

МЕТОДИКА РАДИОНУКЛИДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЕРДЦЕ

С.И. Сазонова^{1,2}, Ю.Н. Ильюшенкова^{1,2}, Ю.Б. Лишманов^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский политехнический университет", Физико-технический институт

E-mail: sazonova_si@mail.ru

THE TECHNIQUE OF RADIONUCLIDE STUDIES OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE HEART

S.I. Sazonova^{1,2}, Yu.N. Ilyushenkova^{1,2}, Yu.B. Lishmanov^{1,2}

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

²National Research Tomsk Polytechnic University, Institute of Physics and Technology

Работа посвящена верификации методики совмещенной ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Пирфотехом и ^{99m}Tc-МИБИ для диагностики миокардита. С этой целью пациенту с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) неясной этиологии проводили сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc-Пирфотехом, совмещенную с перфузионной сцинтиграфией миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ. Полученные данные сопоставляли с результатами эндомиокардиальной биопсии обследованных больных. В представленной работе была определена чувствительность, специфичность и диагностическая точность данной методики в диагностике воспалительных изменений в сердечной мышце у больных с ФП неясной этиологии.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ^{99m}Tc-Пирфотех, миокардит.

The work is devoted to verification of ^{99m}Tc-Pirfotechum SPECT combined with ^{99m}Tc-MIBI techniques for the diagnosis of myocarditis. Forty patients with persistent form of idiopathic atrial fibrillation underwent myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc-Pirfotechum, combined with myocardial perfusion scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI. The obtained scintigraphic data were compared with the results of endomyocardial biopsies. In this work, we determined the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of this technique in the diagnosis of inflammatory changes in the myocardium in patients with idiopathic AF.

Key words: single photon emission computed tomography, ^{99m}Tc-Pirfotechum, myocarditis.

Введение

Проблема диагностики латентных воспалительных процессов в миокарде является одной из актуальных тем в современной кардиологической практике. В первую очередь это связано с отсутствием патогномичных симптомов, а также с вариабельностью клинической картины заболевания. Наличие нарушений ритма сердца различного рода, в том числе и ФП, у пациентов без органической патологии сердца может являться дебютом миокардита [11]. Имеющийся на сегодняшний день спектр диагностических процедур, таких как эхокардиография (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, биохимические исследования крови, позволяют с высокой степенью вероятности предполагать, но не подтверждать диагноз миокардита. Единственным методом, позволяющим с высокой достоверностью подтвердить наличие воспалительного процесса в сердечной мышце, является эндомиокардиальная биопсия, которая все еще остается "золотым стандартом" [11]. Однако использование данного метода диагностики имеет ряд сложностей и ограничений, а также не рекомендовано у больных с идиопатической ФП [9].

Одним из путей решения проблемы диагностики миокардита может служить использование методов ядерной

медицины. На сегодняшний день разработано большое количество радиофармпрепаратов (РФП) для диагностики воспаления, таких как меченные ^{99m}Tc антибиотики и антимикробные пептиды, антитела, цитокины и т.д. [1, 3, 4], однако данные препараты обладают сенсibiliзирующими свойствами, кроме того в Российской Федерации они не зарегистрированы. Наибольшую значимость имеет сцинтиграфия с использованием *in vitro* меченных аутологических лейкоцитов, однако она сопровождается трудностями, связанными с выделением суспензии клеток из цельной крови [8]. В связи с этим актуальным направлением представляется разработка неинвазивных способов диагностики воспалительных поражений сердечной мышцы, которые позволят заменить гистологическое исследование миокарда либо уточнить показания для его выполнения. Одним из перспективных методов диагностики миокардита является сцинтиграфия миокарда ^{99m}Tc-Пирфотехом. Данный препарат способен неспецифически аккумулироваться в области повреждения в основном за счет некроза кардиомиоцитов и выхода их внутриклеточных элементов в интерстициальное пространство, что сопровождается альтернативную стадию воспаления, наиболее выраженную при миокардитах [13]. В связи с этим указанный РФП представляет особый интерес в качестве

использования его для диагностики воспаления. Для повышения диагностической эффективности метода нами была предложена методика совмещения функционального изображения с анатомическим [12]. Роль последнего играет перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ), которая является ориентиром для топической диагностики воспалительных поражений миокарда.

Цель настоящего исследования: верифицировать методику совмещенной ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Пирфотехом и ^{99m}Tc -МИБИ для диагностики миокардита.

Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов, страдающих персистирующей формой ФП, устойчивой к медикаментозной терапии, планирующих на выполнение интервенционного вмешательства с забором материала для гистологического и иммуногистохимического исследования миокарда.

