

## Современные сцинтиграфические методы оценки миокардиального кровотока и резерва

Мочула А.В., Мальцева А.Н., Завадовский К.В.

Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111А

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Перфузионная сцинтиграфия миокарда на сегодняшний день является информативным и доступным методом оценки ишемических изменений сердца. Однако эта методика, как и любая другая, имеет ряд определенных ограничений, которые в большей степени связаны с полуколичественной оценкой результатов исследования. В настоящее время существует класс специализированных гамма-камер с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура, позволяющих проводить количественный анализ сцинтиграфических данных о состоянии коронарной гемодинамики, т.е. оценивать показатели коронарного кровотока и резерва.

**Цель** обзора – представить и обобщить сведения о физиологии кровообращения сердца в норме и при патологии, а также возможностях современных радионуклидных методов в оценке коронарного кровотока и резерва.

**Материалы и методы.** В процессе подготовки обзорной статьи использовались научные базы данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Elibrary. Поисковые запросы включали ключевые слова: coronary artery disease, myocardial blood flow, coronary (myocardial) flow reserve, single-photon emission computed tomography, cadmium-zinc-telluride, positron emission tomography, ишемическая болезнь сердца, миокардиальный кровоток, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография, резерв коронарного (миокардиального) кровотока.

**Результаты.** Обзор включает в себя сведения о состоянии и способах регуляции коронарной гемодинамики в условиях нормы и на фоне патологических изменений, радионуклидных методах оценки состояния коронарного русла, имеющих историческое значение, использующихся в настоящее время и перспективных, в том числе динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

**Заключение.** Потенциальные возможности динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии как метода количественной оценки коронарного кровотока и резерва высоки. Эта методика может стать простой и доступной альтернативой существующим способам оценки коронарного (миокардиального) кровотока и резерва, что позволит повысить информативность радионуклидной диагностики в оценке тяжести коронарной недостаточности, а значит будет способствовать более точной стратификации риска и определению подходящей тактики лечения кардиологических пациентов.

**Ключевые слова:** динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография, миокардиальный кровоток, резерв коронарного кровотока, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных артерий.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Обзор подготовлен в рамках выполнения гранта Совета по грантам президента Российской Федерации (№ МК-1347.2020.7).

Для цитирования: Мочула А.В., Мальцева А.Н., Завадовский К.В. Современные скintiграфические методы оценки миокардиального кровотока и резерва. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 178–189. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-178-189>.

## Modern scintigraphic methods for assessing myocardial blood flow and reserve

Mochula A.V., Maltseva A.N., Zavadovsky K.V.

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk NRMC), Russian Academy of Sciences*

*111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Background.** Today, myocardial perfusion scintigraphy is an informative and accessible method for evaluating ischemic changes in the heart. However, this method has limitations, which are more connected with a semi-quantitative assessment of the study results. Currently, there is a class of specialized gamma cameras with detectors based on cadmium-zinc-telluride, which allow quantitative analysis of scintigraphic data on coronary hemodynamics, i.e. evaluate indicators of coronary blood flow and reserve.

**The aim** of the review was to present and summarize the information about the coronary circulation within physiological and pathological conditions, as well as the possibilities of modern radionuclide methods in assessing coronary blood flow and reserve.

**Materials and methods.** In the process of preparing the review article, “PubMed”, “Web of Science”, “ScienceDirect” and “Elibrary” scientific databases were used. Search requests included keywords such as: coronary artery disease, myocardial blood flow, coronary (myocardial) flow reserve, single-photon emission computed tomography, cadmium-zinc-telluride, positron emission tomography.

**Results.** The review includes information on the state and methods of regulating coronary hemodynamics under normal conditions and against the background of pathological changes. It also includes information about radionuclide methods for assessing coronary hemodynamics, which are of historical importance, currently used and promising, as well as dynamic single-photon emission computed tomography.

**Conclusion.** The potential of dynamic single-photon emission computed tomography as a method for quantification of coronary blood flow and reserve is high. This technique can become a simple and affordable alternative to the existing methods for assessing coronary (myocardial) blood flow and reserve. This will increase the information content of radionuclide diagnostics in assessing the severity of coronary insufficiency for more accurate risk stratification and determination of appropriate treatment tactics for cardiac patients.

**Key words:** dynamic single-photon emission computed tomography, myocardial blood flow, coronary (myocardial) flow reserve, coronary artery disease, coronary artery atherosclerosis.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The study was performed with the support of Council on Grants of the President of the Russian Federation (Grant No. MK-813.2019.7).

**For citation:** Mochula A.V., Maltseva A.N., Zavadovsky K.V. Modern scintigraphic methods for assessing myocardial blood flow and reserve. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 178–189. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-178-189>.

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день считается, что количественный анализ перфузии миокарда является наиболее информативным в оценке ишемических изменений сердца [1]. Основными показателями, отражающими состояние коронарной гемодинамики в абсолютных цифрах, являются величины миокардиального кровотока (МК) и резерва коронарного кровотока (РКК) [2]. При этом существующие методы, позволяющие определять МК и РКК, в силу своей сложности и высокой стоимости недоступны для широкого клинического применения. Новый тип гамма-камер с детекторами на основе кадмий-цинк-теллурида (cadmium-zinc-telluride, CZT) позволяет проводить динамические сцинтиграфические исследования в томографическом режиме, что до этого было практически недоступно. Данная технология открывает возможность определения сцинтиграфических показателей МК и РКК.

Целью обзора является представление физиологии кровообращения сердца в норме и при патологии, а также возможностей современных радионуклидных методов в оценке показателей коронарной гемодинамики, т.е. МК и РКК.

В процессе подготовки обзорной статьи использовались научные базы данных PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Elibrary. Поисковый запрос включал следующие ключевые слова: coronary artery disease, myocardial blood flow, coronary (myocardial) flow reserve, single-photon emission computed tomography, cadmium-zinc-telluride, positron emission tomography, ишемическая болезнь сердца (ИБС), миокардиальный кровоток, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), резерв коронарного (миокардиального) кровотока; также использовались акронимы: CAD, CFR, MBF, MFR, SPECT, CZT, PET, РКК.

Обзор включает в себя сведения о состоянии и способах регуляции коронарной гемодинамики в условиях нормы и на фоне патологических изменений, радионуклидных методах оценки состояния коронарного русла, имеющих историческое значение, используемых в настоящее время и перспективных, в том числе динамической ОФЭКТ.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Для правильной клинической интерпретации результатов инструментального определения МК и РКК важно понимание физиологии и патофизио-

логии кровообращения сердца, а также таких терминов, как коронарная ауторегуляция, МК, РКК (относительный и абсолютный), микрососудистое сопротивление.

## АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА

В фазу диастолы желудочков в коронарные артерии (КА) поступает около 5% минутного объема крови, что в условиях функционального покоя составляет примерно 250 мл/мин для сердечной мышцы массой 300 г. При этом величина МК, по различным данным, варьирует – 0,3–0,8 мл/мин/г.

Эпикардиальные артерии, обладая низким сопротивлением, определяют только ~5% сосудистого сопротивления в состоянии покоя [3, 4]. Артериолы превосходят по количеству артерии и детерминируют 60% сосудистого сопротивления [4]. Коронарные капилляры определяют ~25% сосудистого сопротивления, в то время как вены и венулы – остальные 10%.

Согласно уравнению Гагена – Пуазейля, обеспечивающий кровоток градиент давления обратно пропорционален диаметру сосуда в 4-й степени. Это означает, что даже минимальное уменьшение внутреннего диаметра сосуда приводит к значимому снижению градиента давления. Учитывая, что проксимальные (т.е. эпикардиальные) КА имеют диаметр 3–4 мм [5], они представляют меньшее сопротивление кровотоку, чем артериолы, диаметр которых 20–200 мкм [6].

Коронарные артериолы являются основными резистентными сосудами и определяют состояние МК [7]. Артериолы имеют мышечную стенку, что позволяет осуществлять коронарную ауторегуляцию и метаболическую вазодилатацию. Под коронарной ауторегуляцией понимают способность сердца поддерживать стабильную миокардиальную перфузию в широком диапазоне перфузионного давления [8, 9].

Капилляры представляют собой самые малые по диаметру компоненты сосудистой сети сердца (5–10 мкм). Однако эта сосудистая структура обеспечивает 25% сосудистого сопротивления, и в каждый момент времени в них может находиться до 90% всего объема крови сердечной мышцы. Таким образом, функциональное состояние капилляров определяет МК в большей степени, чем тонус артериол.

## МЕХАНИЗМЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ТОНУС СОСУДОВ СЕРДЦА

К основным механизмам, регулирующим тонус сосудов, относят: 1) метаболические; 2) миогенные; 3) эндотелий-зависимые [8]. Эти три группы факторов взаимодействуют с артериолами в зависимости от их диаметра [6].

Метаболические факторы реализуются в малых артериолах (менее 40 мкм) [10, 11]. При повышении метаболизма миокарда увеличивается концентрация таких веществ, как аденозин [12], двуокись углерода [11], а также повышается уровень ацидоза [13, 14]. Эти метаболиты проникают через интерстициальное пространство и взаимодействуют с гладкомышечными клетками артериол [15], что приводит к вазодилатации и повышению перфузии.

Преимущественным механизмом регуляции тонуса артериол среднего диаметра (40–100 мкм) является миогенный [16, 17]. Каналы, регулирующие концентрацию  $Ca^{2+}$  внутри гладкомышечной клетки (ГМК) сосуда, открываются в ответ на увеличение растяжения. Когда повышается внутрисосудистое давление крови, наблюдается вазоконстрикция, и наоборот, когда внутрисосудистое давление крови снижается, концентрация внутриклеточного  $Ca^{2+}$  уменьшается, что приводит к расслаблению ГМК и вазодилатации. В конечном итоге эта эндотелий-зависимая [16] форма миогенного контроля поддерживает артериолярное напряжение на стабильном уровне и является одним из механизмов контроля сосудистого тонуса.

Тонус крупных артериол (более 100 мкм), как и коронарных артерий, регулируется, преимущественно, за счет эндотелия. Напряжение сдвига, реализуемое за счет трения между текущей кровью и эндотелиальными клетками, запускает процесс синтеза NO из L-аргинина посредством эндотелиальной NO-синтазы [18]. Далее NO диффундирует в нижележащий слой гладкомышечных клеток сосудистой стенки и активирует растворимую гуанилатциклазу, которая, в свою очередь, конвертирует гуанозинтрифосфат в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). В итоге цГМФ дает сигнал гладкомышечным клеткам к расслаблению, и таким образом реализуется вазодилатация.

Существование этих механизмов приводит к тому, что при увеличении работы сердечной мышцы, например во время физической нагрузки, величина кровотока по коронарным артериям увеличивается в 4–5 раз и составляет примерно 5–6 мл/мин/г. Это влияет на поддержание адекватного уровня кровоснабжения миокарда левого желудочка [19].

На величину МК в условиях покоя оказывают влияние такие факторы, как потребность сердца в кислороде, которая, в свою очередь, определяется частотой сердечных сокращений и значениями артериального давления, а также сократимостью миокарда. Было доказано, что МК у женщин имеет более высокие значения. Кроме того, известно, что прием лекарственных средств, к примеру прием бета-бло-

каторов, может влиять на показатели МК даже в условиях функционального покоя [20]. Кроме этого на величины данного показателя оказывают влияние возраст, наличие эндотелиальной дисфункции, фиброзных изменений миокарда левого желудочка, а также анемия [20].

К основным факторам, влияющим на величину стресс-индуцированного МК, можно отнести: субмаксимальную коронарную дилатацию, анатомическое ремоделирование макро- и микроциркуляторного русла, повышение микрососудистого сопротивления, наличие фиброзных изменений, денервацию сердца, системное воспаление, факторы риска (сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия). Кроме того, использование кофеиносодержащих продуктов может снизить коронарную вазодилатацию [21].

## АУТОРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ СТЕНОЗАХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

В серии экспериментальных исследований K.L. Gould и соавт., посвященных изучению МК при стенозировании коронарной артерии [22], оказалось, что МК оставался стабильным до сужения КА ~85% диаметра. Это объясняется дилатацией микроциркуляторного звена посредством коронарной ауторегуляции. Если же степень сужения продолжали увеличивать, то уменьшался МК в состоянии покоя. Одним из недостатков этого исследования была невозможность оценить влияние микроциркуляторной дисфункции. Это связано с тем, что используемые животные, как правило, молоды и еще не имеют нарушений на уровне микрососудистого русла.

Результаты, полученные K.L. Gould и соавт., были подтверждены в клиническом исследовании влияния механизмов коронарной ауторегуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца [23, 24]. В исследовании IDEAL было показано, что у пациентов с более тяжелым атеросклеротическим поражением наблюдалось повышение трансстенотического градиента давления, однако МК при этом не изменялся, что обуславливалось снижением микрососудистого сопротивления.

