

РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ МИОКАРДА В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИИ ПРИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ НЕЗНАЧИМОМ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

В.Б. Сергиенко, Ф.Н. Чанахчян*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSTICS OF ISCHEMIA IN PATIENTS WITH HEMODYNAMICALLY INSIGNIFICANT CORONARY ATHEROSCLEROSIS

V.B. Sergienko, F.N. Chanakhchian*

National medical research center of cardiology, Moscow, Russia

E-mail: florachanakchhyan@gmail.com

Аннотация

Полученные в ходе крупных клинических исследований данные продемонстрировали, что необструктивное поражение коронарных артерий представляет собой отдельную нозологическую форму, при наличии которой риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений столь же существенен, как при обструктивном поражении коронарных артерий. При этом основной из причин развития данной патологии является нарушение кровотока на уровне коронарной микроциркуляции. В связи с ограниченной способностью инвазивной коронарографии визуализировать и оценивать наличие дисфункции сосудов микроциркуляторного коронарного русла в настоящее время большое внимание уделяется неинвазивным диагностическим визуализирующим пособиям, таким как однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография миокарда, с помощью которых возможно решить данную задачу. В данной статье анализируются роль и преимущества указанных неинвазивных диагностических методов исследования в оценке гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза, что может быть полезно клиницистам при выборе дальнейшей тактики ведения и лечения у пациентов данной популяции с целью минимизации риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: необструктивное поражение коронарных артерий, позитронно-эмиссионная томография миокарда, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда, визуализация миокарда, дисфункция микроциркуляторного русла.

Abstract

New data obtained at large clinical trials indicate that non-obstructive coronary artery disease is a clinical entity which has as significant risk of unfavorable adverse cardiac events as the obstructive coronary artery disease. One of the basic mechanisms in developing this pathology is blood flow impairments at the level of coronary microflow. Since coronary angiography has a limited potential to visualize and to assess dysfunctions in cardiac microcirculatory flow, currently more attention is paid to non-invasive diagnostic imaging tools like single photon emission computed tomography and positron emission tomography which can help in these problems. The present article analyzes the role and advantages of the discussed non-invasive imaging techniques in evaluating hemodynamically insignificant coronary atherosclerosis. Such an approach can help clinicians to minimize risks of complications in cardio-vascular system.

Key words: non-obstructive impairment of coronary arteries, myocardium positron emission tomography, myocardium single photon emission computed tomography, myocardial imaging, microvasculature dysfunction.

Ссылка для цитирования: Сергиенко В.Б., Чанахчян Ф.Н. Роль позитронно-эмиссионной томографии миокарда в диагностике ишемии при гемодинамически незначимом коронарном атеросклерозе. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 98-106.

Гемодинамически незначимая обструкция коронарных артерий является распространенной патологией, выявляемой у 40-60% пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС)

и порядка 30% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [1-3]. Следует отметить, что само определение гемодинамически незначимой обструкции коронарных артерий по данным разных источников несколько отличается. В целом интактными принято считать коронарные артерии в отсутствие какого-либо стеноза в них (т.е. 0%) или при стенозе менее 20%. Необструктивным считают стеноз коронарных артерий от 20 до 50% от просвета сосуда, а стеноз более 50% принято считать гемодинамически значимым [4].

В повседневной клинической практике симптомным пациентам с гемодинамически незначимым поражением коронарных артерий зачастую не проводится дальнейшее обследование ввиду их относительно «безобидного» поражения [5]. Как результат при первичной профилактике с использованием различных шкал среди асимптомных лиц возможна недооценка истинного риска сердечно-сосудистых осложнений в данной популяции, в то время как вторичная профилактика у пациентов с установленным заболеванием сердечно-сосудистой системы может, наоборот, привести к его переоценке [4].

Этиология клинической картины при необструктивном поражении коронарных артерий гетерогенная, при этом длительное время считалось, что прогноз при данном заболевании является относительно благоприятным. Однако в последнее время данная концепция подверглась сомнению, о чем свидетельствуют результаты ряда клинических исследований [1, 5-6]. Так, J. Jaspersen и соавт. было продемонстрировано прогрессирующее увеличение частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов с неизменными (интактными) коронарными артериями, гемодинамически незначимой обструкцией коронарных артерий и обструктивным поражением сосудов коронарного русла соответственно [1]. Указанные данные были подтверждены в исследовании Т.М. Maddox и соавт., в котором было продемонстрировано нарастающее увеличение частоты смерти от всех причин и развития инфаркта миокарда (ИМ) при необструктивной и обструктивной болезни коронарных артерий, соответственно, по степени вовлечения в процесс коронарных сосудов в когорте, преимущественно состоявшей из мужчин-ветеранов, направляемых на плановую инвазивную коронарную ангиографию (иКАГ) [7]. Напротив, по данным Шведского регистра коронарографии и ангиопластики (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry - SCAAR) была продемонстрирована низкая частота смерти от всех причин (0.3-0.4%) в течение 2-летнего наблюдения у пациентов с гемодинамически незна-

чимой обструкцией коронарных артерий и стенокардией напряжения, таким образом, был поднят актуальный вопрос о частоте развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) при гемодинамически незначимом стенозировании коронарных артерий в отдаленной перспективе [2]. В исследовании WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), в которое преимущественно были включены женщины с установленным коронарным синдромом X, т.е. с наличием клинической картины стенокардии напряжения и гемодинамически незначимым поражением коронарных артерий, была показана высокая частота смерти от всех причин (18% в течение 10 лет), а также выполнения повторных иКАГ (19%) среди пациенток с необструктивным стенозом коронарных артерий и стабильной стенокардией напряжения [6]. Следует отметить, что в актуальных на сегодняшний день рекомендациях по ХИБС Европейского общества кардиологов термин «кардиальный синдром X» более не применяется при описании клинической картины стенокардии в отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий. Данный подход обусловлен тем, что среди большинства пациентов выявление поражения сосудов микроциркуляторного русла или макроваскулярной дисфункции нередко ограничено [8].

