

Оценка перфузии и метаболизма у больных с дилатационной кардиомиопатией

Л. А. Бокерия, И. В. Шурупова, И. П. Асланиди, Т. А. Трифонова, О. В. Мухортова, С. А. Авакова, Т. Г. Никитина, Е. П. Деревянко, Т. А. Катунина*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) относится к заболеваниям, характеризующимся первичным поражением сердечной мышцы и проявляющимся прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН) на фоне дилатации полостей сердца и снижения сократительной способности миокарда. К числу основных патогенетических причин данного заболевания следует отнести генетические, играющие основную роль при семейных формах заболевания, а также вирусные, инфекционные, аутоиммунные и другие факторы, которые оказывают повреждающее воздействие на миокард.

Несмотря на определенные различия в этиологии, клинически манифестирующие формы ДКМП характеризуются схожими изменениями микроциркуляции, симпатической и парасимпатической иннервации, а также изменениями в энергетическом обмене сердечной мышцы. Основные проявления этих патологических процессов в настоящее время доступны для визуализации и количественной оценки с помощью методов радионуклидной диагностики. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является наиболее современным методом ядерной диагностики, использующим позитрон-излучающие радиофармпрепараты в качестве индикаторов различных биохимических процессов. Именно поэтому в данном литературном обзоре освещены возможности ПЭТ в

оценке влияния перфузионно-метаболических нарушений на течение, клинические проявления и прогноз заболевания у больных с ДКМП.

Оценка миокардиального кровотока у больных с ДКМП

В настоящее время в научной литературе накопилось достаточно много данных, характеризующих состояния коронарной перфузии и коронарного резерва (КР) у пациентов с ДКМП.

Еще ранние работы Р. Merlet по измерению миокардиального кровотока (МК) методом ПЭТ с ¹⁵O-водой и методом интракоронарного Допплера показали снижение КР в ответ на введение дипиридамола у пациентов с кардиомиопатией без сопутствующего поражения коронарных артерий. Данные ПЭТ хорошо коррелировали с результатами ультразвукового исследования, причем коэффициент корреляции составил 0,98 [10].

Впоследствии были предложены различные схемы оценки коронарного кровотока у данной группы больных. Большинство авторов констатировали снижение количественных показателей перфузии [12]. Так, D. Neglia приводит данные обследования 22 больных с ДКМП без выраженных клинических проявлений сердечной недостаточности (I и II класс по NYHA). Скорость МК была значительно меньше по сравнению с таковой

* E-mail: iffdoc@mail.ru

в контрольной группе — $0,80 \pm 0,25$ и $1,08 \pm 0,20$ мл/мин/г соответственно ($p < 0,01$) в покое и $1,21 \pm 0,59$ и $2,03 \pm 0,64$ мл/мин/г соответственно ($p < 0,01$) на фоне чреспищеводной предсердной стимуляции сердца (ЧПСС). Гиперемический кровоток в ответ на введение дипиридамола, так же как и коронарный резерв, характеризовались меньшими величинами ($1,91 \pm 0,76$ против $3,87 \pm 0,86$ мл/мин/г и $2,45 \pm 0,71$ против $3,59 \pm 0,95$, $p < 0,01$, соответственно). В целом по группе общий миокардиальный кровоток левого желудочка был снижен в покое у 12 (55%) из 22 пациентов, на фоне ЧПСС — у 14 (74%) из 19 пациентов, на фоне инфузии дипиридамола — у 15 (71%) из 21, только у 4 из 22 пациентов МК во всех трех случаях был в пределах нормы. Региональные дефекты перфузии (снижение МК менее 75% от максимального) были отмечены у 7 (32%) из 22 пациентов в покое, у 5 (26%) из 19 пациентов при ЧПСС и у 4 (19%) из 21 на дипиридамоле. В целом перфузионные дефекты как минимум в каком-либо одном из трех состояний были отмечены у 10 (45%) из 22 пациентов [13]. Увеличение исследуемой группы до 67 человек, с включением пациентов III и IV класса по NYHA, по данным того же автора, существенно не повлияло на соотношение МК покоя и коронарного резерва между контрольной группой и группой больных с ДКМП. В последнем случае анализируемые показатели по-прежнему определялись ниже нормальных величин [15].

Результаты D. Neglia согласуются с данными, приведенными в публикации A. F. van den Heuvel, посвященной обследованию 22 пациентов с ДКМП и сердечной недостаточностью II и III классов по NYHA. И хотя перфузия в покое в данной группе не отличалась от таковой в контрольной группе ($1,02 \pm 0,21$ и $1,02 \pm 0,16$ мл/мин/г, $p = \text{NS}$), гиперемический кровоток и коронарный резерв были значимо ниже ($1,66 \pm 0,36$ против $2,80 \pm 1,04$ мл/мин/г, $p = 0,03$, и $1,72 \pm 0,21$ против $2,71 \pm 0,10$, $p = 0,03$, соответственно) [25].

Остается не до конца ясным, дает ли оценка коронарного кровотока какую-либо прогностически важную информацию в отношении эффективности терапии или прогноза заболевания у пациентов с ДКМП. Попытки сопоставить выраженность клинических проявлений и показатели функциональной оценки сердечной мышцы предпринимались неоднократно. Так, по результатам исследований D. Neglia определялась слабоотрицательная корреляция между перфузией в покое, конечным диастолическим (КД) объемом ($r = -0,26$, $p < 0,05$) и конечным диастолическим давлением ЛЖ ($r = -0,44$, $p < 0,001$). Анализ пятилетней выживаемости в этой группе пациентов ($n = 67$) показал, что уровень миокардиального кровотока в покое $\leq 0,65$ мл/мин/г (35,8%) определяет большую частоту кардиальных осложнений (относительный риск 3,31), сниженный кровоток на пике вазодилатации $\leq 1,36$ мл/мин/г (68,9%) также определяет более серьезный прогноз и соответствует относительному риску 3,47. Кроме того, частота осложнений возрастает при сочетании МК $\leq 1,36$ мл/мин/г с симптомами сердечной недостаточности или с увеличением КД размера ЛЖ. Авторы продемонстрировали, что наряду с такими показателями, как ЧСС, КД размер ЛЖ, величина гиперемического кровотока ($\chi^2 = 11,04$, $p < 0,001$) является независимым прогностическим фактором течения ДКМП, смертности и прогрессирования СН [15]. A. F. van den Heuvel также сообщает о слабой корреляции между коронарным резервом и ФВ ЛЖ у больных с ДКМП ($r = 0,4$, $p = 0,04$). Однако величина коронарного резерва была значимо ниже у пациентов с III функциональным классом СН по NYHA по сравнению с пациентами со II ФК ($p = 0,004$) [25].

