

ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ
ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ
ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА
КАК САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ
ПРОЦЕДУРЫ И В СОСТАВЕ
ГИБРИДНЫХ СИСТЕМ

Д. В. Рыжкова, А. Р. Салахова

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Рыжкова Дарья Викторовна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, ул. Аккуратова, д.2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(921)302-18-91.
E-mail: d_ryjkova@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
07.08.15 и принята к печати 12.09.15.*

Резюме

В настоящей статье проанализированы литературные источники, посвященные изучению патологии коронарного кровообращения при сердечно-сосудистых заболеваниях на основании результатов позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) как самостоятельной процедуры и в составе гибридных систем ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ. Приведены сведения об инновациях в области создания алгоритмов реконструкции ПЭТ изображений. Использование совмещенных диагностических систем позволяет в рамках одного исследования изучить анатомию венечных артерий, оценить гемодинамическую значимость коронарного атеросклероза, сократительную функцию сердца, а также структурное состояние сердечной мышцы и клапанов.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ, миокардиальный кровоток, коронарный резерв.

Для цитирования: Рыжкова Д. В., Салахова А. Р. Технические основы и клиническое применение позитронной эмиссионной томографии для оценки перфузии миокарда как самостоятельной процедуры и в составе гибридных систем. Трансляционная медицина. 2015;2(5):113–122.

////////////////////////////////////

TECHNICAL ADVANCES AND CLINICAL APPLICATION OF CARDIAC POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY FOR MYOCARDIAL PERFUSION ASSESSMENT AS A STAND ALONE TECHNIQUE AND HAVING BEEN INTEGRATED IN THE HYBRID IMAGING SYSTEMS

D. V. Ryzhkova, A. R. Salakhova

Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Darya V. Ryzhkova,
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre, 2 Akkuratova street,
St Petersburg, Russia, 197341.
Phone: +7(921)302-18-91.
E-mail: d_ryjkova@mail.ru

*Received 07 August 2015;
accepted 12 September 2015.*

////////////////////////////////////

Abstract

This article summarizes data of the studies of myocardial blood flow and coronary flow reserve measurement in the patients with cardiovascular pathology using positron emission tomography (PET) as stand alone technique and as the part of the hybrid systems: PET/CT and PET/MRI. It was given an information, concerning the innovations in PET imaging reconstruction algorithms. Hybrid imaging systems provides an opportunity for advances imaging combining anatomical, physiological, and functional information.

Key words: Positron emission tomography, PET/CT, PET/MRI, myocardial blood flow, coronary flow reserve.

For citation: Ryzhkova DV, Salakhova AR. Technical advances and clinical application of cardiac positron emission tomography for myocardial perfusion assessment as a stand alone technique and having been integrated in the hybrid imaging systems. Translational Medicine. 2015;2(5):113-122.

Прогресс в области радиохимии и совершенствование аппаратуры для лучевой визуализации привели к появлению целого ряда принципиально новых неинвазивных способов исследования сердечно-сосудистой системы, которые существенно повысили эффективность обследования больных ИБС [1-4]. Особое место занимает позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Метод основан на явлении позитронного излучения, характерного для неустойчивых ядер ультракороткоживущих изотопов (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{82}Rb). С конца 50-х годов прошлого столетия — с момента внедрения ПЭТ в практическую медици-

ну, технология существенно эволюционировала благодаря появлению новых аппаратных систем, программ постпроцессинговой обработки изображений и радиофармацевтических препаратов, а также расширению клинических показаний к назначению этой процедуры. Радиофармацевтические препараты (РФП), используемые при выполнении ПЭТ, являются естественными метаболитами или их аналогами. Включение в их состав радионуклидов не меняет их биохимических свойств, что дает возможность корректно оценивать физиологические и метаболические процессы в кардиомиоцитах.

Радиофармацевтические препараты для оценки миокардиального кровотока

Основными радиофармацевтическими препаратами для оценки миокардиального кровотока являются РФП циклотронного способа получения: ^{15}O -вода, ^{13}N -аммоний, ^{18}F -флурпиридаз и РФП генераторного способа получения: ^{62}Cu пирувальдегид — 2–4N- тиосемикарбазон (^{62}Cu -PTSM) и ^{82}Rb — хлорид. Эти РФП имеют общее свойство аккумуляции в кардиомиоцитах пропорционально миокардиальному кровотоку.

Наиболее хорошо изучена фармакодинамика РФП циклотронного производства: ^{15}O -воды и ^{13}N -аммония. «Метаболическая инертность» ^{15}O -воды является ее основным преимуществом перед другими индикаторами перфузии, мечеными позитронизлучающими радионуклидами [5]. РФП свободно проникает через клеточную мембрану и распределяется в миокарде прямо пропорционально миокардиальному кровотоку. Методика оценки перфузии с меченой водой ранее применялась, по большей части, в экспериментальных и физиологических исследованиях и широко не использовалась в практической медицине. Однако в настоящее время существенно возрос клинический интерес к этому РФП, о чем свидетельствуют публикации последних лет [6–8].

