

Позитронная эмиссионная томография в оценке состояния симпатической иннервации сердца

Д.В. Рыжкова, Е.М. Зыков, Е.В. Шляхто

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»

Резюме

Настоящая статья является обзором литературы за последние 10 лет и посвящена анализу радиофармацевтических препаратов и эффективности применения позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения состояния симпатической иннервации сердца у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По результатам экспериментальных и клинических исследований, ПЭТ с мечеными аналогами катехоламинов и лигандами адренергических рецепторов открывает широкие возможности для объективной оценки состояния симпатической нервной системы на всех этапах нейрогенной передачи при ишемической болезни сердца, сахарном диабете, сердечной недостаточности и генетически детерминированной некоронарогенной желудочковой аритмии. Отмечено прогностическое значение радионуклидной нейровизуализации при патологических состояниях, ассоциирующихся с высоким риском развития летальных осложнений.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, симпатическая иннервация сердца, меченые аналоги катехоламинов, меченые лиганды адренергических рецепторов.

Positron emission tomography in assessment of cardiac sympathetic innervation

D.V. Ryzhkova, E.M. Zykov, E.V. Shlyakhto

Federal Almazov Heart, Blood and Endocrinology Center, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology

Resume

This article summarizes data of the studies with the use of positron emission tomography (PET) and devotes technical aspects and clinical application of PET for assessment of the autonomic nervous system of the heart in patients with cardiac diseases.

According to the results of experimental and clinical studies PET with radiolabeled catecholamines and adrenoreceptor ligands provides us with information about alteration of cardiac sympathetic innervation at different steps of neurotransmission. It plays a key role in the progression of various heart diseases such as ischemia, diabetes mellitus, heart failure and noncoronary arrhythmia.

Cardiac sympathetic neuronal PET imaging seems to be a good tool for the stratification of the risk of the severe cardiovascular complications.

Key words: positron emission tomography, autonomic nervous system of the heart, radiolabeled catecholamines, radiolabeled adrenoreceptor ligands.

Статья поступила в редакцию: 01.12.08. и принята к печати: 04.12.08.

Введение

Широкие функциональные возможности сердечно-сосудистой системы обеспечивают различные адаптационные механизмы, среди которых первостепенная роль отводится нейрогуморальной регуляции. Большое количество различных по модальности рецепторов, расположенных в стенках сердечных камер и в эпикарде, позволяет рассматривать сердце как важную рефлексогенную зону организма [1].

Иннервация сердца осуществляется вегетативной нервной системой, состоящей из симпатических и парасимпатических нервов. У человека деятельность желудочков находится под контролем как симпатической, так и нервной парасимпатической нервной системы, тогда как на предсердия оказывает воздействие преимущественно парасимпатическое звено. Как известно, влияние вегетативной нервной системы на сердечную деятельность проявляется четырьмя основными физиологическими эффектами: изменением частоты и силы сердечных

сокращений — хронотропный и инотропный эффекты, а также регуляцией величины порога возбуждения и длительности фаз сердечного цикла — батмотропный и дромотропный эффекты.

Строение вегетативной нервной системы

Афферентные волокна вегетативной нервной системы, связанные с механорецепторами, идут в составе блуждающих нервов. Свободные чувствительные нервные окончания, расположенные непосредственно под эндокардом, представляют собой терминалы афферентных волокон, проходящих в составе симпатических нервов.

Эфферентная иннервация сердца также осуществляется при участии обоих отделов вегетативной нервной системы. Тела симпатических преганглионарных нейронов располагаются в сером веществе боковых рогов трех верхних грудных сегментов спинного мозга. Преганглионарные волокна направляются к нейро-

нам верхнего грудного (звездчатого) симпатического ганглия. Постганглионарные волокна этих нейронов вместе с парасимпатическими волокнами блуждающего нерва образуют верхний, средний и нижний сердечные нервы. Симпатические волокна пронизывают весь орган и иннервируют не только миокард, но и элементы проводящей системы. Распределение нервных волокон в миокарде неоднородно: верхушка и диафрагмальная поверхность сердца имеют менее выраженную иннервацию, чем передняя стенка [2].

Тела парасимпатических преганглионарных нейронов, участвующих в иннервации сердца, располагаются в продолговатом мозге. Их аксоны идут в составе блуждающих нервов. После вхождения блуждающего нерва в грудную полость от него отходят веточки, которые включаются в состав сердечных нервов. Дериваты блуждающего нерва, проходящие в составе сердечных нервов, представляют собой парасимпатические преганглионарные волокна, которые передают возбуждение на интрамуральные нейроны и далее — на элементы проводящей системы: синоатриальный и атриовентрикулярный узлы.

Передача возбуждения осуществляется посредством высвобождения из нервных окончаний нейромедиаторов и их взаимодействия с рецепторами, расположенными на наружной мембране клеток проводящей системы и кардиомиоцитов. Основным медиатором парасимпатического звена вегетативной нервной системы является ацетилхолин, имеющий сродство к мускариновым рецепторам. В сердце в основном представлены мускариновые рецепторы подтипа М2. Нейромедиаторами симпатического звена вегетативной нервной системы являются адреналин и норадреналин. Синтез норадреналина осуществляется в пресинаптических нервных окончаниях из аминокислоты тирозина, которая под действием ферментов превращается в дигидроксифенилаланин (ДОФА), а затем в дофамин. Дофамин накапливается в везикулах пресинаптического нервного окончания, где под действием фермента β-гидролазы превращается в норадреналин. Под влиянием нервных импульсов норадреналин высвобождается из везикул, попадает в межсинаптическое пространство и взаимодействует с адренорецепторами миокарда β- и α-подтипов. Избыток свободного норадреналина захватывается обратно нервными окончаниями при участии транспортной системы обратного захвата норадреналина — нейронального переносчика норадреналина, а затем аккумулируется в везикулах или подвергается метаболическому разрушению под действием фермента моноаминоксидазы.