Некоторые авторы обращают внимание на то, что прогноз при ДКМП может зависеть в большей степени от гетерогенности миокардиального кровотока, чем от абсолютных значений МК. Так, по результатам

трехлетнего наблюдения за группой численностью 26 человек у 17 выживших пациентов коэффициент гетерогенности был сопоставим с группой контроля ($0,16 \pm 0,05$, $p=0,03$) и был значительно ниже ($0,15 \pm 0,08$), чем в группе ($n=9$) погибших пациентов ($0,24 \pm 0,08$, $p=0,007$) [21].

Таким образом, большинство исследователей в качестве основной причины перфузионных нарушений при ДКМП, заболевании, исходно не связанном с поражением эпикардиальных сосудов сердца, называют патологию микроциркуляторного русла [22]. Выраженность коронарной микрососудистой дисфункции является независимым прогностическим фактором течения заболевания и развития осложнений [4]. К возможным патогенетическим механизмам этого процесса относят высокий уровень норадреналина, эндотелина и ангиотензина II в крови, а также снижение продукции простагландинов. Длительное повышение уровня этих нейрогормональных вазоконстрикторов способствует структурным перестройкам в стенках сосудов, приводящим к нарушению процесса вазодилатации [25].

Многие авторы связывают перфузионные нарушения при ДКМП с эндотелиальной дисфункцией сосудистого русла, а именно со снижением продукции эндогенного вазодилататора – окиси азота, вырабатываемого эндотелием [5]. В то же время попытка сопоставить коронарный резерв с эндотелиальной функцией периферических (брахиальных) артерий у пациентов с ДКМП не выявила значимой корреляции. Наличие сниженного КР сопровождалось нормальными показателями периферической сосудистой реактивности. Это означает, что механизмы, обеспечивающие коронарную и периферическую вазодилатацию, различны. Возможно также, что при патологических состояниях превалируют другие факторы, контролирующиеся коронарную вазодилатацию [23].

Последние данные инвазивных исследований, в том числе результаты аутопсии

и биопсийного материала, позволяют связывать снижение коронарного кровотока с выраженностью интерстициального и периваскулярного фиброза, а также со снижением плотности капиллярного русла [11]. Так, по данным Е. Р. Tsagalou, плотность капиллярного русла в группе больных с ДКМП была значительно ниже ($48,7 \pm 25$) по сравнению с таковой в контрольной группе (85 ± 11 , $p=0,005$) [8, 24]. Используя ПЭТ как метод неинвазивной диагностики, Р. Кнаар и соавт. предложили использовать в качестве критерия оценки миокардиального фиброза так называемый «перфузионный индекс». Региональная гетерогенность этого показателя, рассчитанного на основании оценки перфузии миокарда с помощью $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ и оценки кислородного обмена ткани с помощью $^{15}\text{O}-\text{CO}$, значимо выше в группе исследования по сравнению с группой контроля ($0,18 \pm 0,07$ против $0,13 \pm 0,06$ соответственно, $p=0,05$). По мнению авторов, распространенность и выраженность кардиофиброза имеет прямое отношение к прогнозу жизни у данных больных, а неинвазивная оценка этого процесса может явиться важным инструментом в руках кардиологов [9].

Оценка метаболизма углеводного обмена у больных с ДКМП

Широко известно, что показатели метаболизма позволяют косвенно оценить степень повреждения ткани миокарда и могут играть важную роль при определении обратимости сердечной недостаточности. В настоящее время комплексная оценка перфузионно-метаболических показателей, полученных на основании ПЭТ, является «золотым стандартом» диагностики жизнеспособного гибернированного миокарда у больных ИБС. В последние годы появилось большое количество публикаций, посвященных применению ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у больных с сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ДКМП.

При обследовании больных с ДКМП важной диагностической предпосылкой является то, что выраженность интерстициального фиброза и прогрессирующая дезорганизация кардиомиоцитов, характерные для этой патологии, могут влиять на сохранность метаболических процессов в миокарде. В то же время у больных с ДКМП существенно нарушено кровоснабжение миокарда на микроциркуляторном уровне, в связи с этим могут выявляться признаки гиперметаболизма глюкозы, обусловленные его ишемией. Именно поэтому при обследовании больных с кардиомиопатией неишемического генеза большинство авторов традиционно основываются на диагностике метаболических нарушений, согласованных и несогласованных с уровнем перфузии (рис. 1).

Так, в работе А. F. van den Heuvel было подтверждено снижение коронарного резерва у больных с ДКМП. Региональный анализ с использованием полярных диаграмм показал, что у 76% обследуемых пациентов были отмечены зоны перфузионно-метаболического (ПМ) несоответствия, причем в данной работе ПМ-несоответствие определялось как повышение метаболизма относительно сниженной гиперемической перфузии при фармакологической нагрузке, а не перфузии покоя. Средняя площадь такого варианта ПМ-несоответствия составила $17,3 \pm 8\%$ (от 6 до 40%). У 64% пациентов отмечены зоны согласованных перфузионно-метаболических нарушений объемом от 5 до 22% ЛЖ (в среднем $16,4 \pm 9\%$). Авторы выявили значимую корреляцию между распространенностью ПМ-несоответствия и степенью систолического напряжения миокарда ($r=0,64$, $p=0,02$). В то же время со степенью диастолического напряжения миокарда корреляции не отмечено ($r=0,14$, $p=0,02$). Авторы считают, что гипертрофия миокарда в сочетании с контрактильной недостаточностью могут вызвать значительное систолическое напряжение миокарда, которое в условиях

сниженного коронарного резерва приводит к ишемии, а со временем и к субэндокардиальному фиброзу. Последним двум состояниям как раз и соответствуют зоны ПМ-несоответствия и соответствия в миокарде ЛЖ [25].