Всем пациентам было проведено полное клинико-инструментальное обследование. Помимо стандартных диагностических процедур пациентам до интервенционного вмешательства дополнительно было проведено сцинтиграфическое исследование миокарда с ^{99m}Tc -Пирфотехом. Группу сравнения составили пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых была проведена сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc -Пирфотехом, а забор гистологического материала выполнялся во время операции аортокоронарного шунтирования.

Сцинтиграфическое исследование сердца с ^{99m}Tc -Пирфотехом осуществляли в томографическом режиме через 18–20 ч после введения 370 МБк РФП по разработанной нами методике (патент РФ № 2508051 от 27.02.2014) [12]. Запись сцинтиграмм осуществляли на гамма-камере “Philips-Forte”, оснащенной высокоразрешающими коллиматорами, в матрицу 64х64 пиксела. Время экспозиции на одну проекцию составило 30 с, а общее число проекций – 32. При выполнении исследования пациент располагался на томографическом столе, лежа на спине с закинутыми за голову обеими руками. Перед началом сканирования на грудь пациента по парастеральной линии во 2–3-м межреберье наносили радиоизотопную метку. Время исследования варьировалось от 10 до 15 мин [14].

По окончании сканирования проводили перфузионную сцинтиграфию миокарда с ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ), (“Технетрил”, ^{99m}Tc , ОАО “Диамед”, Россия) в покое по стандартному протоколу [4]. Перед исследованием на грудь пациента повторно наносили радиоактивную метку, строго соответствующую своему расположению при первом исследовании [12].

В дальнейшем для уточнения локализации очагов накоплений РФП в области сердца сцинтиграммы, полученные в обоих исследованиях, совмещали с использованием ранее указанной поверхностной радиоактивной метки, при помощи пакета прикладных программ “Jet Stream® Workspace Release 2.5” (Philips) и программного приложения “Fusion”. С использованием встроенной в приложение функции ROI (“обведение зоны интереса”)

проводилось измерение счета импульсов в “зоне интереса” в области миокарда и в контралатеральной области (экстракардиально), анатомически соответствующей правому легкому [10]. Достоверными считали очаги накопления РФП, соответствующие следующим условиям: а) расположение очагов накопления ^{99m}Tc -аутолейкоцитов в области миокарда; б) визуальное превышение интенсивности счета импульсов в очаге над таковой в фоновой зоне интереса. Аккумуляцию индикатора в двух или четырех стенках левого желудочка (ЛЖ) расценивали как множественную, в одной стенке – как локальную.

Забор гистологического материала проводили в операционной отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (руководитель – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН Попов С.В.) во время радиочастотной абляции (РЧА) ФП. Катеризацию правых отделов сердца выполняли трансвенозным доступом по методике, предложенной Сальдингером, под флюороскопическим контролем.

Материал для биопсии забирали по одному фрагменту из верхушки (ПЖ), выводных отделов ПЖ и межжелудочковой перегородки со стороны ПЖ с помощью биоптата Biopsy Forceps 7F, 50/100 см (Cordis, USA). Гистологический материал фиксировали в формалине и удаляли воду из тканей путем проводки через растворы спирта возрастающей концентрации, затем окрашивали гематоксилин-эозином, толуидиновым синим и по методу Ван Гизона. Гистологический диагноз миокардита ставили на основании Далласских критериев [2].

Результаты

Патологическая аккумуляция ^{99m}Tc -Пирфотеха в миокарде была выявлена у 11 (27,5%) обследованных лиц. При этом очаги гиперфиксации РФП в 100% случаев носили очаговый характер. Единичные включения индикатора были выявлены у 7 пациентов, множественные очаги – у 4 пациентов. Совмещение очагов аккумуляции ^{99m}Tc -Пирфотеха с контурами сердца на перфузионных сцинтиграммах показало, что локализация патологических накоплений индикатора располагалась следующим образом: межжелудочковая перегородка – 6 случаев, боковая стенка – 3 случая, задняя стенка – 1 случай, передняя стенка – 1 случай. В качестве примера вышесказанному на рисунке 1 приводятся примеры сцинтиграмм, на которых изображены единичные и множественные очаги накопления РФП в различных отделах ЛЖ.

В то же время у пациентов из группы контроля (больные ИБС), по данным сцинтиграфии миокарда, единичные или множественные патологические накопления РФП отсутствовали в 100% случаев.

