

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. ак. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Шитов Виктор Николаевич

**Комплексная радионуклидная динамическая оценка острого повреждения,
перфузии миокарда и симпатической иннервации левого желудочка
у пациентов с острым инфарктом миокарда**

3.1.25 – Лучевая диагностика, 3.1.20 – Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Д.м.н., профессор Сергиенко Владимир Борисович

д.м.н. Меркулова Ирина Николаевна

Москва, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Диагностические подходы при остром инфаркте миокарда	12
1.2 Радионуклидная визуализация острого повреждения и нарушений перфузии при инфаркте миокарда	14
1.3 Нейротропная радионуклидная визуализация в неотложной кардиологии... 17	17
1.3.1 Влияние ишемии и инфаркта миокарда на вегетативную иннервацию сердца.....	17
1.3.2 Методы оценки состояния симпатической иннервации сердца.....	21
1.3.3 Методы радионуклидной визуализации иннервации миокарда.....	22
1.3.4 Сцинтиграфия с МИБГ как метод оценки функционального состояния симпатических окончаний сердца	24
1.4 Применение показателей вариабельности сердечного ритма для оценки вегетативных влияний на сердце в норме и при инфаркте миокарда.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	39
2.1 Клиническая характеристика пациентов	39
2.2 Холтеровское мониторирование ЭКГ в 12-отведениях	40
2.3 Трансторакальная эхокардиография	42
2.4 Радионуклидные методы исследования.....	43
2.4.1 Сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда с ^{99m} Tc-РУР.....	43
2.4.2 Перфузионная ЭКГ-синхронизированная ОЭКТ миокарда с ^{99m} Tc-МИБИ	44
2.4.3 Нейротропная сцинтиграфия и ОЭКТ с ¹²³ I-МИБГ	45
2.4.4 Методика переноса исходных сцинтиграфических изображений на новую радиологическую платформу	45
2.5 Статистическая обработка материала	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59

3.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациентов	59
3.2 Диагностическая ценность гибридной ОЭКТ/КТ с ^{99m} Tc-РУР в выявлении ОИМ.....	61
3.3 Сопоставление наличия и площади острого повреждения миокарда ЛЖ по данным гибридной ОЭКТ/КТ с ^{99m} Tc-РУР с аналогичными показателями необратимых дефектов перфузии, выявленных при проведении ОЭКТ с ^{99m} Tc-МИБИ, у пациентов с ОИМ на госпитальном этапе наблюдения	63
3.4 Изучение возможностей нейротропной сцинтиграфии с ¹²³ I-МИБГ в визуализации нарушений симпатической активности сердца у больных с ИМ в отдаленном периоде наблюдения	64
3.5 Исследование взаимосвязи нарушений перфузии, сократительной функции миокарда и симпатической активности ЛЖ у больных ОИМ при динамическом наблюдении	66
3.5.1 Показатели сократимости миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ и С-ОЭКТ у исследуемых пациентов на госпитальном этапе.....	66
3.5.2 Сопоставление показателей нарушений сократимости, перфузии и иннервации миокарда ЛЖ у исследуемых пациентов на госпитальном этапе.	67
3.5.3 Оценка показателей сократимости, перфузии и иннервации миокарда у пациентов с ОИМ при динамическом наблюдении.....	71
3.6 Оценка влияния нарушений симпатической иннервации, локализации и размеров очага постинфарктного поражения миокарда на показатели вариабельности и нарушения сердечного ритма.	76
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	81
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

За последние два десятилетия достижения радионуклидной визуализации в кардиологии значительно улучшили качество диагностики и оценки прогноза у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) [1]. Первоначальная роль сцинтиграфии миокарда, сводившаяся к позитивной визуализации с целью обнаружения очагов острого повреждения миокарда у пациентов с сомнительной клинической картиной [2], со временем расширилась до целого спектра специфических методик, позволяющих оценивать индивидуальный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов в раннем и отсроченном периодах ОИМ – прежде всего на основе комплексной оценки площади необратимых дефектов перфузии, динамики нарушений сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также зон денервации миокарда [3]. Точность оценки состояния острого повреждения, перфузии, сократимости и симпатической иннервации миокарда ЛЖ, в том числе при динамическом наблюдении, постоянно увеличивалась благодаря постепенному переходу от планарной визуализации к томографическим протоколам, в том числе гибридным (с совмещением с КТ), а также развитию алгоритмов постпроцессинга томосцинтиграфических изображений на современных станциях программной обработки [4]. В частности, позитивная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пирофосфатом (РУР), исходно выполняемая на гамма-камерах в трех планарных проекциях и имевшая в связи с этим ряд неустраняемых причин ложно-положительных результатов, в настоящее время может быть выполнена в режиме однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ), что позволяет с большой точностью определить локализацию острого повреждения вплоть до сегмента и предположить, какая именно коронарная артерия является инфаркт-связанной [5]. Методика перфузионной сцинтиграфии миокарда (с ^{99m}Tc -МИБИ), уже давно выполняющаяся в томографическом режиме и с ЭКГ-синхронизацией, что

позволяет с высокой воспроизводимостью оценивать объемные параметры и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, в последние годы приобрела дальнейшее развитие в виде технологии коррекции поглощения излучения с помощью КТ-изображений, а также улучшения разрешающей способности методики благодаря новым итеративным алгоритмам реконструкции [6]. Наконец, универсальная нейротропная радионуклидная методика с ^{123}I -МИБГ, применяемая в том числе в кардиологии для оценки не только локализации и размеров зоны поражения симпатической иннервации при ишемии миокарда, но и риска внезапной смерти у пациентов с ХСН, за последние годы претерпела ряд попыток стандартизации, касающейся протокола исследования, как планарного, так и томографического, технического оснащения, в частности, касательно типов коллиматоров, а также количественных параметров оценки регионарных и глобальных нарушений симпатической иннервации сердца [7].

Таким образом, уже зарекомендовавшие себя методики радионуклидной диагностики, но выполненные на современном техническом и методическом уровне, позволяют расширить спектр своего применения, и, в частности, имеют большой потенциал в оценке прогноза возникновения неблагоприятных ССС у пациентов, перенесших ОИМ. В частности, комплексный подход, в том числе при длительном наблюдении, включающий последовательную оценку острого повреждения миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -РУР, стабильных нарушений перфузии и сократимости с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, нарушений симпатической иннервации с ^{123}I -МИБГ, может рассматриваться как отдельная линия диагностического алгоритма, совместно оценивающая связанные друг с другом функциональные и клеточные патофизиологические процессы в миокарде, протекающие в раннем и отсроченном периодах ОИМ. Учитывая, что количество работ, посвященных оценке указанных патофизиологических изменений миокарда, невелико, а их результаты, полученные разными авторами, не всегда согласуются, представляется важным выполнение исследования, посвященного комплексному подходу к диагностическому

алгоритму пациентов с ОИМ, с использованием ряда специфических методик ядерной кардиологии в современном методическом исполнении.

Степень разработанности темы исследования

Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой клинко-патогенетическую категорию, объединяющую состояния, обусловленные острой ишемией миокарда: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) и нестабильную стенокардию [8-10]. Хотя современные методы контроля за развитием ОИМ демонстрируют высокую специфичность, их дальнейшее совершенствование сдерживается присущими им ограничениями, в частности при клиническом полиморфизме (атипичные формы, безболевая ишемия), и включают транзиторность ЭКГ-изменений, интерференцию с фоновой патологией (ГЛЖ, блокады ножек пучка Гиса) и отсроченную диагностическую значимость биомаркеров (тропонины определяются лишь через 3-4 часа от дебюта ишемии) [8, 9]. Таким образом, повышение точности верификации ОИМ и определение факторов, ухудшающих долгосрочный прогноз при этом заболевании, остается одной из ключевых задач современной кардиологии. Актуальной задачей является поиск чувствительных маркеров ишемического повреждения, позволяющих верифицировать ИМ в ультраранние сроки [1, 2]. Такими маркерами могут быть различные радиофармпрепараты, тропные к компонентам некроза ткани миокарда [11]. Оценка локализации, площади и глубины сформировавшегося очагово-рубцового повреждения миокарда, а также признаки наличия жизнеспособной ткани в зоне повреждения, в полной мере возможна при помощи перфузионной сцинтиграфии миокарда, причем выполняемой только в покое [12-14]. Особый интерес представляет изучение нейрогуморальных реакций вегетативной нервной системы, учитывая ее высокую чувствительность к гипоксии по сравнению с кардиомиоцитами [15, 16]. В настоящее время отсутствуют стандартизированные методы оценки дисфункции автономной иннервации сердца при острой ишемии, что открывает перспективы

для дальнейших исследований [17]. Динамическое ведение ИМ требует мультидисциплинарного подхода с акцентом на своевременную реперфузию, профилактику осложнений и индивидуальную реабилитацию. Внедрение современных протоколов улучшает 5-летнюю выживаемость до 85-90% [8, 9]. При этом важно своевременно выявлять признаки, приводящие к ХСН и усугублению прогноза пациентов. Большой интерес в этой связи вызывает изучение возможностей новых электрокардиографических, эхокардиографических и радионуклидных методов исследования с использованием более современных технологий и протоколов их проведения [17].

Таким образом представляется актуальным изучение показателей острого повреждения, перфузии и симпатической иннервации миокарда левого желудочка с использованием радионуклидных методов диагностики у пациентов с острым инфарктом миокарда при длительном наблюдении.

Цель исследования: изучить показатели острого повреждения, перфузии и симпатической иннервации миокарда левого желудочка с использованием радионуклидных методов диагностики у пациентов с острым инфарктом миокарда при длительном наблюдении.

Задачи исследования:

1. Определить диагностическую ценность (чувствительность, специфичность, ПЦОР, ПЦПР) гибридной ОЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -РУР в выявлении ОИМ.
2. Сопоставить наличие и площадь острого повреждения миокарда ЛЖ по данным гибридной ОЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -РУР с аналогичными показателями необратимых дефектов перфузии, выявленных при проведении ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ, у пациентов с ОИМ на госпитальном этапе наблюдения.
3. Изучить возможности нейротропной сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в визуализации нарушений симпатической активности сердца у больных с инфарктом миокарда (ИМ) в отдаленном периоде наблюдения.

4. Исследовать взаимосвязь нарушений перфузии, сократительной функции миокарда и симпатической активности ЛЖ у больных ОИМ на госпитальном этапе наблюдения

5. Исследовать взаимосвязь нарушений перфузии, сократительной функции миокарда и симпатической активности ЛЖ у больных ОИМ при динамическом наблюдении.

6. Изучить вариабельность и нарушения сердечного ритма с помощью 12-канального холтеровского мониторирования ЭКГ и оценить влияние нарушений симпатической иннервации, локализации и размеров очага постинфарктного поражения миокарда на эти показатели.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике дана комплексная оценка особенностей острого повреждения, ишемии и симпатической иннервации миокарда у больных с ОИМ в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения. Впервые проанализированы возможности гибридного томографического радионуклидного исследования с ^{99m}Tc -пирофосфатом в определении точной локализации зоны острого повреждения при ОИМ. Изучена взаимосвязь региональных симпатических нарушений с выраженностью перфузионных изменений, фракцией выброса и параметрами ремоделирования ЛЖ в ближайшем и отдаленном периодах ОИМ. Впервые изучено влияние локализации и размеров зон повреждения, нарушения перфузии и иннервации миокарда на показатели вариабельности и нарушения сердечного ритма.

Практическая значимость

Предлагаемый комплексный подход с использованием радионуклидных методов исследования, включающий оценку острого повреждения миокарда, нарушений его перфузии и симпатической иннервации, выполненный на современном уровне постобработки томосцинтиграфических изображений, может

дать дополнительную информацию о глубине, характере и взаимосвязи различных аспектов поражения миокарда и его иннервации у больных с ОИМ.

Методология и методы исследования

Исследование проведено в отделе РНД и ПЭТ и отделе неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. С целью достижения указанных задач изучались результаты выполненных радионуклидных исследований, оценивающих наличие и тяжесть острого повреждения миокарда, стойких нарушений перфузии и симпатической иннервации миокарда, холтеровского мониторирования, эхокардиографии. Методологическая база исследования соответствует современному уровню кардиологической диагностики. Для статистической обработки использованы релевантные и современные расчетные методы, полностью отвечающие задачам настоящей работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Для объективной диагностики острого повреждения миокарда при инфаркте и оценки риска развития стойких нарушений перфузии, на госпитальном этапе рекомендуется выполнение сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом (^{99m}Tc -РҮР) в режиме ОЭКТ/КТ, поскольку это существенно улучшает точность диагностики по сравнению с традиционным планарным исследованием.
2. С целью визуализации процесса формирования стойких дефектов перфузии, соответствующих постинфарктному кардиосклерозу у пациентов с ОИМ, а также с целью объективного контроля параметров сократимости ЛЖ, рекомендуется проведение на госпитальном этапе сцинтиграфии миокарда в покое с ^{99m}Tc -МИБИ в режиме ОЭКТ/КТ, при этом использование КТ-данных для коррекции поглощения излучения позволяет улучшить качество получаемых изображений. Повторный контроль размера дефекта перфузии и параметров сократимости

миокарда при динамическом наблюдении позволяет оценить эффект медикаментозной терапии и коронарных вмешательств.

3. Выполнение нейротропной сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ у пациентов с ОИМ при динамическом наблюдении позволяет визуализировать зоны ишемической и пери-ишемической денервации миокарда, которые могут быть признаком наличия жизнеспособного, но уязвимого миокарда и иметь прогностическое значение в плане оценки изменения функциональных параметров миокарда, усугубления нарушений ритма сердца и явлений недостаточности кровообращения в отдаленные сроки ОИМ.

Внедрение в практику результатов работы

Полученные результаты внедрены в научную и клиническую практику отдела радионуклидной диагностики (РНД) и ПЭТ и отдела неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

На основании проведенного анализа литературных источников автором были определены цель, задачи и дизайн исследования., интерпретация вышеперечисленных радионуклидных исследований, выполнение трансторакальной ЭхоКГ пациентам с ОИМ, включенным в исследование. На основе анализа историй болезни была создана специализированная база данных с последующей статистической обработкой. Интерпретация данных позволила сформулировать выводы, которые были представлены в виде серии научных публикаций, полного текста диссертации и устных выступлений. Проведена работа по практической реализации результатов исследования.

Степень достоверности и апробация работы

Надежность и достоверность полученных данных обеспечиваются двумя ключевыми факторами: 1) репрезентативностью клинического материала

(достаточная когорта пациентов с ОИМ разной локализации и вариантами течения); 2) применением современных высокоточных радионуклидных методик визуализации с широким спектром радиофармпрепаратов.

Основные материалы работы были доложены и обсуждены на конгрессе EANM (Вена, 2002, Хельсинки, 2004, Стамбул, 2005), Российских кардиологических конгрессах (Санкт-Петербург, 2002, Томск, 2004, Москва, 2006), научно-практической конференции "Актуальные методы лучевой диагностики при сердечно-сосудистых заболеваниях" (Томск, 2002), Первом всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2005), научно-практической конференции «60-летие основания Института терапии – Института Кардиологии – Российского кардиологического научно-производственного комплекса (Москва, 2005).

Апробация диссертации состоялась на научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 07.11.2025 года, номер протокола 135.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 2 печатные работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа имеет традиционную структуру и включает введение, обзор литературы, главы с указанием материала и методов исследования, глав с результатами исследования, их обсуждения, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Диссертация содержит 132 страницы печатного текста, в том числе 16 рисунков и 17 таблиц. Библиографический список состоит из 203 источников, в том числе 19 отечественных и 184 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Диагностические подходы при остром инфаркте миокарда

Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой клинко-патогенетическую категорию, объединяющую состояния, обусловленные острой ишемией миокарда: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) и нестабильную стенокардию [8, 9].

Классическая клиническая картина ИМ была описана В.П. Образцовым и Н.Д. Стражеско (1909 г.) и сохраняет свою значимость в современной практике. Электрокардиографическая диагностика базируется на теории W. Wilson, согласно которой формирование зубца Q свидетельствует о трансмуральном некрозе. Однако в ранней фазе ИМ регистрируются лишь признаки ишемии (депрессия ST, инверсия T) и повреждения (элевация ST).

Согласно современным критериям (Четвертое универсальное определение ИМ, ESC, 2018), для диагностики острого инфаркта миокарда (типов 1, 2 и 3) необходимо сочетание двух ключевых компонентов: 1) биохимических признаков острого повреждения кардиомиоцитов и 2) клинических свидетельств острой ишемии. Биохимическим маркером повреждения является характерная динамика сердечного тропонина (подъем и/или спад с превышением 99-го перцентиля). В качестве подтверждения ишемии принимается наличие одного из признаков: типичной симптоматики, новых изменений на ЭКГ (ишемических или в виде зубца Q), свежих данных визуализации о потере жизнеспособного миокарда или локальной дисфункции, а также прямая визуализация интракоронарного тромба. (неприменимо для ИМ 2 и 3 типов) [10].

Мониторинг течения ОИМ в острый период (2–72 часа) включает анализ динамики ЭКГ (контроль регресса элевации ST, выявление аритмий), биомаркеров (тропонины, КФК-МВ каждые 6–8 часов), данных ЭхоКГ (оценка ФВ ЛЖ, зон гипокинеза, асинергии, признаков ишемической дилатации ЛЖ).

Несмотря на высокую специфичность, существующие методы имеют ряд недостатков, в частности при клиническом полиморфизме (атипичные формы, безболевая ишемия), и включают транзиторность ЭКГ-изменений, интерференцию с фоновой патологией (ГЛЖ, блокады ножек пучка Гиса) и отсроченную диагностическую значимость биомаркеров (тропонины детектируются лишь через 3-4 часа от дебюта ишемии) [8, 9].

Повышение точности верификации ОИМ и определение факторов, ухудшающих долгосрочный прогноз при этом заболевании, остается одной из ключевых задач современной кардиологии. Актуальной задачей является поиск чувствительных маркеров ишемического повреждения, позволяющих верифицировать ИМ в наиболее ранние сроки [1, 2]. Такими маркерами могут быть различные радиофармпрепараты, тропные к компонентам некроза ткани миокарда [11]. Оценка локализации, площади и глубины сформировавшегося очагово-рубцового повреждения миокарда, а также признаки наличия жизнеспособной ткани в зоне повреждения, в полной мере возможна при помощи перфузионной сцинтиграфии миокарда, причем выполняемой только в покое [12-14].

Особый интерес представляет изучение нейрогуморальных реакций вегетативной нервной системы, учитывая ее высокую чувствительность к гипоксии по сравнению с кардиомиоцитами [15, 16]. В настоящее время отсутствуют стандартизированные методы оценки дисфункции автономной иннервации сердца при острой ишемии, что открывает перспективы для дальнейших исследований [17].

Динамическое ведение ИМ требует мультидисциплинарного подхода с акцентом на своевременную реперфузию, профилактику осложнений и индивидуальную реабилитацию. Внедрение современных терапевтических стандартов улучшает 5-летнюю выживаемость до 85-90% [8, 9]. При этом важно своевременно выявлять признаки, приводящие к ХСН и усугублению прогноза пациентов. Большой интерес в этой связи вызывает изучение возможностей новых электрокардиографических, эхокардиографических и радионуклидных методов

исследования с использованием более современных технологий и протоколов их проведения [17].

1.2 Радионуклидная визуализация острого повреждения и нарушений перфузии при инфаркте миокарда

Разработка радиофармпрепаратов (РФП), избирательно накапливающихся в зоне инфаркта, была продиктована необходимостью повысить надежность диагностики острого инфаркта миокарда (ОИМ). Метод был особенно востребован в неочевидных случаях: при стертой симптоматике, сомнительных результатах анализов на ферменты и ЭКГ, а также при повторных и рецидивирующих инфарктах. Эволюция этих РФП началась в 1960-х годах с соединений, меченных ^{203}Hg -, ^{67}Ga -, ^{111}In , в том числе антитела к миозину, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрацилин и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкогептонат.

Несмотря на появление ранних аналогов, именно $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфат (РҮР) сохранил лидирующие позиции и нашел самое широкое применение в современной клинической практике. В настоящее время наиболее широкое клиническое применение для этой цели сохраняет $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфат (РҮР), доказавший свою эффективность многолетней практикой. Его механизм действия основан на тропности к соединениям кальция, накапливающимся в некротизированных кардиомиоцитах [18-31]. Морфологическим субстратом периферической зоны инфаркта служат разрушенные миофибриллы и митохондрии, в которых происходит активное отложение кальция. Образующиеся депозиты имеют гетерогенную структуру, сочетая аморфные кальцификаты с кристаллами гидроксиапатита. Отмечается, что размер кристаллов коррелирует с типом органеллы: в митохондриях они крупнее, чем в миофибриллах [32, 33]. Ключевым свойством пирофосфата ($\text{P}_2\text{O}_5^{2-}$), образующегося при гидролизе АТФ, является его способность прочно связываться с кристаллами гидроксиапатита. Это соединение присутствует не только в костной ткани, но и в зоне необратимого

повреждения кардиомиоцитов. Такое взаимодействие обусловлено высоким электростатическим сродством отрицательно заряженных молекул пирофосфата к положительным ионам кальция (Ca^{2+}). Таким образом, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфат селективно накапливается в некротизированной ткани миокарда и в области клеток с повышенной проницаемостью мембран [34].

Накопление РФП в инфарктной зоне начинается спустя 12–24 ч, пик приходится на 2-е сутки. Благодаря высокому захвату препарата метод способен выявлять даже небольшие очаги (массой от 1% массы ЛЖ), что превышает его стандартное пространственное разрешение. Обязательным условием для доставки РФП является сохранение не менее 10–40% остаточного кровотока в пораженной области.

Клинически метод наиболее востребован для диагностики ОИМ в сложных случаях:

- при атипичном ОКС и сомнительных лабораторных данных
- при наличии фоновых изменений на ЭКГ, маскирующих признаки острого повреждения

- для диагностики повторных инфарктов, рецидивов ИМ с расширением зоны некроза, а также инфарктов 4-го и 5-го типов (ассоциированных с ЧКВ и АКШ), так как препарат накапливается только в свежих очагах повреждения [30, 35-38].

Для повышения диагностической точности, особенно при оценке результатов тромболитической терапии и динамического наблюдения, применяется двухизотопное исследование с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом и перфузионным агентом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ или ^{201}Tl) [36, 38-42].

Следует подчеркнуть, что в большинстве типичных случаев диагноз ОИМ надежно устанавливается на основании клинико-лабораторных данных, ЭКГ и ЭхоКГ, что делает применение радионуклидных методов избыточным в ущерб времени начала лечения. Однако при неоднозначной клинико-инструментальной картине сцинтиграфия становится незаменимым инструментом верификации диагноза [8, 9].

Визуализация фундаментальных клеточных процессов — апоптоза, ангиогенеза и репарации миокарда — представляет собой одно из самых перспективных направлений кардиологической молекулярной визуализации. Среди них особое место занимает апоптоз, являющийся центральным звеном в динамике атеросклероза, ишемии, реперфузионного повреждения, ХСН и отторжения трансплантата. Для его визуализации используется ^{99m}Tc -аннексин V, связывающийся с фосфатидилсеринем на поверхности апоптотических клеток [43]. Препарат накапливается в нестабильных атеросклеротических бляшках, в том числе у пациентов с транзиторными ишемическими атаками [44].

Перспективным направлением ПЭТ-диагностики является оценка репаративных процессов после ИМ. Мишенью служит интегрин $\alpha\text{V}\beta_3$, рецептор, экспрессия которого резко возрастает на эндотелиальных клетках в процессе неоваскуляризации. Результаты ПЭТ-визуализации с лигандом ^{18}F -галакто-цикло-(RGDfK) продемонстрировали значительное усиление активности ангиогенеза уже через неделю после перенесенного инфаркта [45]. Более того, степень накопления этого РФП коррелирует с благоприятным ремоделированием левого желудочка в отдаленном периоде (12 недель), что позволяет рассматривать данный показатель в качестве прогностического маркера. В связи со сложностью синтеза фтор-18-меченых аналогов, активно разрабатываются РФП на основе галлия-68 (^{68}Ga), получаемого из генератора. Препараты ^{68}Ga -NODAGA-RGD и ^{68}Ga -TRAP(RGD)₃ демонстрируют селективное накопление в зонах повреждения миокарда через неделю после ОИМ, что соответствует активным процессам репарации и неоангиогенеза [46]. Эти методы открывают путь к персонализированной оценке восстановительного потенциала миокарда и прогнозированию исходов.

1.3 Нейротропная радионуклидная визуализация в неотложной кардиологии

1.3.1 Влияние ишемии и инфаркта миокарда на вегетативную иннервацию сердца

Изменения сердечных рефлексов под воздействием ишемии

Известно, что ишемия и инфаркт миокарда, а также реперфузия мышцы сердца могут быть триггерами сердечных рефлексов [47-49]. Например, острая ишемия или инфаркт миокарда нижнезадней локализации часто приводят к брадикардии и артериальной гипотонии, в то время как ишемия передней стенки левого желудочка более часто вызывает тахикардию и повышение артериального давления [50, 51]. Большая плотность рецепторов афферентных волокон n. vagus в задне-нижней стенке левого желудочка предрасполагает к активизации вазодепрессорного и кардиоингибиторного рефлексов в ответ на ишемию в этой области а также в ответ на введение в огибающую артерию никотина или его локальную аппликацию [52]. Выделение простагландинов во время ишемии и реперфузии миокарда стимулирует хеморецепторы (но не механорецепторы) афферентных нервов в желудочках, что может быть причиной рефлекторного ингибирования активности симпатических нервов, которое возникает при активации чувствительных окончаний блуждающего нерва в миокарде [51].

Денервация миокарда вследствие ишемии или инфаркта

Помимо стимуляции механо- и хеморецепторов нервных окончаний ишемия и инфаркт миокарда могут нарушать передачу нервных импульсов по афферентным путям. Дисфункция аксонов может возникать вследствие того, что нервные волокна проходят в ишемизированном миокарде. При этом миокард, расположенный апикальные области ишемии и не вовлеченный в патологический процесс, может лишаться нормальной иннервации вследствие того, что нервные волокна, расположенные там, проходят через базальные ишемизированные участки

миокарда. Таким образом, повреждение миокарда, как функциональное преходящее, так и анатомическое необратимое может нарушать анатомические пути передачи нервных импульсов. Сочетание ишемического повреждения и изменений в иннервации миокарда могут приводить к возникновению нарушений ритма сердца.

Показано, что ишемия или инфаркт миокарда, приводящие к прерыванию передачи импульсов по афферентным путям, сопровождаются изменениями сердечных рефлексов уже через короткое время после окклюзии коронарной артерии [53, 54]. Через несколько минут после возникновения трансмуральной ишемии прекращаются или ослабляют симпатические рефлексы с эпикарда ишемизированной области и участков, расположенных ближе к верхушке сердца. Это происходит при уменьшении миокардиального кровотока до 40% и менее от контрольных значений. В противоположность этому нетрансмуральная ишемия не нарушает эпикардиальный симпатический рефлекс, но снижает вагусный вазодепрессорный ответ, что соответствует описанным выше особенностям распределения различных нервных волокон в миокарде. Пятнадцатиминутная окклюзия коронарной артерии с последующей реперфузией приводит к преходящему ослаблению вагусных рефлексов. Такое быстрое нарушение рефлексов при ишемии миокарда и их восстановление после реперфузии свидетельствует о наличии в этом случае начальных изменений функционального характера.

Трансмуральная ишемия или инфаркт миокарда также повреждают эфферентные симпатические и парасимпатические волокна, вероятно вследствие нарушения передачи импульсов по аксонам в зоне ишемии или инфаркта, что вызывает эфферентную симпатическую и парасимпатическую денервацию в областях, не затронутых ишемией, обычно располагающихся ближе к верхушке [55-57]. Миокард в зоне ишемии также может подвергаться денервации [58]. Субэндокардиальный инфаркт повреждает вагусную, но не симпатическую иннервацию [59], что обусловлено анатомически. В субэпикардиальном слое,

прилежащем к зоне инфаркта, отмечается преходящее снижение реакции на стимуляцию симпатического нерва, вероятно, вследствие влияния веществ, выделяющихся в соседних участках миокарда, подвергшихся ишемии и некрозу [60]. Гетерогенное нарушение функции эфферентных симпатических окончаний в интактных верхушечных сегментах возникает через 5-20 минут после окклюзии коронарной артерии и прогрессирует в дальнейшем вплоть до полной денервации [55].

Эфферентная парасимпатическая денервация развивается при ишемии примерно в те же сроки, что и симпатическая [55]. Однако активность холинацетилтрансферазы (фермента синтеза ацетилхолина) значимо не снижается в течение многих часов после перевязки коронарной артерии [61]. Эти данные указывают на то, что в ранние сроки ишемии преобладает денервация вследствие функциональных изменений активности нервных волокон, а заметное снижение концентрации нейромедиаторов и ферментов в миокарде, возникающее позже, происходит вследствие структурного повреждения ткани при развитии инфаркта миокарда.

Реакции сердца на ишемию и инфаркт зависят также от предшествующего состояния миокарда. Например, после четырех пятиминутных эпизодов окклюзии и реперфузии коронарной артерии резко уменьшается размер инфаркта миокарда, обычно возникающего при последующей 40-минутной перевязке артерии, по сравнению с миокардом, не подвергавшимся предварительным эпизодам ишемии [62]. Предварительная ишемия без увеличения коллатерального кровотока в зоне поражения сохраняет также эфферентные симпатические реакции, как правило, в течение первого часа, а парасимпатические – в течение как минимум трех часов после окклюзии коронарной артерии [63]. Понимание этих механизмов может помочь в изучении процессов, лежащих в основе повышения устойчивости миокарда к ишемии и развитию связанных с ней аритмий.

Начальные нарушения симпатической и парасимпатической иннервации при возникновении острой ишемии миокарда, как указывалось выше, являются,

вероятно, следствием функциональных, а не структурных изменений. Поскольку реакции денервированного миокарда на инфузию норадреналина не меняются, постсинаптические механизмы клеток-мишеней при этом не нарушены [56, 64]. Нарушения функции пресинаптических нервных окончаний может происходить как вследствие ишемических изменений самих нервных волокон, так и вследствие того, что вегетативные нервы проходят в ишемизированном миокарде, где значение рН может снижаться до 6.8 и менее, уровень внеклеточного калия может превысить 12 ммоль/л [65], а значение pO_2 снизиться до < 50 мм рт. ст. Также известно, что аденозин и другие агенты, выделяющиеся в зоне ишемии, могут повреждать нервные волокна.

