

С.Л.Гришаев, К.Н.Ткаченко, А.С.Свистов, В.С.Никифоров, В.Ю.Сухов

## ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ СИМПАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

ГОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

*С целью изучения симпатической иннервации сердца у больных ишемической болезнью сердца, страдающих постоянной фибрилляцией предсердий, обследованы 20 больных, средний возраст которых составил  $69,2 \pm 8,3$  года (от 62 до 78 лет) и 14 практически здоровых лиц (средний возраст  $45,85 \pm 2,67$  лет).*

**Ключевые слова:** постоянная фибрилляция предсердий, однофотонная эмиссионная компьютерная томография,  $^{123}\text{I}$ -метайодобензилгуанидин, планарная сцинтиграфия, симпатическая иннервация.

*To study the sympathetic myocardial innervation in coronary artery disease patients with chronic atrial fibrillation, 20 patients aged  $69.2 \pm 8.3$  years (62 78 years) and 14 healthy subjects aged  $45.85 \pm 2.67$  years were examined.*

**Key words:** chronic atrial fibrillation, single photon emission computed tomography,  $^{123}\text{I}$  metaiodobenzyl guanidine, planar scintigraphy imaging, sympathetic innervation.

Нарушение симпатической активности является предиктором электрической нестабильности миокарда, которая на разных этапах жизнедеятельности человека может проявляться фатальными нарушениями ритма. Большинство существующих сегодня методов оценки состояния вегетативной нервной системы не позволяют визуализировать нервные терминалы и возможность оценить их количественно. Сцинтиграфия миокарда позволяет частично решить эту проблему в диагностических и исследовательских целях.

Так как желудочки сердца имеют крайне низкую плотность парасимпатической иннервации, что не позволяет, в целом, количественно оценить холинергические терминалы *in vivo*, и на настоящий момент отсутствуют соответствующие радиофармпрепараты (РФП), а оценка рецепторов вегетативной нервной системы в предсердиях вообще не представляется возможной, то речь идет о визуализации плотности распределения симпатических нервных волокон миокарда желудочков [1, 3, 4].

Сцинтиграфия миокарда с  $^{123}\text{I}$ -метайодобензилгуанидином ( $^{123}\text{I}$ -МЙБГ) предоставляет такую возможность.  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ поступает в нервные окончаниями теми же путями, что и природный нейротрансмиттер норэпинефрин: нейрональным захватом (uptake I) и простой диффузией (uptake II). Данный РФП накапливается в везикулах пресинаптических окончаний, но не катаболизируется моноаминоксидазой, обладает крайне низким сродством к рецепторам постсинаптической мембраны, дает минимальный фармакологический эффект [3, 6]. Сердце визуализируется на сцинтиграммах через 30 минут после парентерального введения РФП, а через 4 часа достигается равновесие между содержанием препарата в интра- и экстравезикулярном пространстве. Именно это время считается оптимальным для описания «функционального» состояния симпатических нервных окончаний миокарда, т.н. симпатической активности, термина, который является общепринятым в мировой литературе [1, 5].

Целью настоящего исследования являлось изучение с помощью сцинтиграфии миокарда симпатической иннервации сердца у больных ишемической болез-

нью сердца, страдающих постоянной фибрилляцией предсердий.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 20 пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий (ПФП), анамнез которой был подтвержден серией электрокардиограмм. Средний возраст больных составил  $69,2 \pm 8,3$  года (от 62 до 78 лет). Среди обследуемых 13 мужчин и 7 женщин. Группу сравнения составили 14 практически здоровых лиц (средний возраст  $45,85 \pm 2,67$  лет, 5 женщин и 9 мужчин). У группы контроля изучался анамнез и результаты лабораторно-инструментального обследования. Кроме того, из основной группы были выделены подгруппы пациентов с различной длительностью анамнеза мерцательной аритмии. У 8 пациентов мерцательная аритмия имела малый срок существования - менее 3-х лет, у 5 от 3-х до 6-ти лет и у 7 пациентов фибрилляция предсердий имела место более 6-ти лет. Из исследования были исключены все лица с системными заболеваниями соединительной ткани, эндокринной и онкопатологией, бронхолегочными воспалительными заболеваниями и некоронарогенными поражениями миокарда, а также с артериальной гипертензией.