Широко применяется для оценки миокардиального кровотока ^{13}N -аммоний, РФП циклотронного производства, имеющий период полураспада 9,96 минут [9, 10]. Транспорт ^{13}N -аммония в кардиомиоциты осуществляется по двум механизмам: путем пассивной диффузии РФП в виде раствора $^{13}\text{NH}_3$ и при участии K-Na-АТФ-азы в виде $^{13}\text{NH}_4$. Фракция экстракции ^{13}N -аммония в покое при первом прохождении болюса составляет приблизительно 90% [9]. Согласно результатам экспериментальных исследований, при значениях объемного кровотока от 0 до 300 мл/мин/100 г. ткани захват ^{13}N -аммония кардиомиоцитами прямо пропорционален миокардиальному кровотоку. При объемной скорости кровотока более 300 мл/мин/100 г. ткани фракция экстракции ^{13}N -аммония снижается до 35% [11]. ^{13}N -аммоний в кардиомиоцитах вступает в реакцию с глутаминовой кислотой или альфа-кетоглутаратом под действием фермента глутаминсинтазы и аккумулируется в виде соединения ^{13}N -глутамин [12]. У пациентов с длительным стажем курения отмечается высокое накопление РФП в легких. Повышенный захват ^{13}N -аммония гепатоцитами в некоторых случаях осложняет интерпретацию изображения нижней стенки левого желудочка вследствие ее экранирования печенью, особенно у пациентов с гиперстеническим типом конституции [9].

Ультракороткие периоды полураспада изотопов ^{15}O и ^{13}N ограничивают широкое применение ^{15}O -воды и ^{13}N -аммония, т.к. выполнение ПЭТ исследований возможно лишь в центрах, оснащенных циклотроном и радиохимической лабораторией. В связи с этим большое внимание уделяется разработке и внедрению в клиническую практику индикаторов миокардиальной перфузии, меченных изотопом ^{18}F с периодом физического полураспада 109,8 минут и радионуклидами генераторного производства, к которым относятся ^{82}Rb и ^{62}Cu .

Как и другие перфузионные РФП, накопление ^{18}F -флурпиридаза в сердечной мышце пропорционально миокардиальному кровотоку. Механизм его аккумуляции основан на высокой плотности митохондрий в кардиомиоцитах: молекула РФП прочно связывается с белком НАДН дегидрогеназой (комплексом I) митохондриальной цепи транспорта электронов [13]. ^{18}F -флурпиридаз обладает следующими фармакокинетическими характеристиками: коротким пробегом позитрона — 2,4 мм, высокой фракцией экстракции при первом прохождении болюса — более 90%, медленной элиминацией из кардиомиоцитов и низкой фоновой активностью, что, в совокупности, обеспечивают высокое пространственное разрешение при выполнении позитронного эмиссионного сканирования и более точный расчет миокардиального кровотока в абсолютных единицах. В публикациях последних лет сообщается, что на основании экспериментальных и клинических исследований ^{18}F -флурпиридаз признан лучшим РФП для диагностики ИБС с позиций точности и безопасности [14, 15]. Меченый индикатор перфузии пирувальдегид — 2–4N- тиосемикарбазон, меченный ^{62}Cu , представляет собой липофильное соединение меди-62 и имеет ряд существенных недостатков, среди которых наиболее значимыми являются его нелинейная экстракция кардиомиоцитами, которая уменьшается с увеличением скорости миокардиального кровотока и высокий захват РФП печенью, что создает диагностические трудности для интерпретации состояния перфузии в нижней стенке левого желудочка [16–19]. Вышеописанный РФП не нашел широкого клинического применения.

На основе изотопа ^{82}Rb был создан радиофармацевтический препарат ^{82}Rb — хлорид. Ион $^{82}\text{Rb}^+$ является аналогом иона K^+ по своим физико-химическим и биологическим свойствам и используется для оценки миокардиального кровотока. Основным механизмом, обеспечивающим аккумуляцию ^{82}Rb в миокарде, является активный трансмембранный перенос помощью Na/K — АТФ-зависимого насоса. За первое прохождение болюса по коронар-

ным сосудам в кардиомиоциты поступает около 50%-60% ^{82}Rb [20]. Фракция экстракции снижается при увеличении скорости кровотока до 25%-30%, а также в состояниях ишемии и реперфузии миокарда вследствие угнетения активности Na/K — АТФ-зависимого насоса и трансмембранного транспорта [11, 20]. Низкая аккумуляция РФП в печени способствует улучшению качества визуализации нижних и задних отделов миокарда левого желудочка [9]. Помимо преимуществ, ^{82}Rb -хлорид имеет ряд серьезных недостатков, среди которых низкая фракция экстракции кардиомиоцитами (50–60%), что требует введения больших доз РФП, учитывая его короткий период полураспада. Длинный пробег позитрона ухудшает пространственное разрешение [21]. Влияние активности Na/K –АТФ-зависимого насоса на аккумуляцию ^{82}Rb -хлорида в кардиомиоцитах может рассматриваться двояко. С одной стороны, при транзиторной ишемии возникает состояние гипоксии, которая уменьшает активность Na/K –АТФ-азы, при этом снижение миокардиального кровотока в совокупности с низким трансмембранным переносом иона ^{82}Rb позволяет более достоверно выявлять участки ишемии миокарда. С другой стороны, к угнетению Na/K –насоса могут привести другие патологические состояния, не связанные с поражением коронарного русла, среди которых ацидоз, вирусная инфекция, а также прием лекарственных препаратов (бета-блокаторов, сердечных гликозидов), применяющихся для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [22].

