAGE<br/>- смешивание методов прямого и косвенного выявления ишемии</p>  | <p>[504]</p>     |

Приложение 3. Перечень патентов и диссертаций, выполненных в отделе радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ.

Табл. 31. Перечень патентов на изобретения, полученных сотрудниками отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ.

|  |  |
|--|--|
| <p>Таджиев И.Я., Цодиков Г.В., Гребенев А.Л., Архапчев Ю.П., Сергиенко В.Б.<br/>Способ определения нарушения концентрационно-всасывательной функции желчевыводящих путей.<br/>Авторское свидетельство SU 1685405 A1, 23.10.1991.</p> |  |
| <p>Масенко В.П., Плотников В.Г., Сергиенко В.Б., Иванов А.Ю., Поздеев В.В.<br/>Радиофармацевтическая композиция для диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта.<br/>Патент на изобретение RU 2209625 C1, 10.08.2003.</p>     |  |



Марченков Н.С., Сергиенко В.Б., Поздеев В.В.  
 Радиофармацевтическая композиция  
 для диагностики заболеваний  
 пищеварительной системы.  
 Патент на изобретение RU 2333772 C2,  
 20.09.2008.



Соболева Г.Н., Самойленко Л.Е.,  
 Карпова И.Е., Карпов Ю.А., Сергиенко В.Б.  
 Способ диагностики ишемии миокарда  
 у больных коронарным синдромом X.  
 Патент на изобретение RU 2502461 C1,  
 27.12.2013.



Сергиенко В.Б., Иванов К.П.,  
 Мартьянов Б.М., Анисимов М.В.  
 Способ получения линолевой кислоты.  
 Патент на изобретение RU 2572788 С1,  
 20.01.2016.



Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б.  
 Способ количественной оценки начальных  
 нарушений и неоднородности перфузии  
 миокарда по данным однофотонно-эмиссионной  
 компьютерной томографии.  
 Патент на изобретение RU 2601098 С1,  
 27.10.2016.



Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б.  
Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда правого желудочка по данным однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии.  
Патент на изобретение RU 2628367 С1,  
16.08.2017.



Аншелес А.А., Сергиенко В.Б.  
Способ количественной оценки объема нарушений перфузии легких.  
Патент на изобретение RU 2653994 С1,  
15.05.2018.



Аншелес А.А., Сергиенко В.Б.  
 Способ диагностики острого инфаркта миокарда  
 с использованием совмещенной однофотонно-  
 эмиссионной и рентгеновской компьютерной  
 томографии.  
 Патент на изобретение RU 2701362 С1,  
 25.09.2019.



## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Табл. 32. Перечень диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук, выполненных на базе отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ.

| Год  | ФИО                      | Ученая степень | Название  | Руководитель/<br>консультант      |
|------|--------------------------|----------------|---|-----------------------------------|
| 1984 | Назаренко С.И.           | к.м.н.         | Значение методов радионуклидной вентрикулографии, сцинтиграфии миокарда с $^{201}\text{Tl}$ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом в оценке состояния миокарда у больных дилатационной кардиомиопатией.                           | Мухарлямов Н.М.<br>Сергиенко В.Б. |
| 1985 | Сергиенко В.Б.           | д.м.н.         | Однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Опыт клинического применения.   | Ходарев Н.Н.                      |
| 1986 | Бабина Е.П.<br>(ЦКБ)     | к.м.н.         | Диагностическое значение радионуклидной флебографии при заболеваниях вен нижних конечностей у хирургических больных.  | Сергиенко В.Б.                    |
| 1986 | Бухаров С.И.<br>(ЦКБ)    | к.м.н.         | Дифференциальная диагностика атипичных форм ишемической болезни сердца у мужчин с применением велоэргометрической пробы и сцинтиграфии миокарда с $^{201}\text{Tl}$ .   | Соловьев В.В.<br>Сергиенко В.Б.   |
| 1986 | Григорьева Т.В.<br>(ЦКБ) | к.м.н.         | Клинико-инструментальная диагностика хронического холецистита.  | Сергиенко В.Б.                    |
| 1986 | Малов А.Г.               | к.м.н.         | Сравнительная оценка влияния изометрических и динамических нагрузок на функции левого желудочка у больных инфарктом миокарда на разных сроках больничной фазы реабилитации (по данным равновесной радионуклидной вентрикулографии). | Сергиенко В.Б.<br>Николаева Л.Ф.  |
| 1986 | Чатурведи А.К.           | к.м.н.         | Оценка состояния желудочков сердца и малого круга кровообращения у больных с недостаточностью кровообращения методами радиоиндикации.   | Мухарлямов Н.М.<br>Сергиенко В.Б. |
| 1987 | Махмутходжаев С.А.       | к.м.н.         | Диагностика ишемической болезни сердца у больных с нарушениями внутривентрикулярной проводимости.   | Сидоренко Б.А.<br>Сергиенко В.Б.  |
| 1987 | Суванов С.Х.             | к.м.н.         | Влияние физических тренировок на функциональные свойства сердечной мышцы и внутрисердечную гемодинамику у больных гипертонической болезнью.   | Арабидзе Г.Г.<br>Сергиенко В.Б.   |
| 1987 | Токарева Е.А.            | к.м.н.         | Диагностическое значение изменений перфузии миокарда при проведении сцинтиграфии миокарда с $^{201}\text{Tl}$ в сочетании с дитиридамоловой и изопроterenоловой пробами у больных ИБС.  | Сидоренко Б.А.<br>Сергиенко В.Б.  |
| 1990 | Зейналов Ф.И.<br>Оглы    | к.м.н.         | Влияние различных антиангинальных препаратов на сократительную способность миокарда у больных стенокардией во время пробы с физической нагрузкой.   | Сергиенко В.Б.                    |
| 1990 | Коняева Е.Б.             | к.м.н.         | Клиническая характеристика феномена «немой» ишемии гипертрофированного миокарда у больных гипертонической болезнью.   | Арабидзе Г.Г.<br>Сергиенко В.Б.   |
| 1990 | Саидова М.А.             | к.м.н.         | Оценка региональной сократимости и перфузии миокарда у больных дилатационной кардиомиопатии.  | Наумов В.Г.<br>Сергиенко В.Б.     |



|      |                                 |        |  |                                  |
|------|---------------------------------|--------|--|----------------------------------|
| 1991 | Вежиньска<br>Божена<br>(Польша) | к.м.н. | Диагностика и клиническое значение безболевого ишемии миокарда у больных с различными формами ишемической болезни сердца.  | Сидоренко Б.А.<br>Сергиенко В.Б. |
| 1991 | Романовский<br>И.М.             | к.м.н. | Методы оценки функции правого желудочка у больных инфарктом миокарда.  | Руда М.Я.<br>Сергиенко В.Б.      |
| 1992 | Есцанова Ф.С.                   | к.м.н. | Радионуклидная оценка состояния перфузии и сократительной функции миокарда левого желудочка у больных хроническим алкоголизмом до и после антиоксидантной терапии.   | Сергиенко В.Б.<br>Сметнев А.С.   |
| 1992 | Остроумов Е.Н.                  | д.м.н. | Комплексная радионуклидная оценка состояния миокарда в дифференциальной диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы.   | Сергиенко В.Б.                   |
| 1992 | Хакимджанов<br>А.Б.             | к.м.н. | Состояние сократительной функции миокарда у больных ИБС до и после коронарного шунтирования и/и после аневризмэктомии по данным равновесной радионуклидной вентрикулографии.   | Акчури Р.С.<br>Сергиенко В.Б.    |
| 1993 | Жукова Н.С.                     | к.м.н. | Значение радионуклидных методов исследования эффективности тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда.  | Руда М.Я.<br>Сергиенко В.Б.      |
| 1993 | Крутанов И.Б.                   | к.м.н. | Топическая диагностика ритма сердца методом радионуклидной вентрикулографии.   | Сергиенко В.Б.                   |
| 1994 | Паши С.П.                       | к.м.н. | Томосцинтиграфия с <sup>99m</sup> Tc-метокси-изобутил-изонитрилом в количественной и качественной оценке перфузии миокарда и резерва миокардиального кровотока.  | Голицын С.П.<br>Сергиенко В.Б.   |
| 1994 | Ходарева Е.Н.                   | к.м.н. | Диагностическое и прогностическое значение радионуклидных методов исследования почек в сочетании с гипотензивными пробами у больных реноваскулярной гипертензией.  | Сергиенко В.Б.                   |
| 1994 | Янсоне А.Э.                     | к.м.н. | Возможности радионуклидной вентрикулографии в оптимизации постоянной электрокардиостимуляции.  | Голицын С.П.<br>Сергиенко В.Б.   |
| 1995 | Филатов В.И.                    | д.м.н. | Обоснование к применению, методологические подходы и возможности радионуклидной диагностики в акушерстве и гинекологии.  | Сергиенко В.Б.                   |
| 1996 | Пишеницин А.И.                  | к.м.н. | Влияние гипотензивной терапии верапамилем и каптоприлом (по данным сцинтиграфии с таллием-201) у больных гипертонической болезнью.   | Мазур Н.А.<br>Сергиенко В.Б.     |
| 1998 | Самойленко Л.Е.                 | д.м.н. | Перфузионная сцинтиграфия миокарда в клинической кардиологии.  | Сергиенко В.Б.                   |
| 1998 | Саютина Е.В.                    | к.м.н. | Изучение влияния эндотелий-зависимой вазодилатации на перфузию миокарда у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке, факторами риска развития атеросклероза и интактными или малоизмененными коронарными артериями. | Карпов Ю.А.<br>Сергиенко В.Б.    |
| 1999 | Доценко Ю.В.                    | к.м.н. | Влияние гормональной заместительной терапии на липидный спектр плазмы, перфузию и сократительную функцию миокарда у женщин с ИБС в менопаузе.  | Лякишев А.А.<br>Сергиенко В.Б.   |

## ЯДЕРНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

|      |                 |        |  |                                   |
|------|-----------------|--------|--|-----------------------------------|
| 2000 | Бабенков Н.В.   | д.м.н. | Нарушения венозного кровообращения головного мозга. Современные аспекты диагностики и лечения.   | Сергиенко В.Б.                    |
| 2001 | Михеев В.Э.     | к.м.н. | Синхронизированная томосцинтиграфия миокарда в оценке сократительной функции миокарда левого желудочка   | Сергиенко В.Б.                    |
| 2002 | Аверкина Н.В.   | к.м.н. | Влияние медикаментозной терапии на клиничко-гемодинамические показатели и перфузию миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией.  | Наумов В.Г.,<br>Самойленко Л.Е.   |
| 2002 | Сафонова Е.В.   | к.м.н. | Изучение влияния монотерапии препаратами, обладающими брадикардическим эффектом, на толерантность к физической нагрузке, перфузию миокарда и сократительную функцию левого желудочка у больных ИБС.                  | Чазов Е.И.<br>Сергиенко В.Б.      |
| 2003 | Егорова Т.В.    | к.м.н. | Оценка эффективности реперфузионной терапии и прогноз у больных инфарктом миокарда по данным радионуклидных методов исследования.  | Руда М.Я.<br>Сергиенко В.Б.       |
| 2004 | Горностаев В.В. | к.м.н. | Состояние перфузии головного мозга и влияние на нее различных классов препаратов у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.  | Чазова И.Е.<br>Сергиенко В.Б.     |
| 2004 | Козловская И.Ю. | к.м.н. | Возможности радиологического способа оценки симпатической иннервации сердца с йод-123 мета-йод-бензилгуанидином у больных с острым коронарным синдромом  | Староверов И.И.<br>Сергиенко В.Б. |
| 2004 | Орлова Е.М.     | к.м.н. | Изучение влияния триметазидина и квинаприла на ишемию и перфузию миокарда у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения  | Наумов В.Г.,<br>Самойленко Л.Е.   |
| 2007 | Лоладзе Н.В.    | к.м.н. | Состояние симпатической иннервации миокарда по данным томосцинтиграфии с 123-мета-йод-бензилгуанидином и показатели иммуновоспалительных процессов у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца                | Голицын С.П.,<br>Самойленко Л.Е.  |
| 2007 | Мамырбаева К.М. | к.м.н. | Влияние антагониста рецепторов к ангиотензину II ирбесартана на артериальное давление, чувствительность тканей к инсулину, метаболические нарушения и перфузию головного мозга у больных с артериальной гипертензией | Чазова И.Е.<br>Сергиенко В.Б.,    |
| 2008 | Горельцева С.Ю. | к.м.н. | Роль нарушений в системе серотонина в развитии кардиального синдрома на фоне тревожно-депрессивных расстройств и возможности их коррекции с помощью ингибиторов обратного захвата серотонина                         | Карпов Ю.А.,<br>Самойленко Л.Е.   |
| 2012 | Аниелес А.А.    | к.м.н. | Оценка структурно-функционального состояния миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в сравнении с другими методами визуализации у больных ИБС  | Сергиенко В.Б.<br>Кухарчук В.В.   |

|      |                 |        |  |                                    |
|------|-----------------|--------|--|------------------------------------|
| 2012 | Архипова О.А.   | к.м.н. | Состояние систолической и диастолической функции миокарда и особенности легочного кровотока по данным радионуклидных методов исследования у больных с легочной гипертензией различной идеологии  | Чазова И.Е.,<br>Самойленко Л.Е.    |
| 2012 | Шашкова Н.В.    | к.м.н. | Влияние транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием на клинический и нейрогуморальный статус, перфузию и сократительную способность миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. | Терещенко С.Н.,<br>Самойленко Л.Е. |
| 2012 | Шлевков Н.Б.    | к.м.н. | Прогностическая значимость комплекса инструментальных методов обследования в определении рефрактерности к антиаритмической терапии у больных злокачественными желудочковыми тахиаритмиями.   | Голицын С.П.<br>Сергиенко В.Б.     |
| 2013 | Аксенова А.В.   | к.м.н. | Перфузия головного мозга у больных с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна разной степени тяжести.  | Чазова И.Е.<br>Сергиенко В.Б.      |
| 2014 | Шульгин Д.Н.    | к.м.н. | Радиодиагностические особенности визуализации миокарда и суставов при ревматоидном артрите.  | Сергиенко В.Б.,<br>Попкова Т.В.    |
| 2014 | Соломяный В.В.  | к.м.н. | Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с коррекцией поглощения в оценке гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий.  | Самко А.Н.<br>Сергиенко И.В.       |
| 2015 | Карпова И.Е.    | к.м.н. | Состояние резерва миокардиальной перфузии и периферического кровообращения у больных микрососудистой стенокардией и медикаментозная коррекция выявленных нарушений.  | Соболева Г.Н.<br>Самойленко Л.Е.   |
| 2016 | Щиголева Я.В.   | к.м.н. | Изучение роли нарушений симпатической иннервации и перфузии миокарда как факторов, влияющих на клинический статус у больных гипертрофической кардиомиопатией.  | Терещенко С.Н.<br>Аниелес А.А.     |
| 2017 | Мартиросян Л.А. | к.м.н. | Влияние терапии статинами на перфузию миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гиперхолестеринемией.  | Сергиенко И.В.<br>Аниелес А.А.     |
| 2018 | Аниелес А.А.    | д.м.н. | Методы гибридной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в кардиологической практике.   | Сергиенко В.Б.                     |
| 2019 | Кузнецова Э.Г.  | к.м.н. | Особенности клинического течения идиопатической легочной гипертензии в зависимости от выраженности структурно-функциональных изменений миокарда и возможности коррекции болевого синдрома с помощью терапии триметазидином.  | Мартынюк Т.В.<br>Сергиенко В.Б.    |

## Список литературы

1. Информационный бюллетень ВОЗ №317. 2015.
2. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
3. Nuclear Cardiology: Guidance on the Implementation of SPECT Myocardial Perfusion Imaging. IAEA Human Health Series No 23 (Rev 1). 2016.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsson T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019.
5. Beller G.A. Future growth and success of nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2018. 25(2): 375-378.
6. Rozanski A., Gransar H., Hayes S.W., Min J., Friedman J.D., Thomson L.E., Berman D.S. Temporal trends in the frequency of inducible myocardial ischemia during cardiac stress testing: 1991 to 2009. *J Am Coll Cardiol*. 2013. 61(10): 1054-1065.
7. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., Knudtson M., Dada M., Casperson P., Harris C.L., Chaitman B.R., Shaw L., Gosselin G., Nawaz S., Title L.M., Gau G., Blaustein A.S., Booth D.C., Bates E.R., Spertus J.A., Berman D.S., Mancini G.B., Weintraub W.S. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007. 356(15): 1503-1516.
8. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003. 107(23): 2900-2907.
9. Hachamovitch R., Di Carli M.F. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests: Part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation*. 2008. 117(21): 2793-2801.
10. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., Siebert U., Ikeno F., van't Veer M., Klauss V., Manoharan G., Engstrom T., Oldroyd K.G., Ver Lee P.N., MacCarthy P.A., Fearon W.F. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009. 360(3): 213-224.
11. Сергиенко В.Б. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Опыт клинического применения. Дисс. докт. мед. наук. М. 1984.
12. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика в кардиологии. В книге: Руководство по кардиологии в 4-х томах. Под редакцией Е.И. Чазова. Москва, 2014. С. 571-612.
13. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Томск.: STT, 2010.
14. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными радиофармпрепаратами. Сер. Научная мысль. М.: Инфра-М. 2014.
15. Рыжкова Д.В., Нифонтов Е.М., Тютин Л.А. Позитронная эмиссионная томография как метод неинвазивной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Артериальная гипертензия. 2006. Т. 12. № 3. С. 200-211.
16. Хмелев А.В. Позитронная эмиссионная томография: физико-технические аспекты. Москва. 2016.
17. Гранов А.М., Тютин Л.А., Фадеев Н.П., Костеников Н.А., Рыжкова Д.В., Тлостанова М.С., Станжевский А.А., Балабанова А.А., Плоткин М., Сухов В.Ю., Заплатников К.Л., Зыков Е.М. Позитронная эмиссионная томография. Руководство для врачей. М. «Фолиант», 368 с. 2008.
18. Рыжкова Д.В. Позитронная эмиссионная томография в комплексной диагностике ишемической болезни сердца. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М. 2008.
19. Hevesy G. The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants. *Biochem J*. 1923. 17(4-5): 439-445.
20. Blumgart H.L., Yens O.C. Studies on the velocity of blood flow: I. The Method Utilized. *J Clin Invest*. 1927. 4(1): 1-13.
21. Patton D.D. The birth of nuclear medicine instrumentation: Blumgart and Yens, 1925. *J Nucl Med*. 2003. 44(8): 1362-1365.
22. Hahn L.A., Hevesy G.C., Lundsgaard E.C. The circulation of phosphorus in the body revealed by application of radioactive phosphorus as indicator. *Biochem J*. 1937. 31(10): 1705-1709.
23. Hahn L.A., Hevesy G.C., Rebbe O.H. Do the potassium ions inside the muscle cells and blood corpuscles exchange with those present in the plasma? *Biochem J*. 1939. 33(10): 1549-1558.
24. Бочкарев В.В., Брежнева Н.Е., Кулиш Е.Е. Прогресс в области получения и производства изотопов. *Атомная энергия*. 1969. 26(2): 106-114.
25. Игнатьев У.В., Серебряный Э.Г., Сергиенко В.Б., Филатов В.И. Идентификация очаговых поражений на скеннограммах. Медицинская радиология. 1970. 15(1): 43-48.
26. McKillip J.H. Thallium 201 scintigraphy. *West J Med*. 1980. 133(1): 26-43.
27. Крамер А.А., Эвентов А.З., Малышев Ю.А. Возможности применения радионуклидных методов в диагностике ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 1979. (5): 17-22.
28. Эвентов А.З., Самойленко Л.Е., Ерофеев М.В., Чалтабаев К.А., Крамер А.А. Сцинтиграфия миокарда с хлоридом <sup>201</sup>Tl. Медицинская радиология. 1980. (7): 11-15.
29. Сергиенко В.Б., Сидоренко Б.А., Махмудходжаев С.А. Значение сцинтиграфии миокарда с <sup>201</sup>Tl в диагностике ишемической болезни сердца у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса. *Кардиология*. 1987. (11): 84-88.
30. Самойленко Л.Е., Спижовый В.Н., Лякишев А.А. Значение сцинтиграфии миокарда с <sup>201</sup>Tl в диагностике ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1988. (11): 71-74.
31. Токарева Е.А., Сергиенко В.Б., Сидоренко Б.А. Сцинтиграфия миокарда с Tl в сочетании с фармакологическими пробами в диагностике ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1989. (12): 73-77.
32. Сергиенко В.Б., Паша С.П., Ахмеджанов Н.И. Увеличение захвата таллия-201 при пробе с дипиридамолом у больных со стенокардией при неизмененных коронарограммах. *Мед радиол*. 1990. № 9: 10-14.
33. Saidova M.A., Ostroumov E.N., Naumov V.G., Sergienko V.B., Belenkov Iu N. The radionuclide diagnosis of dilated cardiomyopathy: a new approach to assessing myocardial perfusion function by <sup>201</sup>Tl scintigraphic data at rest and during the performance of the dipyridamole test. *Kardiologija*. 1992. 32(7-8): 50-55.
34. Сергиенко В.Б., Остроумов Е.И., Устюгова Л.М., Крутанов И.Б. Радионуклидная диагностика ИБС. Фазовые изображения вентрикулографии при топической диагностике синдрома ВПВ. *Кардиология*. 1989. Т. 29. № 3. С. 23.
35. Остроумов Е.Н., Сергиенко В.Б., Голицын С.П. Применение фазовых изображений в радионуклидной вентрикулографии для топической диагностики синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и источников патологических ритмов в желудочках. *Кардиология*. 1990. № 2. С. 12.
36. Чазов Е.И., Крамер А.А., Эвентов А.З., Двоскина И.С., Куликов Л.М., Руда М.Я. Прямая визуальная диагностика острого инфаркта миокарда с пирофосфатом <sup>99m</sup>Tc. *Терапевтический архив*. 1977. (6): 12-16.
37. Соловьев В.В., Попов В.Г., Сергиенко В.Б., Борисенко А.П. Радионуклидная диагностика больных острым инфарктом миокарда. Тезисы докладов IX Всемирного конгресса кардиологов. 1982. (1): 0667.