Сцинтиграфию адреноактивности миокарда также выполняли на двух-детекторной гамма-камере SIEMENS E. Cam. В качестве РФП применялся  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ. Для снижения лучевой нагрузки на ткани щитовидной железы обследуемые за сутки до сцинтиграфии, в день её проведения и сутки спустя принимали натрия йодид в дозировке 100 мг/сут. При оценке общей симпатической активности сердца использовали планарную сцинтиграфию (ПСГ) органов грудной клетки в передней проекции, для изучения особенностей локального пресинаптического захвата осуществлялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда.

Выполняли внутривенную инъекцию РФП в дозировке из расчёта 75 МБк на  $1 \text{ м}^2$  поверхности тела. Планарную сцинтиграфию осуществляли через 20 минут и

повторно в течение 4 часов после введения  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ. Использовали режим сбора: настройка гамма-камеры на фотопик  $^{123}\text{I}$  (159 кэВ), 500 тысяч импульсов в передней проекции, матрица 256x256 пикселей, низкоэнергетический параллельный коллиматор с шириной симметричного энергетического окна дифференциального дискриминатора, равной 10%. ОФЭКТ выполняли сразу после первого ПСГ-скана: сбор данных проходил при вращении детектора по кругу на 180°; шаг 3°, 60 проекций, не менее 100 тысяч импульсов на каждую, матрица 64x64 пикселя, низкоэнергетический параллельный коллиматор с шириной симметричного энергетического окна дифференциального дискриминатора, равной 20%.

Результаты компьютерной реконструкции суммы томосрезов левого желудочка по короткой оси представляли в виде полярной карты, условно разделённой на 17 сегментов, в каждом сегменте оценивалась степень снижения захвата  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в % от максимально зарегистрированного (локальные нарушения симпатической активности). Градация нарушений аккумуляции РФП была следующей: от 70% и выше - норма, 70-50% - умеренное снижение, менее 50% - значительное снижение.

Обработка томосцинтиграмм заключалась в качественном (визуальном) и количественном анализе. Качественную оценку распределения РФП в левом желудочке проводили по программе «Sequil-3», разработанной Cedars Sinai Medical Center (США), с построением карты полярных координат («бычий глаз»). В программе анализа используется стандартная 10-цветовая гамма, где белый цвет на карте полярных координат означает около 100% накопления препарата, далее красный - 90% и т.д. Последними цветами являются темно-синий и черный, которые свидетельствуют о том, что накопления препарата в данном участке не происходит.

Состояние симпатической активности (иннервации) миокарда оценивали через 4 часа после внутривенного введения  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ. Регионарную симпатическую иннервацию определяли по площади и глубине дефекта накопления РФП, если таковой имел место. Площадь дефекта иннервации, отражающую распространенность нарушения симпатической активности, рассчитывали в процентах от площади миокарда левого желудочка в системе полярных координат. Глубина дефекта иннервации характеризовала выраженность нарушения симпатической активности в единицах стандартного отклонения от нормы. Достоверным признаком нарушения накопления считали снижение захвата РФП в каком-либо сегменте >2,5 стандартного отклонения от нормы.

Количественные результаты планарной сцинтиграфии были представлены в виде значений активности  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ над зонами интереса (regions of interest, ROI) - сердцем, средостением и левым лёгким. Рассчитывали коэффициент сердце/средостение (heart-to-mediastinum ratio), ранний (early,  $\text{H}/\text{M}_e$ ) и отсроченный (delayed,  $\text{H}/\text{M}_d$ ). В норме значения этого коэффициента находятся в пределах 1,9-2,1; уменьшение его свидетельствует о повышении общей симпатической активности сердца, увеличение - о снижении. Также рассчитывали коэффициенты сердце/лёгкое (heart-to-lung

ratio:  $\text{H}/\text{L}_e$ ,  $\text{H}/\text{L}_d$ ) и лёгкое/средостение (lung-to-mediastinum ratio:  $\text{L}/\text{M}_e$ ,  $\text{L}/\text{M}_d$ ). Индекс вымывания (washout rate, WR) вычисляли по формуле Y.Wada et al. (2003):  $\text{WR} (\%) = (\text{ROI}_e - \text{ROI}_d \cdot \text{Cf}) \cdot 100\% / \text{ROI}_e$ , где WR - индекс вымывания  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, (%);  $\text{ROI}_e$  - ранняя активность  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в проекции сердца (через 20 минут), (кимп);  $\text{ROI}_d$  - отсроченная активность  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в проекции сердца, (кимп); Cf -  $1/(0,5)^x$ ; X -  $(T_d - T_e) / 13,2$ , (мин);  $T_e$  - время исследования через 20 минут, (мин);  $T_d$  - время повторного исследования, (мин) после введения  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ.