Технические достижения в области визуализации миокардиальной перфузии с помощью ПЭТ, ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ

Технологические достижения в аппаратном обеспечении, разработка современных программных пакетов постпроцессинговой обработки данных, а также создание совмещенных систем медицинской визуализации, таких как ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ, способствовали появлению качественно новых возможностей изучения важнейших биологических процессов, лежащих в основе патологических процессов. К инновационным разработкам в области программного обеспечения в первую очередь следует отнести создание итеративных алгоритмов реконструкции изображений, программы «ПЭТ высокого разрешения» (high-definition PET) и «блокировка движения» сердца (cardiac “motion freeze”), а также принципиально новый протокол сбора данных «перечень режимов сканирования» («list mode»).

Итеративные алгоритмы реконструкции изображений обеспечивают получение высококачествен-

ного изображения за счет устранения «полосчатых» артефактов, подавления шума и использования математических преобразований, учитывающих физические особенности процесса создания изображений — характеристики ответа детектора на воздействие фотона, рассеяние и затухание испускаемых объектом гамма-лучей. Технология «блокировка движения» сердца также позволяет улучшить качество томограмм за счет алгоритма реконструкции, в котором реализовано отслеживание амплитуды движения левого желудочка с использованием ЭКГ-синхронизированных изображений. Новое приложение для сбора ПЭТ данных — «перечень режимов сканирования» («list mode») позволяет осуществлять процедуру в динамическом, статическом и ЭКГ-синхронизированном режимах в рамках одного протокола.

Новая технология совмещенного рентгеновского и радиоизотопного исследования — ПЭТ/КТ приобрела большую популярность за последнее десятилетие. Принципиально новые диагностические возможности ПЭТ/КТ нашли широкое применение как в онкологической практике, так и в области визуализации заболеваний сердечно-сосудистой системы. С помощью интегрированного в гибридную систему рентгеновского компьютерного томографа осуществляются расчет кальциевого индекса в коронарных артериях, выполнение неинвазивной коронароангиографии, оценка сократительной функции сердца, а также коррекция на тканевое ослабление фотонной энергии. По сравнению с традиционным способом коррекции на тканевое ослабление с использованием радиоактивных источников, КТ сканирование выполняется за более короткий промежуток времени, а полученное изображение отличается лучшим качеством за счет высокого пространственного разрешения компьютерной томографии. Усовершенствование программных пакетов постпроцессорной обработки для трехмерной реконструкции коронарных артерий с высоким разрешением и данных перфузионной ПЭТ, отражающих функциональное состояние коронарного русла предоставляет клиницисту исчерпывающую информацию о структурном изменении венечных артерий и гемодинамической значимости диагностированных стенозов. Несмотря на достигнутые успехи клинического применения ПЭТ/КТ в кардиологической практике, недостатком этой технологии следует признать не одновременный, а последовательный сбор ПЭТ и КТ данных, что, в ряде случаев, приводит к непреодолимым сложностям при совмещении мультимодальных изображений, а также не позволяет всесторонне изучить структурно-функциональное состояние сердечной мышцы.

Этих недостатков лишена интегрированная система магнитно-резонансной и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ/МРТ). В отличие от КТ, метод МРТ обеспечивает детальной информацией об анатомических особенностях сердца, структурном состоянии и сократительной функции сердечной мышцы, перфузии миокарда и объеме кардиосклероза. В настоящее время МРТ сердца признана золотым стандартом для оценки объемов камер сердца, индекса массы миокарда и глобальной сократительной функции. Очевидная взаимодополняемость визуализирующих технологий МРТ и ПЭТ в детальной оценке структурного повреждения миокарда, определении глобальной и локальной дисфункции левого и правого желудочков, перфузии, метаболизма и пр. биохимических процессов, происходящих в сердечной мышце, имеет не только клиническое значение, но открывает уникальные возможности для фундаментальных научных исследований сердечно-сосудистой системы при различных патологических состояниях. Одновременность сбора МРТ и ПЭТ данных позволяет нивелировать негативные влияния двигательных артефактов и эффекта частичного объема, что способствует получению высококачественного ПЭТ изображения, точной интерпретации результатов перфузионного исследования в свете полученных МРТ данных о структурном повреждении миокарда и повышению точности при расчете количественных показателей миокардиального кровотока.