Как известно, механизм накопления фосфатных соединений, меченных технецием, в поврежденном миокарде обусловлен:

1. Образованием фосфатных соединений кальция в митохондриях необратимо поврежденных кардиомиоцитов.
2. Неспецифическим связыванием с денатурированными молекулами или ферментами поврежденного кардиомиоцита [6, 7].

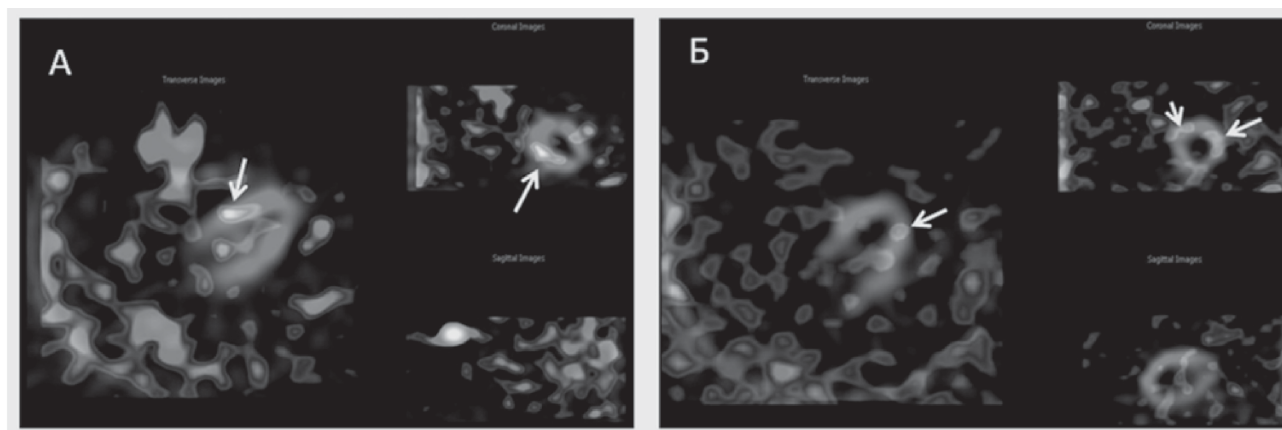


Рис. 1. Сцинтиграммы, выполненные через 18 ч после введения ^{99m}Tc -Пирфотеха: А – единственный очаг накопления РФП в проекции средних отделов задне-перегородочной области ЛЖ (указаны стрелками); Б – множественные очаговые накопления РФП в проекции апикальных отделов боковой и передне-боковой стенок, а также в проекции апикальных отделов передне-перегородочной области ЛЖ

Таким образом, препарат, изначально созданный для диагностики острого инфаркта миокарда, способен накапливаться и при других патологических состояниях, в которых обязательно присутствует стадия альтерации, в том числе при миокардитах.

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии областей повреждения миокардиальной ткани у 11 (27,5%) с ФП из 40 обследованных. Мы склонны полагать, что это может произойти по разным причинам, включая латентные воспалительные процессы, сопровождающие ФП.

Результаты гистологического исследования образцов эндомиокарда показывают, что из 40 пациентов с персистирующей ФП миокардит был гистологически верифицирован у 5 (12,5%) человек, миокардиосклероз выявлен у 35 пациентов, при этом чаще всего (в 31% случаев) он сочетался с миоцитоллизом и миоцитоллизисом, а также с гистиоцитарной инфильтрацией.

Сопоставление сцинтиграфических данных с результатами гистологии позволило выявить 5 истинно-положительных, 28 истинно-отрицательных, 6 ложноположительных и 1 ложноотрицательный результат. Все ложноположительные результаты были получены у пациентов, у которых гистологически был выявлен миоцитоллиз, миоцитоллизис и гистиоцитарная инфильтрация.

На основании полученных результатов для расчета показателей информативности сцинтиграфии в диагностике миокардиального воспаления по отношению к верифицирующему методу нами был проведен ROC-анализ с вычислением значения площади под ROC-кривой (AUC – areal under curve). Чувствительность ОЭКТ с ^{99m}Tc -Пирфотехом в диагностике латентных воспалительных изменений миокарда у больных с ФП составила 82%, специфичность – 80%, диагностическая точность – 82%. Значение AUC, равное 0,813, говорит об очень хорошем качестве исследуемого диагностического метода.

Отрицательная предсказательная значимость метода составила 0,96; а положительная предсказательная значимость – 0,45.

