

Возможности позитронно-эмиссионной томографии в выявлении атеросклеротических бляшек у онкологических больных

М.С. Рудас, Е.В. Панчовская, В.А. Манукова, И.Ю. Насникова, Г.Г. Матякин, В.Б. Сергиенко
ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ

Целью исследования явилось выявление атеросклеротических бляшек с воспалительным компонентом у онкологических больных при ПЭТ исследовании всего тела. Ретроспективно были оценены томограммы 500 пациентов с целью выявления очагового накопления ^{18}F -ФДГ в грудном и брюшном отделах аорты. У 97 (19,4%) больных были выявлены 228 очагов повышенного накопления препарата, соответствующие атеросклеротическим бляшкам в стадии воспаления, с преобладанием этих бляшек у мужчин в возрасте старше 60 лет. Таким образом, ПЭТ может быть объективным методом раннего выявления пациентов с увеличенным риском возможных сердечно-сосудистых осложнений, а также оценки эффективности ранних методов лечения.

Ключевые слова: нестабильные атеросклеротические бляшки, позитронно-эмиссионная томография, ИБС.

The aim of the present study was to reveal atherosclerotic plaques with inflammatory component in oncologic patients using positron emission tomography (PET) while examining the whole body. Tomograms taken from 500 patients has been analyzed retrospectively for revealing focal accumulation of ^{18}F -FDG in thoracic and abdominal parts of the aorta. 97 patients (19,4%) had 228 foci of increased accumulation of the preparation which specified atherosclerotic plaques at their inflammatory stage. Most often such plaques were seen in males older than 60. Thus, PET may be an objective modality for early identification of patients with the increased risk of possible cardio-vascular complications. It may also help to assess the effectiveness of early treatment.

Key words: nonstable atherosclerotic plaques, positron emission tomography (PET), ischemic heart diseases.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные новообразования остаются главными проблемами современной медицины, прочно занимая первые места по причинам смертности и инвалидизации населения. За последнее время всё большее внимание уделяется онкологическим больным, у которых выявляется сопутствующая сердечно-сосудистая патология или кардиотоксическое воздействие лучевой и химиотерапии [1, 2].

Химиотерапевтические препараты, применяемые в онкологии, зачастую обладают выраженным кардиотоксическим действием, ведущим к значимому увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с самой разнообразной онкологической патологией. Эти осложнения могут зависеть от побочных действий самого препарата, а также возникать на фоне сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Достаточно много работ показывают, что кардиотоксические эффекты могут возникать на разных этапах химиотерапии [3, 4].

Известно также, что при лучевой терапии зачастую выявляется радиационная васкулопатия, степень которой зависит от интервала и дозы облучения. Описаны случаи развития ишемической болезни сердца (ИБС) у данной категории больных с летальными исходами, вызванными инсультом и инфарктом тонкой кишки [5, 6]. Ретроспективное исследование [7] показало тенденцию к увеличенному уровню возникновения инсульта после облучения шеи у больных со злокачественными лимфомами. Описаны сердечно-сосудистые осложнения и при лучевой терапии других опухолей головы и шеи [8]. Другие авторы [9, 10] при использовании комбинации блеомицина, этопозида и цисплатина отмечают увеличение риска ишемической болезни сердца, но отрицают возможность увеличения риска развития острого инфаркта миокарда.

В России онкологическим больным с выраженной патологией сосудов миокарда с 1994 г. академиками М.И. Давыдовым и Р.С. Акчуриным выполняются совместные хирургические вмешательства по удалению новообразований

с операциями на сердце и сосудах. [11]. Таким образом, довольно много работ посвящено различным осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы у онкологических больных. Естественно, что для адекватного и своевременного лечения этих изменений необходима ранняя диагностика до выраженного клинического проявления ишемической болезни сердца.