Аналогичный подход к проблеме был использован в исследовании D. Neglia для сопоставления перфузионных и метаболических нарушений у 40 пациентов с ДКМП. Методом ПЭТ с $^{13}\text{N-NH}_3$ оценивался кровоток в покое и на фоне введения дипиридамола. Метаболизм глюкозы оценивался на пике гиперемической перфузии, при этом введение $^{18}\text{F-ФДГ}$ осуществлялось не позднее 30 мин по окончании инфузии вазодилататора. Перфузионно-метаболическое несоответствие (снижение гиперемического кровотока/повышенный захват $^{18}\text{F-ФДГ}$ после дипиридамола) при полуколичественном анализе определялось у 66% больных в 28% от общего количества анализируемых сегментов миокарда ($n=228$). Наличие ПМ-соответствия выявлено у 42% больных в 17% сегментов. При сопоставлении с «нормальными» сегментами области ПМ-несоответствия характеризовались сходным уровнем МК в покое и значительным снижением МК при введении дипиридамола. Области ПМ-соответствия характеризовались значимым снижением МК покоя и нагрузки [16].

В целом создается впечатление, что стандартные перфузионно-метаболические критерии, широко применяющиеся при обследовании больных ИБС, не являются достаточно информативными в случае ДКМП. Исследователи прибегают к различным авторским модификациям относительных и абсолютных методов оценки перфузии и метаболизма. Так, японские исследователи Н. Yamaguchi и соавт. использовали достаточно сложный протокол ПЭТ-обследования больных с ДКМП, включающий несколько последовательных записей, начиная с исследования натошак. В качестве определяющей величины они