Как известно, дебют ОКС при обструктивной болезни коронарных артерий предполагает высокий риск смертности. Ранее проводимые исследования, посвященные ОКС при необструктивном поражении коронарных артерий, известном как «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий» - ИМБОКА, имели некоторые ограничения в виде маленького объема выборки или относительно короткого периода наблюдения в рамках данного исследования [9-11].

Одним из ретроспективных исследований с включением большого количества пациентов (> 7 тыс.) с необструктивным поражением коронарных сосудов в сочетании с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ \geq 50%) и клинической картиной стенокардии напряжения, направляемых на иКАГ, стало исследование С.К. Kissel и соавт. Период наблюдения исследования при этом составил порядка 6.5 года. В данном клиническом исследовании проводилось сравнение частоты развития первичной конечной точки (смерть от всех причин) между группами пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий без дебюта ОКС ($n=7478$), с дебютом ОКС ($n=7344$) и обструктивным поражением коронарных артерий ($n=10\ 906$) соответственно. Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с гемодинамически незначи-

мыми стенозами коронарного русла (степень стенозирования просвета сосудов до 50%) риск развития первичной конечной точки (смерть от всех причин) был сопоставим с таковым у пациентов с ИБС (ОР 1.08 [0.99-1.29], $p=0.06$). При этом было продемонстрировано, что предикторами высокого риска смерти от всех причин в данном исследовании являются возраст и наличие минимальных поражений коронарных сосудов. Авторами исследования на основании полученных результатов было сделано заключение, что риск развития НССС у пациентов с незначительными изменениями коронарных сосудов должен быть сопоставим с таковым при обструктивной форме болезни коронарных артерий, что может стать основанием к более агрессивной тактике борьбы с факторами риска развития НССС в вышеуказанной популяции больных. Кроме того, авторы пришли к выводу, что ОКС, развившийся у пациентов в отсутствие значимых коронарных стенозов, на 41% увеличивает риск смерти от всех причин, что также может потребовать более тщательного диагностического обследования, лечения и наблюдения [12].

Общеизвестно, что ангинозный приступ может развиваться при отсутствии значимого поражения эпикардиально расположенных коронарных артерий, что также подтверждается в дальнейшем при проведении иКАГ. В течение последних десятилетий множество исследователей изучали патологические аспекты поражения как эпикардиально расположенных крупных коронарных артерий, так и микроциркуляции коронарного русла, предполагая дисфункцию коронарных сосудов как возможную причину ишемии миокарда [3, 13-14]. Данное состояние сосудистого русла встречается нередко, и в настоящее время для его обозначения предложен термин «ишемия без обструкции коронарных артерий» (ИБОКА) [15]. Так, среди лиц мужского и женского пола с установленной ИБОКА у 60% была выявлена дисфункция (как эндотелийзависимая, так и независимая) сосудов микроциркуляторного русла миокарда [8]. Следует отметить, что дисфункция коронарных артерий сопряжена с высокой частотой распространенности факторов риска заболеваний ССС, таких как возраст, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, менопауза, сахарный диабет.

Наличие диффузного атеросклеротического поражения коронарных сосудов, которое превалирует у пациентов с возможной или установленной ИБС, помимо исходов, обусловленных значимым стенозом эпикардиально расположенных коронарных артерий, увеличивает вероятность и выраженность стресс-индуцированной ишемии, в связи с этим таких пациентов относят к группе высокого

риска развития НССС, включая сердечную смерть. Возможно поэтому в большинстве ранее проведенных исследований целью изучения являлись именно эпикардиально расположенные крупные коронарные артерии, между тем как на сосудах малого диаметра и, в частности, на микроциркуляторном русле внимание было менее акцентировано.

Традиционно диагностика ИБОКА (ишемия без обструкции коронарных артерий) основывается на оценке резерва коронарного кровотока (РКК) как инвазивными (иКАГ), так неинвазивными (однофотонная эмиссионная компьютерная томография — ОЭКТ, позитронно-эмиссионная томография — ПЭТ, магнитно-резонансная томография — МРТ, компьютерная томография коронарных артерий — КТ-КАГ, гибридные пособия визуализации сердца) методами исследования.