Возникновение осложнений ИБС зачастую связано с нестабильностью атеросклеротических бляшек. Нестабильные бляшки – это атеросклеротические бляшки с нарушенной целостностью покрышки, что с высокой вероятностью может вызвать тромбоз и привести к развитию инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений. Наличие таких бляшек требует своевременной коррекции терапии, направленной на стабилизацию бляшки и предотвращение тромбоза. Помимо степени стеноза артерии, состав бляшки и её морфология – ключевые определяющие факторы вероятности того, что это может привести к сердечно-сосудистым осложнениям. Методы радионуклидной диагностики, особенно позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), имеют большой потенциал в визуализации распространённости атеросклеротического процесса, позволяя давать оценку состава и морфологии атеросклеротической бляшки и на основании этого в определенной степени прогнозировать её развитие [12, 13]. Общеизвестно, что наиболее серьёзные осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как инсульт и инфаркт миокарда, являются наиболее частой причиной смертности [14]. Атеросклеротические изменения являются причиной приблизительно 25 % ишемических инсультов [15] и большинства случаев инфарктов миокарда и внезапной смерти. Несмотря на определённые успехи в лечении атеросклероза, больший процент людей с различными заболеваниями умирает без прижизненного диагноза атеросклероза и каких-либо предшествующих симптомов [14]. Поэтому весьма актуально определение значимости диагностических методов визуализации *in vivo*, которые способны объективно на ранних стадиях выявлять и оценивать характер атеросклеротических

Распределение онкологических больных по нозологическим формам

1 группа n=379 (225 мужчин, 154 женщины)	
1 рак простаты	83
2 рак молочной железы	84
3 рак толстой кишки	53
4 опухоль неясной локализации	40
5 меланома	24
6 рак почек	23
7 рак желудка	21
8 рак матки и яичников	18
2 группа n=121 (41 мужчин, 80 женщин)	
1 рак матки и яичников	10
2 рак молочной железы	23
3 рак простаты	19
4 рак щитовидной железы	12
5 рак лёгкого	12
6 опухоль неясной локализации	15
7 меланома	10
8 рак толстой кишки	9
9 лихорадка неясного генеза	11

поражений. Особенно важно выявление нестабильных бляшек с высоким риском тромбоза, возможного разрыва или последующего развития осложнений для своевременного проведения превентивных мероприятий. Для определения оптимальной стратегии лечения визуализация атеросклеротических изменений с их объективной характеристикой должны помочь в определении специфичной тактики лечения для пациента с целью предотвращения возможных осложнений. Как известно, одним из отличий нестабильной бляшки является наличие в ней процессов воспаления. Выявление этого компонента возможно при использовании радиодиагностических методов, позволяющих на этой основе проводить дифференциацию этих типов бляшек.

Методы ПЭТ в кардиологии являются рутинными в оценке жизнеспособности миокарда и эффективности проводимого лечения. В диагностике ранних атеросклеротических изменений особое клиническое значение приобретают работы по визуализации *in vivo* атеросклеротических бляшек в стенках сосудов. В связи с этим большой интерес представляет возможность локальной радионуклидной оценки метаболических процессов и выявления воспалительных компонентов атеросклеротических бляшек при различных заболеваниях [16, 17, 18].

Целью настоящего исследования явилось ретроспективное выявление атеросклеротических бляшек с воспалительным компонентом у онкологических больных с наличием или отсутствием клинических проявлений атеросклероза при анализе данных ПЭТ всего тела с ^{18}F -ФДГ (фтордезоксиглюкозой). Исследование основано на особенностях включения данного радиофармпрепарата в изменённую сосудистую стенку при атеросклерозе [19, 20, 21].

Материалы и методы

Ретроспективно оценены томограммы всего тела с ^{18}F -ФДГ, выполненные первично с целью диагностики онкологических заболеваний до лучевой и химиотерапии. Повторно проанализированы ПЭТ исследования на предмет выявления очаговых включений ФДГ в проекциях грудной и брюшной аорты. По данным историй болезни проведён повторный анализ клинико-лабораторных данных обследуемых групп для определения показателей характерных для ИБС и атеросклеротических проявлений.