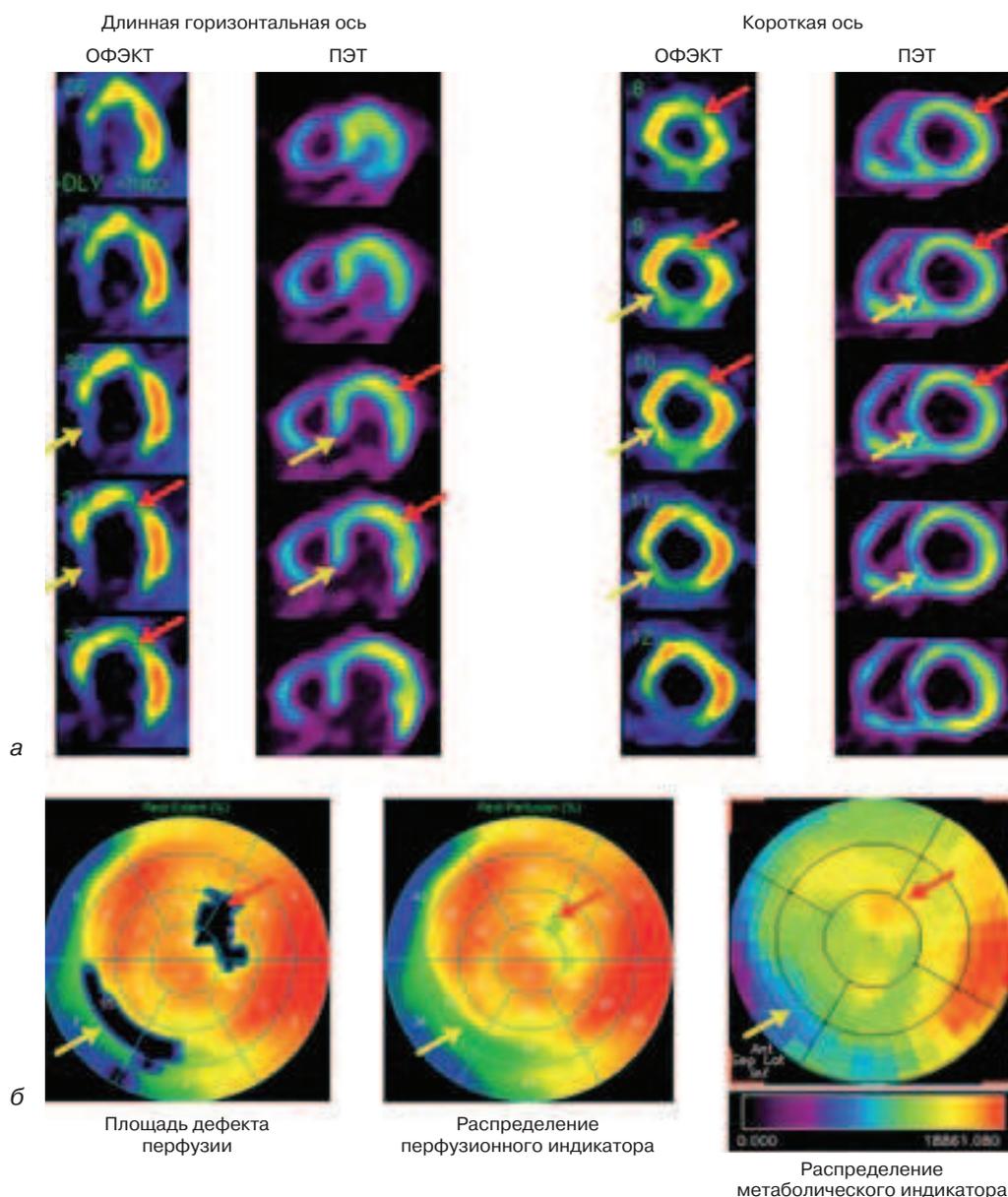


Рис. 1. Томографические срезы левого желудочка (а) и перфузионные и метаболические диаграммы левого желудочка (б) больного Д., 23 лет, с диагнозом: ДКМП, НК III ст., обследованного в НЦССХ. С целью оценки перфузии и метаболизма миокарда пациенту выполнена ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. На томографических срезах и полярных диаграммах определялось согласованное снижение перфузии и метаболизма в области задней стенки и задней МЖП (обозначено желтой стрелкой), что свидетельствует об умеренном снижении объема жизнеспособного миокарда этой области желудочка. Несоответствие перфузионно-метаболических показателей (снижение перфузии и нормальный уровень метаболизма), определяемое по переднебоковой стенке (обозначено красной стрелкой), может являться отражением локальной ишемии миокарда

брали накопление ^{18}F -ФДГ в миокарде после сахарной нагрузки, нормализованное к накоплению этого препарата в печени. Была выявлена существенная корре-

ляция ($r=0,68$, $p<0,01$) между величиной этого соотношения и общей ФВ ЛЖ. Авторы предположили, что уровень аккумуляции ФДГ на фоне углеводной

стимуляции отражает объем жизнеспособного функционирующего миокарда у больных с ДКМП [26].

В более поздних исследованиях, выполненных по аналогичным схемам, I. Yokoуата и соавт. предлагают использовать другие диагностические критерии. Это такие показатели, как общий суммарный счет (СС) полярных диаграмм перфузии покоя и метаболизма глюкозы натощак, процент утилизации глюкозы миокардом на фоне сахарной нагрузки в качестве показателя абсолютного уровня гликолиза, а также процент сегментарного отклонения вышеуказанного показателя, отражающий степень гетерогенности гликолиза в миокарде. Кроме того, в исследовании проводится сопоставление перфузионных и метаболических показателей с уровнем фиброзных изменений миокарда (по данным биопсии) [27].

Авторы выделяют несколько перфузионно-метаболических вариантов, встречающихся у больных с ДКМП. Первый вариант характеризуется минимальными гистологическими изменениями, низким накоплением ФДГ натощак и нормальными метаболическими показателями после приема глюкозы (вариант, близкий к норме). Второй вариант отличается высоким уровнем включения ФДГ натощак и на фоне сахарной нагрузки. Достаточно высокий уровень гликолиза натощак авторы рассматривают как проявление ишемии миокарда вследствие высокого миокардиального напряжения стенок ЛЖ. И, наконец, более выраженные фиброзные изменения миокарда по данным биопсии встречаются у пациентов третьей подгруппы, с синхронным снижением гликолиза натощак и на нагрузке. Четвертый вариант характеризовался высоким накоплением ФДГ натощак и низким включением препарата при сахарной стимуляции. Такой тип метаболических реакций чаще встречается у больных ИБС. В случае ДКМП он может быть объяснен ишемией сохранного миокарда, хотя в целом уро-

вень интерстициального фиброза и дезорганизации кардиомиоцитов по данным биопсии достаточно высок. По мнению авторов, снижение утилизации глюкозы на фоне сахарной нагрузки представляет собой процесс, пропорциональный нарастанию интерстициального фиброза ($r = -0,52, p < 0,05$), и может использоваться как критерий выраженности фиброзных изменений в миокарде. Так, утилизация ФДГ $> 0,7\%$ с высокой чувствительностью (83,3%) и специфичностью (90%) прогнозирует обратимость контрактильной дисфункции миокарда и прирост ФВ ЛЖ на фоне приема β -блокаторов. Многофакторный анализ также показал, что именно процент утилизации глюкозы в отличие от эхокардиографических показателей является независимым предиктором ($p < 0,05$) положительного ответа на терапию β -блокаторами [27].

Суммарный счет перфузионных нарушений также определен как независимый предиктор ($p < 0,05$) эффективности приема β -блокаторов. Величина этого показателя менее 22 определяет положительный прогноз с высокой чувствительностью и специфичностью (100 и 74% соответственно), хотя значимой корреляции между СС перфузии и уровнем фиброза выявлено не было ($r = 0,49, p = 0,06$) [27].

В целом авторы приходят к выводу, что перфузионные и метаболические нарушения у больных с ДКМП напрямую связаны с распространенностью кардиального фиброза. Однако при ОФЭКТ оценка перфузии имеет относительный характер и позволяет диагностировать только области с преимущественными фиброзными изменениями. Возможность оценки метаболизма и кровотока в абсолютных величинах является безусловным преимуществом ПЭТ при диффузном характере миокардиального фиброза.

Многие авторы делают акцент на выявление неоднородности (гетерогенности) перфузионно-метаболических процессов в миокарде ЛЖ, как важного критерия

тяжести морфофункциональных нарушений. Дискутируется возможность использования этого параметра в качестве фактора для прогноза ответа на терапию β -блокаторами и прогноза течения заболевания в целом.

Например, в исследовании S. Hasegawa уровень гетерогенности скорости утилизации глюкозы (СУГ) значимо не различался между группами пациентов с положительным и отрицательным ответом на β -блокаторы, то есть не являлся прогностическим фактором ответа на терапию [7].