В норме отмечается преобладание постсинаптических адренорецепторов β1-подтипа: их доля составляет около 80%. Однако при некоторых патологических состояниях, например, при сердечной недостаточности, возрастает количество рецепторов β2-подтипа [3].

Адренорецепторы α-подтипа подразделяются на постсинаптические α1-подтипа и пре- и постсинаптические α2-подтипа. Плотность рецепторов α-подтипа может возрастать, при этом количество β-рецепторов уменьшается [4].

Технические основы позитронной эмиссионной томографии и радиофармацевтические препараты для оценки вегетативной иннервации сердца

На сегодняшний день методы оценки состояния вегетативной иннервации сердца весьма немногочисленны. Наиболее распространенными являются вариабельность сердечного ритма и лабораторное определение концентрации адреналина и норадреналина в плазме крови. Однако эти методы дают лишь общее представление о преобладании тонуса симпатической или парасимпатической нервной системы и не позволяют диагностировать патологический процесс на уровне различных звеньев передачи нервного импульса.

За последнее десятилетие в мировой науке накоплен опыт эффективного использования радионуклидных методов оценки вегетативной иннервации сердца — сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином и позитронной эмиссионной томографии. В основе физического принципа метода позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) лежит регистрация парного высокоэнергетического гамма-излучения (511 кЭв) вследствие позитронного распада ультракороткоживущих изотопов (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{82}Rb), входящих в состав радиофармацевтических препаратов (РФП), с последующим формированием трехмерных изображений распределения радиоактивного вещества в исследуемом органе. По сравнению со сцинтиграфическим методом, ПЭТ обладает более высоким пространственным и временным разрешением, что способствует получению высококачественных томосцинтиграмм и открывает возможность оценки быстро протекающих физиологических и биохимических процессов в организме человека.

РФП, меченные позитрон-излучающими радионуклидами, являются естественными биологическими веществами или их аналогами. Включение в состав их молекулы радионуклида не приводит к изменению биохимических свойств. Таким образом, динамика накопления и концентрации РФП в различных органах и тканях отражает физиологические и биохимические процессы, происходящие в кардиомиоцитах.

Радиофармацевтические препараты для оценки состояния симпатической иннервации сердца

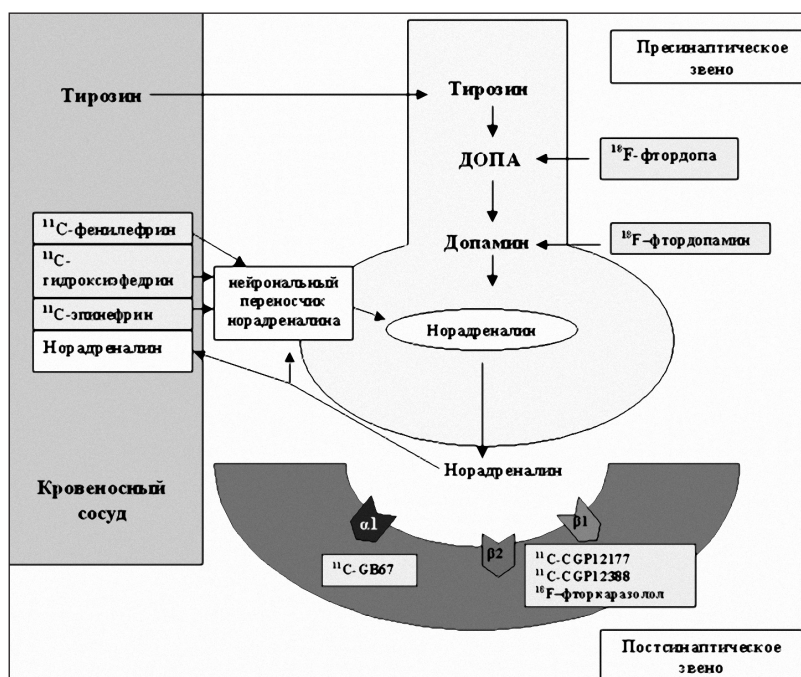
К настоящему времени разработано несколько классов РФП, меченных позитрон-излучающими изотопами, для оценки состояния вегетативной иннервации сердца. Это открывает широкие возможности для детального изучения всех этапов нейрогенной передачи (рис. 1).

Радиофармацевтические препараты для оценки состояния пресинаптического звена симпатической нервной системы

РФП для оценки пресинаптической иннервации сердечной мышцы подразделяются на две группы: меченые эндогенные катехоламины (^{18}F -фтордофамин, ^{11}C -эпинефрин) и меченые синтетические аналоги катехоламинов (^{18}F -6-фторметараминол, ^{11}C -гидроксиэфедрин, ^{11}C -фенилэфрин). Обе группы РФП нашли широкое применение в клинической практике.

Фармакодинамика меченых эндогенных катехоламинов отражает все этапы биохимических превращений своих естественных аналогов. РФП ^{11}C -эпинефрин

Рисунок 1. Схема строения симпатического синапса. Радифармацевтические препараты для оценки симпатической иннервации сердца на различных этапах нейрогенной передачи.



Примечание: ДОФА (ДОФА) — дигидроксифенилаланин.

является меченым аналогом адреналина — гормона мозгового слоя надпочечников. После внутривенного введения ^{11}C -эпинефрин попадает в кровь и при помощи нейронального переносчика норадреналина проникает в пресинаптические нервные окончания симпатических волокон, где накапливается в везикулах аксонных терминалей, а затем подвергается разрушению моноаминоксидазой или катехол-О-метилтрансферазой. Сцинтиграфическая оценка состояния пресинаптического звена симпатической нервной системы с помощью ^{11}C -эпинефрина заключается в определении равномерности захвата ^{11}C -эпинефрина и скорости его катаболизма при помощи построения графиков «активность/время» над областью левого желудочка, что отражает этапы транспорта катехоламинов в нервные окончания и их разрушение. На основании результатов экспериментальных и клинических исследований ^{11}C -эпинефрин был признан лучшим РФП для ранней диагностики нейрогенной дисфункции сердца [5–6].