Исследования проводились по стандартной методике. Пациенты обследовались натощак, уровень глюкозы крови перед исследованием не превышал 110 ± 12 мг/дл. Введенная доза ^{18}F -ФДГ составляла 370–555 МВк (10–15 мСi). После инъекции пациенты продолжали находиться в положении лёжа. ПЭТ была проведена через 60 минут после инъекции ^{18}F -ФДГ.

В исследование в общей сложности было включено 500 онкологических больных – 266 мужчин и 234 женщины в возрасте от 41 до 81 г. (ср. 61,0). В зависимости от наличия или отсутствия ИБС пациенты при ретроспективном анализе историй болезни были разделены на 2 группы. Первую группу из 286 пациентов составили больные с сочетанной патологией (онкология и ИБС), а вторую – 214 больных с онкологическими заболеваниями без выраженных клинико-лабораторных данных, характерных для сердечно-сосудистой патологии. Распределение больных по нозологическим формам основного заболевания представлено в таблице 1:

1-ая группа – 379 больных с признаками атеросклероза – (225 мужчин и 154 женщины);

2-ая группа – 121 пациент без клинико-лабораторных признаков атеросклероза (41 мужчин и 80 женщин).

Из общего числа больных 166 пациентов обследовались после химиотерапии, 76 после лучевой терапии и 48 после комбинированной лучевой и химиотерапии.

Первую группу составили 379 больных с сочетанной патологией – онкология и ИБС со стабильной стенокардией II–IV ФК, 225 мужчин и 154 женщины, средний возраст $62,31 \pm 9,57$ лет. Критерием, на основании которого ставился диагноз ИБС, служило наличие стабильной стенокардии в сочетании с положительным результатом велоэргометрии. В ряде случаев диагноз был верифицирован методом коронароангиографии (КАГ).

Наличие факторов риска ИБС отмечено у 368 из 379 человек. У 160 (44 %) имела артериальная гипертензия, у 148 (40%) избыточная масса тела (ИМТ > 25 кг/м²), 140

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов первой группы

n=379 (225 мужчин, 154 женщины)	
Средний возраст	57,2±8,53
Наличие АГ	160 (42.2%)
Наличие факторов риска	148 (39.0%)
ИМ	51 (13,4%)
Курение	140 (36,9%)
Поражено коронарных артерий	2,3±1,23

(38%) человек курили, гиперлипидемия выявлена у 47 (13 %) больных. Индекс массы тела составил в среднем $29,1 \pm 12,4$ кг/м².

У 51 (14 %) больного в анамнезе имелся документированный инфаркт миокарда. Характеристика данной группы представлена в таблице 2.

Таблица 3

Данные биохимического и клинического анализов крови основной группы

Показатель	Средние значения
Общий холестерин, моль/л	5,68±1,51
Холестерин ЛНП, моль/л	3,30±1,41
Холестерин ЛВП, моль/л	1,23±0,45
Триглицериды, моль/л	2,36±1,39
Сахар, моль/л	5,49±1,49
АСТ, Е/л	24,56±12,36
АЛТ, Е/л	32,49±85,53
СОЭ, мм/ч	8,52±7,36

Таблица 4

Характеристика пациентов группы без выраженных данных за наличие ССЗ

n=121 (41 мужчин, 80 женщин)	
Средний возраст	48,5±9,7
Наличие АГ	18 (14%)
Наличие факторов риска	8 (6,6%)

Данные биохимического анализа крови пациентов первой группы представлены в таблице 3.

Клиническая характеристика второй группы без клинико-лабораторных данных атеросклеротических проявлений (группа 2) представлена в таблице 4.