Показатель РКК рассчитывается как отношение коронарного кровотока во время максимальной коронарной вазодилатации к абсолютному кровотоку в состоянии покоя [7, 19]. Оценка РКК способствует более точному определению функциональной значимости пограничных стенозов (при стенозе просвета сосудов 50-70%). D. Opherk и соавт. впервые описали снижение РКК у пациентов с клинической картиной стенокардии и отсутствием значимого стенозирования коронарных артерий на коронароангиограммах при проведении иКАГ с использованием в качестве диагностического пособия метода вымывания аргона. В дальнейшем вышеуказанные данные нашли подтверждение в ряде клинических исследований с применением различных диагностических методик, включая интракоронарную доплерографию, термодилуцию коронарного синуса, позитронно-эмиссионную компьютерную томографию [6, 17]. Показатель РКК менее 2 является строгим предиктором высокого риска развития НССС среди пациентов с дисфункцией микроциркуляторного коронарного русла. Следует отметить, что определение данного показателя при выполнении иКАГ сопряжено с риском развития осложнений, особенно при использовании препаратов, вызывающих искусственную гиперемию коронарного русла, что ограничивает широкое внедрение данного метода в повседневную клиническую практику [19-20]. Кроме того, РКК не является специфическим показателем состояния микроциркуляторного русла, поскольку отображает состояние как последнего, так и эпикардиального русла, и его значения могут быть искажены при наличии латентного поражения эпикардиально расположенных крупных коронарных сосудов [20].

На протяжении последних десятилетий важное значение при выявлении коронарного атеро-

Неинвазивные методы исследования, используемые при выявлении коронарного атеросклероза

НМИ	ПР	Выявляемые характеристики АСБ
КТ	50 мкм	Морфология АСБ; толщина ФП; активность макрофагов (при использовании КВ)
МРТ	10-100 мкм	Морфология, структура АСБ; наличие некроза, оценка стеноза коронарного сосуда, неоангиогенеза, кровоизлияния внутри АСБ; активность макрофагов
УЗИ	50 мкм	Морфология АСБ; толщина КИМ; скоростные параметры кровотока; оценка неоангиогенеза (при использовании КВ)
ПЭТ	1-2 мм	Воспаление АСБ; оценка неоангиогенеза; активность макрофагов
ОЭКТ	0.3-1 мм	Воспаление АСБ; апоптоз, аккумуляция ЛП; ангиогенез; протеолиз; тромбогенность

Сокращения: НМИ — неинвазивный метод исследования; ПР — пространственное разрешение; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; ФП — фиброзная покрышка; КИМ — комплекс интима-медиа; ЛП — липопротеиды; АСБ — атеросклеротическая бляшка.

склероза на ранних этапах его развития придается неинвазивным визуализирующим пособиям, с помощью которых зачастую возможны не только визуализация самой атеросклеротической бляшки (АСБ), но и проведение оценки наличия в ней кровоизлияния, активного воспалительного процесса, кальцификации или ремоделирования, что позволяет получить необходимую информацию касательно ее нестабильности. К таковым неинвазивным методам относятся компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковые методы исследования сосудов, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОЭКТ), а также микроволновая радиометрия (табл. 1).

С точки зрения выявления и оценки необструктивного поражения коронарных артерий особый интерес представляют однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) миокарда. Так, с помощью ОЭКТ миокарда у пациентов с малоизмененными коронарными артериями и типичными приступами стенокардии напряжения стало возможным определять зоны преходящей «стресс-индуцированной» ишемии миокарда ЛЖ при нагрузочных пробах (фармакологической или физической) при сравнении с таковой в покое. При этом выявляемые зоны преходящей ишемии по данным ОЭКТ у данной популяции могут свидетельствовать о нарушении перфузии миокарда на уровне микроциркуляции и/или эндотелиальной дисфункции коронарных артерий [21].

В.Б. Сергиенко и соавт. оценивали преходящие нарушения перфузии миокарда у пациентов с гемодинамически незначимым стенозированием коронарных артерий с помощью введения ацетилхолина непосредственно в просвет коронарной артерии

и дальнейшего проведения ОЭКТ миокарда. Авторами данной работы было установлено, что у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла недостаточный РКК, проявляющийся нарушением эндотелийзависимой дилатации коронарных артерий, может стать причиной развития ишемии миокарда [22]. В настоящее время для неинвазивной оценки РКК методом ОЭКТ широко используют сосудорасширяющие лекарственные препараты, такие как дипиридабол, аденозин, натрия аденозинтрифосфат (натрия АТФ), регаденозон и др. При введении сосудорасширяющего агента во время проведения медикаментозной нагрузочной пробы развивается вазодилатация в большинстве сосудистых бассейнов коронарного русла, включая микроциркуляторное русло, таким образом позволяя выявить преходящую ишемию миокарда, обусловленную так называемым синдромом «обкрадывания» [23]. Также было продемонстрировано, что при оценке перфузии миокарда с помощью ряда неинвазивных методов исследования (МРТ, ОЭКТ, ПЭТ) у 25 % пациентов со стенокардией напряжения и отсутствием значимого стенозирования коронарных сосудов на коронароангиограммах при иКАГ отмечается снижение РКК [6, 18, 24].

Таким образом, проведение визуализации перфузии миокарда пациентам с жалобами на боль ангинозного характера может предоставить полезную информацию о наличии у них микроциркулярной дисфункции при выявлении сниженного РКК в отсутствие гемодинамически значимого поражения артерий коронарного русла.