Денервационная сверхчувствительность миокарда

Ткань, лишенная симпатической иннервации, характеризуется чрезмерной реакцией на воздействие адреномиметиков по закону Кенона-Розенблюта. Данный феномен получил название денервационной сверхчувствительности [66]. Она возникает в апикальных денервированных регионах левого желудочка и проявляется в чрезмерном дозозависимом укорочении периода рефрактерности при инфузии норадреналина или изопротеренола [67, 68].

Механизм, лежащий в основе данного типа сверхчувствительности, является, вероятнее всего, постсинаптическим, и обусловлен повышением сродства бета-адренорецепторов к адреномиметикам, при этом плотность бета-адренорецепторов в денервированных апикальных зонах миокарда не меняется по сравнению с его нормальными базальными участками [67, 68].

В эксперименте на собаках показано, что денервационная сверхчувствительность возникает и в участках миокарда с частично сохраненной симпатической иннервацией [67, 69], вызывая негетерогенность вегетативных и электрофизиологических изменений, что предрасполагает к возникновению желудочковых аритмий [57, 69]. Бета-адреноблокаторы (в частности, пропранолол) уменьшают вероятность внезапной сердечной смерти после инфаркта миокарда

[70] частично за счет уменьшения влияния денервационной сверхчувствительности на дисперсию рефрактерности, изменения проводимости или другие электрофизиологические свойства миокарда.

Региональные нарушения симпатической иннервации и сверхчувствительность, модулируя воздействие лекарств, могут усиливать их влияние на гетерогенность миокарда. Такие изменения могут быть одним из механизмов проаритмического действия лекарственных препаратов [71].

1.3.2 Методы оценки состояния симпатической иннервации сердца

Состояние ВНС отличается выраженной лабильностью даже у здоровых людей, тем более реакции ВНС «усложняются» при различных патологических состояниях. Этим объясняется существование выраженных ограничений каждого из методов оценки состояния ВНС и сложность интерпретации результатов применения этих методов при острой патологии сердечно-сосудистой системы.

Исследование гемодинамических показателей

Степень симпатической активации сердечно-сосудистой системы может быть оценена по реакции артериального давления и частоты сердечных сокращений на стандартизованные стрессорные стимулы, такие как холодовая проба, изометрическая нагрузка, ментальный стресс и т.д. [72]. Эти методы дополняются прямым определением сосудистых реакций, возникающих в различных регионах (сосудах почек, брюшной полости, сердца, мышц предплечья) в ответ на вышеупомянутые стимулы [73]. Такой подход имеет ряд недостатков: инвазивный характер исследований, ограниченная воспроизводимость у одного и того же субъекта [55], плохая корреляция между гемодинамическими ответами на различные стимулы (что, вероятно, связано с различным состоянием органов-мишеней) [54, 55], а также наличие факторов, помимо симпатической стимуляции, влияющих на реакцию сосудистой стенки и сократительную функцию сердца. К таким факторам относится воздействие не только симпатических, но и

парасимпатических стимулов, различное состояние адренергических рецепторов сердца [74], нарушения структуры сосудистой стенки, обуславливающие «ненормальный» прессорный ответ на стресс-пробы в виде дополнительного усиления вазоконстрикции, например, при гипертрофии сосудистой стенки.

Более детальный анализ состояния симпатической иннервации сердечно-сосудистой системы может быть проведен при использовании фармакологических проб, когда на фоне медикаментозной блокады адренергических рецепторов, расположенных в сердце и периферических сосудах, и окончаний нейронов в симпатических ганглиях проводится анализ тех же гемодинамических параметров. Например, оценивается выраженность снижения ЧСС, индуцированного блокадой бета-адренорецепторов (в/в введение пропранолола) [75], снижения АД, вызванного блокадой альфа-адренорецепторов (в/в введение фентоламина) [76], ганглиоблокаторов (триметофана и др.) [47], увеличения регионального кровотока после введения блокаторов альфа-адренорецепторов [77, 78]. Поскольку данный подход, как и предыдущий, основан на оценке ЧСС, АД и производных от него гемодинамических параметров - таких, например, резистентность сосудов, то ему присущи и ранее упомянутые ограничения.

1.3.3 Методы радионуклидной визуализации иннервации миокарда

Для визуализации симпатических нервных окончаний органов в клинике используются различные методы, включая ПЭТ и ОЭКТ [79]. В обоих случаях применяют РФП, которые проникают в симпатические нейроны с помощью транспортеров норадреналина. При этом может быть получена информация о топографии и функциональном состоянии исследуемого органа (преимущественно сердца).

Наиболее часто используемыми радиофармпрепаратами являются ^{123}I -метайод-бензил-гуанидин (МИБГ), ^{18}F -фтордопамин и ^{11}C -гидроксиэфедрин. Данные методы позволили продемонстрировать неоднородность распределения симпатических окончаний в различных отделах сердца в норме: большую их

плотность в предсердиях и основании желудочков [54, 80]. Были выявлены признаки симпатической денервации у пациентов с изолированной автономной недостаточностью, у которых имеется дегенерация постганглионарных симпатических нервов, а также у пациентов с пересаженным сердцем [81].

Использование радиофармпрепаратов, переносящихся в нейроны транспортером норадреналина, позволило получать *in vivo* количественную информацию о включении норадреналина в сердце. Таким образом было показано, что включение норадреналина в миокард регионально снижено в области перенесенного инфаркта вследствие ишемического некроза нейронов в данной зоне [82]. Распространенная редукция захвата норадреналина доказана при наличии глобальной симпатической денервации: у пациентов с изолированной автономной недостаточностью после пересадки сердца, а также при применении фармакологических ингибиторов транспортера норадреналина, таких как дезипрамин [54, 81]. После пересадки сердца при длительном наблюдении продемонстрирован рост симпатических нервных волокон (реиннервация миокарда) [78].

Использование указанных радиофармпрепаратов для оценки симпатической активности сердца (интенсивности импульсации симпатических нервов и высвобождения из их окончаний норадреналина) затруднено. МИБГ и ¹¹C-гидроксиэфедрин отличаются от норадреналина, они не накапливаются в везикулах вместе с нейромедиатором и, соответственно, не выделяются парциально из симпатических окончаний при активации нейрона [54, 79]. Метаболизм и клиренс МИБГ в сердце не включает те ферментные системы метаболизма норадреналина (такие как моноаминоксидаза и катехол-о-метилтрансфераза) [54, 79]. Вымывание обоих препаратов из миокарда после исходного включения нарастает при симпатической активации, например, при сердечной недостаточности, и вымывание препарата широко используют для оценки симпатической активности сердца. Таким образом, вымывание препарата из сердца отражает симпатическую функцию сердца, несмотря на разницу в локализации и путях метаболизма между

МИБГ и норадреналином. Причины этого не вполне ясны. По-видимому, это указывает на существование нескольких путей транспорта норадреналина, хотя точных подтверждений этому нет [79, 80, 83].

Преимущество 6-¹⁸F-фтордопамина над двумя другими препаратами в оценке симпатической активности состоит в том, что после захвата симпатическими окончаниями данный препарат преобразуется допамин-бета-гидроксилазой в ¹⁸F-норадреналин, который поступает в везикулы [79]. Вымывание данного препарата из сердца количественно соотносится с активностью симпатических нервов сердца. Этот препарат можно использовать для диагностики различных синдромов, сопровождающихся обмороками, дифференцировать разные формы автономной недостаточности [81, 83].

Основным ограничением к применению описанных методов, особенно ПЭТ, является их дороговизна.

1.3.4 Сцинтиграфия с МИБГ как метод оценки функционального состояния симпатических окончаний сердца

Кинетика МИБГ в организме человека

Метод сцинтиграфии с иод-123-метайодбензилгуанидином (¹²³I-МИБГ) – структурным аналогом норадреналина - был разработан в начале 80-х годов прошлого века в США для визуализации феохромоцитомы [84]. Тогда же было выявлено, что РФП активно захватывается симпатическими нервными окончаниями. После внутривенного введения препарат быстро покидает кровяное русло. Около 85% введенной дозы временно связывается с эритроцитами, однако их роль в последующем распределении РФП окончательно не ясна. Сходство с норадреналином определяет механизмы транспорта МИБГ: его захват зависит от активности симпатической системы, плотности адренергической иннервации и степени ее повреждения. РФП накапливается в везикулах симпатических окончаний и нейросекреторных гранулах нейроэндокринных клеток, что

обеспечивает его специфическую концентрацию в целевых тканях [85]. Фармакологическая специфичность МИБГ определяется тремя ключевыми особенностями: отсутствие ферментативного метаболизма под действием МАО и КОМТ, невзаимодействие с адренорецепторами, исключая гемодинамические и симпатомиметические эффекты, сохранение стабильной внутривезикулярной концентрации при быстром клиренсе внесинаптического пространства. Благодаря этому МИБГ служит инертным маркером симпатической иннервации. Его захват в миокарде регистрируется уже через 1–2 минуты после введения [86], после чего начинается вымывание из нервных окончаний посредством диффузии и экзоцитоза. Динамика вымывания характеризуется резким падением вневезикулярной фракции в интервале от 5 минут до 6 часов при сохранении стабильного уровня внутри везикул. Равновесие между этими пулами устанавливается примерно через 4 часа, что определяет оптимальное время для регистрации изображений при оценке симпатической иннервации миокарда [86–89].

Физиологическое распределение ^{123}I -МИБГ в норме отражает уровень симпатической адренергической иннервации. Помимо миокарда, интенсивное физиологическое накопление наблюдается в печени, легких, слюнных железах, почках, мочевом пузыре, уретре, толстой кишке, скелетных мышцах и селезенке. Надпочечники в норме не визуализируются, однако у 15% пациентов может отмечаться их слабое контрастирование через 48–72 часа. Непостоянное накопление возможно в слизистой носа, желчном пузыре и матке. При оценке патологических и артефактных находок следует отметить, что любое повышенное накопление РФП в костях (очаговое или диффузное) следует считать патологическим, так как скелет в норме не виден. Такая картина может указывать на поражение костного мозга или метастазы. Артефактное накопление в органах ЖКТ и щитовидной железе возможно при наличии свободного йода в кровотоке, что подчеркивает важность адекватной блокады железы и контроля качества РФП.

Тканевая концентрация препарата варьирует: максимальна в печени (0.76%), затем в сердце (0.64%), легких (0.17%), мышцах и крови (по 0.02%). Основным путем выведения – почечный, причем препарат экскретируется в неизменном виде, что объясняет высокую радиоактивность в области мочевыводящих путей. Динамика выведения: 40-55% за первые 24 ч, около 70% к 48 ч и 70-90% остаточной активности к 96 ч [89, 90]. Поэтому для получения качественных диагностических изображений, особенно при обследовании на феохромоцитому, крайне важно обеспечить полное опорожнение мочевого пузыря непосредственно перед сцинтиграфией.

Сравнительные фармакокинетические исследования (^3H -NE и МИБГ) подтвердили, что радиофармпрепарат полностью копирует пространственное распределение эндогенного норадреналина в симпатических окончаниях сердца. При этом интенсивность накопления МИБГ оказалась выше, что объясняется наличием дополнительного диффузионного механизма захвата, не характерного для нейромедиатора [91, 92]. В целом, МИБГ служит точным функциональным аналогом в процессах захвата, внутриклеточного хранения и высвобождения из пресинаптических терминалей. Фундаментальное отличие, обеспечивающее его диагностическую ценность, заключается в метаболической инертности (отсутствие расщепления MAO и КОМТ) и отсутствии адренергической активности, что исключает влияние на сердечно-сосудистую систему.

Попадание МИБГ в нервные окончания сердца осуществляется двумя основными путями [73, 90, 93]. Первый, нейрональный захват (uptake-1), представляет собой активный энергозависимый транспорт и ответственен за 80–88% всего количества РФП, аккумулирующегося в миокарде. Экстранейрональный захват (uptake-2) — отвечает за 12–20% общего захвата. Механизм активируется при высоких концентрациях катехоламинов и, как полагают, имеет ограниченное физиологическое значение у человека [93, 94]. Важно, что совокупная эффективность этих путей не абсолютна: в 3-4% случаев сердечное накопление

МИБГ может отсутствовать, что является особенностью индивидуального метаболизма препарата, а не указанием на полную денервацию миокарда.

Распределение метайодбензилгуанидина в миокарде

Нормальный паттерн накопления ^{123}I -метайодбензилгуанидина (МИБГ) в миокарде носит гетерогенный характер, что отражает физиологические особенности распределения симпатических нервных окончаний [76, 90, 95-98]. Допустимым считается умеренное снижение накопления препарата в области верхушки, диафрагмальных сегментах левого желудочка и межжелудочковой перегородке, если в этих зонах сохранены нормальный кровоток и локальная сократимость. Такая неоднородность является следствием анатомии симпатических волокон, которые направлены от основания сердца к верхушке, где плотность адренергических окончаний естественно снижена [50, 99]. В базальных отделах локальное снижение накопления РФП в области перегородки или других сегментах может быть связано с анатомическими структурами (клапанный аппарат, устья магистральных сосудов). Степень неоднородности распределения МИБГ коррелирует с возрастом, увеличиваясь параллельно возрастному снижению плотности адренергических сплетений, что становится особенно выраженным после 60–65 лет [99, 100]. Отмечаются также гендерные различия в распределении РФП у пациентов моложе 50 лет и в возрасте 50–70 лет.

Основной целью исследования является не только выявление очаговых нарушений функции симпатических окончаний, но и количественная оценка общего пула функционально активных адренергических терминалей, а также степени симпатического влияния на миокард. Комплексная оценка этих параметров позволяет охарактеризовать общую симпатическую активность сердца. Для ее определения используются данные планарной сцинтиграфии миокарда. Анализ распределения РФП позволяет выявлять очаговые нарушения функции симпатических окончаний и оценивать общее количество сохранивших функциональность адренергических терминалей, что является интегральным

показателем состояния симпатической иннервации. Такой подход обеспечивает комплексную оценку как локальных, так и глобальных изменений симпатической регуляции сердца. [97, 98, 101]. Вымывание МИБГ из миокарда в целом служит интегральным показателем, отражающим степень регуляторного влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердце [73, 102-104].

Сцинтиграфия миокарда с МИБГ при ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваниях

В последних рекомендациях АНА и АСС по клиническому использованию радионуклидных методов визуализации сердца отсутствуют показания для применения сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ. Однако в последние годы получены обнадеживающие результаты исследований, указывающие на потенциальную возможность использования данного метода в выявлении различных кардиологических заболеваний с установленной прогностической ценностью.

На протяжении последних тридцати лет данные многочисленных отечественных и международных исследований последовательно подтверждают ключевую роль методов радионуклидной диагностики в комплексной оценке состояния миокарда, что имеет принципиальное значение для диагностики и определения прогноза при широком спектре заболеваний сердечно-сосудистой системы [85, 89-91, 101, 105-112]. В частности, применение сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) с ^{123}I -метайодобензилгуанидином (МИБГ) позволяет проводить количественный анализ пресинаптической функции симпатических окончаний, включая оценку регионарного обратного захвата норадреналина с учетом его их метаболизма и плотности нейрональных окончаний и рецепторов в сердце [113, 114]. Значительная роль в изучении морфологии иннервации сердца в контексте диагностики и клинического применения отводится исследованиям НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова [3, 86, 88, 115-119].

Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ в покое была предложена для диагностики наличия ишемии в бассейне той или иной коронарной артерии. Такой подход основывается на той гипотезе, что повторные эпизоды ишемии повреждают симпатические окончания. В данной работе Tsutsui с соавторами ОЭКТ с ^{123}I -МИБГ с чувствительностью 71% и специфичностью 78% позволяла идентифицировать стеноз коронарных артерий [58]. В исследование не входили больные с сахарным диабетом и сердечной недостаточностью, что могло быть причиной большей специфичности, чем в реальных клинических условиях.

В другой работе японских авторов было показано, что вазоспастическая стенокардия приводит к значимому уменьшению регионального вымывания ^{123}I -МИБГ. Если определить отсутствие вымывания как критерий патологии, то сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ в покое позволяла идентифицировать зону ишемии с чувствительностью 76% и специфичностью 87%. Однако значительное перекрытие данных между пациентами и группой контроля (скорость вымывания в бассейне передней нисходящей артерии -0.4 ± 8.3 и 9.9 ± 4.5 соответственно) и малая выраженность дефектов накопления ^{123}I -МИБГ делает сложным клиническое использование этих результатов [120]

Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -метайодобензилгуанидином также является высокоинформативным методом для оценки функционального состояния симпатических нервных окончаний сердца у пациентов с различными формами нейропатии. В частности, данный метод обеспечивает точную диагностику кардиальной формы диабетической нейропатии, позволяя выявить нарушение иннервации на доклинической стадии. Хотя метаболические нарушения при диабете приводят к глобальной денервации сердца, региональные нарушения симпатической иннервации возникают на более ранних стадиях заболевания [83, 121]. Поскольку терапия диабетической нейропатии сердца пока не разработана, необходимость в выявлении данного состояния в клинической практике в настоящее время не установлена.

Однако основную роль исследование миокарда с МИБГ играет у пациентов с риском возникновения жизнеугрожающих аритмий, в том числе у пациентов с ОКС и ХСН [122]. Нарушения локальной симпатической активности (СА) миокарда визуализируются как локальные дефекты накопления метайодобензилгуанидина (МИБГ), соответствующие зонам денервации [7, 123]. Выявление подобных сцинтиграфических маркеров служит надежным предиктором повышенного риска внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов различных категорий, включая тех, у кого фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) остается нормальной или умеренно сниженной [124, 125]. Установлена прямая корреляция между выраженностью дефектов накопления МИБГ и частотой индуцируемой желудочковой тахикардии (ЖТ) во время электрофизиологического исследования [88, 126, 127]. Ключевым доказательством стало исследование ADMIRE-HF и его продолжения. В него вошли 961 пациент с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III ФК по NYHA и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <35%. За двухлетний период наблюдения была выявлена значимая разница в исходах в зависимости от индекса Н/М (соотношение сердечно/медиастинальной активности): при $H/M < 1,60$ смертность от сердечно-сосудистых событий составила 11,2%, при $H/M \geq 1,60$: смертность была достоверно ниже — 1,8%. Аналогичные тенденции отмечались в плане рисков возникновения жизнеугрожающих аритмий [128-130]. Эти выводы были подтверждены в ходе продолжения исследования — ADMIRE-HFX (Extended) [131]. Опубликованные результаты пятилетнего наблюдения за той же когортой выявили сохранение значимой разницы: общая смертность составила 38,4% vs 20,9%, а сердечно-сосудистая — 16,8% vs 4,5% ($p < 0,05$) [132].

Схожие результаты были получены и в других работах. В исследованиях, включивших пациентов, которым уже была запланирована установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), метод позволил прогнозировать вероятность аритмий, то есть потенциальное отсутствие ответа на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора [133]. Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ

позволяет проводить точную стратификацию риска внезапной сердечной смерти (ВСС) при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В частности, метод эффективен для выделения пациентов с минимальным риском ВСС даже на фоне сниженной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [134]. Ключевым прогностическим критерием низкого риска служит комбинация высокого значения сердечно-медиастинального отношения (Н/М) с низкой скоростью вымывания (WR) РФП. Важно, что аналогичная прогностическая ценность метода была продемонстрирована и для пациентов с сохранной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ [135]. Таким образом, сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ доказала свою клиническую значимость в качестве инструмента для точной стратификации риска ВСС у пациентов с ХСН, для оптимизации отбора кандидатов на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), позволяя выделить как группу максимальной пользы от профилактической имплантации, так и группу пациентов с низким риском, где такая терапия может быть неоправданной, а также для прогнозирования потенциала обратного ремоделирования и улучшения функции ЛЖ [136].

Таким образом, сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ является эффективным методом оценки выраженности и локализации зон миокарда с нарушенной функцией симпатических окончаний. Накопление и вымывание ^{123}I -МИБГ нарушается при ишемической болезни сердца и при заболеваниях, сопровождающихся автономной нейропатией. Однако в настоящее время не доказано превосходство данного метода над другими в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы, что ограничивает его использование в кардиологии.

1.4 Применение показателей variability сердечного ритма для оценки вегетативных влияний на сердце в норме и при инфаркте миокарда

В ряде клинических и экспериментальных работ продемонстрирована важная роль вегетативной нервной системы в возникновении жизнеугрожающих

нарушений ритма сердца [137, 138]. В частности, показано, что симпатическая стимуляция уменьшает продолжительность рефрактерного периода миокарда, снижает порог фибрилляции желудочков, способствует триггерной активности постдеполяризаций (увеличивает их амплитуду), повышает нормальный и аномальный автоматизм. Все эти факторы могут лежать в основе аритмий [139]. Вagusные влияния противодействуют аритмогенным адренергическим эффектам.

Учитывая то, что после инфаркта миокарда желудочковые нарушения ритма являются одной из основных летальных причин, актуальным является исследование влияния вегетативных волокон на сердце с целью выявления среди постинфарктных пациентов групп с наибольшим риском аритмических событий и внезапной смерти [140].

Итак, исследование variability сердечного ритма позволяет изучать функциональное состояние вегетативной иннервации сердца, влияние разных ее отделов на деятельность синусового узла, а также оценить прогноз у пациентов с инфарктом миокарда [141].

Определение понятия variability сердечного ритма

Синусовый узел имеет богатую вегетативную иннервацию, которая посредством адренергических и холинергических механизмов обеспечивает контроль автоматической деятельности пейсмейкерных клеток [139]. Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы постоянно реципрокно взаимодействуют друг с другом в своем влиянии на синусовый узел [142]. Их активность модулируется сигналами из сосудодвигательного и дыхательного центров продолговатого мозга, меняется при изменениях артериального давления и дыхательных движениях [143]. Собственная частота разрядов синусового узла после фармакологической или хирургической денервации сердца составляет 95-110 в 1 минуту [142]. Наиболее ярким проявлением преобладающего влияния симпатической стимуляции на синусовый узел является повышение ЧСС на фоне психоэмоциональных и физических нагрузок. В покое в положении лежа у здорового человека частота сердечного

ритма существенно ниже, что является следствием тонического тормозящего действия блуждающих нервов, в то время как симпатические влияния невелики [143]. В норме на фоне этих выраженных суточных изменений синусового ритма наблюдаются менее заметные, однако практически постоянные ежеминутные колебания продолжительности синусовых циклов, которые также являются следствием колебаний симпатической и вагусной активности при реципрокном взаимодействии обоих отделов ВНС. Совокупность колебаний продолжительности синусовых циклов обозначается как вариабельность сердечного ритма (ВСР). Соответственно изменение нормальной вариабельности может быть следствием дисфункции ВНС и ключом к диагностике этих нарушений [141].

Методы изучения вариабельности сердечного ритма

При исследовании ВСР используют временной и спектральный анализ.

Временной анализ основан на измерении продолжительности всех интервалов между соседними синусовыми комплексами (интервалы NN) на протяжении всей записи ЭКГ с последующим их статистическим анализом. Наиболее часто используются данные, полученные при суточном холтеровском мониторинге ЭКГ [144].

Если запись ЭКГ не подвергалась перед анализом обработке с целью коррекции правильности распознавания синусовых комплексов, то для оценки вариабельности сердечного ритма используют геометрические методы. Этот подход заключается в вычислении величины основания треугольника, образованного гистограммой распределения интервалов NN. Соответственно, чем больше величина основания треугольника, тем больше ВСР. При этом рассчитывают триангулярный индекс (в технических единицах) и индекс триангулярной интерполяции продолжительности интервалов NN (в мс) [145].

Спектральный анализ. Колебания частоты сердечного ритма происходят периодически: увеличение ЧСС сменяется уменьшением, и эти изменения повторяются во времени. Частота волн колебания ЧСС зависит от фактора их вызывающего. Например, при вдохе происходит учащение ритма сердца, при

выдохе – урежение. Следовательно, частота волн изменения ЧСС, провоцируемого дыханием, будет соответствовать частоте дыхательных движений. Установлено, что дыхательная аритмия обусловлена вагусными влияниями на синусовый узел. Другие факторы, такие как физическая активность, изменения АД и т.п. также опосредованно через вегетативную нервную систему способны вызывать периодические колебания ЧСС.

Спектральный анализ variability сердечного ритма является методом, который позволяет выявить и количественно оценить циклические колебания частоты синусового ритма посредством применения специальных математических алгоритмов. К основным из них относятся непараметрические методы, такие как быстрое преобразование Фурье, и параметрические методы, например, авторегрессионный анализ [143]. В процессе анализа последовательность кардиоинтервалов (NN) преобразуется в спектр мощности их колебаний. Данный спектр отображает распределение мощности (амплитуды) колебаний продолжительности интервалов NN в диапазоне частот от 0 до 0,4 Гц. Спектр обычно делят на несколько диапазонов частот, в каждом из которых определяется его мощность в мс^2 . Чем больше мощность спектра в каком-либо диапазоне частот, тем больше доля колебаний NN с этой частотой в общем спектре. При 24-часовой записи ЭКГ обычно вычисляют мощность спектра колебаний длительности интервалов NN в различных диапазонах частот от 0 до 0.4 Гц [146].

Высокочастотные колебания ЧСС отражают модулирующее влияние дыхания на эфферентную вагусную активность, направленную на синусовый узел (синусовая дыхательная аритмия). Более противоречивы интерпретации колебаний ЧСС, наблюдаемых в диапазоне низких частот. Большинство авторов в настоящее время считает, что эти колебания отражают модуляцию периодическими изменениями АД эфферентных симпатических и парасимпатических влияний на синусовый узел (влияние барорефлекса). У здоровых людей при физической нагрузке закономерно происходит уменьшение как высокочастотных, так и низкочастотных колебаний ЧСС, при этом отношение НЧ/ВЧ не изменяется [147]. Это не позволяет расценивать мощность спектра низкочастотных колебаний ЧСС

как показатель, отражающий выраженность только симпатических хронотропных влияний. Важно отметить, что показатели variability сердечного ритма отражают влияние на синусовый узел изменений (флюктуаций) активности отделов вегетативной нервной системы, а не *средний* уровень их активности (тонус). Поэтому, например, как денервация миокарда, так и постоянная адренергическая стимуляция приводят к уменьшению показателей variability сердечного ритма [148].

Изменения показателей variability сердечного ритма при инфаркте миокарда

Изменения показателей variability сердечного ритма при инфаркте миокарда исследовались достаточно широко [144, 149]. В эксперименте на собаках продемонстрировано, что variability сердечного ритма резко снижается сразу после перевязки коронарной артерии [150]. Это объясняется симпатосимпатическими и симпато-вагальными кардиальными рефлексам. После окклюзии коронарной артерии и появления зон нарушения локальной сократимости миокарда нарушается геометрия сокращений левого желудочка, в результате чего возникают участки механического растяжения миокарда, что приводит к стимуляции расположенных в нем механорецепторов симпатических афферентных окончаний. Вследствие этого повышается эфферентная симпатическая импульсация, подавляющая вагусные влияния на синусовый узел [151]. Другим механизмом выраженного снижения variability сердечного ритма может быть уменьшение способности синусового узла отвечать на модулирующие воздействия вегетативной нервной системы, например, при его ишемическом повреждении [145].

Клинические исследования указывают на то, что уже начиная с ранних сроков инфаркта миокарда (1-2 сутки) наблюдается снижение временных и спектральных показателей ВСР до 20-25% от нормы [152]. К 3-4 мес. наблюдается существенное нарастание мощности колебаний во всех диапазонах частот, так что показатели ВСР достигали в среднем 33-50% от нормальных значений, оставаясь

на этом уровне в дальнейшем [142]. Индивидуальные значения показателей variability сердечного ритма существенно различаются: у части пациентов отмечается полное их восстановление, у других – стабильно низкие показатели и даже их уменьшение [153]. При передней локализации очагового поражения отмечается более выраженное снижение показателей variability сердечного ритма по сравнению с нижним инфарктом миокарда [154].

Влияние различных видов терапии при инфаркте миокарда на показатели variability сердечного ритма

В ряде клинических исследованиях продемонстрировано, что у пациентов инфарктом миокарда с признаками коронарной реперфузии после тромболитической терапии, показатели variability сердечного ритма существенно выше, чем у пациентов с сохраняющейся окклюзией инфаркт-связанной артерии. Это относится как к временным, так и к спектральным показателям, определяемым в раннем и позднем госпитальном периодах. Бета-адреноблокаторы увеличивают выраженность синусовой дыхательной аритмии, то есть повышают мощность спектра высокочастотных колебаний ЧСС. Например, при длительной терапии пропранололом это увеличение достигает 145 % [155]. Предположительно действие бета-блокаторов обусловлено устранением тормозного влияния симпатических нервов на парасимпатическую иннервацию синусового узла. Наоборот, под влиянием бета-блокаторов происходит уменьшение мощности низкочастотных колебаний ЧСС. Так, длительный прием пропранолола вызывает примерно двукратное снижение этого показателя, по-видимому, за счет уменьшения его симпатической составляющей (снижения рефлекторно контролируемых колебаний АД) [156].

Терапия бета-блокаторами позволяет «смягчить» отрицательное воздействие острой ишемии, инфаркта миокарда на ВСР, по крайней мере в высокочастотном диапазоне. Так, в условиях трансмуральной ишемии миокарда, вызванной баллонированием коронарной артерии у пациентов, получавших метопролол, регистрировались более высокие значения мощности высокочастотных колебаний

ЧСС по сравнению с пациентами, не принимавшими бета-блокаторы [157]. Кроме того, в исследованиях у постинфарктных пациентов прием бета-адреноблокаторов сопровождался умеренным, но статистически значимым увеличением показателей variability сердечного ритма [158]. При этом блокада бета-адренорецепторов предупреждала пиковое нарастание мощности низкочастотных колебаний ЧСС в утренние часы [159].

Применение дилтиазема на 2-6 неделе инфаркта миокарда приводит к уменьшению мощности низкочастотных колебаний ЧСС, тогда как нифедипин не влияет на этот показатель [160].