Основы количественного анализа результатов ПЭТ при расчете миокардиального кровотока

Количественный анализ миокардиального кровотока основан на математическом описании фармакодинамики перфузионных РФП. Известно, что их захват кардиомиоцитами определяется скоростью миокардиального кровотока, изменением концентрации РФП в крови с течением времени и уровнем экстракции перфузионного РФП кардиомиоцитами из тканевого пула крови. ПЭТ исследование, выполненное в динамическом режиме, позволяет определить изменение концентрации РФП в плазме крови с течением времени и его аккумуляцию в кардиомиоцитах. Процент экстракции для каждого РФП получен на основе экспериментальных данных.

Для повышения точности расчета миокардиального кровотока применяется метод многокамерного моделирования, который учитывает все этапы фармакодинамики РФП от момента его выхода из кровеносного русла до конечного метаболического превращения в кардиомиоцитах. По результатам экспериментальных исследований была выявлена

тесная корреляционная связь между значениями миокардиального кровотока, полученными при исследованиях с мечеными микросферами и ПЭТ с ^{13}N -аммонием, ^{82}Rb -хлоридом, ^{15}O -водой и ^{18}F -флурпиридазом [23–26, 13].

Kety с соавторами [27] создал однокамерную модель для характеристики фармакокинетики меченой воды [28–30]. Для оценки скорости транспорта ^{13}N -аммония и ^{82}Rb -хлорида в кардиомиоциты используются двухкамерная или трехкамерная модели [31–34]. Модели включает в себя ряд дифференциальных уравнений, созданных на основе графиков активность/время для ткани миокарда и кровяного пула. Расчет кровотока обеспечивается решением этих уравнений. В процессе расчета требуется коррекция полученных показателей на коэффициенты остаточного объема (partial volume) РФП в полости левого желудочка, эффекта замывания (spillover) и меченых метаболитов РФП. Все вышеперечисленные коэффициенты были получены при выполнении экспериментальных исследований для всех перфузионных РФП. Для более точного вычисления эффекта замывания также необходимо учитывать значение толщины стенок левого желудочка, которая может быть вычислена при эхокардиографии, КТ или МРТ.

Диагностическая эффективность позитронной эмиссионной томографии в оценке функциональной значимости атеросклероза коронарных артерий

Интегральным показателем, характеризующим коронарную гемодинамику на уровне крупных эпикардиальных сосудов и микроциркуляторного русла, является коронарный резерв. Снижение коронарного резерва может наблюдаться как при анатомическом сужении магистральных коронарных артерий, так и при патологии мелких интрамуральных сосудов: их структурных (сосудистое ремоделирование) или функциональных (повышение базального тонуса сосудистой стенки вследствие нейрогуморальных влияний и эндотелиальной дисфункции) изменений.

По данным мета-анализа 9 исследований установлена высокая информативность ПЭТ в оценке функциональной значимости коронарного стеноза — средние взвешенные величины чувствительности, специфичности и диагностической точности метода составили 90%, 89% и 90% соответственно [35]. Представляют интерес результаты исследований по сопоставлению информативности ПЭТ и перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в диагностике ИБС. При сравнении информативности ОФЭКТ

и ПЭТ сердца была установлена более высокая специфичность последней (ПЭТ против ОФЭКТ: 100 % против 66 %, $p=0,00008$) при сопоставимых показателях чувствительности (ПЭТ против ОФЭКТ: 86 % против 81 %, н. д.) [36]. В более поздних исследованиях отмечено повышение специфичности перфузионной ОФЭКТ (ПЭТ против ОФЭКТ: 76 % против 73,5 %, н. д.) за счет выполнения коррекции изображений на тканевое ослабление фотонной энергии и увеличение чувствительности ПЭТ, благодаря расчету количественных показателей кровотока и коронарного резерва, особенно у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла [37].

В литературе широко освещен вопрос влияния тяжести коронарного стеноза на величину миокардиального кровотока. В исследовании Uren N. G. et al. выявлено, что миокардиальный кровоток на фоне пробы с дипиридамолом и коронарный резерв прогрессивно снижаются с увеличением степени стеноза коронарных артерий и коронарный резерв практически отсутствует при степени стеноза более 80 % [38]. Эти данные согласуются с результатами других исследователей [39–42, 4]. При этом исследователями отмечено, что величина миокардиального кровотока в покое не зависит от степени стеноза и не отличается от нормальных значений. Тем не менее, в недавней работе Danad I. с соавторами (2014), в которой в качестве золотого стандарта использовались значения фракционированного резерва кровотока (FFR), отмечено достоверное различие значений миокардиального кровотока в покое и на фоне вазореактивной пробы в бассейнах стенозированных и структурно неизмененных коронарных артерий [43]. Авторами были предложены оптимальные значения миокардиального кровотока на фоне вазореактивной пробы 2,3 мл/мин/г ткани и коронарного резерва 2,5. При этом оказалось, что наиболее точным показателем, определяющим наличие обструктивного поражения коронарной артерии, явилось значение миокардиального кровотока на фоне вазореактивной пробы: чувствительность, специфичность и точность метода, основанных на показателях кровотока и коронарного резерва составили 87 % и 80 %; 85 % и 82 %; 85 % и 81 % соответственно. Этот феномен авторы объясняют влиянием возраста и пола на показатель миокардиального кровотока в покое и, соответственно, на коронарный резерв. В некоторых работах определено влияние именно геометрии атеросклеротической бляшки, а не только степени стеноза коронарной артерии на величину коронарного резерва [39, 44, 45].