Наличие ложноположительных результатов возможно по нескольким причинам. Во-первых, накопление ^{99m}Tc -Пирфотеха возможно в областях миокардиального повреждения, не связанного с воспалительным процессом. Анализ гистологической картины у пациентов с ложноположительными результатами сцинтиграфии показал, что во всех случаях имели место миоцитоллиз и миоцитоллизис, а также гистиолимфоцитарная инфильтрация. Также не стоит забывать, что чувствительность эндомиокардиальной биопсии в диагностике очаговых миокардитов составляет около 40%, при этом, по данным А.М. From с соавт., число ложноотрицательных интерпретаций по разным причинам в этой области составляет 55% [5]. Стоит отметить и тот факт, что у одного пациента с гистологически подтвержденным миокардитом патологического накопления РФП выявлено не было (ложноотрицательный результат). Мы полагаем, что причиной этого может являться непротяженный или мелкоочаговый характер инфильтрации, который не в состоянии выявить даже самая высокочувствительная радиоизотопная аппаратура.

Таким образом, использование сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -Пирфотехом в сочетании с перфузионной сцинтиграфией миокарда позволяет с высокой точностью диагностировать воспалительный процесс в миокарде и может являться методом выбора для неинвазивной диагностики у пациентов с идиопатической ФП.

Исследование поддержано средствами гранта Российского научного фонда (проект №14-15-00178).

Литература

- Shanthly N., Aruva M.R., Zhang K. et al. ^{99m}Tc -Fanolesomab: affinity, pharmacokinetics and preliminary evaluation // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2006. – Vol. 50, No. 2. – P. 104–112.
- Aretz H.T. Myocarditis: the Dallas criteria // Hum. Pathol. – 1987. – Vol. 18, No. 6. – P. 619–624.
- Caforio A.L., Mahon N.J., Tona F. et al. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenic and clinical significance // Eur. J. Heart. Fail. – 2002.

- Vol. 4, No. 4. – P. 411–417.
4. Britton K.E., Vinjamuri S., Hall A.V. et al. Clinical evaluation of technetium-99m infecton for the localization of bacterial infection // Eur. J. Med. – 1997. – Vol. 24. – P. 553–556.
 5. From A.M., Maleszewski J.J., Rihal C.S. Current status of endomyocardial biopsy // Mayo Clin. Proc. – 2011. – Vol. 86, No. 11. – P. 1095–1102.
 6. Li S.L., Yan X.X., Liu X.Y. Uptake of $^{99m}\text{Tc}(5+)$ -complexes in ischemic myocardial slices and their dissociable ability // Zhongguo Yao Li Xue Bao. – 1997. – Vol. 18, No. 5. – P. 465–467.
 7. Redondo F., Gonzalez P., Ramirez A. Myocardial pyrophosphate uptake in cardiac amyloidosis: report of case // Rev. Med. Chil. – 2002. – Vol. 130, No. 3. – P. 315–318.
 8. Todorovic-Tirnanic M., Obradovic V., Artiko V. et al. Scintigraphic diagnosis of inflammation and infection // Glas. Srp. Akad. Nauka Med. – 2005. – Vol. 48. – P. 55–83.
 9. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2216–2233.
 10. Сазонова С.И., Лишманов Ю.Б., Баталов Р.Е. и др. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc – Пирфотехом, совмещенной с перфузионной сцинтиграфией миокарда, в оценке воспалительных изменений миокарда у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий // Тер. архив. – 2014. – № 12. – С. 10–14.
 11. Митрофанова Л.Б., Карев В.Е. Миокардиты (стандарты морфологической диагностики при аутопсии и эндомикардиальной биопсии) // Библиотека патологоанатома. – 2010. – Вып. 115. – 52 с.
 12. Пат. 2508051 Российская Федерация, МПК А61В 6/00, А61В 6/03, А61К 51/00. Способ диагностики миокардита / С.И. Сазонова, Ю.Б. Лишманов, Ю.Н. Ильюшенкова. – № 2013107807/14; заявл. 21.02.2013; опубл. 27.02.2014, Бюл. № 6. – 8 с.
 13. Сазонова С.И., Лишманов Ю.Б., Проскокова И.Ю. Сцинтиграфическая визуализация воспалительных очагов в сердце // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2011. – Т. 56, № 5. – С. 31–36.
 14. Чернов В.И., Лишманов Ю.Б. Библиотека практического радиолога. Перфузионная сцинтиграфия миокарда. – М.: НТЦ Амплитуда, 2014. – 35 с.

Поступила 02.10.2015

Сведения об авторах

Сазонова Светлана Ивановна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: sazonova_si@mail.ru.

Ильюшенкова Юлия Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: biofizik85@mail.ru.

Лишманов Юрий Борисович, докт. мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель научного направления “Лучевая диагностика” НИИ кардиологии, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: zamdir@cardio-tomsk.ru.