

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

Скорость вымывания ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила как маркёр митохондриальной дисфункции миокарда: систематический обзор и метаанализ

М.О. Гуля, К.В. Завадовский

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В обзоре изложены особенности фармакокинетики перфузионного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -MIBI, которые позволяют оценить митохондриальную дисфункцию миокарда, а также показаны основные клинические точки приложения феномена ускоренного вымывания данного индикатора.

Цель. Систематизация данных фундаментальных (экспериментальных) и клинических исследований в области изучения и оценки митохондриальной дисфункции по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда; проведение метаанализа клинических исследований в данной области.

Материалы и методы. Поиск проводился в базах данных Pubmed, Scopus, Google Scholar и eLibrary до середины 2023. Были использованы ключевые слова, их комбинации и англоязычные аналоги: митохондриальная дисфункция, ^{99m}Tc -МИБИ, ^{99m}Tc -Тетрофосмин, перфузионная сцинтиграфия миокарда, обратное перераспределение, вымывание, скорость вымывания. При выполнении метаанализа для расчёта средней оценки разницы была использована модель случайных эффектов.

Результаты. Для систематического анализа было отобрано 40 статей: 13 — экспериментальные, 24 — оригинальные клинические работы, 2 — клинические случаи, 1 обзор. Для выполнения метаанализа было отобрано 6 исследований по дизайну «случай–контроль». Общее число пациентов, составивших основу систематического обзора, — 551; число пациентов, составивших основу метаанализа — 196. Анализ литературы показал, что выраженность феномена обратного перераспределения и скорость вымывания ^{99m}Tc -MIBI взаимосвязаны с микроструктурой митохондрий и миокарда, сократимостью и гемодинамикой левого желудочка, уровнем натрийуретических пептидов, толерантностью к физическим нагрузкам, тяжестью коронарного атеросклероза, окислительным метаболизмом миокарда, уровнем риска сердечно-сосудистых событий. Метаанализ показал, что скорость вымывания статистически значимо повышена у лиц с патологией сердца, по отношению к контролю (средняя оценка разницы 9,5771 (95% доверительный интервал: от 6,6001 до 12,5540; $z=6,3053$; $p < 0,0001$).

Заключение. Оценка функции митохондрий по данным оценки вымывания ^{99m}Tc -MIBI может предоставить дополнительные сведения о функциональном состоянии сердечной мышцы.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция; ^{99m}Tc -МИБИ; ^{99m}Tc -Тетрофосмин; перфузионная сцинтиграфия миокарда; обратное перераспределение; скорость вымывания; кардиомиопатии; хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца

Как цитировать:

Гуля М.О., Завадовский К.В. Скорость вымывания ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила как маркёр митохондриальной дисфункции миокарда: систематический обзор и метаанализ // Digital Diagnostics. 2023. Т. 4, № 4. С. 509–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

99mTc-MIBI washout rate as a marker of myocardial mitochondrial dysfunction: A systematic review and meta-analysis

Marina O. Gulya, Konstantin V. Zavadovsky

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: This review outlines the features of the pharmacokinetics of the perfusion radiopharmaceutical 99mTc-MIBI, which allows the assessment of myocardial mitochondrial dysfunction, and shows the main clinical applications of the phenomenon of increased 99mTc-MIBI washout rate.

AIM: To systematize the data of fundamental (experimental) and clinical studies evaluating and estimating mitochondrial dysfunction according to myocardial perfusion scintigraphy data and perform meta-analysis of clinical studies in this field.

MATERIALS AND METHODS: PubMed, Scopus, Google Scholar, and eLibrary databases were searched until mid-2023. The following keywords, their combinations, and Russian-language counterparts were used: mitochondrial dysfunction, 99mTc-MIBI, 99mTc-Tetrofosmin, myocardial perfusion scintigraphy, reverse redistribution, washout, and washout rate. In the meta-analysis, a random-effects model was used to calculate the mean difference estimate.

RESULTS: Forty articles were selected for systematic analysis: 13 were experimental, 24 were original clinical papers, 2 were clinical cases, and 1 was a review. Six studies using a case-control design were selected for the meta-analyses. The total number of patients in the systematic review and meta-analysis were 551 and 196, respectively. In the analysis of the literature, the severity of the reverse redistribution phenomenon and 99mTc-MIBI washout rate correlated with mitochondrial and myocardial microstructure, left ventricular contractility and hemodynamics, natriuretic peptide levels, exercise tolerance, coronary atherosclerosis severity, myocardial oxidative metabolism, and risk of cardiovascular events. The meta-analysis showed that the washout rate was statistically significantly accelerated in individuals with cardiac pathologies, relative to controls (mean difference score, 9.5771 [95%]; confidence interval, 6.6001–12.5540; $z=6.3053$, $p < 0.0001$).

CONCLUSION: The assessment of mitochondrial function by 99mTc-MIBI washout evaluation may provide additional insights into the functional status of cardiac muscles.

Keywords: mitochondrial dysfunction; 99mTc-MIBI; 99mTc-Tetrofosmin; myocardial perfusion scintigraphy; reverse redistribution; washout rate; cardiomyopathies; congestive heart failure; ischemic heart disease

To cite this article:

Gulya MO, Zavadovsky KV. 99mTc-MIBI washout rate as a marker of myocardial mitochondrial dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):509–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

Received: 22.08.2023

Accepted: 11.09.2023

Published online: 10.10.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

99m锝-甲氧基异丁基异腈 (99mTc-MIBI) 洗脱率作为心肌线粒体功能障碍的标志物；系统综述和荟萃分析

Marina O. Gulya, Konstantin V. Zavadovsky

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation

简评

论证。本综述概述了灌注放射性药物^{99m}Tc-MIBI的药代动力学特征。这些特征可被用于评估心肌线粒体功能障碍。综述还说明了该指标加速洗脱现象的临床应用要点。

该研究的目的是系统整理关于通过心肌灌注闪烁成像研究和评估线粒体功能障碍领域的基础（实验）和临床研究数据；对该领域的临床研究进行荟萃分析。

材料与方法。检索是在Pubmed、Scopus、Google Scholar和eLibrary数据库中进行的，检索期截至2023年年中。使用的关键词及其组合和英文对应词包括：线粒体功能障碍、^{99m}Tc-MIBI、^{99m}Tc-替曲膦、心肌灌注闪烁成像、反向再分布、洗脱、洗脱率。在进行荟萃分析时，采用了随机效应模型来计算平均差异估计值。

结果。我们一共选中了40篇文章，以进行系统分析：其中13篇为实验性文章，24篇为临床医学论文，2篇为临床病例，1篇为综述。我们一共选中了6项研究，以进行病例对照模型的荟萃分析。系统综述中的患者总人数为551人；荟萃分析中的患者人数为196人。文献分析显示了，反向再分布现象的严重程度和^{99m}Tc-MIBI洗脱率与线粒体和心肌微结构、左室收缩力和血流动力、利尿钠肽水平、运动耐量、冠状动脉粥样硬化严重程度、心肌氧化代谢和心血管事件风险水平相关。荟萃分析表明了，与对照组相比，心脏病变受试者的洗脱率在统计学上显著较高。平均差异估计值为9.5771（95%置信区间：6.6001至12.5540； $z=6.3053$ ； $p<0.0001$ ）。

结论。通过^{99m}Tc-MIBI洗脱评估对线粒体功能进行评估，可为了解心肌功能状态提供更多信息。

关键词：线粒体功能障碍；^{99m}Tc-MIBI；^{99m}Tc-替曲膦；心肌灌注闪烁成像；反向再分布；洗脱率；心肌病；慢性心力衰竭；缺血性心脏病。

引用本文：

Gulya MO, Zavadovsky KV. 99m锝-甲氧基异丁基异腈 (99mTc-MIBI) 洗脱率作为心肌线粒体功能障碍的标志物；系统综述和荟萃分析. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):509–528. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD568668>

收到: 22.08.2023

接受: 11.09.2023

发布日期: 10.10.2023

Список аббревиатур

^{123}I -ВМIPP — меченная йодом-123 фенил-метил-пентадекановая кислота
 ^{123}I -MIBG — ^{123}I -метайодбензилгуанидин
 $^{99\text{mTc}}$ -MIBI — меченный технецием метокси-изобутил-изонитрил
 ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
 ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ЛЖ — левый желудочек
 МД — митохондриальная дисфункция
 ОИМ — острый инфаркт миокарда

ОКС — острый коронарный синдром
 ОП — обратное перераспределение
 ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда
 РФП — радиофармпрепарат
 СВ — скорость вымывания
 СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ОБОСНОВАНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности в мире [1]. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний острый и хронический коронарный синдромы, а также хроническая сердечная недостаточность (ХСН) могут быть выделены в качестве основных причин утраты трудоспособности населения.

В патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) основную роль играет атеросклероз коронарных артерий, прогрессирующее сужение просвета артерий и развитие ишемии миокарда.

Патогенез ХСН более сложный, он во многом определяется её этиологией. Манифестация чаще всего происходит за счёт снижения сократимости левого желудочка (ЛЖ).

В патогенезе обоих заболеваний играет роль функциональное состояние митохондрий. Митохондрии — ключевые органеллы, от функционирования которых зависит энергетический метаболизм клеток и поддержание общего гомеостаза. Для поддержания сократительной активности сердца человека требуется постоянный приток энергии. Митохондрии миокарда выполняют сложнейшую задачу по производству порядка 30 кг/сут. аденозинтрифосфата для поддержания функции сердца как насоса [2]. Для удовлетворения этой потребности необходимо, чтобы:

- была обеспечена непрерывная доставка субстрата к митохондриям;
- митохондрии обладали достаточной окислительной способностью;
- клетка имела эффективную систему переноса аденозинтрифосфата от митохондрий к местам утилизации [3].

Трансмембранный потенциал — один из основных параметров, отражающих функции митохондрий [4]. В нормальных условиях митохондрии имеют наибольший (по модулю) среди других внутриклеточных органелл отрицательный заряд, и являются местом локализации заряженных липофильных молекул, которые проникают в клетку через сарколемму. Задержка в клетке таких

веществ пропорциональна трансмембранному потенциалу митохондрий. Соответственно, снижение трансмембранного потенциала сопровождается снижением накопления таких веществ. Существует достаточно большой спектр диагностических препаратов для оценки функций митохондрий *in vitro* — в первую очередь, разнообразных красителей — однако число диагностических агентов для изучения митохондрий *in vivo* ограничено.