В настоящее время признан тот факт, что низкие значения коронарного резерва не подлежат однозначной трактовке, т. к. могут наблюдаться как при обструктивном поражении эпикардиальных коронарных артерий, так и при дисфункции сосудов микроциркуляторного русла. Поэтому существенный вклад в уточняющую диагностику вносят гибридные технологии, в том числе ПЭТ/КТ.

По сути КТ-коронарография как самостоятельная диагностическая процедура позволяет получить полноценную информацию о наличии и гемодинамической значимости «мягких» и кальцинированных атеросклеротических бляшек [46]. Общеизвестным критерием гемодинамической значимости коронарного атеросклероза, которая является показателем к хирургической реваскуляризации, является степень сужения сосуда на 50 % от величины его диаметра. В тоже время известно, что в случае умеренно выраженного сужения коронарных артерий (50 %-70 % по диаметру) встречаются значительные расхождения в «анатомической» и «функциональной» оценках степени тяжести стенозирования [47–49]. Поэтому для данной категории пациентов выбор способа лечения в первую очередь зависит от «функциональной» значимости диагностированного коронарного атеросклероза. Кроме того, на информативность МСКТ-коронарографии влияют артефакты от металлических стентов и больших кальцинированных бляшек, которые создают порой непреодолимые трудности при визуализации просвета коронарных артерий [50]. Именно в вышеупомянутых клинических ситуациях целесообразен расчет количественных показателей коронарной гемодинамики с помощью ПЭТ. Совмещенная технология ПЭТ/КТ также имеет важное значение для дифференциальной диагностики гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий и дисфункции сосудов на уровне микроциркуляторного русла у пациентов с низкими значениями коронарного резерва. Группой Kajander (2010) выполнено сравнение информативности КТ-коронарографии [51], ПЭТ и ПЭТ/КТ в идентификации гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, при этом установлено диагностическое преимущество совмещенной технологии визуализации по показателям специфичности (КТ-коронарография, ПЭТ и ПЭТ/КТ: 87 %, 91 % и 100 %), точности (КТ-коронарография, ПЭТ и ПЭТ/КТ: 90 %, 92 % и 98 %) и положительной прогностической ценности (КТ-коронарография, ПЭТ и ПЭТ/КТ: 81 %, 86 % и 100 %).

В последние годы активно изучается прогностическое значение ПЭТ как самостоятельной

процедуры, так и в составе гибридных технологий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В исследовании Murthy с соавторами [52], включавшем в себя 2783 пациента, установлено повышение риска внезапной смерти в 5,6 раз при значениях коронарного резерва менее 1,5. В других исследованиях доказано прогностически благоприятное течение заболевания при значениях коронарного резерва выше 1,93 [53, 54]. Негативное влияние нарушения коронарной микроциркуляции на прогноз заболевания было отмечено в подгруппах пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом и кальцинозом коронарных артерий [55–57]. Хорошо известно, что величина кальциевого индекса более 400 Ед. ассоциируется с частотой неблагоприятных коронарных событий 3%–11% в течение года (58, 59). Риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти существенно возрастает при увеличении кальциевого индекса свыше 1000 Ед. и наличии стресс-индуцированной ишемии (22% в год) [58].

Недостатком визуализирующей гибридной технологии ПЭТ/КТ следует признать относительно высокую лучевую нагрузку на пациента — 2,7–4,2 мЗв, при выполнении ПЭТ/МРТ лучевая нагрузка снижается на 0,5 мЗв [50]. Как уже упоминалось выше, одним из достоинств МРТ сердца является возможность оценки перфузии миокарда. По данным мета-анализа 37 статей, посвященных информативности перфузионной МРТ сердца и 15 статей, освещающих эффективность ПЭТ, установлены сопоставимые значения чувствительности (ПЭТ против МРТ: 84% против 89%) и специфичности (ПЭТ против МРТ: 81% против 76%) для обеих технологий [60]. Следует отметить преимущество МРТ в идентификации субэндокардиальной гипоперфузии миокарда, благодаря высокому пространственному разрешению метода. Известен тот факт, что расчет миокардиального кровотока может быть осуществлен не только с помощью ПЭТ, но и МРТ. Однако литературные сведения о диагностической эффективности МРТ в оценке коронарной гемодинамики весьма немногочисленны. В исследовании Kurita с соавторами (2009) изучались возможности метода для количественного определения миокардиального кровотока графическим методом Патлака на основании графиков «интенсивность сигнала/время», построенных над полостью (входная функция) и миокардом левого желудочка [61]. Авторами установлена тесная корреляция между значениями коронарного резерва по данным МРТ и интракоронарного доплерографического исследования как для стенозированных, так и для ангиографически неизмененных коронар-