Одним из наиболее современных неинвазивных методов оценки резерва коронарного кровотока, применяемым в клинической практике, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Следует отметить, что ПЭТ присущи неко-

торые технические особенности ОЭКТ. В частности, как при выполнении ОЭКТ с КТ-коррекцией, так при ПЭТ, совмещенной с КТ, применяется коррекция поглощения, что значительно уменьшает частоту ложноположительных результатов, тем самым увеличивается специфичность данного метода исследования. Однако ПЭТ при сравнении с ОЭКТ обладает некоторыми техническими преимуществами (табл. 2). В частности, более высокое пространственное разрешение (~5-7 мм) по сравнению с ОЭКТ (~12-15 мм) позволяет выявить малые дефекты перфузии миокарда, тем самым уменьшая частоту ложноотрицательных результатов. Более того, чувствительность метода ПЭТ еще более возрастает в связи с более быстрой экстракцией радиофармпрепарата (РФП), применяемого при выполнении данного неинвазивного метода исследования, тем самым повышая вероятность определения незначительных изменений перфузии миокарда, которые могут быть не выявлены при выполнении ОЭКТ. Следует также отметить, что более короткий период полураспада различных РФП, применяемых при ПЭТ, сопряжен с более низким уровнем лучевой нагрузки на пациента и позволяет произвести сбор данных как в покое, так и после нагрузочной пробы в рамках одной сессии сканирования. Наконец, временное разрешение в несколько секунд позволяет отслеживать динамический поток РФП между артериальным кровотоком и тканью миокарда, что дает возможность количественно выразить перфузию в $\text{мл}^{-10} \cdot \text{г}^{-10}/\text{ткани}$. Таким образом, ПЭТ не только обеспечивает получение качественных изображений перфузии миокарда, но и предоставляет информацию об абсолютном уровне перфузии и РКК [25].

Указанные данные нашли свое подтверждение также в работах Н.А. Мауала и соавт., которые с помощью ПЭТ/КТ оценивали РКК у пациентов с неструктурным поражением коронарного русла по данным иКАГ, поступивших в стационар с клини-

ческой картиной ангинозного приступа, сопровождающегося изменениями конечной части желудочкового комплекса ишемического характера при регистрации ЭКГ. По итогам проведенного исследования было продемонстрировано, что у 58 % пациентов ($n=7$) с помощью ПЭТ/КТ было выявлено нарушение РКК, а у оставшихся 42 % ($n=5$) показатель РКК был в пределах нормы. На основании полученных данных авторы заключили, что концепция оценки РКК методом ПЭТ/КТ дает основание для диагностики необструктивного поражения коронарного русла у пациентов с клинической картиной стенокардии напряжения при гемодинамически незначимом стенозировании коронарных артерий по результатам иКАГ [26].

В другом исследовании 1470 пациентам (405 мужчин и 813 женщин) с подозрением на ИБС была выполнена ПЭТ миокарда по протоколу «нагрузка-покой» на предмет наличия поражения микроциркуляторного русла с использованием показателя РКК (пороговое значение <2). Пациентов наблюдали в течение 1.3 года. Результаты проведенного исследования показали, что НССС чаще и раньше развивались среди пациентов с диагностированной дисфункцией микроциркуляции коронарного русла, чем без нее, — 6.9 % против 3.2 % среди мужчин, ($p=0.047$) и 5.0 % против 1.6 % среди женщин ($p=0.002$) соответственно. При этом РКК, определяемый методом ПЭТ миокарда, являлся строгим прогностическим фактором риска развития НССС (ОР 0.80 [95 % ДИ, 0.75-0.86], $p<0.0001$) [27].

Общеизвестно, что развитие осложнений ОКС, таких как острый инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, в первую очередь обусловлено в большей степени опасностью трансформации стабильной атеросклеротической бляшки (АСБ) в нестабильную, нежели степенью обструкции коронарных артерий [28]. Следовательно, своевременное выявление атеросклеротического поражения коронарного дерева и определение наличия потен-

Таблица 2

Основные технические характеристики ОЭКТ и ПЭТ

Неинвазивный метод	ОЭКТ	ПЭТ
Распространенность в клинической практике	Широкая	Ограничена
КТ-коррекция	Менее точная	Точная
Пространственное разрешение	12-15 мм	5-7 мм
Протокол	1- или 2-дневный	< 1 ч
Лучевая нагрузка на пациента	~ 10 мЗв	< 10 мЗв
Томограммы	Качественные	Количественные
Совмещение с КТ	Имеется	Имеется

Сокращения: ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, КТ — компьютерная томография, мЗв — миллизиверт.

циально нестабильной АСБ с признаками воспаления и изъязвления позволяют минимизировать частоту развития НССС [29].