В исследовании I. Yokoуama, напротив, показатель гетерогенности (коэффициент вариации) скорости утилизации глюкозы был значимо ниже у пациентов с улучшением функции ЛЖ на фоне медикаментозной терапии ($9,6 \pm 5,6\%$), чем у пациентов без улучшения ($26,3 \pm 14,2\%$, $p < 0,01$), в то время как абсолютные значения скорости углеводного обмена не обладали прогностической способностью. При величине гетерогенности меньше референтного значения ($13,6\%$) улучшение ФВ ЛЖ возможно прогнозировать с чувствительностью 75% , специфичностью 92% и точностью 85% , а благоприятное течение заболевания (без фатальных кардиальных осложнений) – с чувствительностью 80% , специфичностью 100% и точностью 90% . В целом группа пациентов без кардиальных осложнений имела меньшую гетерогенность СУГ ($11 \pm 6,3\%$), чем группа пациентов с кардиальными осложнениями ($29,9 \pm 13,9\%$, $p < 0,01$). По общим и региональным показателям абсолютных величин скорости углеводного обмена группы не различались [27]. Используя показатель гетерогенности в качестве прогностического фактора, необходимо учитывать следующие моменты. Например, выраженные фиброзные изменения довольно часто носят диффузный характер и обуславливают необратимость дисфункции миокарда при низкой степени гетерогенности метаболических нарушений. В то же время превалирование в исследуемых

группах пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), у которых часто отмечаются выраженные дефекты аккумуляции РФП в области перегородки, может объяснить положительный ответ на проводимую терапию при высокой степени гетерогенности метаболических нарушений.

Перфузионно-метаболические особенности у больных с ДКМП и блокадой левой ножки пучка Гиса. Неоднородность перфузии миокарда ЛЖ является частой диагностической находкой при обследовании пациентов с БЛНПГ [1]. Такой вариант нарушения проводимости в ряде случаев сопровождается снижением перфузионных показателей в области межжелудочковой перегородки (МЖП) по данным ОФЭКТ с ^{201}Tl или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, особенно ярко проявляющимся при пробе с физической нагрузкой. Общеизвестен тот факт, что повторные исследования с фармакологической нагрузкой позволяют получать более равномерное распределение перфузионного агента в миокарде ЛЖ [6]. С появлением ПЭТ и возможностью количественных исследований с ^{13}N - NH_3 и ^{18}F -ФДГ возникла новая волна интереса к особенностям перфузии и метаболизма миокарда при БЛНПГ, в том числе и у больных с ДКМП. Причем публикуемые результаты довольно противоречивы.

Так, в исследовании В. Nowak оценка абсолютной величины кровотока у 14 пациентов с ДКМП не выявила значимых различий между МК МЖП ($1,03 \pm 0,21$ мл/мин/г) и другими отделами ЛЖ: передней стенкой ($1,08 \pm 0,27$ мл/мин/г), боковой стенкой ($1,12 \pm 0,25$ мл/мин/г), задней стенкой ($0,99 \pm 0,23$ мл/мин/г) [20].

Прямое сопоставление данных полуколичественной (ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) и количественной (ПЭТ с ^{15}O - H_2O) оценки перфузии с данными систолического утолщения миокарда в следующей работе этого автора в группе из 15 пациентов с ДКМП привело к интересным результатам. Абсолютные величины кровотока в различных отделах желудочка существенно не

различались ($1,09 \pm 0,23$ мл/мин/г в перегородке и $1,19 \pm 0,3$ мл/мин/г для боковой стенки, $p = NS$). В то время как уровень аккумуляции ^{99m}Tc -МИБИ и систолическое утолщение (СУ) миокарда были ниже в области МЖП (65 ± 10 и $16 \pm 14\%$ соответственно) по сравнению с боковой стенкой (84 ± 5 и $55 \pm 17\%$ соответственно, $p < 0,0001$). Авторы предполагают, что асинхронное сокращение МЖП приводит к снижению парциального объема миокарда в этой области ЛЖ в систолу. Эффект парциального объема, равнозначный во всех остальных отделах желудочка и сниженный в области МЖП, имитирует неравномерность аккумуляции ^{99m}Tc -МИБИ и, следовательно, дефект перфузии по данным визуальной и полуколичественной оценки при ОФЭКТ [19].

Гетерогенность распределения ^{18}F -ФДГ при оценке метаболизма методом ПЭТ является достаточно распространенным явлением у больных с БЛНПГ. Так, по данным В. Nowak, в той же группе больных ($n = 15$) аккумуляция ^{18}F -ФДГ составила $89 \pm 6\%$ в области боковой стенки и $56 \pm 12\%$ в области перегородки ($p < 0,0001$) [18].

По данным отечественных авторов, у больных с ДКМП и БЛНПГ ($n = 12$) включение ^{18}F -ФДГ в миокард МЖП составило $32 \pm 17\%$, в миокард боковой стенки — $79 \pm 8\%$, причем снижение аккумуляции препарата в области перегородки было значительно более выраженным, чем у больных с ДКМП без БЛНПГ ($68 \pm 5\%$, $p < 0,0001$) [2].

В исследовании больных той же категории ($n = 8$) G. Negi и соавт. основывались на полуколичественном анализе перфузионных и метаболических изображений с определением стандартного уровня накопления препарата (СУН) в соответствующих областях интереса. По их данным, соотношение перегородка / боковая стенка на перфузионных изображениях (с ^{13}N - NH_3) приближалось к 1 (среднее значение по группе $1,07 \pm 0,18$) и, напротив, на ме-

таболических изображениях (с ^{18}F -ФДГ) составило $0,59 \pm 0,17$. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной гетерогенности углеводного обмена и наличии обратного перфузионно-метаболического несоответствия в области МЖП у всех 8 пациентов с БЛНПГ [17].

Сопоставимые результаты были получены в исследовании P. Zanco в группе из 29 пациентов с СН без атеросклеротического поражения КА и с БЛНПГ. Соотношение перегородка / боковая стенка при ПЭТ с ^{13}N - NH_3 составило $0,99 \pm 0,12$, при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ — $0,57 \pm 0,2$ ($p < 0,0001$). Во всех случаях отмечалось обратное ПМ-несоответствие в области МЖП, в 3 случаях оно распространялось на переднюю стенку, в 6 случаях — на заднюю стенку, в 8 случаях — на передние и задние отделы ЛЖ и в среднем по площади составило $4,17 \pm 1,9$ сегмента (от 2 до 9 сегментов ЛЖ). В области боковой стенки ПМ-несоответствие не отмечалось [29].