Очаги повышенного накопления ¹⁸F-ФДГ, выявленные в грудной и брюшной аорте, были оценены как положительные при сопоставлении уровня накопления РФП в интактных участках сосудов. Локализовать точное расположение очагов именно в аорте позволило наличие диффузного накопления препарата в ее стенке. Поскольку подобное накопление обычно отсутствует в других магистральных артериях, на ПЭТ невозможно точно локализовать атеросклеротические бляшки, расположенные в них, это реально оценить лишь с помощью совмещенного ПЭТ/КТ. Поэтому в нашем исследовании стояла задача оценить наличие и распространенность атеросклеротических бляшек с воспалительным компонентом в аорте. Увеличенный захват ¹⁸F-ФДГ сосудистой стенкой коррелировал с возрастом, полом, наличием данных за ишемическую болезнь сердца и факторов риска ССЗ.

Результаты

У 97 (19,4%) пациентов из общего числа обследуемых больных были выявлены очаговые включения ФДГ в грудной и брюшной аорте. Суммарно участки активного очагового захвата были идентифицированы в 228 зонах различ-

Таблица 5

Распределение зон повышенного включения ФДГ в проекциях аорты по группам

Группы	Распределение больных по группам	Число зон повышенного включения ФДГ	Число больных с зонами гиперфиксации ФДГ
1 Группа	379	190	80 (21%)
2 Группа	121	38	17 (14%)
Всего	500	228	97 (19,4%)

Таблица 6

Распределение больных с зонами повышенного включения ФДГ в аорте по полу

Группы	Распределение по полу	Число больных	Число зон сосудистого включения ФДГ	Пациенты с участками гиперфиксации ФДГ
1 группа	муж	225	124	56 (14,8%)
	жен	154	66	24 (6,3%)
2 группа	муж	41	15	7 (5,7%)
	жен	80	23	10 (8,3%)
всего	муж	266	139	63 (23,6%)
всего	жен	234	89	34 (14,5%)
ИТОГО		500	228	97 (19,4%)

ной локализации. В среднем у этих пациентов выявлялось от одного до четырёх участков гиперфиксации ФДГ. Распределение зон повышенного локального включения РФП по группам больных представлено в таблице 5.

Всего было выявлено 228 очагов повышенного накопления ¹⁸F-ФДГ у 97 (19,4%) пациентов. Патологическое включение в атеросклеротические бляшки выявлено в большей степени у мужчин в старших возрастных группах (P < 0.0001) и у больных с артериальной гипертензией (P < 0.02). Довольно чётко выражено большее количество зон включения в первой группе у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (P < 0.06). Анализ особенностей захвата РФП у пациентов первой группы показал повышенное включение препарата в бляшки в 190 зонах у 80 больных (21%). Отмечен также довольно высокий процент включения меченой глюкозы в атеросклеротические бляшки пациентов и второй группы: 38 зон у 121 пациента (14%). При оценке обследуемых в соответствии с возрастом и полом было отмечено преобладание большего числа изменений у мужчин старшего возраста более 60 лет (табл. 6).

Таким образом, из 266 у 63 (23,6%) мужчин обеих групп, а из 234 женщин – у 89 (14,5%) выявлено повышенное накопление препарата, что демонстрирует, при относительно равной численности обследуемых, значительное преобладание нестабильных бляшек у пациентов мужского пола. При сопоставлении результатов по группам (из таблицы 6) видно, что у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией число бляшек с воспалительным компонентом преобладает у мужчин (14,8%). Во второй группе с отсутствием сопутствующей патологии ССЗ в меньшей степени, но также отмечено наличие нестабильных атеросклеротических бляшек как у мужчин (5,7%), так и у женщин (8,3%). Более высокий процент бляшек у женщин скорее всего объясняется преобладанием их общего числа (80 из 121) в данной группе. При этом важно отметить, что у пациентов второй группы отсутствовали клинико-лабораторные данные наличия сосудистой патологии и, соответственно, не было каких-либо клинических оснований для глубокого полноценного обследования сердечно-сосудистой системы.