Приведенные данные экспериментальных и клинических исследований показывают, что при стенозах средней степени тяжести именно коронарная ауторегуляция обеспечивает сохранение перфузии миокарда за счет процессов, происходящих на уровне микроциркуляторного русла. Это приводит к тому, что в условиях покоя эти стенозы не вызывают ишемии миокарда и такие пациенты остаются бессимптомными. Однако в условиях повышенных нагрузок на сердечную мышцу компенсаторные механизмы

на уровне микроциркуляции истощаются, и стенозы эпикардиальных артерий становятся лимитирующим фактором, препятствующим адекватному МК.

## РЕЗЕРВ КОРОНАРНОГО КРОВотоКА

Отношение стресс-индуцированного МК к кровотоку в условиях функционального покоя называется РКК [20]. РКК зависит от следующих факторов: 1) МК в условиях покоя; 2) перфузионного давления в артериолах; 3) внесосудистого коронарного сопротивления; 4) площади поперечного сечения артериол на единицу объема миокарда [20].

Данный показатель является относительным индексом, который обусловлен общей пропускной способностью венечных артерий в состоянии гиперемии и физиологического покоя, и отражает состояние гемодинамики на уровне микро- и макроциркуляции [20]. Это отличает данный показатель от фракционного резерва кровотока (ФКР), который определяется во время инвазивной коронарной ангиографии с помощью специализированного датчика как отношение давления дистальнее и проксимальнее выявленного сужения на фоне фармакологически индуцированной гиперемии. Таким образом, с помощью ФКР возможно оценить только снижение кровотока в крупных эпикардиальных артериях.

## РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КОРОНАРНОГО КРОВотоКА И РЕЗЕРВА

Одним из первых методов, который был использован для оценки показателей МК и РКК, является сцинтиграфия сердца с макроагрегатами альбумина человеческой сыворотки крови (АЧС), мечеными йодом-131 ( $^{131}\text{I}$ -МАО) [25]. Метод заключается во введении радиофармацевтического препарата (РФП) с  $^{131}\text{I}$ -МАО непосредственно в левый желудочек и временной эмболизации капиллярного русла коронарных артерий [25]. Наиболее значимую роль в разработке, валидации и внедрении сцинтиграфии сердца с  $^{131}\text{I}$ -МАО имели исследования М.А. Неуманн и соавт. [25]. В экспериментальных работах этой группы авторов было проведено сопоставление данных сцинтиграфического исследования с результатами прямого измерения МК и показана тесная взаимосвязь между скоростью МК и распределением микросфер [25].

В более поздних исследованиях авторами были продемонстрированы надежность разработанного метода и рекомендации по его клиническому использованию [26–28]. Безопасность сцинтиграфического исследования сердца с макроагрегатами была продемонстрирована в клиническом исследовании W.L. Ashburn и соавт. [29].

Работ отечественных авторов, посвященных оценке МК с помощью  $^{131}\text{I}$ -МАО, представлено крайне мало. Основной вклад в изучение данного способа количественной оценки перфузии миокарда левого желудочка внесли исследования научной группы под руководством А.З. Эвентова [30]. В работах этого коллектива была продемонстрирована принципиальная возможность использования  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  для метки микросфер альбумина человеческой сыворотки, проведена валидизация метода, а также показаны его диагностические возможности.

Позитронная эмиссионная томография на сегодняшний день считается золотым стандартом оценки МК и РКК [31]. Принципиальная возможность и валидизация данного метода оценки показателей МК и РКК была показана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [1, 2, 32–34]. В частности, продемонстрировано, что единственным РФП, фракция экстракции которого имеет прямую линейную зависимость от величины МК, является  $^{15}\text{O}$ Н<sub>2</sub>О. На основании этого можно заключить, что ПЭТ с  $^{15}\text{O}$ Н<sub>2</sub>О является наиболее точным методом оценки МК и РКК. Другие ПЭТ-трейсеры (Rb, NH<sub>3</sub>) ввиду особенностей фармакокинетики хуже описывают динамику изменений величины МК, и результаты исследований с этими радионуклидами имеют приблизительный характер [33].

Однако ввиду большей доступности радиофармацевтических препаратов ПЭТ с Rb или  $^{13}\text{N}$  чаще используются в клинической практике. К тому же стоит отметить, что практическое использование  $^{15}\text{O}$ Н<sub>2</sub>О на территории США не разрешено.

Широкие диагностические возможности в оценке МК и РКК у пациентов с различной кардиологической патологией также были продемонстрированы в большом количестве различного рода исследований. В статье А. Kaufmann и соавт. [2] было доказано преимущество количественного анализа данных перед визуальной оценкой результатов ПЭТ. В целом ряде работ [34–37] была показана прогностическая значимость количественной ПЭТ-перфузии миокарда в оценке риска развития неблагоприятных сердечных событий. Снижение значения РКК менее 1,5 связано с 16-кратным увеличением риска сердечной смерти [38].

Однако повсеместное использование ПЭТ в кардиологической практике ограничено рядом факторов, таких как недостаточная доступность ПЭТ-сканеров, систем получения радионуклида и синтеза радиофармацевтического препарата, инъекционного оборудования. Согласно данным Европейской комиссии по вопросам здравоохранения и защите прав потребителей, доля ПЭТ составляет около 6–7% от общего числа всех радиоизотопных исследований

[39]. В связи с этим ОФЭКТ по-прежнему остается самым распространенным методом радионуклидной диагностики.

Первые работы по определению показателей МК и РКК с помощью ОФЭКТ были основаны на планарной записи первого прохождения болюса РФП по полостям сердца и миокарду желудочков и вычислением глобального индекса накопления (retention index). В дальнейшем величину РКК вычисляли на основании данного индекса с учетом активности РФП в легочной артерии [40].

Продемонстрирована значимая корреляция рассчитанного показателя с величиной ФРК ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ) [40, 41]. В исследовании группы авторов под руководством I. Yoshinori [42] было проведено сравнение значений РКК, определенных при помощи ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi и ПЭТ с  $^{15}\text{O}$ Н<sub>2</sub>О. Авторами выявлена сильная корреляционная взаимосвязь между исследуемыми величинами ( $r = 0,845$ ;  $p < 0,001$ ), при этом метод ОФЭКТ несколько занижал значения РКК по сравнению с ПЭТ [42].

В дальнейшем были предприняты попытки использовать томографическую запись с быстрым вращением детекторов гамма-камеры для оценки МК и РКК по отдельным сосудистым бассейнам. Используя эту технику записи, А. Суосо и соавт. [43] показали наличие сильной корреляционной взаимосвязи ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ) сцинтиграфического показателя РКК с данными интракоронарной доплерографии:  $1,36 \pm 0,43$  против  $1,39 \pm 0,42$  соответственно.