В отличие от антиаритмических препаратов IC класса (флекаинида, энкаинида, морацизина, пропафенона), которые уменьшают мощность как высокочастотных, так и низкочастотных колебаний ЧСС у постинфарктных пациентов, амиодарон не влияет на показатели variability сердечного ритма [161].

Роль показателей variability сердечного ритма в стратификации риска у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Доказано, что показатели variability сердечного ритма (BCP) являются значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и риска развития жизнеугрожающих аритмий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. У 808 пациентов, вошедших в исследование MPRG, с помощью суточного мониторирования ЭКГ определяли значение SDNN. В группе пациентов, у которых значение этого показателя составило более 50 мс, смертность за время наблюдения (31 месяц) составила 12 %, при значениях SDNN меньше 50 мс смертность достоверно возросла до 34 %. При этом предсказуемое значение данного показателя не зависело от фракции выброса левого желудочка и наличия желудочковых аритмий [138]. В другом исследовании показано, что величина SDANN ассоциирована с общей смертностью. Этот показатель, наряду с SDNN, был лучшим предиктором общей смертности, чем показатели «быстрой» variability сердечного ритма (ASDNN, r-MSSD, pNN50) [162]. Сходные

результаты получены и в исследовании с использованием тромболитической терапии: риск кардиальной смерти в течение 20 месяцев после инфаркта миокарда повышался в семь раз, если индекс триангулярной интерполяции NN, который тесно коррелирует с SDNN, был меньше 20 мс. Кроме того, в группе пациентов с низкими значениями данного показателя общая смертность была выше в два раза по сравнению с остальными пациентами, причем происходило это преимущественно за счет аритмических событий [137].

Спектральные показатели variability сердечного ритма также используются для стратификации риска у постинфарктных пациентов. В работе Lanza G.A. с соавт. у 239 пациентов после инфаркта миокарда определяли значения временных и спектральных показателей ВСР; снижение каждого из этих показателей было независимым предиктором общей, кардиальной и аритмической смертности при наблюдении в течение нескольких лет [163]

Проведены исследования, в которых определены пороговые значения мощности колебаний в каждом диапазоне частот спектра ВСР, позволяющие выявлять пациентов с повышенным риском смертельного исхода в течение 1 года после развития ИМ и в течение 2.5 лет [137]. Точность предсказания общей, кардиальной смертности и аритмических событий у пациентов ИМ увеличивается при использовании комбинации признаков сниженной ВСР с другими неинвазивными маркерами – снижением ФВ ЛЖ и количеством желудочковых эктопических комплексов, наличием парных и групповых желудочковых экстрасистол и поздних потенциалов желудочков [163]. Предсказующая значимость последней комбинации в оценке аритмических событий составила 58% [141].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Клиническая характеристика пациентов

В исследование включено 52 пациента (49 мужчин, 3 женщины) с впервые возникшим ИМ, поступивших в отдел неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова” Минздрава России в период с 01.01.2001 по 31.12.2004 года. Средний возраст пациентов составил 53.2 ± 9.5 лет. Включались пациенты с острым инфарктом миокарда с зубцом Q или без зубца Q, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с клиническими рекомендациями, действующими на момент включения пациентов в исследование, диагноз острого инфаркта миокарда устанавливался согласно критериям ESC/ACC [164]: сочетание типичной клинической картины ангинозного приступа длительностью 30 минут или более, характерной динамики электрокардиограммы и повышения биохимических маркеров некроза миокарда (тропонин T и/или креатинфосфокиназа МВ-форма).

Критериями невключения в исследование являлись состояния, которые могут стать причиной изменения симпатической иннервации сердца: ИМ в анамнезе, кардиомиопатии, миокардиты, пороки сердца, сахарный диабет, болезнь Паркинсона, фибрилляция предсердий, гипер- или гипотиреоз.

Всем пациентам проводилась терапия инфаркта миокарда в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, включая тромболитики, антиагреганты и антикоагулянты, нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 306 от 30.09.2024 года.

Методы исследования, выполненные на госпитальном и амбулаторном этапах, включали оценку клинической картины заболевания, лабораторные методы

диагностики ОИМ (повторное определение уровня креатинкиназы с МВ-фракцией и/или тропонина Т в крови), динамический контроль ЭКГ в 12 отведениях, трансторакальную ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ в 12 отведениях, позитивную сцинтиграфию и ОЭКТ/КТ миокарда с ^{99m}Tc -РУР, перфузионную ОЭКТ/КТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, нейротропную сцинтиграфию и ОЭКТ/КТ миокарда с ^{123}I -МИБГ. С целью определения показателей диагностической ценности гибридной ОЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -РУР группу пациентов с ОИМ (n=52) дополнили группой контроля пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (n=16), у которых исследование с РУР проводилось по другим показаниям (онкологическим). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

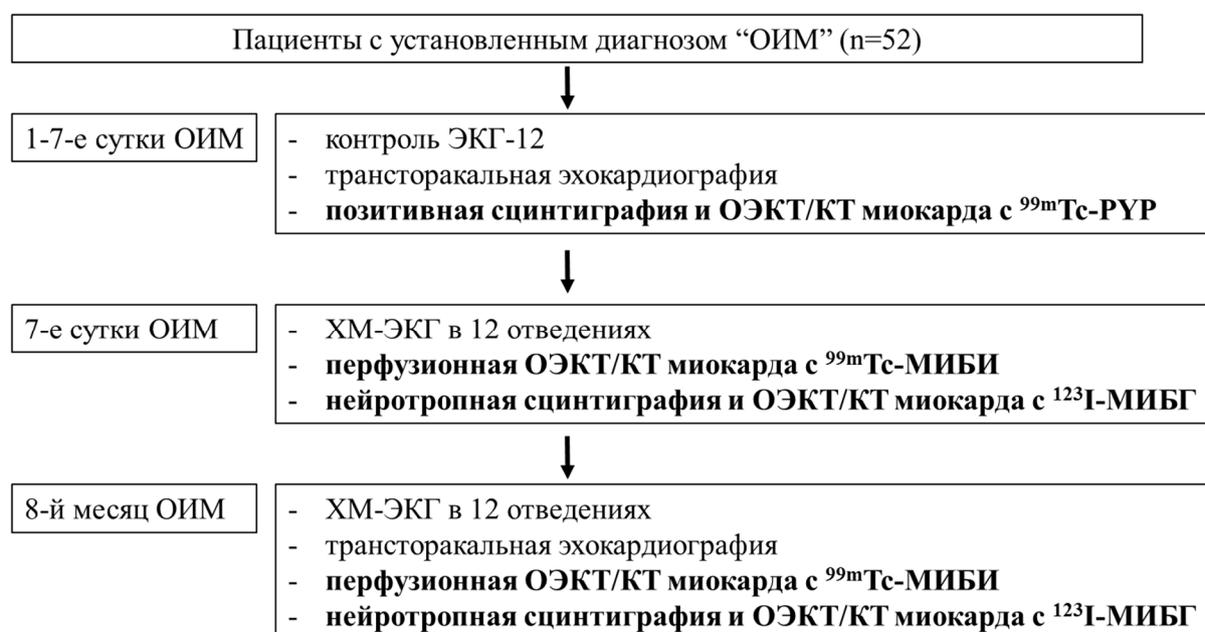


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.2 Холтеровское мониторирование ЭКГ в 12-отведениях

Всем пациентам на второй неделе заболевания и через 8 месяцев было проведено 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью 12-канального регистратора. Запись ЭКГ и ее анализ производился с использованием комплекса суточного мониторирования ЭКГ "Астрокард[®]-Holtersystem-2F" (ЗАО «Медитек», Россия). Электроды стандартных отведений накладывали на области

подключичных ямок (R и L) и на латеральные поверхности брюшной стенки (F и G) непосредственно над гребнями подвздошных костей, а электроды грудных отведений – в их обычное положение. Форма комплексов и качество записи 12-канального холтеровского монитора были идентичны стандартной ЭКГ. Анализировали записи продолжительностью не менее 20 часов при количестве артефактов не более 6% от общего количества комплексов QRS.

По результатам холтеровского мониторирования определяли следующие показатели:

1. Желудочковые нарушения ритма:

- среднее количество желудочковых эктопических комплексов в час за сутки (ЖЭ/ч);
- общее количество за сутки желудочковых эктопических комплексов в составе парных ЖЭ (ЖЭ_{парн.});
- общее количество за сутки желудочковых эктопических комплексов в составе пароксизмов неустойчивой ЖТ (ЖЭ_{ЖТ.});
- наличие желудочковых нарушений ритма высоких градаций (сложных нарушений, таких как частые и/или парные ЖЭ и/или пароксизмы неустойчивой ЖТ).

2. Показатели вариабельности сердечного ритма (BCP):

- средняя продолжительность интервала RR за сутки (NN).
- SDNN – стандартное отклонение средней длительности всех интервалов NN. Этот показатель суммирует данные об изменчивости синусового ритма за период мониторирования.
- индекс SDNN (SDNN_i) – среднее значение стандартных отклонений от средней продолжительности интервала NN, рассчитанных для всех пятиминутных участков ЭКГ
- r-MSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних интервалов NN;
- общая мощность спектра колебаний ЧСС (OC);

- мощность колебаний ЧСС в диапазоне низких частот 0.04-0.15 Гц (НЧС);
- мощность колебаний ЧСС в диапазоне высоких частот 0.15-0.4 Гц (ВЧС);
- отношение мощностей НЧС/ВЧС

Нормальные значения показателей variability сердечного ритма: SDNN - 141 ± 39 мс; SDANN - 127 ± 35 мс; r-MSSD - 27 ± 12 мс; общая мощность колебаний ЧСС - 3466 ± 1018 мс²; мощность низкочастотных колебаний - 1170 ± 416 мс²; мощность высокочастотных колебаний - 975 ± 203 мс²; - отношение НЧ/ВЧ 1.5-2.0 [165]

2.3 Трансторакальная эхокардиография

Эхокардиографическая оценка осуществлялась в остром периоде (на 1-7 сутки от начала острого инфаркта миокарда) и спустя 8 месяцев наблюдения. Исследование проводилось с применением ультразвуковой системы экспертного класса Vivid E9 (General Electric) и мультисекторного фазированного датчика M5S. Пациент находился в стандартном положении на левом боку. Процедура выполнялась в строгом соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по ультразвуковой оценке структур сердца. Визуализация осуществлялась из парастернального, апикального и субкостального доступов с одновременной электрокардиографической регистрацией для синхронизации.

Методика получения и анализа изображений: для минимизации дыхательных артефактов съемка проводилась в режиме задержки дыхания с захватом трех сердечных циклов у пациентов с синусовым ритмом и пяти-семи циклов — у пациентов с фибрилляцией предсердий. Режимы визуализации: в апикальных позициях (двух-, трёх- и четырёхкамерной) использовалась двухмерная эхокардиография в серой шкале (В-режим) с частотой кадров >60 в секунду. Для количественного анализа применялся комплексный мультимодальный подход: В- и М-режимы для оценки морфометрии и размеров камер сердца; импульсно-волновая доплерография (PW) для измерения скоростей кровотока; цветное

доплеровское картирование (ЦДК) для оценки направления и характера потока; постоянно-волновой доплер (CW-режим).

Линейные параметры (размеры) левых камер сердца, а также передне-задний размер правого желудочка определялись из парастернального доступа по длинной оси левого желудочка.

Для расчета объемных показателей использовался биплановый метод дисков (модифицированный алгоритм Симпсона) на основании изображений, полученных из апикальных 2- и 4-камерной позиций. На основе КДО и КСО ЛЖ рассчитывалась его фракция выброса (ФВ).

Оценка параметров центральной гемодинамики была выполнена на основе расчёта интеграла линейной скорости кровотока (velocity-time integral, VTI) в выносящем тракте левого желудочка (ВТЛЖ). Контрольный объём (sample volume) был установлен непосредственно над плоскостью аортального клапана для регистрации ламинарного потока в восходящей аорте, где в импульсно-волновом доплеровском режиме регистрировался и затем вручную контурировался спектр кровотока. В этой же позиции из парастернального доступа по длинной оси в режиме увеличения изображения измерялся диаметр выносящего тракта левого желудочка в среднюю систолу.

Ударный объем левого желудочка рассчитывался автоматически по формуле: $УО = \pi * (D/2)^2 * VTI$, где D – диаметр выходного тракта, VTI – интеграл линейной скорости. Величина сердечного выброса определялась как произведение ударного объема на частоту сердечных сокращений ($СВ = УО * ЧСС$).

2.4 Радионуклидные методы исследования

2.4.1 Сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -РУР

Протокол исследования с ^{99m}Tc -пирофосфатом (РУР) основывается на его способности связываться с ионами кальция (Ca^{2+}) и микрокристаллами гидроксиапатита, которые образуются в зоне некроза кардиомиоцитов при остром

инфаркте миокарда. Сцинтиграфия выполнялась однократно в период от 24 часов до 7 суток с момента начала симптомов ОИМ. Через 90 минут после введения радиофармпрепарата в активности 740 МБк (20 мКи) пациент укладывался на спину, руки заводились за голову для исключения артефактов от верхних конечностей. Визуализация проводилась на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (ОЭКТ/КТ). Запись велась в энергетическом окне технеция-99m (фотопик 140.5 кэВ, ширина окна 20%). При планарной сцинтиграфии изображения регистрировались в передней, левой передней косой (60°) и левой боковой проекциях. Сбор данных прекращался по достижении счета 300 000 импульсов на каждое изображение (матрица 128x128 пикселей). Томографическая сцинтиграфия (ОЭКТ) проводилась при конфигурации детекторов под углом 90° в режиме эллиптического оконтуривания. Совершался поворот на 180° (по 90° на каждый детектор: от правой передней косой до левой задней косой позиции). Было получено 32 проекции (2x16) с использованием коллиматора низкой энергии высокого разрешения (LEHR). Данные записывались в матрицу 64x64 пикселя с увеличением x1.46, что обеспечивало фактическое пространственное разрешение 6.3 мм. Время сбора на одну проекцию составляло 30 секунд, что позволяло достичь счета не менее 70 000 импульсов на проекцию.

2.4.2 Перфузионная ЭКГ-синхронизированная ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ

Метокси-изобутил-изонитрил (МИБИ), меченный ^{99m}Tc, проникает в неповрежденные кардиомиоциты (накапливается преимущественно в митохондриях) по электрохимическому градиенту пропорционально миокардиальному кровотоку. Исследование с ^{99m}Tc-МИБИ в покое выполнялось на 7 сутки и спустя 8 месяцев от начала заболевания.

Запись исследования на ОЭК-томографе проводилась через 45-60 минут после внутривенного введения ^{99m}Tc-МИБИ активностью 370 МБк (10 мКи) в томографическом режиме. Параметры укладки и записи исследования аналогичны

исследованию с РҮР. Одновременно записывались ЭКГ-синхронизированные изображения (8-16 кадров/RR).

2.4.3 Нейротропная сцинтиграфия и ОЭКТ с ^{123}I -МИБГ

Мета-йод-бензил-гуанидин (МИБГ), меченный ^{123}I , является аналогом норадrenalина, проникает в синаптические терминалы симпатической нервной системы и отражают специфический нейрональный активный захват 1 (т.н. “симпатическую активность”). Исследование с ^{123}I -МИБГ в покое выполнялось на 7 сутки и спустя 8 месяцев от начала заболевания. Перед исследованием всем пациентам назначали йодид калия (100 мг в сутки) с целью блокады щитовидной железы.

Анализировали отсроченные изображения, полученные через 4 ч после введения 148 МБк (4 мКи) ^{123}I -МИБГ. Параметры укладки и записи исследования аналогичны исследованию с РҮР. Планарные изображения записывались в передней проекции. Томографические изображения записывались без ЭКГ-синхронизации.

2.4.4 Методика переноса исходных сцинтиграфических изображений на новую радиологическую платформу

Исходно все радионуклидные исследования выполнялись на двухдетекторной гамма-камере "e.cam" (Siemens, Германия) 1996 г.в. с использованием коллиматоров высокого разрешения (LEHR, модель HR BE 8-140). Изображения поступали на станцию обработки Apple Power Macintosh 8600/300 под управлением операционной системы Mas OS 8.1 в формате медицинских изображений NEMA 2.0 (устаревший стандарт медицинских изображений, сменившийся универсальным форматом DICOM).

Просмотр планарных изображений, построение косых срезов с получением томографических изображений и оконтуривание миокарда, в том числе в ЭКГ-синхронизированном режиме с предустановленными настройками цветовой шкалы, осуществлялся встроенными программами медицинской платформы ICON Workstation – Viewer, AutoPerfusion, GatedSPECT Perfusion. Пример качества отображаемых данных приведен на рисунках 2, 3 и 4.

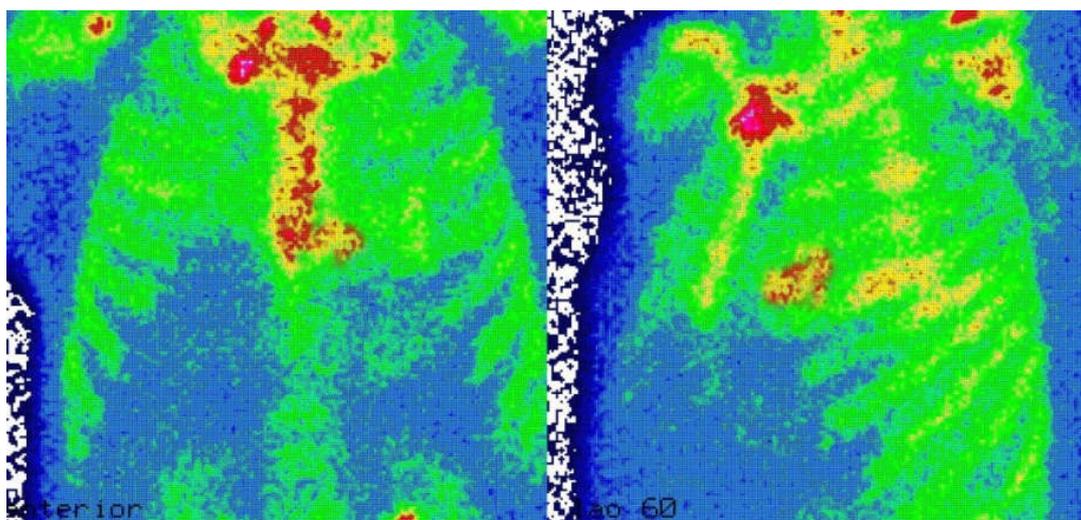


Рисунок 2. Пример планарных изображений с ^{99m}Tc -PYP, представленных в стандартной цветовой шкале на платформе ICON Workstation

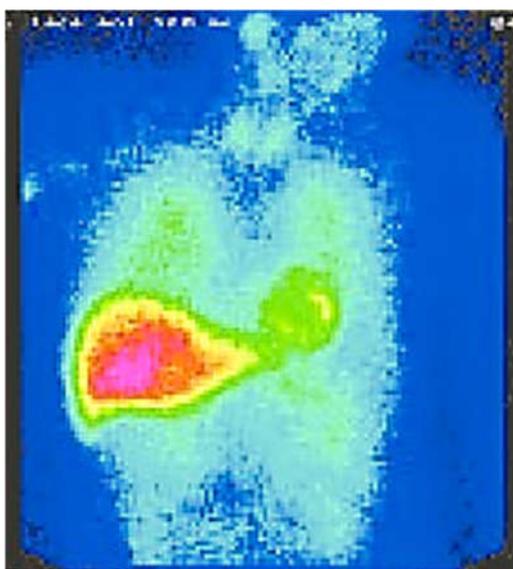


Рисунок 3. Пример планарных изображений с ^{123}I -МИБГ, представленных в стандартной цветовой шкале на платформе ICON Workstation

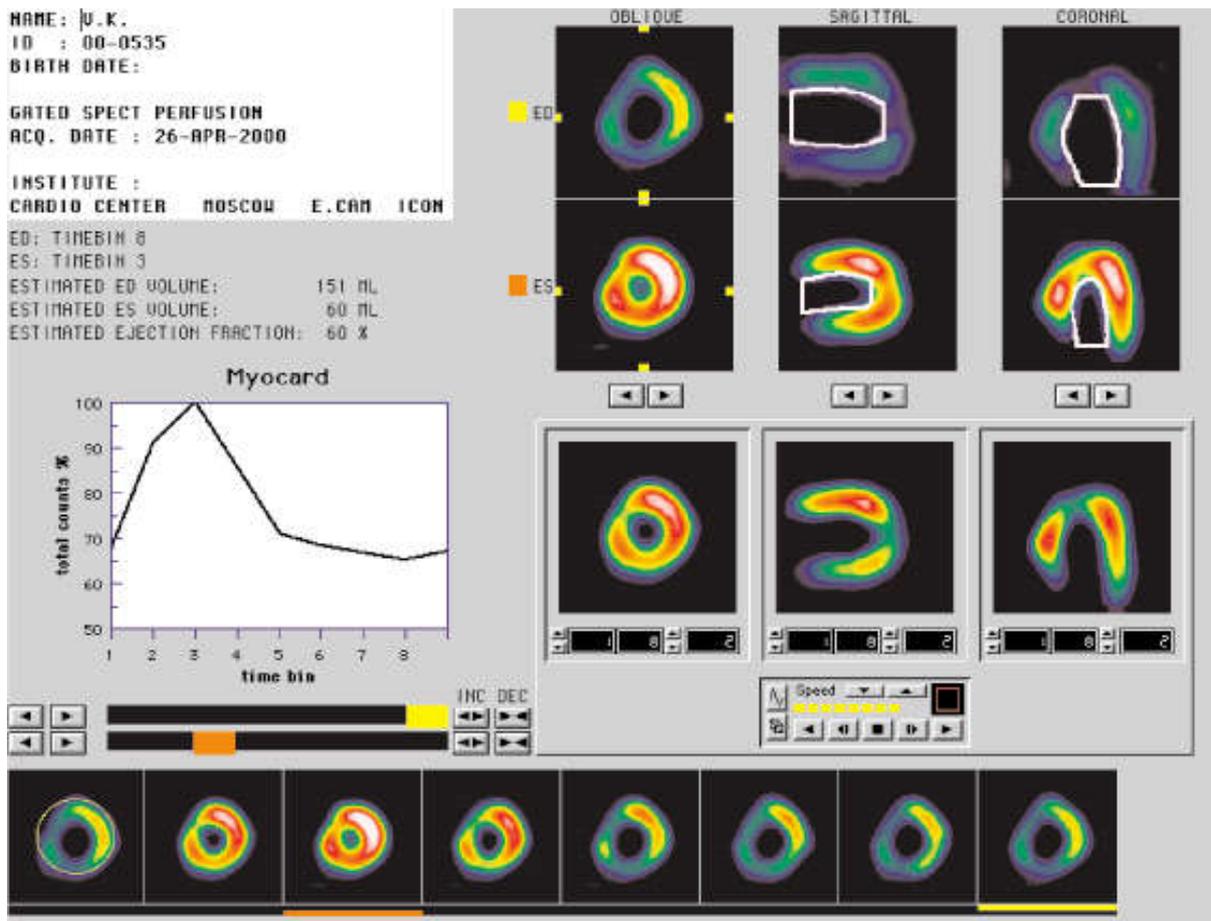


Рисунок 4. Пример ЭКГ-синхронизированных томографических изображений с ^{99m}Tc -МИБИ, представленных в программе GatedSPECT Perfusion

Представление данных перфузионной и нейротропной ОЭКТ миокарда в виде полярных карт (“бычьего глаза”) с картированием интенсивности распределения РФП в миокарде осуществлялось с помощью программного пакета SEqual 3.0 (Cedars-Sinai Medical Center, США). При этом получали следующие количественные параметры:

- площадь дефекта перфузии/иннервации в процентах от площади ЛЖ (Extent), вычисляемая как область, в которой уровень накопления РФП значимо ниже нормального

2.0 -> DICOM не существует. В связи с этим такие изображения исходно могли просматриваться и анализироваться только на оригинальном оборудовании и программах обработки прошлого поколения, имеющих следующие неустранимые несовершенства:

1. Неоптимальные цветовые шкалы, затрудняющие четкую визуализацию искомых позитивных или негативных признаков патологии на сцинтиграфических изображениях
2. Отсутствие итеративных алгоритмов реконструкции, улучшающих визуальное качество сцинтиграфических изображений, в связи с чем обязательных к использованию в более новых программных пакетах
3. Отсутствие стандартизированных количественных параметров, баз норм
4. Отсутствие возможности КТ-коррекции, необходимой для уменьшения числа ложноположительных результатов.

Преобразование сцинтиграфических изображений устаревшего формата NEMA

2.0 в формат DICOM осуществлялось следующим образом:

1. Получение исходных изображений с станции ICON на компьютер архитектуры IBM PC по протоколу AppleTalk с помощью программы PC MACLAN 9.0 (Miramar Systems)
2. Стековая переобработка и пересборка серии проекций в виде слоев в программе Adobe Photoshop CS5, сохранение изображений в формат DICOM.
3. Редактирование шапки (header) и тегов DICOM в соответствии с требованиями новой радиологической платформы (Philips Brilliance) с помощью программы Makhaon DICOM Dump.

Дальнейшая обработка изображений выполнялась на современной рабочей станции Philips Brilliance, поставляемой с гибридным ОЭКТ/КТ-томографом Philips BrightView XCT 2013 г.в.. Все изображения обрабатывались с

использованием современного итеративного алгоритма реконструкции Philips Astonish®.

Планарные изображения (сцинтиграммы с ^{99m}Tc -РУР и ^{123}I -МИБГ) просматривались с помощью программы Philips QuickReview в серой шкале. Сцинтиграммы с ^{99m}Tc -РУР оценивались визуально на предмет наличия очагов патологического накопления РФП в проекции миокарда (рисунок 6).

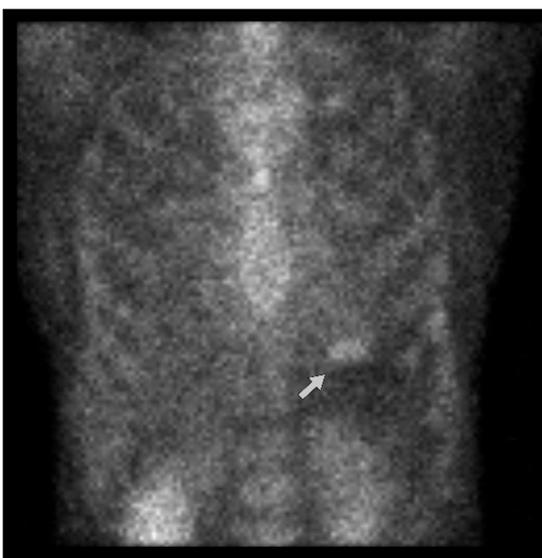


Рисунок 6. Пример планарных изображений с ^{99m}Tc -РУР, представленных в стандартной серой шкале после обработки итеративным алгоритмом Philips Astonish®

На сцинтиграммах с ^{123}I -МИБГ в раннюю и отсроченную фазу рассчитывалось соотношение сердце/средостение (Н/М): $\text{H/M} = \text{C}_\text{H} / \text{C}_\text{M}$, где С – средний счет в зонах интереса: C_H – миокард, C_M – средостения (рисунок 7).

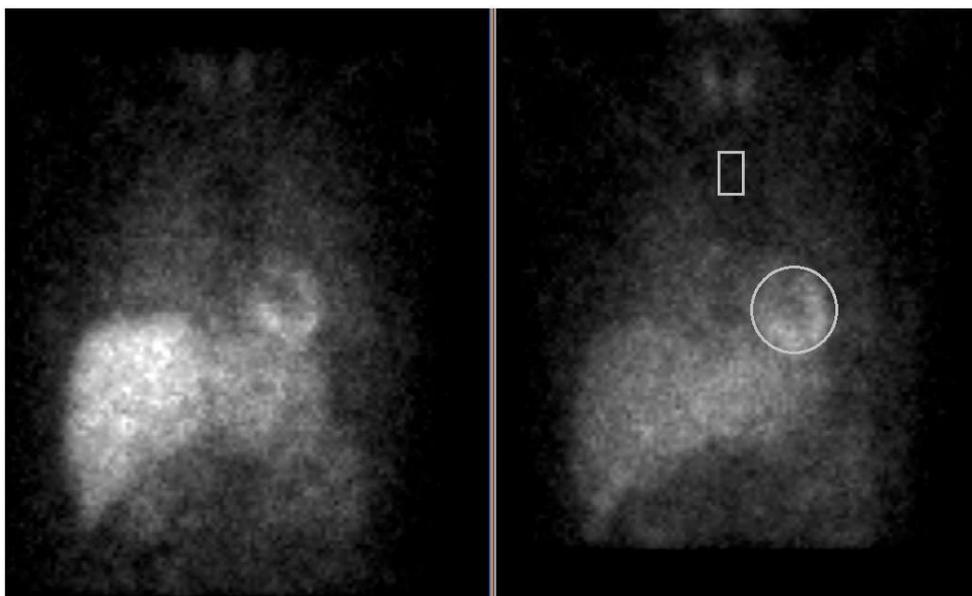


Рисунок 7. Результаты планарной сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -метайодобензилгуанидином (МИБГ) в раннюю и отсроченную фазы исследования. Визуализация выполнена в стандартной серой шкале с применением итеративного алгоритма реконструкции

Помимо визуальной оценки, проводился количественный анализ скорости вымывания радиофармпрепарата (РФП) из миокарда за 4-часовой интервал наблюдения. Рассчитывался показатель скорости вымывания с поправкой на фоновую активность (WR_{bkg}), выраженный в процентах [166]:

$$WR_{\text{bkg}} = \frac{(C_{\text{He}} - C_{\text{Me}}) - 1.21 \times (C_{\text{Hd}} - C_{\text{Md}})}{C_{\text{He}} - C_{\text{Me}}} \times 100\%$$

Обработка преобразованных томографических изображений выполнялась в несколько этапов, включавших:

1. Подбор сопоставимой КТ-карты
2. Построение томосцинтиграмм в программе AutoSPECT
3. Анализ томосцинтиграмм с построением полярных карт в программе Cedars-Sinai QPS/QGS

4. При необходимости: просмотр ОЭКТ/КТ-данных в программе Philips FusionViewer

Подбор КТ-карты

Подбор КТ-карты осуществлялся с двумя целями. Первая цель: осуществление КТ-коррекции поглощения излучения, которое способно существенно исказить картину распределения РФП в миокарде, преимущественно создавая картину наличия ложных дефектов накопления РФП нижней локализации [4]. Этот фактор, в свою очередь, приводил к погрешностям в автоматическом расчете таких количественных параметров, как площадь и глубина выявленных дефектов перфузии. Вторая ключевая цель методики заключалась в точном совмещении анатомических данных, полученных при КТ, и функциональных данных, зарегистрированных при ОЭКТ для более точной локализации накопления РФП. Наиболее актуальным это было для оценки ОЭКТ с ^{99m}Tc -РҮР, где очаговое накопление РФП в миокарде, свидетельствующее о наличии зоны острого повреждения, было необходимо дифференцировать с нормальным накоплением РФП в прилежащих костных структурах, а также (реже) с накоплением РФП в пуле крови.