Хорошо изучены свойства РФП ^{18}F -фтордофамина, который нашел широкое клиническое применение для диагностики различных неврологических заболеваний. На основании результатов экспериментальных исследований было доказано, что ^{18}F -фтордофамин имеет сходную фармакодинамику с ^{11}C -эпинефрином [7–8]. После внутривенного введения ^{18}F -фтордофамин захватывается симпатическими нервными окончаниями, затем в аксоплазматических везикулах РФП вступает в биохимическую реакцию под действием фермента бета-гидроксилазы и аккумулируется в виде соединения ^{18}F -фторнораэпинефрина, меченого аналога норадреналина. При активации симпатической нервной системы происходит высвобождение ^{18}F -фторнораэпинефрина из аксонных терминалей. Оценка клиренса ^{18}F -фторнораэпинефрина осуществляется путем построения

графиков «активность/время» над различными зонами левого желудочка.

РФП ^{18}F -фтордофамин был синтезирован на основе эндогенного медиатора ДОФА, который является биохимическим предшественником эндогенного дофамина и превращается в последний путем реакции декарбоксилирования в нервных окончаниях [9].

В отличие от меченых эндогенных катехоламинов, РФП, представляющие собой их синтетические аналоги, позволяют получить информацию лишь о состоянии определенного звена нейрогенной передачи. Среди данной группы наибольшее распространение в клинической практике получил ^{11}C -гидроксиэфедрин. Подобно ^{11}C -эпинефрину, ^{11}C -гидроксиэфедрин проникает в пресинаптические нервные окончания симпатических волокон под действием нейронального переносчика норадреналина и накапливается в везикулах. ^{11}C -гидроксиэфедрин не подвергается разрушению моноаминоксидазой или катехол-О-метилтрансферазой, поэтому с помощью данного РФП возможно оценить лишь состояние транспортной системы обратного захвата норадреналина. Клинические исследования продемонстрировали равномерное распределение и длительную аккумуляцию ^{11}C -гидроксиэфедрина в левом желудочке у лиц без сердечно-сосудистой патологии [10]. Однако снижение захвата и быстрое выведение ^{11}C -гидроксиэфедрина наблюдается при приеме дезипрамина — специфического ингибитора нейронального переносчика норадреналина [11]. Другим меченым синтетическим аналогом катехоламинов является ^{11}C -фенилэфрин. В отличие от ^{11}C -гидроксиэфедрина, он подвергается разрушению в нервных окончаниях под действием моноаминоксидазы с образованием меченого метаболита ^{11}C -метиламина, который быстро вымывается из нервных окончаний. По скорости нейронального переноса ^{11}C -фенилэфрин существенно

уступает ^{11}C -гидроксиэфедрину. ^{11}C -фенилэфрин не нашел широкого клинического применения.

Радиофармацевтические препараты для оценки состояния постсинаптического звена симпатической нервной системы

РФП для оценки состояния постсинаптического звена симпатической нервной системы являются лигандами, обладающими высоким сродством и селективностью к адренорецепторам постсинаптической мембраны. Основной проблемой, с которой столкнулись радиофармацевты при создании данного класса РФП, оказался поиск нетоксичных химических соединений, в состав которых возможно включить радионуклид. Кроме того, эти соединения должны обладать высоким сродством к определенной группе адренорецепторов, низкой липофильностью и не подвергаться дальнейшим метаболическим превращениям после присоединения к рецептору.

Известный с конца 90-х годов прошлого столетия меченый неселективный β -антагонист ^{11}C -CGP12177 обладает высоким сродством к рецепторам, расположенным на поверхности постсинаптической мембраны. Быстрый клиренс РФП из кровеносного русла, его низкая аккумуляция в паренхиме легких и отсутствие неспецифического захвата обеспечивает получение высококачественного ПЭТ-изображения сердца, отражающего плотность β -адренорецепторов в миокарде [12]. Как было продемонстрировано Elsinga A.P.H. (1997) с соавт., ценность информации, полученной при ПЭТ сердца с ^{11}C -CGP12177, можно сопоставить лишь с результатами биопсии миокарда, но, к сожалению, производство данного РФП оказалось сложным, трудоемким и дорогостоящим процессом [13].

Недавно был синтезирован РФП на основе неселективного β -антагониста ^{11}C -CGP12388, фармакодинамика которого аналогична ^{11}C -CGP12177 [4]. Высокая функциональная пригодность ^{11}C -CGP12388, доказанная в ряде экспериментальных и клинических исследований, в сочетании с несложной технологией радиохимического синтеза данного РФП являются предпосылками для его широкого внедрения в клиническую практику [14]. Еще одним неселективным меченым лигандом к β -адренорецепторам является ^{18}F -фторкарразолол [15]. ^{18}F -фторкарразолол обладает теми же свойствами, что и ^{11}C -CGP12177 и ^{11}C -CGP12388. Однако преимуществом РФП является включение в состав его молекулы атома ^{18}F . Физический период полураспада изотопа ^{11}C невелик — всего 20 минут, поэтому использование РФП, меченных ^{11}C , возможно лишь в крупных ПЭТ-центрах, оснащенных медицинским циклотроном и радиохимической лабораторией. Период физического полураспада ^{18}F , составляющий 109 минут, позволяет осуществлять транспортировку меченных ^{18}F РФП из радиохимических центров в диагностические ПЭТ-лаборатории. Проходит стадию доклинической апробации РФП ^{18}F -фторметараминол — неселективный лиганд к β -адренорецепторам миокарда.

На сегодняшний день для оценки состояния α -адренорецепторного звена симпатической нервной системы разработан лишь один РФП на основе меченого аналога α 1-адреноблокатора празозина — ^{11}C -GB67. РФП обла-

дает высоким сродством к α 1-адренорецепторам. Максимальное накопление ^{11}C -GB67 в сердце наблюдалось через 1–2 минуты после внутривенного введения и снижалось в течение часа [16]. К сожалению, литературные сведения о клиническом применении ^{11}C -GB67 весьма немногочисленны, что указывает на необходимость дальнейшего изучения свойств этого РФП.