Схожие результаты получены научной группой под руководством В. Нсу [44]. Авторами было проведено сравнение показателей МК и РКК, определенных с помощью ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi и ПЭТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием. Достоверных различий по исследуемым показателям не выявлено: МК в условиях покоя составил ( $0,78 \pm 0,14$ ) мл/мин/г против ( $0,78 \pm 0,22$ ) мл/мин/г ( $p = 0,929$ ), МК на фоне нагрузочной пробы – ( $2,80 \pm 0,39$ ) мл/мин/г против ( $2,83 \pm 0,54$ ) мл/мин/г ( $p = 0,766$ ); РКК в группе здоровых добровольцев – ( $3,58 \pm 0,47$ ) против ( $3,67 \pm 0,47$ ) ( $p = 0,472$ ); РКК в условиях покоя ( $0,83 \pm 0,24$ ) мл/мин/г против ( $0,74 \pm 0,31$ ) мл/мин/г ( $p = 0,088$ ); РКК на фоне нагрузочной пробы – ( $1,95 \pm 0,66$ ) мл/мин/г против ( $1,93 \pm 0,78$ ) мл/мин/г ( $p = 0,813$ ); РКК в группе пациентов с ИБС –  $2,4 \pm 0,78$  против  $2,53 \pm 0,72$  ( $p = 0,601$ ) для ПЭТ и ОФЭКТ соответственно. Как и в предыдущей работе, выявлено незначительное смещение в меньшую сторону показателей МК и РКК, определенных методом ОФЭКТ по сравнению с ПЭТ. Кроме того, в данном исследовании авторами доказана высокая меж- и внутриоператорская воспроизводимость результатов ОФЭКТ в оцен-

ке количественных показателей миокардиальной перфузии.

Группой авторов из Японии под руководством Т. Tsukamoto [45] было проведено сравнение показателей РКК, определенных с помощью динамического ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI и ПЭТ с  $^{15}\text{O}$ Н<sub>2</sub>О. В данном исследовании была показана корреляционная зависимость показателей МК и РКК, определенных с помощью двух указанных модальностей ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,0001$ ). Однако значения МК, по данным ОФЭКТ, были существенно ниже по сравнению с результатами ПЭТ. Авторы работы указывают, что в дальнейшем при модификации формулы расчета величин МК может быть возможным более точное определение данного показателя.

Необходимо отметить, что существенным недостатком классического ОФЭКТ-исследования является невозможность выполнения динамического сбора данных в томографическом режиме. Кроме того, гамма-камеры ангеровского типа значительно уступают ПЭТ по параметрам временного и пространственного разрешения [46].

Относительно недавно появилось новое поколение однофотонных эмиссионных компьютерных томографов с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура, а также подкласс специализированных устройств кардиологического профиля [47]. Такие гамма-камеры обладают существенно большей чувствительностью, разрешающей способностью, а также энергетическим разрешением [48]. Поле зрения детекторов этих приборов сфокусировано на области сердца. При этом трехмерное изображение формируется сразу в процессе сбора данных. Это в сочетании с новыми алгоритмами реконструкции сцинтиграфических изображений позволяет проводить томографические динамические исследования и оценивать показатели МК и РКК [49].

Одной из основополагающих работ по оценке возможностей CZT-технологии в оценке МК и РКК является исследование группы ученых под руководством Т. D. Ruddy [50]. В эксперименте на крупных животных проведено сравнение показателей МК и РКК, определенных с помощью ОФЭКТ, с тремя радиофармацевтическими препаратами:  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin,  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi. В качестве референсного способа оценки данных показателей был выбран инвазивный сцинтиграфический метод с использованием меченных микросфер альбумина. Авторами была выявлена хорошая взаимосвязь между исследуемыми методами. Так, значения МК лучше коррелировали с  $^{201}\text{Tl}$  ( $r = 0,81$ ) и несколько в меньшей степени с препаратами  $^{99m}\text{Tc}$  – 0,56 (Tetrofosmin) и 0,38 (Sestamibi). Однако по показателю РКК была

выявлена сильная корреляция со всеми исследуемыми РФП:  $^{201}\text{Tl}$  ( $r = 0,81$ ),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin ( $r = 0,82$ ),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi ( $r = 0,8$ ) [50].

К одной из первых клинических работ в данном направлении можно отнести исследование научной группы под руководством S. Ben-Naim из Института ядерной медицины университетского колледжа Лондона [51]. Авторами статьи продемонстрирована практическая возможность оценки показателей МК и РКК с помощью динамической ОФЭКТ и отмечена высокая воспроизводимость результатов. В данной работе показано, что величина РКК статистически значимо меньше в группе больных с ангиографически значимыми стенозами коронарных артерий по сравнению с пациентами без таковых. Кроме того, показатель РКК достоверно уменьшается по мере возрастания степени стенозирования коронарных артерий. В то же время авторы акцентируют внимание на необходимости дальнейшей клинической валидации данного метода.

В исследовании В. Bouallègue и соавт. [52] проведено сравнение величины глобального и регионального РКК, определенных с помощью динамической ОФЭКТ, с результатами инвазивной коронарной ангиографии и ФРК у пациентов с тяжелым распространенным атеросклерозом коронарных артерий. Согласно полученным данным, РКК, определенный для всего левого желудочка, значимо коррелировал с количеством пораженных сосудов ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ); а его региональное значение (вычисленное для бассейна коронарной артерии) связано как со степенью стенозирования, так и с величиной ФРК. При этом ROC-анализ показал, что чувствительность, специфичность и диагностическая точность этого показателя для оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий составили 89, 82 и 85% соответственно.

Необходимо отметить, что в отличие от РКК показатель ФРК не отражает состояние микроциркуляторного венечного русла. Сравнение этих двух методов не противоречит логике, однако в результатах такого анализа неизбежно будут возникать определенные неточности. Исходя из вышесказанного, прямое сравнение данных ПЭТ и динамической ОФЭКТ является более верным с точки зрения физиологии коронарной микроциркуляции.

Такого рода анализ осуществлен научной группой R. Nikoulou и соавт., которыми установлено отсутствие достоверной разницы уровня МК, оцененного с помощью динамической ОФЭКТ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмином и ПЭТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием в состоянии покоя. Однако сцинтиграфические значения стресс-индуцированного МК были ниже по сравне-

нию с ПЭТ [53]. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность динамической ОФЭКТ в идентификации ишемии при пограничном значении РКК, равном 1,26, составили 70, 78 и 75% соответственно. Авторы подчеркивают, что определение РКК на CZT-камерах может использоваться в клинической практике как альтернатива ПЭТ.