Для реализации концепции подбора КТ-карты была создана база данных КТ-изображений грудной клетки, состоящая из ≈ 100 серий (поровну мужчин и женщин), с минимальным шагом роста и веса пациентов, а также имеющих различные размеры полости ЛЖ. Соответственно, для конкретного пациента подбиралась КТ-карта другого пациента того же пола и максимально близкой антропометрии. В результате при правильном подборе КТ-карты были получены более достоверные изображения распределения РФП в миокарде, чем без КТ-карты (рисунок 8).

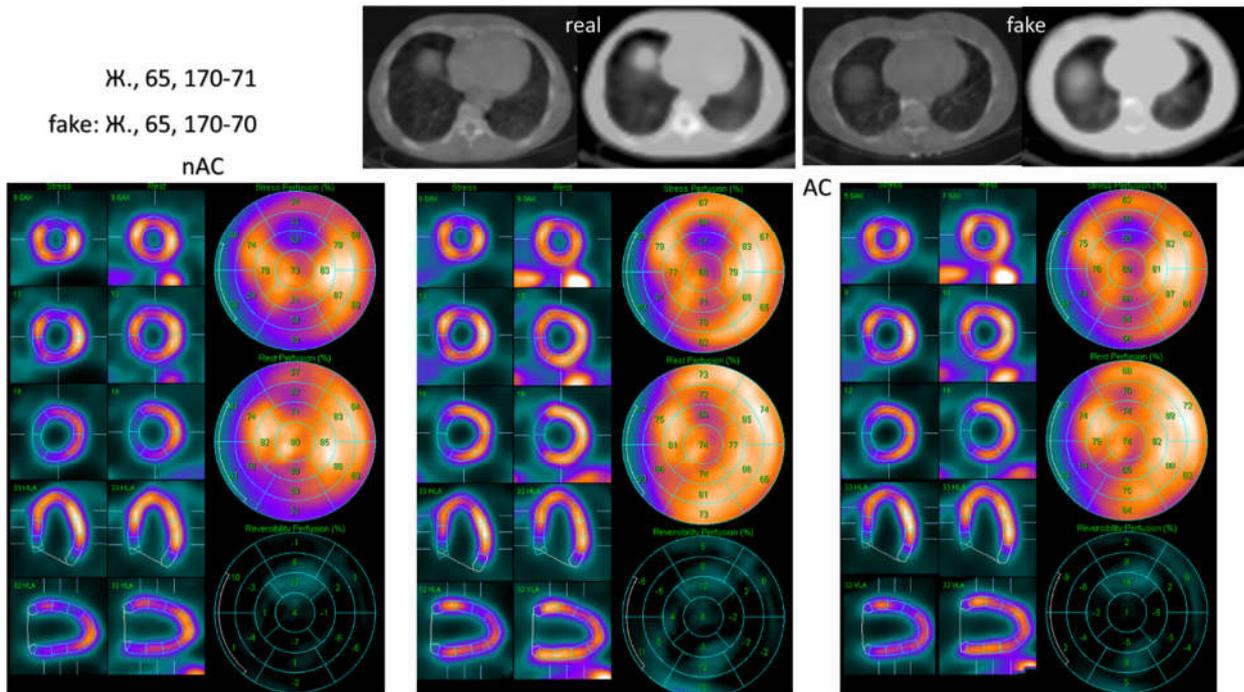


Рисунок 8. Подбор данных КТ для коррекции аттенюации излучения для исходно нескорректированных изображений. А. Исходные изображения без КТ-коррекции. Интерпретация состояния перфузии нижней стенки ЛЖ затруднена. Б. Изображения с нативной КТ-коррекцией. Наглядно проявляются признаки начальной переходящей ишемии по нижней стенке ЛЖ без признаков ПИКС. В. Изображения с КТ-картой от другого пациента со схожей антропометрией. Изображения в значительной мере соответствуют нативным, позволяя сделать те же заключения.

Построение томосцинтиграмм

Для построения томографических срезов использовали программу AutoSPECT, с автоматической коррекцией движения и обработкой алгоритмом Philips Astonish®. В случае дальнейшего представления данных ОЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -РУР в программе FusionViewer использовались ортогональные оси. В случае дальнейшего представления данных ОЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ и ^{123}I -МИБГ в программе QPS/QGS строились т.н. ‘косые’ срезы (по длинным осям ЛЖ) (рисунок 9Рисунок 9).

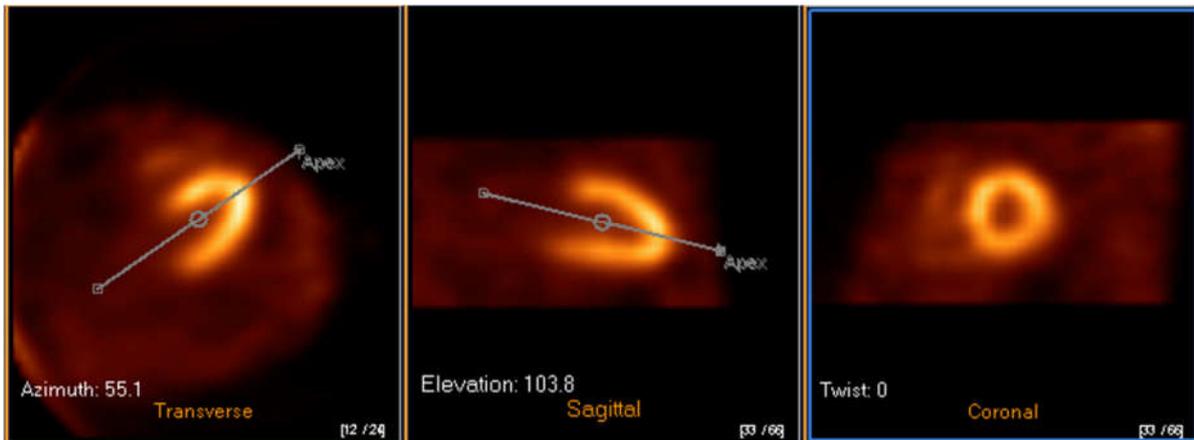


Рисунок 9. Построение косых срезов в программе AutoSPECT

Новым подходом в анализе ОЭКТ/КТ-изображений с ^{99m}Tc -РУР стало представление и этих данных в виде полярной карты. Для этого изображения с ^{99m}Tc -РУР для локализации миокарда ЛЖ накладывались либо на данные перфузионной ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ, либо на КТ-данные, после чего строились косые срезы для дальнейшей обработки в программе Cedars-Sinai QPS/QGS (рисунок 10).

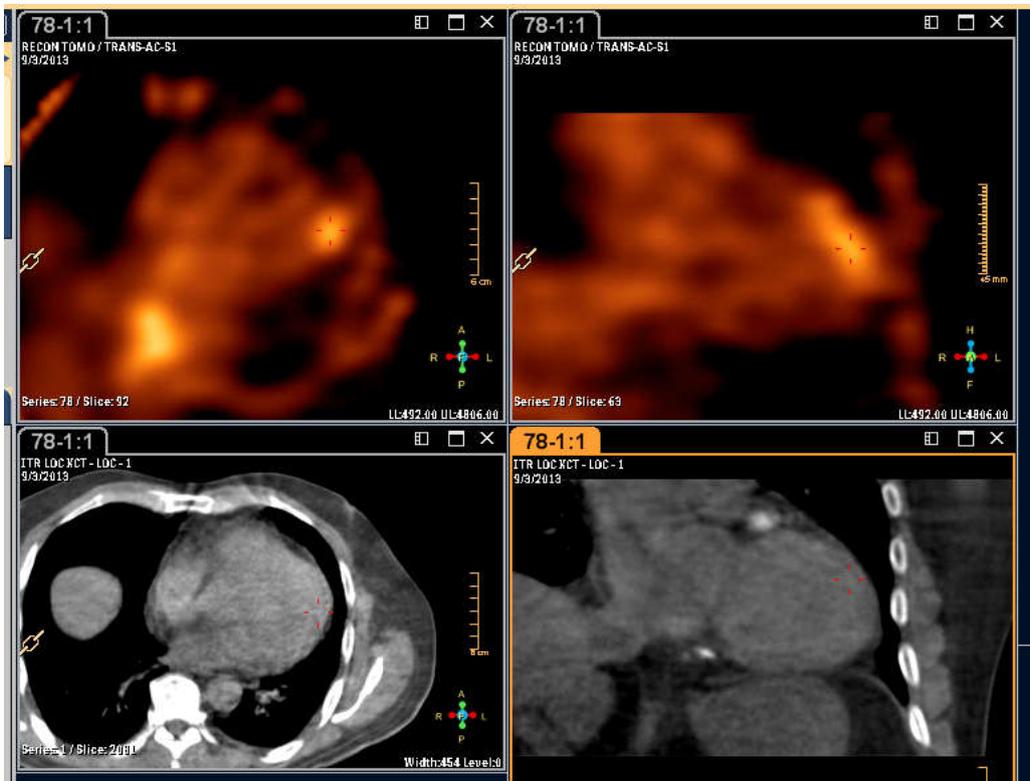


Рисунок 10. Использование КТ-данных для построения косых срезов ОЭКТ с ^{99m}Tc -РУР

Анализ томосцинтиграмм с построением полярных карт и получением количественных параметров

Представление результатов ОЭКТ/КТ-исследования с ^{99m}Tc -PYP в виде полярной карты позволило не только уточнить локализацию зоны острого повреждения, но и определить ее площадь (S_{PYP}) с точностью около 1 сегмента (6%), рисунок 11.

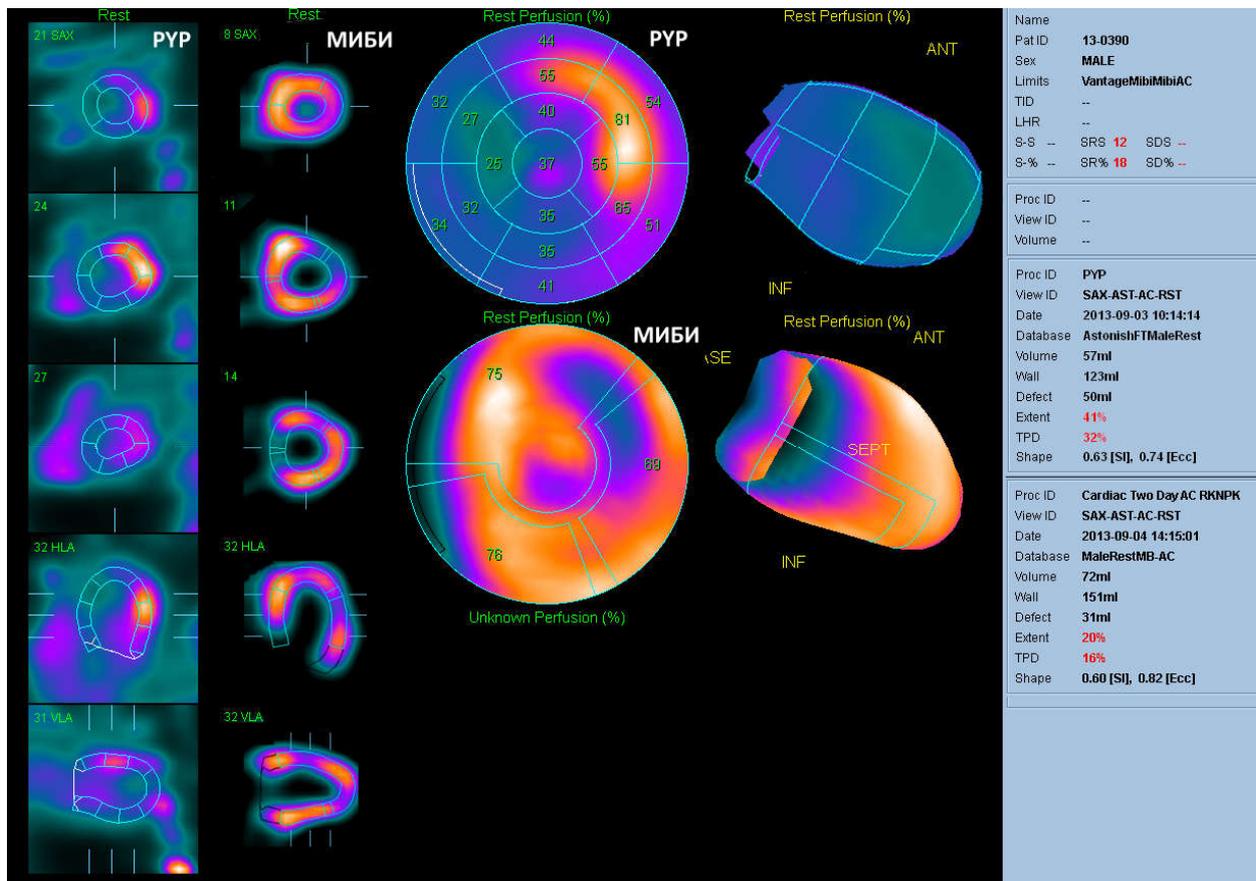


Рисунок 11. Построение полярных карт с визуальным сопоставлением локализации очага острого повреждения миокарда ЛЖ при исследовании с ^{99m}Tc -PYP и формирующегося дефекта перфузии по данным ^{99m}Tc -МИБИ. Площадь зоны острого повреждения (S_{PYP}) оценивается в 12%, площадь дефекта перфузии ($S_{\text{МИБИ}}$) – в 10%.

Параметры С-ОЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБИ на данный момент стандартизированы и внедрены во все основные кардиопакеты (Cedars-Sinai QPS/QGS, 4DMSPECT, Emory Cardiac Toolbox), устанавливаемые в качестве “stand-alone” ПО или в составе радиологических платформ фирм-производителей оборудования [167]. Они включают:

- площадь дефектов перфузии (Extent, $S_{\text{МИБИ}}$), рассчитывается как площадь зон миокарда, в которых накопления РФП при сравнении с усредненными значениями базы нормы оказывается достоверно ниже нормального

- SRS (Summed Rest Score). Каждому из 17 сегментов ЛЖ автоматически назначаются баллы нарушения перфузии – от 0 (нет нарушения) до 4 (отсутствие накопления РФП). SRS рассчитывается как сумма этих баллов, то есть учитывается не только площадь повреждения, но и его глубина.

- КДО и КСО ЛЖ при ЭКГ-синхронизированной ОЭКТ миокарда рассчитываются автоматически на основании 3D-изображения миокарда, на основании этих данных вычисляется ФВ ЛЖ

Параметры ОЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -МИБГ в настоящее время также стандартизированы благодаря тому, что эти изображения также возможно обрабатывать в кардиопакетах и применять к ним аналогичные базы нормы [7, 168]. В результате рассчитываются параметры площади дефектов иннервации (Extent, $S_{\text{МИБГ}}$) и сумма баллов нарушения накопления МИБГ по сегментам – SMS (Summed MIBG Score).

Одновременное сопоставление в программе QPS исследования с МИБИ и с МИБГ позволяет определить площадь зон с сохранной перфузией, но нарушенной иннервации, наподобие того, как та же программа вычисляет площадь переходящей ишемии миокарда при сопоставлении карт перфузии миокарда после нагрузки и в покое (рисунки 12). Данный параметр был назван площадью серой зоны (S_{grey}).

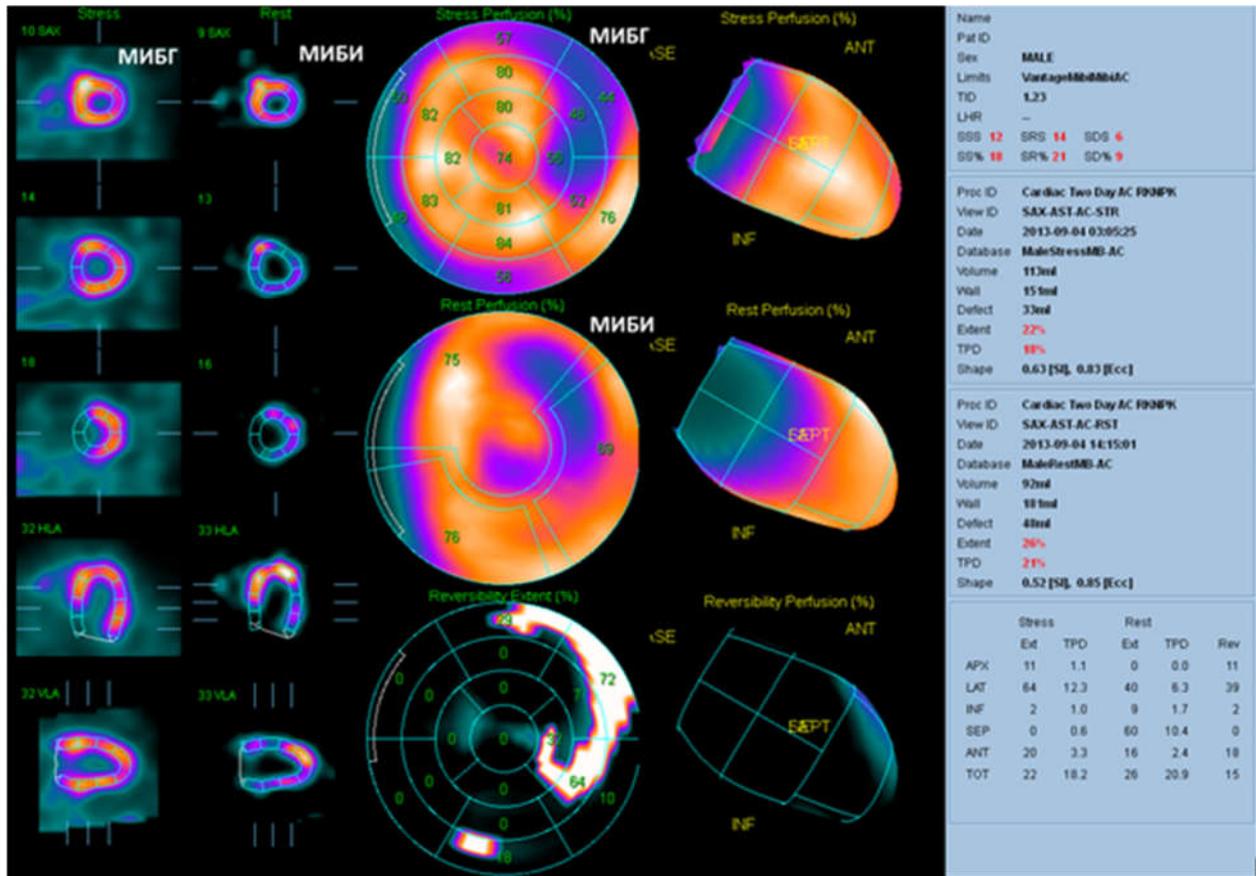


Рисунок 12. Построение полярных карт с визуальным сопоставлением площади дефекта перфузии по данным ^{99m}Tc -МИБИ и дефекта иннервации по данным ^{123}I -МИБГ. Площадь “серой зоны” (S_{grey}) оценивается в 15%.

2.5 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка данных проведена с применением программного обеспечения MedCalc версии 15.8 и Microsoft Excel 2016. Количественные показатели в исследуемых группах описаны как среднее арифметическое со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), а порядковые (ранговые) данные – в формате медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q1-Q3]$). Качественные (номинальные) признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот (%). Для сравнения средних значений количественных признаков между двумя

независимыми группами использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок; для оценки динамики изменений внутри одной группы применяли парный t-критерий Стьюдента. Сравнение порядковых данных между группами проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни, а при анализе повторных измерений в одной группе – критерия Уилкоксона. Оценка взаимосвязей между количественными переменными выполнялась методом корреляционного анализа Пирсона. Статистическая значимость различий и связей интерпретировалась следующим образом: при $p < 0,05$ различия считались достоверными, при $0,05 \leq p < 0,10$ рассматривались как тенденция, а при $p \geq 0,10$ – как статистически незначимые.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

В исследование включено 52 пациента старше 18 лет с установленным диагнозом впервые возникшего острого ИМ. Средний возраст пациентов составил 53.2 ± 9.5 лет, подавляющее большинство (94.2%) составили мужчины. Из факторов риска известно о наличии стажа курения у 33 (64%) пациентов, 31 (60%) страдали артериальной гипертонией.

В 71% случаев ИМ был Q-образующим. Тромболитическая терапия (ТЛТ) по стандартным на момент исследования протоколам проводилась у 29 пациентов (55.8%), у 26 из которых по косвенным признакам достигнута реперфузия. Также у 5 пациентов с ЭКГ-признаками трансмуральной ишемии миокарда имелись признаки спонтанной реперфузии без проведения ТЛТ. Таким образом, число пациентов с признаками реперфузии составило 31 (59.6%). У остальных пациентов методы лечения, направленные на реваскуляризацию, не проводились в связи с поздними сроками (более 12-24 ч) от начала заболевания.

В госпитальном периоде у 11 пациентов (21.2%), в том числе у 6 с передним, 4 с нижним ИМ течение заболевания осложнилось постинфарктной стенокардией или безболевой ишемией миокарда. У 12 пациентов (23.1%), в том числе у 9 - с передним, 3 - с нижним ИМ в период госпитализации отмечались признаки сердечной недостаточности. Характеристика пациентов представлена в таблице 1 характеристика ОИМ в данной группе пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 1. Характеристика пациентов общей группы, n=52

Возраст, лет	53.2±9.5
Мужской пол, n (%)	49 (94.2%)
Инфаркт миокарда с Q-зубцом, n (%)	37 (71.2%)
Сердечная недостаточность, n (%)	12 (23.1%)
Тромболитическая терапия, n (%)	29 (55.8%)
Косвенные признаки реперфузии, n (%)	31 (59.6%)
Резидуальная ишемия (постинфарктная стенокардия/безболевая ишемия миокарда) в период госпитализации, n (%)	11 (21.2%)
Курение, n (%)	33 (63.5%)
Гипертония, n (%)	31 (59.6%)

Таблица 2. Характеристика и локализация ОИМ в исследуемой группе пациентов

ИМ	Всего	С зубцом Q	Без зубца Q
Всего	52	37	15
Передний	27 (51.9%)	22 (59.5%)	5 (33.3%)
Нижний	25 (48.1%)	15 (40.5%)	10 (66.7%)

Отмечается наличие дислипидемии у 38 (73.1%) пациентов, средний уровень ОХС составил 5.5 ± 1.9 ммоль/л, ХС ЛНП 3.6 ± 1.2 ммоль/л. При этом у 16 пациентов (30.8%) выявлена выраженная дислипидемия (ОХС ≥ 6.2 ммоль/л и/или ХС ЛНП ≥ 4.2 ммоль/л и/или ТГ ≥ 2.3 ммоль/л). КАГ была выполнена у 36 из 52 пациентов, при этом окклюзирующее поражение инфаркт-связанной артерии по данным КАГ отмечалось у 8 пациентов (22.2%), субтотальный стеноз (>90%) без окклюзии – у

18 пациентов (50.0%). У 10 пациентов (27.8%) диагностировано многососудистое поражение КА.

3.2 Диагностическая ценность гибридной ОЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -РФП в выявлении ОИМ

В группе контроля по данным планарной сцинтиграфии отрицательные результаты получены в 12 случаях из 16 (специфичность – 75%), в остальных 4 случаях визуализация диффузного накопления РФП в проекции сердца с частичным экранированием ребрами не позволяла четко констатировать отрицательный результат исследования. Режим ОЭКТ позволил определить отсутствие очагового накопления РФП в проекции ЛЖ у 3 из этих пациентов, режим ОЭКТ/КТ – у оставшегося 1 пациента. Накопление РФП у этих пациентов было достоверно локализовано как не относящееся к миокарду (визуализация пула крови или костных структур). Таким образом, специфичность гибридного исследования достигла 100%.

Среди 52 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) результаты планарной сцинтиграфии миокарда распределились следующим образом: у 28 человек результат был оценен как отрицательный или сомнительный, а у 40 — как положительный. Проведение последующей гибридной визуализации (ОЭКТ/КТ) позволило пересмотреть первоначальное заключение у 16 пациентов. В восьми случаях, когда планарное исследование дало отрицательный или неопределенный результат, ОЭКТ/КТ выявила положительные изменения — было обнаружено небольшое очаговое накопление РФП. Эти участки, вероятно, не были четко видны при планарной сцинтиграфии из-за анатомического экранирования реберными структурами. У других восьми пациентов, у которых планарная сцинтиграфия показала положительный результат, данные ОЭКТ/КТ не подтвердили накопление РФП в миокарде. Таким образом, эти случаи были реклассифицированы как ложноположительные.

Ретроспективный анализ диагностической эффективности продемонстрировал значительное преимущество ОЭКТ/КТ. Для метода сцинтиграфии с ^{99m}Tc -РУР в сочетании с КТ были получены следующие показатели: чувствительность: 84.6%, специфичность: 100%, общая диагностическая точность: 88.2%. В то же время аналогичные показатели для планарной сцинтиграфии оказались существенно ниже: чувствительность: 69.2%, специфичность: 75.0%, общая диагностическая точность: 70.6% (Таблица 3). Таким образом, использование томографического режима (ОЭКТ) увеличивает в основном чувствительность планарного исследования, позволяя визуализировать мелкие зоны очагового накопления РФП, в то время как использование гибридного режима ОЭКТ/КТ дополнительно увеличивает специфичность исследования благодаря более точной анатомической привязке визуализируемых очагов накопления РФП. В результате закономерно увеличиваются прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, а также диагностическая точность.

Таблица 3. Чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностическая ценность отрицательного (-PV) и положительного (+PV) результата, диагностическая точность (Ac) планарного, томографического (ОЭКТ) и гибридного (ОЭКТ/КТ) режимов исследования с ^{99m}Tc -РУР в диагностике ОИМ

	Se	Sp	-PV	+PV	Ac
Планарная сцинтиграфия	69.2%	75.0%	42.9%	90.0%	70.6%
ОЭКТ	80.8%	93.8%	60.0%	97.7%	83.8%
ОЭКТ/КТ	84.6%	100.0%	66.7%	100.0%	88.2%

3.3 Сопоставление наличия и площади острого повреждения миокарда ЛЖ по данным гибридной ОЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -РУР с аналогичными показателями необратимых дефектов перфузии, выявленных при проведении ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ, у пациентов с ОИМ на госпитальном этапе наблюдения

Новый способ генерации карты “bull’s eye” при исследовании с ^{99m}Tc -РУР, позволил определить площадь зоны острого повреждения миокарда ЛЖ с точностью около 1 сегмента (6%). Средняя площадь зоны острого повреждения миокарда ЛЖ ($S_{\text{РУР}}$) в исследуемой группе составила $20.2 \pm 13.0\%$, что оказалось сопоставимо с площадью дефектов перфузии при исследовании с ^{99m}Tc -МИБИ на 7-е сутки ($22,9 \pm 12,6\%$). Площадь острого повреждения миокарда ЛЖ по данным ОЭКТ с ^{99m}Tc -РУР имеет сильную прямую корреляцию с площадью дефекта перфузии по данным ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ на 7 сутки заболевания ($r=0.89$, $p<0.001$) (рисунок 13).

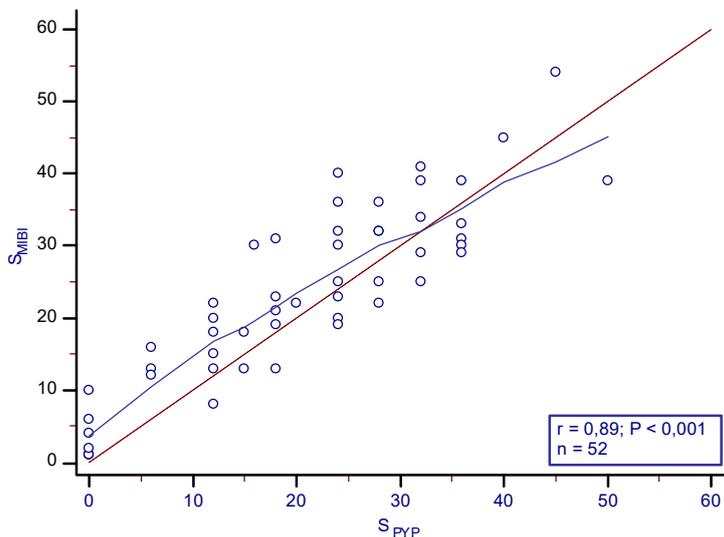


Рисунок 13. Корреляционная связь между площадью острого повреждения миокарда (S_{PYP}) и площадью дефекта перфузии (S_{MIBI}) в острую фазу ОИМ

У пациентов с ОИМ, у которых не визуализировалось накопления ^{99m}Tc -РУР в миокарде ($n=8$), построение полярной карты не проводилось, площадь

повреждения у них была принята за 0%. При этом у данных 8 пациентов при последующем исследовании с ^{99m}Tc -МИБИ крупноочаговых дефектов перфузии выявлено не было, в том числе у 6 пациентов площадь дефекта перфузии миокарда ЛЖ была оценена от 1 до 4%, у 1 – 6%, и у 1 – 10%.