ных артерий. При пороговом значении коронарного резерва менее 2, чувствительность МРТ в диагностике стенозирующего атеросклероза составила 88%, специфичность — 90%, положительная прогностическая ценность 88% и отрицательная прогностическая ценность — 90%. В более поздней работе Kosta M. A. с соавторами (2007) анализ информативности МРТ выполнен на основании сравнения с референтным методом определяющим фракционированный резерв кровотока, величина которого менее 0,75 свидетельствовала о гемодинамической значимости стеноза [62]. В этом исследовании обнаружена низкая специфичность МРТ, так при пороговом значении коронарного резерва по данным МРТ менее 2,04 с чувствительностью 93% и специфичностью лишь 57% констатировали стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Таким образом, реализация возможности одновременного сбора ПЭТ и МРТ данных с помощью гибридной системы в будущем позволит определить наиболее точный метод оценки коронарной гемодинамики при ИБС. Кроме того, сочетанное исследование перфузии миокарда методами ПЭТ и МРТ позволит избежать ложной трактовки результатов вследствие появления артефактов “гиперинтенсивного эндокарда” и “темного ободка” [63].

Заключение

В заключение следует отметить, что до настоящего времени ПЭТ остается «золотым стандартом» в оценке миокардиального кровотока, открывающим новые возможности в изучении патофизиологии коронарного кровообращения. Метод позволяет определить не только пространственное распределение, но и функциональную значимость нарушений внутрисердечной гемодинамики на уровне микроциркуляции. Определение объемного миокардиального кровотока в сочетании с нагрузочными пробами позволяет использовать метод для вычисления глобального и регионального коронарного резерва при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Неинвазивная диагностика нарушений коронарной микроциркуляции также играет важную роль в стратификации риска кардиоваскулярных осложнений.

Прогресс в области радионуклидной визуализации также во многом обусловлен техническими достижениями в разработке современной диагностической аппаратуры — ПЭТ сканеров, совмещенных с компьютерным и магнитно-резонансным томографами. Использование совмещенных диагностических систем позволяет в рамках одного исследования изучить анатомию венечных артерий, оценить степень выраженности коронарного

атеросклероза и его функциональную значимость, выявить нарушения коронарной микроциркуляции и сократительной функции сердца, а также уточнить структурное состояние сердечной мышцы и клапанов.