Сравнительный анализ результатов динамической ОФЭКТ с данными магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с известной или подозреваемой ИБС проведен в работе Y.D. Fang и соавт. [54]. Согласно полученным результатам, стресс-индуцированный МК, оцененный с помощью вышеуказанных методов, продемонстрировал сильную корреляционную взаимосвязь ( $r = 0,76$ ). Проведенный ROC-анализ показал, что при значении стресс-индуцированного МК = 1,32 мл/г/мин чувствительность, специфичность и диагностическая точность динамической ОФЭКТ в идентификации обструктивного поражения коронарных артерий составили 94, 90 и 93% соответственно. Сцинтиграфическая оценка РКК в данном исследовании не проводилась.

В исследовании M. Miyagawa и соавт. [55], которое посвящено оценке состояния коронарной гемодинамики у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, выявлено наличие статистически значимых взаимосвязей сцинтиграфического показателя РКК со значением фракции выброса левого желудочка, ФРК и величиной SYNTAX Score. Чувствительность и специфичность динамической ОФЭКТ в идентификации многососудистого поражения коронарных артерий при выборе пограничного значения РКК = 1,3 составили 93,3 и 75,9% соответственно.

Важные с точки зрения методики проведения динамической ОФЭКТ миокарда результаты были получены в работе R.G. Wells и соавт. [56]. Авторы статьи исследовали влияние таких факторов, как корректировка поглощения гамма-квантов мягкими тканями грудной клетки, корректировка смещения сердца пациента относительно детекторов гамма-камеры и артефакты от накопления препарата в пуле крови на показатели МК и РКК. Согласно полученным данным, поправки на смещение тела пациента и на остаточную активность РФП в пуле крови повышали точность оценки показателей МК и РКК с помощью динамической ОФЭКТ по сравнению с ПЭТ. При этом коррекция аттенуации не приводила к увеличению точности сцинтиграфической методики. Также авторами статьи показана взаимосвязь сцинтиграфических величин МК и РКК с данными ПЭТ с  $^{15}\text{O}$ Н<sub>2</sub>O.

В 2018 г. проведено исследование WATERDAY [57], направленное на оценку показателей МК и РКК по данным динамической ОФЭКТ. В исследо-

вание включены больные стабильной ишемической болезнью сердца. Всем пациентам проводилась динамическая ОФЭКТ, ПЭТ с [ $^{15}\text{O}$ ] $\text{H}_2\text{O}$  и инвазивная коронарная ангиография с оценкой ФРК. Авторами получены следующие результаты: во-первых, доказана высокая межоператорская воспроизводимость скинтиграфического метода оценки МК и РКК. Во-вторых, показана сильная корреляционная взаимосвязь динамической ОФЭКТ с данными ПЭТ и величиной ФРК. Кроме того, рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной прогностической ценности скинтиграфического показателя РКК, которые составили 83,3; 95,8; 93,3; 100 и 85,7% соответственно; для идентификации ишемии 58,3; 84,6; 81,1; 36,8 и 93% соответственно при обнаружении гемодинамически значимого стеноза (ФРК  $\leq 0,8$ ).

В работе K. V. Zavadovsky и соавт. [58] в неселективной группе пациентов с установленным диагнозом и подозрением на ИБС регионарные значения МК на стрессе, относительный и абсолютный показатели РКК имели сильную положительную корреляцию со значениями ФРК:  $\rho = 0,63$  ( $p < 0,001$ ),  $\rho = 0,66$  ( $p < 0,01$ ) и  $\rho = 0,73$  ( $p < 0,01$ ) соответственно. Чувствительность и специфичность динамической ОФЭКТ с оценкой количественных показателей перфузии миокарда левого желудочка в идентификации гемодинамической значимости стеноза коронарной артерии составили 69,2 и 93,3% соответственно (пороговое значение РКК  $\leq 1,48$ ). В другой работе этого же коллектива авторов [59], посвященной оценке МК у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, продемонстрировано значимое снижение глобального РКК по сравнению с группой контроля: 1,39 (1,12; 1,69) и 1,86 (1,59; 2,2),  $p < 0,001$ . Пороговое значение РКК меньше 1,77, что позволяет идентифицировать многососудистое поражение с чувствительностью 81,8% и специфичностью 66,7%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на технические различия ПЭТ по сравнению с ОФЭКТ, применяемые методики оценки МК и КРР в значительной степени сходны. Более того, они практически не отличаются от одного из первых способов определения МК и РКК – скинтиграфии с  $^{131}\text{I}$ - и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО. Основной принцип вышеперечисленных методов заключается в количественной оценке накопления радионуклидного индикатора и переводе его в значения МК, используя различные математические алгоритмы и модели. В проанализированных работах использовались различные методики как проведения динамической ОФЭКТ, так и обработки полученных результатов (таблица).

В большинстве исследований (62,5%) в качестве радиофармацевтического препарата использовался  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ как более широко распространенный. Болюсный принцип введения РФП применялся в 75% случаев, что обуславливало и выбор коротких по времени кадров для построения кривой «активность – время». В половине работ при оценке данных динамической ОФЭКТ миокарда была использована однокомпарментная (односоставная) модель. В первую очередь это связано с большей валидизированностью этой модели, так как она является основной при обработке ПЭТ-данных. В то же время модель Net Retention используется относительно недавно, ее отличительной особенностью является меньшая по сравнению с одно- и двусоставными моделями зависимость от фармакокинетики радионуклидного индикатора. Это может быть полезным при использовании РФП с нелинейной зависимостью накопления препарата от скорости МК, таких как  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин. Необходимо отметить, что большинство авторов использовали однодневный протокол проведения динамической ОФЭКТ, который в свою очередь обуславливал необходимость введения корректирующего параметра для второго исследования и, в определенной степени, усложнял математическую обработку результатов.

Методы улучшения качества скинтиграфических изображений, такие как коррекция аттенуации (attenuation correction, АС), корректировка движений (motion correction, МС), устранение артефактов сокращения сердца [60] в большей части рассмотренных исследований не использовалась. В настоящее время однозначной точки зрения на необходимость включения таких инструментов в алгоритм обработки данных динамической ОФЭКТ нет. Однако в статье T. D. Ruddy и соавт. [56], посвященной влиянию различных корректирующих факторов на скинтиграфические показатели МК и РКК, показана необходимость использования motion correction, а использование только attenuation correction значимо не влияло на данные показатели.

Методология проведения динамической ОФЭКТ во всех приведенных исследованиях имеет значительные сходства. Однако нельзя не принимать во внимание большое количество различий технического плана, которые перечислены выше. Это говорит о том, что методика скинтиграфической оценки МК и РКК на гамма-камерах CZT находится на завершающем этапе концептуально-методологических исследований. Подтверждается это не только схожими результатами приведенных работ, но также и валидизацией данных динамической ОФЭКТ с «золотыми» стандартами – ПЭТ и показателем ФРК [57, 58].