Позитронная эмиссионная томография в оценке состояния симпатической иннервации сердца при различных заболеваниях

Нарушение вегетативной иннервации сердца может наблюдаться при различных заболеваниях сердца. Зачастую повреждение нервных окончаний и нейрогенной передачи предшествует структурно-функциональным патологическим изменениям миокарда, поэтому радионуклидная оценка состояния вегетативной нервной системы играет важную роль в ранней диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, на основании результатов изотопных методов исследования можно судить об эффективности целого ряда лекарственных препаратов, предназначенных для лечения различных заболеваний сердца.

Позитронная эмиссионная томография в оценке состояния симпатической иннервации сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца

Как известно, даже кратковременная ишемия миокарда может привести к повреждению нервных окончаний — симпатическому ремоделированию. Симпатическая нервная система сердца более чувствительна к последствиям ишемии, чем кардиомиоциты. Поэтому ишемические дефекты, возникающие на ранних стадиях заболевания, можно оценить лишь с помощью методов радионуклидной нейровизуализации сердца. По данным исследования Sprague N. с соавт. (2002), при обследовании больных с постинфарктным кардиосклерозом методом ПЭТ с ^{11}C -CGP12177 было обнаружено снижение плотности β -адренорецепторов [17]. В экспериментальной работе Schwaiger M. с соавт. (1990), посвященной оценке состояния симпатической нервной системы после 30-минутной окклюзии коронарной артерии, было обнаружено существенное уменьшение аккумуляции ^{18}F -фторметараминила и снижение концентрации норадреналина в бассейне лигированной коронарной артерии [10].

В работе Friske E. с соавт. (2007) продемонстрирована слабая корреляция между степенью аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина и величиной коронарного резерва [18]. Авторы предполагают, что даже существенное снижение коронарной микроциркуляции не приводит к повреждению пресинаптического звена нейрогенной передачи. Однако в клиническом исследовании Bulow H. P. с соавт. (2003) получены иные данные: на основании результатов ПЭТ с ^{11}C -гидроксиэфедрином авторами установлено, что у больных ИБС без предшествующего инфаркта миокарда определяются большие по площади дефекты аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина в левом желудочке, а степень выраженности этих дефектов зависела от тяжести коронарного атеросклероза [19]. Аналогичные результаты, подтверждающие повреждение симпатической иннервации на уровне пресинапти-

ческого звена нейрогенной передачи, были получены в экспериментальном исследовании Luisi A.J. с соавт. (2005) [20]. Авторы продемонстрировали эффект хронической ишемии миокарда на тяжесть повреждения пресинаптического звена нейрогенной передачи, которое заключалось в появлении больших по площади дефектов аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина в левом желудочке, что свидетельствовало о нарушении работы транспортной системы обратного захвата норадреналина. На основании полученных результатов было сделано предположение, что повреждение механизма обратного захвата норадреналина может объяснять высокий риск внезапной смерти у больных с гибернирующим миокардом, возникшим вследствие хронической ишемии. По мнению ряда исследователей, участки левого желудочка, подвергшиеся симпатическому ремоделированию вследствие хронической ишемии, являются субстратом для жизнеугрожающих нарушений ритма [21]. Остается спорным вопрос восстановления симпатической иннервации сердца у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Allman K.C. с соавт. (1993) установили длительное (в течение 8 месяцев) снижение аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина в постинфарктной зоне, при этом площадь денервированного миокарда существенно превышала зону гипоперфузии, что лишний раз подтверждает высокую чувствительность радионуклидной нейровизуализации сердца по сравнению с перфузионной сцинтиграфией [22]. Однако по данным более позднего исследования Fallen E.L. с соавт. (1999), выполненного с использованием ^{18}F -фтордопамина, реиннервация поврежденного участка начинается уже через 2 недели после инфаркта миокарда [23]. Для окончательного решения данного вопроса, интересного с прогностической точки зрения, требуется дальнейшее изучение проблемы на большой клинической группе с использованием доступного арсенала РФП, позволяющих оценить пре- и постсинаптический этапы нейрогенной передачи.

Позитронная эмиссионная томография в оценке состояния симпатической иннервации сердца у пациентов с генетически детерминированной некоронарогенной желудочковой аритмией

Впервые выявленные желудочковые нарушения ритма являются серьезным поводом для исследования сердечно-сосудистой системы, так как выявление причины аритмии определяет правильный выбор врачебной тактики. Ведущими патофизиологическими механизмами, приводящими к выраженной электрической нестабильности миокарда и развитию желудочковой аритмии, являются структурные и функциональные нарушения вегетативной нервной регуляции сердца [24–26]. Неравномерное распределение нервных окончаний приводит к негомогенному выбросу норадреналина даже в физиологических условиях, а присоединение структурных нарушений в миокарде, таких как фиброз, жировая инфильтрация, кардиосклероз и др., усугубляет эту негомогенность. Плотность адренергических сплетений сердца остается стабильной до 35–40 лет, затем начинается их инволюция и после 60–65 лет катехоламины в адренергических нервных окончаниях гистохимическими методами не определяются, тогда как холинэргическая иннервация остается сохранной [24].

Симпатическая денервация ткани сердца приводит к гиперчувствительности к воздействию катехоламинов, что является одним из факторов, провоцирующих желудочковые нарушения ритма [27]. Основными некоронарогенными заболеваниями сердца, сопровождающимися желудочковой аритмией, являются аритмогенная дисплазия миокарда правого желудочка (АДПЖ), синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, а также кардиомиопатии и опухолевые образования. В настоящем разделе мы решили осветить возможности ПЭТ-диагностики при наследственных заболеваниях, сопровождающихся желудочковой аритмией.