Поиск новых инструментов функциональной оценки митохондрий представляется актуальным вопросом современной кардиологии и лучевой диагностики. Липофильный моновалентный катионный агент метокси-изобутил-изонитрил, меченный технецием (также известный как технеций ($^{99\text{mTc}}$) сестамиби, или $^{99\text{mTc}}$ -MIBI) — широко распространённый диагностический агент для визуализации миокардиальной перфузии. В отличие от других диагностических средств, применяющихся *in vivo*, данный препарат накапливается в митохондриях кардиомиоцитов согласно их мембранному электрическому потенциалу [5]. Снижение митохондриальной функции в кардиомиоцитах приводит к снижению потенциала внутреннего матрикса митохондрий, что сопровождается ускоренным клиренсом радиофармпрепарата (РФП). Таким образом, феномен ускоренного вымывания $^{99\text{mTc}}$ -MIBI отражает функциональные нарушения в митохондриях. Помимо $^{99\text{mTc}}$ -MIBI, существует аналогичный по механизму накопления индикатор технеция тетрофосмин — $^{99\text{mTc}}$ -TF.

На рис. 1 схематично изображён механизм накопления различных диагностических агентов в миокарде.

При этом в русскоязычном сегменте литературы отсутствуют обзоры, касающиеся использования перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ) с $^{99\text{mTc}}$ -MIBI для выявления и характеристики дисфункции (повреждения) митохондрий.

ЦЕЛЬ

Систематизация данных фундаментальных (экспериментальных) и клинических исследований в области

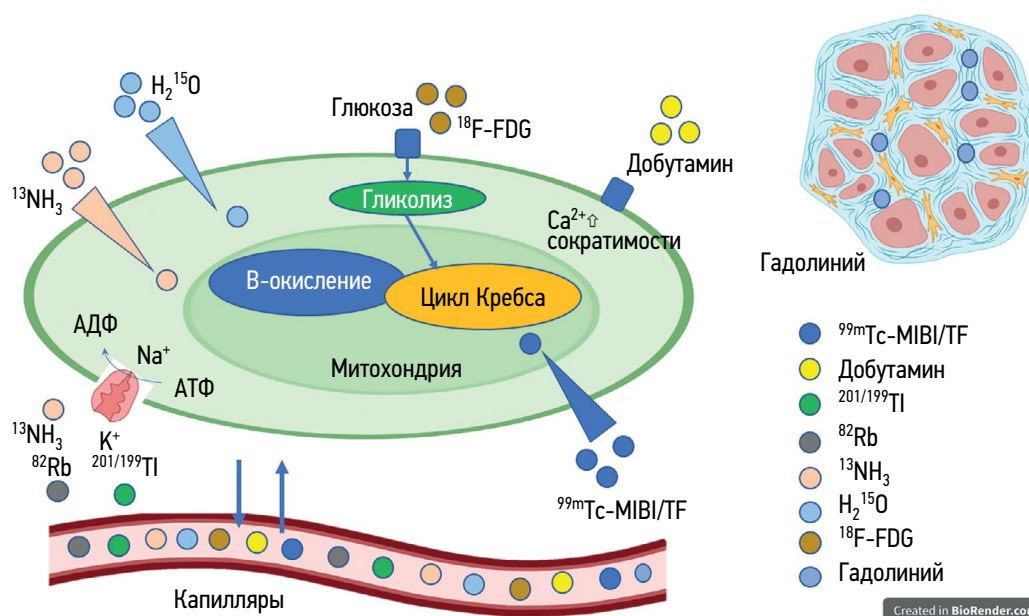


Рис. 1. Схематическое представление механизма накопления в клетке и межклеточном пространстве различных диагностических агентов. $^{201/199}\text{Tl}$ — Таллий-201 или Таллий-199, его аккумуляция определяется целостностью мембраны и нормальной работой Na^+/K^+ помпы; ^{82}Rb — Рубидий-82, его аккумуляция также происходит за счёт Na^+/K^+ помпы; трейсеры на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ –MIBI/TF — липофильные катионы, свободно проникающие через мембрану митохондрии, где удерживаются за счёт трансмембранного потенциала; добутамин стимулирует β_1 и β_2 адренорецепторы, что приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и усилению инотропной функции сердца; ^{18}F -FDG — фтордезоксиглюкоза — накапливается в клетке за счёт работы белка переносчика глюкозы; накопление $^{13}\text{NH}_3$ — аммония — происходит за счёт пассивной диффузии и активного переноса Na^+/K^+ помпы; H_2^{15}O — меченная Кислородом-15 вода — свободно диффундирует в клетку, формируя равновесие между вне- и внутриклеточным пулом; гадолиний является внеклеточным диагностическим агентом, который задерживается в межклеточном пространстве.

изучения и оценки митохондриальной дисфункции (МД) по данным ПСМ, проведение метаанализа клинических исследований в данной области.

МЕТОДЫ ЛИТЕРАТУРНОГО ПОИСКА

Обзор выполняли в соответствии с протоколом PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [6].

Для анализа имеющихся на сегодняшний день данных о МД сердца был проведён системный поиск публикаций в базах банных (Pubmed, Scopus, Google Scholar и eLibrary), используя следующие ключевые слова, их комбинации и англоязычные аналоги: митохондриальная дисфункция, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тетрофосмин, перфузионная сцинтиграфия миокарда, обратное перераспределение, скорость вымывания.

Поиск проводился до середины 2023 года и включал все исследования, опубликованные до этой даты. В дальнейший анализ были включены работы, в которых для оценки МД при различной кардиологической патологии был использован метод ПСМ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TF. Из них были исключены публикации, где МД упоминается в списке литературы; работы, опубликованные на языке отличном от английского и русского; работы, посвящённые оценке вымывания $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

(или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тетрофосмин) при онкологической и прочих патологиях, не связанных с заболеваниями сердца. На основании данных критериев было отобрано 40 статей. Из них 13 — экспериментальные; 24 — оригинальные клинические работы; 2 — клинические случаи; 1 обзор. Метаанализ был выполнен для исследований с дизайном «случай–контроль» в программе Jamovi v. 2.4.2 (The jamovi project, Австралия) с использованием модуля расширения MAJOR v. 1.2.1. При выполнении метаанализа для расчёта средней оценки разницы была использована модель случайных эффектов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI предназначен для неинвазивной визуализации миокардиальной перфузии. В настоящее время данный РФП является наиболее используемым диагностическим агентом для выполнения ПСМ как в России, так и во всём мире [7, 8]. Индикатор проникает в клетку через сарколемму кардиомиоцита путём пассивной диффузии и аккумулируется в отрицательно заряженных митохондриях пропорционально трансмембранному градиенту [9]. В экспериментальном исследовании на культуре сердечных клеток кур при помощи электронной микроскопии и рентгеноспектрального микроанализа

было доказано, что порядка 90% препарата связывается с митохондриями в виде энергетически-зависимого свободного катионного комплекса [10].

Экспериментальное исследование, в котором на клеточную культуру кардиомиоцитов воздействовали различными ингибиторами потенциалов митохондриальных и плазматических мембран, показало, что препарат концентрируется преимущественно в митохондриях и не накапливается в цитоплазме, поскольку митохондриальная мембрана имеет значительно больший электрический потенциал [9]. Дальнейшее удержание индикатора обусловлено мембранным потенциалом, что доказано в эксперименте с искусственным разобщителем дыхательной цепи карбонилцианид-*m*-хлор-фенилгидразоном, в присутствии которого концентрация ^{99m}Tc -MIBI быстро снижается.

В эксперименте Р. Crane и соавт. на субклеточной фракции митохондрий *in vitro* показано, что при увеличении концентрации ионов кальция происходит ускоренное вымывание ^{99m}Tc -MIBI из митохондрий [11]. Таким образом, в рамках модели ишемии, когда происходит перегрузка ионами кальция ишемизированных кардиомиоцитов, вымывание ^{99m}Tc -MIBI является признаком повреждения митохондрий. В работе К. Fukushima и соавт. [12] в рамках модели ишемия–реперфузия на изолированных сердцах крыс было показано, что вымывание ^{99m}Tc -MIBI повышается при средней и ещё более выражено при тяжёлой ишемии.

Таким образом, феномен ускоренного клиренса ^{99m}Tc -MIBI из миокарда связан с нарушением функции митохондрий и наблюдается при повреждении кардиомиоцитов

МЕТОДИКА *IN VIVO* ОЦЕНКИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПО ДАННЫМ ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА

Для *in vivo* выявления МД используют метод ранней и поздней (отсроченной) планарной или томографической записи перфузионного исследования. Ранее исследование записывают в интервале от 30 мин [13] до 1 ч [14] после инъекции РФП, а отсроченное — в течение 3–4 ч [15]. Обычно исследования выполняют в состоянии покоя. Вводимая доза РФП не отличается от таковой при выполнении стандартной ПСМ и составляет 370–470 МБк [16]. Визуальным паттерном МД является дефект накопления индикатора, который возникает (или усиливается) на отсроченном скане при проведении перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда — происходит так называемое обратное перераспределение (*reverse redistribution*, ОП) РФП (рис. 2). Для этого используется общепринятая методика определения размера дефекта перфузии [17].

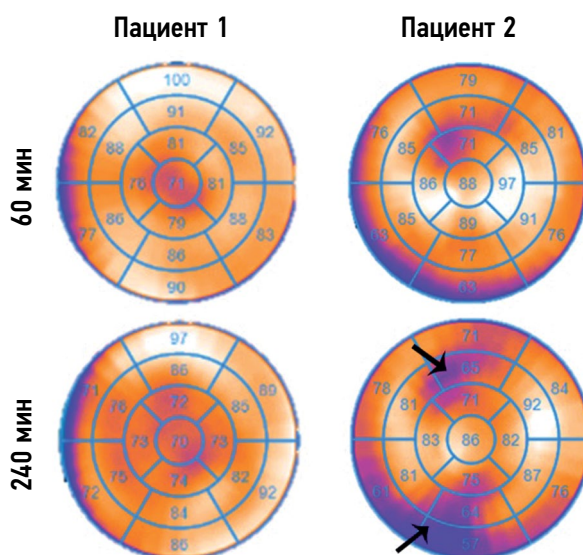


Рис. 2. Пример отсутствия и наличия обратного перераспределения ^{99m}Tc -MIBI. Пациент 1: женщина, 56 лет, ИБС (стенокардия напряжения второго функционального класса) на фоне необструктивного коронарного атеросклероза; ХСН второго функционального класса по шкале New York Heart Association; фракция выброса ЛЖ — 64%; конечный систолический объём — 42 мл; конечный диастолический объём — 117 мл. На отсроченном скане (240 мин) дефектов перфузии не определяется. Пациент 2: мужчина, 58 лет; ИБС (стенокардия напряжения второго функционального класса), стеноз передней нисходящей артерии — 75%, правой коронарной артерии — 70%; ХСН второго функционального класса по шкале New York Heart Association; фракция выброса ЛЖ — 65%; конечный систолический объём — 39 мл; конечный диастолический объём — 112 мл. На отсроченном скане (240 мин) визуализируются дефекты перфузии (отмечены стрелками), которых не было выявлено на раннем (60 мин) исследовании. Изображения получены в Научно-исследовательском институте кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра.