Значимый вклад в развитие ПЭТ диагностики вносят инновационные технологии в сфере радиофармацевтики. Комплексное использование современного диагностического оборудования и новых радиофармацевтических препаратов открывает широкие перспективы для определения новых клинических показаний в области диагностики, патофизиологии, более точной оценки прогноза заболевания социально значимых заболеваний и определения оптимальной тактики лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Терновой С. К., Веселова Т. Н. Выявление нестабильных бляшек в коронарных артериях с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. REJR. 2014;4(1):7–13. [Ternovoy SK, Veselova TN. MDCT in detection of unstable coronary plaques. REJR. 2014;4(1):7–13. In Russian].
2. Knaapen P, Naan S, Hoekstra OS et al. Cardiac PET-CT: advanced hybrid imaging for the detection of coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2010;18:90–98.
3. 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 (литературный обзор). Артериальная гипертензия. 2006;12(3):200–211. [Ryzhkova DV, Nifontov EM, Tyutin LA. Positron emission tomography application for myocardial blood flow and coronary flow reserve measurement in patients with cardiovascular pathology. *Arterialnaya gipertenziya=Arterial Hypertension*. 2006;12(3):200–211. In Russian].
4. Рыжкова Д. В. Позитронная эмиссионная томография в комплексной диагностике ишемической болезни сердца: дис... докт. мед. наук: 14.01.13. Томск, 2008: 342 с. [Ryzhkova DV. Positron emission tomography in the diagnosis of complex heart disease: dis ... doctor medical sciences: 14.01.13. Tomsk, 2008: 342 pp. In Russian].
5. Lammertsma AA, De Silva R, Araujo LL, Jones T. Measurement of regional myocardial blood flow using C15O2 and positron emission tomography: comparison of tracer models. *Clin Phys Physiol Meets*. 1992;13:1–20.
6. Prior JO, Allenbach G, Valenta I et al. Quantification of myocardial blood flow with 82Rb positron emission tomography: Clinical validation with 15O-water. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1037–1047.
7. Danad I, Uusitalo V, Kero T, Saraste A et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: Cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [(15)O]H2O PET imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1464–1475.
8. Lubberink M, Harms HJ, Halbmeijer R. Low-Dose Quantitative Myocardial Blood Flow Imaging Using 15O-Water and PET Without Attenuation Correction. *J Nucl Med*. 2010;51:575–580.
9. Рыжкова Д. В. Позитронная эмиссионная томография в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы // в кн.: Лишманов Ю. Б., Чернов В. И. (ред.), Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Томск: “SST”, 2010. — С. 122–162.
10. Senneff MT, Geltman EM, Bergmann SR. Noninvasive delineation of the effects of moderate aging on myocardial perfusion. *J Nucl Med*. 1991;32:2037–2042.
11. Beller GA, Bergmann SR. Myocardial perfusion imaging agents: SPECT and PET. *J Nucl Cardiol*. 2004;11:71–86.
12. Hutchins GD. Quantitative evaluation of myocardial blood flow with 13 N-ammonia. *Cardiology*. 1997;88 (1):106–115.
13. Yalamanchili P, Hayes WE, Bozek J. Mechanism of uptake and retention of F-18 BMS-747158–02 in cardiomyocytes: a novel PET myocardial imaging agent. *J Nucl Cardiol*. 2007;14 (6):782–788.
14. Maddahi J, Czernin J, Lazewatsky J. Phase I, First-in-Human Study of BMS747158, a Novel 18F-Labeled Tracer for Myocardial Perfusion PET: Dosimetry, Biodistribution, Safety, and Imaging Characteristics After a Single Injection at Rest. *J Nucl Med*. 2011;52:1490–1498.
15. Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, Czernin J, Taillefer R, Udelson JE et al. Phase II Safety and Clinical Comparison with SPECT Myocardial Perfusion Imaging for Detection of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61 (4):469–477.
16. Herrero P, Hartman IT, Green MA et al. Regional myocardial perfusion assessed with generator-produced copper-62-PTSM and PET. *J Nucl Med*. 1996;37:1294–1300.
17. Qkazawa H, Yonekura Y, Fujibayashi Y et al. Measurement of regional cerebral blood flow with copper-62-PTSM animal three-compartment model. *J Nucl Med*. 1996;37:1089–1093.
18. Herrero P, Markham J, Weinheimer CJ, Anderson CJ, Welch MJ, Green MA, Bergmann SR. Quantification of regional myocardial perfusion with generator-produced Cu62-PTSM and positron emission tomography. *Circulation*. 1993;87:173–183.
19. Wallhaus TR, Lacy J, Whang J, Green MA, Nickles RJ, Stone CK. Human biodistribution and dosimetry of the PET perfusion agent Copper-62-PTSM. *J Nucl Med*. 1998;39:1958–1964.
20. Gould K. L. Coronary artery stenosis and reversing atherosclerosis. *Arnold*, 1999: 689 pp.
21. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial Blood Flow Measurement by PET: Technical Aspects and Clinical Applications. *J Nucl Med*. 2005;45:75–88.
22. Hamilton GW, Narahara KA, Yee H, Ritchie JL, Williams DL, Gould KL. Myocardium imaging with Thallium-201: effect of cardiac drugs on myocardial imaging and absolute tissue distribution. *J Nucl Med*. 1978;19:10–16.
23. Shah A, Schelbert HR, Schwaiger M, Henze E, Hansen H, Selin C, Huang SC. Measurement of regional myocardial blood flow with N-13 ammonia and positron emission tomography in intact dogs. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(1):92–100.
24. Bol A, Melin JA, Vanovershelde JL et al. Direct comparison of [13N]-ammonia and [15O]-water estimates of perfusion with quantification of regional myocardial blood flow by microspheres. *Circulation*. 1993;87(2):512–525.
25. Goldstein RA, Mullani NA, Marani SK, Fisher DJ, Gould KL, O'Brien HA Jr. Myocardial perfusion rubidium-82. II. The effects of metabolic and pharmacologic interventions. *J Nucl Med*. 1986;24(10):907–915.
26. Ahn JY, Lee DS, Lee JS, Kim SK, Cheon GJ, Yeo JS, Shin SA, Chung JK, Lee MC. Quantification of regional myocardial blood flow using dynamic H215O PET and factor analysis. *J Nucl Med*. 2001;42(5):782–787.
27. Kety SS. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev*. 1951;3:1–41.