38. Сергиенко В.Б., Чистяков А.И., Самойленко Л.Е., Малов А.Г., Руда М.Я. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в определении локализации и распространенности острого инфаркта миокарда. Медицинская радиология. 1990. (1): 50-56.
39. Староверов И.И., Плотников А.Н., Самойленко Л.Е., Тагиева И.А., Сергиенко В.Б., Руда М.Я. Возможности применения сцинтиграфии миокарда с <sup>99m</sup>Tc-пирофосфатом в ранние сроки инфаркта миокарда для оценки эффективности тромболитической терапии. Кардиология. 1990. (6): 11-13.
40. Сергиенко В.Б., Щербаткин Д.Д., Борисенко А.П. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с <sup>201</sup>Tl в диагностике ишемической болезни сердца. Терапевтический архив. 1985. 4: 95-99.
41. Papisov M.I., Arkhapchev Y.P., Torchilin V.P., Olive A.E., Sergienko V.B., Franquiz G.J. Tert-butylisonitryle labeled with <sup>99m</sup>Tc for studying of myocardial perfusion. In: SEAN: National Scientific Event, 10-th Anniversary Publishing Academy, Havana, Cuba. 1989. 24.
42. Самойленко Л.Е., Малов А.Г., Сергиенко В.Б. Опыт клинического применения кардиоспецифического РФП <sup>99m</sup>Tc-RP-30A (Кардиолит) для оценки перфузии миокарда у больных ИБС. Визуализация в клинике. 1992. № 1. С. 13-17.
43. Danilov S.M., Martynov A.V., Klibanov A.L., Slinkin M.A., Sakharov I., Malov A.G., Sergienko V.B., Vedernikov A., Muzykantov V.R., Torchilin V.P. Radioimmunoimaging of lung vessels: an approach using indium-111-labeled monoclonal antibody to angiotensin-converting enzyme. J Nucl Med. 1989. 30(10): 1686-1692.
44. Mitkevich O.V., Samokhin G.P., Petrov A.D., Torchilin V.P., Martianov B.M., Egorova E.F., Sergienko V.B., Malov A.G., Kuznetsova E.V., Zhdanovich M.U. Antithrombospondin monoclonal antibody for visualization of thrombi. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. 1994. 35: 407-409.
45. Anisimova O., Konovalov G.A., Agapov I.I., Fuki I.V., Sergienko V.B., Repin V.S., Kukharchuk V.V. Effect of plasmapheresis on the liver uptake of ApoB-lipoproteins labeled with technetium-99m. Artif Organs. 1989. 13(6): 508-511.
46. Сергиенко В.Б., Ноников В.Е. Эмиссионная компьютерная томография в пульмонологии. Терапевтический архив. 1984. Т. 3. С. 122-125.
47. Сергиенко В.Б., Бабенков Н.В., Шмырев В.И., Миронов Н.В. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга в неврологической клинике. Журнал невропатологии и психиатрии им СС Корсакова. 1989. (12): 1779-1783.
48. Остроумов Е.Н., Сеницын В.Е., Сергиенко В.Б., Мареев В.Ю. Среднее время прохождения <sup>99m</sup>Tc-пертехнетата по легким - корреляция с показателями гемодинамики при первичной и вторичной легочной гипертензии. Кардиология. 1991. 31(11): 48.
49. Starovojtov L.P., Ptlarova Z.M., Ehpshsteyn N.G., Mart'yanov B.M., Pasha S.P., Egorova E.F., Sergienko V.B. Experimental study of albumen microspheres modified with stannous chloride-<sup>99m</sup>Tc, MCA intended for the diagnosis of pulmonary diseases. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost. 1997. 42(3): 23-26.
50. Сергиенко И.В., Наумов В.Г., Самойленко Л.Е., Сергиенко В.Б. Клинические перспективы применения сцинтиграфии миокарда с <sup>123I</sup>-метайодбензилгуанидином в оценке состояния симпатической нервной системы миокарда. Терапевтический архив. 2003. 4: 90-93.
51. Сычев Д.А., Кулес В.Г., Андреев Д.А., Остроумов Е.Н. Клиническое значение сцинтиграфии миокарда с <sup>123I</sup>-метайодбензилгуанидином для оценки фармакодинамической эффективности бета-адреноблокаторов, применяемых при ХСН. Сердечная недостаточность. 2001. 2: 61-64.
52. Beller G.A., Bergmann S.R. Myocardial perfusion imaging agents: SPECT and PET. J Nucl Cardiol. 2004. 11(1): 71-86.
53. Cherry S., Sorenson J., Phelps M. Physics in nuclear medicine. Saunders, 2003.
54. Conti M., Eriksson L. Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion. EJNMMI Phys. 2016. 3(1): 8.
55. Jodal L., Le Loirec C., Champion C. Positron range in PET imaging: an alternative approach for assessing and correcting the blurring. Phys Med Biol. 2012. 57(12): 3931-3943.
56. <http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/>
57. Шимчук Г.Г., Шимчук Г.Г., Кутузов С.Г., Марченков Н.С., Пахомов Г.А., Сагоян А.В., Сергиенко В.Б. Автоматизированная генераторная система клинического применения для болюсных и продолжительных инъекций хлорида Rb-82. Медицинская физика. 2013. 58(2): 67-75.
58. <https://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html>
59. Verschure D.O., de Wit T.C., Bongers V., Hagen P.J., Sonneck-Koenen C., D'Aron J., Huber K., van Eck-Smit B.L., Knoll P., Somsen G.A., Mirzaei S., Verberne H.J. <sup>123I</sup>-MIBG heart-to-mediastinum ratio is influenced by high-energy photon penetration of collimator septa from liver and lung activity. Nucl Med Commun. 2015. 36(3): 279-285.
60. Yanagida T. Inorganic scintillating materials and scintillation detectors. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2018. 94(2): 75-97.
61. Slomka P.J., Patton J.A., Berman D.S., Germano G. Advances in technical aspects of myocardial perfusion SPECT imaging. J Nucl Cardiol. 2009. 16(2): 255-276.
62. Fiechter M., Ghadri J.R., Kuest S.M., Pazhenkottil A.P., Wolfrum M., Nkoulou R.N., Goetti R., Gaemperli O., Kaufmann P.A. Nuclear myocardial perfusion imaging with a novel cadmium-zinc-telluride detector SPECT/CT device: first validation versus invasive coronary angiography. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011. 38(11): 2025-2030.
63. Bracco A., Körner G.E. Nuclear Physics for Medicine. NuPECC Report. NuPECC, 2014.
64. Jones T., Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. J Med Imaging (Bellingham). 2017. 4(1): 011013.
65. Vandenberghe S., Mikhaylova E., D'Hoe E., Mollet P., Karp J.S. Recent developments in time-of-flight PET. EJNMMI Phys. 2016. 3(1): 3.
66. Schaart D.R., van Dam H.T., Seifert S., Vinke R., Dendooven P., Lohner H., Beekman F.J. A novel, SiPM-array-based, monolithic scintillator detector for PET. Phys Med Biol. 2009. 54(11): 3501-3512.
67. Hsu B., Chen F.C., Wu T.C., Huang W.S., Hou P.N., Chen C.C., Hung G.U. Quantitation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi dynamic SPECT/CT to enhance detection of coronary artery disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014. 41(12): 2294-2306.
68. Nakajima K., Matsubara K., Ishikawa T., Motomura N., Maeda R., Akhter N., Okuda K., Taki J., Kinuya S. Correction of iodine-123-labeled meta-iodobenzylguanidine uptake with multi-window methods for standardization of the heart-to-mediastinum ratio. J Nucl Cardiol. 2007. 14(6): 843-851.
69. Inoue Y., Abe Y., Itoh Y., Asano Y., Kikuchi K., Sakamoto Y., Matsunaga K., Ogino Y., Iizuka T., Mochizuki H. Acquisition protocols and correction methods for estimation of the heart-to-mediastinum ratio in <sup>123I</sup>-metaiodobenzylguanidine cardiac sympathetic imaging. J Nucl Med. 2013. 54(5): 707-713.
70. Kobayashi H., Momose M., Kanaya S., Kondo C., Kusakabe K., Mitsunaga N. Scatter correction by two-window method standardizes cardiac I-123 MIBG uptake in various gamma camera systems. Ann Nucl Med. 2003. 17(4): 309-313.
71. Matsuo S., Nakajima K., Okuda K., Kawano M., Ishikawa T., Hosoya T., Taki J., Kinuya S. Standardization of the heart-to-mediastinum ratio of <sup>123I</sup>-labelled-metaiodobenzylguanidine uptake using the dual energy window method: feasibility of correction with different camera-collimator combinations. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009. 36(4): 560-566.
72. Fanti S., Farsad M., Mansi L. Atlas of SPECT-CT. Springer, 2011.
73. Wang Y., Jin Z.Y., Kong L.Y., Zhang Z.H., Song L., Zhang S.Y., Zhang L.R., Lin S.B., Wang Y., Zhao W.M. [Comparison of coronary angiography between 64-slice and 16-slice spiral CT]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2006. 28(1): 26-31.
74. Kwon S.W., Kim Y.J., Shim J., Sung J.M., Han M.E., Kang D.W., Kim J.Y., Choi B.W., Chang H.J. Coronary artery calcium scoring does



- not add prognostic value to standard 64-section CT angiography protocol in low-risk patients suspected of having coronary artery disease. *Radiology*. 2011. 259(1): 92-99.
75. Almoudi M., Sun Z. Coronary artery calcium score: Re-evaluation of its predictive value for coronary artery disease. *World J Cardiol*. 2012. 4(10): 284-287.
76. Flotats A., Knuuti J., Gutberlet M., Marcassa C., Bengel F.M., Kaufmann P.A., Rees M.R., Hesse B. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011. 38(1): 201-212.
77. Verberne H.J., Acampa W., Anagnostopoulos C., Ballinger J., Bengel F., De Bondt P., Buechel R.R., Cuocolo A., van Eck-Smit B.L., Flotats A., Hacker M., Hindorf C., Kaufmann P.A., Lindner O., Ljungberg M., Lonsdale M., Manrique A., Minarik D., Scholte A.J., Slart R.H., Tragardh E., de Wit T.C., Hesse B. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015. 42(12): 1929-1940.
78. Gullberg G.T., Reutter B.W., Sitek A., Maltz J.S., Budinger T.F. Dynamic single photon emission computed tomography--basic principles and cardiac applications. *Phys Med Biol*. 2010. 55(20): R111-191.
79. Alhassen F., Nguyen N., Bains S., Gould R.G., Seo Y., Bacharach S.L., Song X., Shao L., Gullberg G.T., Aparici C.M. Myocardial blood flow measurement with a conventional dual-head SPECT/CT with spatiotemporal iterative reconstructions - a clinical feasibility study. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013. 4(1): 53-59.
80. Tsuchida T., Yonekura Y., Takahashi N., Nakano A., Lee J.D., Sadato N., Yamamoto K., Waki A., Sugimoto K., Hayashi N., Ishii Y. A trial for the quantification of regional myocardial blood flow with continuous infusion of Tc-99m MIBI and dynamic SPECT. *Ann Nucl Med*. 1999. 13(1): 61-64.
81. Hsu B., Hu L.H., Yang B.H., Chen L.C., Chen Y.K., Ting C.H., Hung G.U., Huang W.S., Wu T.C. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with <sup>13</sup>N-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017. 44(1): 117-128.
82. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabate M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J., Zamorano J.L., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Valgimigli M., Claeys M.J., Donner-Banzhoff N., Frank H., Funck-Brentano C., Gaemperli O., Gonzalez-Juanatey J.R., HAMILIOS M., Husted S., James S.K., Kervinen K., Kristensen S.D., Maggioni A.P., Pries A.R., Romeo F., Ryden L., Simoons-Sel A., Steg P.G., Timmis A., Yildirim A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013. 34(38): 2949-3003.
83. Le Bihan D., Turner R. The capillary network: a link between IVIM and classical perfusion. *Magn Reson Med*. 1992. 27(1): 171-178.
84. Schmitt F., Stehling M.K., Turner R. *Echo-Planar Imaging: Theory, Technique and Application*. Springer, 1998.
85. Schneider M. Characteristics of SonoVue trade mark. *Echocardiography*. 1999. 16(7, Pt 2): 743-746.
86. Saeed M., Hetts S.W., Jablonowski R., Wilson M.W. Magnetic resonance imaging and multi-detector computed tomography assessment of extracellular compartment in ischemic and non-ischemic myocardial pathologies. *World J Cardiol*. 2014. 6(11): 1192-1208.
87. Estes E.H., Jr., Entman M.L., Dixon H.B., 2nd, Hackel D.B. The vascular supply of the left ventricular wall. Anatomic observations, plus a hypothesis regarding acute events in coronary artery disease. *Am Heart J*. 1966. 71(1): 58-67.
88. Hendel R.C., Berman D.S., Di Carli M.F., Heidenreich P.A., Henkin R.E., Pellikka P.A., Pohost G.M., Williams K.A. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(23): 2201-2229.
89. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O., Group E.S.C.S.D. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018.
90. Buechel R.R., Kaufmann B.A., Tobler D., Wild D., Zellweger M.J. Non-invasive nuclear myocardial perfusion imaging improves the diagnostic yield of invasive coronary angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015. 16(8): 842-847.
91. Vitola J.V., Shaw L.J., Allam A.H., Orellana P., Peix A., Ellmann A., Allman K.C., Lee B.N., Siritara C., Keng F.Y., Sambucetti G., Kiess M.C., Giubbini R., Bouyoucef S.E., He Z.X., Thomas G.S., Mut F., Dondi M. Assessing the need for nuclear cardiology and other advanced cardiac imaging modalities in the developing world. *J Nucl Cardiol*. 2009. 16(6): 956-961.
92. Klocke F.J., Baird M.G., Lorell B.H., Bateman T.M., Messer J.V., Berman D.S., O'Gara P.T., Carabello B.A., Russell R.O., Jr., Cerqueira M.D., St John Sutton M.G., DeMaria A.N., Udelson J.E., Kennedy J.W., Verani M.S., Williams K.A., Antman E.M., Smith S.C., Jr., Alpert J.S., Gregoratos G., Anderson J.L., Hiratzka L.F., Faxon D.P., Hunt S.A., Fuster V., Jacobs A.K., Gibbons R.J., Russell R.O. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol*. 2003. 42(7): 1318-1333.
93. Shaw L.J., Hachamovitch R., Berman D.S., Marwick T.H., Lauer M.S., Heller G.V., Iskandrian A.E., Kesler K.L., Travin M.I., Lewin H.C., Hendel R.C., Borges-Neto S., Miller D.D. 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.
94. Gill J.B., Ruddy T.D., Newell J.B., Finkelstein D.M., Strauss H.W., Boucher C.A. Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1987. 317(24): 1486-1489.
95. Iskandrian A.S., Hakki A.H., Kane-Marsch S. Prognostic implications of exercise thallium-201 scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am Heart J*. 1985. 110(1 Pt 1): 135-143.
96. Iskandrian A.S., Heo J., Decoskey D., Askenase A., Segal B.L. Use of exercise thallium-201 imaging for risk stratification of elderly patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1988. 61(4): 269-272.
97. Travin M.I., Dessouki A., Cameron T., Heller G.V. Use of exercise technetium-99m sestamibi SPECT imaging to detect residual ischemia and for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1995. 75(10): 665-669.
98. Miller T.D., Hodge D.O., Sutton J.M., Grines C.L., O'Keefe J.H., DeWood M.A., Okada R.D., Fletcher W.O., Jr., Gibbons R.J. Usefulness of technetium-99m sestamibi infarct size in predicting posthospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1998. 81(12): 1491-1493.
99. Schneider C.A., Voth E., Gawlich S., Baer F.M., Horst M., Schicha H., Erdmann E., Sechtem U. Significance of rest technetium-99m sestamibi imaging for the prediction of improvement of left ventricular dysfunction after Q wave myocardial infarction: importance of infarct location adjusted thresholds. *J Am Coll Cardiol*. 1998. 32(3): 648-654.
100. Savvopoulos C.A., Papadrianos N.I., Alexiou S. CT-Based Attenuation Correction in Myocardial Perfusion Scintigraphy - Risk Stratification and Prognostic Significance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013. 40(2): 48.
101. Аншелес А.А. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014. Т. 95. № 2. С. 5-20.

102. Rozanski A., Gransar H., Min J.K., Hayes S.W., Friedman J.D., Thomson L.E., Berman D.S. Long-term mortality following normal exercise myocardial perfusion SPECT according to coronary disease risk factors. *J Nucl Cardiol.* 2014. 21(2): 341-350.
103. Shaw L.J., Hendel R., Borges-Neto S., Lauer M.S., Alazraki N., Burnette J., Krawczynska E., Cerqueira M., Maddahi J., Myoview Multicenter R. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med.* 2003. 44(2): 134-139.
104. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J., Mancini G.B., Hayes S.W., Hartigan P.M., Weintraub W.S., O'Rourke R.A., Dada M., Spertus J.A., Chaitman B.R., Friedman J., Slomka P., Heller G.V., Germano G., Gosselin G., Berger P., Kostuk W.J., Schwartz R.G., Knudtson M., Veledar E., Bates E.R., McCallister B., Teo K.K., Boden W.E., Investigators C. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008. 117(10): 1283-1291.
105. Bourque J.M., Beller G.A. Stress myocardial perfusion imaging for assessing prognosis: an update. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011. 4(12): 1305-1319.
106. Hachamovitch R., Berman D.S., Shaw L.J., Kiat H., Cohen I., Cabico J.A., Friedman J., Diamond G.A. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation.* 1998. 97(6): 535-543.
107. Muzzarelli S., Pfisterer M.E., Muller-Brand J., Zellweger M.J. Interrelation of ST-segment depression during bicycle ergometry and extent of myocardial ischaemia by myocardial perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009. 36(11): 1842-1850.
108. Momose M., Babazono T., Kondo C., Kobayashi H., Nakajima T., Kusakabe K. Prognostic significance of stress myocardial ECG-gated perfusion imaging in asymptomatic patients with diabetic chronic kidney disease on initiation of haemodialysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009. 36(8): 1315-1321.
109. Elhendy A., Schinkel A.F., van Domburg R.T., Bax J.J., Poldermans D. Differential prognostic significance of peri-infarction versus remote myocardial ischemia on stress technetium-99m sestamibi tomography in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004. 94(3): 289-293.
110. Damman P., Hirsch A., Windhausen F., Tijssen J.G., de Winter R.J., Investigators I. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2010. 55(9): 858-864.
111. Henderson R.A., Jarvis C., Clayton T., Pocock S.J., Fox K.A. 10-Year Mortality Outcome of a Routine Invasive Strategy Versus a Selective Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: The British Heart Foundation RITA-3 Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015. 66(5): 511-520.
112. Shaw L.J., Hage F.G., Berman D.S., Hachamovitch R., Iskandrian A. Prognosis in the era of comparative effectiveness research: where is nuclear cardiology now and where should it be? *J Nucl Cardiol.* 2012. 19(5): 1026-1043.
113. Bengel F.M., Higuchi T., Javadi M.S., Lautamaki R. Cardiac positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2009. 54(1): 1-15.
114. Bateman T.M., Heller G.V., McGhie A.I., Friedman J.D., Case J.A., Bryngelson J.R., Hertenstein G.K., Moutray K.L., Reid K., Cullom S.J. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2006. 13(1): 24-33.
115. Flotats A., Bravo P.E., Fukushima K., Chaudhry M.A., Merrill J., Bengel F.M. 82Rb PET myocardial perfusion imaging is superior to 99mTc-labelled agent SPECT in patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012. 39(8): 1233-1239.
116. Mc Ardle B.A., Dowsley T.F., deKemp R.A., Wells G.A., Beanlands R.S. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012. 60(18): 1828-1837.
117. Parker M.W., Iskandar A., Limone B., Perugini A., Kim H., Jones C., Calamari B., Coleman C.I., Heller G.V. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012. 5(6): 700-707.
118. Dorbala S., Di Carli M.F., Beanlands R.S., Merhige M.E., Williams B.A., Veledar E., Chow B.J.W., Min J.K., Pencina M.J., Berman D.S., Shaw L.J. Prognostic Value of Stress Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2013. 61(2): 176-184.
119. Wolk M.J., Bailey S.R., Doherty J.U., Douglas P.S., Hendel R.C., Kramer C.M., Min J.K., Patel M.R., Rosenbaum L., Shaw L.J., Stainback R.F., Allen J.M., American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task F. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2014. 63(4): 380-406.
120. Hendel R.C. The value and appropriateness of positron emission tomography: an evolving tale. *J Nucl Cardiol.* 2015. 22(1): 16-21.
121. Saifi S., Taylor A.J., Allen J., Hendel R. The use of a learning community and online evaluation of utilization for SPECT myocardial perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013. 6(7): 823-829.
122. Lin F.Y., Dunning A.M., Narula J., Shaw L.J., Gransar H., Berman D.S., Min J.K. Impact of an automated multimodality point-of-order decision support tool on rates of appropriate testing and clinical decision making for individuals with suspected coronary artery disease: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2013. 62(4): 308-316.
123. <https://www.govtrack.us/congress/bills/113/hr4302/text>
124. Berman D.S., Maddahi J., Tamarappoo B.K., Czernin J., Taillefer R., Udelson J.E., Gibson C.M., Devine M., Lazewatsky J., Bhat G., Washburn D. Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F 18 positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2013. 61(4): 469-477.
125. Lin G.A., Dudley R.A., Lucas F.L., Malenka D.J., Vittinghoff E., Redberg R.F. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2008. 300(15): 1765-1773.
126. Bradley S.M., Spertus J.A., Kennedy K.F., Nallamothu B.K., Chan P.S., Patel M.R., Bryson C.L., Malenka D.J., Rumsfeld J.S. Patient selection for diagnostic coronary angiography and hospital-level percutaneous coronary intervention appropriateness: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *JAMA Intern Med.* 2014. 174(10): 1630-1639.
127. Hannan E.L., Samadashvili Z., Cozzens K., Gesten F., Osinaga A., Fish D.G., Donahue C.L., Bass R.J., Walford G., Jacobs A.K., Venditti F.J., Stamato N.J., Berger P.B., Sharma S., King S.B., 3rd. Changes in Percutaneous Coronary Interventions Deemed "Inappropriate" by Appropriate Use Criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2017. 69(10): 1234-1242.
128. Chan P.S., Patel M.R., Klein L.W., Krone R.J., Dehmer G.J., Kennedy K., Nallamothu B.K., Weaver W.D., Masoudi F.A., Rumsfeld J.S., Brindis R.G., Spertus J.A. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2011. 306(1): 53-61.
129. Аншелес А.А., Миронов С.П., Шульгин Д.Н., Сергиенко В.Б. Перфузионная ОЭКТ миокарда с КТ-коррекцией поглощения: принципы получения и интерпретации данных (методические рекомендации). Лучевая диагностика и терапия. 2016. Т. 7. № 3. С. 87-101.
130. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Juni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D.J., Schauerte P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial

- Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014. 35(37): 2541-2619.
131. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2010. Т. 91. № 3. С. 10-14.
  132. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В., Сергиенко В.Б. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однокфотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник*. 2012. Т. VII. № 2 (XIX). С. 10-16.
  133. Hesse B., Tagil K., Cuocolo A., Anagnostopoulos C., Bardies M., Bax J., Bengel F., Busemann Sokole E., Davies G., Dondi M., Edenbrandt L., Franken P., Kjaer A., Knuuti J., Lassmann M., Ljungberg M., Marcassa C., Marie P.Y., McKiddie F., O'Connor M., Prvulovich E., Underwood R., van Eck-Smit B. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005. 32(7): 855-897.
  134. Berman D.S., Hachamovitch R., Shaw L.J., Friedman J.D., Hayes S.W., Thomson L.E., Fieno D.S., Germano G., Slomka P., Wong N.D., Kang X., Rozanski A. Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: assessment of patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Med*. 2006. 47(1): 74-82.
  135. Matsuo S., Nakajima K., Kinuya S. Evaluation of Cardiac Mitochondrial Function by a Nuclear Imaging Technique using Technetium-99m-MIBI Uptake Kinetics. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2013. 1(1): 39-43.
  136. Backus M., Pivnicka-Worms D., Hockett D., Kronauge J., Lieberman M., Ingram P., LeFurgey A. Microprobe analysis of Tc-MIBI in heart cells: calculation of mitochondrial membrane potential. *Am J Physiol*. 1993. 265(1 Pt 1): C178-187.
  137. Sheikine Y., Berman D.S., Di Carli M.F. Technetium-99m-sestamibi redistribution after exercise stress test identified by a novel cardiac gamma camera: two case reports. *Clin Cardiol*. 2010. 33(4): E39-45.
  138. Naruse H., Daher E., Sinusas A., Jain D., Natale D., Mattera J., Makuch R., Wackers F.J. Quantitative comparison of planar and SPECT normal data files of thallium-201, technetium-99m-sestamibi, technetium-99m-tetrofosmin and technetium-99m-furifosmin. *J Nucl Med*. 1996. 37(11): 1783-1788.
  139. Sogbein O.O., Pelletier-Galarneau M., Schindler T.H., Wei L., Wells R.G., Ruddy T.D. New SPECT and PET radiopharmaceuticals for imaging cardiovascular disease. *Biomed Res Int*. 2014. 2014: 942960.
  140. Yoshinaga K., Klein R., Tamaki N. Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging-From basic aspects to clinical applications. *J Cardiol*. 2010. 55(2): 163-173.
  141. Packard R.R., Huang S.C., Dahlbom M., Czernin J., Maddahi J. Absolute quantitation of myocardial blood flow in human subjects with or without myocardial ischemia using dynamic flurpiridaz F 18 PET. *J Nucl Med*. 2014. 55(9): 1438-1444.
  142. Maddahi J., Packard R.R. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions. *Semin Nucl Med*. 2014. 44(5): 333-343.
  143. Davidson C.Q., Phenix C.P., Tai T.C., Khaper N., Lees S.J. Searching for novel PET radiotracers: imaging cardiac perfusion, metabolism and inflammation. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018. 8(3): 200-227.
  144. Malhotra S. SNMMI Procedure Standards/EANM Guideline for Gated Equilibrium Radionuclide Angiocardiology. 2020.
  145. Pasha S.P., Mikheev B.E., Sergienko V.B. Gated 99mTc-MIBI SPECT in assessment of left ventricle global contractility. *Vestn Rentgenol Radiol*. 2000. (1): 21-25.
  146. Ansheles A.A., Sergienko V.B. Gated myocardial perfusion SPECT as compared to other imaging modalities in ischemic heart disease patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012. 39(S2): 404-405.
  147. Аншелес А.А. Оценка структурно-функционального состояния миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в сравнении с другими методами визуализации у больных ишемической болезнью сердца. Дисс. канд. мед. наук. М. 2012.
  148. Kisrieva-Ware Z., Coggan A.R., Sharp T.L., Dence C.S., Gropler R.J., Herrero P. Assessment of myocardial triglyceride oxidation with PET and 11C-palmitate. *J Nucl Cardiol*. 2009. 16(3): 411-421.
  149. Tamaki N., Fujibayashi Y., Magata Y., Yonekura Y., Konishi J. Radionuclide assessment of myocardial fatty acid metabolism by PET and SPECT. *J Nucl Cardiol*. 1995. 2(3): 256-266.
  150. Tamaki N., Morita K., Kuge Y., Tsukamoto E. The role of fatty acids in cardiac imaging. *J Nucl Med*. 2000. 41(9): 1525-1534.
  151. Fox K.A., Abendschein D.R., Ambos H.D., Sobel B.E., Bergmann S.R. Efflux of metabolized and nonmetabolized fatty acid from canine myocardium. Implications for quantifying myocardial metabolism tomographically. *Circ Res*. 1985. 57(2): 232-243.
  152. Peterson L.R., Gropler R.J. Radionuclide imaging of myocardial metabolism. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010. 3(2): 211-222.
  153. Li Y., Huang T., Zhang X., Zhong M., Walker N.N., He J., Berr S.S., Keller S.R., Kundu B.K. Determination of Fatty Acid Metabolism with Dynamic [11C]Palmitate Positron Emission Tomography of Mouse Heart In Vivo. *Mol Imaging*. 2015. 14: 516-525.
  154. Better N., Karthikeyan G., Vitola J., Fatima A., Peix A., Novak M.D., Soares J., Jr., Bien V.D., Briones P.O., Vangu M., Soni N., Nguyen A., Dondi M. Performance of rest myocardial perfusion imaging in the management of acute chest pain in the emergency room in developing nations (PREMIER trial). *J Nucl Cardiol*. 2012. 19(6): 1146-1153.
  155. Kontos M.C., Dilsizian V., Weiland F., DePuey G., Mahmarian J.J., Iskandrian A.E., Bateman T.M., Heller G.V., Ananthasubramanian K., Li Y., Goldman J.L., Armor T., Kacena K.A., LaFrance N.D., Garcia E.V., Babich J.W., Udelson J.E. Iodoflucic acid I 123 (BMIPP) fatty acid imaging improves initial diagnosis in emergency department patients with suspected acute coronary syndromes: a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010. 56(4): 290-299.
  156. Seatter M.J., Gould G.W. The mammalian facilitative glucose transporter (GLUT) family. *Pharm Biotechnol*. 1999. 12: 201-228.
  157. Kumar P., Patel C.D., Singla S., Malhotra A. Effect of duration of fasting and diet on the myocardial uptake of F-18-2-fluoro-2-deoxyglucose (F-18 FDG) at rest. *Indian J Nucl Med*. 2014. 29(3): 140-145.
  158. Сергиенко И.В., Витько Н.К., Радкевич Л.А., Габрусенко С.А., Наумов В.Г., Сергиенко В.Б. Позитронно-эмиссионная томография в оценке метаболизма миокарда у больных с дилатационной кардиомиопатией и блокадой левой ножки пучка Гиса. *Кардиология*. 2005. 45(8): 28-32.
  159. Inoue N., Takahashi N., Ishikawa T., Sumita S., Kobayashi T., Matsushita K., Matsumoto K., Taima M., Shimura M., Uchino K., Kimura K., Inoue T., Umemura S. Reverse perfusion-metabolism mismatch predicts good prognosis in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: a pilot study. *Circ J*. 2007. 71(1): 126-131.
  160. Liu T., Zhang J., Wang X., Yang J., Tang Z., Lu J. Radiolabeled glucose derivatives for tumor imaging using SPECT and PET. *Curr Med Chem*. 2014. 21(1): 24-34.
  161. Majmudar M.D., Nahrendorf M. Cardiovascular molecular imaging: the road ahead. *J Nucl Med*. 2012. 53(5): 673-676.
  162. Саидова М.А., Беленков Ю.Н., Акчурин Р.С., Сергиенко В.Б., Ходарева Е.Н., Кострова В.В. Жизнеспособный миокард: сравнительная оценка хирургического и медикаментозного методов лечения больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2002. Т. 2. № 3. С. 60-64.
  163. Ghosh N., Rimoldi O.E., Beanlands R.S., Camici P.G. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *Eur Heart J*. 2010. 31(24): 2984-2995.
  164. Гуля М.О., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Александрова Е.А., Лишманов Ю.Б. Перфузионно-метаболическая сцинтиграфия миокарда в прогнозе ремоделирования левого желудочка после комплексного хирургического лечения ишемической кардиомиопатии. *Кардиология*. 2017. Т. 57. № 10. С. 56-64.