Предварительно оценивали соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения. Определяли среднее арифметическое и его стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), 95% - доверительный интервал для среднего ( $M \pm m \cdot t_{0,95}$ ), медиану ( $M_e$ ), верхний и нижний квартили (25%; 75%). Значимость различий средних значений устанавливали, используя непараметрические парный критерий Вилкоксона для связанных выборок и парный критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Также проводили сравнение по Колмогорову-Смирнову, множественное межгрупповое - по Краскелу-Уоллису. Значимые различия средних ( $p < 0,05$ ) по умолчанию отмечали символом \*, высоко значимые ( $p < 0,01$ ) - \*\*.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что достоверного отличия между показателями скорости вымывания у группы пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и группой сравнения не наблюдалось. В тоже время, показатель, характеризующий нарушение регионарной симпатической активности - площадь дефекта накопления - значимо ниже в основной группе. Наиболее значимы различия в показателях, характеризующих состояние общей симпатической активности (СА) - соотношения сердце/легкие и сердце/средостение (табл. 1).

Таблица 1.

Результаты сравнения общей и регионарной симпатической активности,  $X \pm m$

	Больные с ПФП (n=20)	Группа сравнения (n=14)
Возраст	69,2±8,3	45,85±2,67
Масса	83,4±7,4	83,38±10,28
ССР	1,5±0,15**	1,76±0,19
ССО	1,6±0,28**	1,90±0,24
СЛР	1,1±0,23	1,23±0,15
СЛО	1,22±0,15	1,43±0,19
ПДН	66,17±5,64*	71,70±5,63
WR серд.	-25,30±22,51	-24,45±21,52

здесь и далее, ССР и ССО - соотношение сердце/средостение раннее и отсроченное, СЛР и СЛО - соотношение сердце/легкие раннее и отсроченное, ПДН - площадь дефекта накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, WR - скорость вымывания, \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  при сравнении групп.

Выявленные регионарные нарушения СА у больных с ПФП могут быть следствием избыточной симпатической иннервации в ответ на закономерное снижение систолической функции сердца в условиях отсутствия фазы систолы предсердий. В результате этого происходит интернализация адренорецепторов. Полученные данные могут свидетельствовать как о том, что одним из звеньев патогенеза мерцательной аритмии может быть нарушенная симпатическая активность миокарда, так и о том, что на фоне существующей мерцательной аритмии может происходить усугубление дефектов накопления в миокарде. Последнее было подтверждено сравнением результатов определения симпатической иннервации миокарда у пациентов с различной длительностью анамнеза мерцательной аритмии (табл. 2).

При этом между показателями групп пациентов с анамнезом ПФП менее 3-х лет и 3-6 лет, 3-6 лет и более 6-ти лет достоверных различий не выявлено. Однако, при сравнении результатов пациентов с минимальной и максимальной продолжительностью ПФП выявлены отличия в изменении регионарной симпатической иннервации ( $p < 0,01$ ) и общей симпатической иннервации ( $p < 0,001$ ). Это подтверждает, что течение времени существования ПФП усугубляет имевшие место нарушения симпатической активности миокарда на момент ее возникновения, и нельзя исключить, что такой механизм является порочным кругом в патогенезе мерцательной аритмии.