Вторым параметром, на котором строится оценка МД, является отношение сердце–средостение [*heart-to-mediastinum ratio*, НМ], для определения которого используют усреднённый счёт импульсов в зоне интереса (соответственно, сердца и средостения) с планарной сцинтиграммы в передней проекции.

Кроме того, рассчитывают глобальный клиренс или скорость вымывания (СВ) ^{99m}Tc -MIBI как соотношение накопления радиотрейсера в области сердца на ранних и отсроченных планарных сцинтиграммах. В ряде работ используют счёт импульсов в зоне сердца за вычетом счёта импульсов в области средостения [14]. Некоторые исследователи при вычислении СВ также делают поправку на период полураспада ^{99m}Tc (6,04 ч). В единичных исследованиях выполнен анализ СВ ^{99m}Tc -MIBI по регионам ЛЖ [18].

Нормальные значения данных показателей у лиц 50±13 лет составляют:

- СВ — 11±5%;
- ранний НМ — 3,5±0,3;
- отсроченный НМ — 3,1±0,3 [14, 19].

Патологическим паттерном, по аналогии с исследованием с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (¹²³I-MIBG, индикатор состояния симпатической активности сердца), является ускоренное вымывание ^{99m}Tc-MIBI из миокарда.

Основные клинические исследования в области изучения митохондриального повреждения на основе данных ПСМ с ^{99m}Tc-MIBI представлены в табл. 1.

ОЦЕНКА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Острый коронарный синдром

Феномены ОП и ускоренного вымывания ^{99m}Tc-MIBI наблюдаются у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В исследовании Y. Takeishi и соавт. [20] количественно оценивали региональную динамику распределения ^{99m}Tc-MIBI у пациентов с ОКС через 7 дней после успешно выполненной первичной ангиопластики. В зонах симптом-связанной артерии у 68% пациентов наблюдался ускоренный клиренс РФП, у остальных — стабильные дефекты перфузии. При коронароангиографическом исследовании спустя месяц после ОКС в зонах ускоренного клиренса в 100% случаев наблюдалась проходимость симптом-связанной артерии, а патологическая подвижность стенки миокарда была менее выражена, чем у пациентов со стабильными дефектами (−2,6±0,4 и −3,4±0,6 соответственно, $p < 0,01$). Авторы делают вывод, что феномен ускоренного вымывания является маркером пост-ишемического станинга миокарда, а следовательно — позитивным прогностическим признаком восстановления сократительной функции миокарда в течение месяца после реперфузии.

Целью научной группы S. Fujiwara и соавт. [21] было выявление жизнеспособного миокарда у пациентов с ОКС посредством выявления зон ОП и ускоренного регионарного вымывания ^{99m}Tc-MIBI. Авторы исследовали функциональные характеристики сегментов миокарда с ОП ^{99m}Tc-MIBI у 30 пациентов после чрескожного коронарного вмешательства по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ). Результаты ОФЭКТ ПСМ были сопоставлены с данным стресс-эхокардиографии с низкими дозами добутамина: 5–10 мг/(кг×мин). В данной выборке из 250 анализируемых сегментов миокарда 41% относились к бассейну инфаркт-связанной артерии, из которых только 22% продемонстрировали феномен ускоренного вымывания РФП. Значимо чаще ускоренное вымывание наблюдалось в сегментах, относящихся к бассейну инфаркт-связанной артерии. По данных

стресс-эхокардиографии практически все сегменты с ОП (96%) и только 70% без ОП имели нарушение сократимости в состоянии покоя. Инфузия добутамина приводила к улучшению сократимости 83% изначально дисфункциональных сегментов с ОП и 54% сегментов без ОП. Эти находки свидетельствуют о том, что феномен ускоренного клиренса ^{99m}Tc-MIBI ассоциирован с обратимостью функциональных нарушений сократимости миокарда. Ранняя и отсроченная ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-MIBI может быть использована для получения клинически ценной информации о жизнеспособности кардиомиоцитов после ОИМ.

Ускоренный клиренс ^{99m}Tc-MIBI наблюдался также у пациентов с вазоспастической формой стенокардии [22]. В исследовании S. Ono и соавт. 39 пациентам с вазоспастической стенокардией, которая была доказана тестом с эргометрином (эргоновином), выполняли ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-MIBI в покое по протоколу «раннее-отсроченное исследование». В результате в 32 случаях (82%) наблюдалось снижение накопления или только на отсроченном, или на раннем и отсроченном изображениях. Кроме того, из всех эргометрин-индуцированных вазоспастических областей, 23 области (72%) показали снижение накопления на отсроченных изображениях. Скорость вымывания индикатора в области пониженной аккумуляции была значительно выше, чем в нормальной, что, в свою очередь, указывало на снижение способности митохондриальной мембраны удерживать MIBI. По мнению исследователей, это означает, что отсроченное ОФЭКТ-изображение с ^{99m}Tc-MIBI в покое — полезный инструмент при диагностике коронарной вазоспастической стенокардии.

В 2022 году Y. Chen и соавт. [23] представили клинический случай, в котором ускоренный клиренс ^{99m}Tc-MIBI (до 31%) наблюдался в бассейне передней нисходящей артерии, где по данным инвазивной ангиографии был выявлен спазм. Важно отметить, что в отличие от других работ, в данном случае вымывание оценивали при помощи технологии динамической ОФЭКТ (на гамма-камере с детекторами на основе кадмий-цинк-теллурида) на временном интервале от момента инъекции РФП до 7-ой минуты. Резерв миокардиального кровотока в бассейне передней нисходящей артерии был снижен до 1,26.

T. Kato и соавт. [24] на основе обследования 165 пациентов с ОКС, используя анализ total perfusion deficit (TPD), установили ассоциацию ОП ^{99m}Tc-MIBI с показателями сердечно-лёгочного нагрузочного теста. Так, у пациентов с разницей TPD ≥4 анаэробный порог, по данным эргоспирометрии, был значимо снижен, по сравнению с пациентами без феномена ОП. Кроме того, разность между TPD на ранних и отсроченных изображениях и наличие сахарного диабета оказались независимыми предикторами восстановления толерантности к физической нагрузке в периоде наблюдения 3 мес.

Таблица 1. Основные клинические исследования в области изучения митохондриального повреждения по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -MIBI

1	2	3	4	5	6	7	8
Авторы	Основная патология	Число пациентов	Фракция выброса ЛЖ (%)	Время раннего и отсроченного сканирования	Формула для расчёта скорости вымывания	Значение скорости вымывания (%)	Основной вывод
S. Fujiwara и соавт., 2001 [21]	ОКС	30	Острая фаза: Пациенты с ОП — 55 ± 7 Пациенты без ОП — 54 ± 9 Через 1 месяц: Пациенты с ОП — 59 ± 8 Пациенты без ОП — 58 ± 12	Раннее — 60 мин; Отсроченное — 3 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 ^{99m}Tc — да;	Нормальные сегменты — 15; Ишемизированные сегменты без ОП — 18; Ишемизированные сегменты с ОП — 30	ОП свидетельствует об обратимых функциональных нарушениях, связанных с сохранением сократительного резерва в ответ на добутамин. Ранняя и отсроченная визуализация ^{99m}Tc -MIBI позволяет получить полезную информацию об остаточной жизнеспособности дисфункционального миокарда у пациентов с ОИМ
A. Masuda и соавт., 2016 [13]	ОКС	19	$56,5 \pm 9,5$	Раннее — 30 мин; Отсроченное — 3 ч	Оценивалась разница в баллах нарушения перфузии	Нет данных	У пациентов с ОКС сегменты миокарда с ускоренным клиренсом ^{99m}Tc -MIBI демонстрируют снижение окислительного метаболизма. Вымывание ^{99m}Tc -MIBI может быть связано с МД
Y. Chen и соавт., 2022 [23]	ОКС	1	63	Серия из 7 изображений от момента инъекции до 7-й минуты после инъекции	Нет данных	До 31	Серийные изменения СВ ^{99m}Tc -MIBI при динамической ОФЭКТ ПСМ могут быть полезны для оценки МД и тяжести ишемии миокарда при ОКС
T. Kato и соавт., 2022 [24]	ОКС	165	$54,5 \pm 8,6$	Раннее — 60 мин; Отсроченное — 4 ч	Оценивалась разница в TRD	Нет данных	Ускоренное вымывание ^{99m}Tc -MIBI может быть использовано для прогнозирования переносимости физических нагрузок у пациентов с ОКС

Таблица 1. Продолжение

1	2	3	4	5	6	7	8
V. Di и соавт., 2014 [18]	Стабильная ИБС	ИБС — 8; Контроль — 10	—	Раннее — 90 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — нет;	ЗС-ИБС — 21,1±4,6; Контроль — 9,5±4,9; p < 0,001	У пациентов с нарушением функции митохондрий вследствие трёхсосудистого поражения коронарных артерий глобальная и региональная СВ 99mTc-MIBI были стабильно выше, чем у здоровых добровольцев. Глобальная СВ 99mTc-MIBI является чувствительным показателем для стратификации тяжести пациентов с распространённым коронарным атеросклерозом
M.O.M. Othman и соавт., 2021 [15]	Стабильная ИБС	100	Нет данных	Раннее — 60–90 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — да	Пациенты низкого риска — 7,9; Пациенты промежуточного риска — 15,1; Пациенты высокого риска — 19,3	Глобальная СВ 99mTc-MIBI положительно коррелирует со стратификациями риска больших стабильной ИБС. Данный показатель может быть использован в качестве дополнительного параметра для оценки риска
S. Kimita и соавт., 2002 [33]	ХСН неишемического генеза	ХСН — 28; Контроль — 8	ХСН — 43,2±15,7; Контроль — 67,0±11,8	Раннее — 30 мин; Отсроченное — 3 ч	Коррекция на счёт в области средостения — да; Коррекция на T1/2 99mTc — нет	ХСН — 39,6±5,2; Контроль — 31,2±5,5; p < 0,01	СВ 99mTc-MIBI из миокарда рассматривается как новый маркер для диагностики повреждения миокарда у пациентов с ХСН
T. Sugiyama и соавт., 2006 [34]	Дилатационная кардиомиопатия	ДКМП — 17; Контроль — 10	ДКМП — 37,4±11,1; Контроль — 61,3±9,4	Раннее — 60 мин; Отсроченное — 3 ч	Коррекция на счёт в области средостения — да; Коррекция на T1/2 99mTc — нет	ДКМП — 31,2±6,3; Контроль — 25,2±4,7; p < 0,05	Сцинтиграфия с 99mTc-MIBI полезна для оценки тяжести застойной сердечной недостаточности
S. Matsuo и соавт., 2007 [35]	ХСН неишемического генеза	ХСН — 61; Контроль — 7	ХСН — 48±15 Контроль — 73±7	Раннее — 30 мин; Отсроченное — 3 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — да	ХСН — 28,2± 5; Контроль — 22,9±4,1; p < 0,01	СВ 99mTc-MIBI — новый диагностический маркер повреждения миокарда, обеспечивающий прогностическую информацию у пациентов с сердечной недостаточностью