3.4 Изучение возможностей нейротропной сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в визуализации нарушений симпатической активности сердца у больных с ИМ в отдаленном периоде наблюдения

Из 52 пациентов с ИМ у 2 (3.8%) при первом исследовании и в динамике ^{123}I -МИБГ в сердце не накапливался. У одного из них был небольшой передний ИМ с зубцом Q, протекавший без осложнений. У второго пациента течение заболевания имело характер ОКС без подъема сегмента ST, значимого очагово-рубцового повреждения миокарда выявлено не было, однако при коронароангиографии было обнаружено трехсосудистое поражение коронарного русла, включая стеноз ствола левой коронарной артерии 70%. Еще у одного пациента с исходным крупным (площадью 29%) дефектом накопления ^{123}I -МИБГ передней локализации, в динамике (на фоне декомпенсации НК) также отмечено полное отсутствие включения препарата в сердце. Еще один пациент умер до проведения повторного исследования. Таким образом, дальнейшие этапы исследования, касающиеся оценки изменения размеров дефектов накопления МИБГ и МИБИ, а также взаимосвязи этих изменений с динамикой функционального состояния ЛЖ проводились на группе 48 пациентов.

На этапе госпитализации пациентов с ОИМ при проведении планарной сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, показатель сердце/средостение, измеренный в отсроченную фазу (H/M_d), отражающий т.н. глобальную симпатическую активность, составил 1.58 ± 0.25 , что достоверно ниже нормальных значений (2.05 ± 0.10 , $p < 0.001$). Скорость вымывания ^{123}I -МИБГ из миокарда за 4 часа (WR) составила $31 \pm 10\%$, что достоверно выше нормальных значений ($10 \pm 9\%$, $p < 0.001$).

При проведении исследования в режиме ОЭКТ средние значения площади дефектов иннервации (S_{MIBG}) составили $31.4 \pm 11.9\%$, а значения интегральных показателей Summed MIBG Score (SMS) составили 16 [10; 21] в раннюю фазу (SMS_e) и 20 [12.5; 28] баллов в отсроченную фазу (SMS_d), что также значительно превышало нормальные значения ($6.0 \pm 1.5\%$ для S_{MIBG} и 5 [4; 6] для SMS_e , соответственно, $p < 0.01$). При Q-ИМ отмечались более распространенные и глубокие дефекты накопления ^{123}I -МИБГ: $S_{\text{MIBGd}} - 33.3 \pm 9.4\%$ против $26.6 \pm 11.7\%$, $p = 0.04$, $\text{SMS}_d - 21.1 \pm 9.4$ против 15.9 ± 9.9 , $p = 0.08$.

При повторном проведении исследования с ^{123}I -МИБГ отмечалось некоторое улучшение показателей глобальной и локальной симпатической иннервации миокарда, однако не достигающее критериев достоверности (Таблица 4)

Таблица 4. Средние значения показателей симпатической иннервации миокарда

Показатель	1 точка	2 точка	p
H/M _e	1.69 ± 0.26	1.73 ± 0.31	>0.1
H/M _d	1.58 ± 0.25	1.64 ± 0.27	>0.1
WR, %	31 ± 10	28 ± 10	>0.1
S_{MIBGe} , %	28.4 ± 11.1	26.7 ± 13.0	>0.1
SMS_e , баллы	18.5 [12; 25]	16 [11.5; 22]	>0.1
S_{MIBGd} , %	31.4 ± 11.9	28.7 ± 12.8	>0.1
SMS_d , баллы	20 [12.5; 28]	17.5 [11; 23]	>0.1

3.5 Исследование взаимосвязи нарушений перфузии, сократительной функции миокарда и симпатической активности ЛЖ у больных ОИМ при динамическом наблюдении

3.5.1 Показатели сократимости миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ и С-ОЭКТ у исследуемых пациентов на госпитальном этапе

В остром периоде госпитализации у участников исследования проводился сравнительный анализ ключевых функциональных параметров миокарда левого желудочка. Оценивалось соответствие между данными, полученными различными методами визуализации: показателями локальной и глобальной сократительной функции (по результатам однофотонной томографии и ЭхоКГ), наличием и распространенностью зон нарушенной перфузии, а также характеристиками симпатической иннервации миокарда. У 22 пациентов (42.3%) отмечалось расширение полости ЛЖ (КДО > 130 мл). Средние показатели КДО, КСО и ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ составили 141 ± 53 мл, 74 ± 41 мл, $50 \pm 11\%$. При сравнении этих показателей с данными ЭКГ-синхронизированной ОЭКТ миокарда (С-ОЭКТ) получена тесная положительная корреляция ($r=0.94$, $p<0.001$), однако отмечено, что средние значения ФВ ЛЖ по данным С-ОЭКТ оказывались на 4-7 единиц% ниже, чем по данным ЭхоКГ, преимущественно за счет различий в измерении ударного объема. Сопоставление параметров систолической функции по данным ЭхоКГ и С-ОЭКТ приведены в Таблица 5 и на Рисунок 14 рисунке 14.

Таблица 5. Сопоставление параметров систолической функции по данным ЭхоКГ и С-ОЭКТ

	ЭхоКГ	С-ОЭКТ	p
ФВ ЛЖ, %	50.2 ± 11.1	45.4 ± 11.3	0.03
КДО ЛЖ	141.4 ± 53.3	136.8 ± 54.4	>0.1
КСО ЛЖ	73.8 ± 41.3	79.6 ± 47.2	>0.1
УО ЛЖ	67.6 ± 19.3	57.2 ± 14.1	0.002

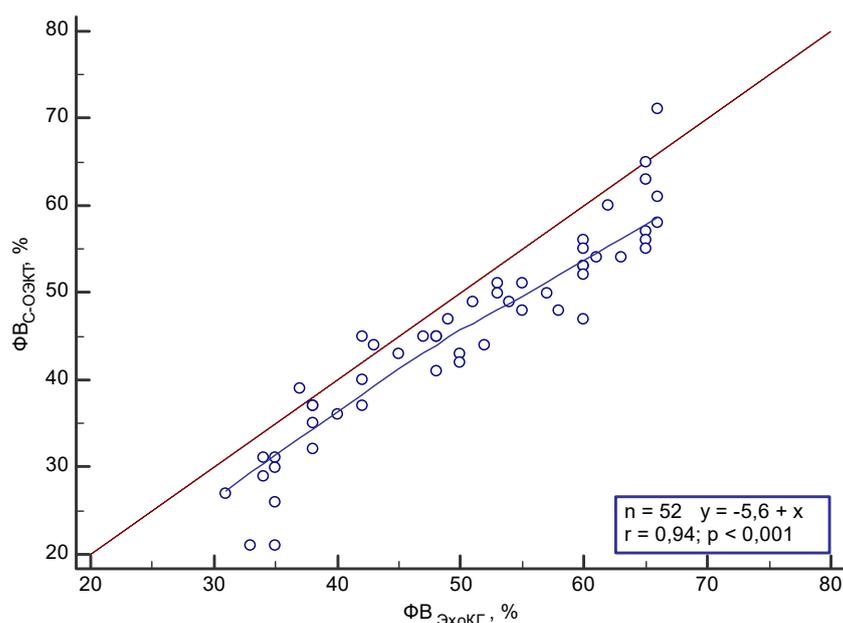


Рисунок 14. Корреляционная связь между значениями ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ и С-ОЭКТ

3.5.2 Сопоставление показателей нарушений сократимости, перфузии и иннервации миокарда ЛЖ у исследуемых пациентов на госпитальном этапе

При корреляционном анализе у пациентов с ОИМ на госпитальном этапе отмечалась сильная отрицательная связь между ФВ ЛЖ и площадью/тяжестью дефектов перфузии и иннервации ЛЖ ($p < 0.001$). При этом при различной степени дилатации ЛЖ вследствие очагово-рубцового повреждения, УО значимо не изменялся ($p > 0.1$). Положительная корреляция площади дефекта перфузии и иннервации с КСО была чуть более сильной, чем с КДО ($r = 0.61/0.45$ и $0.52/0.39$, соответственно, Таблица 6).

Таблица 6. Корреляционная связь между показателями сократимости, нарушений перфузии и иннервации миокарда ЛЖ

	ФВ ЛЖ		КДО ЛЖ		КСО ЛЖ		УО ЛЖ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
S_{MIBI}	-0.75	<0.001	0.52	<0.001	0.61	<0.001	-0.04	>0.1
SRS	-0.80	<0.001	0.56	<0.001	0.66	<0.001	-0.03	>0.1
S_{MIBG}	-0.56	<0.001	0.39	<0.005	0.45	0.001	0.01	>0.1
SMS	-0.67	<0.001	0.41	<0.005	0.50	<0.001	-0.07	>0.1
S_{grey}	0.24	0.08	-0.17	>0.1	-0.20	>0.1	0.00	>0.1

Отмечалась сильная положительная связь между параметрами нарушения локальной иннервации и перфузии миокарда (S_{MIBG} - S_{MIBI} : $r=0.60$, $p<0.001$; SMS-SRS: $r=0.68$, $p <0.001$). При этом площадь и тяжесть дефектов иннервации были равны или превышали площадь и тяжесть дефектов перфузии у 42 пациентов (из 50, у которых МИБГ накапливался в миокарде на госпитальном этапе исследования, 84%). В среднем показатели тяжести нарушений иннервации превышали показатели тяжести нарушений перфузии: S_{MIBG} – $31.4 \pm 11.9\%$, S_{MIBI} – $22.9 \pm 12.6\%$ ($p<0.001$), SMS – 20 [12.5; 28] баллов, SRS – 13 [6; 22] баллов ($p=0.01$).

Средняя площадь (S_{grey}) “серой зоны” (образованной участками миокарда ЛЖ с сохранной перфузией и нарушенной иннервацией) у вышеуказанных 42 пациентов составила $11.1 \pm 8.7\%$ от площади ЛЖ (от 1 до 42%). У остальных 8 пациентов площадь нарушений перфузии превышала площадь нарушений иннервации в среднем на $7.1 \pm 5.1\%$ (от 1 до 15%). При этом отмечалась значимая отрицательная корреляция между тяжестью нарушения перфузии и площадью этой серой зоны (SRS – S_{grey} : $r=-0.59$, $p<0.001$; S_{MIBI} – S_{grey} : $r=-0.62$, $p<0.001$), в то же время значимой корреляции между тяжестью нарушений иннервации и площадью серой зоны выявлено не было (SMS – S_{grey} : $r=0.1$, $p>0.1$; S_{MIBG} – S_{grey} : $r=0.26$, $p=0.06$).

У пациентов с передним Q-образующим инфарктом миокарда были зафиксированы статистически значимо более выраженные нарушения: большая

площадь и более тяжелая степень снижения перфузии, дисфункции симпатической иннервации и ухудшения сократительной способности левого желудочка по сравнению с другими локализациями инфаркта. При этом проведение тромболитической терапии (ТЛТ) или наличие ангиографических признаков успешной реперфузии не ассоциировались с более благоприятными значениями данных параметров. Специально проведенный дополнительный анализ в подгруппе пациентов исключительно с Q-образующим ИМ, где сравнивались показатели между получившими и не получившими ТЛТ, также не выявил достоверных различий в степени указанных нарушений.

Таблица 7. Сопоставление параметров сократимости, перфузии и иннервации миокарда ЛЖ в зависимости от локализации, типа ИМ, проведения ТЛТ и признаков реперфузии

		ФВ ЛЖ, %	КДО, мл	КСО, мл	УО, мл	S _{MIBI}	SRS	S _{MIBG}	SMS	S _{grey}
Локализация ИМ	Передний	40.4±9.7	148.1±58.6	92.7±49.1	55.4±14.1	28.4±12.1	20.3±10.5	35.8±8.8	22.4±9.8	7.7±8.6
	Нижний	50.8±10.5	124.5±47.6	65.4±41.5	59.2±14.1	17.0±10.6	9.8±7.7	27.1±10.3	16.6±8.9	10.4±9.3
	p	<0.001	>0.1	0.03	>0.1	<0.001	<0.001	<0.005	0.03	>0.1
Q-образующий	да	42.5±10.0	143.2±53.9	86.4±45.2	56.8±14.7	25.9±12.9	17.8±11	33.3±9.4	21.1±9.4	8.3±8.5
	нет	52.5±11.4	120.9±54.4	62.8±49.4	58.1±12.9	15.7±8.7	8.9±5.9	26.6±11.7	15.9±9.9	10.5±10.0

Продолжение таблицы

		ФВ ЛЖ, %	КДО, мл	КСО, мл	УО, мл	S _{MIBI}	SRS	S _{MIBG}	SMS	S _{grey}
	p	<0.005	>0.1	=0.1	>0.1	<0.005	<0.005	0.04	0.08	>0.1
ТЛТ	да	42.8±1 0.4	149.3± 57.4	90.0± 48.5	59.3± 15.6	24.4 ±13. 3	17.2± 11.2	34.3± 9.4	20.7± 10.4	9.7± 10.1
	нет	48.6± 11.8	121.0± 47.0	66.5± 43.0	54.6± 11.7	21.1 ±11. 8	12.7± 9.3	28.1± 10.8	18.2± 8.8	8.1± 7.4
	p	0.07	0.06	0.07	>0.1	>0.1	>0.1	0.04	>0.1	>0.1
ТЛТ у пацие нтов с Q-ИМ	да	41.9±1 0.2	151.3± 59.1	92.6± 49.3	58.7± 16.0	25.6 ±12. 8	18.1± 11.0	33.9± 9.4	21.1± 9.9	7.6± 10.0
	нет	44.0±1 0.0	121.5± 28.3	69.7± 26.7	51.8± 9.3	26.6 ±13. 7	16.9± 11.5	31.8± 9.7	21.0± 8.7	5.2± 12.4
	p	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1
Приз наки репер фузии	да	44.0± 11.2	141.3± 58.0	83.8± 48.4	57.3± 16.8	24.4 ±13. 1	16.8± 11	34.1± 8.8	20.8± 9.9	9.2± 9.8
	нет	47.4± 11.4	130.1± 49.3	73.3± 45.8	55.7± 7.1	20.9 ±12	13±9. 7	27.7± 11.6	17.8± 9.5	8.6± 7.7
	p	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	0.03	>0.1	>0.1

3.5.3 Оценка показателей сократимости, перфузии и иннервации миокарда у пациентов с ОИМ при динамическом наблюдении

Через 8 месяцев у пациентов с ОИМ по данным перфузионной С-ОЭКТ в среднем отмечалось достоверное увеличение ударного объема ЛЖ, причем у пациентов с исходно более низкими значениями УО отмечался больший его прирост (УО1 - %УО: $r=-0.37$, $p=0.007$). Кроме того, отмечалась тенденция к уменьшению площади дефектов перфузии (в среднем на -4.5 ± 6.1 ед%, $p=0.08$). Уменьшение других показателей нарушений перфузии и иннервации миокарда ЛЖ, а также изменение серой зоны, не достигло критериев статистической достоверности (Таблица 8).

Таблица 8. Изменение показателей сократимости, региональной симпатической иннервации и перфузии миокарда по данным ОЭКТ в динамике, $n=48$

Показатель	1 точка	2 точка	%/ Δ	p
ФВ ЛЖ, %	45.4 \pm 11.3	47.1 \pm 14.0	%: +4.1 \pm 16.3% Δ : +1.7 \pm 6.0 ед%	>0.1
КДО, мл	136.8 \pm 54.4	147.7 \pm 70.3	%: +7.8 \pm 15.8%	>0.1
КСО, мл	79.6 \pm 47.2	84.6 \pm 63.5	%: +4.8 \pm 25.5%	>0.1
УО, мл	57.2 \pm 14.1	63.1 \pm 15.6	%: +12.2 \pm 17.9%	0.048
S _{МИБI} , %	22.9 \pm 12.6	18.4 \pm 14.0	Δ : -4.5 \pm 6.1 ед%	0.08
SRS, баллы	13 [6; 22]	9.5 [2; 19.25]	Δ : -2.6 \pm 3.9	>0.1
S _{МИБG} , %	31.4 \pm 11.9	28.7 \pm 12.8	Δ : -2.7 \pm 8.3 ед%	>0.1
SMS, баллы	20 [12.5; 28]	17.5 [11; 23]	Δ : -1.9 \pm 6.1	>0.1
S _{grey} , %	11.1 \pm 8.7	11.7 \pm 9.2	Δ : 0.5 \pm 9.2	>0.1

При более детальном анализе отмечено, что изменение параметров сократимости, перфузии и иннервации миокарда ЛЖ у пациентов ЛЖ было разнонаправленным (Таблица 9).

Таблица 9. Доли пациентов с увеличением и уменьшением показателей сократимости, региональной симпатической иннервации и перфузии миокарда по данным ОЭКТ в динамике, n=48

Параметр	Увеличение		Уменьшение	
	n	%/ Δ	n	%/ Δ
ФВ ЛЖ	33/51 (64.7%)	%: +12.7 \pm 9.1% Δ : +5.2 \pm 3.1 ед%	18/51 (35.3%)	%: -12.3 \pm 13.9% Δ : -4.8 \pm 4.3 ед%
КДО, мл	38/51 (74.5%)	%: +12.3 \pm 15.3%	13/51 (25.4%)	%: -6.38 \pm 4.81%
КСО, мл	23/51 (45.1%)	%: +22.4 \pm 27.2%	28/51 (54.9%)	%: -10.4 \pm 7.7%
УО, мл	37/51 (72.5%)	%: +20.1 \pm 12.3%	14/51 (27.5%)	%: -10.1 \pm 9.8%
S _{MIBI}	15/51 (29.4%)	Δ : +2.2 \pm 2.7 ед%	36/51 (70.6%)	Δ : -7.3 \pm 4.7 ед%
SRS	18/51 (35.3%)	Δ : +1.2 \pm 1.7	33/51 (64.7%)	Δ : -4.7 \pm 3.0
S _{MIBG}	19/48 (39.6%)	Δ : +4.3 \pm 4.2 ед%	29/48 (60.4%)	Δ : -7.8 \pm 5.8 ед%
SMS	21/48 (43.8%)	Δ : +2.7 \pm 3.0	27/48 (56.2%)	Δ : -5.9 \pm 4.8
S _{grey}	32/48 (66.7%)	Δ : +4.8 \pm 5.4 ед%	16/48 (33.3%)	Δ : -9.1 \pm 7.6 ед%

С учетом неоднородности исходной группы, ставшей причиной разнонаправленной динамики исследуемых параметров, был проведен более детальный анализ с учетом исходных клинических показателей пациентов (Таблица 10).

Таблица 10. Сопоставление динамики исследуемых параметров в зависимости от локализации и типа ОИМ, проведения ТЛТ и признаков реперфузии

		Δ ФВ ЛЖ, %	% КДО, мл	% КСО, мл	% УО, мл	Δ S _{MIBI}	Δ SRS	Δ S _{MIBG}	Δ SMS	Δ S _{grey}
Локализация ОИМ	Передний	+1.6±6.3	+8.1±15.2%	+4.5±26.5%	+11.2±16.8%	- 3.7±4.2	- 2.3±3.3	- 4.0±8.0	- 2.9±6.0	- 2.0±9.1
	Нижний	+1.8±5.7	+7.1±16.4%	+5.0±24.3%	+12.8±19.1%	- 5.2±7.6	- 2.8±4.4	- 0.8±7.7	- 0.6±5.6	+3.2±7.8
	p	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	0.14	>0.1	0.03
Q-образный	да	+1.7±6.5	+7.3±16.5%	+3.9±26.7%	+11.3±18.6%	- 3.4±5.4	- 2.1±3.6	- 3.2±8.4	- 2.1±6.1	- 1.2±9.2
	нет	+1.7±4.4	+8.6±14.0%	+6.7±22.1%	+13.7±16.1%	- 6.8±7.1	- 3.6±4.5	- 0.7±6.8	- 0.9±5.5	+4.7±6.6
	p	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	0.07	>0.1	>0.1	>0.1	0.03
ТЛТ	да	+1.8±6.6	+10.1±18.4%	+6.3±29.5%	+13.7±20.0%	- 2.3±5.4	- 1.4±3.6	- 3.1±8.3	- 1.9±6.1	- 2.3±8.7
	нет	+1.7±5.1	+4.5±11.1%	+2.8±19.1%	+9.7±14.6%	- 7.1±6.0	- 4.0±3.8	- 1.7±7.6	- 1.5±5.6	+4.0±8.0
	p	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	<0.005	0.02	>0.1	>0.1	<0.01

Продолжение таблицы

		Δ ФВ ЛЖ, %	% КДО, мл	% КСО, мл	% УО, мл	Δ S_{MIBI}	Δ SRS	Δ S_{MIBG}	Δ SMS	Δ S_{grey}
ТЛТ у пацие нтов с Q-ИМ	да	+1.0±6. 8	+9.8±1 8.1%	+8.1± 29.6%	+10.9 ±18.8 %	- 2.9± 5.0	- 2.0±3. 6	- 3.2±8. 5	- 2.0±5. 5	- 1.7± 9.1
	нет	+3.7±5. 6	+0.5±8. 4%	- 7.4±1 0.4%	+12.1 ±18.8 %	- 4.9± 6.5	- 2.4±3. 7	- 3.2±8. 5	- 2.5±7. 7	+0.1 ±9.8
	p	>0.1	0.12	0.12	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1
Приз наки репер фузии	да	+1.9±6. 2	+8.9±1 8.0%	+4.8± 27.9%	+13.2 ±18.8 %	- 3.4± 4.8	- 2.1±3. 0	- 3.4±8. 0	- 2.4±6. 4	- 1.1± 9.1
	нет	+1.5±5. 7	+5.8±1 1.6%	+4.6± 21.4%	+10.1 ±16.5 %	- 5.9± 7.5	- 3.2±4. 8	- 1.0±7. 9	- 0.8±5. 0	2.9± 8.0
	p	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	=0.1

Данные корреляционного анализа между динамикой показателей сократимости, исходными показателями нарушения перфузии и иннервации миокарда ЛЖ и их динамикой представлены в Таблица 11.

Таблица 11. Корреляционный анализ динамики показателей сократимости и исходных показателей нарушения перфузии и иннервации

	Δ ФВ ЛЖ		% КДО ЛЖ		% КСО ЛЖ		% УО ЛЖ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
S_{MIBI}	-0.07	>0.1	0.08	>0.1	0.07	>0.1	-0.02	>0.1
ΔS_{MIBI}	-0,10	>0.1	0,14	>0.1	0,12	>0.1	-0,02	>0.1

Продолжение таблицы

	Δ ФВ ЛЖ		% КДО ЛЖ		% КСО ЛЖ		% УО ЛЖ	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SRS	-0.13	>0.1	0.14	>0.1	0.13	>0.1	-0.05	>0.1
Δ SRS	-0,21	>0.1	0,24	0.08	0,24	0.08	-0,06	>0.1
S _{MIBG}	0.08	>0.1	0.12	>0.1	0.01	>0.1	0.20	>0.1
Δ S _{MIBG}	-0,25	0.07	0,01	>0.1	0,15	>0.1	-0,22	>0.1
SMS	0.12	>0.1	0.05	>0.1	-0.05	>0.1	0.18	>0.1
Δ SMS	-0,26	0.06	0,12	>0.1	0,23	0.1	-0,14	>0.1
S _{grey}	0.13	>0.1	0.34	0.02	0.13	>0.1	0.38	0.005
Δ S _{grey}	-0,13	>0.1	-0,09	>0.1	0,05	>0.1	-0,19	>0.1

Данные корреляционного анализа между динамикой показателей нарушения перфузии и иннервации миокарда ЛЖ в зависимости от их исходных значений представлены в Таблица 12.

Таблица 12. Корреляционный анализ динамики показателей нарушений перфузии и иннервации в зависимости от их исходных значений

	Δ S _{MIBI}		Δ SRS		Δ S _{MIBG}		Δ SMS		Δ S _{grey}	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
S _{MIBI}	-0.05	>0.1	-0.11	>0.1	0.03	>0.1	-0.04	>0.1	0.05	>0.1
SRS	0.09	>0.1	0.00	>0.1	0.03	>0.1	-0.04	>0.1	-0.04	>0.1
S _{MIBG}	0.17	>0.1	0.11	>0.1	-0.39	<0.005	-0.35	0.01	-0.32	0.02
SMS	0.19	>0.1	0.12	>0.1	-0.25	0.07	-0.36	<0.01	-0.23	0.1
S _{grey}	0.24	0.08	0.31	0.02	-0.43	<0.005	-0.25	0.07	-0.53	<0.001

Был проведен более детальный анализ полученных результатов путем разделения всех пациентов на 6 одинаковых групп (по n=8) согласно площади исходных дефектов перфузии, сформировавшихся на госпитальном этапе, результаты представлены в Таблица 13.

Таблица 13. Зависимости динамики нарушений перфузии, иннервации, площади серой зоны и нарушений сократимости от величины площади исходного дефекта перфузии

Группа	Исходный дефект перфузии	Исходный дефект иннервации	Исходный размер серой зоны	Изменение дефекта перфузии	Изменение дефекта иннервации	Изменение размера серой зоны	Изменение КДО ЛЖ	Изменение УО ЛЖ	Изменение ФВ ЛЖ
1	3.0	23.1	20.1	-0.5	-3.4	-2.9	+11.6 %	+11.4 %	-0.5
2	14.0	20.1	6.1	-6.3	+1.9	+8.1	+1.5%	+6.4%	+2.1
3	20.6	31.9	11.3	-8.5	-7.6	+0.9	+8.2%	+11.8 %	+1.6
4	26.8	36.3	9.5	-4.5	-2.9	+1.6	+6.6%	+19.9 %	+5.0
5	31.9	37.9	6.0	-3.3	-3.9	-0.6	+1.7%	+13.5 %	+3.6
6	41.0	39.0	-2.0	-3.0	-0.1	+2.9	+11.1 %	+14.1 %	-0.1

3.6 Оценка влияния нарушений симпатической иннервации, локализации и размеров очага постинфарктного поражения миокарда на показатели variability и нарушения сердечного ритма.

Желудочковые экстрасистолы исходно зарегистрированы у 40 (76.9%), частые – у 2 (3.8%), парные ЖЭ – у 4 (7.8%), пароксизмы неустойчивой ЖТ – у 3 (5.8%), сложные желудочковые нарушения ритма – у 7 (13.5%) пациентов; при

повторном исследовании – у 40 (76.9%), у 12 (23.1%), у 7 (13.4%), у 5 (9.6%) и у 16 (30.7%) пациентов, соответственно.

Через 8 месяцев после начала заболевания у пациентов с ОИМ отмечалось достоверное увеличение числа ЖЭ/ч, SDNN, ОС, уменьшение NN_{ср} (Таблица 14).

Таблица 14. Динамика желудочковых нарушений ритма и показателей ВСР в общей группе

	1 точка	2 точка	p
ЖЭ/ч	1.5±3.5	13.2±33.5	0.01
ЖЭ _{парн.} /сут	0.8±4.2	1.5±5.3	>0.1
ЖЭ _{ЖТ} /сут.	0.7±2.9	0.3±1.0	>0.1
NN _{ср.} , мс	947±152	889±133	0.04
SDNN, мс	104±35	124±39	0.01
SDNNi, мс	46±17	49±16	>0.1
r-MSSD, мс	23±10	23±11	>0.1
ОС, мс ²	12083±7341	16309±11118	0.02
НЧС, мс ²	666±635	653±455	>0.1
ВЧС, мс ²	123±93	139±139	>0.1
НЧС/ВЧС	5.7±2.3	5.8±2.3	>0.1

Данные о динамике желудочковых нарушений ритма и показателей ВСР в группах с разной локализацией ИМ представлены в Таблица 15.

Таблица 15. Динамика желудочковых нарушений ритма и показателей ВСР в группах с разной локализацией ИМ

	Нижний ИМ (n=25)			Передний ИМ (n=26)				
	1 точка	2 точка	p ₁₋₂	1 точка	2 точка	p ₁₋₂	p ₁	p ₂
ЖЭ/ч	1.9±3.7	15±41	0.12	1.1±3.2	3.7±5.3	0.04	>0.1	>0.1
ЖЭ _{парн.} /сут	0.3±1.0	2.6±7.2	>0.1	1.1±5.8	0.5±1.3	>0.1	>0.1	>0.1

Продолжение таблицы

	Нижний ИМ (n=25)			Передний ИМ (n=26)			p ₁	p ₂
	1 точка	2 точка	p ₁₋₂	1 точка	2 точка	p ₁₋₂		
ЖЭ _{ЖТ/сут.}	0.6±2.1	0.2±0.7	>0.1	0.7±3.5	0.4±1.2	>0.1	>0.1	>0.1
NN _{ср.} , мс	986±150	914±116	0.06	912±147	877±172	>0.1	0.08	>0.1
SDNN, мс	115±29	136±36	0.03	95±37	108±37	>0.1	0.04	<0.01
SDNNi, мс	53±14	57±16	>0.1	39±16	42±10	>0.1	0.00 2	<0.00 1
r-MSSD, мс	25±9	26±12	>0.1	20±10	21±10	>0.1	0.07	0.1
OC, мс ²	14046 ±7065	19353 ±10686	0.04	10265 ±7245	12168 ±10821	>0.1	0.06	0.02
НЧС, мс ²	814±477	851±528	>0.1	530±735	450±220	>0.1	0.1	<0.00 1
ВЧС, мс ²	146±89	174±165	>0.1	101±93	110±96	>0.1	0.08	0.09
НЧС/ВЧС	6.1±1.8	6.0±1.6	>0.1	5.3±2.7	5.5±3.0	>0.1	>0.1	>0.1

Данные о динамике желудочковых нарушений ритма и показателей ВСР в группах с Q-ИМ и не-Q-ИМ представлены в Таблица 16.