Таблица

Анализ различных методик проведения и обработки результатов динамической ОФЭКТ								
Автор	Гамма-камера	Тип, метод введения РФП	Стресс-агент	Алгоритм реконструкции	Модель реконструкции	МС/АС	Время исследования, мин	Протокол
D. Agostini и соавт., 2018	D-SPECT	МИБИ, инжектор (болюсно)	Regadenoson 400 мг	32 фрейма 21 × 3 с 1 × 9 с 1 × 15 с 1 × 21 с 1 × 27 с 7 × 30 с	Net retention	?/–	6	1-дневный
Y.D. Fang и соавт., 2017	GE Discovery NM 530c	МИБИ, ? (болюсно)	Дипиридамола 0,124 мг/кг/мин	48 фреймов 48 × 30 с	2-компарментная	?/–	5	1-дневный
F.B. Bouallégué и соавт., 2015	GE Discovery NM 530c	Тетрофосмин, ? (болюсно)	Дипиридамола 0,75 мг/кг, 4 мин	48 фреймов 30 × 3 с 18 × 15 с	1-компарментная	?/–	6	1-дневный
R. Nikoulou и соавт., 2016	GE Discovery CT/NM 570c	Тетрофосмин, ? (болюсно)	Аденозин 140 мкг/кг/мин	12 фреймов 6 × 10 с 6 × 30 с	1-компарментная	?/+	4	1-дневный
M. Miyagawa и соавт., 2017	GE Discovery NM 530c	МИБИ, тетрофосмин, ? (болюсно)	АТФ 160 мкг/кг/мин, 5 мин	200 фреймов 200 × 3 с	1-компарментная	?/–	10	1-дневный
S. Ben-Haim и соавт., 2013	D-SPECT	МИБИ, инжектор (болюсно)	Аденозин 140 мкг/кг/мин, 6 мин; дипиридамола 0,142 мг/кг/мин, 4 мин	60–70 фреймов	2-компарментная	?/–	6?	1-, 2-дневный
R.G. Wells и соавт., 2017	GE Discovery NM 530c	Тетрофосмин, инжектор 9 мл за 30 с	Дипиридамола 0,142 мг/кг/мин, 5 мин	19 фреймов 9 × 10 с 6 × 15 с 4 × 120 с	1-компарментная	+/+	11	1-дневный
K.V. Zavadosky и соавт., 2019	GE Discovery NM/CT 570 c	МИБИ (болюсно)	Аденозин 140 мкг/кг/мин, 4 мин	44 фрейма 40 × 4,5 с 4 × 45 с	Net retention	+/+	6	1-, 2-дневный

Примечание. Исследование проведено с коррекцией скintiграфических изображений – «–», без коррекции скintiграфических изображений – «+»; данные не представлены в исследовании – «?».

В настоящее время имеется недостаточное количество клинических исследований, однако потенциальные возможности динамической ОФЭКТ как метода оценки МК и РКК высоки. Эта методика может стать простой и доступной альтернативой существующим способам оценки показателей МК и РКК, что позволит повысить шансы информативной радионуклидной диагностики в оценке тяжести коронарной недостаточности и, следовательно, будет способствовать более точной стратификации риска и определению подходящей тактики лечения кардиологических пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Kajander S.A., Joutsiniemi E., Saraste M., Pietila M., Ukkonen H., Saraste A., Sipila H.T., Teras M., Maki M., Airaksinen J., Hartiala J., Knuuti J. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with 15o-water in coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2011; 4 (6): 678–684. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.960732.
- Kaufmann P.A., Camici P.G. Myocardial blood flow measurement by PET: Technical aspects and clinical applications. *J. Nucl. Med.* 2005; 46 (1): 75–88.
- Kassab G.S., Lin D.H., Fung Y.C. Morphometry of pig coronary venous system. *Am. J. Physiol.* 1994; 267 (6 Pt 2): H2100–H2113. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.6.H2100.
- Dawson D., Rinkevich D., Belcik T., Jayaweera A.R., Rafter P., Kaul S., Wei K. Measurement of myocardial blood flow velocity reserve with myocardial contrast echocardiography in patients with suspected coronary artery disease: comparison with quantitative gated Technetium 99m-sestamibi single photon emission computed tomography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2003; 16 (11): 1171–1177. DOI: 10.1067/S0894-7317(03)00646-1.
- Dodge J.T. Jr., Brown B.G., Bolson E.L., Dodge H.T. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*. 1992; 86 (1): 232–246. DOI: 10.1161/01.cir.86.1.232.
- Herrmann J., Kaski L.C., Lerman A. Coronary Microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur.*