Таблица 1. Продолжение

1	2	3	4	5	6	7	8
М.К. Shigoodi и соавт., 2010 [38]	ДКМП	ДКМП 17; Контроль — 6	ДКМП 28,8±11,3; Контроль 65,5±5,26	Раннее — 30 мин; Отсроченное — 3,5 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — да	ДКМП — 29,13±6,68; Контроль — 14,17±3,31; p=0,001	СВ 99mTc-MIBI коррелирует с функциональными параметрами сердца при ПСМ у пациентов с ДКМП. Сцинтиграфия с 99mTc- MIBI может быть ценным инструментом молекулярной визуализации для диагностики и оценки тяжести повреждения или дисфункции миокарда при ДКМП
Е.В. Мигунова и соавт., 2020 [47]	Пациенты после пересадки сердца (ДКМП)	2	Пациент 1 — 60; Пациент 2 — 61	Раннее — 60 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — да	Пациент 1 — от 23,78 до 57,50; Пациент 2 — <23,0	Коэффициент вымывания может быть предиктором повреждения миокарда, что особенно важно для динамического наблюдения за пациентами после пересадки сердца
D. Hayashi и соавт., 2013 [14]	ДКМП	20	34±9	Раннее — 60 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — да; Коррекция на T1/2 99mTc — да	24,4±8,4	У больных ДКМП ускоренное вымывание 99mTc-MIBI может быть использовано для прогнозирования МД и нарушения сократительного резерва миокарда при стресс-тесте с добутамином
M. Yamanaoka и соавт., 2021 [36]	ХСН неишемического генеза	25	49,4±15,5	Раннее — 45 мин; Отсроченное — 4 ч	Визуальный анализ сегментов на ранних и отсроченных сканах (СВ количественно не считали)	Нет данных	При ХСН неишемического генеза МД на ранней стадии проявляется вымыванием 99mTc-MIBI; фиброзные изменения в миокарде выявляются на более поздних стадиях при помощи МРТ с сердца с отсроченным контрастированием
M. Sun и соавт., 2008 [41]	ГКМП	ГКМП — 15; Контроль — 12	ГКМП — 54,47±10,14; Контроль — 60,17±4,0	Раннее — 10 мин; Второе раннее — 90 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — нет	ГКМП — 42,66±3,30; Контроль — 31,27±4,04; p < 0,01	СВ 99mTc-MIBI в группе ГКМП значимо выше, чем в группе контроля. СВ 99mTc-MIBI коррелирует с толщиной гипертрофированной стенки ЛЖ

Таблица 1. Окончание

1	2	3	4	5	6	7	8
S. Isobe и соавт., 2010 [42]	ГКМП	24	74,5±5,6	Ранее — 40 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — да; Коррекция на T1/2 99mTc — да	23,8±4,8	Ускоренное вымывание 99mTc-МВВ отражает ухудшение свойств миокарда при ГКМП. СВ 99mTc-МВВ может служить полезным показателем для раннего выявления повреждения миокарда у больных ГКМП При митохондриальной кардиомиопатии сочетание повышенного накопления 123I-ВМРР со сниженным накоплением и ускоренным вымыванием 99mTc-МВВ может быть полезным инструментом для оценки тяжести МД и может использоваться для дифференциации митохондриальной кардиомиопатии от других заболеваний сердца
M. Ikawa и соавт., 2006 [19]	Первичная мутация митохондриальной ДНК	5	44,4±10,9	Ранее — 60 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — нет	21,2±6,18	
M. Sarai и соавт., 2013 [43]	Саркоидоз сердца	11	До начала терапии — 57±19; После терапии — 58±21 (NS)	Ранее — 60 мин; Отсроченное — 4 ч	Коррекция на счёт в области средостения — нет; Коррекция на T1/2 99mTc — нет	До начала терапии — 25±5; После терапии — 17±5; p < 0,0001	Показатель вымывания 99mTc-МВВ может быть использован для оценки функционального состояния сердца при саркоидозе на фоне стероидной терапии. Количественная оценка вымывания 99mTc-МВВ информативнее по сравнению с полуколичественной (в баллах) для оценки активности заболевания при лёгком повреждении миокарда на фоне стероидной терапии

Примечание. NS — not significant; TPD — total perfusion deficit; ОП — обратное перераспределение; ЗС-ИБС — трёхсосудистое поражение коронарных артерий; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ИБС — ишемическая болезнь сердца; МД — митохондриальная дисфункция; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОКС — острый коронарный синдром; ПСМ — перфузионная скintiграфия миокарда; T1/2 — период полураспада; ХСН — хроническая сердечная недостаточность

В оригинальном исследовании А. Masuda и соавт. было выполнено сравнение ускоренного клиренса ^{99m}Tc -MIBI с показателями эхокардиографии и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{11}C -ацетатом у 19 пациентов с ОКС (нестабильная стенокардия, ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST). Необходимо отметить, что ПЭТ с ^{11}C -ацетатом позволяет неинвазивно оценить окислительный метаболизм миокарда [25] и миокардиальный кровоток [26, 27]. Клиренс ^{11}C -ацетата связан с активностью цикла Кребса в митохондриях, в которых ацетат превращается в ацетил-КоА и метаболизируется под действием ацетил-КоА-синтетазы-2 [28]. Таким образом, окислительный метаболизм, оцененный с помощью ПЭТ с ^{11}C -ацетатом, может быть связан с функцией митохондрий. Исследователи установили, что сегменты с ускоренным клиренсом ^{99m}Tc -MIBI были связаны с нарушением окислительного метаболизма в миокарде и характеризовались ухудшением региональной сократимости. Авторы делают вывод, что ускоренный клиренс ^{99m}Tc -MIBI ассоциирован с МД и может выступать в качестве предиктора восстановления сократимости миокарда у пациентов с ОКС.

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Идентификация пациентов со стабильной ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий методом ПСМ подставляет собой определённые сложности в связи с наличием феномена «сбалансированной ишемии», предполагающего недооценку тяжести снижения миокардиальной перфузии при визуальном анализе сцинтиграфии [29, 30]. Решением данной проблемы может быть количественная оценка кровотока [31], определение транзитной ишемической дилатации и/или станнинга или оценка СВ ^{99m}Tc -MIBI.

В. Du и соавт. изучили СВ ^{99m}Tc -MIBI у здоровых лиц и пациентов с трёхсосудистой ИБС, а также оценили взаимосвязь со шкалой Clinician-Administered Dissociative States Scale, основанной на данных инвазивной коронароангиографии, с целью оценки потенциальной возможности использования этого показателя для стратификации степени тяжести ИБС [18]. В результате, у пациентов с трёхсосудистой ИБС СВ ^{99m}Tc -MIBI была достоверно выше, чем в группе контроля ($21,1 \pm 4,6\%$ и $9,5 \pm 4,9\%$ соответственно, $p < 0,001$), а также была выявлена положительная корреляция между СВ РФП и индексом тяжести обструктивного поражения коронарных артерий ($r^2=0,73$, $p=0,006$). Кроме того, в данном исследовании представлены результаты регионарного вымывания ^{99m}Tc -MIBI по сосудистым территориям. Таким образом, авторы предложили включить отсроченное сканирование в рутинный протокол перфузионной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -MIBI в покое и использовать показатель СВ как дополнительный признак сбалансированной ишемии при трёхсосудистой ИБС, когда подозрительно нормальная перфузия не соответствует клинической картине.

Группой исследователей (М.О.М. Othman и соавт. [15]) показано, что глобальная СВ ^{99m}Tc -MIBI положительно коррелировала с уровнем риска сердечно-сосудистых событий по данным Фрамингемской шкалы и тредмил-индекса Дюка ($r=0,4$ и $r=0,6$ соответственно), а также с уровнем риска по данным анализа ПСМ ($r=0,7$). При этом показатель СВ был отрицательно взаимосвязан с фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,4$). Авторы резюмируют, что глобальная СВ ^{99m}Tc -MIBI может быть рассмотрена как дополнительный показатель для стратификации высокого (годовая смертность $>3\%$) и низкого (годовая смертность $<1\%$) риска [32] пациентов со стабильной ИБС.

Хроническая сердечная недостаточность неишемической природы

Большинство работ по оценке МД методом ПСМ выполнены у больных с ХСН неишемического генеза. В этих работах оценку ОП ^{99m}Tc -MIBI выполняли в изолированных группах больных с дилатационной и гипертрофической формами кардиомиопатий, а также в смешанных группах пациентов с гипертрофической, гипертензивной, клапанной, токсической кардиомиопатией, саркоидозом сердца, болезнью такоцубо.

Одна из первых работ по использованию СВ ^{99m}Tc -MIBI как маркера повреждения миокарда при ХСН была выполнена S. Kumita и соавт. [33]. У 25 пациентов с неишемической кардиомиопатией, по сравнению с пациентами группы контроля, отмечалась:

- достоверно большая СВ ^{99m}Tc -MIBI ($39,6 \pm 5,2\%$ и $31,2 \pm 5,5\%$, $p < 0,01$);
- значимая обратная корреляция СВ с фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,61$) и пиковой скоростью изгнания ($r=-0,47$);
- положительная корреляция с конечно-систолическим ($r=0,45$) и диастолическим ($r=0,48$) объёмами ЛЖ.

Авторы заключают, что данная методика позволяет оценивать повреждение и сократительную дисфункцию ЛЖ.

T. Sugiura и соавт. [34] исследовали ассоциации СВ ^{99m}Tc -MIBI с уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP) и показателями сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -MIBG у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Было показано, что СВ ^{99m}Tc -MIBI была достоверно выше у больных ДКМП, по сравнению с контролем. В группе ДКМП СВ достоверно коррелировала с:

- концентрацией BNP ($r=0,72$, $p < 0,0001$) — положительно;
- индексированными значениями конечного диастолического ($r=0,556$, $p < 0,01$) и систолического ($r=0,567$; $p < 0,01$) объёма — положительно;
- фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,545$, $p < 0,01$) — отрицательно.