Таким образом, снижение утилизации глюкозы в области МЖП у больных с БЛНПГ, в том числе и у больных с ДКМП, как указывают большинство исследователей, напрямую не связано с нарушениями перфузии. Некоторые авторы предполагают, что в данной клинической ситуации имеет место локальное смещение углеводного обмена миокарда в области МЖП в сторону утилизации жирных кислот [29]. По мнению С. Althoefer, в основе этого процесса лежит изменение трансмембранного потенциала и, как следствие, нарушение трансмембранного транспорта отдельных биохимических субстратов [3]. Высказывается мнение, что изменение метаболизма миокарда, а именно снижение включения ^{18}F -ФДГ в МЖП, связано с дисфункцией симпатических нервных окончаний этой области ЛЖ [18].

В практическом плане хочется отметить, что выраженная неоднородность аккумуляции ^{18}F -ФДГ у больных с ДКМП и БЛНПГ, встречающаяся не

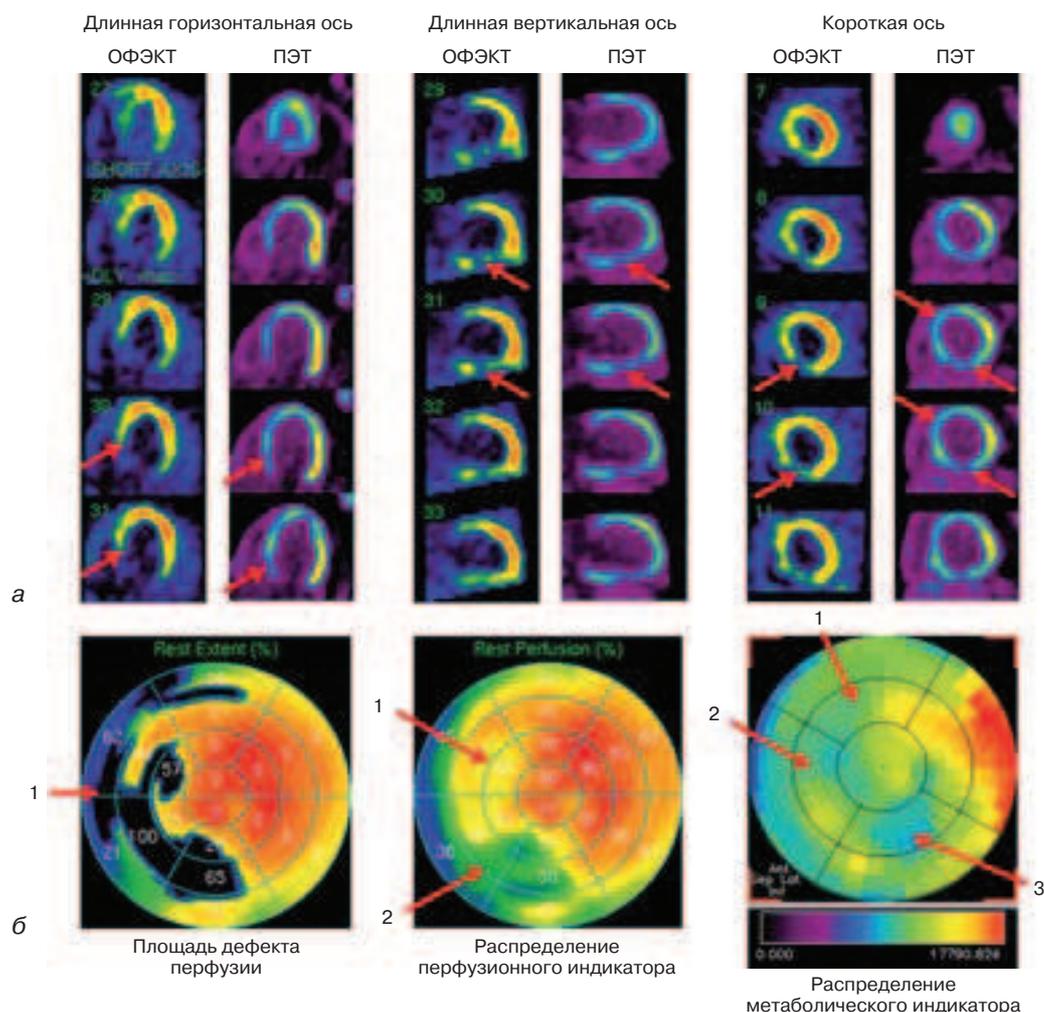


Рис. 2. Томографические срезы левого желудочка (а) и перфузионные и метаболические диаграммы левого желудочка (б) больного М., 35 лет, обследованного в НЦССХ по поводу ДКМП, НК II ст. На ЭКГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса. При перфузионно-метаболическом обследовании отмечается неоднородность распределения перфузионного препарата (по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом) и метаболического препарата (по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ) в миокарде левого желудочка. Определяется снижение аккумуляции ^{99m}Tc -технетрила в области межжелудочковой перегородки и задней стенки. На метаболических изображениях отмечается снижение аккумуляции ^{18}F -ФДГ в области межжелудочковой перегородки, задней и передней стенок желудочка

только в области МЖП, но и в прилегающих отделах передней и задней стенок ЛЖ, может имитировать снижение объема жизнеспособного миокарда (рис. 2). В таких случаях для исключения гипердиагностики фиброзных изменений необходимо в большей степени ориентироваться на уровень аккумуляции перфузионных позитрон-излучающих препаратов или индикаторов метаболизма жирных кислот.