165. Гуля М.О., Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Лебедев Д.И. Состояние метаболизма жирных кислот в миокарде левого желудочка и прогноз эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2014. Т. 113. № 9. С. 61-67.
166. D'Egidio G., Nichol G., Williams K.A., Guo A., Garrard L., deKemp R., Ruddy T.D., DaSilva J., Humen D., Gulenchyn K.Y., Freeman M., Racine N., Benard F., Hendry P., Beanlands R.S. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009. 2(9): 1060-1068.
167. Bonow R.O., Maurer G., Lee K.L., Holly T.A., Binkley P.F., Desvigne-Nickens P., Drozd J., Farsky P.S., Feldman A.M., Doenst T., Michler R.E., Berman D.S., Nicolau J.C., Pellikka P.A., Wrobel K., Alotti N., Asch F.M., Favaloro L.E., She L., Velazquez E.J., Jones R.H., Panza J.A. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011. 364(17): 1617-1625.
168. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965.
169. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000.
170. Lefkowitz R.J., Rockman H.A., Koch W.J. Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation*. 2000. 101(14): 1634-1637.
171. Rapacciuolo A., Esposito G., Caron K., Mao L., Thomas S.A., Rockman H.A. Important role of endogenous norepinephrine and epinephrine in the development of in vivo pressure-overload cardiac hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2001. 38(3): 876-882.
172. Rockman H.A., Koch W.J., Lefkowitz R.J. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature*. 2002. 415(6868): 206-212.
173. Levy M.N. Sympathetic-vagal interactions in the sinus and atrioventricular nodes. *Prog Clin Biol Res*. 1988. 275: 187-197.
174. Ferrans V.J., Hibbs R.G., Walsh J.J., Burch G.E. Histochemical and electron microscopical studies on the cardiac necroses produced by sympathomimetic agents. *Ann N Y Acad Sci*. 1969. 156(1): 309-332.
175. Inoue H., Zipes D.P. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation*. 1987. 75(4): 877-887.
176. Schwartz P.J., La Rovere M.T., Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation*. 1992. 85(1 Suppl): I77-91.
177. Bulow H.P., Stahl F., Lauer B., Nekolla S.G., Schuler G., Schwaiger M., Bengel F.M. Alterations of myocardial presynaptic sympathetic innervation in patients with multi-vessel coronary artery disease but without history of myocardial infarction. *Nucl Med Commun*. 2003. 24(3): 233-239.
178. Nakata T., Nagao K., Tsuchihashi K., Hashimoto A., Tanaka S., Iimura O. Regional cardiac sympathetic nerve dysfunction and the diagnostic efficacy of metaiodobenzylguanidine tomography in stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1996. 78(3): 292-297.
179. Козловская И.Ю., Шитов В.Н., Самойленко Л.Е., Меркулова И.Н., Староверов И.И., Сергиенко В.Б. Нарушения симпатической иннервации сердца у больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. *Кардиология*. 2004. 7: 46-52.
180. Allman K.C., Wieland D.M., Muzik O., Degradó T.R., Wolfe E.R., Jr., Schwaiger M. Carbon-11 hydroxyephedrine with positron emission tomography for serial assessment of cardiac adrenergic neuronal function after acute myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1993. 22(2): 368-375.
181. Matsunari I., Schricke U., Bengel F.M., Haase H.U., Barthel P., Schmidt G., Nekolla S.G., Schoemig A., Schwaiger M. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000. 101(22): 2579-2585.
182. Henderson E.B., Kahn J.K., Corbett J.R., Jansen D.E., Pippin J.J., Kulkarni P., Ugolini V., Akers M.S., Hansen C., Buja L.M. Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation*. 1988. 78(5 Pt 1): 1192-1199.
183. Merlet P., Pouillart F., Dubois-Rande J.L., Delahaye N., Fumey R., Castaigne A., Syrota A. Sympathetic nerve alterations assessed with 123I-MIBG in the failing human heart. *J Nucl Med*. 1999. 40(2): 224-231.
184. Narita M., Kurihara T. [Evaluation of long-term prognosis in patients with heart failure: is cardiac imaging with iodine-123 metaiodobenzylguanidine useful?]. *J Cardiol*. 1998. 31(6): 343-349.
185. Лоладзе Н.В. Состояние симпатической иннервации миокарда, по данным томосцинтиграфии с 123I-метаиодбензилгуанидином, и показатели иммуновоспалительных процессов у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Автореф дис канд мед наук М. 2006.
186. Meredith I.T., Broughton A., Jennings G.L., Esler M.D. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1991. 325(9): 618-624.
187. Sergienko V.B., Sergienko I., Samoylenko L.E., V. N. The evaluation of cardiac sympathetic innervation in patients with different cardiac pathology. *Eur J Nucl Med*. 2001. 28 (8): 1205.
188. Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е., Ходарева Е.Н., Паша С.П. Перфузионная сцинтиграфия миокарда: взгляд через 25 лет. *Практикующий врач*. 1996. 15: 20-24.
189. Kobayashi H., Momose M., Kashikura K., Matsumoto N., Kusakabe K., Saitou K., Horie T., Asano R., Hosoda S. [Initial myocardial uptake and myocardial clearance of 123I-metaiodobenzylguanidine in patients with ischemic heart disease of left ventricular dysfunction and dilated cardiomyopathy]. *Kaku Igaku*. 1994. 31(10): 1177-1183.
190. Merlet P., Delforge J., Syrota A., Angevin E., Maziere B., Crouzel C., Valette H., Loisanse D., Castaigne A., Rande J.L. Positron emission tomography with 11C CGP-12177 to assess beta-adrenergic receptor concentration in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1993. 87(4): 1169-1178.
191. Schofer J., Spielmann R., Schuchert A., Weber K., Schluter M. Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: a noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1988. 12(5): 1252-1258.
192. Sipola P., Vanninen E., Aronen H.J., Lauerma K., Simula S., Jaaskelainen P., Laakso M., Peuhkurinen K., Kuusisto J., Kuikka J.T. Cardiac adrenergic activity is associated with left ventricular hypertrophy in genetically homogeneous subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2003. 44(4): 487-493.
193. Kuwahara T., Hamada M., Hiwada K. Direct evidence of impaired cardiac sympathetic innervation in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Nucl Med*. 1998. 39(9): 1486-1491.
194. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992. 20(1): 248-254.
195. Joseph J., Gilbert E.M. The sympathetic nervous system in chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998. 41(1 Suppl 1): 9-16.
196. Barron H.V., Lesh M.D. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 1996. 27(5): 1053-1060.
197. Schwartz P.J. The autonomic nervous system and sudden death. *Eur Heart J*. 1998. 19 Suppl F: F72-80.
198. Ewing D.J. Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996. 30 Suppl: 31-36.
199. Wieland D.M., Brown L.E., Rogers W.L., Worthington K.C., Wu J.L., Clinthorne N.H., Otto C.A., Swanson D.P., Beierwaltes W.H. Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med*. 1981. 22(1): 22-31.
200. Kline R.C., Swanson D.P., Wieland D.M., Thrall J.H., Gross M.D., Pitt B., Beierwaltes W.H. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1981. 22(2): 129-132.
201. Delforge J., Syrota A., Lancon J.P., Nakajima K., Loc'h C., Janier M., Vallois J.M., Cayla J., Crouzel C. Cardiac beta-adrenergic receptor density measured in vivo using PET, CGP 12177, and a new graphical method. *J Nucl Med*. 1991. 32(4): 739-748.

202. Calkins H., Lehmann M.H., Allman K., Wieland D., Schwaiger M. Scintigraphic pattern of regional cardiac sympathetic innervation in patients with familial long QT syndrome using positron emission tomography. *Circulation*. 1993. 87(5): 1616-1621.
203. Matheja P., Schafers M., Weckesser M., Wichter T., Schober O. Imaging sympathetic innervation. *Q J Nucl Med*. 1999. 43(3): 281-290.
204. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М.: Наука, 1992.
205. Delforge J., Janier M., Syrota A., Crouzel C., Vallois J.M., Cayla J., Lancon J.P., Mazoyer B.M. Noninvasive quantification of muscarinic receptors in vivo with positron emission tomography in the dog heart. *Circulation*. 1990. 82(4): 1494-1504.
206. Casey M.E., Hoffman E.J. Quantitation in positron emission computed tomography: 7. A technique to reduce noise in accidental coincidence measurements and coincidence efficiency calibration. *J Comput Assist Tomogr*. 1986. 10(5): 845-850.
207. Bergmann S.R. Cardiac positron emission tomography. *Semin Nucl Med*. 1998. 28(4): 320-340.
208. Thackeray J.T., Bengel F.M. Assessment of cardiac autonomic neuronal function using PET imaging. *J Nucl Cardiol*. 2013. 20(1): 150-165.
209. Boutagy N.E., Sinusas A.J. Recent Advances and Clinical Applications of PET Cardiac Autonomic Nervous System Imaging. *Curr Cardiol Rep*. 2017. 19(4): 33.
210. Wieland D.M., Wu J., Brown L.E., Mangner T.J., Swanson D.P., Beierwaltes W.H. Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I]iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1980. 21(4): 349-353.
211. Nakajo M., Shapiro B., Copp J., Kalf V., Gross M.D., Sisson J.C., Beierwaltes W.H. The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging agent m-[I-131]iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: evaluation by scintigraphy. *J Nucl Med*. 1983. 24(8): 672-682.
212. Nakajo M., Shimabukuro K., Yoshimura H., Yonekura R., Nakabeppu Y., Tanoue P., Shinohara S. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravascular accumulation in the rat heart. *J Nucl Med*. 1986. 27(1): 84-89.
213. Donica H., Malecha-Jedraszka A., Strosławska E., Burska A., Szubstarski F. Significance of plasma chromogranin A determination in neuroendocrine tumour (NET) diagnosis. *Folia Histochem Cytobiol*. 2010. 48(4): 603-610.
214. Skowronek C., Zange L., Lipp A. Cardiac 123I-MIBG Scintigraphy in Neurodegenerative Parkinson Syndromes: Performance and Pitfalls in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2019. 10: 152.
215. Maziere M. Cholinergic neurotransmission studied in vivo using positron emission tomography or single photon emission computerized tomography. *Pharmacol Ther*. 1995. 66(1): 83-101.
216. Kopin I.J. False adrenergic transmitters. *Annu Rev Pharmacol*. 1968. 8: 377-394.
217. Garg P.K., Garg S., Zalutsky M.R. Synthesis and preliminary evaluation of para- and meta-[18F]fluorobenzylguanidine. *Nucl Med Biol*. 1994. 21(1): 97-103.
218. Berry C.R., Garg P.K., Zalutsky M.R., Coleman R.E., DeGrado T.R. Uptake and retention kinetics of para-fluorine-18-fluorobenzylguanidine in isolated rat heart. *J Nucl Med*. 1996. 37(12): 2011-2016.
219. Berry C.R., Garg P.K., DeGrado T.R., Hellyer P., Weber W., Garg S., Hansen B., Zalutsky M.R., Coleman R.E. Para-[18F]fluorobenzylguanidine kinetics in a canine coronary artery occlusion model. *J Nucl Cardiol*. 1996. 3(2): 119-129.
220. Vaidyanathan G., Affleck D.J., Zalutsky M.R. (4-[18F]fluoro-3-iodobenzyl)guanidine, a potential MIBG analogue for positron emission tomography. *J Med Chem*. 1994. 37(21): 3655-3662.
221. Vaidyanathan G., Affleck D.J., Zalutsky M.R. Validation of 4-[fluorine-18]fluoro-3-iodobenzylguanidine as a positron-emitting analog of MIBG. *J Nucl Med*. 1995. 36(4): 644-650.
222. Loc'h C., Mardon K., Valette H., Brutusco C., Merlet P., Syrota A., Maziere B. Preparation and pharmacological characterization of [76Br]-meta-bromobenzylguanidine ([76Br]MBBG). *Nucl Med Biol*. 1994. 21(1): 49-55.
223. Raffel D., Loc'h C., Mardon K., Maziere B., Syrota A. Kinetics of the norepinephrine analog [76Br]-meta-bromobenzylguanidine in isolated working rat heart. *Nucl Med Biol*. 1998. 25(1): 1-16.
224. Valette H., Loc'h C., Mardon K., Bendriem B., Merlet P., Fuseau C., Sabry S., Raffel D., Maziere B., Syrota A. Bromine-76-metabromobenzylguanidine: a PET radiotracer for mapping sympathetic nerves of the heart. *J Nucl Med*. 1993. 34(10): 1739-1744.
225. Bombardieri E., Giammarile F., Aktolun C., Baum R.P., Bischof Delaloye A., Maffioli L., Moncayo R., Mortelmans L., Pepe G., Reske S.N., Castellani M.R., Chiti A. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010. 37(12): 2436-2446.
226. Bombardieri E., Maccauro M., De Deckere E., Savelli G., Chiti A. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*. 2001. 12 Suppl 2: S51-61.
227. Bombardieri E., Seregni E., Villano C., Chiti A., Bajetta E. Position of nuclear medicine techniques in the diagnostic work-up of neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004. 48(2): 150-163.
228. Wafelman A.R., Hoefnagel C.A., Maes R.A., Beijnen J.H. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. *Eur J Nucl Med*. 1994. 21(6): 545-559.
229. Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е. Радионуклидная оценка состояния симпатической иннервации миокарда. *Кардиологический вестник*. 2006. 2: 43-51.
230. Hartikainen J., Kuikka J., Mantysaari M., Lansimies E., Pyorala K. Sympathetic reinnervation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996. 77(1): 5-9.
231. Лоладзе Н.В., Голицын С.П., Самойленко Л.Е., Бекбосынова М.С., Новикова Д.С., Никитина Т.Я., Сергиенко В.Б. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным скинтиграфии с 123I-метайодбензилгуанидином у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца. *Кардиология*. 2006. 46(5): 27-34.
232. Hattori N., Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? *Eur J Nucl Med*. 2000. 27(1): 1-6.
233. Morimoto S., Terada K., Keira N., Satoda M., Inoue K., Tatsukawa H., Katoh S., Sugihara H., Takeda K. [A case of hypertensive hypertrophy in which both regression of hypertrophy and improvement of the abnormalities in iodine-123-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial imagings were observed after antihypertensive therapy]. *Kaku Igaku*. 1995. 32(10): 1107-1112.
234. Takahashi N., Ishida Y., Maeno M., Hirose Y., Kawano S., Fukuoka S., Hayashida K., Kuribayashi S., Hamada S., Yamada N., Takamiya M., Shimomura K., Ohe T. [Significance of 123I-metaiodobenzylguanidine SPECT for detecting left ventricular involvement in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia]. *Kaku Igaku*. 1996. 33(1): 57-67.
235. Wichter T., Schafers M., Rhodes C.G., Borggreffe M., Lerch H., Lammertsma A.A., Hermansen F., Schober O., Breithardt G., Camici P.G. Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta-adrenergic receptor density with positron emission tomography. *Circulation*. 2000. 101(13): 1552-1558.
236. Schitov V.N., Kozlovskaya I.Y., Sergienko V.B. Assessment of cardiac sympathetic neuronal damage in acute myocardial infarction using 123I-MIBG. *Eur J Med*. 2002. 29 (1-02): 142.
237. Альбицкая К.В., Кучинская Г.А., Хеймец Г.И., Лоладзе Н.В., Певзнер А.В., Рогоза А.Н., Самойленко Л.Е., Голицын С.П. Состояние симпатической иннервации миокарда о данным скинтиграфии с 123-I метайодбензилгуанидином у пациентов с вазовагальными обмороками. *Вестник аритмологии*. 2007. 50: 11-16.
238. Сергиенко И.В., Алексеева И.А., Камбегова А.А., Наумов В.Г. Нарушения вегетативной иннервации миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2004. 8: 82-87.
239. Щиголева Я.В., Терещенко С.Н., Самойленко Л.Е., Сергиенко В.Б. Радионуклидные методы исследования при оценке перфузии



- и симпатической активности миокарда у больных гипертрофической кардиомиопатией. Кардиологический вестник. 2012. 1: 35-41.
240. Sisson J.C., Lynch J.J., Johnson J., Jaques S., Jr., Wu D., Bolgos G., Lucchesi B.R., Wieland D.M. Scintigraphic detection of regional disruption of adrenergic neurons in the heart. *Am Heart J*. 1988. 116(1 Pt 1): 67-76.
241. Dae M.W., De Marco T., Botvinick E.H., O'Connell J.W., Hattner R.S., Huberty J.P., Yuen-Green M.S. Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts—implications for clinical studies. *J Nucl Med*. 1992. 33(8): 1444-1450.
242. Dae M.W., O'Connell J.W., Botvinick E.H., Ahearn T., Yee E., Huberty J.P., Mori H., Chin M.C., Hattner R.S., Herre J.M. Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation*. 1989. 79(3): 634-644.
243. Momose M., Kobayashi H., Ikegami H., Nagamatsu H., Sakomura Y., Aomi S., Kasanuki H., Kusakabe K. Total and partial cardiac sympathetic denervation after surgical repair of ascending aortic aneurysm. *J Nucl Med*. 2001. 42(9): 1346-1350.
244. Cohen-Solal A., Esanu Y., Logeart D., Pessione F., Dubois C., Dreyfus G., Gourgon R., Merlet P. Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 1999. 33(3): 759-766.
245. D'Alto M., Maurea S., Basso A., Varrella P., Polverino W., Bianchi U., Bonelli A., Salvatore M., Chiariello M. [The heterogeneity of myocardial sympathetic innervation in normal subjects: an assessment by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy]. *Cardiologia*. 1998. 43(11): 1231-1236.
246. Gill J.S., Hunter G.J., Gane G., Camm A.J. Heterogeneity of the human myocardial sympathetic innervation: in vivo demonstration by iodine 123-labeled meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Am Heart J*. 1993. 126(2): 390-398.
247. Sakata K., Shirota M., Yoshida H., Kurata C. Physiological fluctuation of the human left ventricle sympathetic nervous system assessed by iodine-123-MIBG. *J Nucl Med*. 1998. 39(10): 1667-1671.
248. Somsen G.A., Verberne H.J., Fleury E., Righetti A. Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: implications for clinical studies. *J Nucl Cardiol*. 2004. 11(2): 126-133.
249. Henneman M.M., Bengel F.M., van der Wall E.E., Knuuti J., Bax J.J. Cardiac neuronal imaging: application in the evaluation of cardiac disease. *J Nucl Cardiol*. 2008. 15(3): 442-455.
250. Brodde O.E., Michel M.C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev*. 1999. 51(4): 651-690.
251. Sisson J.C., Wieland D.M., Sherman P., Mangner T.J., Tobes M.C., Jacques S., Jr. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med*. 1987. 28(10): 1620-1624.
252. Sisson J.C., Shapiro B., Meyers L., Mallette S., Mangner T.J., Wieland D.M., Glowinski J.V., Sherman P., Beierwaltes W.H. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med*. 1987. 28(10): 1625-1636.
253. Sisson D., Schaeffer D. Changes in linear dimensions of the heart, relative to body weight, as measured by M-mode echocardiography in growing dogs. *Am J Vet Res*. 1991. 52(10): 1591-1596.
254. Botvinick E.H., Shames D., Lappin H., Tyberg J.V., Townsend R., Parmley W.W. Noninvasive quantitation of myocardial infarction with technetium 99m pyrophosphate. *Circulation*. 1975. 52(5): 909-915.
255. McLaughlin P., Coates G., Wood D., Craddock T., Morch J. Detection of acute myocardial infarction by technetium-99m polyphosphate. *Am J Cardiol*. 1975. 35(3): 390-396.
256. Willerson J.T., Parkey R.W., Bonte F.J., Meyer S.L., Stokely E.M. Acute subendocardial myocardial infarction in patients. Its detection by Technetium 99m stannous pyrophosphate myocardial scintigrams. *Circulation*. 1975. 51(3): 436-441.
257. Werner J.A., Botvinick E.H., Shames D.M., Parmley W.W. Acute myocardial infarction: clinical application of technetium 99m stannous pyrophosphate infarct scintigraphy. *West J Med*. 1977. 127(6): 464-478.
258. Walsh W.F., Karunaratne H.B., Resnekov L., Fill H.R., Harper P.V. Assessment of diagnostic value of technetium-99m pyrophosphate myocardial scintigraphy in 80 patients with possible acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1977. 39(9): 974-981.
259. Cowley M.J., Mantle J.A., Rogers W.J., Russel R.O., Jr., Rackley C.E., Logic J.R. Technetium-99m stannous pyrophosphate myocardial scintigraphy. Reliability and limitations in assessment of acute myocardial infarction. *Circulation*. 1977. 56(2): 192-198.
260. Arrigo F., Tripepi M.G., Coglitore S., Oretto G., Manganaro A., Consolo F. [Cardiac scintigraphy with technetium 99m pyrophosphate in the diagnosis of a focus of acute myocardial infarction]. *Boll Soc Ital Cardiol*. 1981. 26(6): 527-537.
261. Olson H.G., Lyons K.P., Butman S., Pifers K.M. Validation of technetium-99m stannous pyrophosphate myocardial scintigraphy for diagnosing acute myocardial infarction more than 48 hours old when serum creatine kinase-MB has returned to normal. *Am J Cardiol*. 1983. 52(3): 245-251.
262. Tamaki S., Kadota K., Kambara H., Suzuki Y., Nohara R., Murakami T., Kawai C., Tamaki N., Torizuka K. Emission computed tomography with technetium-99m pyrophosphate for delineating location and size of acute myocardial infarction in man. *Br Heart J*. 1984. 52(1): 30-37.
263. Rosano J.P., Silvestre J., Vinot J.M. [Myocardial tomoscintigraphy with technetium pyrophosphate in the diagnosis of recent infarction]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1984. 77(3): 301-306.
264. Nakashima Y., Fukuzaki H., Maeda K., Minamiji K., Kida T., Yoshida Y. [Clinical significance of persistently positive technetium-99m pyrophosphate myocardial scintigrams in patients with acute myocardial infarction]. *Kaku Igaku*. 1984. 21(3): 221-229.
265. Desai A.G., Berger B.C., Shin Y.W., Park C.H., Madsen M.T. Technetium-99m pyrophosphate scintigraphy for the detection of acute myocardial infarction. How useful is it? *Clin Nucl Med*. 1985. 10(9): 622-625.
266. Fujiwara Y., Itoh T., Doiuchi J., Ochi T., Kokubu T., Murase K., Hamamoto K. Quantitative analysis of acute myocardial infarction using single photon emission computed tomography using technetium-99m pyrophosphate. *J Cardiol*. 1986. 16(3): 555-562.
267. Onishi T., Kobayashi I., Onishi Y., Kawashima T., Muramoto H., Nakamura H., Nagata Y., Umezawa S., Niwa A. Evaluating microvascular obstruction after acute myocardial infarction using cardiac magnetic resonance imaging and 201-thallium and 99m-technetium pyrophosphate scintigraphy. *Circ J*. 2010. 74(12): 2633-2640.
268. Parkey R.W., Bonte F.J., Meyer S.L., Atkins J.M., Curry G.L., Stokely E.M., Willerson J.T. A new method for radionuclide imaging of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*. 1974. 50(3): 540-546.
269. Willerson J.T., Parkey R.W., Bonte F.J., Lewis S.E., Corbett J., Buja L.M. Pathophysiologic considerations and clinicopathologic correlates of technetium-99m stannous pyrophosphate myocardial scintigraphy. *Semin Nucl Med*. 1980. 10(1): 54-69.
270. Buja L.M., Tofe A.J., Kulkarni P.V., Mukherjee A., Parkey R.W., Francis M.D., Bonte F.J., Willerson J.T. Sites and mechanisms of localization of technetium-99m phosphorus radiopharmaceuticals in acute myocardial infarcts and other tissues. *J Clin Invest*. 1977. 60(3): 724-740.
271. Boucher C.A. Detection and location of myocardial infarction using technetium-99m sestamibi imaging at rest. *Am J Cardiol*. 1990. 66(13): 32E-35E.
272. Becker L.C. Technetium-99m isonitrile tomography in patients with acute myocardial infarction: measurement of myocardial salvage by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1990. 15(2): 315-317.
273. Gibbons R.J. Technetium 99m sestamibi in the assessment of acute myocardial infarction. *Semin Nucl Med*. 1991. 21(3): 213-222.
274. Faraggi M., Bok B. Role of technetium 99m methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography in the evaluation of thrombolysis in acute myocardial infarction before and after admission to hospital. Multicenter Study Group "Etude MIBI (EMIBI)". *Eur J Nucl Med*. 1991. 18(2): 91-98.
275. Santoro G.M., Bisi G., Sciagra R., Leoncini M., Fazzini P.F., Meldolesi U. Single photon emission computed tomography with technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile in acute myocardial infarction before and after thrombolytic treatment: assessment of salvaged myocardium and prediction of late functional recovery. *J Am Coll Cardiol*. 1990. 15(2): 301-314.
276. Mortelmans L.A., Wackers F.J., Nuyts J.L., Scheys I.A., Brzostek T., Schiepers C.W., Lesaffre E.E., Suetens P.L., Verbruggen A.M., Van