В проведенных ранее исследованиях у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) обнаруживаются дефекты включения  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в миокарде и увеличение клиренса  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, что отражает, с одной стороны, повреждение симпатических терминалей мышцы сердца, с другой - повышение активности симпатoadреналовой системы у таких пациентов [8]. Кроме того, наличие дефектов включения  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ в миокард является независимым предиктором внезапной сердечной смерти у больных ДКМП [6, 7, 8]. У лиц, внезапно умерших в фазу острого инфаркта миокарда, отмечено наиболее выраженное снижение плотности адренергических нервных сплетений во всех отделах миокарда, особенно в стенке левого желудочка [5, 6]. В немногочисленных работах с ограниченным количеством больных показано, что у пациентов с идиопатической пароксизмальной желудочковой тахикардией иногда удается обнаружить дефекты включения  $^{123}\text{I}$  МЙБГ в миокарде левого желудочка, что предположительно может рассматриваться как один из факторов развития желудочковых нарушений ритма сердца [1, 2]. Одним из возможных объяснений наличия дефектов симпатической иннервации миокарда у больных без признаков органической патологии сердечно-сосудистой системы может быть субклиническое воспаление, затрагивающие кардиомиоциты и/или иные структуры миокарда, такие как симпатические скопления. Представляется важным с научной и практической точек зрения поиск возможной связи между нарушением симпатической иннервации миокарда и изменениями показателей вариабельности сердечного ритма, от-

ражающими нарушения нейровегетативной регуляции хронотропной функции сердца.

Известно [2, 8], что снижение симпатической активности и падение плотности распределения нервных сплетений на кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках и других элементах компенсируются (согласно закону Кеннона-Розенблюта) нарастанием их чувствительности к различным раздражителям и сопровождаются изменениями тканевых рецепторов на клеточных мембранах кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток. Выявленные регионарные нарушения симпатической иннервации у больных с ПФП могут приводить к повышению чувствительности миокарда к катехоламинам, а вследствие этого к изменению электрофизиологических свойств миокарда предсердий и условиям возникновения re-entry. Однако, мы можем лишь предполагать, что на фоне наличия регионарных дефектов иннервации миокарда у больных с ПФП имеется неравномерная фрагментированная электрофизиологическая активность миокарда, поскольку исследования (прежде всего электрофизиологические), подтверждающие данную гипотезу, отсутствуют.

По данным сцинтиграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ нельзя определить, с чем связаны регионы дефекта накопления: с гибелью симпатических терминалей или с повышенной выработкой ими природного нейротрансмиттера - норадреналина. Поэтому полученные нами результаты могут разъяснить только один из функциональных сбоев в поддержании механизма re-entry и феномена электрофизиологического моделирования предсердий при ПФП, но никак ни наличие гистологических изменений в симпатической иннервации миокарда, либо всего организма у лиц с данной патологией.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с постоянной фибрилляцией предсердий по данным ОФЭКТ с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ отмечаются нарушения регионарной симпатической иннервации сердца, что достоверно отличает их от группы сравнения.
2. Нарушение регионарной симпатической иннервации делает кардиомиоциты менее чувствительными к регуляторным вегетативным изменениям. В этом случае избыточное воздействие нейромедиаторов, как известно, приводит к интернализации адренорецепторов, что отражается в увеличении площади

Таблица 2.

Результаты сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ пациентов с различной длительностью ПФП,  $X \pm m$

	Менее 3-х лет (n=8)	3-6 лет (n=5)	Более 6-ти лет (n=7)
Возраст	61,3±6,7	65,4±7,0	70,4±7,5
Масса	82,7±6,8	85,1±5,9	80,7±8,1
ССР	1,68±0,13**	1,41±0,18	1,3±0,07**
ССО	1,84±0,21**	1,62±0,34	1,4±0,31**
СЛР	1,2±0,15	1,1±0,09	1,0±0,15
СЛО	1,32±0,11	1,25±0,16	1,07±0,22
ПДН	68,17±4,22*	60,24±5,61	59,36±6,82*
WR серд.	-23,54±20,02	-25,11±21,07	-27,54±21,83

дефекта накопления радиофармпрепарата.