В отношении выявления и оценки воспалительных изменений при проведении ПЭТ/КТ миокарда используют ряд РФП, среди которых особого внимания заслуживают меченная ^{15}O -вода, ^{13}N -аммоний, ^{82}Rb -рубидий и пр. Двумя основными РФП, позволяющими проводить оценку выраженности воспалительного процесса и нестабильности АСБ, являются ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ) и ^{18}F -фторид натрия. При использовании в качестве РФП ^{18}F -ФДГ последняя проникает в кардиомиоциты с помощью переносчика глюкозы и подвергается фосфорилированию гексокиназой с образованием ФДГ-6-фосфата, который захватывается тканью с высокой метаболической активностью. Таким образом, ^{18}F -ФДГ применяется для определения очагов воспаления, инфекционного процесса или малигнизации в тканях, органах, сосудах [30]. Практически аналогичный механизм при использовании ^{18}F -ФДГ лежит в основе определения стимуляции метаболически активных макрофагов в АСБ, так как аккумуляция и активация последних в АСБ, что приводит к выработке протеаз, уменьшению количества коллагена в фиброзной покрышке АСБ и увеличению риска ее разрыва [31-33]. Применение другого РФП — ^{18}F -фторида натрия основано на оценке выраженности кальциноза сосудов и наличия нестабильности АСБ. В данном случае механизм определения нестабильности АСБ основывается на повышенной остеогенной активности на ранних стадиях атеросклероза и воспалительного процесса. Образующий при этом микрокальциноз содержит включения гидроксиапатита во внеклеточном матриксе эндотелия сосудов и приводит к нарушению целостности фиброзной покрышки АСБ. РФП, меченный ^{18}F -фторидом натрия, имитирует гидроксильные ионы, включенные в кристаллы гидроксиапатита во внеклеточном матриксе эндотелия сосудов. Вышеописанный процесс еще более прогрессирует при достижении критической массы кристаллов гидроксиапатита, тем самым приводит к разрыву АСБ, визуализирующейся при ПЭТ/КТ [34].

Основной задачей, стоящей перед специалистами при выполнении ПЭТ/КТ, является так называемое смещение при коррекции ослабления. Данная проблема связана с разницей во времени при поглощении: проведение ПЭТ требует свободного дыхательного акта в течение нескольких дыхательных циклов со стороны пациента, между тем как совмещенная с ней КТ — кратковременную задержку дыхания на несколько секунд. С данной целью в клинической практике производится совме-

щение полученных данных в ручном режиме. Согласно результатам ряда исследований, частота некорректного совмещения достаточно высокая, достигает 40 % случаев, что приводит к клинически значимым артефактам в ходе исследования [35]. Следовательно, разработка соответствующих руководств по совмещению полученных при ПЭТ/КТ данных, а также внедрение автоматизированной формы совмещения могут быть полезными в решении данной проблемы.

Количество исследований, в которых проводилось прямое сравнение диагностической точности вышеописанных двух неинвазивных методов исследования перфузии миокарда (ОЭКТ и ПЭТ) в диагностике ИБС, ограничено, тем не менее в имеющихся работах продемонстрирована более высокая точность ПЭТ по сравнению с ОЭКТ. Объединенный анализ 3 исследований, в которых проводилось сравнение ОЭКТ с применением ^{201}Tl хлорида, и ПЭТ с применением ^{13}N -аммония или ^{82}Rb -рубидия, были продемонстрированы высокая чувствительность (81 % против 91 % соответственно) и специфичность (85 % против 93 % соответственно) в пользу ПЭТ [36]. В исследовании Т.М. Vatanen и соавт., включавшем 112 пациентов, специфичность ПЭТ при установлении ИБС составила 93% по сравнению с ОЭКТ с применением в качестве РФП $^{99\text{mTc}}$ -сестамиби) — 73 %, тогда как чувствительность ПЭТ была незначительно выше, чем ОЭКТ (87 % против 82 % соответственно) [37]. У пациентов с ИБС с так называемой сбалансированной ишемией при многососудистом тяжелом поражении коронарных артерий метод ОЭКТ имеет невысокую диагностическую точность. Последнее обусловлено диффузным снижением кровотока в бассейнах всех основных коронарных сосудов и, следовательно, гомогенным распределением РФП по всему миокарду без отчетливых локальных очагов снижения перфузии миокарда [38]. Количественный анализ методом ПЭТ в данной популяции позволяет визуализировать диффузное снижение РКК и установить диагноз, несмотря на отсутствие значимых очаговых дефектов перфузии [39]. Так, в исследовании F. Nuafil и соавт. с вовлечением 292 пациентов была выявлена более высокая диагностическая точность ПЭТ с использованием в качестве РФП ^{82}Rb -рубидия по сравнению с ОЭКТ при определении трехсосудистого поражения артерий коронарного русла [40].

Высокая диагностическая точность ПЭТ/КТ была продемонстрирована также у пациентов с вазоспастической стенокардией (синоним - вариантная стенокардия, стенокардия Принцметала). В работе К. Охуата и соавт. было высказано предположение о том, что спастическая реакция коро-

нарных артерий у пациентов с ИБС с необструктивным поражением коронарных сосудов может быть обусловлена периваскулярным воспалением. При выполнении таким пациентам ПЭТ/КТ с использованием РФП, меченного ^{18}F -ФДГ, авторами было выявлено повышенное накопление РФП в периваскулярном пространстве артерий по сравнению с таковым у пациентов без наличия вазоспастической стенокардии. Авторы работы заключили, что спазм коронарных артерий может быть обусловлен воспалением адвентиции сосудов. Следовательно, применение в качестве метода неинвазивной визуализации ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может быть полезным в оценке активности воспалительного процесса [41].