Более того, в данной работе была выявлена корреляция ($r=0,603$, $p < 0,01$) между СВ ^{99m}Tc -MIBI и ^{123}I -MIBG.

Принимая во внимание тот факт, что СВ 99mTc-MIBI коррелирует с признанными прогностическими критериями течения ХСН (уровнем BNP и показателями сцинтиграфии сердца с ^{123}I -MIBG), авторы предполагают, что показатели вымывания 99mTc-MIBI также могут быть использованы для прогноза и стратификации риска пациентов с ХСН. Это особенно значимо в связи с тем, что 99mTc-MIBI — гораздо более дешёвый, доступный и широко распространённый РФП по сравнению с ^{123}I -MIBG, требующим циклотронного производства радиоактивного йода.

В работе S. Matsuo и соавт. был обследован 61 пациент и было выявлено увеличение СВ 99mTc-MIBI в группе неишемической кардиомиопатии по сравнению с контролем, при этом различий в индексе сердце–средостение выявлено не было [35]. Также была отмечена корреляция между СВ 99mTc-MIBI и:

- уровнем BNP ($r=0,31$);
- конечно-систолическим ($r=0,39$) и диастолическим ($r=0,49$) объёмами;
- фракцией выброса ЛЖ ($r=0,52$);
- пиковой скоростью наполнения ЛЖ ($r=0,44$).

По данным анализа Каплана–Мейера, СВ $>28\%$ прогнозировала прогрессию ХСН.

В исследовании M. Yamanaка и соавт. 2021 г. [36] у пациентов с клиническими признаками неишемической кардиомиопатии выполняли ПСМ с 99mTc-MIBI по протоколу раннего (45 мин) и отсроченного (4 ч) сканирования в покое, а также магнитно-резонансную томографию сердца с контрастированием. Сегменты миокарда, в которых при раннем сканировании наблюдалось нормальное накопление РФП, а при отсроченном исследовании выявлялись дефекты перфузии, достоверно чаще были ассоциированы с феноменом отсроченного контрастирования на магнитно-резонансной томографии. Это свидетельствует о том, что в зонах даже минимальных фиброзных изменений, характерных для ранних стадий кардиомиопатии, имеет место нарушение митохондриальной функции. Поскольку проведение отсроченного сканирования при сцинтиграфии является простым и необременительным и не требует дополнительного введения РФП, данную методику авторы рекомендуют для ранней диагностики повреждения миокарда при кардиомиопатиях.

В исследовании K. Takehana и соавт. [37] были включены пациенты ($n=20$) с ДКМП (конечно-систолический объём ЛЖ 177 ± 78 мл, фракция выброса ЛЖ $28,2\pm 12,4\%$). По результатам ПСМ по протоколу раннего (через 1 ч) и отсроченного (через 3 ч) сканирования было выделено три подгруппы сегментов миокарда: с ускоренным, нормальным и замедленным вымыванием. В группе с ускоренным вымыванием систолическое утолщение и систолическое движение стенки ЛЖ было достоверно снижено по сравнению с двумя другими группами, между которыми, в свою очередь, достоверных различий не наблюдалось. Фракция выброса ЛЖ имела сильные отрицательные корреляционные связи с количеством

сегментов с ускоренным вымыванием ($r=-0,65$, $p < 0,01$) и глобальной СВ 99mTc-MIBI. Поскольку СВ 99mTc-MIBI связана с дисфункцией мембран митохондрий, ускоренный клиренс РФП может указывать на важную роль МД в патофизиологии ДКМП.

Похожие результаты опубликованы научной группой M.K. Shiroodi и соавт. [38], которая изучала взаимосвязи между СВ РФП, функциональным классом ХСН по системе New York Heart Association и функциональными параметрами ЛЖ по данным синхронизированной с эхокардиограммой перфузионной ОФЭКТ миокарда. Показана достоверная ($p < 0,05$) корреляция СВ 99mTc-MIBI с:

- конечно-диастолическим ($r^2=0,216$) и конечно-систолическим ($r^2=0,23$) объёмами — положительная;
- кинезом стенки ЛЖ ($r^2=0,54$) — положительная;
- фракцией выброса ЛЖ ($r^2=0,679$) — отрицательная.

СВ 99mTc-MIBI достоверно росла по мере увеличения функционального класса ХСН, что позволило авторам сделать вывод о важности данного инструмента в оценке степени повреждения миокарда, особенно у пациентов с идиопатической ДКМП.

Интересное, с точки зрения используемых методик, исследование было выполнено D. Hayashi и соавт. [14]. Двадцати пациентам с ДКМП была выполнена оценка СВ 99mTc-MIBI, стресс-эхокардиография с добутамином и эндомиокардиальная биопсия с количественным анализом экспрессии митохондриальной РНК (мРНК) и анализом микроструктуры митохондрий посредством электронной микроскопии. У пациентов с ДКМП была отмечена достоверная корреляция СВ 99mTc-MIBI с изменениями скорости увеличения давления в ЛЖ на фоне увеличивающихся доз добутамина и выраженностью повреждений митохондрий, в соответствии с тяжестью дегенерации крист ($r=0,88$; $p=0,048$) и наличием гликогенположительных зон ($r=0,90$; $p=0,044$) по данным электронной микроскопии. Пациенты с ускоренным вымыванием 99mTc-MIBI ($>24,3\%$) отличались более высокими значениями скорости увеличения давления в ЛЖ по сравнению с теми, у кого данный показатель был меньше указанного порогового значения. Количество мРНК митохондриальных ферментов, связанных с переносом электронов, было более значительно снижено в подгруппе пациентов с ускоренным клиренсом 99mTc-MIBI. Данное исследование впервые продемонстрировало связь между ускоренным клиренсом 99mTc-MIBI и снижением экспрессии мРНК и нарушением микроструктуры митохондрий у пациентов с ДКМП.

Гипертрофическая кардиомиопатия

Особенности СВ 99mTc-MIBI изучались у пациентов у гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) [39–42]. В условиях данной патологии повреждение митохондрий кардиомиоцитов является первичным и обусловлено генетическими факторами.

В работе M. Sun и соавт. [41] было обследовано 15 пациентов с ГКМП и показано, что СВ 99mTc-MIBI в этой

группе статистически значимо выше, чем в группе контроля. Также в группе ГКМП авторы выявили зависимость между СВ и максимальной толщиной стенки ЛЖ. Ускоренное вымывание $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в группе ГКМП может быть обусловлено мутациями ДНК митохондрий.

S. Isobe и соавт. [42] выделили две подгруппы пациентов с ГКМП: с ускоренным ($\geq 22,5\%$) и «нормальным» ($< 22,5\%$) клиренсом $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. Пациентам также выполняли прямое измерение давления в обоих желудочках и эхокардиографию в сочетании со электро-стимуляцией предсердий. Была обнаружена значимая положительная корреляция между СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ с пиковым и базальным давлением в ЛЖ ($r=0,63$, $p < 0,005$; $r=0,67$, $p < 0,0005$ соответственно), а также уровнем BNP ($r=0,57$, $p < 0,005$). Отрицательная ассоциативная связь наблюдалась между СВ и скоростью увеличения давления в ЛЖ ($r=-0,63$, $p < 0,005$). В группе с ускоренным вымыванием $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, по сравнению с пациентами без таковой, значения толщины стенки ЛЖ и отношения скорости трансмитрального потока к скорости движения кольца митрального клапана были значимо выше. Данное исследование впервые демонстрирует взаимосвязь между стресс-индуцированными изменениями центральной гемодинамики и показателями клиренса $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у пациентов с ГКМП. Авторы акцентируют внимание на возможности применения данного метода для неинвазивной оценки тяжести нарушений гемодинамики и прогноза в рассматриваемой категории больных.

Саркоидоз сердца

Научной группой M. Sarai и соавт. продемонстрировано, что СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ возможно использовать для функциональной оценки сердца при кардиальном саркоидозе на фоне стероидной терапии [43]. В частности, количественная (т.е. основанная на разности счёта на ранних и отсроченных сканах) оценка СВ $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ была лучше, чем визуальная оценка регионального вымывания в аспекте прогнозирования восстановления диастолической функции ЛЖ при саркоидозе. Так, при визуальном анализе как до, так и после 6-месячной терапии, не было выявлено достоверных различий в размере дефекта перфузии, тогда как при количественном анализе имело место достоверное снижение СВ РФП после лечения ($25 \pm 5\%$ против $17 \pm 5\%$ соответственно, $p < 0,0001$). Авторами была показана ассоциация между динамикой СВ и восстановлением диастолической функции ЛЖ при длительной терапии стероидами.

В исследовании M. Suzuki и соавт. 2022 г. [44] описана более выраженная динамика размеров дефектов перфузии на отсроченных сканах $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ при саркоидозе, по сравнению с пациентами без такового ($3,0$ [от $-1,0$ до $5,0$] против $0,0$ [от $-0,5$ до $1,0$], $p=0,010$). Кроме того, у пациентов с саркоидозом была выявлена более выраженная динамика снижения накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы по данным ранней и отсроченной ПЭТ, чем у пациентов

без саркоидоза. Эти исследования свидетельствуют о снижении способности миокарда удерживать индикатор вследствие метаболических нарушений.

Системные митохондриальные заболевания

Существуют единичные сообщения об ускоренном вымывании $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ у пациентов с митохондриальной энцефаломиопатией с одновременным повышением накопления ^{123}I -фенил-метил-пентадекановой кислоты (^{123}I -BMIPP, аналог свободных жирных кислот), что свидетельствует о дисбалансе в энергетическом состоянии кардиомиоцитов [45], в том числе при генетических поломках в ДНК митохондрий [46].

В работе M. Ikawa и соавт. [19] для оценки повреждения дыхательной цепи митохондрии у пациентов с первичной мутацией митохондриальной ДНК была выполнена скintiграфия сердца с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ и ^{123}I -BMIPP. Авторы приводят результаты обследования 5 пациентов. При выраженном вовлечении сердечной мышцы в патологический процесс отмечалось значимое снижение накопления и ускорение вымывания $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в сочетании с повышением накопления ^{123}I -BMIPP (перфузионно-метаболическое несоответствие). Авторы объясняют первый феномен нарушением трансмембранного потенциала митохондрий, а второй — увеличением пула триглицеридов в крови. Таким образом, выявление перфузионно-метаболического несоответствия может быть использовано для оценки тяжести нарушения дыхательной цепи митохондрий. Важным аспектом данной работы было то, что в отличие от гипертрофической и застойной сердечной недостаточности было выявлено усиление аккумуляции ^{123}I -BMIPP в миокарде, что может быть использовано для дифференциальной диагностики первичной мутации митохондриальной ДНК с другими формами кардиомиопатий.