Таблица 16. Динамика желудочковых нарушений ритма и показателей ВСР в группах с Q-ИМ и не-Q-ИМ

	Q-ИМ (n=36)			Не-Q-ИМ (n=15)			p ₁	p ₂
	1 точка	2 точка	p ₁₋₂	1 точка	2 точка	p ₁₋₂		
ЖЭ/ч	1.6±3.7	10±35	>0.1	1.2±2.7	7.0±11.3	0.06	>0. 1	>0.1
ЖЭ _{парн./сут}	0.9±4.9	0.3±1.1	>0.1	0.4±1.1	4.6±9.4	0.1	>0. 1	<0.0 1
ЖЭ _{ЖТ/сут.}	0.9±3.7	0.3±1.0	>0.1	0	0.3±1.0	>0.1	>0. 1	>0.1
NN _{ср.} , мс	938±151	887±156	>0.1	969±155	918±119	>0.1	>0. 1	>0.1

Продолжение таблицы

	Q-ИМ (n=36)			Не-Q-ИМ (n=15)			p ₁	p ₂
	1 точка	2 точка	p ₁₋₂	1 точка	2 точка	p ₁₋₂		
SDNN, мс	102±38	118±44	0.1	112±24	133±21	0.02	>0. 1	>0.1
SDNNi, мс	43±18	46±15	>0.1	51±13	57±13	>0.1	>0. 1	0.02
r-MSSD, мс	21±10	22±10	>0.1	26±11	28±13	>0.1	0.05	0.08
OC, мс ²	11746 ±8216	15901 ±12545	0.1	12912 ±4658	15768 ±7370	>0.1	>0. 1	>0.1
НЧС, мс ²	641±718	599±464	>0.1	727±371	800±402	>0.1	>0. 1	>0.1
ВЧС, мс ²	109±84	116±94	>0.1	159±108	209±205	>0.1	0.08	0.03
НЧС/ВЧС	5.7±2.3	5.9±2.5	>0.1	5.7±2.4	5.5±2.3	>0.1	>0. 1	>0.1

Данные о динамике желудочковых нарушений ритма, показателей ВСР, параметров сократительной функции, перфузии и иннервации ЛЖ в подгруппе пациентов со сложными ЖНР и без таковых приведены в Таблица 17.

Таблица 17. Динамика желудочковых нарушений ритма, показателей ВСР, параметров сократительной функции, перфузии и иннервации ЛЖ в подгруппе пациентов со сложными ЖНР и без таковых

	СЖНР+ (n=7)			СЖНР- (n=44)			p ₁	p ₂
	1 точка	2 точка	p ₁₋₂	1 точка	2 точка	p ₁₋₂		
NN _{ср.} , мс	867±149	815±103	>0.1	978±158	908±134	>0.1	0.08	0.08
SDNN, мс	86±40	99±20	>0.1	107±31	131±40	< 0.00 5	>0.1	0.04
SDNNi, мс	41±21	41±13	>0.1	46±16	52±16	0.08	>0.1	0.09

Продолжение таблицы

	СЖНР+ (n=7)			СЖНР- (n=44)			p ₁	p ₂
	1 точка	2 точка	p ₁₋₂	1 точка	2 точка	p ₁₋₂		
r-MSSD, мс	18±12	17±8	>0.1	24±10	25±12	>0.1	>0.1	0.09
OC, мс ²	8722 ±8040	9505 ±3066	>0.1	12434 ±7189	18010 ±11771	< 0.01	>0.1	0.06
НЧС, мс ²	566±586	436±315	>0.1	622±447	707±472	>0.1	>0.1	>0.1
ВЧС, мс ²	92±106	86±85	>0.1	126±87	153±148	>0.1	>0.1	>0.1
НЧС/ВЧС	6.8±2.8	5.2±2.4	>0.1	5.3±2.2	5.7±2.4	>0.1	>0.1	>0.1
S _{MIBI}	24.1±10.5	21.9±11.1 1	>0.1	22.8±13.0	17.9±14.3	0.09	>0.1	>0.1
SRS	16.1±9.7	14.7±10.1 1	>0.1	15.1±10.8	12.1±11.6	>0.1	>0.1	>0.1
S _{MIBG}	32.4±11.0	33.6±11.5 5	>0.1	31.3±9.5	26.9±9.4	0.03	>0.1	0.09
SMS	23.3±11.2	22.7±7.8	>0.1	19.5±9.1	16.1±7.0	0.05	>0.1	0.03
S _{grey}	8.3±3.7	11.7±8.7	>0.1	8.5±11.3	9.1±9.9	>0.1	>0.1	>0.1
ФВ ЛЖ, %	42±13	43±13	>0.1	46±12	47±14	>0.1	>0.1	>0.1
КДО ЛЖ, мл	178±95	183±107	>0.1	130±52	146±71	>0.1	0.03	>0.1
КСО ЛЖ, мл	115±85	114±94	>0.1	75±44	85±68	>0.1	0.03	>0.1
УО ЛЖ, мл	63.3±17.2	69.1±20.3	>0.1	56.3±13.6	62.1±14.8	0.05	>0.1	>0.1

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Методы радионуклидной диагностики на протяжении более четырёх десятилетий сохраняют свою ключевую позицию в обследовании пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы [169]. В 2000-е годы наблюдалось активное развитие анатомо-ориентированных методов лучевой диагностики, включая эхокардиографию, рентгеновскую и магнитно-резонансную томографию. Однако даже с учётом их значительного прогресса, эти методы не смогли превзойти принципиальные диагностические возможности радионуклидной томографии, что обусловлено рядом фундаментальных причин.

Во-первых, радионуклидная диагностика базируется на универсальном принципе неинвазивной визуализации, который заключается в отслеживании динамики распределения и накопления в тканях биологически активных соединений, меченых радиоактивными изотопами. В отличие от других лучевых методик, предоставляющих в основном морфологические данные, радионуклидные исследования непосредственно отражают течение физиологических и молекулярно-биохимических процессов *in vivo*. Эта способность оценивать функцию, а не только структуру, обеспечивает данным методам повышенную диагностическую специфичность и клиническую обоснованность [170].

Во-вторых, постоянно расширяется спектр применяемых радиофармпрепаратов и меток, что увеличивает диагностические возможности этих методов [171, 172].

В-третьих, если раньше оценка сцинтиграмм была субъективной, то сейчас ее заменили точные, воспроизводимые и стандартизированные количественные методы анализа томографических изображений, в том числе при исследованиях в кардиологии [173].

В то время как наиболее стремительное технологическое развитие наблюдается в области позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) сохраняет широкую практическую доступность. Это обусловлено существенно более низкой стоимостью как самого оборудования, так и процедуры исследования. Благодаря этому экономическому преимуществу, ОЭКТ не только остается востребованной, но и продолжает активно совершенствоваться, интегрируя в себя новые аппаратные и программные решения. При этом новые подходы к записи исследований и обработке результатов (в частности, изложенные нами в главе *Материал и методы*) могут возродить использование некоторых методик, использовавшихся десятилетия назад.

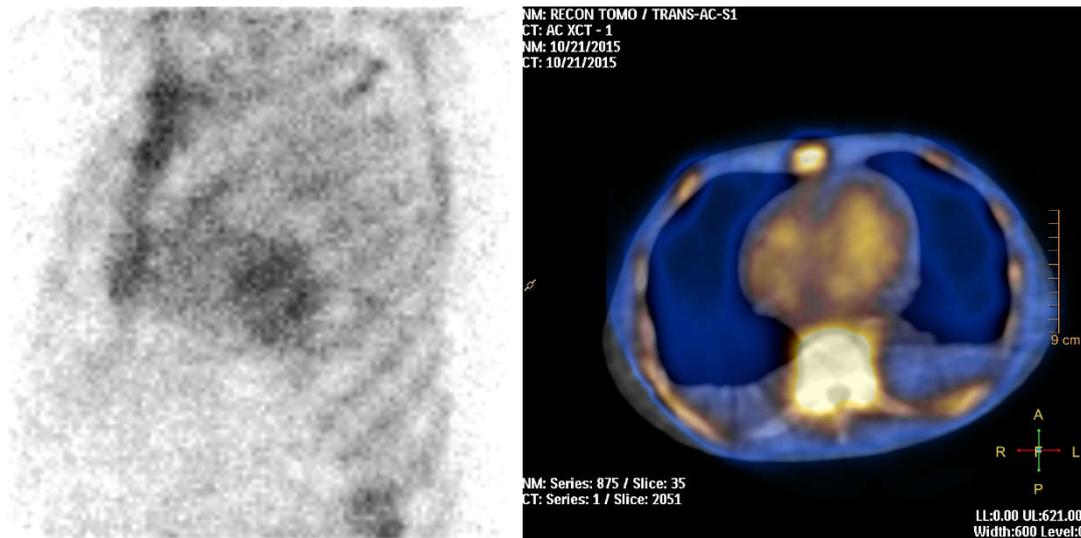
Именно к такого рода методам относится сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом (РҮР), впервые представленная в 1974 году [34]. Со временем это исследование нашло широкое применение в диагностике острого инфаркта миокарда, в особенности в сложных клинических ситуациях: при атипичных проявлениях инфаркта, пограничных уровнях биохимических маркеров некроза, при ранее измененной ЭКГ, повторных инфарктах после коронарных вмешательств, рецидивах ИМ с увеличением зоны некроза [30]. Мобильные гамма-камеры располагались в блоках интенсивной терапии, позволяя быстро визуализировать признаки острого повреждения миокарда и определить инфаркт-связанную артерию еще до получения результатов лабораторного анализа [174].

Тем не менее, методика сталкивалась с несовершенством регистрирующей аппаратуры, в результате чего появился обширный список причин ложноположительных и ложно-отрицательных результатов. Интересно, что именно одна из описанных более 40 лет назад причин ложноположительного результата (амилоидоз сердца), уже в наше время стала веским основанием для широкого и безальтернативного использования методики как раз для дифференциальной диагностики AL- и ATTR-амилоидоза с

вовлечением сердца. В настоящее время ОЭКТ миокарда с остеотропными РФП включены в соответствующие разделы всех современных рекомендаций в рамках ХСН, касающихся амилоидоза сердца [175, 176].

Что же касается ОИМ, то изменившиеся за последние годы подходы к ведению этого заболевания, направленные в первую очередь на максимальное сокращение временных сроков от манифестации до инициации тромболитика и/или экстренной ЧКВ, фактически исключили применение на остром этапе каких-либо визуализирующих методик (кроме эхокардиографии), в том числе сцинтиграфии [9]. Как итог, в настоящее время сцинтиграфия с ^{99m}Tc -РУР не включена в рекомендации по ОКС или ОИМ.

Тем не менее, нами предприняты меры, направленные на улучшение точности диагностики острого повреждения миокарда ЛЖ при помощи сцинтиграфии с ^{99m}Tc -РУР. Было показано, что использование томографического режима (ОЭКТ) в дополнение к традиционному планарному протоколу увеличила чувствительность, специфичность и точность диагностики ОИМ с 69.2%, 75.0% и 70.6% до 80.8%, 93.8% и 83.8%, а использование ОЭКТ/КТ с подобранной КТ-картой – до 84.6%, 100.0% и 88.2%, соответственно (см. Таблица 3) [177]. Таким образом, во многих случаях при использовании более современного протокола исследования были правильно интерпретированы как ложно-положительные, так и ложно-отрицательные результаты планарной сцинтиграфии. На рисунке 15. приведен наглядный пример расхождения в результатах: положительный по планарной сцинтиграфии и отрицательный по ОЭКТ/КТ.



А.

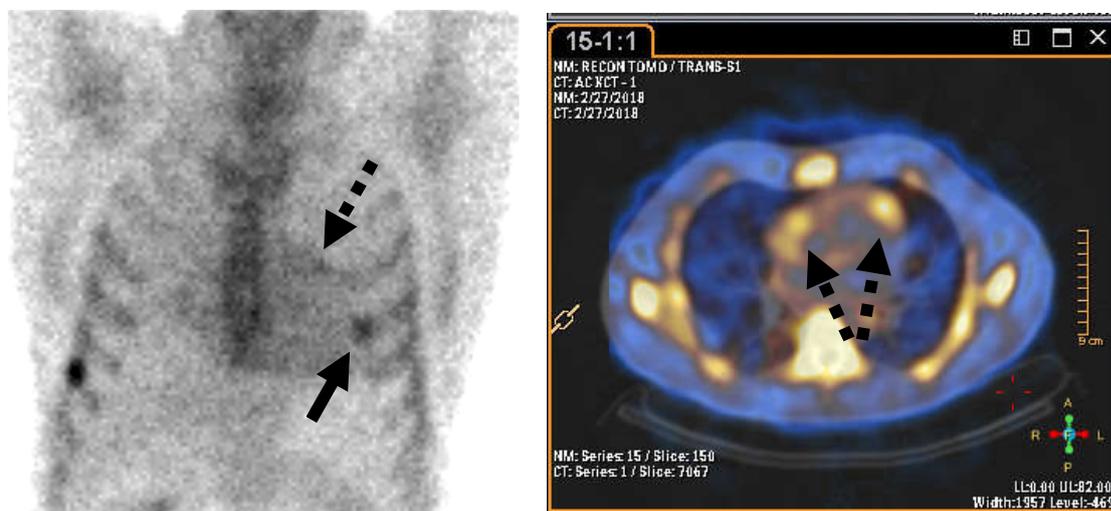
Б.

Рисунок 15. Случай ложноположительного результата планарной сцинтиграфии. А. Планарная сцинтиграфия. Визуализируется крупная зона накопления РФП в проекции сердца, которая, однако, может быть обусловлена наложением изображения ребер. Б. ОЭКТ/КТ. При совмещении данных выявляется, что интенсивное накопление РФП локализуется в полости сердца (в пуле крови). Очагов патологического накопления в толще миокарда не определяется, что опровергает первоначальное заключение.

На рисунке 16 демонстрируется обратная ситуация: ложноотрицательный результат планарной сцинтиграфии, исправленный с помощью ОЭКТ/КТ.

Выявление очагов накопления ^{99m}Tc -РУР в миокарде в острой фазе ОКС свидетельствует о наличии зоны повреждения миокарда ЛЖ, сопровождающемся некрозом кардиомиоцитов и высвобождением свободного кальция в межклеточное пространство. Следует подчеркнуть, что положительный результат данного исследования не свидетельствует о формировании рубцовой ткани. На данном этапе заболевания весь поврежденный миокард должен считаться жизнеспособным, а исход в ПИКС и итоговая площадь зоны ПИКС в первую очередь будет зависеть от своевременности и успешности терапевтических процедур и коронарных вмешательств. Проведение перфузионной ОЭКТ миокарда

с ^{99m}Tc -МИБИ в пределах 7-х суток ОИМ в целом позволяет визуализировать формирующийся ПИКС и оценить его площадь, однако при этом совместная интерпретация обоих исследований оказывается неоднозначной и многогранной.



А.

Б.

Рисунок 16. Случай ложноотрицательного результата планарной сцинтиграфии. А. Плоскостное изображение. Фиксируется очаг накопления РФП в области реберно-хрящевого сочленения (обозначен сплошной стрелкой). При этом достоверные признаки патологического накопления РФП в проекции миокарда отсутствуют. Б. ОЭКТ/КТ (гибридная визуализация). Четко визуализируются очаги повышенного накопления РФП в передней стенке левого желудочка и свободной стенке правого желудочка (обозначены пунктирными стрелками). При ретроспективном анализе планарного изображения в данной зоне (пунктирная стрелка) накопление РФП не было уверенно различимо.

Выявление очагов накопления ^{99m}Tc -РФП в миокарде в острой фазе ОКС свидетельствует о наличии зоны повреждения миокарда ЛЖ, сопровождающемся некрозом кардиомиоцитов и высвобождением свободного кальция в межклеточное пространство. Следует подчеркнуть, что положительный результат данного исследования не свидетельствует о формировании рубцовой ткани. На данном этапе заболевания весь поврежденный миокард должен считаться

жизнеспособным, а исход в ПИКС и итоговая площадь зоны ПИКС в первую очередь будет зависеть от своевременности и успешности терапевтических процедур и коронарных вмешательств. Проведение перфузионной ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ в пределах 7-х суток ОИМ в целом позволяет визуализировать формирующийся ПИКС и оценить его площадь, однако при этом совместная интерпретация обоих исследований оказывается неоднозначной и многогранной.

С одной стороны, нами выявлена сильная прямая корреляция площади острого повреждения миокарда ЛЖ по данным ОЭКТ с ^{99m}Tc -РҮР и площади дефекта перфузии по данным ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в пределах 7 суток заболевания ($r=0.89$, $p<0.001$), см. рисунок 13. Это представляется логичным, поскольку острое повреждение миокарда должно в течение 1 недели уже приводить к началу формирования ПИКС приблизительно той же площади. Таким образом, площадь зоны острого повреждения миокарда по данным ОЭКТ с ^{99m}Tc -РҮР, вычисленная при помощи нашего подхода с построением полярной карты, оказывается прогностическим параметром в плане оценки итоговой зоны необратимого повреждения [177].

С другой стороны, в нашем исследовании у 8 пациентов с ОИМ накопления РҮР в миокарде не визуализировалось, при этом у всех из них при последующем исследовании с ^{99m}Tc -МИБИ крупноочаговых дефектов перфузии выявлено не было (у 6 пациентов площадь дефекта перфузии миокарда ЛЖ была оценена от 1 до 4%, у 1 – 6%, и у 1 – 10%). Таким образом можно объяснить формально невысокие (84.6%) значения чувствительности исследования с ^{99m}Tc -РҮР в диагностике ОИМ: очевидно, что данное исследование не ставит задачу как таковой диагностики ОИМ (заболевания, диагноз которого выставляется на основе комбинации клинико-лабораторных и ЭКГ-данных) как такового, а лишь реализует свой механизм действия, визуализируя объективно имеющиеся зоны острого повреждения. Соответственно, отсутствие накопления РҮР в миокарде у пациента с диагностированным ОИМ означает, что крупноочагово-рубцового повреждения

миокарда ЛЖ, скорее всего, у него не сформируется (вероятно, вследствие как своевременной догоспитальной, так и спонтанной реперфузии) [177].

В то же время в нашей практике встречались пациенты, у которых в связи с сложной клинической ситуацией проводился расширенный протокол радионуклидного исследования, включающий в себя повторное проведение оценки перфузии миокарда на границе между острой и подострой фазами ОИМ. При этом оказывалось, что явные признаки острого повреждения миокарда по данным исследования с ^{99m}Tc -РУР и визуализация соответствующего по локализации и площади дефекта перфузии на 4 сутки заболевания еще не доказывали формирования ПИКС, так как уже на 12-13 сутки на фоне адекватной терапии этот дефект перфузии исчезал, а в дальнейшем восстанавливалась и сократимость миокарда ЛЖ.

Полученные нами данные находятся в соответствии с ограниченными сведениями, представленными в современной литературе, которые касаются диагностического потенциала новых протоколов гибридной визуализации (ОЭКТ/КТ) в обнаружении острого повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Томографический режим записи исследования с ^{99m}Tc -РУР демонстрировал преимущества перед планарным с 1990-х годов [178]. По данным исследования Takehana et al., чувствительность и специфичность планарного исследования в выявлении ОИМ составляет 78% и 85%, ОЭКТ/КТ – 94% и 97%, соответственно ($p=0.01$), при этом основным преимуществом ОЭКТ/КТ стала лучшая визуализация инфарктов задней стенки и правого желудочка [179]. В другом исследовании точность локализации инфаркта была выше при ОЭКТ/КТ (91%), чем при планарном исследовании (63%, $p<0.001$). Объем зоны некроза по данным ОЭКТ/КТ имел более тесную прямую корреляцию с МРТ (LGE) ($r=0.92$), чем планарная сцинтиграфия ($r=0.65$) [180]. Отмечается, что методика ОЭКТ/КТ, в отличие от планарного протокола, позволяет измерять стандартизированное значение накопления (SUV) РФП со средней ошибкой $\pm 8\%$. При этом определенный по данным ОЭКТ/КТ объем зоны некроза $>15\%$ более точно

предсказывал ремоделирование ЛЖ (AUC=0.88 против 0.71 для планарного исследования) и ассоциировался с трехкратным риском внезапной смерти, что может стать показанием для установки ИКД в дальнейшем [181]. Режим ОЭКТ/КТ на 40% уменьшает число ложноположительных результатов из-за наложения сигнала от костных структур, и на 25% уменьшает интерпретации исследования [182]. Ограничения, связанные с ложноположительными результатами и сниженной чувствительностью при субэндокардиальных инфарктах, могут быть преодолены с повышением разрешающей способности детекторов (в частности, при применении твердотельных CZT-детекторов) [183]. Результаты метаанализа Sharir et al. (2021), обобщившего данные 12 исследований (n=1,024) показали преимущество ОЭКТ/КТ перед планарным исследованием в ряде показателей – чувствительности (93% против 81%, $p<0.001$), специфичности (96% против 88%, $p=0.003$), AUC (0.95 против 0.84, $p=0.008$) [184]. Эффективность исследования с ^{99m}Tc -РУР превышает более дорогостоящее ПЭТ-исследование с ^{18}F -фтор-дезоксиглюкозой (ФДГ) при трансмуральных ИМ [185].

Указанные исследования позволяют вновь поднять вопрос о целесообразности оценки наличия и площади острого повреждения миокарда радионуклидным методом у пациентов с ОИМ. Современные протоколы ОЭКТ-исследования в настоящее время подвергаются тщательной стандартизации [186, 187]. В практических рекомендациях SNMMI (Dorbala et al., 2021), посвященных мультимодальной визуализации при амилоидозе сердца, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -РУР в режиме ОЭКТ/КТ была также рекомендована (класс I показаний) не только для дифференциальной диагностики АТТН-амилоидоза, но и при подозрении на ИМ при неинформативных ЭКГ/биомаркерах, а также (класс IIa) для оценки эффективности тромболизиса и при планировании реваскуляризации при многососудистом поражении. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -РУР остается золотым стандартом для верификации трансмурального некроза и стратификации риска после реваскуляризации (в том числе послеоперационного ИМ при КШ), в частности при оценке реперфузионного повреждения (отсутствие накопления РУР

через 24 ч означает эффективную реперфузию), феномена "no-reflow" (сохранение накопления РҮР, несмотря на ангиографические данные за восстановление кровотока на макроуровне), оценке жизнеспособности миокарда (временное снижение накопления РҮР с восстановлением через 2-4 недели является признаком стэннинга), что имеет прогностическое значение в оценке восстановления функции ЛЖ [188].

Важно подчеркнуть потенциальную роль исследования с ^{99m}Tc -РҮР у пациентов с MINOCA (вследствие вазоспазма, эмболии или спонтанного расслоения), у которых накопление РФП, интерпретируемое как признак микронекроза, отмечается в 28% случаев. Исследование с ^{99m}Tc -РҮР может оказаться полезным при дифференциальной диагностике ИМ и миокардита, так как при миокардите возможно диффузное накопление РҮР, а при ИМ оно всегда будет очаговым [189]. Сопоставление данных сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -РҮР и перфузионной сцинтиграфии, предложенное в исследовании Kawano et al., показало свою эффективность в выявлении потенциально необратимого повреждения миокарда ЛЖ [190].

Таким образом, по результатам исследования предлагается следующий алгоритм радионуклидного обследования пациентов с ОИМ. При наличии показаний к сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом (РҮР), исследование следует проводить в оптимальные для диагностики острого коронарного синдрома временные промежутки – от 12-24 часов до 7-10 суток от момента возникновения симптомов. Обязательным условием является выполнение исследования в режиме ОФЭКТ/КТ для максимальной диагностической точности и анатомической привязки очага. В последующем, в рамках госпитального этапа (обычно на 5–10 сутки), целесообразно выполнение контрольной перфузионной сцинтиграфии миокарда. Минимальный объем включает исследование в покое, а при стабильном состоянии пациента – предпочтительно по протоколу покой+нагрузка. Такой комплексный подход позволяет оценить динамику острого повреждения миокарда и обратимость ишемических изменений на фоне проводимой терапии

(тромболитической, антитромботической, антиишемической). Кроме того, становится возможным не только верифицировать факт, локализацию и объем острого повреждения, но и определить его исход: формирование постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) или восстановление перфузии без образования рубца. Важной является количественная оценка объема остаточной ишемии миокарда, что является ключевым для обоснованного планирования дальнейшей реваскуляризирующей терапии.

Дальнейшими задачами нашего исследования стал анализ и сопоставление нарушений перфузии и иннервации миокарда ЛЖ у пациентов с ОИМ как на госпитальном этапе, так и при дальнейшем амбулаторном наблюдении. Небольшая часть исследования была посвящена сопоставлению показателей сократимости миокарда ЛЖ, полученным методом ЭхоКГ и методом перфузионной С-ОЭКТ. Почти у половины (42%) исследуемых пациентов полость ЛЖ была расширена (КДО >130 мл). Отмечалась сильная положительная корреляция значений ФВ ЛЖ, полученных разными методами, однако сами значения различались, что укладывалось в общепризнанные значения нормы для этих исследований (ЭхоКГ – $50.2 \pm 11.1\%$ при норме $>60\%$, С-ОЭКТ – 45.4 ± 11.3 при норме $>50\%$), см. Таблица 5.

При сопоставлении показателей сократимости, перфузии и симпатической иннервации у пациентов с ОИМ отмечалось, что у пациентов с более выраженными дефектами накопления обоих РФП отмечалось более выраженное расширение ЛЖ и меньшие значения ФВ ЛЖ ($p < 0.001$) (см. Таблица 6). При этом при различной степени дилатации ЛЖ вследствие очагово-рубцового повреждения, УО значимо не изменялся ($p > 0.1$) Это являлось признаком того, что на госпитальном этапе у пациентов с ОИМ ремоделирование миокарда ЛЖ находилось в стадии компенсации.

При анализе исследований миокарда с ^{123}I -МИБГ отмечалось отсутствие накопления ^{123}I -МИБГ в сердце при первом исследовании и в динамике у 2 из 52 пациентов с ИМ (3.8%), в том числе у 1 с многососудистым поражением КА [3, 191]. Это согласуется с данными литературы, описывающей данное явление как у здоровых добровольцев [192], так и у пациентов без признаков ПИКС, но с многососудистым

поражением КА, при котором захват ^{123}I -МИБГ может быть диффузно снижен на фоне хронической ишемии миокарда [193].

У пациентов с ОИМ отмечались достоверно худшие показатели глобальной и локальной симпатической активности по сравнению с референсными значениями у пациентов без ССЗ: $\text{H}/\text{M}_d - 1.58 \pm 0.25$, $\text{WR} - 31 \pm 10\%$, против 2.05 ± 0.10 и $10 \pm 9\%$ [86, 194, 195], соответственно, $p < 0.01$ [3, 191]. При проведении исследования в режиме ОЭКТ средние значения площади дефектов иннервации (S_{MIBG}) составили $31.4 \pm 11.9\%$, а значения интегральных показателей Summed MIBG Score (SMS) составили 18.5 [12; 25] в раннюю фазу (SMS_e) и 20 [12.5; 28] баллов в отсроченную фазу (SMS_d), что также значительно превышало нормальные значения ($6.0 \pm 1.5\%$ для S_{MIBG} и 5 [4-6] для SMS_e , соответственно, $p < 0.01$) [196] (см. Таблица 4). Следует отметить, что в своей работе мы в основном использовали параметры отсроченного этапа исследования (H/M_d , SMS_d и S_{MIBGd}), поскольку на этом этапе, как правило, дефекты аккумуляции МИБГ проявляются более явно, подчеркивая проявления патологии, обусловленные ускоренным вымыванием РФП [197, 198].

Сниженный уровень накопления и повышенная скорость вымывания МИБГ могут быть обусловлены не только ишемическим нарушением функции симпатических окончаний с утратой способности захватывать и удерживать данный медиатор (вследствие нарушения его АТФ-зависимого транспорта), но и другими (нежели ОИМ) причинами повышения концентрации катехоламинов в крови и в миокарде (например, при феохромоцитоме или при инфузии норадреналина) [197]. Это связано с конкуренцией норадреналина и ^{123}I -МИБГ за общий переносчик, функционирующий в мембране симпатических окончаний [16].

Достоверно худшие значения параметров перфузии (больше значения S_{MIBG} и SRS), иннервации (больше значения S_{MIBG} и SMS) и сократимости (больше КСО , меньше ФВ ЛЖ) миокарда ЛЖ отмечались у пациентов с Q-ИМ ($n=37$) относительно не-Q-ИМ ($n=15$), и у пациентов с передним ОИМ ($n=27$), нежели с нижним ОИМ ($n=25$) (см. Таблица 7). Предполагается, что область жизнеспособного миокарда с нарушенной функцией симпатических окончаний соответствует зоне риска, в

которой высока вероятность развития некроза в случае повторной окклюзии соответствующей КА [199, 200].

Требует пояснения полученный результат, демонстрирующий отсутствие статистически значимого влияния тромболитической терапии на выраженность нарушений перфузии и симпатической иннервации миокарда. Отсутствие различий сохранилось и при целенаправленном анализе в подгруппе пациентов с Q-образующим инфарктом. Это может быть объяснено особенностями формирования исследуемых групп. В исследование были включены пациенты как с ИМпСТ, так и с ИМбпСТ. Ключевое патофизиологическое различие между этими типами заключается в характере коронарной окклюзии: для ИМбпСТ полная тромботическая закупорка сосуда не является обязательной, а размеры зоны некроза, как правило, меньше, независимо от вида лечения. Поскольку системный тромболитический стандартно показан только при ИМпСТ, сравнение эффективности ТЛТ в общей, смешанной группе, включающей пациентов, которым эта терапия не проводилась по клиническим показаниям, может приводить к нивелированию потенциальных эффектов. Важно отметить, что стратификация пациентов в данном анализе проводилась по итоговому признаку — формированию патологического зубца Q на ЭКГ, что является удобным для визуализационных методов, но не тождественно разделению на ИМпСТ и ИМбпСТ в острой фазе. Таким образом, сравнение подгрупп «с ТЛТ» и «без ТЛТ» в рамках Q-ИМ по-прежнему могло объединять пациентов с исходно разным типом инфаркта и, следовательно, разным патогенетическим профилем и потенциальным ответом на реперфузионную терапию.

В целом, нарушения локальной иннервации и перфузии миокарда совпадали по локализации у всех пациентов с ОИМ, отмечалась сильная положительная связь между площадями дефектов перфузии (МИБИ) и иннервации (МИБГ) ($r=0.60$, $p<0.001$). При этом площадь и тяжесть дефектов иннервации были равны или превышали площадь и тяжесть дефектов перфузии у большинства (84%) пациентов. Имеются данные гистологического исследования, в котором было показано, что в области некроза миокарда накопление ^{123}I -МИБГ отсутствует, а в периинфарктных,

в том числе формально интактных зонах, симпатические окончания повреждены и включение ^{123}I -МИБГ в них снижено [52]. Это может быть обусловлено анатомическими особенностями иннервации миокарда, поскольку симпатические нервные волокна идут от основания сердца к апикальному сегменту, располагаясь субэпикардially по ходу коронарных артерий. Таким образом, ишемическое повреждение, затрагивающее зоны прохождения симпатических волокон, может приводить к симпатической денервации всех участков, расположенных дистальнее [69]. Кроме того, известно, что симпатические окончания более чувствительны к ишемии, нежели кардиомиоциты, имеющие определенные механизмы изменения метаболизма при остром ограничении кровотока [193, 201].