В настоящее время активно разрабатываются новые РФП в качестве чувствительных маркеров воспаления сосудистой стенки. К таковым относится РФП ^{18}F -Flurpiridaz (^{18}F -BMS747158-02), ингибитор митохондриального комплекса-1. Два исследования третьей фазы по изучению эффективности и безопасности данного РФП уже завершены. Данный РФП обладает более длительным периодом полувыведения, что может положительно повлиять на качество получаемых при сканировании изображений. При этом скорость первого прохождения через ткань миокарда достаточно высокая и не зависит от скорости кровотока, что является значимым параметром при изучении миокардиального кровотока при нагрузке. Кроме того, более быстрое вымывание РФП облегчает определение даже минимальных дефектов перфузии миокарда. ^{18}F -Flurpiridaz продемонстрировал более высокую диагностическую точность оценки перфузии миокарда при многососудистом поражении коронарного русла по сравнению с применяемыми при ОЭКТ РФП ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин и ^{201}Tl -таллий) во второй фазе клинических исследований. В настоящее время проводится клиническое исследование третьей фазы, завершение которого запланировано на 2020 г. (ссылка: [ClinicalTrials.govIdentifier: NCT03354273](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03354273)) [42].

Кроме того, в настоящее время изучается роль нескольких РФП в способности визуализации АСБ, применяемых ранее в области онкологии. У данных РФП отсутствует поглощение со стороны миокардиальной ткани, следовательно, они могут иметь более высокую специфичность в идентификации воспаления и визуализации коронарных сосудов по сравнению с ^{18}F -ФДГ. К таковым РФП относятся: ^{68}Ga -DOTATATE, ^{18}F -фторметилхолин (^{18}F -FMCH), ^{11}C -PK11195 и ^{11}C -холин. В связи с очень коротким периодом полураспада ^{11}C (20 мин) РФП на его основе (^{11}C -PK11195 и ^{11}C -холин) требуют наличия циклотрона непосредственно в отде-

лении, в то время как для РФП на основе ^{18}F и ^{68}Ga таковой необходимости нет.

РФП ^{68}Ga -DOTATATE (^{68}Ga -[1,4,7,10-тетраазициклододекан-N,N',N'',N'''-тетраацетатная кислота]-d-фелитри3-октреотат) обладает высокой аффинностью к соматостатиновым рецепторам 2-го типа, расположенным на поверхности макрофагов, в частности, провоспалительных макрофагов M1 типа. Доклинические исследования продемонстрировали, что субстрат октреотид (DOTATATE) может быть более чувствительным маркером при определении макрофагальной активности в АСБ по сравнению с ^{18}F -ФДГ, что также обусловлено меньшим накоплением РФП в миокардиальной ткани. Недавнее проспективное исследование «VISION» (Vascular Inflammation imaging using Somatostatin receptor positron emission tomography) показало, что повышенное накопление РФП ^{68}Ga -DOTATATE в пораженных коронарных артериях, а также в АСБ сонных артерий в корреляции с данными КТ может выступать прогностическим маркером нестабильности АСБ [47].

Сосудистый захват ^{18}F -фторметилхолина (^{18}F -FMCH) был продемонстрирован впервые в ретроспективном исследовании пациентов со злокачественным новообразованием предстательной железы ($n=5$). В данном исследовании была показана положительная корреляция между активностью захвата РФП и наличием поражения сосудистой стенки [44]. При ретроспективном анализе у 93 пожилых мужчин (возраст 60-80 лет) со злокачественным новообразованием предстательной железы у 95 % было выявлено значимое повышение сосудистого накопления ^{11}C -холина [45]. В настоящее время проводится проспективное исследование третьей фазы «PARISK» (Molecular Imaging of Plaque Vulnerability Using ^{18}F -choline PET-MRI in Carotid Artery Atherosclerosis Patients), в котором изучается роль ПЭТ/МРТ с применением ^{18}F -фторметилхолина у пациентов с наличием атеросклеротического поражения сонных артерий. Завершение исследования запланировано на март 2020 г. [46].

Таким образом, многочисленными исследованиями была продемонстрирована высокая информативность гибридного неинвазивного метода исследования сердца — ПЭТ/КТ в диагностике и оценке выраженности атеросклеротического поражения сосудов коронарного русла. Данный метод позволяет неинвазивно оценить РКК — интегральный показатель, объединяющий в себе состояние гемодинамики как на уровне крупных эпикардиально расположенных коронарных артерий, так и на уровне микроциркуляции коронарного русла, тем самым с высокой диагностической точ-

ностью установить у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий и клиникой стенокардии напряжения наличие микроваскулярной дисфункции независимо от этиологии заболевания. Более того, применение данного неинвазивного диагностического метода обследования может помочь в идентификации другого вида стенокардии, так называемой вазоспастической или вариантной, с учетом активности протекающего воспалительного процесса в коронарных сосудах, присутствующего данному виду патологии. Гибридные визуализирующие пособия, совмещающие в себе ПЭТ и МРТ, позволяют не только снизить лучевую нагрузку по сравнению с ПЭТ/КТ, но также получить исчерпывающую информацию о характеристиках АСБ (кровоизлияние, неоангиогенез, воспаление, ремоделирование), перфузии и сократительной функции миокарда, а также о наличии рубцовой ткани при перенесенном ранее ИМ.