Обсуждение

Известно, что атеросклероз является одной из ведущих причин осложненного течения сердечно-сосудистых заболеваний и летальности по мировой статистике. При этом если проявления атеросклероза выявлены на ранних стадиях, то возможны рекомендации по изменению образа жизни и определённой медикаментозной терапии. Ультрас-

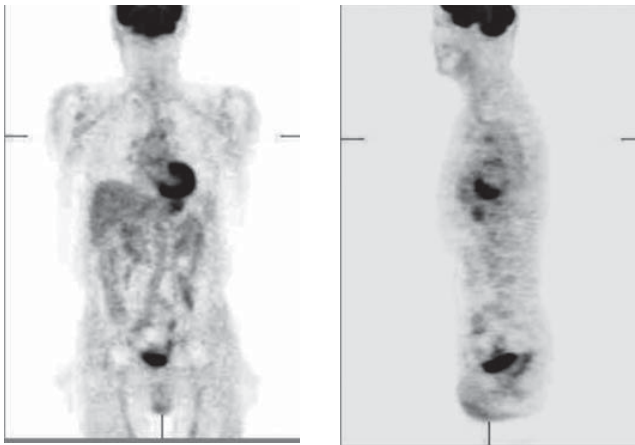


Рис. 1. Женщина 71г. с раком толстой кишки и наличием в анамнезе артериальной гипертензии. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ показывает очаговое накопление в стенке грудной аорты.

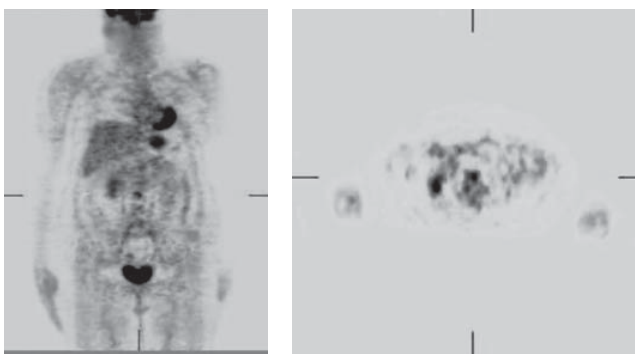


Рис. 2. Мужчина 63л. с раком толстой кишки и диагностированной ишемической болезнью сердца с шунтированием коронарной артерии, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, показывает очаговое накопление ^{18}F -ФДГ в стенке брюшной аорты.

степень стеноза, как в настоящее время полагают, являются важными определяющими факторами для острых клинических проявлений [22].

По данным Минздравсоцразвития в России смертность от заболеваний системы кровообращения составляет более 800 случаев на 100 000 населения в год. Отмечается высокий уровень внезапной смерти у больных с двумя или больше стенозами коронарных артерий.

В модели поврежденной артериальной стенки у кролика степень захвата ^{18}F -ФДГ в атеросклеротических поражениях коррелировала с количеством макрофагов в областях поражений [15]. В гиперхолестеринемической модели кролика увеличение накопления ^{18}F -ФДГ сосудистой стенкой соответствовало поражениям с интимной пролиферацией и коррелировало с плотностью инфильтрации макрофагов, сосудистых гладкомышечных клеток и лимфоцитов [21, 22], объясняя увеличенный захват ^{18}F -ФДГ как возможный индикатор нестабильной бляшки. Авторами показано, что захват ^{18}F -ФДГ также связан и с размером бляшек, большие накапливают соответственно больше ^{18}F -ФДГ. Кроме того, отмечалось, что уровень накопления ^{18}F -ФДГ значительно уменьшался у животных, диета которых была изменена от высокого уровня холестерина до нормального.

Распространенное увеличенное накопление ^{18}F -ФДГ по ходу сосудистых стенок в магистральных сосудах было описано у больных с васкулитом [19, 20, 23]. Захват ^{18}F -ФДГ в васкулите неспецифичен и может быть связан с гладкомышечной пролиферацией или с наличием макрофагов в

пределах бляшек [14, 16, 17, 24]. Наш опыт показывает, что локальные включения препарата в воспаленную бляшку и особенности включения РФП в сосудистую стенку при васкулитах значительно отличаются.