- de Werf F.J. Tomographic and planar quantitation of perfusion defects on technetium 99m-labeled sestamibi scans: evaluation in patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Nucl Cardiol*. 1995. 2(2 Pt 1): 133-143.
277. Altehoefer C., vom Dahl J., Messmer B.J., Hanrath P., Buell U. Fate of the resting perfusion defect as assessed with technetium-99m methoxy-isobutyl-isonitrile single-photon emission computed tomography after successful revascularization in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996. 77(1): 88-92.
278. Miller T.D., Sciagra R., Gibbons R.J. Application of technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomography in acute myocardial infarction: measuring the efficacy of therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010. 54(2): 213-229.
279. Peker C., Sarda-Mantel L., Loiseau P., Rouzet F., Nazneen L., Martet G., Vrigneaud J.M., Meulemans A., Saumon G., Michel J.B., Le Guludec D. Imaging apoptosis with (99m)Tc-annexin-V in experimental subacute myocarditis. *J Nucl Med*. 2004. 45(6): 1081-1086.
280. Kietselaer B.L., Reutelingsperger C.P., Heidendal G.A., Daemen M.J., Mess W.H., Hofstra L., Narula J. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2004. 350(14): 1472-1473.
281. Laitinen I., Notni J., Pohle K., Rudelius M., Farrell E., Nekolla S.G., Henriksen G., Neubauer S., Kessler H., Wester H.J., Schwaiger M. Comparison of cyclic RGD peptides for alphavbeta3 integrin detection in a rat model of myocardial infarction. *EJNMMI Res*. 2013. 3(1): 38.
282. Pohle K., Notni J., Bussemer J., Kessler H., Schwaiger M., Beer A.J. 68Ga-NODAGA-RGD is a suitable substitute for (18)F-Galacto-RGD and can be produced with high specific activity in a cGMP/GRP compliant automated process. *Nucl Med Biol*. 2012. 39(6): 777-784.
283. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015. 46(4): 903-975.
284. Оганов П.Г., Мамедов М.Н. (ред.) Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. М.: Меди ЭКСПО; 2009.
285. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., Наконечников С.Н. Легочная гипертензия: актуальные вопросы диагностики и лечения. Фарматека. 2012. 5: 52-56.
286. Tunariu N., Gibbs S.J., Win Z., Gin-Sing W., Graham A., Gishen P., Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CT-PA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007. 48(5): 680-684.
287. Чазова И.Е. Клинико-гемодинамическая характеристика и течение различных форм первичной легочной гипертензии. Дисс. канд. мед. наук. М. 1990.
288. Рубин М.П., Кулешова О.Д., Чечурин П.Е. Радионуклидная перфузионная сцинтиграфия легких: методика исследования и интерпретация результатов. Радиология-практика. 2002. № 4. С. 16-21.
289. Smith R.J., Hyde R.W., Waldman D.L., Freund G.G., Weber D.A., Utell M.J., Morrow P.E. Effect of pattern of aerosol inhalation on clearance of technetium-99m-labeled diethylenetriamine pentaacetic acid from the lungs of normal humans. *Am Rev Respir Dis*. 1992. 145(5): 1109-1116.
290. Поцыбина В.В., Левчук Д.И. Семинар для клинических ординаторов и врачей общей практики: ангиореносцинтиграфия – параметры нормы, проблемы визуализации и анализа. Радиология-практика. 2006. № 1. С. 48-55.
291. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Korsakova N.K., Sergienko V.B., Varako N.A., Bagramova Iu A. Influence of long-term moxonidine (psysiotens) monotherapy on neuropsychological status and brain perfusion in elderly patients with arterial hypertension. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2002. 102(3): 33-36.
292. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В., Двоскина И.М., Сергиенко В.Б. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика. *Consilium Medicum*. 2003. 2: 61-64.
293. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Горностаев В.В., Сергиенко В.Б. Влияние терапии бисопрололом и актовегином на перфузию головного мозга у пациентов с метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2005. (1): 16-22.
294. Fletcher G.F., Ades P.A., Kligfield P., Arena R., Balady G.J., Bittner V.A., Coke L.A., Fleg J.L., Forman D.E., Gerber T.C., Gulati M., Madan K., Rhodes J., Thompson P.D., Williams M.A. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013. 128(8): 873-934.
295. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J., Travin M.I., Verberne H.J. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol*. 2016. 23(3): 606-639.
296. Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю., Сергиенко И.В. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца, оценке риска осложнений и прогноза. М. Патисс, 2017.
297. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Денисенко-Канкия Е.И., Сергиенко В.Б. Результаты перфузионной однофотонной эмиссионной томографии миокарда и данных коронарографии у пациентов с различной претестовой вероятностью ишемической болезни сердца. Терапевтический архив. 2020. Т. 92. № 4. С. 30-36.
298. Wackers F.J. Customized exercise testing. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 54(6): 546-548.
299. Reyes E., Wiener S., Underwood S.R., European Council of Nuclear C. Myocardial perfusion scintigraphy in Europe 2007: a survey of the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012. 39(1): 160-164.
300. Chow B.J., Beanlands R.S., Lee A., DaSilva J.N., deKemp R.A., Alkahtani A., Ruddy T.D. Treadmill exercise produces larger perfusion defects than dipyridamole stress N-13 ammonia positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006. 47(2): 411-416.
301. Ohba T., Takano H., Kunimi T., Fujita N., Kodani E., Mizuno K. Direct comparison between pharmacological stress with adenosine triphosphate disodium and exercise stress myocardial perfusion imagings. *J Cardiol*. 2008. 52(1): 30-38.
302. Holly T.A., Satran A., Bromet D.S., Mieres J.H., Frey M.J., Elliott M.D., Heller G.V., Hendel R.C. The impact of adjunctive adenosine infusion during exercise myocardial perfusion imaging: Results of the Both Exercise and Adenosine Stress Test (BEAST) trial. *J Nucl Cardiol*. 2003. 10(3): 291-296.
303. Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2013. № 2. С. 91-96.
304. Yamada H., Azuma A., Hirasaki S., Kobara M., Akagi A., Shima T., Miyazaki H., Sugihara H., Kohno Y., Asayama J. Intracoronary adenosine 5'-triphosphate as an alternative to papaverine for measuring coronary flow reserve. *Am J Cardiol*. 1994. 74(9): 940-941.
305. Chun K.A., Lee J., Lee S.W., Ahn B.C., Ha J.H., Cho I.H., Chae S.C., Lee K.B. Direct comparison of adenosine and adenosine 5'-triphosphate as pharmacologic stress agents in conjunction with Tl-201 SPECT: Hemodynamic response, myocardial tracer uptake, and size of perfusion defects in the same subjects. *J Nucl Cardiol*. 2006. 13(5): 621-628.
306. Соболева Г.Н., Самойленко Л.Е., Карпова И.Е., Карпов Ю.А., Сергиенко В.Б. Способ диагностики ишемии миокарда у больных корональным синдромом X. Патент на изобретение RU 2502461. 2013.
307. Iskandrian A.E., Bateman T.M., Belardinelli L., Blackburn B., Cerqueira M.D., Hendel R.C., Lieu H., Mahmarian J.J., Olmsted A., Underwood S.R., Vitola J., Wang W., Investigators A.M. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol*. 2007. 14(5): 645-658.
308. Brinkert M., Reyes E., Walker S., Latus K., Maenhout A., Mizumoto R., Nkomo C., Standbridge K., Wechalekar K., Underwood S.R.

- Regadenoson in Europe: first-year experience of regadenoson stress combined with submaximal exercise in patients undergoing myocardial perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014. 41(3): 511-521.
309. Leaker B.R., O'Connor B., Hansel T.T., Barnes P.J., Meng L., Mathur V.S., Lieu H.D. Safety of regadenoson, an adenosine A2A receptor agonist for myocardial perfusion imaging, in mild asthma and moderate asthma patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nucl Cardiol*. 2008. 15(3): 329-336.
310. Thomas G.S., Tammelin B.R., Schiffman G.L., Marquez R., Rice D.L., Milikien D., Mathur V. Safety of regadenoson, a selective adenosine A2A agonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (RegCOPD trial). *J Nucl Cardiol*. 2008. 15(3): 319-328.
311. Thomas G.S., Cullom S.J., Kitt T.M., Feaheny K.M., Ananthasubramaniam K., Gropler R.J., Jain D., Thompson R.C. The EXERT trial: "EXercise to Regadenoson in Recovery Trial": A phase 3b, open-label, parallel group, randomized, multicenter study to assess regadenoson administration following an inadequate exercise stress test as compared to regadenoson without exercise for myocardial perfusion imaging using a SPECT protocol. *J Nucl Cardiol*. 2017. 24(3): 788-802.
312. Lindner O., Burchert W., Schafer W., Hacker M. Myocardial perfusion SPECT 2015 in Germany. Results of the 7(th) survey. *Nuklearmedizin*. 2017. 56(1): 31-38.
313. Шашкова Н.В. Влияние транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием на клинический и нейрогормональный статус, перфузию и сократительную способность миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Дисс. канд. мед. наук. М. 2014.
314. Cohen M.V., Downey J.M., Sonnenblick E.H., Kirk E.S. The effects of nitroglycerin on coronary collaterals and myocardial contractility. *J Clin Invest*. 1973. 52(11): 2836-2847.
315. Rasulova N., Nazirova L., Akhmedov K., Akhmedova D., Djalalov F., Seydaliyev A., Iskandarov F., Kok T.Y. Observed influence of nitroglycerine on myocardial perfusion scintigraphy in patients with multiple vessel coronary artery disease and well-developed collaterals. *World J Nucl Med*. 2012. 11(2): 57-64.
316. Eriksen U.H., Nielsen T.T., Egeblad H., Bagger J.P. Coronary collaterals during single-vessel coronary angioplasty: effects of nitroglycerin. *Clin Cardiol*. 2002. 25(7): 340-344.
317. Dorbala S., Di Carli M.F., Delbeke D., Abbara S., DePuey E.G., Dilsizian V., Forrester J., Janowitz W., Kaufmann P.A., Mahmarian J., Moore S.C., Stabin M.G., Shreve P. SNMMI/ASNC/SCCT guideline for cardiac SPECT/CT and PET/CT 1.0. *J Nucl Med*. 2013. 54(8): 1485-1507.
318. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда правого желудочка по данным однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии. Патент на изобретение RU 2628367. 2016.
319. Bacher-Stier C., Sharir T., Kavanagh P.B., Lewin H.C., Friedman J.D., Miranda R., Germano G., Berman D.S. Postexercise lung uptake of <sup>99m</sup>Tc-sestamibi determined by a new automatic technique: validation and application in detection of severe and extensive coronary artery disease and reduced left ventricular function. *J Nucl Med*. 2000. 41(7): 1190-1197.
320. Knollmann D., Knebel I., Koch K.C., Gebhard M., Krohn T., Buell U., Schaefer W.M. Comparison of SSS and SRS calculated from normal databases provided by QPS and 4D-MSPECT manufacturers and from identical institutional normals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008. 35(2): 311-318.
321. Holly T.A., Abbott B.G., Al-Mallah M., Calnon D.A., Cohen M.C., DiFilippo F.P., Ficaro E.P., Freeman M.R., Hendel R.C., Jain D., Leonard S.M., Nichols K.J., Polk D.M., Soman P. Single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol*. 2010. 17(5): 941-973.
322. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. A prognostic score for prediction of cardiac mortality risk after adenosine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005. 45(5): 722-729.
323. Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol*. 2004. 43(2): 200-208.
324. Аншелес А.А. Методы гибридной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в кардиологической практике. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М. 2018.
325. Mannting F., Zabrodina Y.V., Dass C. Significance of increased right ventricular uptake on <sup>99m</sup>Tc-sestamibi SPECT in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med*. 1999. 40(6): 889-894.
326. Mazraeshahi R.M., Striet J., Oeltgen R.C., Gerson M.C. Myocardial SPECT images for diagnosis of pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *J Nucl Med Technol*. 2010. 38(4): 175-180.
327. Аншелес А.А., Валева Э.Г., Мартынюк Т.В., Сергиенко В.Б. Новый способ количественной радионуклидной оценки перфузии миокарда при легочной гипертензии. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016. Т. 97. № 6. С. 340-347.
328. Abidov A., Germano G., Berman D.S. Transient ischemic dilation ratio: a universal high-risk diagnostic marker in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2007. 14(4): 497-500.
329. Yao S.S., Shah A., Bangalore S., Chaudhry F.A. Transient ischemic left ventricular cavity dilation is a significant predictor of severe and extensive coronary artery disease and adverse outcome in patients undergoing stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007. 20(4): 352-358.
330. Leslie W.D., Levin D.P., Demeter S.J. Variation in heart rate influences the assessment of transient ischemic dilation in myocardial perfusion scintigraphy. *BMC Nucl Med*. 2007. 7: 1.
331. Valdiviezo C., Motivala A.A., Hachamovitch R., Chamarthy M., Navarro P.C., Ostfeld R.J., Kim M., Travin M.I. The significance of transient ischemic dilation in the setting of otherwise normal SPECT radionuclide myocardial perfusion images. *J Nucl Cardiol*. 2011. 18(2): 220-229.
332. Hida S., Chikamori T., Tanaka H., Igarashi Y., Shiba C., Hatano T., Usui Y., Yamashina A. Postischemic Myocardial Stunning Is Superior to Transient Ischemic Dilation for Detecting Multivessel Coronary Artery Disease. *Circ J*. 2011.
333. Montelatici G., Sciagra R., Passeri A., Dona M., Pupi A. Is 16-frame really superior to 8-frame gated SPECT for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction? Comparison of two simultaneously acquired gated SPECT studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008. 35(11): 2059-2065.
334. Akincioglu C., Berman D.S., Nishina H., Kavanagh P.B., Slomka P.J., Abidov A., Hayes S., Friedman J.D., Germano G. Assessment of diastolic function using 16-frame <sup>99m</sup>Tc-sestamibi gated myocardial perfusion SPECT: normal values. *J Nucl Med*. 2005. 46(7): 1102-1108.
335. Lele R.D., Luthra K., Sawant Y. Assessment of diastolic heart function--experience with 16-gated myocardial perfusion SPECT. *J Assoc Physicians India*. 2008. 56: 763-768.
336. Nichols K.J., Van Tosh A., De Bondt P., Bergmann S.R., Palestro C.J., Reichek N. Normal limits of gated blood pool SPECT count-based regional cardiac function parameters. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008. 24(7): 717-725.
337. Baosheng G., Jun Y., Xiaona Y., Bing H., Ying Z., Shuxi G., Zhaoxia L., Ying L., Weidong R., Shoujun L. Left ventricular apical thin point viewed with two-dimensional echocardiography. *Echocardiography*. 2009. 26(8): 988-990.
338. Bradfield J.W., Beck G., Vecht R.J. Left ventricular apical thin point. *Br Heart J*. 1977. 39(7): 806-809.
339. Purser N.J., Armstrong I.S., Williams H.A., Tonge C.M., Lawson R.S. Apical thinning: real or artefact? *Nucl Med Commun*. 2008. 29(4): 382-389.
340. Johnson K.M., Johnson H.E., Dowe D.A. Left ventricular apical thinning as normal anatomy. *J Comput Assist Tomogr*. 2009. 33(3): 334-337.

341. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Способ количественной оценки начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии. Патент на изобретение RU 2601098. 2015.
342. Merlet P, Valette H, Dubois-Rande J.L., Moysse D, Duboc D, Dove P, Bourguignon M.H., Benvenuti C., Duval A.M., Agostini D. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med*. 1992. 33(4): 471-477.
343. Yahara Y, Nomura Y, Okamoto S, Saitou K, Okamoto R, Makino K, Aoki S, Takeda K. [Assessment of most appropriate background subtraction method for quantification of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial uptake by comparing with plasma ANP and BNP]. *Kaku Igaku*. 2000. 37(3): 217-225.
344. Rabinovitch M.A., Rose C.P., Schwab A.J., Fitchett D.H., Honos G.N., Stewart J.A., Chen L.F., Castilla E.P., Gomez A.A., Abrahamowicz M. A method of dynamic analysis of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigrams in cardiac mechanical overload hypertrophy and failure. *J Nucl Med*. 1993. 34(4): 589-600.
345. Morozumi T, Ishida Y, Tani A, Sato H, Matsuyama T, Ozaki H, Hori M, Kitabatake A, Kamada T, Kimura K. Clinical significance of I-123 MIBG myocardial scintigraphy for evaluating the severity of congestive heart failure. *Kaku Igaku*. 1991. 28(3): 271-280.
346. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н. Применение радиофармпрепарата 123/131I-МИБГ для радионуклидной диагностики поражений сердца и гормонально активных опухолей (методические рекомендации). *Радиационная онкология и ядерная медицина*. 2012. № 2. С. 46-62.
347. Estorch M, Carrio I, Berna L, Lopez-Pousa J, Torres G. Myocardial iodine-labeled metaiodobenzylguanidine 123 uptake relates to age. *J Nucl Cardiol*. 1995. 2(2 Pt 1): 126-132.
348. Imamura Y, Ando H, Mitsuoka W, Egashira S, Masaki H, Ashihara T, Fukuyama T. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure independent of underlying cause. *J Am Coll Cardiol*. 1995. 26(7): 1594-1599.
349. Ogita H, Shimonagata T, Fukunami M, Kumagai K, Yamada T, Asano Y, Hirata A, Asai M, Kusuoka H, Hori M, Hoki N. Prognostic significance of cardiac (123I) metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study. *Heart*. 2001. 86(6): 656-660.
350. Gerson M.C., McGuire N., Wagoner L.E. Sympathetic nervous system function as measured by I-123 metaiodobenzylguanidine predicts transplant-free survival in heart failure patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2003. 9(5): 384-391.
351. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, Sasao H, Wakabayashi T, Kobayashi H, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *J Nucl Cardiol*. 1998. 5(6): 579-590.
352. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Tsuchihashi K, Travin M.I., Shimamoto K. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med*. 2001. 42(12): 1757-1767.
353. Morozumi T, Kusuoka H, Fukuchi K, Tani A, Uehara T, Matsuda S, Tsujimura E, Ito Y, Hori M, Kamada T, Nishimura T. Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. *J Nucl Med*. 1997. 38(1): 49-52.
354. Imamura Y, Fukuyama T, Mochizuki T, Miyagawa M, Watanabe K. Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac natriuretic peptide levels in patients with left ventricular dysfunction resulting from cardiomyopathy. *Jpn Circ J*. 2001. 65(3): 155-160.
355. Verberne H.J., Brewster L.M., Somsen G.A., van Eck-Smit B.L. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008. 29(9): 1147-1159.
356. Jacobson A.F., Senior R., Cerqueira M.D., Wong N.D., Thomas G.S., Lopez V.A., Agostini D., Weiland F., Chandna H., Narula J. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010. 55(20): 2212-2221.
357. Ji S.Y., Travin M.I. Radionuclide imaging of cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol*. 2010. 17(4): 655-666.
358. Verberne H.J., Habraken J.B., van Eck-Smit B.L., Agostini D., Jacobson A.F. Variations in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) late heart mediastinal ratios in chronic heart failure: a need for standardisation and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008. 35(3): 547-553.
359. Flotats A, Carrio I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schafers M, Somsen G.A., Unlu M, Verberne H.J. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010. 37(9): 1802-1812.
360. Inoue Y, Abe Y, Asano Y, Kikuchi K, Matsunaga K, Iizuka T, Nishiyama K. An improved method for estimating the heart-to-mediastinum ratio from cardiac sympathetic nerve imaging with low-energy high-resolution collimators. *J Nucl Cardiol*. 2014. 21(3): 614-621.
361. Veltman C.E., Boogers M.J., Meinardi J.E., Al Younis I., Dibbets-Schneider P., Van der Wall E.E., Bax J.J., Scholte A.J. Reproducibility of planar (123I)-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy in patients with heart failure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012. 39(10): 1599-1608.
362. Verberne H.J., Somsen G.A., Povinec P, van Eck-Smit B.L., Jacobson A.F. Impact of mediastinal, liver and lung (123I)-metaiodobenzylguanidine ((123I)-MIBG) washout on calculated (123I)-MIBG myocardial washout. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009. 36(8): 1322-1328.
363. Agostini D., Belin A., Amar M.H., Darlas Y., Hamon M., Grollier G., Potier J.C., Bouvard G. Improvement of cardiac neuronal function after carvedilol treatment in dilated cardiomyopathy: a 123I-MIBG scintigraphic study. *J Nucl Med*. 2000. 41(5): 845-851.
364. Chen J, Folks R.D., Verdes L, Manatunga D.N., Jacobson A.F., Garcia E.V. Quantitative I-123 mIBG SPECT in differentiating abnormal and normal mIBG myocardial uptake. *J Nucl Cardiol*. 2012. 19(1): 92-99.
365. Yamashina S, Yamazaki J. Neuronal imaging using SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007. 34 Suppl 1: S62-73.
366. Лишманов Ю.Б., Саушкина Ю.В., Минин С.М., Ефимова И.Ю., Кистенева И.В., Попов С.В. Сцинтиграфическая оценка состояния симпатической иннервации сердца и миокардиальной перфузии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2014. Т. 12. С. 13-18.
367. Bax J.J., Kraft O., Buxton A.E., Fjeld J.G., Parizek P, Agostini D, Knuuti J, Flotats A, Arrighi J, Muxi A, Alibelli M.J., Banerjee G., Jacobson A.F. 123 I-mIBG scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008. 1(2): 131-140.
368. Gimelli A., Liga R., Genovesi D., Giorgetti A., Kusch A., Marzullo P. Association between left ventricular regional sympathetic denervation and mechanical dyssynchrony in phase analysis: a cardiac CZT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014. 41(5): 946-955.
369. Аншелес А.А., Щиголева Я.В., Сергиенко И.В., Терещенко С.Н. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический вестник*. 2016. Т. XI. № 1. С. 24-33.
370. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Способ диагностики острого инфаркта миокарда с использованием совмещенной однофотонно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии. Патент на изобретение RU 2701362. 2019.
371. Миронов С.П., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Сергиенко В.Б. Внекостные находки и артефакты при сцинтиграфии скелета. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016. Т. 97. № 2. С. 85-94.
372. Малов А.Г. Сравнительная оценка влияния изометрических и динамических нагрузок на функции левого желудочка у больных инфарктом миокарда на разных сроках больничной фазы реабилитации (по данным равновесной радионуклидной вентрикулографии). *Дисс. канд. мед. наук*. М. 1986.
373. Singh H., Singhal A., Sharma P., Patel C.D., Seth S., Malhotra A. Quantitative assessment of cardiac mechanical synchrony using equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol*. 2013. 20(3): 415-425.

374. Selby J.B., Gardner J.J. Clinical experience with technetium-99m DTPA aerosol with perfusion scintigraphy in suspected pulmonary embolism. *Clin Nucl Med.* 1987. 12(1): 1-5.
375. Palmowski K., Oltmanns U., Kreuter M., Mottaghy F.M., Palmowski M., Behrendt F.F. Diagnosis of pulmonary embolism: conventional ventilation/perfusion SPECT is superior to the combination of perfusion SPECT and nonenhanced CT. *Respiration.* 2014. 88(4): 291-297.
376. Рубин М.П., Кулешова О.Д., Чечурин П.Е. Радионуклидная вентиляционная аэрозольная скитиграфия легких: методика исследования и интерпретация результатов. *Радиология-практика.* 2002. № 1. С. 19-24.
377. Reis S.E., Holubkov R., Conrad Smith A.J., Kelsey S.F., Sharaf B.L., Reichel N., Rogers W.J., Merz C.N., Sopko G., Pepine C.J. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J.* 2001. 141(5): 735-741.
378. Han S.H., Bae J.H., Holmes D.R., Jr., Lennon R.J., Eeckhout E., Barsness G.W., Rihal C.S., Lerman A. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2008. 29(11): 1359-1369.
379. Kitta Y., Obata J.E., Nakamura T., Hirano M., Kodama Y., Fujioka D., Saito Y., Kawabata K., Sano K., Kobayashi T., Yano T., Nakamura K., Kugiyama K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009. 53(4): 323-330.
380. Gulati M., Cooper-DeHoff R.M., McClure C., Johnson B.D., Shaw L.J., Handberg E.M., Zineh I., Kelsey S.F., Arnsdorf M.F., Black H.R., Pepine C.J., Merz C.N. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med.* 2009. 169(9): 843-850.
381. Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K., Jorgensen E., Kelbaek H., Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012. 33(6): 734-744.
382. Chung S.C., Hlatky M.A., Faxon D., Ramanathan K., Adler D., Mooradian A., Rihal C., Stone R.A., Bromberger J.T., Kelsey S.F., Brooks M.M. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol.* 2011. 58(8): 810-819.
383. Frye R.L., August P., Brooks M.M., Hardison R.M., Kelsey S.F., MacGregor J.M., Orchard T.J., Chaitman B.R., Genuth S.M., Goldberg S.H., Hlatky M.A., Jones T.L., Molitch M.E., Nesto R.W., Sako E.Y., Sobel B.E. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009. 360(24): 2503-2515.
384. Henderson R.A., Pocock S.J., Clayton T.C., Knight R., Fox K.A., Julian D.G., Chamberlain D.A. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003. 42(7): 1161-1170.
385. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A., van Dalen F.J., Wagener G., Danchin N., Just H., Fox K.A., Pocock S.J., Clayton T.C., Motro M., Parker J.D., Bourassa M.G., Dart A.M., Hildebrandt P., Hjalmarson A., Kragten J.A., Molhoek G.P., Otterstad J.E., Seabra-Gomes R., Soler-Soler J., Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004. 364(9437): 849-857.
386. Steg P.G., Greenlaw N., Tardif J.C., Tendera M., Ford I., Kaab S., Abergel H., Fox K.M., Ferrari R. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J.* 2012. 33(22): 2831-2840.
387. Daly C.A., De Stavola B., Sendon J.L., Tavazzi L., Boersma E., Clemens F., Danchin N., Delahaye F., Gitt A., Julian D., Mulcahy D., Ruzyllo W., Thygesen K., Verheugt F., Fox K.M. Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ.* 2006. 332(7536): 262-267.
388. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., D'Agostino R., Sr., Ohman E.M., Rother J., Liao C.S., Hirsch A.T., Mas J.L., Ikeda Y., Pencina M.J., Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2007. 297(11): 1197-1206.
389. Заболеваемость населения России в 2013 году. Статистические материалы. Москва, 2014.
390. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 4. С. 4-9.
391. Bertuccio P., Levi F., Lucchini F., Chatenoud L., Bosetti C., Negri E., La Vecchia C. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011. 18(4): 627-634.
392. Статистическая информация за 2014 год. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015.
393. Bayturan O., Kapadia S., Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Shao M., Uno K., Shreevatsa A., Lavoie A.J., Wolski K., Schoenhagen P., Nissen S.E. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2010. 55(24): 2736-2742.
394. Nicholls S.J., Hsu A., Wolski K., Hu B., Bayturan O., Lavoie A., Uno K., Tuzcu E.M., Nissen S.E. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2010. 55(21): 2399-2407.
395. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C., Benlian P., Boysen G., Cifkova R., Deaton C., Ebrahim S., Fisher M., Germano G., Hobbs R., Hoes A., Karadeniz S., Mezzani A., Prescott E., Ryden L., Scherer M., Syvanne M., Scholte op Reimer W.J., Vrints C., Wood D., Zamorano J.L., Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012. 33(13): 1635-1701.
396. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2019.
397. Уразалина С.Ж., Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Драпкина О.М. Субклинический атеросклероз - роль в стратификации сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз и дислипидемии. 2012. № 2. С. 13-18.
398. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., Hoes A.W., Jennings C.S., Landmesser U., Pedersen T.R., Reiner Z., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Verschuren W.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Zamorano J.L. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016.
399. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R.M., Libby P., Raichlen J.S., Uno K., Borgman M., Wolski K., Nissen S.E. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011. 365(22): 2078-2087.
400. Mock M.B., Ringqvist I., Fisher L.D., Davis K.B., Chaitman B.R., Kouchoukos N.T., Kaiser G.C., Alderman E., Ryan T.J., Russell R.O., Jr., Mullin S., Fray D., Killip T., 3rd. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation.* 1982. 66(3): 562-568.
401. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Хроническая ишемическая болезнь сердца. В книге: Руководство по кардиологии В 4-х томах. Под редакцией Е.И. Чазова. Москва, 2014. С. 59-116.
402. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006. 27(11): 1341-1381.
403. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2-ой пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7. № 6. С. 1-40.
404. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 111. № 7. С. 7-79.



405. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/133>

406. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P., Douglas P.S., Foody J.M., Gerber T.C., Hinderliter A.L., King S.B., 3rd, Kligfield P.D., Krumholz H.M., Kwong R.Y., Lim M.J., Linderbaum J.A., Mack M.J., Munger M.A., Prager R.L., Sabik J.F., Shaw L.J., Sikkema J.D., Smith C.R., Jr., Smith S.C., Jr., Spertus J.A., Williams S.V. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012. 126(25): 3097-3137.
407. Hackett D., Davies G., Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J*. 1988. 9(12): 1317-1323.
408. Pedersen T.R., Kjekshus J., Berg K., Haghfelt T., Faergeman O., Faergeman G., Pyorala K., Miettinen T., Wilhelmsen L., Olsson A.G., Wedel H. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atheroscler Suppl*. 2004. 5(3): 81-87.
409. Corti R., Fuster V., Fayad Z.A., Worthley S.G., Helft G., Smith D., Weinberger J., Wentzel J., Mizsei G., Mercuri M., Badimon J.J. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002. 106(23): 2884-2887.
410. Lee J.M., Robson M.D., Yu L.M., Shirodaria C.C., Cunningham C., Kylintireas I., Digby J.E., Bannister T., Handa A., Wiesmann F., Durrington P.N., Channon K.M., Neubauer S., Choudhury R.P. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 54(19): 1787-1794.
411. Cascón-Pérez J.D., de la Torre-Hernández J.M., Ruiz-Abellón M.C., Martínez-Pascual M., Mármol-Lozano R., López-Candel J., Cano P., Fernández C., Ramos J.L., Villegas M., Picó-Aracil F. Characteristics of culprit atheromatous plaques obtained in vivo by intravascular ultrasound radiofrequency analysis: Results from the CULPLAC study. *Am Heart J*. 2013. 165(3): 400-407.
412. Hellings W.E., Peeters W., Moll F.L., Pasterkamp G. From vulnerable plaque to vulnerable patient: the search for biomarkers of plaque destabilization. *Trends Cardiovasc Med*. 2007. 17(5): 162-171.
413. Crouse J.R., 3rd, Bots M.L., Evans G.W., Palmer M.K., O'Leary D.H., Grobbee D.E., Raichlen J.S. Does baseline carotid intima-media thickness modify the effect of rosuvastatin when compared with placebo on carotid intima-media thickness progression? The METEOR study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010. 17(2): 223-229.
414. Shah F., Balan P., Weinberg M., Reddy V., Neems R., Feinstein M., Dainauskas J., Meyer P., Goldin M., Feinstein S.B. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? *Vasc Med*. 2007. 12(4): 291-297.
415. Tsutsui J.M., Xie F., Cano M., Chomas J., Phillips P., Radio S.J., Lof J., Porter T.R. Detection of retained microbubbles in carotid arteries with real-time low mechanical index imaging in the setting of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2004. 44(5): 1036-1046.
416. Hyafil F., Cornily J.C., Feig J.E., Gordon R., Vucic E., Amirbekian V., Fisher E.A., Fuster V., Feldman L.J., Fayad Z.A. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med*. 2007. 13(5): 636-641.
417. Cormode D.P., Frias J.C., Ma Y., Chen W., Skajaa T., Briley-Saebo K., Barazza A., Williams K.J., Mulder W.J., Fayad Z.A., Fisher E.A. HDL as a contrast agent for medical imaging. *Clin Lipidol*. 2009. 4(4): 493-500.
418. Kerwin W.S., O'Brien K.D., Ferguson M.S., Polissar N., Hatsukami T.S., Yuan C. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology*. 2006. 241(2): 459-468.
419. Tang T.Y., Howarth S.P., Miller S.R., Graves M.J., Patterson A.J., JM U.K.-I., Li Z.Y., Walsh S.R., Brown A.P., Kirkpatrick P.J., Warburton E.A., Hayes P.D., Varty K., Boyle J.R., Gaunt M.E., Zalewski A., Gillard J.H. The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study. Evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(22): 2039-2050.
420. Ohtsuki K., Hayase M., Akashi K., Kapiwoda S., Strauss H.W. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 receptor expression in experimental atherosclerotic lesions: an autoradiographic study. *Circulation*. 2001. 104(2): 203-208.
421. Haubner R. Alphavbeta3-integrin imaging: a new approach to characterise angiogenesis? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006. 33 Suppl 1: 54-63.
422. Virgolini I., Rauscha F., Lupattelli G., Angelberger P., Ventura A., O'Grady J., Sinzinger H. Autologous low-density lipoprotein labelling allows characterization of human atherosclerotic lesions in vivo as to presence of foam cells and endothelial coverage. *Eur J Nucl Med*. 1991. 18(12): 948-951.
423. Choudhary S., Higgins C.L., Chen I.Y., Reardon M., Lawrie G., Vick G.W., 3rd, Karmonik C., Via D.P., Morrisett J.D. Quantitation and localization of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid endarterectomy tissues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006. 26(10): 2351-2358.
424. Greco C., Di Loreto M., Ciavolella M., Banci M., Taurino M., Cerquetani E., Chiavarelli R., Naro F., Cusella-De Angelis G., Mele A. Immunodetection of human atherosclerotic plaque with 125I-labeled monoclonal antifibrin antibodies. *Atherosclerosis*. 1993. 100(2): 133-139.
425. Tawakol A., Migrino R.Q., Bashian G.G., Bedri S., Vermynen D., Cury R.C., Yates D., LaMuraglia G.M., Furie K., Houser S., Gewirtz H., Muller J.E., Brady T.J., Fischman A.J. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006. 48(9): 1818-1824.
426. Rudd J.H., Myers K.S., Bansilal S., Machac J., Pinto C.A., Tong C., Rafique A., Hargeaves R., Farkouh M., Fuster V., Fayad Z.A. Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. *J Nucl Med*. 2008. 49(6): 871-878.
427. Lee S.J., On Y.K., Lee E.J., Choi J.Y., Kim B.T., Lee K.H. Reversal of vascular 18F-FDG uptake with plasma high-density lipoprotein elevation by atherogenic risk reduction. *J Nucl Med*. 2008. 49(8): 1277-1282.
428. Rogers I.S., Nasir K., Figueroa A.L., Cury R.C., Hoffmann U., Vermynen D.A., Brady T.J., Tawakol A. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010. 3(4): 388-397.
429. Wykrzykowska J., Lehman S., Williams G., Parker J.A., Palmer M.R., Varkey S., Kolodny G., Laham R. Imaging of inflamed and vulnerable plaque in coronary arteries with 18F-FDG PET/CT in patients with suppression of myocardial uptake using a low-carbohydrate, high-fat preparation. *J Nucl Med*. 2009. 50(4): 563-568.
430. Rominger A., Saam T., Wolpers S., Cyran C.C., Schmidt M., Foerster S., Nikolaou K., Reiser M.F., Bartenstein P., Hacker M. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med*. 2009. 50(10): 1611-1620.
431. Lee D.H., Lee S.J., Lee D.J., Kwon S.H., Jo K.S., An Y.S., Yoon J.K. Carotid Artery FDG Uptake May Serve as a Biomarker for Cardiovascular Risk Stratification in Asymptomatic Adults. *Nucl Med Mol Imaging*. 2014. 48(3): 196-202.
432. Сергиенко В.Б., Панчиковская Е.В., Манукова В.А., Рудас М.С. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических больных. *Терапевтический архив*. 2010. Т. 4. № 82. С. 45-48.
433. Рудас М.С., Манукова В.А., Сергиенко В.Б., Матякин Г.Г. Современные возможности позитронно-эмиссионной томографии в онкологии. *Кремлевская медицина Клинический вестник*. 2011. № 1. С. 57-59.
434. Костылев В.А., Рыжикова О.А., Сергиенко В.Б. Статус и перспективы развития методов позитронно-эмиссионной томографии

- в России. Медицинская физика. 2015. Т. 66. № 2. С. 5-16.
435. Proudfoot D., Shanahan C.M., Weissberg P.L. Vascular calcification: new insights into an old problem. *J Pathol.* 1998. 185(1): 1-3.
436. Rudd J.H., Narula J., Strauss H.W., Virmani R., Machac J., Klimas M., Tahara N., Fuster V., Warburton E.A., Fayad Z.A., Tawakol A.A. Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2010. 55(23): 2527-2535.
437. Rudd J.H., Warburton E.A., Fryer T.D., Jones H.A., Clark J.C., Antoun N., Johnstrom P., Davenport A.P., Kirkpatrick P.J., Arch B.N., Pickard J.D., Weissberg P.L. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation.* 2002. 105(23): 2708-2711.
438. Cheng V.Y., Slomka P.J., Le Meunier L., Tamarappoo B.K., Nakazato R., Dey D., Berman D.S. Coronary arterial 18F-FDG uptake by fusion of PET and coronary CT angiography at sites of percutaneous stenting for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2012. 53(4): 575-583.
439. Hung G.U., Hung C.H., Chen T.Y., Kung W.M., Wei C.Y., Kao C.H., Uchiyama S. Identification of Suspected Ruptured Atherosclerotic Plaque in Acute Ischemic Stroke on (18)F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography-Computed Tomography. *Circ J.* 2015. 79(8): 1855-1857.
440. Matter C.M., Wyss M.T., Meier P., Spath N., von Lukowicz T., Lohmann C., Weber B., Ramirez de Molina A., Lacial J.C., Ametamey S.M., von Schulthess G.K., Luscher T.F., Kaufmann P.A., Buck A. 18F-choline images murine atherosclerotic plaques ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006. 26(3): 584-589.
441. Ben-Haim S., Kupzov E., Tamir A., Israel O. Evaluation of 18F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004. 45(11): 1816-1821.
442. Batarseh A., Papadopoulos V. Regulation of translocator protein 18 kDa (TSPO) expression in health and disease states. *Mol Cell Endocrinol.* 2010. 327(1-2): 1-12.
443. Imaizumi M., Briard E., Zoghbi S.S., Gourley J.P., Hong J., Fujimura Y., Pike V.W., Innis R.B., Fujita M. Brain and whole-body imaging in nonhuman primates of [11C]PBR28, a promising PET radioligand for peripheral benzodiazepine receptors. *Neuroimage.* 2008. 39(3): 1289-1298.
444. Owen D.R., Gunn R.N., Rabiner E.A., Bennacef I., Fujita M., Kreisl W.C., Innis R.B., Pike V.W., Reynolds R., Matthews P.M., Parker C.A. Mixed-affinity binding in humans with 18-kDa translocator protein ligands. *J Nucl Med.* 2011. 52(1): 24-32.
445. Lee S.J., Paeng J.C. Nuclear Molecular Imaging for Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *Korean J Radiol.* 2015. 16(5): 955-966.
446. Sanz J., Fayad Z.A. Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature.* 2008. 451(7181): 953-957.
447. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2011. Т. 56. № 3. С. 74-79.
448. Аншелес А.А., Халикова Э.И., Рыжикова О.А. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Медицинская физика.* 2016. Т. 69. № 1. С. 46-53.
449. Сергиенко И.В., Курбанисмаилова П.М., Сергиенко В.Б. Особенности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной томографии у пациентов с различной вероятностью диагноза семейной гиперхолестеринемии. *Кардиологический вестник.* 2017. Т. XII. № 4. С. 52-57.
450. Аншелес А.А., Мартирисян Л.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Новые подходы к количественной оценке начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2015. № 5. С. 17-26.
451. Мартирисян Л.А., Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Иванов К.П., Попова А.Б., Курбанисмаилова П.М., Ежов М.В., Нозадзе Д.Н., Рыжикова О.А., Сергиенко В.Б. Особенности перфузии миокарда левого желудочка у больных с гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемия.* 2015. № 3. С. 61-70.
452. Dweck M.R., Toor I., Flapan A.D., Fox K.A., Newby D.E. Is myocardial ischemia really bad for you? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014. 12(2): 131-134.
453. Reynolds H.R., Picard M.H., Hochman J.S. Does ischemia burden in stable coronary artery disease effectively identify revascularization candidates? Ischemia burden in stable coronary artery disease does not effectively identify revascularization candidates. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015. 8(5): discussion p 9.
454. Min J.K., Shaw L.J. Noninvasive diagnostic and prognostic assessment of individuals with suspected coronary artery disease: coronary computed tomographic angiography perspective. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2008. 1(3): 270-281; discussion 281.
455. Abdulla J., Abildstrom S.Z., Gotsche O., Christensen E., Kober L., Torp-Pedersen C. 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007. 28(24): 3042-3050.
456. Budoff M.J., Dowe D., Jollis J.G., Gitter M., Sutherland J., Halamert E., Scherer M., Bellinger R., Martin A., Benton R., Delago A., Min J.K. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008. 52(21): 1724-1732.
457. Lewis M.A., Pascoal A., Keevil S.F., Lewis C.A. Selecting a CT scanner for cardiac imaging: the heart of the matter. *Br J Radiol.* 2016. 89(1065): 20160376.
458. Sato A., Hiroe M., Tamura M., Ohigashi H., Nozato T., Hikita H., Takahashi A., Aonuma K., Isobe M. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-Slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 2008. 49(4): 564-572.
459. Gaemperli O., Schepis T., Valenta I., Koepfli P., Husmann L., Scheffel H., Leschka S., Eberli F.R., Luscher T.F., Alkadhi H., Kaufmann P.A. Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology.* 2008. 248(2): 414-423.
460. Djaberi R., Roodt J., Schuijff J.D., Rabelink T.J., de Koning E.J., Pereira A.M., Stokkel M.P., Smit J.W., Bax J.J., Jukema J.W. Endothelial dysfunction in diabetic patients with abnormal myocardial perfusion in the absence of epicardial obstructive coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2009. 50(12): 1980-1986.
461. Douglas P.S., Hoffmann U., Patel M.R., Mark D.B., Al-Khalidi H.R., Cavanaugh B., Cole J., Dolor R.J., Fordyce C.B., Huang M., Khan M.A., Kosinski A.S., Krucoff M.W., Malhotra V., Picard M.H., Udelsom J.E., Velazquez E.J., Yow E., Cooper L.S., Lee K.L., Investigators P. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2015. 372(14): 1291-1300.
462. Mark D.B., Federspiel J.J., Cowper P.A., Anstrom K.J., Hoffmann U., Patel M.R., Davidson-Ray L., Daniels M.R., Cooper L.S., Knight J.D., Lee K.L., Douglas P.S., Investigators P. Economic Outcomes With Anatomical Versus Functional Diagnostic Testing for Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med.* 2016. 165(2): 94-102.
463. Pijls N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G., Boersma E., Bech J.W., van't Veer M., Bar F., Hoorntje J., Koolen J., Wijns W., de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007. 49(21): 2105-2111.
464. van Nunen L.X., Zimmermann F.M., Tonino P.A., Barbato E., Baumbach A., Engstrom T., Klaus V., MacCarthy P.A., Manoharan G.,

- Oldroyd K.G., Ver Lee P.N., Van't Veer M., Fearon W.F., De Bruyne B., Pijls N.H. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015. 386(10006): 1853-1860.
465. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B., Barbato E., Tonino P.A., Piroth Z., Jagic N., Mobius-Winkler S., Rioufol G., Witt N., Kala P., MacCarthy P., Engstrom T., Oldroyd K.G., Mavromatis K., Manoharan G., Verlee P., Frobert O., Curzen N., Johnson J.B., Juni P., Fearon W.F., Investigators F.T. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012. 367(11): 991-1001.
466. Pijls N.H., Sels J.W. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012. 59(12): 1045-1057.
467. De Bruyne B., Fearon W.F., Pijls N.H., Barbato E., Tonino P., Piroth Z., Jagic N., Mobius-Winkler S., Rioufol G., Witt N., Kala P., MacCarthy P., Engstrom T., Oldroyd K., Mavromatis K., Manoharan G., Verlee P., Frobert O., Curzen N., Johnson J.B., Limacher A., Nuesch E., Juni P., Investigators F.T. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014. 371(13): 1208-1217.
468. Hachamovitch R., Nutter B., Hlatky M.A., Shaw L.J., Ridner M.L., Dorbala S., Beanlands R.S., Chow B.J., Branscomb E., Chareonthaitawee P., Weigold W.G., Voros S., Abbara S., Yasuda T., Jacobs J.E., Lesser J., Berman D.S., Thomson L.E., Raman S., Heller G.V., Schussheim A., Brunken R., Williams K.A., Farkas S., Delbeck D., Schoepf U.J., Reichel N., Rabinowitz S., Sigman S.R., Patterson R., Corn C.R., White R., Kazerooni E., Corbett J., Bokhari S., Machac J., Guarneri E., Borges-Neto S., Millstine J.W., Caldwell J., Arrighi J., Hoffmann U., Budoff M., Lima J., Johnson J.R., Johnson B., Gaber M., Williams J.A., Foster C., Hainer J., Di Carli M.F., Investigators S. Patient management after noninvasive cardiac imaging results from SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease). *J Am Coll Cardiol*. 2012. 59(5): 462-474.
469. Neglia D., Rovai D., Caselli C., Pietila M., Teresinska A., Aguade-Bruix S., Pizzi M.N., Todiere G., Gimelli A., Schroeder S., Drosch T., Poddighe R., Casolo G., Anagnostopoulos C., Pugliese F., Rouzet F., Le Guludec D., Cappelli F., Valente S., Gensini G.F., Zawaideh C., Capitanio S., Sambuceti G., Marsico F., Perrone Filardi P., Fernandez-Golfin C., Rincon L.M., Graner F.P., de Graaf M.A., Fiechter M., Stehli J., Gaemperli O., Reyes E., Nkomo S., Maki M., Lorenzoni V., Turchetti G., Carpeggiani C., Marinelli M., Puzzuoli S., Mangione M., Marchesini P., Mariani F., Giannessi D., Nekolla S., Lombardi M., Sicari R., Scholte A.J., Zamorano J.L., Kaufmann P.A., Underwood S.R., Knuuti J., Investigators E.S. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015. 8(3).
470. Hannan E.L., Cozzens K., Samadashvili Z., Walford G., Jacobs A.K., Holmes D.R., Jr., Stamato N.J., Sharma S., Venditti F.J., Ferguson I., King S.B., 3rd. Appropriateness of coronary revascularization for patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2012. 59(21): 1870-1876.
471. Ko D.T., Guo H., Wijeyesundera H.C., Natarajan M.K., Nagpal A.D., Feindel C.M., Kingsbury K., Cohen E.A., Tu J.V., Cardiac Care Network of Ontario Variations in Revascularization Practice in Ontario Working G. Assessing the association of appropriateness of coronary revascularization and clinical outcomes for patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012. 60(19): 1876-1884.
472. Shaw L.J., Weintraub W.S., Maron D.J., Hartigan P.M., Hachamovitch R., Min J.K., Dada M., Mancini G.B., Hayes S.W., O'Rourke R.A., Spertus J.A., Kostuk W., Gosselin G., Chaitman B.R., Knudtson M., Friedman J., Slomka P., Germano G., Bates E.R., Teo K.K., Boden W.E., Berman D.S. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2012. 164(2): 243-250.
473. Stergiopoulos K., Boden W.E., Hartigan P., Mobius-Winkler S., Hambrecht R., Hueb W., Hardison R.M., Abbott J.D., Brown D.L. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014. 174(2): 232-240.
474. Johnson N.P., Gould K.L. Fractional Flow Reserve Returns to Its Origins: Quantitative Cardiac Positron Emission Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016. 9(9).
475. Melikian N., De Bondt P., Tonino P., De Winter O., Wyffels E., Bartunek J., Heyndrickx G.R., Fearon W.F., Pijls N.H., Wijns W., De Bruyne B. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010. 3(3): 307-314.
476. Johnson N.P., Kirkeeide R.L., Gould K.L. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012. 5(2): 193-202.
477. van de Hoef T.P., van Lavieren M.A., Damman P., Delewi R., Piek M.A., Voskuil M., Henriques J.P., Koch K.T., de Winter R.J., Spaan J.A., Siebes M., Tijssen J.G., Meuwissen M., Piek J.J. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014. 7(3): 301-311.
478. Hachamovitch R., Rozanski A., Shaw L.J., Stone G.W., Thomson L.E., Friedman J.D., Hayes S.W., Cohen I., Germano G., Berman D.S. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011. 32(8): 1012-1024.
479. Boiten H.J., van den Berge J.C., Valkema R., van Domburg R.T., Zijlstra F., Schinkel A.F.L. Ischemia burden on stress SPECT MPI predicts long-term outcomes after revascularization in stable coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2018. 25(3): 958-966.
480. Simonsen J.A., Mickley H., Johansen A., Hess S., Thomassen A., Gerke O., Jensen L.O., Hallas J., Vach W., Hoiland-Carlson P.F. Outcome of revascularisation in stable coronary artery disease without ischaemia: a Danish registry-based follow-up study. *BMJ Open*. 2017. 7(8): e016169.
481. Farzaneh-Far A., Phillips H.R., Shaw L.K., Starr A.Z., Fiuzat M., O'Connor C.M., Sastry A., Shaw L.J., Borges-Neto S. Ischemia change in stable coronary artery disease is an independent predictor of death and myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012. 5(7): 715-724.
482. Kim Y.H., Ahn J.M., Park D.W., Song H.G., Lee J.Y., Kim W.J., Yun S.C., Kang S.J., Lee S.W., Lee C.W., Moon D.H., Chung C.H., Lee J.W., Park S.W., Park S.J. Impact of ischemia-guided revascularization with myocardial perfusion imaging for patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012. 60(3): 181-190.
483. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D., Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology / American Heart Association / World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial I. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018. 72(18): 2231-2264.
484. Testa L., Van Gaal W.J., Biondi Zoccai G.G., Agostoni P., Latini R.A., Bedogni F., Porto I., Banning A.P. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM*. 2009. 102(6): 369-378.
485. Loh J.P., Pendyala L.K., Kitabata H., Torguson R., Omar A., Minha S., Chen F., Satler L.F., Pichard A.D., Waksman R. Comparison of outcomes after percutaneous coronary intervention among different coronary subsets (stable and unstable angina pectoris and ST-segment and non-ST-segment myocardial infarction). *Am J Cardiol*. 2014. 113(11): 1794-1801.
486. Panza J.A., Holly T.A., Asch F.M., She L., Pellikka P.A., Velazquez E.J., Lee K.L., Borges-Neto S., Farsky P.S., Jones R.H., Berman D.S., Bonow R.O. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013. 61(18): 1860-1870.
487. Gibbons R.J., Miller T.D. Is ischemia dead after STICH? *J Am Coll Cardiol*. 2013. 61(18): 1871-1873.
488. Little W.C., Constantinescu M., Applegate R.J., Kutcher M.A., Burrows M.T., Kahl F.R., Santamore W.P. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988. 78(5): 1157-1166.
489. Ambrose J.A., Tannenbaum M.A., Alexopoulos D., Hjemdahl-Monsen C.E., Leavy J., Weiss M., Borricco S., Gorlin R., Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988. 12(1): 56-62.