В большинстве случаев дефекты иннервации окружали дефекты перфузии, как правило, располагаясь апикальнее, а иногда переходя и на участки, относящиеся к другой локализации. Это подтверждает исключительно ишемическую природу нарушений функции симпатических окончаний в миокарде при инфаркте.

Визуализация дефектов иннервации, превышающих и окружающих дефекты перфузии, указывает на существование пограничных участков миокарда с сохраненной перфузией, но нарушенной функцией эфферентных симпатических окончаний. Эти участки миокарда с адекватным накоплением МИБИ и сниженным/отсутствующим накоплением МИБГ (т.н. “серая зона”) стали особым предметом нашего исследования. Механизм появления таких зон может также быть связан с описанной выше конкуренцией МИБГ и норадреналина за переносчик, в результате которой накопление МИБГ снижается не только в зоне острого повреждения, но и в симпатических окончаниях миокарда, расположенных вне зоны их ишемического повреждения [16].

Площадь серой зоны (S_{grey}) у пациентов с ОИМ варьировала в значительной мере, составляя от 1 до 42% от площади ЛЖ. При этом отмечалась значимая отрицательная корреляция между тяжестью нарушения перфузии и площадью этой серой зоны ($r=-0.62$), в то же время значимой корреляции между тяжестью нарушений иннервации и площадью серой зоны выявлено не было. Это означает,

что менее крупному дефекту перфузии соответствовал более крупный дефект иннервации с значительной серой зоной, в то время как более крупному дефекту перфузии соответствовал сопоставимый по площади дефект иннервации, с небольшой или отсутствующей серой зоной. Другими словами, чем больше зона нарушения перфузии, тем меньше периферический участок с сохранной перфузией и нарушенной функцией нервных окончаний.

В частности, значения S_{grey} были несколько больше у пациентов с не-Q-ИМ и с нижним ИМ, однако различия не достигли критериев достоверности (см. Таблица 7). Известно, что одной из основных причин развития не-Q-ИМ является ранняя и эффективная реперфузия в условиях ограниченного некроза или ишемии в условиях наличия коллатерального кровотока [10]. Тем не менее, нервные волокна оказываются более чувствительными как к острому, так и к хроническому ограничению кровотока, что вызывает их более раннее и более распространенное повреждение в сравнении с зоной стойкого нарушения перфузии. В одном из исследований было показано, что у больных ИМ даже с достигнутой реперфузией инфаркт-связанной артерии повышение скорости регионального вымывания ^{123}I -МИБГ из миокарда является предиктором высокого риска ремоделирования левого желудочка через месяц от начала заболевания [202].

Тем не менее, в нашем исследовании не было отмечено более благоприятных значений параметров сократимости, нарушений перфузии и иннервации у пациентов, которым проводилась ТЛТ или были отмечены признаки реперфузии миокарда. По-видимому, это связано с тем, что у подавляющего большинства пациентов (27 из 29), которым проводилась ТЛТ, был как раз Q-образующий ИМ. По этой причине было дополнительно выполнено сравнение указанных параметров по критерию проведения ТЛТ только в подгруппе пациентов с Q-ИМ, однако достоверных различий также выявлено не было (см. Таблица 7).

В отдаленном периоде (через 8 месяцев после начала заболевания) в целом по группе пациентов с ОИМ отмечалось увеличение УО ЛЖ ($+12.2 \pm 17.9\%$, $p=0.048$), а также тенденция к уменьшению площади дефектов перфузии (-4.5 ± 6.1 ед%, $p=0.08$), динамика остальных параметров не достигла критериев достоверности (см. Таблица 8). При более детальном анализе оказалось, что это связано с разнонаправленной динамикой исследуемых параметров.

ФВ в динамике увеличилась у 33 из 51 пациентов (64.7%) в среднем на 12.7% ($+5.2$ единиц%), УО – у 37 (72.5%), в среднем на 20.1%. Однако при этом у 38 пациентов (74.5%) в динамике отмечалось расширение полости ЛЖ (средний прирост КДО – $+12.3\%$, КСО – $+22.4$), что указывает на тенденцию к ремоделированию ЛЖ, сдерживаемую лишь с помощью оптимальной медикаментозной терапии, направленной на поддержание ударного объема ЛЖ. При этом площадь и тяжесть дефектов перфузии уменьшилась у большинства пациентов (70.6% и 64.7%, соответственно), тогда как площадь и тяжесть дефектов иннервации уменьшилась у меньшего процента пациентов (60.4% и 56.2%, соответственно), что привело к увеличению площади серой зоны у 32 (66.7%) пациентов, в среднем на 4.8 ед%. У остальных 16 пациентов площадь серой зоны снизилась в среднем на 9.1 ед%, в результате чего площади дефектов перфузии и иннервации практически сравнялись (см. Таблица 9).

При корреляционном анализе исследуемых параметров в динамике отмечена умеренная положительная связь между площадью серой зоны на госпитальном этапе (S_{grey}) и приростом как УО, так и КДО ЛЖ ($r=0.38$, $p=0.005$; $r=0.34$, $p=0.02$, соответственно). В результате эти два эффекта (прирост УО и прирост КДО) нивелируют друг друга и приводят к итоговому отсутствию корреляции исходной S_{grey} и изменению ФВ ЛЖ в динамике ($r=0.13$, $p>0.1$) (см. Таблица 11). Как указывалось ранее, большая площадь серой зоны исходно была характерна для пациентов с небольшими и умеренными дефектами перфузии, при этом в динамике у них не было более выраженного, чем в среднем по группе, прироста УО (см. Таблица 11). Отмечалась положительная корреляция между приростом КДО и КСО

и увеличением дефекта перфузии в динамике ($r=0,24$, $p=0.08$), что также представляется логичным. Также отмечалась отрицательная корреляция между приростом ФВ ЛЖ и увеличением дефекта иннервации ($r=-0.26$, $p=0.06$), то есть уменьшение дефекта иннервации в целом сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ, однако эти связи находятся на уровне тенденций (см. Таблица 11)

Разнонаправленность динамики исследуемых параметров указывала на неоднородность исходной группы пациентов, что потребовало проведение более глубокого анализа с учетом исходных клинических показателей пациентов. Было показано, что площадь серой зоны снизилась преимущественно у пациентов с передним Q-образующим ИМ, которым проводилась ТЛТ и были признаки реперфузии. Отмечалось отсутствие значимой связи между исходной площадью дефекта перфузии и изменением размера серой зоны в динамике. При этом имелась умеренная положительная связь между исходной площадью серой зоны и отсутствием уменьшения тяжести дефекта перфузии ($S_{\text{grey}} - \Delta\text{SRS}$: $r=0.31$, $p=0.02$), то есть чем больше исходная площадь серой зоны, тем менее выражено уменьшение дефекта перфузии в динамике. При этом связь между исходной площадью серой зоны и ее собственным увеличением в динамике, а также усугублением дефектов иннервации оказывается обратной ($S_{\text{grey}} - \Delta\text{S}_{\text{MIBG}}$: $r=-0.43$, $p<0.005$), то есть чем больше исходная площадь серой зоны, тем в большей мере она уменьшается в динамике, причем преимущественно за счет уменьшения дефектов иннервации (см. Таблица 12).

Таким образом, у более тяжелых исходно пациентов снижение площади серой зоны происходит в основном за счет однонаправленного небольшого уменьшения площадей дефектов перфузии и иннервации, либо за счет стабилизации дефекта перфузии и уменьшения исходного дефекта иннервации. В то же время у остальных (менее тяжелых) пациентов площадь серой зоны в целом увеличивалась за счет уменьшения дефектов перфузии в большей мере, чем дефектов иннервации (см. Таблица 10).

В целом, выявить какую-либо единую глобальную связь между площадью иннервации, серой зоны и приростом УО и ФВ в динамике не удалось. В связи с этим был проведен более детальный анализ полученных результатов путем разделения всех пациентов на 6 одинаковых групп (по n=8) согласно площади исходных дефектов перфузии, сформировавшихся на госпитальном этапе (см. Таблица 13). Эти данные могут быть представлены в более наглядном виде:

Группа	Исходный дефект перфузии	Исходный дефект иннервации	Исходный размер серой зоны	Изменение дефекта перфузии	Изменение дефекта иннервации	Изменение размера серой зоны	Изменение КДО ЛЖ	Изменение УО ЛЖ	Изменение ФВ ЛЖ
1	0/+	+++	+++	0	↓	↓	↑↑	↑↑	0
2	+	++	+	↓↓	↑	↑↑↑	0	↑	↑
3	++	++++	++	↓↓↓	↓↓↓	0	↑	↑↑	↑
4	+++	+++++	++	↓↓	↓	↑	↑	↑↑↑	↑↑↑
5	++++	+++++	+	↓	↓	0	0	↑↑	↑↑
6	+++++	+++++	0	↓	0	↑	↑↑	↑↑	0

Из этого следует, что:

1. У пациентов группы 1 с минимальным исходным дефектом перфузии и наибольшим размером серой зоны (это пациенты с не Q-ИМ, исходно сохранной ФВ без СН) прироста ФВ в динамике не произошло, на что есть 2 причины: а) ФВ не была снижена исходно и б) в динамике произошел равнозначный прирост КДО (который, однако, не выходил за верхние границы нормы) и УО. По-видимому, эти изменения не следует считать признаком ухудшения прогноза
2. У пациентов группы 6 с максимальным дефектом перфузии отсутствие прироста ФВ наблюдается вследствие такого же равнозначного прироста КДО и УО. Однако в данном случае увеличение УО, по-видимому, является временным

на фоне ОМТ, в то время как увеличение КДО у пациента с ИКМП будет прогрессировать и усугублять течение ХСН со сниженной ФВ ЛЖ.

3. В остальных 4 группах площадь дефектов иннервации (и, соответственно, серой зоны) в целом не следует за площадью дефектов перфузии. Наилучший результат в плане прироста УО и ФВ ЛЖ отмечался в группе 4 со средними значениями S_{MIBI} 26.8% (4-5 сегментов ЛЖ), S_{gray} 9.5%, КДО 134.9 мл (на верхней границе нормы) и ФВ ЛЖ 43.0%, то есть у относительно компенсированных пациентов.

Таким образом, определение зоны перфузируемого, но денервированного миокарда (серой зоны) может играть определенную ценность в плане оценки прогноза пациентов с ОИМ в плане улучшения или хотя бы отсутствия ухудшения функциональных показателей миокарда, однако исключительно в сочетании с другими показателями с учетом патофизиологии внутрисердечной гемодинамики. В нашем исследовании наилучший функциональный прогноз имели как пациенты без формирования крупноочагового повреждения миокарда и без выраженных исходных нарушений сократимости (хотя у них площадь серой зоны была максимальной), так и пациенты с относительно крупными дефектами перфузии и иннервации (и небольшой серой зоной), у которых не произошло выраженного расширения полости ЛЖ на госпитальном этапе, что впоследствии проявилось увеличением УО и ФВ ЛЖ.

При этом необходимо отметить, что положительные эффекты у пациентов с ОИМ, наблюдаемые нами в указанные сроки, скорее всего являются следствием оптимально подобранной медикаментозной терапии. Наша исходная гипотеза о том, что площадь денервированного миокарда может быть независимым предиктором неблагоприятной динамики функционального состояния миокарда при отдаленном наблюдении, основывалась на том, что “серая зона” – это:

1. зона риска для повреждения миокардиальных клеток в случае неблагоприятного развития событий по тем или иным причинам, а расширение зоны нарушенной перфузии в этих пределах является реализацией этого риска.
2. дополнительная зона нарушения симпатической иннервации, которая увеличивает вклад в объем трофических и перфузионных нарушений, поскольку миокард в этих областях приобретает чрезмерную чувствительность к действию катехоламинов, т.н. “денервационную сверхчувствительность”, что способствует повышению его электрической нестабильности, активизации процессов апоптоза кардиомиоцитов, что может приводить к распространению зон миокарда с нарушенной сократительной функцией, способствовать появлению нарушений ритма сердца.

По-видимому, проверить эту гипотезу и оценить достоверный вклад более выраженных нарушений иннервации и большей площади серой зоны с большей наглядностью было бы возможно в группе пациентов с выраженным ухудшением состояния в отдаленном периоде. Однако в исследуемой группе общая динамика показателей была положительной, летальный исход за время наблюдения отмечался только у одного пациента из 52, что и ограничило возможности проверки данной гипотезы.

Финальной задачей нашего исследования стало изучение вариабельности и нарушения сердечного ритма с помощью 12-канального холтеровского мониторирования ЭКГ, а также оценка влияния нарушений симпатической иннервации, локализации и размеров очага постинфарктного поражения миокарда на эти показатели. Одной из наиболее частых причин смерти пациентов с ИМ являются пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляция желудочков. Показано, что если при ИМ имеется зона денервированного миокарда, то существенно возрастает частота развития фибрилляции желудочков при программированной стимуляции на фоне инфузии норадреналина [66]. Вероятно,

это связано с развивающейся при ИМ гетерогенности процессов реполяризации миокарда, которые усугубляются при воздействии катехоламинов.

Исходно у пациентов с ОИМ были зарегистрированы желудочковые нарушения ритма различной тяжести, в том числе пароксизмы неустойчивой ЖТ – у 3 (5.8%), сложные желудочковые нарушения ритма – у 7 (13.5%) пациентов. Через 8 месяцев отмечалось увеличение доли пациентов с парными ЖЭ (23.1% против 7.8%), среднего числа ЖЭ/ч, SDNN, ОС, уменьшение NN_{cp} (см. Таблица 14) [203]

При сопоставлении данных параметров у пациентов с различной локализацией ОИМ, было отмечено, что у пациентов с нижним ИМ исходно были более высокие значения SDNN и SDNN_i. У пациентов с передним ИМ через 8 месяцев отмечалось увеличение частоты ЖЭ/ч ($p=0.04$), в то время как у пациентов с нижним ИМ через 8 месяцев отмечалось уменьшение NN_{cp} ($p=0.06$), увеличение SDNN ($p=0.03$) и ОС ($p=0.04$) (см. Таблица 15) [203].

Нами был проведен дополнительный сравнительный анализ указанных параметров среди пациентов с исходно зафиксированными сложными желудочковыми нарушениями ритма и без таковых.

Подгруппа пациентов, имевших при первом мониторинговании сложные желудочковые нарушения ритма ($n=7$), характеризовалась меньшими исходными значениями показателей ВСР, в частности SDNN и ОС. При повторном исследовании в данной подгруппе отмечались меньшие значения показателей ВСР, в частности SDNN и ОС, хотя и произошло достоверное увеличение показателя SDNN по сравнению с исходным (см. Таблица 17). Подгруппа пациентов без сложных желудочковых НРС характеризовалась более выраженной положительной динамикой показателей ВСР, а также улучшением перфузии миокарда и расширением полости ЛЖ [203].

ВЫВОДЫ

1. Применение гибридного томографического режима (ОЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc -РУР в дополнение к традиционному планарному протоколу увеличивает чувствительность, специфичность, ПЦОР, ПЦПР и точность диагностики ОИМ с 69.2%, 75.0%, 42.9%, 90.0% и 70.6% до 84.6%, 100.0%, 66.7%, 100.0% и 88.2%, соответственно.
2. Площадь острого повреждения миокарда ЛЖ по данным ОЭКТ с ^{99m}Tc -РУР имеет прямую корреляцию с площадью дефекта перфузии по данным ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ на 7 сутки заболевания ($r=0.89$, $p<0.001$). У пациентов с ОИМ отсутствие накопления ^{99m}Tc -РУР в миокарде является предиктором отсутствия формирования в дальнейшем крупноочаговых дефектов перфузии.
3. По данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у пациентов с ОИМ отмечаются достоверно более выраженные глобальные и локальные нарушения симпатической иннервации миокарда, повышенная скорость вымывания РФП относительно референсных значений ($p<0.01$). Тяжесть данных нарушений в наибольшей мере выражена у пациентов с Q-ИМ, и сохраняется или незначительно уменьшается в отдаленном периоде наблюдения.
4. Значения ФВ ЛЖ, вычисленные методом ЭхоКГ и С-ОЭКТ имеют тесную прямую корреляцию ($r=0,94$, $p<0.001$), однако абсолютные значения ФВ ЛЖ по данным С-ОЭКТ в среднем на 4-7 ед.% ниже, чем по данным ЭхоКГ, преимущественно за счет различий в измерении ударного объема. Отмечается сильная отрицательная связь между ФВ ЛЖ и площадью/тяжестью дефектов перфузии и иннервации ЛЖ (r от -0.56 до -0.80 , $p<0.001$), сильная положительная связь между параметрами нарушения локальной иннервации и перфузии миокарда ($S_{\text{МИБГ}} - S_{\text{МИБИ}}$: $r=0.60$, $p<0.001$). Площадь и тяжесть дефектов иннервации были равны или превышали площадь и тяжесть дефектов перфузии у 84% пациентов, с визуализацией “серой зоны” средней площадью $11.1\pm 8.7\%$ от площади ЛЖ. Серая

зона была наибольшей у пациентов с небольшими дефектами перфузии ($S_{\text{MIBI}} - S_{\text{grey}}$: $r = -0.62$, $p < 0.001$).

5. При динамическом наблюдении у большинства пациентов отмечалось увеличение УО ЛЖ, однонаправленное уменьшение площади дефектов перфузии (S_{MIBI}) и иннервации (S_{MIBG}) миокарда ЛЖ, при этом наблюдалось увеличение КДО ЛЖ. Наибольший прирост УО и ФВ ЛЖ отмечался в подгруппе пациентов с дефектами перфузии и иннервации миокарда умеренной степени выраженности, вне зависимости от площади серой зоны. Отмечена положительная корреляционная связь между площадью серой зоны, выявляемой на госпитальном этапе (S_{grey}), и приростом как УО, так и КДО ЛЖ ($r = 0.38$, $p = 0.005$; $r = 0.34$, $p = 0.02$, соответственно), а также менее выраженным уменьшением площади дефекта перфузии в динамике ($S_{\text{grey}} - \Delta\text{SRS}$: $r = 0.31$, $p = 0.02$). Изменение площади серой зоны не имело корреляции с динамикой показателей сократимости ЛЖ.

6. У пациентов с исходно имеющимися желудочковыми НРС высоких градаций в отличие от больных с их отсутствием, не отмечалось положительной динамики параметров variability сердечного ритма, площади дефектов перфузии, а также площади и тяжести дефектов иннервации ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предлагаемый комплексный подход с применением радионуклидных методов исследования, включающий оценку острого повреждения миокарда, нарушений его перфузии и симпатической иннервации может предоставить дополнительную информацию о глубине, характере и взаимосвязи различных аспектов поражения миокарда у больных с ОИМ.
2. Радионуклидные методы исследования с ^{99m}Tc -РУР, ^{99m}Tc -МИБИ и ^{123}I -МИБГ рекомендуется выполнять в гибридном режиме и на современном уровне постобработки, что позволяет стандартизировать получаемые количественные параметры и снизить число сомнительных результатов исследований.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ac – диагностическая точность	ВСС – внезапная сердечная смерть
β_1 -AP – β_1 -адренорецептор	ВЧС – мощность колебаний ЧСС в диапазоне высоких частот
H/M – соотношение сердце/средостение	ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
NN – средняя продолжительность интервала RR за сутки	ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца
SDNN – стандартное отклонение средней длительности всех интервалов NN	ЖТ – желудочковые тахиаритмии
Se – чувствительность	ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
Sp – специфичность	ИБС – ишемическая болезнь сердца
S _{РУР} – площадь зоны острого повреждения миокарда ЛЖ	ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
S _{МИВГ} – площадь дефекта иннервации	ИМ – инфаркт миокарда
S _{МИВИ} – площадь дефекта перфузии	¹²³ I-МИБГ – ¹²³ I-метайодбензилгуанидин
S _{grey} – площадь зоны с сохранной перфузией и нарушенной иннервацией	^{99m} Tc-МИБИ – ^{99m} Tc-метокси-изобутил-изонитрил
^{99m} Tc-РУР – ^{99m} Tc-пирофосфат	КДР – конечно-диастолический размер
r-MSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних интервалов NN	КСР – конечно-систолический размер
АСБ – атеросклеротическая бляшка	КТ – компьютерная томография
BCP – вариабельность сердечного ритма	КШ – коронарное шунтирование
	кэВ - килоэлектронвольт
	ЛЖ – левый желудочек
	МБк – мегабеккерель

МЖП – межжелудочковая перегородка	ПЦПР (+PV) – предсказательная ценность положительного результата
мКи – милликюри	ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
НА – норадреналин	СА – симпатическая активность
НЧС – мощность колебаний ЧСС в диапазоне низких частот	СНС - симпатическая нервная система
ОИМ – острый инфаркт миокарда	СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
ОС – общая мощность спектра колебаний ЧСС	ССС – сердечно-сосудистая система
ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография	ФВ - фракция выброса
РФП – радиофармпрепарат	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ПЖ – правый желудочек	ЦНС – центральная нервная система
ПЗР – передне-задний размер	ЧКВ – чрескожное вмешательство
ПЦОР (-PV) – предсказательная ценность отрицательного результата	ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kawamata H., Kawasaki T., Sugihara H., Matoba S. Myocardial damage of the entire ventricular region in a patient with acute myocardial infarction // *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 69-73.
2. Maruyama Y., Kato T., Ito H., Tanaka S., Yoshimoto N., Kishi Y., Numano F. New method of estimating myocardial infarct size using technetium-99m pyrophosphate and thallium-201 dual single photon emission computed tomography imaging // *Jpn Circ J.* – 1999. – Т. 63, № 3. – С. 155-9.
3. 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. – Т. 7. – С. 46-52.
4. 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.
5. Аншелес А. А., Сергиенко В. Б. Способ диагностики острого инфаркта миокарда с использованием совмещенной однофотонно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии // Патент на изобретение RUS 2701362. – 2019.
6. Аншелес А. А., Сергиенко В. Б. Интерпретация перфузионной ОЭКТ миокарда с КТ-коррекцией поглощения. Часть II // *Вестник рентгенологии и радиологии.* – 2020. – Т. 101, № 1. – С. 6-18.
7. Аншелес А. А., Сергиенко В. Б. Вопросы стандартизации метода нейротропной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной томографии миокарда с ^{123}I -метайодбензилгуанидином // *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2016. – Т. 97, № 3. – С. 173-180.
8. Rao S. V., O'Donoghue M. L., Ruel M., Rab T., Tamis-Holland J. E., Alexander J. H., Baber U., Baker H., Cohen M. G., Cruz-Ruiz M., Davis L. L., de Lemos J. A.,

DeWald T. A., Elgendy I. Y., Feldman D. N., Goyal A., Isiadinso I., Menon V., Morrow D. A., Mukherjee D., Platz E., Promes S. B., Sandner S., Sandoval Y., Schunder R., Shah B., Stopyra J. P., Talbot A. W., Taub P. R., Williams M. S. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // *Circulation*. – 2025. – T. 151, № 13. – C. e771-e862.

9. Byrne R. A., Rossello X., Coughlan J. J., Barbato E., Berry C., Chieffo A., Claeys M. J., Dan G. A., Dweck M. R., Galbraith M., Gilard M., Hinterbuchner L., Jankowska E. A., Juni P., Kimura T., Kunadian V., Leosdottir M., Lorusso R., Pedretti R. F. E., Rigopoulos A. G., Rubini Gimenez M., Thiele H., Vranckx P., Wassmann S., Wenger N. K., Ibanez B., Group E. S. C. S. D. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes // *Eur Heart J*. – 2023. – T. 44, № 38. – C. 3720-3826.

10. 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. – T. 72, № 18. – C. 2231-2264.

11. Niemeyer M. G., Van der Wall E. E., Pauwels E. K., van Dijkman P. R., Blokland J. A., de Roos A., Bruschke A. V. Assessment of acute myocardial infarction by nuclear imaging techniques // *Angiology*. – 1992. – T. 43, № 9. – C. 720-33.

12. Williams K. A., Taillon L. A., Stark V. J. Quantitative planar imaging of glucose metabolic activity in myocardial segments with exercise thallium-201 perfusion defects in patients with myocardial infarction: comparison with late (24-hour) redistribution thallium imaging for detection of reversible ischemia // *Am Heart J*. – 1992. – T. 124, № 2. – C. 294-304.

13. Umfrid R. P. Nuclear myocardial perfusion imaging in acute myocardial infarction. Which technique is best? // *Postgrad Med.* – 1992. – T. 92, № 7. – C. 109-14.
14. Fukushima Y., Kumita S., Kawaguchi T., Maruyama T., Kawasaki Y., Shinkai Y. Nuclear myocardial perfusion imaging with a cadmium-telluride semiconductor detector gamma camera in patients with acute myocardial infarction // *Ann Nucl Med.* – 2014. – T. 28, № 7. – C. 646-55.
15. Vauchot F., Ben Bouallegue F., Hedon C., Piot C., Roubille F., Mariano-Goulart D. Assessment of the area at risk after acute myocardial infarction using 123I-MIBG SPECT: Comparison with the angiographic APPROACH-score // *J Nucl Cardiol.* – 2018. – T. 25, № 2. – C. 572-580.
16. Bengel F. M., Barthel P., Matsunari I., Schmidt G., Schwaiger M. Kinetics of 123I-MIBG after acute myocardial infarction and reperfusion therapy // *J Nucl Med.* – 1999. – T. 40, № 6. – C. 904-10.
17. Stillman A. E., Oudkerk M., Bluemke D., Bremerich J., Esteves F. P., Garcia E. V., Gutberlet M., Hundley W. G., Jerosch-Herold M., Kuijpers D., Kwong R. K., Nagel E., Lerakis S., Oshinski J., Paul J. F., Underwood R., Wintersperger B. J., Rees M. R., North American Society of Cardiovascular I., European Society of Cardiac R. Assessment of acute myocardial infarction: current status and recommendations from the North American society for Cardiovascular Imaging and the European Society of Cardiac Radiology // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2011. – T. 27, № 1. – C. 7-24.
18. 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. – T. 52, № 5. – C. 909-15.
19. McLaughlin P., Coates G., Wood D., Craddock T., Morch J. Detection of acute myocardial infarction by technetium-99m polyphosphate // *Am J Cardiol.* – 1975. – T. 35, № 3. – C. 390-6.
20. 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 99-m

stannous pyrophosphate myocardial scintigrams // *Circulation*. – 1975. – T. 51, № 3. – C. 436-41.

21. 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. – T. 127, № 6. – C. 464-78.

22. 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. – T. 39, № 9. – C. 974-81.

23. 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. – T. 56, № 2. – C. 192-8.

24. Arrigo F., Tripepi M. G., Coglitore S., Oreto 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. – T. 26, № 6. – C. 527-37.

25. Olson H. G., Lyons K. P., Butman S., Piters 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. – T. 52, № 3. – C. 245-51.

26. 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. – T. 52, № 1. – C. 30-7.

27. Rosano J. P., Silvestre J., Vinot J. M. [Myocardial tomoscintigraphy with technetium pyrophosphate in the diagnosis of recent infarction] // *Arch Mal Coeur Vaiss*. – 1984. – T. 77, № 3. – C. 301-6.

28. 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. – T. 21, № 3. – C. 221-9.
29. 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. – T. 10, № 9. – C. 622-5.
30. 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 Cardiogr. – 1986. – T. 16, № 3. – C. 555-62.
31. 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. – T. 74, № 12. – C. 2633-40.
32. Willerson J. T., Parkey R. W., Bonte F. J., Lewis S. E., Corbett J., Buja L. M. Pathophysiologic considerations and clinicopathological correlates of technetium-99m stannous pyrophosphate myocardial scintigraphy // Semin Nucl Med. – 1980. – T. 10, № 1. – C. 54-69.
33. 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. – T. 60, № 3. – C. 724-40.
34. 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. – T. 50, № 3. – C. 540-6.
35. Boucher C. A. Detection and location of myocardial infarction using technetium-99m sestamibi imaging at rest // Am J Cardiol. – 1990. – T. 66, № 13. – C. 32E-35E.
36. Becker L. C. Technetium-99m isonitrile tomography in patients with acute myocardial infarction: measurement of myocardial salvage by thrombolysis // J Am Coll Cardiol. – 1990. – T. 15, № 2. – C. 315-7.

37. Gibbons R. J. Technetium 99m sestamibi in the assessment of acute myocardial infarction // *Semin Nucl Med.* – 1991. – T. 21, № 3. – C. 213-22.
38. 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. – T. 18, № 2. – C. 91-8.
39. 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. – T. 15, № 2. – C. 301-14.
40. 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. – T. 2, № 2 Pt 1. – C. 133-43.
41. Althoefer 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. – T. 77, № 1. – C. 88-92.
42. 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. – T. 54, № 2. – C. 213-29.
43. 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. – T. 45, № 6. – C. 1081-6.

44. 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. – T. 350, № 14. – C. 1472-3.
45. 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. – T. 3, № 1. – C. 38.
46. 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. – T. 39, № 6. – C. 777-84.
47. Herre J. M., Wetstein L., Lin Y.-L., Mills A. S., Dae M., Thames M. D. Effect of transmural versus nontransmural myocardial infarction on inducibility of ventricular arrhythmias during sympathetic stimulation in dogs // *Journal of the American College of Cardiology.* – 1988. – T. 11, № 2. – C. 414-421.
48. McAreavey D., Neilson J. M., Ewing D. J., Russell D. C. Cardiac parasympathetic activity during the early hours of acute myocardial infarction // *Heart.* – 1989. – T. 62, № 3. – C. 165-170.
49. Podio V., Spinnler M. T., Spandonari T., Moretti C., Castellano G., Bessone M., Brusca A. Regional sympathetic denervation after myocardial infarction: a follow-up study using [¹²³I]MIBG // *Q J Nucl Med.* – 1995. – T. 39, № 4 Suppl 1. – C. 40-3.
50. 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. – T. 15, № 3. – C. 442-55.
51. Spinnler M. T., Lombardi C., Moretti C., Sandrone G., Podio V., Spandonari T., Torzillo J. D., Brusca A., Malliani A. Evidence of functional alterations in sympathetic activity after myocardial infarction // *European Heart Journal.* – 1993. – T. 14, № 10. – C. 1334-1343.