Недавно открытый синдром Бругада является наследственным заболеванием, передающимся по аутосомно-доминантному типу, и представляет собой комплекс клинических и электрокардиографических (ЭКГ) признаков, а именно: полиморфную желудочковую тахикардию, сопровождающуюся синкопальными состояниями, полную блокаду правой ножки пучка Гиса с элевацией сегмента ST–T и отрицательными зубцами T в правых грудных отведениях. Установлено, что генетической основой синдрома Бругада является мутация гена SCN5A на коротком плече 3-й хромосомы 3p21–24 [28]. Этот ген кодирует структуру белка α -субъединицы натриевых каналов, обеспечивающих натриевый ток потенциала действия. Однако предполагается, что, помимо генетических нарушений, в аритмогенезе при синдроме Бругада важную роль играет дисбаланс автономной нервной системы. Доказательства вегетативной дисфункции как причины желудочковых нарушений ритма получены в многочисленных клинических исследованиях. Kasanuki H. с соавт. (1997) в своей работе продемонстрировали появление типичных ЭКГ признаков заболевания после введения пропранолола и пробы с гипервентиляцией и их исчезновение после физической нагрузки и инфузии изопроterenолола [29]. Одним из доказательств парасимпатического влияния при синдроме Бругада является увеличение амплитуды элевации сегмента ST в ответ на введение холиномиметиков. В исследовании Shimizu W. с соавт. (2001) было установлено, что инфузия катехоламинов уменьшает подъем сегмента ST и в ряде случаев купирует фибрилляцию желудочков [30]. Однако результаты клинических исследований не позволяют ответить на главный вопрос: активация парасимпатической или торможение симпатической нервной системы играет роль в аритмогенезе при синдроме Бругада?

К сожалению, нами обнаружена лишь одна статья, касающаяся изучения вегетативной иннервации сердца с привлечением позитронной эмиссионной томографии при синдроме Бругада. Kias P. с соавт. (2004) продемонстрировали высокую скорость обратного захвата ^{11}C -гидроксиэфедрина у пациентов с синдромом Бругада по сравнению с контрольной группой, тогда как плотность β -адренорецепторов, установленная с помощью ^{11}C -CGP12177, была практически одинаковой в обеих группах [31]. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что одним из механизмов электрической нестабильности миокарда является первичная симпатическая дисфункция на уровне пресинаптического отдела, выражающаяся в высокой скорости обратного захвата норадреналина и приводящая к выраженному

снижению концентрации свободного норадреналина в синаптической щели и, в итоге, к снижению симпатической стимуляции сердца.

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) — семейное заболевание неясной этиологии, которое представляет собой изолированное поражение правого желудочка в виде жировой или фиброзно-жировой инфильтрации миокарда. Заболевание, сопровождающееся желудочковыми нарушениями ритма различной степени тяжести, включая фибрилляцию желудочков. Несмотря на то, что структурное поражение левых отделов сердца при данной патологии не наблюдается, с помощью радионуклидных методов исследования удалось установить наличие симпатической денервации миокарда левого желудочка. В работе Wichter T. с соавт. (2000) продемонстрировано, что при АДПЖ наблюдается снижение аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина и ^{11}C -CGP12177 в стенках левого желудочка, что свидетельствует об угнетении транспортного механизма обратного захвата норадреналина и уменьшении чувствительности β -адренорецепторов [32]. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что одним из механизмов аритмогенеза при АДПЖ является высокая концентрация норадреналина в синаптической щели, приводящая к активизации каскада реакций аденилатциклазной сигнальной системы и увеличению концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах, что провоцирует желудочковые нарушения ритма сердца. Аналогичные результаты, касающиеся плотности β -рецепторов в миокарде левого желудочка, были получены в исследовании Schdfers M.A. с соавт. (2001), в то же время в данной работе установлено, что количество адренергических рецепторов в легочной артерии было одинаковым у больных АДПЖ и лиц контрольной группы [33].

Синдром удлиненного интервала QT — наследственное заболевание, сопровождающееся удлинением интервала QT на ЭКГ покоя ($\text{QTc} \geq 460$ мс), синкопальными состояниями и высоким риском внезапной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии. Существуют две клинические формы синдрома удлиненного интервала QT: синдром Романо-Уорда, с удлинением интервала QT на ЭКГ, нормальным слухом и аутосомно-доминантным типом наследования, и синдром Джервелла-Ланге-Нильсена, с более тяжелым течением, врожденной двусторонней нейросенсорной глухотой и аутосомно-рецессивным типом наследования. Существуют два наиболее изученных патогенетических механизма развития аритмии при синдроме удлиненного QT интервала. Первый механизм внутрисердечных нарушений реполяризации миокарда, а именно: повышенная чувствительность миокарда к аритмогенному эффекту катехоламинов. Второй патофизиологический механизм — дисбаланс симпатической иннервации.

Проблема изучения вегетативной иннервации сердца с использованием ПЭТ при синдроме удлиненного QT интервала практически не освещена в литературе. В работе Calkins H. с соавт. (1993) не обнаружили существенных различий в скорости обратного захвата ^{11}C -гидроксиэфедрина у пациентов с патологическим интервалом QT и у лиц контрольной группы [34]. Однако в более позднем исследовании Mazzadi A. N. с соавт.

(2003) продемонстрировали регионарную гетерогенность распределения ^{11}C -гидроксиэфедрина в миокарде левого желудочка при данной патологии, с наиболее низкими значениями накопления РФП в передней и боковой стенках, а также в области межжелудочковой перегородки [35]. По мнению авторов, нарушение обратного захвата норадреналина и, как следствие, высокая концентрация норадреналина в синаптической щели в сочетании с повышенной чувствительностью миокарда к катехоламинам при синдроме удлиненного QT интервала являются пусковым механизмом развития желудочковой тахикардии.