490. Giroud D., Li J.M., Urban P., Meier B., Rutishauser W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol.* 1992. 69(8): 729-732.
491. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The therapeutic potential of ischemic conditioning: an update. *Nature Reviews Cardiology.* 2011. 8(11): 619-629.
492. Narula J., Nakano M., Virmani R., Kolodgie F.D., Petersen R., Newcomb R., Malik S., Fuster V., Finn A.V. Histopathologic Characteristics of Atherosclerotic Coronary Disease and Implications of the Findings for the Invasive and Noninvasive Detection of Vulnerable Plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2013. 61(10): 1041-1051.
493. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S., Mehran R., McPherson J., Farhat N., Marso S.P., Parise H., Templin B., White R., Zhang Z., Serruys P.W., Investigators P. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011. 364(3): 226-235.
494. Davies M.J., Bland J.M., Hangartner J.R.W., Angelina A., Thomas A.C. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. *Eur Heart J.* 1989. 10(3): 203-208.
495. Thieme T., Wernecke K.D., Meyer R., Brandenstein E., Habedank D., Hinz A., Felix S.B., Baumann G., Kleber F.X. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: Validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 1996. 28(1): 1-6.
496. Mann J., Davies M.J. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart.* 1999. 82(3): 265-268.
497. Arbab-Zadeh A., Nakano M., Virmani R., Fuster V. Acute Coronary Events. *Circulation.* 2012. 125(9): 1147-1156.
498. Greenland P. Coronary Artery Calcium Score Combined With Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *JAMA.* 2004. 291(2): 210.
499. Cho I., Chang H.-J., Sung J.M., Pencina M.J., Lin F.Y., Dunning A.M., Achenbach S., Al-Mallah M., Berman D.S., Budoff M.J., Callister T.Q., Chow B.J.W., Delago A., Hadamitzky M., Hausleiter J., Maffei E., Cademartiri F., Kaufmann P., Shaw L.J., Raff G.L., Chinnaiyan K.M., Villines T.C., Cheng V., Nasir K., Gomez M., Min J.K. Coronary Computed Tomographic Angiography and Risk of All-Cause Mortality and Nonfatal Myocardial Infarction in Subjects Without Chest Pain Syndrome From the CONFIRM Registry (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry). *Circulation.* 2012. 126(3): 304-313.
500. Joshi N.V., Vesey A.T., Williams M.C., Shah A.S.V., Calvert P.A., Craighead F.H.M., Yeoh S.E., Wallace W., Salter D., Fletcher A.M., van Beek E.J.R., Flapan A.D., Uren N.G., Behan M.W.H., Cruden N.L.M., Mills N.L., Fox K.A.A., Rudd J.H.E., Dweck M.R., Newby D.E. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *The Lancet.* 2014. 383(9918): 705-713.
501. Thomas G.S., Haraszti R.A. A new frontier in atherosclerotic coronary imaging. *The Lancet.* 2014. 383(9918): 674-675.
502. Stillman A.E., Gatsonis C., Lima J.A., Black W.C., Cormack J., Gareen I., Hoffmann U., Liu T., Mavromatis K., Schnall M.D., Udelson J.E., Woodard P.K. Rationale and design of the Randomized Evaluation of patients with Stable angina Comparing Utilization of noninvasive Examinations (RESCUE) trial. *Am Heart J.* 2016. 179: 19-28.
503. Group I.T.R., Maron D.J., Hochman J.S., O'Brien S.M., Reynolds H.R., Boden W.E., Stone G.W., Bangalore S., Spertus J.A., Mark D.B., Alexander K.P., Shaw L., Berger J.S., Ferguson T.B., Jr., Williams D.O., Harrington R.A., Rosenberg Y. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J.* 2018. 201: 124-135.
504. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S., O'Brien S.M., Boden W.E., Chaitman B.R., Senior R., Lopez-Sendon J., Alexander K.P., Lopes R.D., Shaw L.J., Berger J.S., Newman J.D., Sidhu M.S., Goodman S.G., Ruzyllo W., Gosselin G., Maggioni A.P., White H.D., Bhargava B., Min J.K., Mancini G.B.J., Berman D.S., Picard M.H., Kwong R.Y., Ali Z.A., Mark D.B., Spertus J.A., Krishnan M.N., Elghamazy A., Moorthy N., Hueb W.A., Demkow M., Mavromatis K., Bockeria O., Peteiro J., Miller T.D., Szwed H., Doerr R., Keltai M., Selvanayagam J.B., Steg P.G., Held C., Kohsaka S., Mavromichalis S., Kirby R., Jeffries N.O., Harrell F.E., Jr., Rockhold F.W., Broderick S., Ferguson T.B., Jr., Williams D.O., Harrington R.A., Stone G.W., Rosenberg Y., Group I.R. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020. 382(15): 1395-1407.
505. Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S., O'Brien S.M., Alexander K.P., Senior R., Boden W.E., Stone G.W., Goodman S.G., Lopes R.D., Lopez-Sendon J., White H.D., Maggioni A.P., Shaw L.J., Min J.K., Picard M.H., Berman D.S., Chaitman B.R., Mark D.B., Spertus J.A., Cyr D.D., Bhargava B., Ruzyllo W., Wander G.S., Chernyavskiy A.M., Rosenberg Y.D., Maron D.J., Group I.R. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2019. 4(3): 273-286.
506. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoefl A., Huber K., Jung B., Kjeldsen S.E., Longo G., Luscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C., Authors/Task Force M. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014. 35(35): 2383-2431.
507. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломяный В.В., Сергиенко В.В. Клиническая значимость радионуклидной диагностики при решении вопросов направления больных ИБС на коронароангиографию. *Терапевт.* 2012. № 9. С. 34-41.
508. Gibbons R.J., Hodge D.O., Berman D.S., Akinboboye O.O., Heo J., Hachamovitch R., Bailey K.R., Iskandrian A.E. Long-term outcome of patients with intermediate-risk exercise electrocardiograms who do not have myocardial perfusion defects on radionuclide imaging. *Circulation.* 1999. 100(21): 2140-2145.
509. Chareonthaitawee P., Kaufmann P.A., Rimoldi O., Camici P.G. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res.* 2001. 50(1): 151-161.
510. Lortie M., Beanlands R.S., Yoshinaga K., Klein R., Dasilva J.N., DeKemp R.A. Quantification of myocardial blood flow with 82Rb dynamic PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007. 34(11): 1765-1774.
511. Uren N.G., Camici P.G., Melin J.A., Bol A., de Bruyne B., Radwan J., Olivetto I., Rosen S.D., Impallomeni M., Wijns W. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med.* 1995. 36(11): 2032-2036.
512. Czernin J., Muller P., Chan S., Brunken R.C., Porenta G., Krivokapich J., Chen K., Chan A., Phelps M.E., Schelbert H.R. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation.* 1993. 88(1): 62-69.
513. Ziadi M.C. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017. 7(2): 206-218.
514. Ben Bouallegue F., Roubille F., Lattuca B., Cung T.T., Macia J.C., Gervasoni R., Leclercq F., Mariano-Goulart D. SPECT Myocardial Perfusion Reserve in Patients with Multivessel Coronary Disease: Correlation with Angiographic Findings and Invasive Fractional Flow Reserve Measurements. *J Nucl Med.* 2015. 56(11): 1712-1717.
515. Fiechter M., Ghadri J.R., Gebhard C., Fuchs T.A., Pazhenkottil A.P., Nkoulou R.N., Herzog B.A., Wyss C.A., Gaemperli O., Kaufmann P.A. Diagnostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve. *J Nucl Med.* 2012. 53(8): 1230-1234.
516. Dilsizian V., Bacharach S.L., Beanlands R.S., Bergmann S.R., Delbecke D., Dorbala S., Gropler R.J., Knuuti J., Schelbert H.R., Travins M.I. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol.* 2016. 23(5): 1187-1226.
517. Kumar S.P., Brewington S.D., O'Brien K.F., Movahed A. Clinical correlation between increased lung to heart ratio of technetium-99m sestamibi and multivessel coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2005. 101(2): 219-222.
518. Саличкин Д.В. Коронарное шунтирование с применением микрохирургической техники при диффузном поражении коронарного русла. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 2017.

519. Choi S.H., Choi S.I., Chun E.J., Chang H.J., Park K.H., Lim C., Kim S.J., Kang J.W., Lim T.H. Abnormal motion of the interventricular septum after coronary artery bypass graft surgery: comprehensive evaluation with MR imaging. *Korean J Radiol.* 2010. 11(6): 627-631.
520. Momose M., Kobayashi H., Ikegami H., Matsuda N., Hachida M., Kasanuki H., Kusakabe K. Regional cardiac sympathetic reinnervation in transplanted human hearts detected by 123I-MIBG SPECT imaging. *Ann Nucl Med.* 2000. 14(5): 333-337.
521. Рахмат-Заде Т.М., Скридловская Е.А., Самойленко Л.Е., Бутрий М.Е., Конопляников А.Г., Колесникова А.И., Трипольская Л.В., Веселова Т.Н., Сеницын В.Е., Сергиенко В.Б., Акчури Р.С. Изучение влияния интрамиокардиальной имплантации стволовых клеток на перфузию и сократительную функцию миокарда у больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2006. № 5. С. 9-14.
522. Акчури Р.С., Белявская Т.М., Скридловская Е.А., Конопляников А.Г., Самойленко Л.Е., Бутрий М.Е., Сергиенко В.Б., Партигулов С.А., Лепилин М.Г., Веселова Т.Н. Трансплантация аутологичных стволовых клеток во время операции коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2009. № 4. С. 23-28.
523. Бажан С.С., Сычев А.В., Мареев В.Ю., Самко А.Н., Стукалова О.В., Саидова М.А., Шитов В.Н., Сергиенко В.Б., Романов Ю.А., Соколов А.Н., Беленков Ю.Н. Изучение эффективности и безопасности интракоронарной трансплантации мононуклеарных клеток костного мозга в лечении пациентов с постинфарктными изменениями миокарда и сердечной недостаточностью. *Журнал сердечная недостаточность.* 2010. Т. 11. № 3. С. 139-147.
524. Жукова Н.С., Староверов И.И., Стукалова О.В., Самойленко Л.Е., Романов Ю.А., Сеницын В.Е., Самко А.Н., Сергиенко В.Б., М.Я. Р. Опыт использования стволовых клеток в лечении больных острым инфарктом миокарда с низкой фракцией выброса. *Кардиология.* 2009. Т. 49. № 7-8. С. 19-24.
525. Чернявский А.М., Фомичев А.В., Никитин Н.А., Повещенко О.В., Карева Ю.В., Гуляева К.К., Минин С.М. Влияние интрамиокардиальной инъекции аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, на перфузию миокарда по данным ОФЭКТ с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ в отдаленный период наблюдения. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018. Т. 17. № 4. С. 171-179.
526. Suda A., Takahashi J., Hao K., Kikuchi Y., Shindo T., Ikeda S., Sato K., Sugisawa J., Matsumoto Y., Miyata S., Sakata Y., Shimokawa H. Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019. 74(19): 2350-2360.
527. Bugiardini R., Bairey Merz C.N. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005. 293(4): 477-484.
528. Ford T.J., Berry C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interv Cardiol.* 2019. 14(2): 76-82.
529. Picard F., Sayah N., Spagnoli V., Adjedj J., Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019. 112(1): 44-55.
530. Ozaki Y., Keane D., Serruys P.W. Progression and regression of coronary stenosis in the long-term follow-up of vasospastic angina. *Circulation.* 1995. 92(9): 2446-2456.
531. Sueda S., Kohno H., Ochi T., Uraoka T., Tsunemitsu K. Overview of the pharmacological spasm provocation test: Comparisons between acetylcholine and ergonovine. *J Cardiol.* 2017. 69(1): 57-65.
532. Lanza G.A., Careri G., Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation.* 2011. 124(16): 1774-1782.
533. Gorel'tseva S., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Fedorova V.I., Pukhal'skaia T.G., Drobkova N.V., Kudrin V.S., Klodt P.M., Liutikova L.N., Khaspekova S., Rogoza A.N., Riabykina G.V., Sergienko V.B., Karpov Iu A. Peculiarities of psycho-vegetative status, myocardial perfusion, and neuro-chemical blood composition in patients with cardiac syndrome X. *Kardiologiia.* 2008. 48(4): 4-8.
534. Сергиенко В.Б., Саятина Е.В., Самойленко Л.Е., Самко А.Н., Першуков И.В., Левицкий И.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизмененными коронарными артериями. *Кардиология.* 1999. Т. 39. № 1. С. 25-30.
535. Pershukov I.V., Samko A.N., Pavlov N.A., Levitsky I.V., Sayutina E.V., Soboleva G.N., Karpov Y.A. Endothelium Dependent and Endothelium Independent Functions of Unchanged and Minimally Changed Coronary Arteries in Patients with Chest Pain. *Kardiologiya.* 2000. 40: 13-19.
536. Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation.* 2010. 121(21): 2317-2325.
537. Рыжкова Д.В., Колесниченко М.Г., Болдуева С.А., Костина И.С. Изучение состояния коронарной гемодинамики методом позитронной эмиссионной томографии у пациентов с коронарным синдромом X. *Сибирский медицинский журнал.* 2012. 27(2): 50-56.
538. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Клинические рекомендации.* 2019.
539. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2017. 2019.
540. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. *Клинические рекомендации.* 2019.
541. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen S., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S., Baumgartner H., Gaemperli O., Achenbach S., Agewall S., Badimon L., Baigent C., Bueno H., Bugiardini R., Carerj S., Casselman F., Cuisset T., Erol C., Fitzsimons D., Halle M., Hamm C., Hildick-Smith D., Huber K., Iliodromitis E., James S., Lewis B.S., Lip G.Y., Piepoli M.F., Richter D., Rosemann T., Sechtem U., Steg P.G., Vrints C., Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016. 37(3): 267-315.
542. Kawano M., Taki J., Kinuya S., Higuchi T., Nakajima K., Miyazaki Y., Murata Y., Tonami N. [Improvement of <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate scintigraphy in detection of acute myocardial infarction: combined with <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin]. *Kaku Igaku.* 2001. 38(6): 707-713.
543. Akutsu Y., Kaneko K., Kodama Y., Li H.L., Nishimura H., Hamazaki Y., Suyama J., Shinozuka A., Gokan T., Kobayashi Y. Technetium-99m pyrophosphate/thallium-201 dual-isotope SPECT imaging predicts reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction after reperfusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009. 36(2): 230-236.
544. Егорова Т.В., Ходарева Е.Н., Руда М.Я., Сергиенко В.Б. Влияние восстановления коронарного кровотока на динамику перфузии и функции миокарда у больных острым инфарктом по данным синхронизированной томографии с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ. *Кардиология.* 2003. Т. 43. № 2. С. 17-21.
545. Minardo J.D., Tuli M.M., Mock B.H., Weiner R.E., Pride H.P., Wellman H.N., Zipes D.P. Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction or phenol application. *Circulation.* 1988. 78(4): 1008-1019.
546. Ohte N., Narita H., Iida A., Fukuta N., Iizuka N., Hayano J., Kuge Y., Tamaki N., Kimura G. Cardiac beta-adrenergic receptor density and myocardial systolic function in the remote noninfarcted region after prior myocardial infarction with left ventricular remodelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012. 39(8): 1246-1253.
547. Mazzadi A.N., Pineau J., Costes N., Le Bars D., Bonnefoi F., Croisille P., Porcher R., Chevalier P. Muscarinic receptor upregulation in patients with myocardial infarction: a new paradigm. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009. 2(5): 365-372.
548. Шальнова С.А., Кукушкин С.К., Маношкина Е.М., Тимофеева Т.Н. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач.* 2009. 12: 39-42.



549. Чазова И.Е., Рагова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010. 3: 5-26.
550. Сатлыкова Д.Ф., Шашкова Н.В., Герасимова В.В., Сергиенко В.Б., Мареев В.Ю. Сравнительная оценка показателей ремоделирования, объемных скоростей гемодинамики систолы и диастолы левого желудочка у пациентов с сохраненной и сниженной его фракцией выброса по данным 4D-томографию. Журнал сердечная недостаточность. 2013. 4: 171-180.
551. Бугрий М.Е., Сатлыкова Д.Ф., Мареев В.Ю., Сергиенко В.Б. Роль радионуклидной 4D-томографии в диагностике нарушений насосной функции сердца. Кардиология. 2009. 49(6): 54-60.
552. Сергиенко В.Б., Горностаев В.В., Бугрий М.Е., Чазова И.Е. Состояние перфузии головного мозга и миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом при лечении комбинированным препаратом нолипрел. Кардиология. 2006. 6: 28-36.
553. Ходарева Е.Н., Сергиенко И.В. Значение радионуклидных методов исследования у больных реноваскулярной гипертензией. Визуализация в клинике. 1998. № 6. С. 39-47.
554. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
555. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016. № 2. С. 104-112.
556. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиникостатистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13-41.
557. Emerging Risk Factors C., Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E., Ingelsson E., Lawlor D.A., Selvin E., Stampfer M., Stehouwer C.D., Lewington S., Pennells L., Thompson A., Sattar N., White I.R., Ray K.K., Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010. 375(9733): 2215-2222.
558. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L., Investigators I.S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004. 364(9438): 937-952.
559. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы. Сахарный диабет. 2014. Т. 17. № 3. С. 5-16.
560. Massi-Benedetti M., Board C.-A. The cost of diabetes Type II in Europe: the CODE-2 Study. Diabetologia. 2002. 45(7): S1-4.
561. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsen B., Lahti K., Nissen M., Taskinen M.R., Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2001. 24(4): 683-689.
562. Sasmaz H., Yilmaz M.B. Coronary collaterals in obese patients: impact of metabolic syndrome. Angiology. 2009. 60(2): 164-168.
563. Harskamp R.E., Park D.W. Optimal choice of coronary revascularization and stent type in diabetic patients with coronary artery disease. Cardiol Ther. 2013. 2(1): 69-84.
564. Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z., Blecker S., Xu J., Hannan E.L. Everolimus Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Disease. Circ Cardiovasc Interv. 2015. 8(7): e002626.
565. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Juni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Ostgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferovic P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C., Group E.S.C.S.D. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2019.
566. Bax J.J., Inzucchi S.E., Bonow R.O., Schuijff J.D., Freeman M.R., Barrett E.J., Global Dialogue Group for the Evaluation of Cardiovascular Risk in Patients with D. Cardiac imaging for risk stratification in diabetes. Diabetes Care. 2007. 30(5): 1295-1304.
567. Yamasaki Y., Nakajima K., Kusuoka H., Izumi T., Kashiwagi A., Kawamori R., Shimamura K., Yamada N., Nishimura T. Prognostic value of gated myocardial perfusion imaging for asymptomatic patients with type 2 diabetes: the J-ACCESS 2 investigation. Diabetes Care. 2010. 33(11): 2320-2326.
568. Bax J.J., Bonow R.O., Tschope D., Inzucchi S.E., Barrett E., Global Dialogue Group for the Evaluation of Cardiovascular Risk in Patients With D. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol. 2006. 48(4): 754-760.
569. Соколов Е.И., Заев А.П., Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е., Петрин С.В. Физическая работоспособность и перфузия миокарда у больных сахарным диабетом. Проблемы эндокринологии. 1991. 37(6): 26-28.
570. Romagnoli A., Schillaci O., Arganini C., Gaspari E., Ricci A., Morosetti D., Cocco I., Crusco S., Calabria F., Sperandio M., Simonetti G. Hybrid SPECT/CT Imaging in the Evaluation of Coronary Stenosis: Role in Diabetic Patients. ISRN Radiol. 2013. 2013: 419737.
571. Wigle E.D., Rakowski H., Kimball B.P., Williams W.G. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. Circulation. 1995. 92(7): 1680-1692.
572. Semsarian C., Ingles J., Maron M.S., Maron B.J. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2015. 65(12): 1249-1254.
573. Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M., Gidding S.S., Kurosaki T.T., Bild D.E. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation. 1995. 92(4): 785-789.
574. Maron B.J., Olivetto I., Spirito P., Casey S.A., Bellone P., Gohman T.E., Graham K.J., Burton D.A., Cecchi F. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. Circulation. 2000. 102(8): 858-864.
575. Goodwin J.F. Cardiomyopathies and specific heart muscle diseases. Definitions, terminology, classifications and new and old approaches. Postgrad Med J. 1992. 68 Suppl 1: S3-6.
576. Maron B.J., Epstein S.E. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. Am J Cardiol. 1979. 43(6): 1242-1244.
577. McKenna W., Deanfield J., Faruqui A., England D., Oakley C., Goodwin J. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. Am J Cardiol. 1981. 47(3): 532-538.
578. Spirito P., Seidman C.E., McKenna W.J., Maron B.J. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 1997. 336(11): 775-785.
579. Piva e Mattos B. Sudden death risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy: genetic and clinical bases. Arq Bras Cardiol. 2006. 87(3): 391-399.
580. Мухарлямов Н.М. Кардиомиопатии. М.: Медицина, 1990.
581. Ho C.Y., Sweitzer N.K., McDonough B., Maron B.J., Casey S.A., Seidman J.G., Seidman C.E., Solomon S.D. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2002. 105(25): 2992-2997.
582. Harris K.M., Spirito P., Maron M.S., Zenovich A.G., Formisano F., Lesser J.R., Mackey-Bojack S., Manning W.J., Udelson J.E., Maron B.J. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2006. 114(3): 216-225.
583. Losi M.A., Betocchi S., Grimaldi M., Spampinato N., Chiariello M. Heterogeneity of left ventricular filling dynamics in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1994. 73(13): 987-990.
584. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., Hagege A.A., Lafont A., Limongelli G., Mahrholdt H.,

- McKenna W.J., Mogensen J., Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pieper P.G., Pieske B., Rapezzi C., Rutten F.H., Tillmanns C., Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014. 35(39): 2733-2779.
585. St John Sutton M.G., Lie J.T., Anderson K.R., O'Brien P.C., Frye R.L. Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. *Br Heart J*. 1980. 44(4): 433-443.
586. Бокерия Л.А., Рыбакова М.Г., Гудкова А.Я., Шляхто Е.В. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинико-морфологические сопоставления. *Архив патологии*. 2012. 4: 8-11.
587. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации. 2019.
588. Аншелес А.А., Саушкина Ю.В., Сергиенко В.Б. Возможности нейротропной скintiграфии миокарда в оценке прогноза внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017. Т. 98. № 4. С. 177-184.
589. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M., Hruban R.H., Clemetson D.E., Howard D.L., Baughman K.L., Kasper E.K. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000. 342(15): 1077-1084.
590. Nagao M., Baba S., Yonezawa M., Yamasaki Y., Kamitani T., Isoda T., Kawanami S., Maruoka Y., Kitamura Y., Abe K., Higo T., Sunagawa K., Honda H. Prediction of adverse cardiac events in dilated cardiomyopathy using cardiac T2\* MRI and MIBG scintigraphy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015. 31(2): 399-407.
591. Martins E., Faria T., Silva-Cardoso J., Oliveira A., Campelo M., Amorim S., Moura B., Rocha-Goncalves F., Pereira J.G., Maciel M.J. I-123-MIBG cardiac uptake imaging, in familial dilated cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol*. 2009. 28(1): 29-36.
592. Allman K.C., Lahiri A. I-123 MIBG scintigraphy in idiopathic dilated cardiomyopathy: where next? *J Nucl Cardiol*. 2002. 9(1): 127-130.
593. Merlet P., Benvenuti C., Moyses D., Pouillart F., Dubois-Randé J.L., Duval A.M., Loisançe D., Castaigne A., Syrota A. Prognostic value of MIBG imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 1999. 40(6): 917-923.
594. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A., Rose N.R., McManus B.M., Billingham M.E., Moon T.E. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995. 333(5): 269-275.
595. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M., Frustaci A., Jessup M., Kuhl U., Levine G.N., Narula J., Starling R.C., Towbin J., Virmani R., American Heart A., American College of C., European Society of C., Heart Failure Society of A., Heart Failure Association of the European Society of C. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007. 50(19): 1914-1931.
596. Zhong-qun Z., Chong-quan W., Nikus K.C., Sclarovsky S. Correlation between ECG presentation and cardiovascular magnetic resonance imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *J Electrocardiol*. 2013. 46(4): 343-345.
597. Ancona F., Bertoldi L.E., Ruggieri F., Cerri M., Magnoni M., Beretta L., Cianflone D., Camici P.G. Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic stunned myocardium: similar albeit different. *Eur Heart J*. 2016. 37(37): 2830-2832.
598. Ieva R., Santoro F., Ferraretti A., Spennati G., De Gennaro L., Di Biase M., Brunetti N.D. Hyper-acute precipitating mechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy: in the beginning was basal hyperkinesia? *Int J Cardiol*. 2013. 167(3): e55-57.
599. Liang J.J., Cha Y.M., Oh J.K., Prasad A. Sudden cardiac death: an increasingly recognized presentation of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). *Heart Lung*. 2013. 42(4): 270-272.
600. Ito K., Sugihara H., Katoh S., Azuma A., Nakagawa M. Assessment of Takotsubo (apical) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT-comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med*. 2003. 17(2): 115-122.
601. Meyer Neto J.G., Benchimol C.B., Penna G.L., Carvalho L.A., Pessoa M.C. A rare association of systemic lupus erythematosus, morbid obesity and Takotsubo Syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2006. 87(4): e116-121.
602. Melchiorre D., Bernardo P., Conforti M.L., Comunian C., Nacci F., Guiducci S., Fiori G., Moggi-Pignone A., Gensini G.F., Matucci-Cerinic M. Tako-tsubo-like syndrome in systemic sclerosis: a sign of myocardial Raynaud phenomenon? *Ann Rheum Dis*. 2008. 67(6): 898-899.
603. Tsuchihashi K., Ueshima K., Uchida T., Oh-mura N., Kimura K., Owa M., Yoshizawa M., Miyazaki S., Haze K., Ogawa H., Honda T., Hase M., Kai R., Morii I. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in J. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2001. 38(1): 11-18.
604. Villareal R.P., Achari A., Wilansky S., Wilson J.M. Anteroapical stunning and left ventricular outflow tract obstruction. *Mayo Clin Proc*. 2001. 76(1): 79-83.
605. Eitel I., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bernhardt P., Carbone I., Muellerleile K., Aldrovandi A., Francone M., Desch S., Gutberlet M., Stroh O., Schuler G., Schulz-Menger J., Thiele H., Friedrich M.G. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011. 306(3): 277-286.
606. Buja P., Zuin G., Di Pede F., Madalosso M., Grassi G., Celestre M., Millosevic P., Rigo F., Raviele A. Long-term outcome and sex distribution across ages of left ventricular apical ballooning syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008. 9(9): 905-909.
607. Pudil R. The Future Role of Cardio-oncologists. *Card Fail Rev*. 2017. 3(2): 140-142.
608. Cardinale D., Colombo A., Sandri M.T., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., Martinelli G., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006. 114(23): 2474-2481.
609. Albin A., Pennesi G., Donatelli F., Cammarota R., De Flora S., Noonan D.M. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010. 102(1): 14-25.
610. Smith L.A., Cornelius V.R., Plummer C.J., Levitt G., Verrill M., Canney P., Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010. 10: 337-337.
611. Mitani I. Doxorubicin cardiotoxicity: Prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2003. 10(2): 132-139.
612. Eschenhagen T., Force T., Ewer M.S., de Keulenaer G.W., Suter T.M., Anker S.D., Avkiran M., de Azambuja E., Balligand J.-L., Brutsaert D.L., Condorelli G., Hansen A., Heymans A., Hill J.A., Hirsch E., Hilfiker-Kleiner D., Janssens S., de Jong S., Neubauer G., Pieske B., Ponikowski P., Pirmohamed M., Rauchhaus M., Sawyer D., Sugden P.H., Wojta J., Zannad F., Shah A.M. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2011. 13(1): 1-10.
613. Thavendiranathan P., Grant A.D., Negishi T., Plana J.C., Popovic Z.B., Marwick T.H. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013. 61(1): 77-84.
614. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M., Group E.S.C.S.D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016. 37(36): 2768-2801.
615. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J.M., Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhaes A., Marwick T., Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients

- during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014. 15(10): 1063-1093.
616. Sanft T, Denlinger C.S., Armenian S., Baker K.S., Broderick G., Demark-Wahnefried W., Friedman D.L., Goldman M., Hudson M., Khakpour N., Koura D., Lally R.M., Langbaum T.S., McDonough A.L., Melisko M., Mooney K., Moore H.C.F., Moslehi J.J., O'Connor T., Overholser L., Paskett E.D., Peterson L., Pirl W., Rodriguez M.A., Ruddy K.J., Smith S., Syrjala K.L., Tevaarwerk A., Urba S.G., Zee P., McMillian N.R., Freedman-Cass D.A. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019. 17(7): 784-794.
617. Chung R., Ghosh A.K., Banerjee A. Cardiotoxicity: precision medicine with imprecise definitions. *Open Heart*. 2018. 5(2): e000774.
618. Dorosz J.L., Lezotte D.C., Weitzkamp D.A., Allen L.A., Salcedo E.E. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012. 59(20): 1799-1808.
619. Santoro C., Arpino G., Esposito R., Lembo M., Paciolla I., Cardalesi C., de Simone G., Trimarco B., De Placido S., Galderisi M. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017. 18(8): 930-936.
620. Grothues F., Smith G.C., Moon J.C., Bellenger N.G., Collins P., Klein H.U., Pennell D.J. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002. 90(1): 29-34.
621. Gulati G., Heck S.L., Rosjo H., Ree A.H., Hoffmann P., Hagve T.A., Norseth J., Gravdehaug B., Steine K., Geisler J., Omland T. Neurohormonal Blockade and Circulating Cardiovascular Biomarkers During Anthracycline Therapy in Breast Cancer Patients: Results From the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017. 6(11).
622. Pituskin E., Mackey J.R., Koshman S., Jassal D., Pitz M., Haykowsky M.J., Pagano J.J., Chow K., Thompson R.B., Vos L.J., Ghosh S., Oudit G.Y., Ezekowitz J.A., Paterson D.I. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017. 35(8): 870-877.
623. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., Ganatra S., Barac A., Bales A., Herrmann J., Porter C., Lyon A.R., Lancellotti P., Patel A., DeCara J., Mitchell J., Harrison E., Moslehi J., Witteles R., Calabro M.G., Orecchia R., de Azambuja E., Zamorano J.L., Krone R., Iakobishvili Z., Carver J., Armenian S., Ky B., Cardinale D., Cipolla C.M., Dent S., Jordan K., clinicalguidelines@esmo.org E.G.C.E.a. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020. 31(2): 171-190.
624. D'Amore C., Gargiulo P., Paolillo S., Pellegrino A.M., Formisano T., Mariniello A., Della Ratta G., Iardino E., D'Amato M., La Mura L., Fabiani I., Fusco F., Perrone Filardi P. Nuclear imaging in detection and monitoring of cardiotoxicity. *World J Radiol*. 2014. 6(7): 486-492.
625. Hesse B., Lindhardt T.B., Acampa W., Anagnostopoulos C., Ballinger J., Bax J.J., Edenbrandt L., Flotats A., Germano G., Stopar T.G., Franken P., Kelion A., Kjaer A., Le Guludec D., Ljungberg M., Maenhout A.F., Marcassa C., Marving J., McKiddie F., Schaefer W.M., Stegger L., Underwood R. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008. 35(4): 851-885.
626. Walker J., Bhullar N., Fallah-Rad N., Lytwyn M., Golian M., Fang T., Summers A.R., Singal P.K., Barac I., Kirkpatrick I.D., Jassal D.S. Role of Three-Dimensional Echocardiography in Breast Cancer: Comparison With Two-Dimensional Echocardiography, Multiple-Gated Acquisition Scans, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Clinical Oncology*. 2010. 28(21): 3429-3436.
627. van Royen N., Jaffe C.C., Krumholz H.M., Johnson K.M., Lynch P.J., Natale D., Atkinson P., Deman P., Wackers F.J. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol*. 1996. 77(10): 843-850.
628. Nousiainen T., Jantunen E., Vanninen E., Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2002. 86(11): 1697-1700.
629. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer*. 2003. 97(11): 2869-2879.
630. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P., Authors/Task Force M. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016. 37(27): 2129-2200.
631. Hacker M., Hoyer X., Kupzyk S., Fougere C.L., Kois J., Stempfle H.-U., Tiling R., Hahn K., Störk S. Clinical validation of the gated blood pool SPECT QBS® processing software in congestive heart failure patients: correlation with MUGA, first-pass RNV and 2D-echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005. 22(3-4): 407-416.
632. Agostini D., Marie P.Y., Ben-Haim S., Rouzet F., Songy B., Giordano A., Gimelli A., Hyafil F., Sciaga R., Bucarius J., Verberne H.J., Slart R.H., Lindner O., Ubleis C., Hacker M., Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear M. Performance of cardiac cadmium-zinc-telluride gamma camera imaging in coronary artery disease: a review from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016. 43(13): 2423-2432.
633. Carrio I., Estorch M., Berna L., Torres G. Early assessment of doxorubicin cardiotoxicity with 111In-antimyosin and 123I-MIBG studies. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1995. 2(2): S25-S25.
634. Estorch M., Carrió I., Martínez-Duncker D., Berná L., Torres G., Alonso C., Ojeda B. Myocyte cell damage after administration of doxorubicin or mitoxantrone in breast cancer patients assessed by indium 111 antimyosin monoclonal antibody studies. *Journal of Clinical Oncology*. 1993. 11(7): 1264-1268.
635. Valdés Olmos R.A., ten Bokkel Huinink W.W., ten Hoeve R.F.A., van Tinteren H., Bruning P.F., van Vlies B., Hoefnagel C.A. Usefulness of indium-111 antimyosin scintigraphy in confirming myocardial injury in patients with anthracycline-associated left ventricular dysfunction. *Annals of Oncology*. 1994. 5(7): 617-622.
636. Triposkiadis F., Karayannis G., Giamouzis G., Skoularigis J., Louridas G., Butler J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 54(19): 1747-1762.
637. Olmos R.A.V., Bokkel Huinink W.W.t., Hoeve R.F.A.t., van Tinteren H., Bruning P.F., van Vlies B., Hoefnagel C.A. Assessment of anthracycline-related myocardial adrenergic derangement by [123I]metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *European Journal of Cancer*. 1995. 31(1): 26-31.
638. de Korte M.A., de Vries E.G.E., Lub-de Hooge M.N., Jager P.L., Gietema J.A., van der Graaf W.T.A., Sluiter W.J., van Veldhuisen D.J., Suter T.M., Sleijfer D.T., Perik P.J. 111Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: A clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *European Journal of Cancer*. 2007. 43(14): 2046-2051.
639. Rudlowski C., Werner R., Becker A. Trastuzumab and Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2001. 345(13): 995-998.
640. Perik P.J., Lub-De Hooge M.N., Gietema J.A., van der Graaf W.T.A., de Korte M.A., Jonkman S., Kosterink J.G.W., van Veldhuisen D.J., Sleijfer D.T., Jager P.L., de Vries E.G.E. Indium-111-Labeled Trastuzumab Scintigraphy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006. 24(15): 2276-2282.
641. Bennink R.J., van den Hoff M.J., van Hemert F.J., de Bruin K.M., Spijkerboer A.L., Vanderheyden J.L., Steinmetz N., van Eck-Smit B.L. Annexin V imaging of acute doxorubicin cardiotoxicity (apoptosis) in rats. *J Nucl Med*. 2004. 45(5): 842-848.
642. Panjrath G.S., Patel V., Valdiviezo C.I., Narula N., Narula J., Jain D. Potentiation of Doxorubicin Cardiotoxicity by Iron Loading in a Rodent Model. *J Am Coll Cardiol*. 2007. 49(25): 2457-2464.
643. Saito K., Takeda K., Imanaka-Yoshida K., Imai H., Sekine T., Kamikura Y. Assessment of fatty acid metabolism in taxan-induced myocardial damage with iodine-123 BMIPP SPECT: Comparative study with myocardial perfusion, left ventricular function, and histopathological findings. *Ann Nucl Med*. 2003. 17(6): 481-488.

644. Saito K. Detection of doxorubicin cardiotoxicity by using iodine-123 BMIPP early dynamic SPECT: Quantitative evaluation of early abnormality of fatty acid metabolism with the Rutland method. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2000. 7(6): 553-561.
645. Nensa F, Kloth J, Tezghah E, Poeppel T.D, Heusch P, Goebel J, Nassenstein K, Schlosser T. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: Comparison to CMR using integrated PET/MRI. *J Nucl Cardiol*. 2018. 25(3): 785-794.
646. Lee J.C., Platts D.G., Huang Y.-T.T, Slaughter R.E. Positron emission tomography combined with computed tomography as an integral component in evaluation of primary cardiac lymphoma. *Clin Cardiol*. 2010. 33(6): E106-E108.
647. Kaderli A.A., Baran I., Aydin O., Bicer M., Akpinar T., Ozkalemkas F., Yesilbursa D., Gullulu S. Diffuse involvement of the heart and great vessels in primary cardiac lymphoma. *European Journal of Echocardiography*. 2009. 11(1): 74-76.
648. Weijs L.E., Arsos G., Baarslag H.J., Wittebol S., de Klerk J.M. Pericardial involvement in a non-Hodgkin lymphoma patient: coregistered FDG-PET and CT imaging. *Eur Heart J*. 2007. 28(22): 2698-2698.
649. Borde C., Kand P., Basu S. Enhanced myocardial fluorodeoxyglucose uptake following Adriamycin-based therapy: Evidence of early chemotherapeutic cardiotoxicity? *World Journal of Radiology*. 2012. 4(5): 220-223.
650. Bauckneht M., Ferrarazzo G., Fiz F., Morbelli S., Sarocchi M., Pastorino F., Ghidella A., Pomposelli E., Miglino M., Ameri P., Emionite L., Ticconi F., Arboscio E., Buschiazio A., Massimelli E.A., Fiordoro S., Borra A., Cossu V., Bozzano A., Ibatici A., Ponzoni M., Spallarossa P., Gallamini A., Bruzzi P., Sambuceti G., Marini C. Doxorubicin Effect on Myocardial Metabolism as a Prerequisite for Subsequent Development of Cardiac Toxicity: A Translational (18)F-FDG PET/CT Observation. *J Nucl Med*. 2017. 58(10): 1638-1645.
651. Vesalainen R.K., Pietila M., Tahvanainen K.U., Jartti T., Teras M., Nagren K., Lehtikoinen P., Huupponen R., Ukkonen H., Saraste M., Knuuti J., Voipio-Pulkki L.M. Cardiac positron emission tomography imaging with [11C]hydroxyephedrine, a specific tracer for sympathetic nerve endings, and its functional correlates in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1999. 84(5): 568-574.
652. Xu Y., Hayes S., Ali I., Ruddy T.D., Wells R.G., Berman D.S., Germano G., Slomka P.J. Automatic and visual reproducibility of perfusion and function measures for myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2010. 17(6): 1050-1057.
653. Abidov A., Germano G., Hachamovitch R., Slomka P., Berman D.S. Gated SPECT in assessment of regional and global left ventricular function: an update. *J Nucl Cardiol*. 2013. 20(6): 1118-1143; quiz 1144-1116.
654. Safee Z.M., Baark F., Waters E.C.T., Veronese M., Pell V.R., Clark J.E., Mota F., Livieratos L., Eykyn T.R., Blower P.J., Southworth R. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using perfusion-corrected (99m)Tc sestamibi SPECT. *Sci Rep*. 2019. 9(1): 216.
655. Piwnica-Worms D., Kronauge J.F., Chiu M.L. Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and accumulation in cultured chick myocardial cells. *J Nucl Med*. 1991. 32(10): 1992-1999.
656. Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K., Ittarrat W., Szewda L.L., Oberley T.D. Oxidative damage precedes nitritive damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury. *Toxicol Pathol*. 2004. 32(5): 536-547.
657. Prus Y., Sergienko I., Ansheles A., Konev A., Fedenko A., Sergienko V. Effect Of Chemotherapy On Myocardial Perfusion And Function. *Atherosclerosis*. 2019. 287: e253.
658. Kostakoglu L., Kiratli P., Ruacan S., Hayran M., Emri S., Ergun E.L., Bekdik C.F. Association of tumor washout rates and accumulation of technetium-99m-MIBI with expression of P-glycoprotein in lung cancer. *J Nucl Med*. 1998. 39(2): 228-234.
659. Mohan H.K., Miles K.A. Cost-effectiveness of 99mTc-sestamibi in predicting response to chemotherapy in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med*. 2009. 50(3): 376-381.
660. Carboni G.P. A novel clinical indicator using cardiac technetium-99m sestamibi kinetics for evaluating cardiotoxicity in cancer patients treated with multiagent chemotherapy. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012. 2(4): 293-300.
661. Popat S., Smith I.E. Therapy Insight: anthracyclines and trastuzumab—the optimal management of cardiotoxic side effects. *Nature Clinical Practice Oncology*. 2008. 5(6): 324-335.
662. McGowan J.V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J.M., Yellon D.M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017. 31(1): 63-75.
663. Жданова Е.А., Гудкова К.В., Рамеев В.В., Сафарова А.Ф., Моисеев С.В. Современные представления об амилоидозе сердца. *Кардиология*. 2013. № 12 (53). С. 70-78.
664. Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2006. 166(17): 1805-1813.
665. Ng B., Connors L.H., Davidoff R., Skinner M., Falk R.H. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med*. 2005. 165(12): 1425-1429.
666. Ariyaratna V., Steiner I., Hajkova P., Khadem A., Kvasnicka J., Apiyasawat S., Spodick D.H. The association of atrial tachyarrhythmias with isolated atrial amyloid disease: preliminary observations in autopsied heart specimens. *Cardiology*. 2009. 113(2): 132-137.
667. Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J., Theis J.D., Bergen H.R., Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood*. 2009. 114(24): 4957-4959.
668. Zhao L., Tian Z., Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016. 16: 129.
669. Hazenberg B.P., van Rijswijk M.H., Piers D.A., Lub-de Hooge M.N., Vellenga E., Haagsma E.B., Hawkins P.N., Jager P.L. Diagnostic performance of 123I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis. *Am J Med*. 2006. 119(4): 355 e315-324.
670. Сергиенко В.В., Терещенко С.Н., Аншелес А.А., Жиров И.В., Сафиуллина А.А. Радионуклидные методы в диагностике амилоидоза сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018. Т. 14. № 1. С. 94-100.
671. Perugini E., Guidalotti P.L., Salvi F., Cooke R.M., Pettinato C., Riva L., Leone O., Farsad M., Ciliberti P., Bacchi-Reggiani L., Fallani F., Branzi A., Rapezzi C. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005. 46(6): 1076-1084.
672. Rapezzi C., Quarta C.C., Guidalotti P.L., Longhi S., Pettinato C., Leone O., Ferlini A., Salvi F., Gallo P., Gagliardi C., Branzi A. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011. 38(3): 470-478.
673. Longhi S., Guidalotti P.L., Quarta C.C., Gagliardi C., Milandri A., Lorenzini M., Potena L., Leone O., Bartolomei I., Pastorelli F., Salvi F., Rapezzi C. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014. 7(5): 531-532.
674. Rapezzi C., Quarta C.C., Guidalotti P.L., Pettinato C., Fanti S., Leone O., Ferlini A., Longhi S., Lorenzini M., Reggiani L.B., Gagliardi C., Gallo P., Villani C., Salvi F. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011. 4(6): 659-670.
675. Hutt D.F., Quigley A.M., Page J., Hall M.L., Burniston M., Gopal D., Lane T., Whelan C.J., Lachmann H.J., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Wechalekar A.D. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2014. 15(11): 1289-1298.
676. Glaudemans A.W.J.M., van Rheenen R.W.J., van den Berg M.P., Noordzij W., Koole M., Blokzijl H., Dierckx R.A.J.O., Slart R.H.J.A., Hazenberg B.P.C. Bone scintigraphy with 99mTc-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2014. 21(1): 35-44.
677. Janssen S., Piers D.A., van Rijswijk M.H., Meijer S., Mandema E. Soft-tissue uptake of 99mTc-diphosphonate and 99mTc-pyrophosphate in amyloidosis. *Eur J Nucl Med*. 1990. 16(8-10): 663-670.
678. Yamamoto Y., Onoguchi M., Haramoto M., Kodani N., Komatsu A., Kitagaki H., Tanabe K. Novel method for quantitative evaluation of cardiac amyloidosis using 201TlCl and 99mTc-PYP SPECT. *Ann Nucl Med*. 2012. 26(8): 634-643.

679. Bokhari S., Castano A., Pozniakoff T., Deslisle S., Latif F., Maurer M.S. 99mTc-Pyrophosphate Scintigraphy for Differentiating Light-Chain Cardiac Amyloidosis From the Transthyretin-Related Familial and Senile Cardiac Amyloidoses. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013. 6(2): 195-201.
680. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S., Dispenzieri A., Falk R.H., Ferrari V.A., Fontana M., Gheysens O., Gillmore J.D., Glaudemans A., Hanna M.A., Hazenberg B.P.C., Kristen A.V., Kwong R.Y., Maurer M.S., Merlini G., Miller E.J., Moon J.C., Murthy V.L., Quarta C.C., Rapezzi C., Ruberg F.L., Shah S.J., Slart R., Verberne H.J., Bourque J.M. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019. 26(6): 2065-2123.
681. Glaudemans A.W.J.M., Slart R.H.J.A., Noordzij W., Dierckx R.A.J.O., Hazenberg B.P.C. Utility of 18F-FDG PET/(CT) in patients with systemic and localized amyloidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013. 40(7): 1095-1101.
682. Antoni G., Lubberink M., Estrada S., Axelsson J., Carlson K., Lindsjo L., Kero T., Langstrom B., Granstam S.O., Rosengren S., Vedin O., Wassberg C., Wikstrom G., Westermark P., Sorensen J. In vivo visualization of amyloid deposits in the heart with 11C-PIB and PET. *J Nucl Med*. 2013. 54(2): 213-220.
683. Dorbala S., Vangala D., Semer J., Strader C., Bruyere J.R., Di Carli M.F., Moore S.C., Falk R.H. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using 18F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014. 41(9): 1652-1662.
684. Furukawa K., Ikeda S.i., Okamura N., Tashiro M., Tomita N., Furumoto S., Iwata R., Yanai K., Kudo Y., Arai H. Cardiac Positron-Emission Tomography Images With an Amyloid-Specific Tracer in Familial Transthyretin-Related Systemic Amyloidosis. *Circulation*. 2012. 125(3): 556-557.
685. Falk R.H., Rubinow A., Cohen A.S. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 1984. 3(1): 107-113.
686. Швалев В.Н., Реутов В.П., Сергиенко В.Б., Порога А.Н., Масенко В.П., Аншелес А.А. Механизмы развития кардиологических заболеваний при возрастных нарушениях состояния нервной системы. *Казанский медицинский журнал*. 2016. Т. 97. № 4. С. 598-606.
687. Лишманов Ю.Б., Ефимова И.Ю., Чернов В.И., Веснина Ж.В., Кривоногов Н.Г., Макарова Е.В., Сазонова С.И., Завадовский К.В., Минин С.М. Сцинтиграфия как инструмент диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения болезней сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2007. Т. 22. № 3. С. 74-77.
688. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Вопросы стандартизации метода нейротропной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной томографии миокарда с <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидином. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016. Т. 97. № 3. С. 173-180.
689. Jacobson A.F., Lombard J., Banerjee G., Camici P.G. 123I-mIBG Scintigraphy to predict risk for adverse cardiac outcomes in heart failure patients: Design of two prospective multicenter international trials. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2009. 16(1): 113-121.
690. Sasano T., Abraham M.R., Chang K.C., Ashikaga H., Mills K.J., Holt D.P., Hilton J., Nekolla S.G., Dong J., Lardo A.C., Halperin H., Dannals R.F., Marban E., Bengel F.M. Abnormal sympathetic innervation of viable myocardium and the substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008. 51(23): 2266-2275.
691. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б. Томографические методы оценки перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Радиационная онкология и ядерная медицина*. 2011. № 2. С. 77-83.
692. Dorbala S., Vangala D., Bruyere J., Quarta C., Kruger J., Padera R., Foster C., Hanley M., Di Carli M.F., Falk R. Coronary Microvascular Dysfunction Is Related to Abnormalities in Myocardial Structure and Function in Cardiac Amyloidosis. *JACC: Heart Failure*. 2014. 2(4): 358-367.
693. Delahaye N., Dinanian S., Slama M.S., Mzabi H., Samuel D., Adams D., Merlet P., Le Guludec D. Cardiac sympathetic denervation in familial amyloid polyneuropathy assessed by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and heart rate variability. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1999. 26(4): 416-424.
694. Delahaye N., Rouzet F., Sarda L., Tamas C., Dinanian S., Plante-Bordeneuve V., Adams D., Samuel D., Merlet P., Syrota A., Slama M.S., Le Guludec D. Impact of Liver Transplantation on Cardiac Autonomic Denervation in Familial Amyloid Polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2006. 85(4): 229-238.
695. Haagsma E.B., Van Gameren I.I., Bijzet J., Posthumus M.D., Hazenberg B.P.C. Familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of abdominal fat tissue aspirate in patients with and without liver transplantation. *Amyloid*. 2007. 14(3): 221-226.
696. Coutinho M.C.A., Cortez-Dias N., Cantinho G., Conceicao I., Oliveira A., Bordalo e Sa A., Goncalves S., Almeida A.G., de Carvalho M., Diogo A.N. Reduced Myocardial 123-Iodine Metaiodobenzylguanidine Uptake: A Prognostic Marker in Familial Amyloid Polyneuropathy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013. 6(5): 627-636.
697. Hongo M., Urushibata K., Kai R., Takahashi W., Koizumi T., Uchikawa S., Imamura H., Kinoshita O., Owa M., Fujii T. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic analysis of myocardial sympathetic innervation in patients with AL (primary) amyloidosis. In: SEAN: National Scientific Event, 10-th Anniversary Publishing Academy, Havana, Cuba. 2002. 144(1): 122-129.
698. Завадовский К.В., Панькова А.Н. Сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. *Медицинская визуализация*. 2009. Т. 3. С. 24-30.
699. Karamitsos T.D., Piechnik S.K., Vanypersad S.M., Fontana M., Ntusi N.B., Ferreira V.M., Whelan C.J., Myerson S.G., Robson M.D., Hawkins P.N., Neubauer S., Moon J.C. Noncontrast T1 Mapping for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013. 6(4): 488-497.
700. Di Silvestre D., Brambilla F., Mauri P.L. Multidimensional Protein Identification Technology for Direct-Tissue Proteomics of Heart. *Methods in Molecular Biology*: Springer Nature; 2013. p. 25-38.
701. Birnie D.H., Nery P.B., Ha A.C., Beanlands R.S. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016. 68(4): 411-421.
702. Iwai K., Tachibana T., Takemura T., Matsui Y., Kitaichi M., Kawabata Y. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn*. 1993. 43(7-8): 372-376.
703. Sekhri V., Sanal S., Delorenzo L.J., Aronow W.S., Maguire G.P. Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. *Arch Med Sci*. 2011. 7(4): 546-554.
704. Birnie D.H., Sauer W.H., Bogun F., Cooper J.M., Culver D.A., Duvernoy C.S., Judson M.A., Kron J., Mehta D., Cosedis Nielsen J., Patel A.R., Ohe T., Raatikainen P., Soejima K. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014. 11(7): 1305-1323.
705. Liang J.J., Hebl V.B., DeSimone C.V., Madhavan M., Nanda S., Kapa S., Maleszewski J.J., Edwards W.D., Reeder G., Cooper L.T., Asirvatham S.J. Electrogram guidance: a method to increase the precision and diagnostic yield of endomyocardial biopsy for suspected cardiac sarcoidosis and myocarditis. *JACC Heart Fail*. 2014. 2(5): 466-473.
706. Tellier P., Paycha F., Antony I., Nitenberg A., Valeyre D., Foullet J.P. Reversibility by dipyridamole of thallium-201 myocardial scan defects in patients with sarcoidosis. *Am J Med*. 1988. 85(2): 189-193.
707. Nishiyama Y., Yamamoto Y., Fukunaga K., Takinami H., Iwado Y., Satoh K., Ohkawa M. Comparative evaluation of 18F-FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2006. 47(10): 1571-1576.
708. Forman M.B., Sandler M.P., Sacks G.A., Kronenberg M.W., Powers T.A. Radionuclide imaging in myocardial sarcoidosis. Demonstration of myocardial uptake of technetium pyrophosphate 99m and gallium. *Chest*. 1983. 83(3): 578-580.
709. Angomachalelis N., Hourzamanis A., Salem N., Vakalis D., Serasli E., Efthimiadis T., Triantaphyllou I. Pericardial effusion concomitant with specific heart muscle disease in systemic sarcoidosis. *Postgrad Med J*. 1994. 70 Suppl 1: S8-12.
710. Wada K., Niitsuma T., Yamaki T., Masuda A., Ito H., Kubo H., Hara T., Takenoshita S., Takeishi Y. Simultaneous cardiac imaging to