3. Количество функционально активных симпатических нервных окончаний миокарда у больных с по-

стоянной формой фибрилляции предсердий пропорционально длительности существования нарушения сердечного ритма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкая К.В., Кучинская Е.А., Хеймец Г.И. и соавт. Состояние симпатической иннервации миокарда по данным сцинтиграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином у пациентов с вазовагальными обмороками // Вестн. Аритмологии. - 2007. - №50. - С.11-16.
2. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. - СПб.: Фолиант, 1999. - 176 с.
3. Сычев Д.А., Кукес В.Г., Андреев Д.А., Отроумов Е.Н. Клиническое значение сцинтиграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином для оценки фармакодинамической эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов, применяемых при хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. - 2001. - Т.2, № 2. - С.1-6.
4. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. - М.: Наука, 1992. - 363 с.
5. D'Alto M., Maurea S., Basso A., Polverino W. et al. The heterogeneity of myocardial sympathetic innervation in normal subjects: an assessment by iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy // J. Nucl. Med. 1998; 39 (10): 1667-1671.
6. Henderson E.B., Kahn J.K., Corbey J.R., et al. Abnormal I-123 Metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy // Circulation. 1988; 78 (5 Pt 1): 1192-1199.
7. Sisson J.C., Shapiro B., Meyers L. et al. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man // J. Nucl. Med. 1987; 28 (10): 1625-1636.
8. Suwa M., Otake Y., Moriguchi A. et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to  $\beta$ -bloker therapy in patients with dilated cardiomyopathy // Am. Heart J. 1997; 133 (3): 353-358.

#### ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ СИМПАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*С.Л.Гришаев, К.Н.Ткаченко, А.С.Свистов, В.С.Никифоров, В.Ю.Сухов*

С целью изучения симпатической иннервации миокарда у больных, страдающих постоянной фибрилляцией предсердий (ПФП) 20 больным, средний возраст которых составил  $69,2 \pm 8,3$  года (от 62 до 78 лет), проводилось радиоизотопное исследование с  $^{123}\text{I}$ -метайодобензилгуанидином ( $^{123}\text{I}$ -МЙБГ), включавшее в себя однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) и планарную сцинтиграфию. ОФЭКТ проводили на двухдетекторной гамма-камере «E.CAM» («Siemens», Германия). Регионарную симпатическую активность (СА) определяли по площади дефекта накопления (ПДН)  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ. Состояние общей СА определяли по соотношению сердце/средостение и скорости вымывания  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ. Показатели, отражающие состояние регионарной СА, имели достоверные различия между больными ПФП и группой сравнения. Общая СА была достоверно меньше у больных ПФП, у которых также выявлены дефекты накопления  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ. Выявленные регионарные нарушения СА у больных с ПФП могут быть следствием избыточной симпатической иннервации в ответ на закономерное снижение систолической функции сердца в условиях отсутствия фазы систолы предсердий. В результате происходит интернализация адренорецепторов. Однозначно же, по данным сцинтиграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МЙБГ, нельзя определить, с чем связаны регионы дефекта накопления: с гибелью симпатических терминалей или с повышенной выработкой ими природного нейротрансмиттера - норадреналина.

#### POTENTIALITIES OF SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY IN ASSESSMENT OF SYMPATHETIC MYOCARDIAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC ATRIAL FIBRILLATION

*S.L. Grishaev, K.N. Tkachenko, A.S. Svistov, V.S. Nikiforov, V.Yu. Sukhov*

To study the sympathetic myocardial innervation in patients with chronic atrial fibrillation (AF), radioisotope study with  $^{123}\text{I}$  metaiodobenzyl guanidine ( $^{123}\text{I}$  MIBG) including single photon emission computed tomography (SPECT) and planar scintigraphy imaging were performed in 20 patients aged  $69.2 \pm 8.3$  years (62-78 years). SPECT was performed using the dual-detector gamma camera "E.CAM" (Siemens, Germany). The regional sympathetic activity was determined by the  $^{123}\text{I}$  MIBG uptake defect. The state of general sympathetic activity was determined by the  $^{123}\text{I}$  MIBG ratio heart/mediastinum and the cardiac clearance. The regional sympathetic activity statistically significantly differed in the chronic AF subjects and control group. The general sympathetic activity was significantly lower in patients with chronic AF accompanied by  $^{123}\text{I}$  MIBG uptake defects. The regional sympathetic activity alterations revealed in the patients with chronic AF could be related to an excessive sympathetic tone in response to the natural decrease of the cardiac contractile activity in absence of atrial systole. As a result, internalization of adrenoceptors takes place. Regions with uptake defects cannot be attributed definitely to loss of sympathetic terminals or to an increased production by them of the natural neurotransmitter norepinephrine.