Таким образом, литературные сведения, касающиеся изучения вегетативной иннервации сердца методом ПЭТ у лиц с генетически детерминированной некоронарогенной желудочковой аритмией, весьма немногочисленны, а проблема требует дальнейшего изучения.

Позитронная эмиссионная томография в оценке состояния симпатической иннервации сердца у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией

Первостепенная роль в патогенезе сердечной недостаточности отводится активации симпатического звена вегетативной нервной системы, действие которой носит компенсаторный характер и направлено на увеличение насосной функции сердца. Однако длительная гиперсимпатикотония провоцирует ряд негативных последствий: ишемию миокарда, тяжелые нарушения ритма, ремоделирование желудочков и активацию апоптоза кардиомиоцитов, что в конечном итоге приводит к прогрессированию сердечной недостаточности. Таким образом, радионуклидная оценка состояния вегетативной иннервации сердца является первостепенной задачей ранней диагностики и профилактики сердечной недостаточности.

В ряде экспериментальных и клинических исследований продемонстрированы патологические изменения на уровне постсинаптической нейрогенной передачи у пациентов, страдающих идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Merlet P. с соавт. (1993) обнаружили значимое снижение аккумуляции ^{11}C -CGP12177 в левом желудочке, что свидетельствовало о снижении плотности β -адренорецепторов, впоследствии подтвержденное результатами биопсии миокарда [36]. Аналогичные данные получены в исследовании de Jong R.M. с соавт. (2005) на основании результатов ПЭТ с ^{11}C -CGP12388 [37]. Исследования в области оценки пресинаптической иннервации сердца у больных с застойной сердечной недостаточностью продемонстрировали выраженное снижение аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина в левом желудочке. Hartman с соавт. (1999) установили очаговый характер распределения РФП в левом желудочке, с преимущественной локализацией дефектов накопления ^{11}C -гидроксиэфедрина в области верхушки и верхушечном сегменте нижней стенки [38]. Целый ряд экспериментальных и клинических ПЭТ-исследований продемонстрировал нарушение аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина в левом желудочке у больных с ДКМП [39–42]. В работе Ungerer M. с соавт. (1998) обнаружена корреляционная взаимосвязь между степенью аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина в сердце, концентрацией норадреналина и его нейронального

белка-переносчика [39]. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что симпатическое ремоделирование при ДКМП заключается в уменьшении количества нейронов и дезорганизации транспортной системы обратного захвата норадреналина, а снижение аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина в левом желудочке является ранним признаком развития сердечной недостаточности. В исследовании Bengel F.M. с соавт. (2001) изучалась взаимосвязь между систолической функцией левого желудочка, состоянием пресинаптического звена нейрогенной передачи и показателями окислительного метаболизма на основании результатов ПЭТ с ^{11}C -гидроксиэфедрином с ^{11}C -ацетатом [42]. Авторами было обнаружено, что нарушение симпатической иннервации тесно связано с систолической дисфункцией левого желудочка, что, по мнению исследователей, свидетельствует о единстве патогенетических механизмов развития сердечной недостаточности. В то же время повреждение транспортной системы обратного захвата норадреналина не оказывало существенного влияния на скорость окислительного метаболизма в кардиомиоцитах. Следует подчеркнуть, что нарушение симпатической иннервации сердца при ДКМП, по мнению некоторых исследователей, является независимым прогностическим фактором риска внезапной смерти наряду с показателями конечного диастолического объема и фракции выброса левого желудочка.

Позитронная эмиссионная томография в оценке состояния симпатической иннервации сердца у пациентов с сахарным диабетом

Как известно, основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом типа 2 являются кардиоваскулярные нарушения, а именно: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт и пр. При этом частота развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом в 3–4 раза выше по сравнению с лицами без патологии углеводного обмена. Причинами высокой заболеваемости и смертности от кардиальной патологии у лиц, страдающих сахарным диабетом, наряду с многочисленными неспецифическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, являются гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и прогрессирующая денервация сердца и сосудов вследствие диабетической автономной нейропатии. Клиническими проявлениями диабетической автономной нейропатии могут быть тахикардия покоя, аритмии, ортостатическая гипотензия, дисфункция левого желудочка, безболевая ишемия и инфаркт миокарда. Однако даже в доклинической стадии наличие диабетической нейропатии ухудшает прогноз жизни больных и увеличивает риск возникновения внезапной смерти [43].

В настоящее время диагностические возможности ПЭТ при оценке состояния вегетативной иннервации сердца у больных диабетической автономной нейропатией хорошо изучены и широко освещены в зарубежной литературе. В одном из первых исследований, посвященных данной проблеме, продемонстрирована регионарная неоднородность аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина в миокарде с преимущественным вовлечением в патологический процесс верхушечных, нижних

и боковых отделов левого желудочка [44]. Stevens M. J. с соавт. (1998) обнаружили взаимосвязь между неравномерностью аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина и степенью тяжести диабетической нейропатии [45]. При средней степени тяжести заболевания отмечалось снижение захвата РФП лишь в дистальных сегментах нижней стенки левого желудочка, тогда как у пациентов с тяжелой формой нейропатии дефекты накопления ^{11}C -гидроксиэфедрина наблюдались не только в нижних, но и в передне-боковых отделах сердца. На основании собственных наблюдений авторы сделали вывод, что в основе вегетативной дисфункции при диабетической нейропатии лежит нарушение механизма обратного захвата норадреналина, провоцирующее электрическую нестабильность миокарда. Кроме того, авторы предположили, что лечение препаратами группы бета-блокаторов должно принести хороший терапевтический эффект. В работе Schmid H. с соавт. (1999) продемонстрировали тесную связь между регионарным нарушением обратного захвата ^{11}C -гидроксиэфедрина в дистальных отделах левого желудочка и низкой концентрацией нейронного фактора роста, что позволило предположить участие последнего в патогенезе диабетической нейропатии [45].