Дифференциальная диагностика дилатационной и ишемической кардиомиопатии

Изучение перфузии и метаболизма миокарда представляет собой важный момент в понимании патофизиологических основ дилатационной кардиомиопатии. Однако более актуальной является возможность дифференциальной диагностики ишемических и неишемических вари-

антов кардиомиопатий, особенно с учетом того, что оба состояния могут иметь одинаковые клинические проявления. Например, пациентов с ДКМП могут беспокоить боли за грудиной, в то же время пациенты с ИБС нередко переносят безболевые инфаркты миокарда с последующим развитием сердечной недостаточности. Схожие изменения могут отмечаться по данным инструментальных методов обследования [26].

Во многих исследованиях зафиксировано снижение миокардиальной перфузии в покое и коронарного резерва в ответ на физическую и фармакологическую нагрузку в ранних стадиях ДКМП. Более поздние стадии характеризуются прогрессирующим увеличением напряжения стенки ЛЖ, повышением концентрации эндогенных катехоламинов, то есть теми факторами, которые оказывают дополнительное отрицательное влияние на миокардиальный кровоток и способность к вазодилатации [25]. Кроме того, при сопоставлении региональной перфузии и метаболизма миокарда определяются зоны ПМ-несоответствия. Эти изменения свидетельствуют, что у больных с ДКМП, так же как и у больных ИБС, имеет место переключение аэробного метаболизма на анаэробный (снижение потребления кислорода и повышение потребления глюкозы). У пациентов с ДКМП эти изменения являются следствием ишемии, развившейся в результате нарушений микроциркуляции [16].

Создается впечатление, что выделить четкие дифференциальные критерии этих двух заболеваний по данным ПЭТ и перфузионной сцинтиграфии миокарда зачастую не представляется возможным. В то же время существует мнение, что меньшие по площади и менее выраженные региональные перфузионные и метаболические нарушения ассоциируются прежде всего с кардиопатией неишемического генеза [26]. Обширные дефекты перфузии при ДКМП диагностируются лишь в единич-

ных случаях, как отражение перенесенного миокардита с формированием глубокого фиброзного рубца. Отдельные авторы обращают внимание на неоднородность перфузионных и метаболических дефектов при ДКМП, отсутствие четкой связи их расположения с бассейнами коронарных артерий [7]. Такой характер изменений может быть связан с развитием миокардиального фиброза и в меньшей степени является отражением особенностей коронарного кровотока [14].

При ДКМП, по сравнению с ИБС, гораздо чаще встречается феномен обратного перфузионно-метаболического несоответствия, не только при сопутствующей блокаде ЛНПГ [17, 29]. И, наконец, наличие ярко выраженного гиперметаболизма глюкозы все-таки прежде заставляет задуматься о заинтересованности эпикардиальных коронарных артерий [28].

Заключение

Несмотря на отсутствие патогномичных радиологических признаков при ДКМП, перфузионно-метаболическое обследование пациентов с СН в сомнительных случаях помогает провести дифференциальную диагностику между кардиопатией ишемического и неишемического генеза. Для этого необходимо представлять особенности нарушений перфузии и метаболизма у пациентов этих двух категорий. Современная ПЭТ-диагностика позволила доказать, что при ДКМП имеет место снижение миокардиального кровотока, а повышение метаболизма глюкозы в зонах ДП свидетельствует об ишемии миокарда, несмотря на отсутствие коронарного атеросклероза. Было высказано предположение, что снижение углеводного обмена напрямую связано с прогрессированием кардиофиброза и может служить предиктором течения заболевания и развития серьезных кардиологических осложнений.

Для понимания клинической важности перфузионно-метаболических изменений,

их прогностического значения необходимы дальнейшие проспективные исследования с привлечением анализа окислительного метаболизма, сохранности рецепторного аппарата и активности симпатической иннервации миокарда.