- detect inflammation and scar tissue with (18)F-fluorodeoxyglucose PET/MRI in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2016. 23(5): 1180-1182.
711. Ahluwalia M., Pan S., Ghesani M., Phillips L.M. A new era of imaging for diagnosis and management of cardiac sarcoidosis: Hybrid cardiac magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Nucl Cardiol.* 2019. 26(6): 1996-2004.
712. Blankstein R., Waller A.H. Evaluation of Known or Suspected Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016. 9(3): e000867.
713. Youssef G., Leung E., Mylonas L., Nery P., Williams K., Wisenberg G., Gulenchyn K.Y., Dekemp R.A., Dasilva J., Birnie D., Wells G.A., Beanlands R.S. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med.* 2012. 53(2): 241-248.
714. Kim S.J., Pak K., Kim K. Diagnostic performance of F-18 FDG PET for detection of cardiac sarcoidosis; A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2019.
715. Slart R., Glaudemans A., Lancellotti P., Hyafil F., Blankstein R., Schwartz R.G., Jaber W.A., Russell R., Gimelli A., Rouzet F., Hacker M., Gheysens O., Plein S., Miller E.J., Dorbala S., Donal E., Document Reading G. A joint procedural position statement on imaging in cardiac sarcoidosis: from the Cardiovascular and Inflammation & Infection Committees of the European Association of Nuclear Medicine, the European Association of Cardiovascular Imaging, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol.* 2018. 25(1): 298-319.
716. Skali H., Schulman A.R., Dorbala S. 18F-FDG PET/CT for the assessment of myocardial sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep.* 2013. 15(4): 352.
717. Vita T., Okada D.R., Veillet-Chowdhury M., Bravo P.E., Mullins E., Hulten E., Agrawal M., Madan R., Taqueti V.R., Steigner M., Skali H., Kwong R.Y., Stewart G.C., Dorbala S., Di Carli M.F., Blankstein R. Complementary Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018. 11(1): e007030.
718. Divakaran S., Stewart G.C., Lakdawala N.K., Padera R.F., Zhou W., Desai A.S., Givertz M.M., Mehra M.R., Kwong R.Y., Hedgire S.S., Ghoshhajra B.B., Taqueti V.R., Skali H., Dorbala S., Blankstein R., Di Carli M.F. Diagnostic Accuracy of Advanced Imaging in Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019. 12(6): e008975.
719. Norikane T., Yamamoto Y., Maeda Y., Noma T., Dobashi H., Nishiyama Y. Comparative evaluation of (18)F-FLT and (18)F-FDG for detecting cardiac and extra-cardiac thoracic involvement in patients with newly diagnosed sarcoidosis. *EJNMMI Res.* 2017. 7(1): 69.
720. Lapa C., Reiter T., Kircher M., Schirbel A., Werner R.A., Pelzer T., Pizarro C., Skowasch D., Thomas L., Schlesinger-Irsch U., Thomas D., Bundschuh R.A., Bauer W.R., Gartner F.C. Somatostatin receptor based PET/CT in patients with the suspicion of cardiac sarcoidosis: an initial comparison to cardiac MRI. *Oncotarget.* 2016. 7(47): 77807-77814.
721. Jain S., Sharma P., Dhull V.S., Bal C., Kumar R. Lymphoma as a second malignancy in a patient with neuroendocrine tumor: mimicking dedifferentiation on dual-tracer PET/CT with 68Ga-DOTANOC and 18F-FDG. *Clin Nucl Med.* 2014. 39(4): 358-359.
722. Blankstein R., Osborne M., Naya M., Waller A., Kim C.K., Murthy V.L., Kazemian P., Kwong R.Y., Tokuda M., Skali H., Padera R., Hainer J., Stevenson W.G., Dorbala S., Di Carli M.F. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014. 63(4): 329-336.
723. Tuominen H., Haarala A., Tikkakoski A., Kahonen M., Nikus K., Sipila K. FDG-PET in possible cardiac sarcoidosis: Right ventricular uptake and high total cardiac metabolic activity predict cardiovascular events. *J Nucl Cardiol.* 2019.
724. Laudicella R., Minutoli F., Baldari S. Prognostic insights of molecular imaging in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2019.
725. Ahmadian A., Brogan A., Berman J., Sverdlov A.L., Mercier G., Mazzini M., Govender P., Ruberg F.L., Miller E.J. Quantitative interpretation of FDG PET/CT with myocardial perfusion imaging increases diagnostic information in the evaluation of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2014. 21(5): 925-939.
726. Osborne M.T., Hulten E.A., Singh A., Waller A.H., Bittencourt M.S., Stewart G.C., Hainer J., Murthy V.L., Skali H., Dorbala S., Di Carli M.F., Blankstein R. Reduction in 18F-fluorodeoxyglucose uptake on serial cardiac positron emission tomography is associated with improved left ventricular ejection fraction in patients with cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol.* 2014. 21(1): 166-174.
727. Насонов Е.Л., Насонова В.А. (ред.) Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 720 с.
728. Dadoun S., Zeboulon-Ktorza N., Combescurre C., Elhai M., Rozenberg S., Gossec L., Fautrel B. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2013. 80(1): 29-33.
729. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J., Kvien T.K., Dougados M., Radner H., Atzeni F., Primdahl J., Sodergren A., Wallberg Jonsson S., van Rompay J., Zabalán C., Pedersen T.R., Jacobsson L., de Vlam K., Gonzalez-Gay M.A., Semb A.G., Kitas G.D., Smulders Y.M., Szekanecz Z., Sattar N., Symmons D.P., Nurmohamed M.T. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017. 76(1): 17-28.
730. Logstrup B.B., Ellingsen T., Pedersen A.B., Kjaersgaard A., Botker H.E., Maeng M. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. *Eur J Clin Invest.* 2018. 48(5): e12915.
731. Voskuyl A.E. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006. 45 Suppl 4: iv4-7.
732. Mantel A., Holmqvist M., Andersson D.C., Lund L.H., Asklung J. Association Between Rheumatoid Arthritis and Risk of Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017. 69(10): 1275-1285.
733. Andersen J.K., Oma I., Prayson R.A., Kvelstad I.L., Almdahl S.M., Fagerland M.W., Hollan I., Feiring Heart Biopsy Study G. Inflammatory cell infiltrates in the heart of patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic disease: a biopsy study. *Arthritis Res Ther.* 2016. 18(1): 232.
734. Raza K., Banks M., Kitas G.D. Reversing myocardial microvascular disease in a patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005. 32(4): 754-756.
735. Шульгин Д.Н., Олисаева Д.Р., Фомичева О.А., Попкова Т.В., Сергиенко В.Б. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике нарушений перфузии миокарда у больных ревматоидным артритом (предварительные данные). *Терапевтический архив.* 2012. 8: 78-80.
736. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Gold M.R., Goldschlager N.F., Hamilton R.M., Joglar J.A., Kim R.J., Lee R., Marine J.E., McLeod C.J., Oken K.R., Patton K.K., Pellegrini C.N., Selzman K.A., Thompson A., Varosy P.D. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019. 74(7): e51-e156.
737. Teresinska A. I-123-MIBG cardiac innervation imaging in patients with atrial fibrillation. *J Nucl Cardiol.* 2019.
738. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekval T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015. 36(41): 2793-2867.
739. Shlevkov N.B., Bakalov S.A., Pasha S.P., Sergakova L.M., Nesterenko L., Sergienko V.B. Prediction of results of antiarrhythmic drug therapy in patients with malignant ventricular tachyarrhythmias, based on the prognostic value of left ventricular contractility parameters. *Kardiologija.* 2007. 47(7): 41-50.
740. Gimelli A., Liga R., Startari U., Giorgetti A., Pieraccini L., Marzullo P. Evaluation of ischaemia in patients with atrial fibrillation: impact of stress protocol on myocardial perfusion imaging accuracy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015. 16(7): 781-787.
741. Higgins J.P., Williams G., Nagel J.S., Higgins J.A. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with

- technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J*. 2006. 152(4): 619-626.
742. Czaja M.Z., Wygoda Z., Duszanska A., Szczerba D., Glowacki J., Gasior M., Wasilewski J.P. Myocardial perfusion scintigraphy - interpretation of gated imaging. Part 2. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2018. 15(1): 49-56.
743. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.C., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P., Agewall S., Camm J., Baron Esquivias G., Budts W., Carerj S., Casselmann F., Coca A., De Caterina R., Deftereos S., Dobrev D., Ferro J.M., Filippatos G., Fitzsimons D., Gorenek B., Guenoun M., Hohnloser S.H., Kolh P., Lip G.Y., Manolis A., McMurray J., Ponikowski P., Rosenhek R., Ruschitzka F., Savelieva I., Sharma S., Suwalski P., Tamargo J.L., Taylor C.J., Van Gelder I.C., Voors A.A., Windecker S., Zamorano J.L., Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016. 37(38): 2893-2962.
744. Akutsu Y., Kaneko K., Kodama Y., Li H.L., Suyama J., Shinozuka A., Gokan T., Kawamura M., Asano T., Hamazaki Y., Tanno K., Kobayashi Y. Significance of cardiac sympathetic nervous system abnormality for predicting vascular events in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010. 37(4): 742-749.
745. Akutsu Y., Kaneko K., Kodama Y., Li H.L., Suyama J., Shinozuka A., Gokan T., Hamazaki Y., Tanno K., Kobayashi Y. Iodine-123 mIBG Imaging for Predicting the Development of Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011. 4(1): 78-86.
746. Ovadia M., Duque K.S. The potential utility of (123)I-mIBG in atrial fibrillation and in the electrophysiology laboratory. *Curr Cardiol Rep*. 2012. 14(2): 200-207.
747. Arimoto T., Tada H., Igarashi M., Sekiguchi Y., Sato A., Koyama T., Yamasaki H., Machino T., Kuroki K., Kuga K., Aonuma K. High washout rate of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging predicts the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011. 22(12): 1297-1304.
748. Wenning C., Lange P.S., Schulke C., Vrachimis A., Monnig G., Schober O., Eckardt L., Schafers M. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation is associated with regional cardiac sympathetic denervation. *EJNMMI Res*. 2013. 3(1): 81.
749. Lemery R., Ben-Haim S., Wells G., Ruddy T.D. I-123-Metaiodobenzylguanidine imaging in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac mapping and ablation of autonomic ganglia. *Heart Rhythm*. 2017. 14(1): 128-132.
750. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L., Akar J.G., Badhwar V., Brugada J., Camm J., Chen P.S., Chen S.A., Chung M.K., Nielsen J.C., Curtis A.B., Davies D.W., Day J.D., d'Avila A., de Groot N., Di Biase L., Duytschaever M., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Ellinor P.T., Ernst S., Fenelon G., Gerstenfeld E.P., Haines D.E., Haissaguerre M., Helm R.H., Hylek E., Jackman W.M., Jalife J., Kalman J.M., Kautzner J., Kottkamp H., Kuck K.H., Kumagai K., Lee R., Lewalter T., Lindsay B.D., Macle L., Mansour M., Marchlinski F.E., Michaud G.F., Nakagawa H., Natale A., Nattel S., Okumura K., Packer D., Pokushalov E., Reynolds M.R., Sanders P., Scanavacca M., Schilling R., Tondo C., Tsao H.M., Verma A., Wilber D.J., Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Europace*. 2018. 20(1): 157-208.
751. Romanov A., Minin S., Breault C., Pokushalov E. Visualization and ablation of the autonomic nervous system corresponding to ganglionated plexi guided by D-SPECT (123)I-mIBG imaging in patient with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2017. 106(1): 76-78.
752. Stirrup J., Gregg S., Baavour R., Roth N., Breault C., Agostini D., Ernst S., Underwood S.R. Hybrid solid-state SPECT/CT left atrial innervation imaging for identification of left atrial ganglionated plexi: Technique and validation in patients with atrial fibrillation. *J Nucl Cardiol*. 2019.
753. Stecker E.C., Vickers C., Waltz J., Socoteanu C., John B.T., Mariani R., McAnulty J.H., Gunson K., Jui J., Chugh S.S. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006. 47(6): 1161-1166.
754. Myerburg R.J. Sudden cardiac death: epidemiology, causes, and mechanisms. *Cardiology*. 1987. 74 Suppl 2: 2-9.
755. Tomaselli G.F., Zipes D.P. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res*. 2004. 95(8): 754-763.
756. Завадовский К.В., Саушкин В.В., Панькова А.Н., Лишманов Ю.Б. Методические особенности выполнения, обработки результатов и интерпретации данных радионуклидной равновесной томографии. *Радиология-практика*. 2011. Т. 6. С. 75-83.
757. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Завадовский К.В. Радионуклидная диагностика патологии малого круга кровообращения. *СТТ. Томск*. 2007.
758. Harel F., Finnerty V., Gregoire J., Thibault B., Marcotte F., Ugolini P., Khairy P. Gated blood-pool SPECT versus cardiac magnetic resonance for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction. *J Nucl Cardiol*. 2010. 17(3): 427-434.
759. Zavadovsky K.V., Saushkin V.V., Khlynin M.S., Popov S.V., Lishmanov Y.B. Radionuclide Assessment of Cardiac Function and Dyssynchrony in Children with Idiopathic Ventricular Tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016. 39(11): 1213-1224.
760. Завадовский К.В., Ковалев И.А., Чернышев А.А., Саушкин В.В., Попов С.В., Лишманов Ю.Б. Возможности радионуклидной томографии в оценке механической диссинхронии миокарда и внутрисердечной гемодинамики при желудочковых аритмиях у детей. *Вестник аритмологии*. 2010. Т. 60. № 2. С. 37-42.
761. Hachamovitch R., Rozanski A., Hayes S., Thomson L., Germano G., Friedman J., Cohen I., Berman D. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: Are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006. 13(6): 768-778.
762. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда. *Кардиологический вестник*. 2010. Т. V. № 2 (XVII). С. 76-82.
763. Bello D., Fieno D.S., Kim R.J., Pereles F.S., Passman R., Song G., Kadish A.H., Goldberger J.J. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2005. 45(7): 1104-1108.
764. Morishima I., Sone T., Tsuboi H., Mukawa H., Uesugi M., Morikawa S., Takagi K., Niwa T., Morita Y., Murakami R. Risk stratification of patients with prior myocardial infarction and advanced left ventricular dysfunction by gated myocardial perfusion SPECT imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2008. 15(5): 631-637.
765. van der Burg A.E.B. Impact of Viability, Ischemia, Scar Tissue, and Revascularization on Outcome After Aborted Sudden Death. *Circulation*. 2003. 108(16): 1954-1959.
766. Piccini J.P., Starr A.Z., Horton J.R., Shaw L.K., Lee K.L., Al-Khatib S.M., Iskandrian A.E., O'Connor C.M., Borges-Neto S. Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging and the Risk of Sudden Cardiac Death in Patients With Coronary Disease and Left Ventricular Ejection Fraction >35%. *J Am Coll Cardiol*. 2010. 56(3): 206-214.
767. Мочула А.В., Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015. Т. 160. № 12. С. 845-848.
768. Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016. Т. 97. № 5. С. 289-295.
769. Rijnierse M.T., de Haan S., Harms H.J., Robbers L.F., Wu L., Danad I., Beek A.M., Heymans M.W., van Rossum A.C., Lammertsma A.A., Allaart C.P., Knaapen P. Impaired Hyperemic Myocardial Blood Flow Is Associated With Inducibility of Ventricular Arrhythmia in Ischemic Cardiomyopathy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013. 7(1): 20-30.
770. Uebles C., Hellweger S., Laubender R.P., Becker A., Sohn H.-Y., Lehner S., Haug A., Bartenstein P., Cumming P., Van Kriekinge S.D., Slomka P.J., Hacker M. The amount of dysfunctional but viable myocardium predicts long-term survival in patients with ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013. 29(7): 1645-1653.

771. Ling L.F., Marwick T.H., Flores D.R., Jaber W.A., Brunken R.C., Cerqueira M.D., Hachamovitch R. Identification of Therapeutic Benefit from Revascularization in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction: Inducible Ischemia Versus Hibernating Myocardium. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013. 6(3): 363-372.
772. Beanlands R.S.B., Nichol G., Huszti E., Humen D., Racine N., Freeman M., Gulenchyn K.Y., Garrard L., deKemp R., Guo A., Ruddy T.D., Benard F., Lamy A., Iwanochko R.M. F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging-Assisted Management of Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction and Suspected Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007. 50(20): 2002-2012.
773. Mc Ardle B., Shukla T., Nichol G., deKemp R.A., Bernick J., Guo A., Lim S.P., Davies R.A., Haddad H., Duchesne L., Hendry P., Masters R., Ross H., Freeman M., Gulenchyn K., Racine N., Humen D., Benard F., Ruddy T.D., Chow B.J., Mielniczuk L., DaSilva J.N., Garrard L., Wells G.A., Beanlands R.S., Investigators P.-. Long-Term Follow-Up of Outcomes With F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging-Assisted Management of Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction Secondary to Coronary Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016. 9(9): 9(9).
774. Di Carli M.F., Maddahi J., Rokhsar S., Schelbert H.R., Bianco-Battles D., Brunken R.C., Fromm B. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: Implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1998. 116(6): 997-1004.
775. Mielniczuk L.M., Beanlands R.S. Imaging-Guided Selection of Patients With Ischemic Heart Failure for High-Risk Revascularization Improves Identification of Those With the Highest Clinical Benefit. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2012. 5(2): 262-270.
776. Лишманов Ю.Б., Минин С.М., Ефимова И.Ю., Саушкина Ю.В., Кистенева И.В. Сцинтиграфия миокарда с 123I-метайодбензилгуанидином в оценке симпатической иннервации миокарда левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с фибрилляцией предсердий. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014. Т. 13. № 1. С. 103-109.
777. Tamaki S., Yamada T., Okuyama Y., Morita T., Sanada S., Tsukamoto Y., Masuda M., Okuda K., Iwasaki Y., Yasui T., Hori M., Fukunami M. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(5): 426-435.
778. Brunner-La Rocca H. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2001. 22(13): 1136-1143.
779. Bax J.J., Kraft O., Buxton A.E., Fjeld J.G., Parizek P., Agostini D., Knuuti J., Flotats A., Arrighi J., Muxi A., Alibelli M.J., Banerjee G., Jacobson A.F. 123I-MIBG Scintigraphy to Predict Inducibility of Ventricular Arrhythmias on Cardiac Electrophysiology Testing: A Prospective Multicenter Pilot Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2008. 1(2): 131-140.
780. Verberne H.J., Brewster L.M., Somsen G.A., van Eck-Smit B.L.F. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008. 29(9): 1147-1159.
781. Narula J., Gerson M., Thomas G.S., Cerqueira M.D., Jacobson A.F. 123I-MIBG Imaging for Prediction of Mortality and Potentially Fatal Events in Heart Failure: The ADMIRE-HFX Study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015. 56(7): 1011-1018.
782. Agostini D., Ananthasubramanian K., Chandna H., Friberg L., Hudnut A., Koren M., Miyamoto M.I., Senior R., Shah M., Travin M.I., Dahl J.V., Chen K., Levy W.C., investigators A.-H. Prognostic usefulness of planar (123I)-MIBG scintigraphic images of myocardial sympathetic innervation in congestive heart failure: Follow-Up data from ADMIRE-HF. *J Nucl Cardiol*. 2019.
783. Boogers M.J., Borleffs C.J.W., Henneman M.M., van Bommel R.J., van Ramshorst J., Boersma E., Dibbets-Schneider P., Stokkel M.P., van der Wall E.E., Schalijs M.J., Bax J.J. Cardiac Sympathetic Denervation Assessed With 123-Iodine Metaiodobenzylguanidine Imaging Predicts Ventricular Arrhythmias in Implantable Cardioverter-Defibrillator Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010. 55(24): 2769-2777.
784. Kawai T., Yamada T., Tamaki S., Morita T., Furukawa Y., Iwasaki Y., Kawasaki M., Kikuchi A., Kondo T., Takahashi S., Ishimi M., Hakui H., Ozaki T., Sato Y., Seo M., Sakata Y., Fukunami M. Usefulness of Cardiac Meta-Iodobenzylguanidine Imaging to Identify Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction <35% at Low Risk for Sudden Cardiac Death. *Am J Cardiol*. 2015. 115(11): 1549-1554.
785. Shah A.M., Bourgoun M., Narula J., Jacobson A.F., Solomon S.D. Influence of Ejection Fraction on the Prognostic Value of Sympathetic Innervation Imaging With Iodine-123 MIBG in Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012. 5(11): 1139-1146.
786. Stefanelli A., Treglia G., Giordano A. (123I)-MIBG Scintigraphy as a Powerful Tool to Plan an Implantable Cardioverter Defibrillator and to Assess Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure Patients. *Int J Mol Imaging*. 2012. 2012: 690468.
787. Fallavollita J.A., Heavey B.M., Luisi A.J., Michalek S.M., Baldwa S., Mashtare T.L., Hutson A.D., deKemp R.A., Haka M.S., Sajjad M., Cimato T.R., Curtis A.B., Cain M.E., Cauty J.M. Regional Myocardial Sympathetic Denervation Predicts the Risk of Sudden Cardiac Arrest in Ischemic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014. 63(2): 141-149.
788. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., Denton C.P., Gatzoulis M.A., Krowka M., Williams P.G., Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019. 53(1).
789. He J., Fang W., Lv B., He J.G., Xiong C.M., Liu Z.H., He Z.X. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun*. 2012. 33(5): 459-463.
790. Vogel-Claussen J., Skrok J., Shehata M.L., Singh S., Sibley C.T., Boyce D.M., Lechtzin N., Girgis R.E., Mathai S.C., Goldstein T.A., Zheng J., Lima J.A., Bluemke D.A., Hassoun P.M. Right and left ventricular myocardial perfusion reserves correlate with right ventricular function and pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Radiology*. 2011. 258(1): 119-127.
791. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Валева Э.Г., Рябыкина Г.В., Самойленко Л.Е., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Ишемия миокарда у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2015. Т. 12. № 4. С. 52-56.
792. Gomez A., Bialostozky D., Zajarias A., Santos E., Palomar A., Martinez M.L., Sandoval J. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2001. 38(4): 1137-1142.
793. Ohira H., Beanlands R.S., Davies R.A., Mielniczuk L. The role of nuclear imaging in pulmonary hypertension. *J Nucl Cardiol*. 2015. 22(1): 141-157.
794. Аншелес А.А., Кузнецова Э.Г., Мартынюк Т.В., Сергиенко В.Б. Изучение особенностей симпатической активности и перфузии миокарда левого и правого желудочков по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов с идиопатической легочной гипертензией. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018. Т. 99. № 5. С. 244-252.
795. Maedera M.T., Stöcklib M., Zellweger M.J. Myocardial perfusion SPECT features of severe pulmonary artery hypertension. *Kardiologische Medizin*. 2007. 10: 113-114.
796. Gibbons Kroeker C.A., Adeeb S., Shrive N.G., Tyberg J.V. Compression induced by RV pressure overload decreases regional coronary blood flow in anesthetized dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006. 290(6): H2432-2438.
797. Oikawa M., Kagaya Y., Otani H., Sakuma M., Demachi J., Suzuki J., Takahashi T., Nawata J., Ido T., Watanabe J., Shirato K. Increased [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol*. 2005. 45(11): 1849-1855.
798. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmueller P., Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017. 26(143).
799. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015. № 4. С. 21-25.
800. Meng J.J., Zhang L.J., Wang Q., Fang W., Dai H.J., Yan J., Wang T., Yao Z.M., He J., Li M., Mi H.Z., Jiao J., Zheng Y.M. [A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2013. 36(3): 177-181.

801. Ройтберг Г.Е., Струтинский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Глава 14: Тромбоэмболия легочной артерии и острое легочное сердце. М. Издательство Бином, 2003.
802. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galie N., Pruszczyk P., Bengel F., Brady A.J., Ferreira D., Janssens U., Klepetko W., Mayer E., Remy-Jardin M., Bassand J.P. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008. 29(18): 2276-2315.
803. Mila M., Bechini J., Vazquez A., Vallejos V., Tenesa M., Espinal A., Fraile M., Monreal M. Acute pulmonary embolism detection with ventilation/perfusion SPECT combined with full dose CT: What is the best option? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017. 36(3): 139-145.
804. Phillips J.J., Straiton J., Staff R.T. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol*. 2015. 84(7): 1392-1400.
805. Leuschner G., Wenter V., Milger K., Zimmermann G.S., Matthes S., Meinel F.G., Lehner S., Neurohr C., Behr J., Kneidinger N. Suspected pulmonary embolism in patients with pulmonary fibrosis: Discordance between ventilation/perfusion SPECT and CT pulmonary angiography. *Respirology*. 2016. 21(6): 1081-1087.
806. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014. 86(9): 4-23.
807. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив*. 2014. 9: 56-64.
808. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V., Yaici A., Weitzenblum E., Cordier J.F., Chabot F., Dromer C., Pison C., Reynaud-Gaubert M., Haloun A., Laurent M., Hachulla E., Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. 173(9): 1023-1030.
809. Brown L.M., Chen H., Halpern S., Taichman D., McGoan M.D., Farber H.W., Frost A.E., Liou T.G., Turner M., Feldkircher K., Miller D.P., Elliott C.G. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest*. 2011. 140(1): 19-26.
810. Архипова О.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Особенности легочной артериальной гипертензии по данным российского регистра. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014. 4: 44-53.
811. Verrier R.L., Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol*. 2004. 19(1): 2-11.
812. Schrier R.W., Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999. 341(8): 577-585.
813. Koizumi T., Urushihata K., Hanaoka M., Tsushima K., Fujimoto K., Fujii T., Kubo K. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of pulmonary vascular status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2010. 15(8): 1215-1219.
814. Morimitsu T., Miyahara Y., Sinboku H., Ikeda S., Naito T., Nishijima K., Takao M. Iodine-123-metaiodobenzylguanidine myocardial imaging in patients with right ventricular pressure overload. *J Nucl Med*. 1996. 37(8): 1343-1346.
815. Morimitsu T., Miyahara Y., Sonoda K., Kohno S. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial imaging in patients with pulmonary hypertension. *J Int Med Res*. 1997. 25(2): 53-61.
816. Sakamaki F., Satoh T., Nagaya N., Kyotani S., Oya H., Nakanishi N., Kuribayashi S., Ishida Y. Correlation between severity of pulmonary arterial hypertension and 123I-metaiodobenzylguanidine left ventricular imaging. *J Nucl Med*. 2000. 41(7): 1127-1133.
817. Ohshima S., Isobe S., Hayashi D., Abe S., Kato K., Murohara T. Myocardial 123I-MIBG scintigraphy predicts an impairment in myocardial functional reserve during dobutamine stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013. 40(2): 262-270.
818. Rosenkranz S., Lang I.M., Blindt R., Bonderman D., Bruch L., Diller G.P., Felgendreher R., Gerges C., Hohenforst-Schmidt W., Holt S., Jung C., Kindermann I., Kramer T., Kubler W.M., Mitrovic V., Riedel A., Rieth A., Schmeisser A., Wachter R., Weil J., Opitz C.F. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018. 272S: 53-62.
819. Mehra P., Mehta V., Sukhija R., Sinha A.K., Gupta M., Girish M.P., Aronow W.S. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Arch Med Sci*. 2019. 15(1): 262-273.
820. Tamir A., Melloul M., Berant M., Horev G., Lubin E., Blieden L.C., Zeevi B. Lung perfusion scans in patients with congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol*. 1992. 19(2): 383-388.
821. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019. 91(1): 10-31.
822. Kaemmerer H., Apitz C., Brockmeier K., Eicken A., Gorenflo M., Hager A., de Haan F., Huntgeburth M., Kozlik-Feldmann R.G., Miera O., Diller G.P. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018. 272S: 79-88.
823. Cavagna L., Codullo V., Ghio S., Scire C.A., Guzzafame E., Scelsi L., Rossi S., Montecucco C., Caporali R. Undiagnosed connective tissue diseases: High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016. 95(39): e4827.
824. Ahmed S., Palevsky H.I. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a review. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014. 40(1): 103-124.
825. Hachulla E., Carpentier P., Gressin V., Diot E., Allanore Y., Sibilia J., Launay D., Mouthon L., Jegou P., Cabane J., de Groote P., Chabrol A., Lazareth I., Guillevin L., Clerson P., Humbert M., Itiner A.I.R.S.S.I. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009. 48(3): 304-308.
826. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Kolh P., Rutjes A.W.S., Juni P., Windecker S., Bax J.J., Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018. 39(35): 3322-3330.
827. Verschure D.O., van Eck-Smit B.L., Somsen G.A., Knol R.J., Verberne H.J. Cardiac sympathetic activity in chronic heart failure: cardiac (123I)MIBG scintigraphy to improve patient selection for ICD implantation. *Neth Heart J*. 2016. 24(12): 701-708.
828. Safian R.D., Textor S.C. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001. 344(6): 431-442.
829. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R., Bakal C.W., Creager M.A., Halperin J.L., Hiratzka L.F., Murphy W.R., Olin J.W., Puschett J.B., Rosenfield K.A., Sacks D., Stanley J.C., Taylor L.M., Jr., White C.J., White J., White R.A., Antman E.M., Smith S.C., Jr., Adams C.D., Anderson J.L., Faxon D.P., Fuster V., Gibbons R.J., Hunt S.A., Jacobs A.K., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report. *Circulation*. 2006. 113(11): e463-654.

# **Ядерная кардиология**

**А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко**  
под редакцией проф. В.Б. Сергиенко

научное издание

Научный редактор В.Б. Сергиенко  
Технический редактор А.А. Аншелес

Подписано в печать 24.11.2020. Формат 84×108/16.  
Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Объем 65 усл. печ. л. Тираж 300 экз. Заказ №232020.

Издательство ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ  
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии  
ООО «Принт механика»  
125362, Москва, Волоколамское шоссе, д.116, стр. 2





**Алексей Аркадьевич Аншелес**

д.м.н., с.н.с. отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ “НМИЦ кардиологии” МЗ РФ



**Владимир Борисович Сергиенко**

профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики и ПЭТ ФГБУ “НМИЦ кардиологии” МЗ РФ