Литература

- Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S.Z., Pedersen F., Galatius S., Madsen J.K. et al. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehr331.
- Johnston N., Schenck-Gustafsson K., Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J.* 2011; 32(11): 1331–1336. doi: 10.1093/eurheartj/ehr009.
- Rahman H., Ryan M., Lumley M., Modi B., McConkey H., Ellis H. et al. Coronary Microvascular Dysfunction Is Associated With Myocardial Ischemia and Abnormal Coronary Perfusion During Exercise. *Circulation.* 2019; 140: 1805–1816. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041595.
- Herscovici R., Sedlak T., Wei J., Pepine C.J., Handberg E., Bairey Merz C.N. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Diseases (INOCA): What is the Risk? *JAMA.* 2018; 7: e008868. doi: 10.1161/JAMA.118.008868.
- Pepine C.J., Ferdinand K.C., Shaw L.J., Light-McGroary K.A., Shah R.U., Gulati M. et al. Committee ACiW: emergence of nonobstructive coronary artery disease: a Woman's problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(17): 1918–1933. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.876.
- Sharaf B., Wood T., Shaw L., Johnson B.D., Kelsey S., Anderson R.D. et al. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's ischemia syndrome evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J.* 2013; 166(1): 134–141. doi: 10.1016/j.ahj.2013.04.002.
- Maddox T.M., Stanislawski M.A., Grunwald G.K., Bradley S.M., Ho P.M., Tsai T.T. et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2014; 312(17): 1754–1763. doi: 10.1001/jama.2014.14681.
- Sara J.D., Widmer R.J., Matsuzawa Y., Lennon R.J., Lerman L.O., Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8: 1445–1453. doi: 10.1016/j.jcin.2015.06.017.
- Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P., Tavella R., Beltrame J.F. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015; 131(10): 861–870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
- Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H.R., Niessner A., Rosano G., Caforio A.L. et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017; 38(3): 143–153. doi: 10.1093/eurheartj/ehw149.
- Gehrie E.R., Reynolds H.R., Chen A.Y., Neelon B.H., Roe M.T., Gibler W.B. et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J.* 2009; 158(4): 688–694. doi: 10.1016/j.ahj.2009.08.004.
- Kissel C.K., Chen G., Southern D.A., Galbraith P.D., Anderson T.J., APPROACH investigators. Impact of clinical presentation and presence of coronary sclerosis on long-term outcome of patients with non-obstructive coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18: 173. doi:10.1186/s12872-018-0908-z.
- Camici P.G., d'Amati G., Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(1): 48–62. doi: 10.1038/nrcardio.2014.160.
- Bugiardini R., Bairey Merz C.N. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA.* 2005; 293(4): 477–84. doi: 10.1001/jama.293.4.477.
- Bairey Merz C.N., Pepine C.J., Walsh M.N., Fleg J.L. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation.* 2017; 135(11): 1075–1092. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534.
- Opher D., Mall G., Zehe H., Schwarz F., Weihe E., Manthey J. et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation.* 1984; 69: 1–7. doi: 10.1161/01.cir.69.1.1.
- Reis S.E., Holubkov R., Conrad Smith A.J., Kelsey S.F., Sharaf B.L., Reichek N. et al. 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: 735–741. doi: 10.1067/mhj.2001.114198.
- Doyle M., Fuisz A., Kortright E., Biederman R.W., Walsh E.G., Martin E.T. et al. The impact of myocardial flow reserve on the detection of coronary artery disease by perfusion imaging methods: an NHLBI WISE study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2003; 5: 475–485. doi: 10.1081/jcmr-120022263.
- Даренский Д.И., Жарова Е.А., Матчин Ю.Г. Инвазивные методы определения функциональной значимости коронарных стенозов пограничной степени выраженности. *Кардиологический вестник.* 2016; 2: 80–90. [Darenskiy D.I., Zharova E.A., Matchin Yu.G. Assessment of functional significance of intermediate coronary stenoses by invasive methods. *Kardiologicheskiy Vestnik.* 2016; 2: 80–90. In Russian].
- Fearon W., De Bruyne B. The Shifting Sands of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circulation.* 2019; 140: 1817–1819. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043952.
- Беленков Ю.Н., Сергиенко В.Б. Роль неинвазивных методов исследования в диагностике атеросклероза. *Кардиология.* 2007; 10: 37–44. [Belenkov Yu.N., Sergienko V.B. The role of noninvasive methods of investigation in diagnosis of atherosclerosis. *Kardiologia.* 2007; 10: 37–44. In Russian].
- Карнов Ю.А., Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е., Самко А.Н., Левцкий И.В., Першуков И.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизменными коронарными артериями. *Кардиология.* 1999; 1: 25–30. [Karnov Yu.A., Sergienko V.B., Samoilenko L.E., Samko A.N., Levtskiy I.V., Pershukov I.V. et al. The role of endothelial dysfunction in development of myocardial ischemia in patients with ischemic heart disease and unchanged or