52. 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. – T. 78, № 4. – C. 1008-19.
53. Underwood S. R., Bax J. J., vom Dahl J., Henein M. Y., Knuuti J., van Rossum A. C., Schwarz E. R., Vanoverschelde J. L., van der Wall E. E., Wijns W., Study Group of the European Society of C. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J*. – 2004. – T. 25, № 10. – C. 815-36.
54. Hartikainen J., Kuikka J., Mäntysaari M., Länsimies E., Pyörälä K. Sympathetic reinnervation after acute myocardial infarction // *The American Journal of Cardiology*. – 1996. – T. 77, № 1. – C. 5-9.
55. Hartikainen J., Mustonen J., Kuikka J., Vanninen E., Kettunen R. Cardiac Sympathetic Denervation in Patients With Coronary Artery Disease Without Previous Myocardial Infarction // *The American Journal of Cardiology*. – 1997. – T. 80, № 3. – C. 273-277.
56. 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. – T. 101, № 22. – C. 2579-2585.
57. Yamada T., Shimonagata T., Fukunami M., Kumagai K., Ogita H., Hirata A., Asai M., Makino N., Kioka H., Kusuoka H., Hori M., Hoki N. Comparison of the prognostic value of cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and heart rate variability in patients with chronic heart failure // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – T. 41, № 2. – C. 231-238.
58. Tsutsui H., Ando S.-i., Fukai T., Kuroiwa M., Egashira K., Sasaki M., Kuwabara Y., Koyanagi S., Takeshita A. Detection of angina-provoking coronary stenosis by resting iodine 123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with unstable angina pectoris // *American Heart Journal*. – 1995. – T. 129, № 4. – C. 708-715.

59. Luisi A. J., Fallavollita J. A., Suzuki G., Canty J. M. Spatial Inhomogeneity of Sympathetic Nerve Function in Hibernating Myocardium // *Circulation*. – 2002. – T. 106, № 7. – C. 779-781.
60. Hartikainen J., Mäntysaari M., Kuikka J., Länsimies E., Pyörälä K. Extent of cardiac autonomic denervation in relation to angina on exercise test in patients with recent acute myocardial infarction // *The American Journal of Cardiology*. – 1994. – T. 74, № 8. – C. 760-763.
61. Joho S., Asanoi H., Takagawa J., Kameyama T., Hirai T., Nozawa T., Umeno K., Shimizu M., Seto H., Inoue H. Cardiac sympathetic denervation modulates the sympathoexcitatory response to acute myocardial ischemia // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – T. 39, № 3. – C. 436-442.
62. Miura T., Kawamura S., Tatsuno H., Ikeda Y., Mikami S., Iwamoto H., Okamura T., Iwatate M., Kimura M., Dairaku Y., Maekawa T., Matsuzaki M. Ischemic Preconditioning Attenuates Cardiac Sympathetic Nerve Injury via ATP-Sensitive Potassium Channels During Myocardial Ischemia // *Circulation*. – 2001. – T. 104, № 9. – C. 1053-1058.
63. Bengel F. M., Permanetter B., Ungerer M., Nekolla S. G., Schwaiger M. Alterations of the sympathetic nervous system and metabolic performance of the cardiomyopathic heart // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2002. – T. 29, № 2. – C. 198-202.
64. Kramer C. M., Nicol P. D., Rogers W. J., Suzuki M. M., Shaffer A., Theobald T. M., Reichek N. Reduced Sympathetic Innervation Underlies Adjacent Noninfarcted Region Dysfunction During Left Ventricular Remodeling // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1997. – T. 30, № 4. – C. 1079-1085.
65. Yoshioka K., Gao D.-W., Chin M., Stillson C., Penades E., Lesh M., O'Connell W., Dae M. Heterogeneous Sympathetic Innervation Influences Local Myocardial Repolarization in Normally Perfused Rabbit Hearts // *Circulation*. – 2000. – T. 101, № 9. – C. 1060-1066.

66. Inoue H., Zipes D. P. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic // *Circulation*. – 1987. – Т. 75, № 4. – С. 877-87.
67. Heilbrunn S. M., Shah P., Bristow M. R., Valantine H. A., Ginsburg R., Fowler M. B. Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy // *Circulation*. – 1989. – Т. 79, № 3. – С. 483-490.
68. Simoes M. V., Barthel P., Matsunari I., Nekolla S. G., Schomig A., Schwaiger M., Schmidt G., Bengel F. M. Presence of sympathetically denervated but viable myocardium and its electrophysiologic correlates after early revascularised, acute myocardial infarction // *Eur Heart J*. – 2004. – Т. 25, № 7. – С. 551-7.
69. Zipes D. P. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart // *Circulation*. – 1990. – Т. 82, № 4. – С. 1095-105.
70. Голицын С. П. Лечение желудочковых аритмий с позиции первичной и вторичной профилактики внезапной смерти. // *Сердеч. недостаточность*. – 2001. – Т. 5 (2). – С. 201-8.
71. Mitrani R. D., Klein L. S., Miles W. M., Hackett F. K., Burt R. W., Wellman H. N., Zipes D. P. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol*. – 1993. – Т. 22, № 5. – С. 1344-53.
72. Alexander B. T., Intapad S. Activation of the sympathetic nervous system, is it key to the developmental origins of enhanced cardiovascular risk? // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2013. – Т. 305, № 5. – С. F641-2.
73. 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. – Т. 79, № 3. – С. 634-44.
74. 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. – T. 78, № 5 Pt 1. – C. 1192-9.

75. Lu F., Gill J. S., Katritsis D., Camm A. J. Abnormal Autonomic Modulation of QT Interval in Patients with Idiopathic Ventricular Tachycardia Associated with “Clinically Normal Hearts” // *Clinical Science*. – 1993. – T. 84, № s28. – C. 18P-18P.

76. 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. – T. 126, № 2. – C. 390-8.

77. Hartmann F., Ziegler S., Nekolla S., Hadamitzky M., Seyfarth M., Richardt G., Schwaiger M. Regional patterns of myocardial sympathetic denervation in dilated cardiomyopathy: an analysis using carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography // *Heart*. – 1999. – T. 81, № 3. – C. 262-70.

78. Bengel F. M., Ueberfuhr P., Schiepel N., Nekolla S. G., Reichart B., Schwaiger M. Effect of Sympathetic Reinnervation on Cardiac Performance after Heart Transplantation // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – T. 345, № 10. – C. 731-738.

79. Kurata C., Shouda S., Mikami T., Uehara A., Ishikawa K., Tawarahara K., Nakano T., Matoh F., Takeuchi K. Metaiodobenzylguanidine and heart rate variability in heart failure // *Jpn Circ J*. – 1998. – T. 62, № 10. – C. 770-2.

80. Böhm M., La Rosée K., Schwinger R. H. G., Erdmann E. Evidence for reduction of norepinephrine uptake sites in the failing human heart // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1995. – T. 25, № 1. – C. 146-153.

81. Schnell O., Muhr D., Dresel S., Weiss M., Haslbeck M., Standl E. Partial Restoration of Scintigraphically Assessed Cardiac Sympathetic Denervation in Newly Diagnosed Patients with Insulin-dependent (Type 1) Diabetes Mellitus at One-year Follow-up // *Diabetic Medicine*. – 1997. – T. 14, № 1. – C. 57-62.

82. Li S., Ikeda J., Takita T., Sekiguchi Y., Demachi J., Chikama H., Goto A., Shirato K. [Evaluation of therapy for dilated cardiomyopathy with heart failure by

- iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging: comparison with heart rate variability power spectral analysis] // *J Cardiol.* – 1998. – Т. 32, № 5. – С. 323-9.
83. 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. – Т. 85, № 1 Suppl. – С. I77-91.
84. 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. – Т. 21, № 4. – С. 349-53.
85. Matheja P., Schafers M., Weckesser M., Wichter T., Schober O. Imaging sympathetic innervation // *Q J Nucl Med.* – 1999. – Т. 43, № 3. – С. 281-90.
86. Сергиенко В. Б., Самойленко Л. Е. Радионуклидная оценка состояния симпатической иннервации миокарда // *Кардиологический вестник.* – 2006. – Т. 2. – С. 43-51.
87. Hartikainen J., Kuikka J., Mantysaari M., Lansimies E., Pyorala K. Sympathetic reinnervation after acute myocardial infarction // *Am J Cardiol.* – 1996. – Т. 77, № 1. – С. 5-9.
88. 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 сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца // *Кардиология.* – 2006. – Т. 46, № 5. – С. 27-34.
89. 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 metaiodobenzylguanidine // *J Nucl Med.* – 1981. – Т. 22, № 2. – С. 129-32.
90. Hattori N., Schwaiger M. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of the heart: what have we learnt clinically? // *Eur J Nucl Med.* – 2000. – Т. 27, № 1. – С. 1-6.
91. 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. – T. 22, № 1. – C. 22-31.
92. 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. – T. 116, № 1 Pt 1. – C. 67-76.
93. 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. – T. 33, № 8. – C. 1444-50.
94. 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. – T. 42, № 9. – C. 1346-50.
95. 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. – T. 33, № 3. – C. 759-66.
96. 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. – T. 43, № 11. – C. 1231-6.
97. Sakata K., Shirotani M., Yoshida H., Kurata C. Physiological fluctuation of the human left ventricle sympathetic nervous system assessed by iodine-123-MIBG // *J Nucl Med.* – 1998. – T. 39, № 10. – C. 1667-71.
98. 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. – T. 11, № 2. – C. 126-33.
99. Морфологические основы иннервации сердца. / Швалев В. Н., Сосунов А. А., Гуски Г.: М.: Наука, 1992.

100. Brodde O. E., Michel M. C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart // *Pharmacol Rev.* – 1999. – Т. 51, № 4. – С. 651-90.
101. 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. – Т. 87, № 5. – С. 1616-21.
102. 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. – Т. 28, № 10. – С. 1620-4.
103. Sisson J. C., Shapiro B., Meyers L., Mallette S., Mangner T. J., Wieland D. M., Glowniak J. V., Sherman P., Beierwaltes W. H. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man // *J Nucl Med.* – 1987. – Т. 28, № 10. – С. 1625-36.
104. 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. – Т. 52, № 10. – С. 1591-6.
105. Сергиенко В. Б., Самойленко Л. Е., Ходарева Е. Н., Паша С. П. Перфузионная сцинтиграфия миокарда: взгляд через 25 лет. // *Практикующий врач.* – 1996. – Т. 15. – С. 20–4.
106. 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. – Т. 31, № 10. – С. 1177-83.
107. Merlet P., Delforge J., Syrota A., Angevin E., Maziere B., Crouzel C., Valette H., Loisançe 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. – Т. 87, № 4. – С. 1169-78.
108. 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. – T. 12, № 5. – C. 1252-8.

109. 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. – T. 44, № 4. – C. 487-93.

110. 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. – T. 39, № 9. – C. 1486-91.

111. 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. – T. 32, № 10. – C. 1107-12.

112. 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. – T. 32, № 4. – C. 739-48.

113. 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. – T. 33, № 1. – C. 57-67.

114. 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. – T. 101, № 13. – C. 1552-8.

115. Sergienko VB, Sergienko I, Samoylenko LE, V. N. The evaluation of cardiac sympathetic innervation in patients with different cardiac pathology // *Eur J Nucl Med.* – 2001. – Т. 28 (8). – С. 1205.
116. Schitov V. N., Kozlovskaya I. Y., Sergienko V. B. Assessment of cardiac sympatethic neuronal damage in acute myocardial infarction using 123I-MIBG // *Eur J Med.* – 2002. – Т. 29 (1-02). – С. 142.
117. 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 сцинтиграфии с 123-И метайодбензилгуанидином у пациентов с вазовагальными обмороками // *Вестник аритмологии.* – 2007. – Т. 50. – С. 11-16.
118. Сергиенко И. В., Алексеева И. А., Камбегова А. А., Наумов В. Г. Нарушения вегетативной иннервации миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. // *Кардиология.* – 2004. – Т. 8. – С. 82-87.
119. 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. – Т. 1. – С. 35-41.
120. Taki J., Yasuhara S., Takamatsu T., Nakajima K., Tatami R., Ishise S., Matsunari I., Takayama T., Tonami N. Value of iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with vasospastic angina // *Eur J Nucl Med.* – 1998. – Т. 25, № 3. – С. 229-34.
121. Schnell O., Muhr D., Weiss M., Dresel S., Haslbeck M., Standl E. Reduced myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients // *Diabetes.* – 1996. – Т. 45, № 6. – С. 801-5.
122. 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.

123. 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. – С. 24-33.
124. 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. – Т. 53, № 5. – С. 426-35.
125. Brunner-La Rocca H. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure // European Heart Journal. – 2001. – Т. 22, № 13. – С. 1136-1143.
126. 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. – Т. 1, № 2. – С. 131-140.
127. 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. – Т. 1, № 2. – С. 131-40.
128. 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 metaiodobenzylguanidine 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. – Т. 55, № 20. – С. 2212-21.

129. 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 // *European Heart Journal*. – 2008. – T. 29, № 9. – C. 1147-1159.
130. 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. – T. 29, № 9. – C. 1147-59.
131. 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. – T. 56, № 7. – C. 1011-1018.
132. Agostini D., Ananthasubramaniam 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 (123)I-MIBG scintigraphic images of myocardial sympathetic innervation in congestive heart failure: Follow-Up data from ADMIRE-HF // *J Nucl Cardiol*. – 2019.10.1007/s12350-019-01859-w.
133. 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., Schalij M. J., Bax J. J. Cardiac Sympathetic Denervation Assessed With 123-Iodine Metaiodobenzylguanidine Imaging Predicts Ventricular Arrhythmias in Implantable Cardioverter-Defibrillator Patients // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – T. 55, № 24. – C. 2769-2777.
134. 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 Metaiodobenzylguanidine Imaging to Identify Patients With Chronic Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction <35% at Low Risk for Sudden Cardiac Death // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – T. 115, № 11. – C. 1549-1554.

135. 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. – T. 5, № 11. – C. 1139-1146.
136. Stefanelli A., Treglia G., Giordano A. (123)I-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. – T. 2012. – C. 690468.
137. Buccelletti E., Gilardi E., Scaini E., Galiuto L., Persiani R., Biondi A., Basile F., Silveri N. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2009. – T. 13 4. – C. 299-307.
138. Kleiger R., Kleiger R., Kleiger R., Miller J., Miller J., Miller J., Bigger J., Bigger J., Bigger J., Moss A., Moss A., Moss A. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // *The American journal of cardiology*. – 1987. – T. 59 4. – C. 256-262.
139. Huikuri H., Stein P. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients // *Progress in cardiovascular diseases*. – 2013. – T. 56 2. – C. 153-159.
140. Rueda-Ochoa O. L., Osorio-Romero L. F., Sanchez-Mendez L. D. Which indices of heart rate variability are the best predictors of mortality after acute myocardial infarction? Meta-analysis of observational studies // *J Electrocardiol*. – 2024. – T. 84. – C. 42-48.
141. Rovere M. T., Bigger J., Marcus F., Mortara A., Schwartz P. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction // *The Lancet*. – 1998. – T. 351. – C. 478-484.
142. Pizzo E., Berrettoni S., Kaul R., Cervantes D., Di Stefano V., Jain S., Jacobson J., Rota M. Heart Rate Variability Reveals Altered Autonomic Regulation in Response to Myocardial Infarction in Experimental Animals // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – T. 9.

143. Perkiömäki J., Huikuri H. Applying Heart Rate Variability in Clinical Practice Following Acute Myocardial Infarction // – 2017.10.4324/9781315372921-19. – C. 389-402.
144. Quintana M., Storck N., Lindblad L., Lindvall K., Ericson M. Heart rate variability as a means of assessing prognosis after acute myocardial infarction. A 3-year follow-up study // *European heart journal*. – 1997. – T. 18 5. – C. 789-797.
145. Malik M., Farrell T., Cripps T., Camm A. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques // *European heart journal*. – 1989. – T. 10 12. – C. 1060-1074.
146. Lombardi F., Sandrone G., Mortara A., Rovere M. T., Colombo E., Guzzetti S., Malliani A. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction // *American heart journal*. – 1992. – T. 123 6. – C. 1521-1529.
147. Michael S., Graham K. S., Davis G. M. O. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals-A Review // *Front Physiol*. – 2017. – T. 8. – C. 301.
148. Kleiger R. E., Miller J. P., Bigger J. T., Jr., Moss A. J. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*. – 1987. – T. 59, № 4. – C. 256-62.
149. Vaishnav S., Stevenson R., Marchant B., Lagi K., Ranjadayalan K., Timmis A. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality // *The American journal of cardiology*. – 1994. – T. 73 9. – C. 653-657.
150. Casolo G., Stroder P., Signorini C., Calzolari F., Zucchini M., Balli E., Sulla A., Lazzerini S. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction // *Circulation*. – 1992. – T. 85 6. – C. 2073-2079.
151. Singh N., Mironov D., Armstrong P., Ross A., Langer A. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. GUSTO ECG Substudy Investigators. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries // *Circulation*. – 1996. – T. 93 7. – C. 1388-1395.

152. Bigger J., Bigger J., Bigger J., Kleiger R., Kleiger R., Kleiger R., Fleiss J., Fleiss J., Fleiss J., Rolnitzky L., Rolnitzky L., Rolnitzky L., Steinman R., Steinman R., Steinman R., Miller J. P., Miller J. P., Miller J. P. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction // *The American journal of cardiology*. – 1988. – T. 61 4. – C. 208-215.
153. Carney R., Blumenthal J., Stein P., Watkins L., Catellier D., Berkman L., Czajkowski S., O'Connor C., Stone P., Freedland K. Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction // *Circulation: Journal of the American Heart Association*. – 2001. – T. 104. – C. 2024-2028.
154. Abildstrom S., Jensen B., Agner E., Torp-Pedersen C., Nyvad O., Wachtell K., Ottesen M., Kanters J. Heart Rate Versus Heart Rate Variability in Risk Prediction after Myocardial Infarction // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2003. – T. 14.
155. Yamabe M., Sanyal S., Miyamoto S., Hadama T., Isomoto S., Ono K. Three Different Bradycardic Agents, Zatebradine, Diltiazem and Propranolol, Distinctly Modify Heart Rate Variability and QT-Interval Variability // *Pharmacology*. – 2007. – T. 80. – C. 293-303.
156. Michaelides A., Spiropoulos K., Dimopoulos K. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine–propranolol compared with isosorbide dinitrate–propranolol in patients with stable angina. // *Clin. Drug Invest.* – 1997. № 13. – C. 116-122.
157. Braunwald E. Expanding indications for beta-blockers in heart failure // *N Engl J Med*. – 2001. – T. 344, № 22. – C. 1711-2.
158. Perrett M., Gohil N., Tica O., Bunting K., Kotecha D. Efficacy and safety of intravenous beta-blockers in acute atrial fibrillation and flutter is dependent on beta-1 selectivity: a systematic review and meta-analysis of randomised trials // *Clinical Research in Cardiology*. – 2021. – T. 113. – C. 831-841.
159. Wiedmann F., Ince H., Stellbrink C., Kleemann T., Eckardt L., Brachmann J., Gonska B., Käab S., Perings C., Jung W., Lugenbiel P., Hochadel M., Senges J., Frey N., Schmidt C. Single beta-blocker or combined amiodarone therapy in

implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy defibrillator patients - insights from the German DEVICE-registry // Heart rhythm. – 2022.10.1016/j.hrthm.2022.12.009.

160. Noble M. 176: DILTIAZEM VERSUS METOPROLOL FOR ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RATE IN THE ED // Critical Care Medicine. – 2022.10.1097/01.ccm.0000906440.74216.57.

161. Mujović N., Dobrev D., Marinković M., Russo V., Potpara T. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias // Pharmacological research. – 2019.10.1016/j.phrs.2019.104521. – C. 104521.

162. Wang C.-M., Su T.-T., Yue Y., Han W.-X. Relationship Between Heart Rate Variability Parameters and Short-Term Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction // Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP. – 2024. – T. 34 4. – C. 468-473.

163. Lanza G. A., Guido V., Galeazzi M. M., Mustilli M., Natali R., Ierardi C., Milici C., Burzotta F., Pasceri V., Tomassini F., Lupi A., Maseri A. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction // The American journal of cardiology. – 1998. – T. 82 11. – C. 1323-1328.

164. Alpert J. S., Thygesen K., Antman E., Bassand J. P. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // J Am Coll Cardiol. – 2000. – T. 36, № 3. – C. 959-69.

165. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. – 1996. – T. 93, № 5. – C. 1043-65.

166. 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. – T. 26, № 7. – C. 1594-9.

167. Johansson L., Lomsky M., Marving J., Ohlsson M., Svensson S. E., Edenbrandt L. Diagnostic evaluation of three cardiac software packages using a consecutive group of patients // *EJNMMI Res.* – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 22.
168. 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. – Т. 41, № 5. – С. 946-55.
169. 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.
170. Weber W. A., Czernin J., Anderson C. J., Badawi R. D., Barthel H., Bengel F., Bodei L., Buvat I., DiCarli M., Graham M. M., Grimm J., Herrmann K., Kostakoglu L., Lewis J. S., Mankoff D. A., Peterson T. E., Schelbert H., Schoder H., Siegel B. A., Strauss H. W. The Future of Nuclear Medicine, Molecular Imaging, and Theranostics // *J Nucl Med.* – 2020. – Т. 61, № Suppl 2. – С. 263S-272S.
171. Crisan G., Moldovean-Cioroianu N. S., Timaru D. G., Andries G., Cainap C., Chis V. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Т. 23, № 9.
172. Dhoundiyal S., Srivastava S., Kumar S., Singh G., Ashique S., Pal R., Mishra N., Taghizadeh-Hesary F. Radiopharmaceuticals: navigating the frontier of precision medicine and therapeutic innovation // *Eur J Med Res.* – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 26.
173. Nakajima K., Matsumoto N., Kasai T., Matsuo S., Kiso K., Okuda K. Normal values and standardization of parameters in nuclear cardiology: Japanese Society of Nuclear Medicine working group database // *Ann Nucl Med.* – 2016. – Т. 30, № 3. – С. 188-99.
174. 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. – С. 50-56.

175. Writing C., Kittleson M. M., Ruberg F. L., Ambardekar A. V., Brannagan T. H., Cheng R. K., Clarke J. O., Dember L. M., Frantz J. G., Hershberger R. E., Maurer M. S., Nativi-Nicolau J., Sancharawala V., Sheikh F. H. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // *J Am Coll Cardiol.* – 2023. – Т. 81, № 11. – С. 1076-1126.
176. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y., Arad M., Basso C., Brucato A., Burazor I., Caforio A. L. P., Damy T., Eriksson U., Fontana M., Gillmore J. D., Gonzalez-Lopez E., Grogan M., Heymans S., Imazio M., Kindermann I., Kristen A. V., Maurer M. S., Merlini G., Pantazis A., Pankuweit S., Rigopoulos A. G., Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur Heart J.* – 2021. – Т. 42, № 16. – С. 1554-1568.
177. Шитов В. Н., Меркулова И. Н., Сергиенко В. Б. Возможности радионуклидной визуализации острого повреждения миокарда при впервые возникшем инфаркте миокарда у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2025. – Т. 61, № 4. – С. 76-86.
178. Howarth D. M., Southee A. E., Allen L. W., Tan P. S. ⁹⁹Tcm-pyrophosphate myocardial scintigraphy: the role of volume-rendered three-dimensional imaging in the diagnosis of acute myocardial infarction // *Nucl Med Commun.* – 1995. – Т. 16, № 7. – С. 558-65.
179. Takehana K. Importance of Visualizing Heart Failure With Nuclear Medicine Techniques // *Circ J.* – 2021. – Т. 85, № 11. – С. 2109-2110.
180. Takahashi N., Inoue T., Oka T., Suzuki A., Kawano T., Uchino K., Mochida Y., Ebina T., Matumoto K., Yamakawa Y., Umemura S. Diagnostic use of T2-weighted inversion-recovery magnetic resonance imaging in acute coronary syndromes compared with ^{99m}Tc-Pyrophosphate, ¹²³I-BMIPP and ²⁰¹TlCl single photon emission computed tomography // *Circ J.* – 2004. – Т. 68, № 11. – С. 1023-9.

181. Disertori M., Mase M., Rigoni M., Nollo G., Ravelli F. Ventricular tachycardia-inducibility predicts arrhythmic events in post-myocardial infarction patients with low ejection fraction. A systematic review and meta-analysis // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2018. – T. 20. – C. 7-13.
182. Israel O., Pellet O., Biassoni L., De Palma D., Estrada-Lobato E., Gnanasegaran G., Kuwert T., la Fougere C., Mariani G., Massalha S., Paez D., Giammarile F. Two decades of SPECT/CT - the coming of age of a technology: An updated review of literature evidence // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2019. – T. 46, № 10. – C. 1990-2012.
183. Dorbala S., Park M.-A., Cuddy S., Singh V., Sullivan K., Kim S., Falk R., Taqueti V., Skali H., Blankstein R., Bay C., Kijewski M., Di Carli M. Absolute Quantitation of Cardiac ^{99m}Tc -Pyrophosphate Using Cadmium-Zinc-Telluride-Based SPECT/CT // *The Journal of Nuclear Medicine.* – 2020. – T. 62. – C. 716-722.
184. Sharir T. M. K., Rochman A. Diagnostic Accuracy of Planar Versus SPECT/CT ^{99m}Tc -Pyrophosphate Imaging in Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis // *Circulation: Cardiovascular Imaging.* – 2021. – T. 14, № 3. – C. e011987.
185. Khaw B. A. The current role of infarct avid imaging // *Semin Nucl Med.* – 1999. – T. 29, № 3. – C. 259-70.
186. Ziessman H. A. General nuclear medicine // *J Nucl Med.* – 2010. – T. 51, № 9. – C. 25N-30N.
187. Imakhanova A., Ideguchi R., Kawano H., Maemura K., Kudo T. Optimizing cardiac amyloidosis assessment: utility of 1-h and 3-h (^{99m}Tc)-PYP imaging // *Eur J Med Res.* – 2024. – T. 29, № 1. – C. 32.
188. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S., Dispenzieri A., Falk R. H., Ferrari V. A., Fontana M., Gheysens O., Gillmore J. D., Glaudemans A. W. J. M., 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. H. J. A., Verberne H. J., Bourque J. M. Correction to: 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 // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 1761-1762.

189. Kitahara K., Suzuki S., Takayama Y., Hiroe M. [New color imaging of [99mTc]-pyrophosphate and [201Tl]-chloride dual isotope single photon emission computed tomography in acute myocarditis] // *Kaku Igaku*. – 1989. – Т. 26, № 6. – С. 773-9.

190. Kawano M., Taki J., Kinuya S., Higuchi T., Nakajima K., Miyazaki Y., Murata Y., Tonami N. [Improvement of 99mTc-pyrophosphate scintigraphy in detection of acute myocardial infarction: combined with 99mTc-tetrofosmin] // *Kaku Igaku*. – 2001. – Т. 38, № 6. – С. 707-13.

191. Шитов В. Н., Самойленко Л. Е., Меркулова И. Н., Сергиенко В. Б. Симпатическая иннервация левого желудочка у больных инфарктом миокарда в остром и отдаленном периодах // *Кардиологический вестник*. – 2024. – Т. 19, № 3. – С. 92-97.

192. Roberts G., Lloyd J. J., Kane J. P. M., Durcan R., Lawley S., Howe K., Petrides G. S., O'Brien J. T., Thomas A. J. Cardiac (123)I-MIBG normal uptake values are population-specific: Results from a cohort of controls over 60 years of age // *J Nucl Cardiol*. – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 1692-1701.

193. Tsutsui H., Ando S., Fukai T., Kuroiwa M., Egashira K., Sasaki M., Kuwabara Y., Koyanagi S., Takeshita A. Detection of angina-provoking coronary stenosis by resting iodine 123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in patients with unstable angina pectoris // *Am Heart J*. – 1995. – Т. 129, № 4. – С. 708-15.

194. 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 (123)I metaiodobenzylguanidine imaging for mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: a prospective study // *Heart*. – 2001. – Т. 86, № 6. – С. 656-60.

195. 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. – Т. 38, № 1. – С. 49-52.

196. Аншелес А. А., Сергиенко В. Б. Ядерная кардиология. Под ред. проф. Сергиенко В.Б. // Издательство ФГБУ "НМИЦ" кардиологии МЗ РФ. Москва – 516 с. – 2021.

197. Patel A. D., Iskandrian A. E. MIBG imaging // J Nucl Cardiol. – 2002. – Т. 9, № 1. – С. 75-94.

198. Nakajo M., Shimabukuro K., Yoshimura H., Yonekura R., Nakabeppu Y., Tanoue P., Shinohara S. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine intra- and extravesicular accumulation in the rat heart // J Nucl Med. – 1986. – Т. 27, № 1. – С. 84-9.

199. 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. – Т. 101, № 22. – С. 2579-85.

200. Simula S., Lakka T., Laitinen T., Remes J., Kettunen R., Kuikka J., Hartikainen J. Cardiac adrenergic denervation in patients with non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction // Eur J Nucl Med. – 2000. – Т. 27, № 7. – С. 816-21.

201. Tomoda H., Yoshioka K., Shiina Y., Tagawa R., Ide M., Suzuki Y. Regional sympathetic denervation detected by iodine 123 metaiodobenzylguanidine in non-Q-wave myocardial infarction and unstable angina // Am Heart J. – 1994. – Т. 128, № 3. – С. 452-8.

202. Sakata K., Mochizuki M., Yoshida H., Nawada R., Ohbayashi K., Ishikawa J., Tamekiyo H. Cardiac sympathetic dysfunction contributes to left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // Eur J Nucl Med. – 2000. – Т. 27, № 11. – С. 1641-9.

203. Шитов В. Н., Меркулова И. Н., Соколов С. Ф., Самойленко Л. Е. Частотная зависимость интервала QT в норме и при инфаркте миокарда // Кардиология. – 2006. – Т. 11. – С. 30-37.