- Heart J.* 2012; 33 (22): 2771–2783. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs246.
7. Nijjer S.S., de Waard G.A., Sen S., van de Hoef T.P., Petracco R., Echavarría-Pinto M., van Lavieren M.A., Meuwissen M., Danad I., Knaapen P., Escaned J., Piek J.J., Davies J.E., van Royen N. Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (26): 2069–2080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv626.
  8. Westerhof N., Boer C., Lamberts R.R., Sipkema P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol. Rev.* 2006; 86 (4): 1263–308. DOI: 10.1152/physrev.00029.2005.
  9. Marcus M.L., Harrison D.G., White C.W., Hiratzka L.F. Assessing the physiological significance of coronary obstruction in man. *Can. J. Cardiol.* 1986; (Suppl. A): 195A–199A.
  10. Lamping K.G., Kanatsuka H., Eastham C.L., Chilian W.M., Marcus M.L. Nonuniform vasomotor responses of the coronary microcirculation to serotonin and vasopressin. *Circ. Res.* 1989; 65 (2): 343–351. DOI: 10.1161/01.res.65.2.343.
  11. Kanatsuka H., Lamping K.G., Eastham C.L., Marcus M.L. Heterogeneous changes in epimyocardial microvascular size during graded coronary stenosis. Evidence of the microvascular site for autoregulation. *Circ. Res.* 1990; 66: 389–396. DOI: 10.1161/01.res.66.2.389.
  12. Berne R.M. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. *Am. J. Physiol.* 1963; 204: 317–322. DOI: 10.1152/ajplegacy.1963.204.2.317.
  13. Case R.B., Greenberg H. The Response of canine coronary vascular resistance to local alterations in coronary arterial  $P_{CO_2}$ . *Circ. Res.* 1976; 39 (4): 558–566. DOI: 10.1161/01.res.39.4.558.
  14. Ishizaka H., Kuo L. Acidosis-induced coronary arteriolar dilation is mediated by ATP-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle. *Circ. Res.* 1996; 78 (1): 50–57. DOI: 10.1161/01.res.78.1.50.
  15. Feigl E.O. Berne's adenosine hypothesis of coronary blood flow control. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287 (5): H1891–1894. DOI: 10.1152/classicessays.00003.2004.
  16. Kuo L., Davis M.J., Chilian W.M. Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles. *Am. J. Physiol.* 1988; 255 (6–2): H1558–1562. DOI: 10.1152/ajpheart.1988.255.6.H1558.
  17. Cornelissen A.J., Dankelman J., Van Bavel E., Spaan J.A. Balance between myogenic, flow-dependent, and metabolic flow control in coronary arterial tree: a model study. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 282(6):H2224–H2237. DOI: 10.1152/ajpheart.00491.2001.
  18. Lundberg J.O., Gladwin M.T., Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2015; 14 (9): 623–641. DOI: 10.1038/nrd4623.
  19. Duncker D.J., Bache R.J. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol. Rev.* 2008; 88 (3): 1009–1086. DOI: 10.1152/physrev.00045.2006.
  20. Camm J.A., Luscher T.F., Serruys P.W. The ESC textbook of cardiovascular medicine. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press, 2009: 1398.
  21. Camici P.G., Rimoldi O.E. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (7): 1076–1087. DOI: 10.2967/jnumed.108.054478.
  22. Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.* 1974; 33 (1): 87–94. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90743-7.
  23. Nijjer S.S., de Waard G.A., Sen S., van de Hoef T.P., Petracco R., Echavarría-Pinto M., van Lavieren M.A., Meuwissen M., Danad I., Knaapen P., Escaned J., Piek J.J., Davies J.E., van Royen N. Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (26): 2069–2080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv626.
  24. Lee J.M., Hwang D., Park J., Zhang J., Tong Y., Kim C.H., Bang J.I., Suh M., Paeng J.C., Cheon G.J., Koo B.K. Exploring coronary circulatory response to stenosis and its association with invasive physiologic indexes using absolute myocardial blood flow and coronary pressure. *Circulation.* 2017; 136 (19): 1798–1808. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.117.029911.
  25. Heymann M.A., Payne B.D., Hoffman J.I., Rudolph A.M. Blood flow measurements with radionuclide-labeled microspheres. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1977; 20 (1): 55–79. DOI: 10.1016/s0033-0620(77)80005-4.
  26. Prinzen F.W., Glenn R.W. Developments in non-radioactive microsphere techniques for blood flow measurement. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28 (10): 1467–1475. DOI: 10.1093/cvr/28.10.1467.
  27. Bassingthwaite J.B., Malone M.A., Moffett T.C., King R.B., Chan I.S., Link J.M., Krohn K.A. Molecular and particulate depositions for regional myocardial flows in sheep. *Circ. Res.* 1990; 66 (5): 1328–1344. DOI: 10.1161/01.res.66.5.1328.
  28. Austin R.E., Hauck W.W., Aldea G.S., Flynn A.E., Coggins D.L., Hoffman J.I. Quantitating error in blood flow measurements with radioactive microspheres. *Am. J. Physiol.* 1989; 257 (1 Pt 2):H280–H288. DOI: 10.1152/ajpheart.1989.257.1.H280.
  29. Ashburn W.L., Braunwald E., Simon A.L., Peterson K.L., Gault J.H. Myocardial perfusion imaging with radioactive-labeled par tides injected directly into the coronary circulation of patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1971; 44: 851–865. DOI: 10.1161/01.cir.44.5.851.
  30. Чорголиани Т.Н., Грацианский Н.А., Будницкий В.А. Микроциркуляция миокарда по данным сцинтиграфии с мечеными микросферами. *Медицинская радиология.* 1989; 2 (34): 17–21.
  31. Gould K.L., Johnson N.P., Bateman T.M., Beanlands R.S., Bengel F.M., Bober R., Camici P.G., Cerqueira M.D., Chow B.J.W., Di Carli M.F., Dorbala S., Gewirtz H., Groppler R.J., Kaufmann P.A., Knaapen P., Knuuti J., Merhige M.E., Rentrop K.P., Ruddy T.D., Schelbert H.R., Schindler T.H., Schwaiger M., Sdringola S., Vitarello J., Williams K.A.Sr., Gordon D., Dilsizian V., Narula J. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J.*

- Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (18): 1639–1653. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.076.
32. Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Чернова А.А. Значение совмещенной стресс-ПЭТ/КТ миокарда с контрастным усилением коронарных артерий при обследовании пациентов с верифицированной и предполагаемой ишемической болезнью сердца. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2016; 17 (4): 4–11.
  33. Knaapen P. Quantitative myocardial blood flow imaging: not all flow is equal. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 41 (1): 116–118. DOI: 10.1007/s00259-013-2585-6.
  34. Tio R.A., Dabeshlim A., Siebelink H.M. de Sutter J., Hillege H.L., Zeebregts C.J., Dierckx R.A., van Veldhuisen D.J., Zijlstra F., Slart R.H. Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (2): 214–219. DOI: 10.2967/jnumed.108.054395.
  35. Herzog B.A., Husmann L., Valenta I., Gaemperli O., Siegrist P.T., Tay F.M., Burkhard N., Wyss C.A., Kaufmann P.A. Long-term prognostic value of <sup>13</sup>N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (2): 150–156. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.069.
  36. Fukushima K., Javadi M.S., Higuchi T., Lautamaki R., Merrill J., Nekolla S.G., Bengel F.M. Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of global myocardial flow reserve in patients referred for clinical <sup>82</sup>Rb PET perfusion imaging. *J. Nucl. Med.* 2011; 52 (5): 726–732. DOI: 10.2967/jnumed.110.081828.
  37. Ziadi M.C., Dekemp R.A., Williams K.A., Guo A., Chow B.J., Renaud J.M., Ruddy T.D., Sarveswaran N., Tee R.E., Beanlands R.S. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (7): 740–748. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.065.
  38. Murthy V.L., Naya M., Foster C.R., Hainer J., Gaber M., Di Carli G., Blankstein R., Dorbala S., Sitek A., Pencina M.J., Di Carli M.F. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation.* 2011; 124 (20): 2215–2224. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427.
  39. Preliminary report on supply of radioisotopes for medical use and current developments in nuclear medicine; rev. 8. Luxembourg: SANCO/C/3/HWD, 2009; 67.
  40. Iida H., Eberl S., Kim K., Tamura Y., Ono Y., Nakazawa M., Sohlberg A., Zeniya T., Hayashi T., Watabe H. Absolute quantitation of myocardial blood flow with <sup>201</sup>Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008; 35 (5): 896–905. DOI: 10.1007/s00259-007-0654-4.
  41. Gullberg G.T., Di Bella E.V., Sinusas A.J. Estimation of coronary flow reserve: can SPECT compete with other modalities? *J. Nucl. Cardiol.* 2001; 8 (5): 620–625. DOI: 10.1067/mnc.2001.118121.
  42. Yoshinori I., Chietsugu K., Kazuyuki N., Kuge Y., Furuyama H., Morita K., Kohya T., Kitabatake A., Tamaki N. Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by <sup>99m</sup>Tc-sestamibi imaging: comparison with the results of [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET. *EJNMMI.* 2003; 30 (2): 281–287. DOI: 10.1007/s00259-002-1031-y.
  43. Storto G., Cirillo P., Vicario M.L., Pellegrino T., Sorrentino A.R., Petretta M., Galasso G., De Sanctis V., Piscione F., Cuocolo A. Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: Comparison with the results of intracoronary Doppler technique. *J. Nucl. Cardiol.* 2004; 11 (6): 682–688. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2004.08.007/
  44. Hsu B., Hu L.H., Yang B.H., Chen L.C., Chen Y.K., Ting C.H., Hung G.U., Huang W.S., Wu T.C. SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with (<sup>13</sup>N)-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (1): 17–28. DOI: 10.1007/s00259-016-3491-5.
  45. Tsukamoto T., Ito Y., Noriyasu K., Morita K., Katoh C., Okamoto H., Tamaki N. Quantitative assessment of regional myocardial flow reserve using Tc-99m-sestamibi imaging comparison with results of <sup>15</sup>O-water PET. *Circ. J.* 2005; 69 (2): 188–193. DOI: 10.1253/circj.69.188.
  46. Slomka P., Berman D.S., Germano G. Myocardial blood flow from SPECT. *J. Nucl. Cardiol.* 2017; 24 (1): 278–281. DOI: 10.1007/s12350-015-0386-y.
  47. Imbert L., Poussier S., Franken P.R., Songy B., Verger A., Morel O., Wolf D., Noel A., Karcher G., Marie P.Y. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (12): 1897–1903. DOI: 10.2967/jnumed.112.107417.
  48. Klein R., Hung G.U., Wu T.C., Huang W.S., Li D., de Kemp R.A., Hsu B. Feasibility and operator variability of myocardial blood flow and reserve measurements with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi quantitative dynamic SPECT/CT imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 2014; 21 (6): 1075–1088. DOI: 10.1007/s12350-014-9971-8.
  49. Hsu B., Chen F.C., Wu T.C., Huang W.S., Hou P.N., Chen C.C., Hung G.U. Quantitation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi dynamic SPECT/CT to enhance detection of coronary artery disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014; 41 (12): 2294–2306. DOI: 10.1007/s00259-014-2881-9.
  50. Wells R.G., Timmins R., Klein R., Lockwood J., Marvin B., deKemp R.A., Wei L., Ruddy T.D. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (10): 1685–1691. DOI: 10.2967/jnumed.114.139782.
  51. Ben-Haim S., Murthy V.L., Breault C., Allie R., Sitek A., Roth N., Fantony J., Moore S.C., Park M.A., Kijewski M., Haroon A., Slomka P., Erlandsson K., Baavour R., Zilberstien Y., Bomanji J., Di Carli M.F. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (6): 873–879. DOI: 10.2967/jnumed.112.109652.
  52. Bouallègue F.B., Roubille F., Lattuca B., Cung T.T., Macia J.C., Gervasoni R., Leclercq F., Mariano-Goulart D. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with mul-

- tivessel coronary disease: correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements. *J. Nucl. Med.* 2015; 56 (11): 1712–1717. DOI: 10.2967/jnumed.114.143164.
53. Nkoulou R., Fuchs T.A., Pazhenkottil A.P., Kuest S.M., Ghadri J.R., Stehli J., Fiechter M., Herzog B.A., Gaemperli O., Buechel R.R., Kaufmann P.A. Absolute myocardial blood flow and flow reserve assessed by gated spect with cadmium-zinc-telluride detectors using <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin: Head-to-head comparison with <sup>13</sup>N-Ammonia PET. *J. Nucl. Med.* 2016; 57 (12): 1887–1892. DOI: 10.2967/jnumed.115.165498.
54. Fang Y.D., Liu Y.C., Ho K.C., Kuo F.C., Yang C.F., Yen T.C., Hsieh I.C. Single-scan rest/stress imaging with Tc-Sestamibi and cadmium zinc telluride-based SPECT for hyperemic flow quantification: A feasibility study evaluated with cardiac magnetic resonance imaging. *PLoS One.* 2017; 12 (8): e0183402. DOI: 10.1371/journal.pone.0183402.
55. Miyagawa M., Nishiyama Y., Uetani T., Ogimoto A., Ikeda S., Ishimura H., Watanabe E., Tashiro R., Tanabe Y., Kido T., Kurata A., Mochizuki T. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Int. J. Cardiol.* 2017; 244: 347–353. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.012.
56. Wells R.G., Marvin B., Poirier M., Renaud J., deKemp R.A., Ruddy T.D. Optimization of SPECT measurement of myocardial blood flow with corrections for attenuation, motion, and blood binding compared with PET. *J. Nucl. Med.* 2017; 58 (12): 2013–2019. DOI: 10.2967/jnumed.117.191049.
57. Agostini D., Roule V., Nganoa C., Roth N., Baavour R., Parienti J.J., Beygui F., Manrique A. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic <sup>99m</sup>Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with <sup>15</sup>O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018; 45 (7): 1079–1090. DOI: 10.1007/s00259-018-3958-7.
58. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Baev A.E., Krylov A.L., Gulya M.O., Nesterov E.A., Liga R., Gimelli A. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J. Nucl. Cardiol.* 2019. DOI: 10.1007/s12350-019-01678-z.
59. Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2016; 97 (5): 289–295. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5.
60. Завадовский К.В., Мишкина А.И., Мочула А.В., Лишманов Ю.Б. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2017; 7 (2): 56–64. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64.

## Сведения об авторах

**Мочула Андрей Викторович**, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-0883-466X.

**Мальцева Алина Николаевна**, клинический ординатор, лаборант-исследователь, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1311-0378.

**Завадовский Константин Валерьевич**, д-р мед. наук, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1513-8614.

(✉) **Мочула Андрей Викторович**, e-mail: mochula.andrew@gmail.com

Поступила в редакцию 06.04.2020

Подписана в печать 29.09.2020