- minimally changed coronary arteries. *Kardiologia*. 1999; 1: 25–30. In Russian].
23. Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б. и др. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных с микроваскулярной стенокардией. *Кардиология*. 2014; 7: 4–8. [Karpova I.E., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Sergienko V.B. et al. Adenosine Triphosphate Stress ^{99m}Tc -MIBI Single-Photon Emission Computed Tomography in the Diagnosis Myocardial Ischemia in Patients With Microvascular Angina. *Kardiologia*. 2014; 7: 4–8. In Russian].
 24. Samoilenko L.E., Sergienko V.B., Karpov Y.A., Sayutina E.V., Soboleva G.N., Samko A. et al. ^{99m}Tc -MIBI myocardial perfusion imaging: Non-invasive detection of endothelial dysfunction. *J Nucl Cardiol*. 1997; 4. 10.1016/S1071-3581(97)91129-6. abstr.
 25. Knaapen P., de Haan S., Hoekstra O.S., Halbmeijer R., Appelman Y.E., Groothuis J.G. et al. Cardiac PET-CT: advanced hybrid imaging for the detection of coronary artery disease. *Neth Heart J*. 2010; 18 (2): 90–98. doi: 10.1007/bf03091744.
 26. Mayala H.A., Bakari K.H., Mghanga F.P., Zhao Hui W. Clinical significance of PET-CT coronary flow reserve in diagnosis of non-obstructive coronary artery disease. *BMC Res Notes* 2018; 11: 566. doi: 10.1186/s13104-018-3667-0.
 27. Murthy V., Naya M., Taqueti V., Foster C.R., Gaber M., Hainer J. et al. Effects of Sex on Microvascular Dysfunction and Cardiac Outcomes. *Circulation*. 2014; 129: 2518–2527. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
 28. Goel S., Miller A., Agarwal C., Zakin E., Acholonu M., Gidwani U. et al. Imaging Modalities to Identify Inflammation in an Atherosclerotic Plaque. *Radiol. Res. Pract.* 2015; 2015: 410967. doi: 10.1155/2015/410967.
 29. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2004–2013. doi: 10.1056/NEJMr1216063.
 30. Kouijzer I.J., Vos F.J., Janssen M.J., van Dijk A.P., Oyen W.J., Bleeker-Rovers C.P. The value of ^{18}F -FDG PET/CT in diagnosing infectious endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40 (7): 1102–7. doi: 10.1007/s00259-013-2376-0.
 31. Rogers I.S., Nasir K., Figueroa A.L., Cury R.C., Hoffmann U., Vermylen D.A. et al. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010; 3 (4): 388–97. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.01.004.
 32. Shah P.K., Falk E., Badimon J.J., Fernandez-Ortiz A., Mailhac A., Villareal-Levy G. et al. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*. 1995; 92 (6): 1565–9.
 33. Сергиенко В.Б. Современные возможности радионуклидной молекулярной визуализации атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2016; 4: 5–13. [Sergienko V.B. Modern possibilities of radionuclide molecular imaging of atherosclerosis. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2016; 4: 5–13. In Russian].
 34. Oshi N.V., Vesey A.T., Williams M.C., Shah A.S., Calvert P.A., Craighead F.H. et al. ^{18}F -fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: A prospective clinical trial. *Lancet*. 2014; 383: 705–713. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61754-7.
 35. Gould K.L., Pan T., Loghin C., Johnson N.P., Guha A., Sdringola S. Frequent diagnostic errors in cardiac PET/CT due to misregistration of CT attenuation and emission PET images: a definitive analysis of causes, consequences, and corrections. *J Nucl Med*. 2007; 48 (7): 1112–21. doi: 10.2967/jnumed.107.039792
 36. Machac J. Cardiac positron emission tomography imaging. *Semin Nucl Med*. 2005; 35: 17–36. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2004.09.002.
 37. Bateman T.M., Heller G.V., McGhie A.I., Friedman J.D., Case J.A., Bryngelson J.R. 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: 24–33. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.12.004.
 38. Aernoudse W.H., Botman K.J., Pijls N.H. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2003; 5: 67–71. <https://doi.org/10.1080/14628840310003244>.
 39. Parkash R., deKemp R.A., Ruddy T.D., Kitsikis A., Hart R., Beauchesne L. Potential utility of rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11: 440–9. doi: 10.1016/j.nuclcard.2004.04.005.
 40. Hyafil F., Chequer R., Sorbets E., Ducrocq G., Abtan J., Rouzet F. et al. Higher diagnostic performances of ^{82}Rb -PET in comparison to SPECT myocardial perfusion scintigraphy for the detection of patients with three-vessel coronary artery disease. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2018; 10 (1): 55–56. doi: 10.1016/j.acvdsp.2017.11.318.
 41. Ohshima K., Matsumoto Y., Takanami K., Ota H., Nishimiya K., Sugisawa J. et al. Coronary Adventitial and Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Patients With Vasospastic Angina. *JACC*. 2018; 71 (4): 414–425. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.046>.
 42. Hirano M., Werner R.A., Higuchi T. A New Era of Myocardial Perfusion Imaging: ^{18}F PET Tracer. *Ann Nucl Cardiol* 2018; 4 (1): 000–000. doi: 10.17996/anc.18-00056.
 43. Tarkin J.M., Joshi F.R., Evans N.R., Chowdhury M.M., Figg N.L., Shah A.V. et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by ^{68}Ga -DOTATATE PET Compared to [^{18}F] FDG PET Imaging. *JACC*. 2017; 69 (14): 1774–1791. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.060.
 44. Bucerius J., Schmaljohann J., Böhm I., Palmedo H., Gohlke S., Tiemann K. et al. Feasibility of ^{18}F -fluoromethylcholine PET/CT for imaging of vessel wall alterations in humans—first results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35 (4): 815–20. doi: 10.1007/s00259-007-0685-x.
 45. Kato K., Schober O., Ikeda M., Schäfers M., Ishigaki T., Kies P. et al. Evaluation and comparison of ^{11}C -choline uptake and calcification in aortic and common carotid arterial walls with combined PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36 (10): 1622–8. doi: 10.1007/s00259-009-1152-7.
 46. US National Library of Medicine. [Internet]. 2019. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01899014>.