Как известно, при автономной диабетической нейропатии в патологический процесс вовлечены нервные окончания, иннервирующие сосуды сердца. В целом ряде ПЭТ-исследований продемонстрировано, что денервация отдельных участков левого желудочка сопровождается нарушением миокардиальной перфузии [47–49]. Авторы предполагают, что развитие диабетической нейропатии тесно связано с тяжестью патологии коронарного кровообращения. В исследовании Rimoldi O. E. с соавт. (2007) установлено согласованное нарушение миокардиального кровотока в покое и захвата ^{11}C -гидроксиэфедрина [47]. Тем не менее зависимость плотности β -адренорецепторов от состояния коронарной микроциркуляции в этом исследовании не наблюдалась. В работе Pop-Busui R. с соавт. (2004) обнаружено нарушение аккумуляции ^{11}C -гидроксиэфедрина преимущественно у больных сахарным диабетом, осложненным ретинопатией, нефропатией или периферической нейропатией, причем степень тяжести симпатической денервации коррелировала с нарушением перфузии и диастолической функции левого желудочка [50].

Заключение

Внедрение ПЭТ в кардиологическую и кардиохирургическую практику открывает широкие возможности в оценке не только патофизиологии коронарного кровообращения, метаболизма кардиомиоцитов, но и состояния вегетативной регуляции сердца. Радионуклидные методы диагностики, в том числе ПЭТ, не имеют альтернативы в области визуализации нейрорецепторов и позволяют объективизировать функциональное состояние симпатической нервной системы на всех этапах нейрогенной передачи. Следует подчеркнуть особую значимость изотопных технологий нейровизуализации сердца в ранней диагностике сердечной недостаточности, стратификации риска кардиальных осложнений, в том числе внезапной смерти. Включение в диагностический алгоритм ПЭТ с мечеными аналогами норадреналина и лигандами рецепторных систем открывает широкие

перспективы для оценки эффективности современных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Барабанов С.В., Евлахов В.И., Пуговкин А.П. и соавт. Физиология сердца. Учебное пособие. СПб: «СпецЛит» 2001:144 С.
2. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М: Наука. 1992.
3. Port J.D., Bristow M.R. Altered beta-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. *J Moll Cell Cardiol* 2001;**33**(5):887–905.
4. Elsinga P.H., van Waarde A., Vaalburg W. Receptor imaging in the thorax with PET. *Eur J Pharmacol* 2004;**499**(1–2):1–13.
5. Nguyen N.T., De Grado T.R., Chakraborty P., et al. Myocardial kinetics of carbon-11-epinephrine in the isolated working rat heart. *J Nucl Med* 1997;**38**(5):780–5.
6. Munch G., Nguyen N.T., Nekolla S. et al. Evaluation of sympathetic nerve terminals with [¹¹C] epinephrine and [¹¹C] hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Circulation* 2000;**101**(5):516–23.
7. Goldstein D.S., Chang P.C., Eisenhofer G., et al. Positron emission tomographic imaging of cardiac sympathetic innervation and function. *Circulation* 1990;**81**(5):1606–21.
8. Goldstein D.S., Eisenhofer G., Dunn B.B., et al. Positron emission tomographic imaging of cardiac sympathetic innervation using 6-[¹⁸F]-fluorodopamine: initial findings in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**(7):1961–71.
9. Luxen A., Perlmutter M., Bida G.T., et al. Remote, semiautomated production of 18-[¹⁸F]-fluoro-L-dopa for human studies with PET. *Int J Rad Appl Instrum* 1990;**41**:275–281.
10. Schwaiger M., Kalff V., Rosenspire K., et al. Noninvasive evaluation of sympathetic nervous system in human heart by positron emission tomography. *Circulation* 1990;**82**(2):457–64.
11. De Grado T.R., Hutchins G.D., Toorongian S.A., et al. Myocardial kinetics of carbon-11-meta-hydroxyephedrine: retention mechanisms and effects of norepinephrine. *J Nucl Med* 1993;**34**(8):1287–93.
12. van Waarde A., Elsinga P.H., Doze P., et al. A novel beta-adrenoreceptor ligand for positron emission tomography: evaluation in experimental animals. *Eur J Pharmacol* 1998;**343**(2–3):289–96.
13. Elsinga P.H., van Waarde A., Jaeggi K.A., et al. Synthesis and evaluation of (S)-4-(3-(2'-[¹¹C]-isopropylamino)-2-hydroxypropoxy)-2H-benzimidazol-2-one ((S)- [¹¹C]-CGP 12388) and (S)-4-(3-((1'-[¹⁸F]-fluoroisopropyl)amino)-2-hydroxypropoxy)-2H-benzimidazol-2-one((S)-[¹⁸F]-fluoro-CGP 12388) for visualization of beta-adrenoreceptors with positron emission tomography. *J Med Chem* 1997;**(23)**:3829–35.
14. Momose M., Reder S., Raffel D.M., et al. Evaluation of cardiac beta-adrenoreceptors in the isolated perfused rat heart using (S)-¹¹C-CGP12388. *J Nucl Med* 2004;**45**(3):471–7.
15. Berridge M.S., Nelson A.D., Zheng L., et al. Specific beta-adrenergic receptor binding of carazolol measured with PET. *J Nucl Med* 1994;**35**:1665–1676.
16. Law M.P., Osman S., Pike V.W., et al. Evaluation of [¹¹C]-GB67, a novel radioligand for imaging myocardial alpha 1-adrenoreceptors with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2000;**27**(1):7–17.
17. Spyrou N., Rosen S.D., Fath-Ordoubadi F., et al. Myocardial beta-adrenoreceptor density one month after acute myocardial infarction predicts left ventricular volumes at six months. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**(7):1216–24.
18. Fricke E., Fricke H., Eckert S., et al. Myocardial sympathetic innervation in patients with chronic coronary artery disease: is reduction in coronary flow reserve correlated with sympathetic denervation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;**34**(2):206–11.
19. Bullock H.P., Stahl F., Lauer B., et al. Alterations of myocardial presynaptic sympathetic innervation in patients with multi-vessel coronary disease but without history of myocardial infarction. *Nucl Med Commun* 2003;**24**(3):233–9.
20. Luisi A.J., Suzuki G., De Kemp R., et al. Regional ¹¹C-hydroxyephedrine retention in hibernating myocardium: chronic inhomogeneity of sympathetic innervation in the absence of infarction. *J Nucl Med* 2005;**46**(8):1368–74.
21. Hartikainen J., Mantysaari M., Kuikka J., et al. Extent of cardiac autonomic denervation in relation to angina on exercise test in patients with recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;**74**:760–763.
22. Allman K.C., Wieland D.M., Muzik O., et al. Carbon-11 hydroxyephedrine with positron emission tomography for serial assessment of cardiac adrenergic neuronal function after acute myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**(2):368–75.
23. Fallen E.L., Coates G., Nahmias C., et al. Recovery rates of regional sympathetic reinnervation and myocardial blood flow after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;**137**(5):863–9.
24. Школьников М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М: Нефтяник. 1999:230 С.
25. Keefe D.L., Schwartz J., Somberg J.C. The substrate and trigger: the role of myocardial vulnerability in sudden cardiac death. *Amer Heart J* 1987;**113**(1):218–225.
26. Myerlurg R.J., Kessler M., Castellanos A. Pathophysiology of sudden cardiac death. *PACE* 1991;**14**:935–943.
27. Inoue H., Zipes D.P. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation* 1987;**75**:877–811.
28. Wang D. W., Makita N., Kitabatake A. et al. Enhanced Na⁺ Channel Intermediate Inactivation in Brugada Syndrome. *Circ Res* 2000;**87**:37.
29. Kasanuki H., Ohnishi S., Matuda N., Nirei T. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997;**95**:2277–2285.
30. Shimizu W., Aiba T., Kurita T., Kamakura S. Paradoxical abbreviation of repolarization in epicardium of the right ventricular outflow tract during augmentation of Brugada-type ST segment elevation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;**12**:1418–1421.
31. Kies P., Wichter T., Schafers M., et al. Abnormal myocardial presynaptic norepinephrine recycling in patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004;**110**(19):3017–22.
32. Wichter T., Schafers M., Rhodes C.G., et al. Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta-adrenergic receptor density with PET. *Circulation* 2000;**13**:1552–1558.
33. Schafers M. A. Wichter T., Schafers K. P., et al. Pulmonary β adrenoreceptor density in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and idiopathic tachycardia. *Basic Res Cardiol* 1996;**91**:97.
34. Calkins H., Lehmann M.H., Allman K., et al. Scintigraphic pattern of regional cardiac sympathetic innervation in patients with familial long QT syndrome using positron emission tomography. *Circulation* 1993;**87**(5):1616–21.
35. Mazzadi AN, Andre-Fouet X, Duisit J, et al. Cardiac retention of [¹¹C]HED in genotyped long QT patients: a potential amplifier role for severity of the disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;**285**(3):H1286–93.
36. Merlet P., Delforge J., Syrota A., et al. Positron emission tomography with ¹¹C CGP–12177 to assess beta-adrenergic receptor concentration in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1993;**87**(4):1169–78.
37. de Jong R.M., Willemsen A.T., Slart R.H., et al. Myocardial beta-adrenoreceptor downregulation in idiopathic dilated cardiomyopathy measured in vivo with PET using the new radioligand (S)-[¹¹C] CGP12388. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;**32**(4):443–7.
38. Hartmann F., Ziegler S., Nekolla S., et al. Regional patterns of myocardial sympathetic denervation in dilated cardiomyopathy:

an analysis using carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Heart* 1999;81(3):262–70.

39. Ungerer M., Hartmann F., Karoglan M., et al. **Regional** in vivo and in vitro characterization of autonomic innervation in cardiomyopathic human heart. *Circulation* 1998;97(2):174–80.

40. Pietila M., Malminiemi K., Ukkonen H., et al. **Reduced** myocardial carbon-11 hydroxyephedrine retention is associated with poor prognosis in chronic heart failure. *Eur J Nucl Med* 2001;28(3):373–6.

41. Pietila M., Malminiemi K., Vesalainen R., et al. Exercise training in chronic heart failure: beneficial effects on cardiac ¹¹C-hydroxyephedrine PET, autonomic nervous control, and ventricular repolarization. *J Nucl Med* 2002;43(6):773–9.

42. Bengel F.M., Permanetter B., Ungerer M., et al. **Relationship** between altered sympathetic innervation, oxidative metabolism and contractile function in the cardiomyopathic human heart; a non-invasive study using positron emission tomography. *Eur Heart J* 2001;22(17):1594–600.

43. Vinik I.A., Maser R. E., Mitchell B.D., et al. **Diabetic** Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553–1579.

44. Allman K.C., Steves M.J., Wieland D.M., et al. **Noninvasive** assessment of cardiac diabetic neuropathy by carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(5):1425–32.

45. Stevens M.J., Raffel D.M., Allman K.C., et al. **Cardiac** sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998;98(10):961–8.

46. Schmid H., Forman L.A., Cao X., et al. **Heterogeneous** cardiac sympathetic denervation and decreased myocardial nerve growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats: implications for cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes. *Diabetes* 1999;48(3):603–8.

47. Rimoldi O.E., Drake-Holland A.J., Noble M.I., Camici P.G. Basal and hyperaemic myocardial blood flow in regionally denervated canine hearts: an in vivo study with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(2):197–205.

48. Stevens M.J., Dayanikli F., Raffel D.M., et al. **Scintigraphic** assessment of regionalized defects in myocardial sympathetic innervation and blood flow regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1575–84.

49. Di Carli M.F., Bianco-Batlles D., Landa M.E., et al. **Effects** of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999;100(8):813–9.

50. Pop-Busui R., Kirkwood I., Schmid H., et al. **Sympathetic** dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(12):2368–74.