Увеличенный захват ^{18}F -ФДГ в артериальной стенке у людей, как показывают некоторые исследователи, встречается достаточно часто у пожилых пациентов [14, 19, 22]. Также отмечено [14] увеличение накопления ^{18}F -ФДГ в грудной аорте у 50 % больных раком от 60 лет и старше с наличием гиперхолестеринемии.

Заключение

ПЭТ может идентифицировать очаговое накопление препарата в атеросклеротических бляшках в стадии воспаления, что в настоящее время недоступно другим диагностическим методам. Оценка прогностической ценности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для этой патологии должна быть далее проверена проспективными исследованиями. Однако уже сейчас с твердой уверенностью можно отметить, что ПЭТ является объективным методом для раннего выявления пациентов с увеличенным риском возможных сердечно-сосудистых осложнений и может быть применен для оценки эффективности ранних методов лечения.

Литература

1. Зедгендзе Г.А. // *Медицинская радиология* – 1962 – № 2. С. 3–13.
2. Воробьев Е.И. *Радиационная кардиология* – М.: Атомиздат, 1971. – С. 266.
3. Fuster V. - *Syndromes of Atherosclerosis: Correlations of Clinical Imaging and Pathology*. Armonk, NY: Futura Publishing Co., Inc. – 1996.
4. Fajardo LF, Berthrong M. // *Pathol Ann.* – 1998 – Vol. 23. P. 297–330.
5. Deep A. Patel, M.D., Joel Kochanski, M.D., Andrew W. Suen, M.D. // *Cancer* – 2005 – № 3/P. 718–725/
6. Moritz MW, Higgins RF, Jacobs JR. // *Arch Surg.* – 1990 – Vol. 125. P. 1181–1183.
7. King L.J., Hasnain S.N., Webb J.A. et al. // *Radiology* – 1999 – Vol. 213. P. 167–172.
8. Dubec J.J., Munk P.L., Tsang V. et al. // *Br J. Radiol.* – 1998 – Vol. 71. P. 872–875.
9. Van den Belt-Dusebout A.W., Nuver J., de Wit R. et al. // *J Clin Oncol.* – 2006 – Vol. 24. P. 467–475.
10. David J., Vaughn, M.D., Steven C. Palmer, Ph.D., Joseph R. Carver, M.D. // *Cancer* – 2008 – Vol. 112. P. 1949–1953.
11. Акчуринов П.С., Давыдов М.И. // *Российские медицинские вестники*. – 1999. – Т. 4. – № 3. – С. 66–68.
12. Falk E., Shah P., Fuster V. // *Circulation* – 1995 – Vol. 92. P. 657–671.
13. Kohler T. *Imaging of carotid artery lesions: a surgeon's view*. – Armonk, NY: Futura Publishing Co., Inc. – 1996 – P. 205–233.
14. Чазов Е.И. // *Атеросклероз М.* – 2000.
15. John R. Davies, James H. Rudd, Peter L. Weissberg. // *Journal of Nuclear Medicine* – 2004 – Vol. 45. № 11 P. 1898–1907.
16. Беленков Ю.Н., Серуенко В.Б. // *Кардиология* – 2007. № 10. С. 2–6.
17. Davies M.J. // *Eur Heart J.* – 1995 – 16(suppl) S. 3–7.
18. Г.И. Сторожак (редактор) – *Кардиология Группы «ГЭОТАР-Медиа»* – 2008. – том 1. С. 169–187.
19. Rudd J.H., Myers K.S., Bansilal S. // *J. Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. P. 892–896.
20. Mahmoudi M., Curzen N., Gallagher P.J. et al // *Rev Esp Cardiol.* – 2007. – Vol. 60. P. 268–75.
21. Davies M.J. // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. P. 2013–2020.
22. World Health Organization. *World Health Statistics 2005*.
23. Yun M., Yeh D., Araujo L.I., Jang S., Newberg A., Alavi A. // *Clin Nucl Med.* – 2001 – Vol. 26. P. 314–319.
24. Yun M., Jang S., Cucchiara A., Newberg A.B. // *Semin Nucl Med.* – 2002. – Vol. 32. P. 70–76.