Л и т е р а т у р а

1. Рыжкова, Д. В. Позитронная эмиссионная томография миокарда в комплексной диагностике ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д. В. Рыжкова. — СПб, 2008.
2. Сергиенко, И. В. Позитронно-эмиссионная томография миокарда в оценке метаболизма миокарда у больных с дилатационной кардиомиопатией и блокадой левой ножки пучка Гиса / И. В. Сергиенко, Н. Н. Витько, Л. А. Радкевич и др. // Кардиология. — 2005. — № 8. — С. 28–32.
3. Althoefer, C. Metabolic mismatch of septal beta-oxidation and glucose utilization in left bundle branch block assessed with PET / C. Althoefer, J. vom Dahl, R. Bares et al. // J. Nucl. Med. — 1995. — Vol. 36. — P. 2056–2059.
4. Camici, P. G. Coronary microvascular dysfunction in patients with cardiomyopathy / P. G. Camici // Circul. Heart Fail. — 2008. — Vol. 1. — P. 150–152.
5. Canetti, M. Evaluation of myocardial blood flow reserve in patients with chronic congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy / M. Canetti, M. W. Akhter, A. Lerman et al. // Am. J. Cardiol. — 2003. — Vol. 92, № 10. — P. 1246–1249.
6. Delonca, J. Limits of thallium-201 exercise scintigraphy to detect coronary disease in patients with complete and permanent bundle branch block: a review of 134 cases / J. Delonca, E. Camenzid, B. Meier et al. // Am. Heart J. — 1992. — Vol. 123. — P. 1201–1207.
7. Hasegawa, S. Myocardial positron emission computed tomographic images obtained with fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose predict the response of idiopathic dilated cardiomyopathy patients to beta-blockers / S. Hasegawa, H. Kusuoka, K. Maruyama et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43, № 2. — P. 224–233.
8. Kaul, S. Myocardial capillaries and coronary flow reserve / S. Kaul, A. R. Jayaweera et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 52, № 17. — P. 1399–1401.
9. Knaap, P. Perfusible tissue index as potential marker of fibrosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Knaap, R. Boellaard, M. J. Gotte et al. // J. Nucl. Med. — 2004. — Vol. 45, № 8. — P. 1299–1304.
10. Merlet, P. Assessment of coronary reserve in man; comparison between positron emission tomography with oxygen-15 labeled water and intracoronary Doppler-technique / P. Merlet, B. Mazoyer, L. Hittinger et al. // J. Nucl. Med. — 1993. — Vol. 34. — P. 1–6.
11. Myers, P. R. Vascular endothelial cell regulation of extra cellular matrix collagen: role of nitric oxide / P. R. Myers, M. A. Tanner // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. — 1998. — Vol. 18. — P. 717–722.
12. Neglia, D. Effects of long-term treatment with verapamil on left ventricular function and myocardial blood flow in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure / D. Neglia, G. Sambucetti, A. Giorgetti et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2000. — Vol. 36, № 6. — P. 744–750.
13. Neglia, D. Myocardial blood flow response to pacing tachycardia and to dipyridamol infusion in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure / D. Neglia, O. Parodi, M. Gallopin et al. // Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 796–804.
14. Neglia, D. Myocardial metabolic and receptor imaging in idiopathic dilated cardiomyopathy / D. Neglia, G. Sambucetti, P. Iozzo et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 29. — P. 1403–1413.
15. Neglia, D. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction / D. Neglia, C. Michelassi, M. G. Trivieri et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 186.
16. Neglia, D. Regional myocardial flow-metabolism relationship in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy abstract / D. Neglia, C. Marini, E. Toschi et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37. — P. 187A (Suppl. A).
17. Neri, G. Effect of biventricular pacing on metabolism and perfusion in patients affected by dilated cardiomyopathy and left bundle branch block: evaluation by positron emission tomography / G. Neri, P. Zanco, F. Zanon et al. // Europace. — 2003. — Vol. 5, № 1. — P. 111–115.
18. Nowak, B. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block / B. Nowak, A. M. Sinha, W. M. Schaefer et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41, № 9. — P. 1523–1528.
19. Nowak, B. Comparison of regional myocardial blood flow and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block: role of wall thickening / B. Nowak, Ch. Stellbrink, W. M. Schaefer et al. // J. Nucl. Med. — 2004. — Vol. 45, № 3. — P. 414–418.
20. Nowak, B. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial blood flow measured by oxygen-15 water positron emission tomography in idiopathic-dilated cardiomyopathy and left bundle branch block / B. Nowak, C. Stellbrink, A. Sinha et al. // Am. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 93, № 4. — P. 496–499.
21. Shikama, N. Prognostic utility of myocardial blood flow assessed by N-13 ammonia positron emission tomography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / N. Shikama, K. Yoshida, M. Nakao et al. // Am. J. Cardiol. — 1999. — Vol. 84, № 4. — P. 434–439.
22. Skalidis, E. I. Regional coronary flow and contractile reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / E. I. Skalidis, F. I. Parthenakis, A. P. Patrianakos et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 44, № 10. — P. 2027–2032.

23. *Stolen, K. Q.* Myocardial perfusion reserve and peripheral endothelial function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / K. Q. Stolen, J. Kemppainen, K. K. Kalliokoski et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93, № 1. – P. 64–68.
24. *Tsagalou, E. P.* Depressed is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy / E. P. Tsagalou, M. Anastasiou-Nana, E. Agapitos et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 17. – P. 1391–1398.
25. *Van den Heuvel, A. F.* Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / A. F. van den Heuvel, D. J. van Velthuisen, E. E. van der Wall et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35, № 1. – P. 19–28.
26. *Yamaguchi, H.* Characteristics of myocardial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography in dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy / H. Yamaguchi, S. Hasegawa, J. Yoshioka et al. // *Ann. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 33–38.
27. *Yokoyama, I.* Role of positron emission tomography using fluorine-18-fluoro-2-deoxyglucose in predicting improvement in left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / I. Yokoyama, S. Momomura, T. Ohtake et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1998. – Vol. 25, № 7. – P. 736–743.
28. *Yuegin, T.* Radionuclide techniques for evaluating dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy / T. Yuegin, L. Xiujie, Sh. Rongfang et al. // *Chin. Med. J.* – 2000. – Vol. 113, № 5. – P. 392–395.
29. *Zanco, P.* Effect of left bundle branch block on myocardial FDG PET in patients without significant coronary artery stenoses / P. Zanco, A. Desideri, G. Mobilia et al. // *J. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 41. – P. 973–977.

Поступила 26.07.2010

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 577.175.532:616-07

Лабораторная диагностика активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

*М. Л. Максимов**, *О. В. Дралова*, *В. Л. Купрейчик*, *И. А. Мочкин*

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) имеет исключительное значение в регуляции многих параметров сердечно-сосудистой системы и функции почек, включая поддержание артериального давления и водно-солевого обмена. Активность РААС в кровообращении главным образом зависит от активности ренина, который рассматривают как ключевой регулятор системы. Синтез ангиотензина II представляет собой цепь последовательных реакций: преобразование ангиотензиногена до ангиотензина I, а затем под воздействием ренина и ангиотензинпревращающего фермента ангиотензин I преобразовывается в ангиотензин II. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы оценивается путем определения ее компонентов. Авторы дают описание наиболее активно используемых методов определения компонентов РААС.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ренин, ангиотензин I, ангиотензин II, альдостерон, активность плазменного ренина, ангиотензинпревращающий фермент.

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) has an exclusive value in the regulation of many parameters of the cardiovascular system and kidney function, including maintaining of blood pressure and water-salt metabolism. The activity of RAAS in the circulation depends on the plasma renin activity mainly, which is considered as a main regulator of the system. Synthesis of angiotensin II is a cascade of reactions: the conversion of angiotensinogen to angiotensin I, and then under the effect of renin and angiotensin-converting enzyme, angiotensin I is transformed to angiotensin II. The evaluation of the renin-angiotensin-aldosterone system can be determined by assessments of its components. This article describes the most often used methods for the evaluation the components of RAAS.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, renin, angiotensin I, angiotensin II, aldosterone, plasma renin activity, angiotensin-converting enzyme.

* E-mail: maksim_maksimov@mail.ru