28. Bergmann SR, Herrero P, Markham J, Weinheimer CJ, Walsh MN. Noninvasive quantitation of myocardial blood flow in human subjects with oxygen-15-labeled water and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(3):639–652.
29. Bergmann SR, Fox KA, Rand AL, McElvany KD, Welch MJ, Markham J, Sobel BE. Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with H₂¹⁵O. *Circulation*. 1984;70(4):724–733.
30. Araujo LI, Lammertsma AA, Rhodes CG, et al. Noninvasive quantification of regional myocardial blood flow in coronary artery disease with oxygen-15-labeled carbon dioxide inhalation and positron emission tomography. *Circulation*. 1991;83(3):875–885.
31. Hutchins GD1, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(5):1032–1042.
32. Choi Y, Huang S-C, Hawkins RA et al. Quantification of myocardial blood flow using ¹³N-ammonia and PET: comparison of tracer models. *J Nucl Med*. 1999;40(6):1045–1055.
33. Бокерия Л. А., Асланиди И. П., Шурупова И. В. Оценка миокардиальной перфузии // в кн.: Бокерия Л. А., Асланиди И. П., Шурупова И. В. (ред.), Позитронно-эмиссионная томография в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. — М.: изд. “НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН”, 2010. — С. 69–115.
34. Herrero P1, Markham J, Shelton ME, Weinheimer CJ, Bergmann SR. Noninvasive quantification of regional myocardial perfusion with rubidium-82 and positron emission tomography: exploration of a mathematical model. *Circulation*. 1990;82(4):1377–1386.
35. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary disease. *Circulation*. 2007;115:1464–1480.
36. Bateman TM, Heller GV, McGhie AL et al. 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.
37. Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK et al. 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;61:469–477.
38. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between Myocardial Blood Flow and the Severity of Coronary-Artery Stenosis. *Eng J Med*. 1994;330(25):1782–1788
39. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation*. 1987;75:723–732.
40. Ryzhkova DV, Mostova MI, Zverev OG et al. Use of positron emission tomography and [¹³N]-ammonia to estimate the relationship between regional myocardial blood flow and coronary artery stenosis severity in patients with coronary heart disease. *Eur Radiology*. 2005;15 (Suppl. 1):402.
41. Demer LL, Gould KL, Goldstein RA et al. Assessment of coronary artery disease severity by positron emission tomography: comparison with quantitative arteriography in 193 patients. *Circulation*. 1989;79(4):825–835.
42. Gould KL. Functional measures of coronary stenosis severity at cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:198–199.
43. Danad I, Uusitalo V, Kero T et al. Quantitative Assessment of Myocardial Perfusion in the Detection of Significant Coronary Artery Disease. Cutoff Values and Diagnostic Accuracy of Quantitative [¹⁵O]H₂O PET Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(14):1464–1475.
44. Gould KL, Kelley KO, Bolson EL. Experimental validation of quantitative coronary arteriography for determining pressure-flow characteristics of coronary stenosis. *Circulation*. 1982;66:930–937.
45. Kirkeeide R. L., Gould K. L., Parsel L. Assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:103–113.
46. Синицын В. Е. Мультиспиральная и электронно-лучевая томография сердца // в кн.: Шляхто Е. В. (ред.), Кардиология. — Москва: “ГЕОТАР-Медиа”, 2015. — С. 139–148.
47. Fischer JJ, Samady H, Pherson JA et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol*. 2002;90:205–210.
48. Heller LA, Gates C, Popma J et al. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with 201Tl imaging and coronary angiography. FACTS study group. *Circulation*. 1997;96(2):484–490.
49. Okayama H, Sumimoto T, Hiasa G et al. Assessment of intermediate stenosis in the left anterior descending coronary artery with contrast-enhanced transthoracic Doppler echocardiography. *Coron Artery Dis*. 2003;14:247–254.
50. Di Carli MF, Murthy VL. Cardiac PET/CT for the evaluation of known or suspected coronary artery disease. *Radiographics*. 2011;31:1239–1254.
51. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(6):603–613.
52. Murthy VL, Naya M, Foster CR et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011;124(20):2215–2224.
53. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med*. 2014;55:248–255.
54. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol*. 2012;19:670–680.
55. Murthy VL, Naya M, Foster CR et al. Coronary vascular dysfunction and prognosis in patients with chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:1025–1034.
56. Naya M, Murthy VL, Foster CR et al. Prognostic interplay of coronary artery calcification and underlying vascular dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2098–2106.
57. Murthy VL, Naya M, Foster CR et al. Association between Coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012;126:1858–1868.
58. Schenker MP, Dorbala S, Hong EC et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation*. 2008;117:1693–1700.
59. Chang S.M., Nabi F., Xu J., et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1872–1882.
60. Jaarsma C., Leiner T., Bekkers S. C., et al.. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1719–1728.

61. Kurita T., Sakuma H., Onishi K., et al. Regional myocardial perfusion reserve determined using myocardial perfusion magnetic resonance imaging showed a direct correlation with coronary flow velocity reserve by Doppler flow wire. *Eur Heart J.* 2009;30:444–452.

62. Costa M.A., Shoemaker S., Futamatsu H., et al. Quantitative magnetic resonance perfusion imaging detects anatomic and physiologic coronary artery disease as measured by coronary angiography and fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:514–522.

63. Adenaw N, Salerno M. PET/MRI: current state of the art and future potential for cardiovascular applications. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:976–989.

Информация об авторах:

Рыжкова Дарья Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ ядерной кардиологии научно-клинического объединения ядерной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ В. А. Алмазова» Минздрава России;

Салахова Альбина Робертовна — младший научный сотрудник НИЛ ядерной кардиологии СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова.

Author information:

Darya V. Ryzhkova, MD, Head of Research Laboratory of Nuclear Cardiology, Research and Clinical Association of Nuclear Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Albina R. Salakhova, Junior Researcher Research Laboratory of Nuclear Cardiology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.