Пересадка сердца

В работе E.V. Мигуновой и соавт. [47] показано, что у пациентов с пересаженным сердцем ускоренное вымывание индикатора ассоциировано с гистохимическими признаками острого отторжения лёгкой степени, такими как очаговые периваскулярные и интерстициальные инфильтраты мононуклеарными клетками. Авторы делают вывод, что определение коэффициента вымывания РФП позволяет выявить сегменты с нарушенной митохондриальной функцией, что может помочь клиницистам в дифференциальной диагностике криза отторжения с болезнью коронарных артерий пересаженного сердца.

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА

При выполнении метаанализа тестировалась гипотеза, что значения СВ в группе патологии статистически значимо выше, по сравнению с контролем. Для выполнения

метаанализа были отобраны 6 исследований с дизайном типа «случай–контроль» [18, 33, 34, 38, 41, 46]. Результаты представлены на рис. 3.

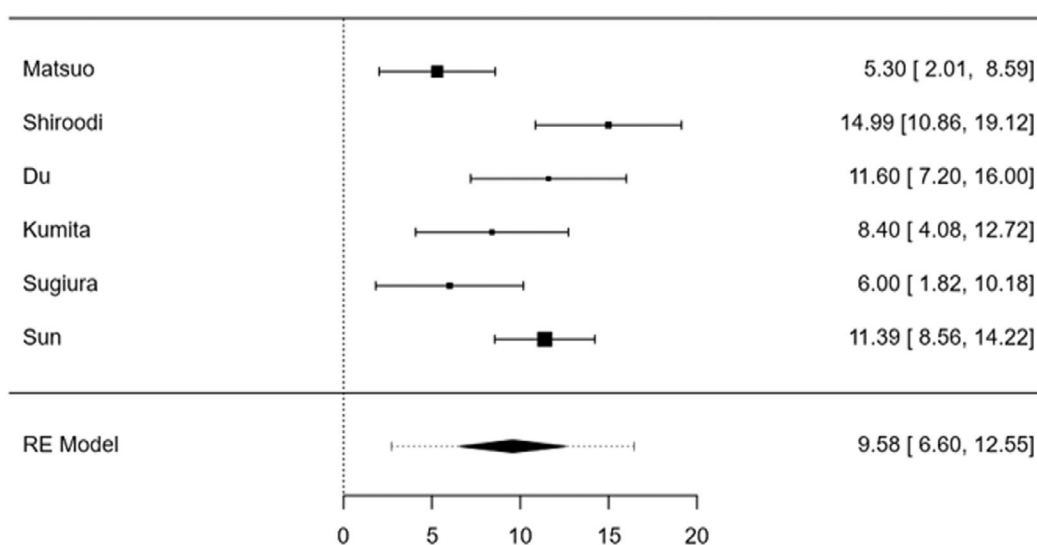
ПЕРСПЕКТИВЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА

Метод оценки клиренса ^{99m}Tc -MIBI может быть использован в других, не упомянутых в данном обзоре, сферах кардиологии. В частности, представляется перспективным оценка МД у пациентов с ХСН с сохранённой (СНсФВ) и сниженной фракцией выброса ЛЖ, а также для оценки кардиотоксичности при использовании препаратов на основе доксорубина.

В экспериментальном исследовании на изолированных сердцах крыс показано, что введение в перфузионную смесь доксорубина приводит к снижению накопления ^{99m}Tc -MIBI, причём увеличение концентрации доксорубина вызывало дозозависимое прогрессирующее снижение захвата РФП. Более того, через 5 мин инфузии доксорубина способность

миокарда фиксировать ^{99m}Tc -MIBI была нарушена настолько, что не удерживалась не только инъецированная доза, но вымывался до исходного уровня ранее попавший в сердце индикатор [48]. В продолжение эксперимента проводились исследования *in vivo* спустя 14 дней после внутривенной инъекции доксорубина крысам. Было показано, что при увеличении дозы доксорубина наблюдается достоверное снижение накопления ^{99m}Tc -MIBI (от $2,3 \pm 0,3\%$ до $0,9 \pm 0,2\%$ введённой дозы/г при дозе доксорубина 10 мг/кг, $p < 0,05$). Введение доксорубина в дозе 10 мг/кг вызывало трехкратное увеличение количества визуально повреждённых митохондрий в поле зрения.

Число больных с СНсФВ в РФ достигло 53% в популяции больных с ХСН, а в Европе и США на их долю приходится 51–63%. Фенотипическое многообразие СНсФВ связано с влиянием ряда факторов риска, которые инициируют активацию одного или нескольких патофизиологических механизмов, в том числе МД. Выделение среди пациентов с СНсФВ когорты с ускоренным клиренсом ^{99m}Tc -MIBI может способствовать лучшей стратификации



Random-Effects Model (k=6)

	Estimate	se	Z	p	CI Lower Bound	CI Upper Bound
Intercept	9,58	1,52	6,31	<0,001	6,600	12,554

Note. Tau² Estimator: Restricted Maximum-Likelihood

Heterogeneity Statistics

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
3,158	9,9697 (SE=8,7429)	73,13%	3.721	.	5,000	18,575	0,002

Рис. 3. Результаты метаанализа (k=6 исследований). Средние различия варьировали от 5,3000 до 14,9900; большинство оценок были положительными (100%). Средняя оценка разницы на основе модели случайных эффектов составила 9,5771 (95% доверительный интервал: 6,6001–12,5540); средний результат значимо отличался от нуля (z=6,3053; $p < 0,0001$).

риска этих больных [49]. Кроме того, рассматриваемая методика может применяться для оценки влияния перспективных препаратов фармакотерапии ХСН, а также прогнозирования эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии и использования кардиовертеров-дефибрилляторов.

Несмотря на представленную в обзоре доказательную фундаментальную и клиническую базу, необходимо отметить, что исследований СВ 99mTc-MIBI довольно мало. В анализируемой литературе не было найдено ни одного систематического обзора или метаанализа. Кроме того, отсутствуют рандомизированные исследования, в которых клиренс 99mTc-MIBI был бы использован для определения тактики лечения. Вероятно, это может быть связано с факторами, влияющими на показатели вымывания: возраст пациентов, пол, основная патология. Как протокол сбора данных, так и подходы к определению СВ 99mTc-MIBI не стандартизированы. Пограничное значение нормального и патологического клиренса данного РФП не определены. В первую очередь это относится к значениям клиренса в норме (табл. 1), которые демонстрируют высокую вариабельность. Имеются различия в формулах вычисления СВ: в ряде работ используется коррекция на период полураспада 99mTc и/или учёт сцинтилляционного счёта в области средостения, в других — нет. Большинство исследований выполнены на небольших выборках пациентов. Только в одной работе имеется корреляция радиологических находок, характеризующих МД, с микроскопией данных органелл [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обратное перераспределение 99mTc-MIBI и его ускоренный клиренс представляют собой универсальный неспецифический сцинтиграфический паттерн повреждения миокарда, в основе которого лежит МД. Анализ литературы свидетельствует о том, что наибольшая доказательная база клинического использования данного метода имеет место при ХСН неишемического генеза.

В исследованиях *in vivo* показана взаимосвязь ускоренного клиренса 99mTc-MIBI с:

- данными микроскопии митохондрий и гистологического исследования миокарда;
- сократимостью и гемодинамикой ЛЖ;
- уровнем натрийуретических пептидов;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vaduganathan M., Mensah G.A., Turco J.V., et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk // *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. Vol. 80, N 25. P. 2361–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005
2. Murray A.J., Edwards L.M., Clarke K. Mitochondria and heart failure // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2007. Vol. 10, N 6. P. 704–711. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f0ecbe.

- толерантностью к физическим нагрузкам;
- тяжестью коронарного атеросклероза;
- окислительным метаболизмом миокарда;
- уровнем риска сердечно-сосудистых событий.

Корреляция с показателями сцинтиграфии сердца с ¹²³I-MIBG особенно значима в связи с тем, что 99mTc-MIBI является гораздо более дешёвым, доступным и широко распространённым РФП по сравнению с ¹²³I-MIBG, требующим циклотронного производства йода-123. СВ 99mTc-MIBI из сердца может быть эффективной методикой для *in vivo* оценки и мониторинга митохондриального повреждения в клинической медицине. Необходимы дальнейшие исследования для верификации метода в качестве неинвазивной оценки функции митохондрий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: М.О. Гуля — подбор и анализ литературных данных, написание текста статьи, подготовка таблицы и иллюстраций; К.В. Завадовский — концепция и дизайн статьи, написание текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. M.O. Gulya — selection and analysis of publications, writing the manuscript, preparing tables and illustrations; K.V. Zavadovsky — concept and design of the article, writing the text of the manuscript.

Erratum in: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011. Vol. 14, N 1. P. 111.

3. Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. Energy metabolism in heart failure // *The Journal of Physiology*. 2004. Vol. 555, N 1. P. 1–13. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055095

4. Dedkova E.N., Blatter L.A. Measuring mitochondrial function in intact cardiac myocytes // *Journal of Molecular*

- and Cellular Cardiology. 2012. Vol. 52, N 1. P. 48–61. doi: 10.1016/j.jmcc.2011.08.030
5. Schuster A., Morton G., Chiribiri A., et al. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 59, N 4. P. 359–370. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.076
6. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration // *BMJ*. 2009. Vol. 339, N 1. P. b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700
7. Boschi A., Uccelli L., Marvelli L., et al. Technetium-99m Radiopharmaceuticals for Ideal Myocardial Perfusion Imaging: Lost and Found Opportunities // *Molecules*. 2022. Vol. 27, N 4. P. 1188. doi: 10.3390/molecules27041188
8. Завадовский К.В., Веснина Ж.В., Анашбаев Ж.Ж., и др. Современное состояние ядерной кардиологии в Российской Федерации // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 12. С. 105–114. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5134
9. Piwnica-Worms D., Kronauge J.F., Chiu M.L. Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and accumulation in cultured chick myocardial cells // *Journal of nuclear medicine*. 1991. Vol. 32, N 10. P. 1992–1999.
10. Backus M., Piwnica-Worms D., Hockett D., et al. Microprobe analysis of Tc-MIBI in heart cells: calculation of mitochondrial membrane potential // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1993. Vol. 265, N 1. P. C178–C187. doi: 10.1152/ajpcell.1993.265.1.C178
11. Crane P., Laliberté R., Heminway S., et al. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention // *European Journal of Nuclear Medicine*. 1993. Vol. 20, N 1. P. 20–25. doi: 10.1007/BF02261241
12. Fukushima K., Momose M., Kondo C., et al. Myocardial kinetics of (201)Thallium, (99m)Tc-tetrofosmin, and (99m)Tc-sestamibi in an acute ischemia-reperfusion model using isolated rat heart // *Annals of Nuclear Medicine*. 2007. Vol. 21, N 5. P. 267–273. doi: 10.1007/s12149-007-0019-x
13. Masuda A., Yoshinaga K., Naya M., et al. Accelerated (99m)Tc-sestamibi clearance associated with mitochondrial dysfunction and regional left ventricular dysfunction in reperfused myocardium in patients with acute coronary syndrome. *EJNMMI Research*. 2016. Vol. 6, N 1. P. 41. doi: 10.1186/s13550-016-0196-5
14. Hayashi D., Ohshima S., Isobe S., et al. Increased (99m)Tc-sestamibi washout reflects impaired myocardial contractile and relaxation reserve during dobutamine stress due to mitochondrial dysfunction in dilated cardiomyopathy patients // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 61, N 19. P. 2007–2017. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.074
15. Othman M.O.M., Moustafa H.M., El-Ghany M.M.A., et al. The value of myocardial MIBI washout rate in risk stratification of coronary artery disease. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021. Vol. 52, N 1. doi: 10.1186/s43055-020-00382-0
16. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J., et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016. Vol. 23, N 3. P. 606–639. doi: 10.1007/s12350-015-0387-x. Erratum in: *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016. Vol. 23, N 3. P. 640–642.
17. Dorbala S., Ananthasubramaniam K., Armstrong I.S., et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018. Vol. 25, N 5. P. 1784–1846. doi: 10.1007/s12350-018-1283-y
18. Du B., Li N., Li X., et al. Myocardial washout rate of resting 99mTc-Sestamibi (MIBI) uptake to differentiate between normal perfusion and severe three-vessel coronary artery disease documented with invasive coronary angiography // *Annals of Nuclear Medicine*. 2014. Vol. 28, N 3. P. 285–292. doi: 10.1007/s12149-013-0803-8
19. Ikawa M., Kawai Y., Arakawa K., et al. Evaluation of respiratory chain failure in mitochondrial cardiomyopathy by assessments of 99mTc-MIBI washout and 123I-BMIPP/99mTc-MIBI mismatch // *Mitochondrion*. 2007. Vol. 7, N 1-2. P. 164–170. doi: 10.1016/j.mito.2006.11.008
20. Takeishi Y., Sukekawa H., Fujiwara S., et al. Reverse redistribution of technetium-99m-sestamibi following direct PTCA in acute myocardial infarction // *Journal of nuclear medicine*. 1996. Vol. 37, N 8. P. 1289–1294.
21. Fujiwara S., Takeishi Y., Hirono O., et al. Reverse redistribution of 99m Tc-sestamibi after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction: relationship with wall motion and functional response to dobutamine stimulation // *Nuclear Medicine Communications*. 2001. Vol. 22, N 11. P. 1223–1230. doi: 10.1097/00006231-200111000-00009
22. Ono S., Yamaguchi H., Takayama S., et al. [Rest delayed images on 99mTc-MIBI myocardial SPECT as a noninvasive screen for the diagnosis of vasospastic angina pectoris] // *Kaku Igaku*. 2002. Vol. 39, N 2. P. 117–124. (In Japanese).
23. Chen Y., Pang Z.K., Wang J., et al. Serial Changes of 99mTc-Sestamibi Washout Due to Coronary Spasm Captured by Dynamic Myocardial Perfusion Imaging With Cardiac Dedicated CZT-SPECT: a Case Report // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2022. Vol. 15, N 3. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013687
24. Kato T., Noda T., Tanaka S., et al. Impact of accelerated washout of Technetium-99m-sestamibi on exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome: single-center experience // *Heart and Vessels*. 2022. Vol. 37, N 9. P. 1506–1515. doi: 10.1007/s00380-022-02058-3
25. Bengel F.M., Permanetter B., Ungerer M., et al. Non-invasive estimation of myocardial efficiency using positron emission tomography and carbon-11 acetate—comparison between the normal and failing human heart // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000. Vol. 27, N 3. P. 319–326. doi: 10.1007/s002590050040
26. Hoff J., Burchert W., Börner A.R., et al. [1-(11C)Acetate as a quantitative perfusion tracer in myocardial PET // *Journal of nuclear medicine*. 2001. Vol. 42, N 8. P. 1174–1182.
27. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N., et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022. Vol. 29, N 6. P. 3137–3151. doi: 10.1007/s12350-021-02620-y
28. Wu I.C., Ohsawa I., Fuku N., et al. Metabolic analysis of 13C-labeled pyruvate for noninvasive assessment of mitochondrial function // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010. Vol. 1201, N 1. P. 111–120. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05636.x
29. Завадовский К.В., Мишкина А.И., Мочула А.В., и др. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной скинтиграфии миокарда // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2017. Т. 7, № 2. С. 56–64. doi: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64

- 30.** Завадовский К.В., Мочула А.В., Врублевский А.В., и др. Роль нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с определением резерва миокардиального кровотока в оценке значимости стенозов коронарных артерий // *Российский кардиологический журнал*. 2019. Т. 24, № 12. С. 40–46. doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-40-46
- 31.** Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Maltseva A.N., et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022. Vol. 29, N 3. P. 1051–1063. doi: 10.1007/s12350-020-02395-8
- 32.** Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, N 3. P. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, N 44. P. 4242.
- 33.** Kumita S., Seino Y., Cho K., et al. Assessment of myocardial washout of Tc-99m-sestamibi in patients with chronic heart failure: comparison with normal control // *Annals of Nuclear Medicine*. 2002. Vol. 16, N 4. P. 237–242. doi: 10.1007/BF03000101
- 34.** Sugiura T., Takase H., Toriyama T., et al. Usefulness of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy for evaluating congestive heart failure // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006. Vol. 13, N 1. P. 64–68. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.10.003
- 35.** Matsuo S., Nakae I., Tsutamoto T., et al. A novel clinical indicator using Tc-99m sestamibi for evaluating cardiac mitochondrial function in patients with cardiomyopathies // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007. Vol. 14, N 2. P. 215–220. doi: 10.1016/j.nuclcard.2006.10.022
- 36.** Yamanaka M., Takao S., Otsuka H., et al. The Utility of a Combination of 99mTc-MIBI Washout Imaging and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cardiomyopathy // *Annals of Nuclear Cardiology*. 2021. Vol. 7, N 1. P. 8–16. doi: 10.17996/anc.21-00124
- 37.** Takehana K., Maeba H., Ueyama T., et al. Direct correlation between regional systolic function and regional washout rate of ^{99m}Tc-sestamibi in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Nuclear Medicine Communications*. 2011. Vol. 32, N 12. P. 1174–1178. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834b60be
- 38.** Shiroodi M.K., Shafiei B., Baharfard N., et al. 99mTc-MIBI washout as a complementary factor in the evaluation of idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM) using myocardial perfusion imaging // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2012. Vol. 28, N 1. P. 211–217. doi: 10.1007/s10554-010-9770-5
- 39.** Morishita S., Kondo Y., Nomura M., et al. Impaired retention of technetium-99m tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy // *The American Journal of Cardiology*. 2001. Vol. 87, N 6. P. 743–747. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01494-6
- 40.** Thet-Thet-Lwin, Takeda T., Wu J., et al. Enhanced washout of 99mTc-tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy: quantitative comparisons with regional 123I-BMIPP uptake and wall thickness determined by MRI // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003. Vol. 30, N 7. P. 966–973. doi: 10.1007/s00259-003-1163-8
- 41.** Sun M., Li Y., Li N., et al. Preliminary clinical investigation of 99mTc-methoxyisobutylisonitrile washout rate in hypertrophic cardiomyopathy // *Nuclear Medicine Communications*. 2008. Vol. 29, N 8. P. 686–689. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283009f36
- 42.** Isobe S., Ohshima S., Unno K., et al. Relation of 99mTc-sestamibi washout with myocardial properties in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010. Vol. 17, N 6. P. 1082–1090. doi: 10.1007/s12350-010-9266-7
- 43.** Sarai M., Motoyama S., Kato Y., et al. (99m)Tc-MIBI Washout Rate to Evaluate the Effects of Steroid Therapy in Cardiac Sarcoidosis // *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2013. Vol. 1, N 2. P. 4–9.
- 44.** Suzuki M., Izawa Y., Fujita H., et al. Efficacy of myocardial washout of 99mTc-MIBI/Tetrofosmin for the evaluation of inflammation in patients with cardiac sarcoidosis: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings // *Annals of Nuclear Medicine*. 2022. Vol. 36, N 6. P. 544–552. doi: 10.1007/s12149-022-01735-7
- 45.** Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Lishmanov Y.B., Lebedev D.I. Perfusion and metabolic scintigraphy with (123I)-BMIPP in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy // *Annals of Nuclear Medicine*. 2016. Vol. 30, N 5. P. 325–333. doi: 10.1007/s12149-016-1064-0
- 46.** Matsuo S., Nakajima K., Kinuya S., et al. Cardiac scintigraphic findings of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: A case report // *Experimental and clinical cardiology*. 2008. Vol. 13, N 2. P. 93–95.
- 47.** Мигунова Е.В., Нефедова Г.А., Кудряшова Н.Е., и др. Оценка митохондриальной дисфункции пересаженного сердца радионуклидным методом (два клинических наблюдения) // *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020. Т. 10, № 3. С. 156–164. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-3-156-164
- 48.** Safee Z.M., Baark F., Waters E.C.T., et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using perfusion-corrected 99mTc sestamibi SPECT // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 216. doi: 10.1038/s41598-018-36721-5
- 49.** Мочула А.В., Копьева К.В., Мальцева А.Н., и др. Резерв коронарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // *Российский кардиологический журнал*. 2022. Т. 27, № 2. С. 44–52. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4743

REFERENCES

- 1.** Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(25):2361–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005
- 2.** Murray AJ, Edwards LM, Clarke K. Mitochondria and heart failure. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2007;10(6):704–711. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f0e0cbe. Erratum in: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011;14(1):111.
- 3.** Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *The Journal of Physiology*. 2004;555(1):1–13. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055095
- 4.** Dedkova EN, Blatter LA. Measuring mitochondrial function in intact cardiac myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;52(1):48–61. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.030
- 5.** Schuster A, Morton G, Chiribiri A, et al. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(4):359–370. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.076
- 6.** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions:

- explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339(1):b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700
7. Boschi A, Uccelli L, Marvelli L, et al. Technetium-99m Radiopharmaceuticals for Ideal Myocardial Perfusion Imaging: Lost and Found Opportunities. *Molecules*. 2022;27(4):1188. doi: 10.3390/molecules27041188
8. Zavadovsky KV, Vesnina ZhV, Anashbaev ZhZh, et al. Current status of nuclear cardiology in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):105–114. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5134
9. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and accumulation in cultured chick myocardial cells. *Journal of nuclear medicine*. 1991;32(10):1992–1999.
10. Backus M, Piwnica-Worms D, Hockett D, et al. Microprobe analysis of Tc-MIBI in heart cells: calculation of mitochondrial membrane potential. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1993;265(1):C178–C187. doi: 10.1152/ajpcell.1993.265.1.C178
11. Crane P, Laliberté R, Heminway S, et al. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1993;Vol. 20(1):20–25. doi: 10.1007/BF02261241
12. Fukushima K, Momose M, Kondo C, et al. Myocardial kinetics of (201)Thallium, (99m)Tc-tetrofosmin, and (99m)Tc-sestamibi in an acute ischemia-reperfusion model using isolated rat heart. *Annals of Nuclear Medicine*. 2007;21(5):267–273. doi: 10.1007/s12149-007-0019-x
13. Masuda A, Yoshinaga K, Naya M, et al. Accelerated (99m)Tc-sestamibi clearance associated with mitochondrial dysfunction and regional left ventricular dysfunction in reperfused myocardium in patients with acute coronary syndrome. *EJNMMI Research*. 2016;6(1):41. doi: 10.1186/s13550-016-0196-5
14. Hayashi D, Ohshima S, Isobe S, et al. Increased (99m)Tc-sestamibi washout reflects impaired myocardial contractile and relaxation reserve during dobutamine stress due to mitochondrial dysfunction in dilated cardiomyopathy patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(19):2007–2017. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.074
15. Othman MOM, Moustafa HM, El-Ghany MMA, et al. The value of myocardial MIBI washout rate in risk stratification of coronary artery disease. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021;52(1). doi: 10.1186/s43055-020-00382-0
16. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016;23(3):606–639. doi: 10.1007/s12350-015-0387-x. Erratum in: *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016;23(3):640–642.
17. Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018;25(5):1784–1846. doi: 10.1007/s12350-018-1283-y
18. Du B, Li N, Li X, et al. Myocardial washout rate of resting 99mTc-Sestamibi (MIBI) uptake to differentiate between normal perfusion and severe three-vessel coronary artery disease documented with invasive coronary angiography. *Annals of Nuclear Medicine*. 2014;28(3):285–292. doi: 10.1007/s12149-013-0803-8
19. Ikawa M, Kawai Y, Arakawa K, et al. Evaluation of respiratory chain failure in mitochondrial cardiomyopathy by assessments of 99mTc-MIBI washout and 123I-BMIPP/99mTc-MIBI mismatch. *Mitochondrion*. 2007;7(1–2):164–170. doi: 10.1016/j.mito.2006.11.008
20. Takeishi Y, Sukekawa H, Fujiwara S, et al. Reverse redistribution of technetium-99m-sestamibi following direct PTCA in acute myocardial infarction. *Journal of nuclear medicine*. 1996;37(8):1289–1294.
21. Fujiwara S, Takeishi Y, Hirono O, et al. Reverse redistribution of 99m Tc-sestamibi after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction: relationship with wall motion and functional response to dobutamine stimulation. *Nuclear Medicine Communications*. 2001;22(11):1223–1230. doi: 10.1097/00006231-200111000-00009
22. Ono S, Yamaguchi H, Takayama S, et al. [Rest delayed images on 99mTc-MIBI myocardial SPECT as a noninvasive screen for the diagnosis of vasospastic angina pectoris]. *Kaku Igaku*. 2002;39(2):117–124. (In Japanese).
23. Chen Y, Pang ZK, Wang J, et al. Serial Changes of 99mTc-Sestamibi Washout Due to Coronary Spasm Captured by Dynamic Myocardial Perfusion Imaging With Cardiac Dedicated CZT-SPECT: a Case Report. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2022;15(3). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013687
24. Kato T, Noda T, Tanaka S, et al. Impact of accelerated washout of Technetium-99m-sestamibi on exercise tolerance in patients with acute coronary syndrome: single-center experience. *Heart and Vessels*. 2022;37(9):1506–1515. doi: 10.1007/s00380-022-02058-3
25. Bengel FM, Permanetter B, Ungerer M, et al. Non-invasive estimation of myocardial efficiency using positron emission tomography and carbon-11 acetate—comparison between the normal and failing human heart. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000;27(3):319–326. doi: 10.1007/s002590050040
26. Hoff J, Burchert W, Börner AR, et al. [1-(11C)Acetate as a quantitative perfusion tracer in myocardial PET. *Journal of nuclear medicine*. 2001;42(8):1174–1182.
27. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The current status of CZT SPECT myocardial blood flow and reserve assessment: Tips and tricks. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29(6):3137–3151. doi: 10.1007/s12350-021-02620-y
28. Wu IC, Ohsawa I, Fuku N, et al. Metabolic analysis of 13C-labeled pyruvate for noninvasive assessment of mitochondrial function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1201(1):111–120. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05636.x
29. Zavadovsky KV, Mishkina AI, Mochula AV, et al. The method for correction of motion artefacts to improve myocardial perfusion imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2017;7(2):56–64. (In Russ). doi: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64
30. Zavadovsky KV, Mochula AV, Vrublevsky AV, et al. Role of stress in dynamic single-photon emission computed tomography with myocardial perfusion reserve determination in assessing the severity of coronary artery stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):40–46. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-40-46
31. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2022;29(3):1051–1063. doi: 10.1007/s12350-020-02395-8
32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *European Heart Journal*. 2020;41(44):4242.

33. Kumita S, Seino Y, Cho K, et al. Assessment of myocardial washout of Tc-99m-sestamibi in patients with chronic heart failure: comparison with normal control. *Annals of Nuclear Medicine*. 2002;16(4):237–242. doi: 10.1007/BF03000101
34. Sugiyura T, Takase H, Toriyama T, et al. Usefulness of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy for evaluating congestive heart failure. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006;13(1):64–68. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.10.003
35. Matsuo S, Nakae I, Tsutamoto T, et al. A novel clinical indicator using Tc-99m sestamibi for evaluating cardiac mitochondrial function in patients with cardiomyopathies. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2007;14(2):215–220. doi: 10.1016/j.nuclcard.2006.10.022
36. Yamanaka M, Takao S, Otsuka H, et al. The Utility of a Combination of 99mTc-MIBI Washout Imaging and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Cardiology*. 2021;7(1):8–16. doi: 10.17996/anc.21-00124
37. Takehana K, Maeba H, Ueyama T, et al. Direct correlation between regional systolic function and regional washout rate of ^{99m}Tc-sestamibi in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Nuclear Medicine Communications*. 2011;32(12):1174–1178. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834b60be
38. Shiroodi MK, Shafiei B, Baharfard N, et al. 99mTc-MIBI washout as a complementary factor in the evaluation of idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM) using myocardial perfusion imaging. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2012;28(1):211–217. doi: 10.1007/s10554-010-9770-5
39. Morishita S, Kondo Y, Nomura M, et al. Impaired retention of technetium-99m tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2001;87(6):743–747. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01494-6
40. Thet-Thet-Lwin, Takeda T, Wu J, et al. Enhanced washout of 99mTc-tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy: quantitative comparisons with regional 123I-BMIPP uptake and wall thickness determined by MRI. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2003;30(7):966–973. doi: 10.1007/s00259-003-1163-8
41. Sun M, Li Y, Li N, et al. Preliminary clinical investigation of 99mTc-methoxyisobutylisonitrile washout rate in hypertrophic cardiomyopathy. *Nuclear Medicine Communications*. 2008;29(8):686–689. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283009f36
42. Isobe S, Ohshima S, Unno K, et al. Relation of 99mTc-sestamibi washout with myocardial properties in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2010;17(6):1082–1090. doi: 10.1007/s12350-010-9266-7
43. Sarai M, Motoyama S, Kato Y, et al. (99m)Tc-MIBI Washout Rate to Evaluate the Effects of Steroid Therapy in Cardiac Sarcoidosis. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2013;1(2):4–9.
44. Suzuki M, Izawa Y, Fujita H, et al. Efficacy of myocardial washout of 99mTc-MIBI/Tetrofosmin for the evaluation of inflammation in patients with cardiac sarcoidosis: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings. *Annals of Nuclear Medicine*. 2022;36(6):544–552. doi: 10.1007/s12149-022-01735-7
45. Zavadovsky KV, Gulya MO, Lishmanov YB, Lebedev DI. Perfusion and metabolic scintigraphy with (123I)-BMIPP in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Medicine*. 2016;30(5):325–333. doi: 10.1007/s12149-016-1064-0
46. Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S, et al. Cardiac scintigraphic findings of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: A case report. *Experimental and clinical cardiology*. 2008;13(2):93–95.
47. Migunova EV, Nefedova GA, Kudryashova NE, et al. Evaluation of mitochondrial dysfunction of a transplanted heart with radionuclide method (clinical observations). *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(3):156–164. (In Russ). doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-3-156-164
48. Safee ZM, Baark F, Waters ECT, et al. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using perfusion-corrected 99mTc sestamibi SPECT. *Scientific Reports*. 2019;9(1):216. doi: 10.1038/s41598-018-36721-5
49. Mochula AV, Kop'eva KV, Maltseva AN, et al. Coronary flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):44–52. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2022-4743

ОБ АВТОРАХ

* **Завадовский Константин Валерьевич**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская 111А;
ORCID: 0000-0002-1513-8614;
eLibrary SPIN: 5081-3495;
e-mail: konstzav@gmail.com

Гуля Марина Олеговна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-5689-9754;
eLibrary SPIN: 3064-3773;
e-mail: mgulyatomsk@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Konstantin V. Zavadovsky**, MD, Dr. Sci. (Med.);
address: Russia, 634012, Tomsk, Kievskaya Str 111A;
ORCID: 0000-0002-1513-8614;
eLibrary SPIN: 5081-3495;
e-mail: konstzav@gmail.com

Marina O. Gulya, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-5689-9754;
eLibrary SPIN: 3064-3773;
e-mail: mgulyatomsk@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author