

Мишкина Анна Ивановна

**Сцинтиграфическая оценка симпатической активности,
перфузии и сократимости сердца в прогнозе результатов
сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с
хронической сердечной недостаточностью**

14.01.13 – лучевая диагностика и лучевая терапия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Заслуженный деятель науки **Лишманов Юрий Борисович**

Официальные оппоненты:

Романов Александр Борисович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Е. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр хирургической аритмологии, Руководитель

Аншелес Алексей Аркадьевич, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2021 года в __:__ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Гракова Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день улучшение качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и снижение смертности от данного заболевания является важной задачей современной кардиологии. Несмотря на успехи медикаментозного лечения, прогноз больных с тяжелой степенью ХСН остается неблагоприятным, что требует разработки новых и совершенствования имеющихся методов лечения (Поляков Д. С. и др., 2016).

Серьезный вклад в прогрессирование сердечной недостаточности вносит механическая диссинхрония, которая характеризуется временной неоднородностью активации и сократимости различных отделов сердца (Zhang Q. et al., 2012). В связи с этим, одним из эффективных способов коррекции ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) (Abraham W. T. et al., 2002). В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что СРТ, проводимая на фоне медикаментозной терапии, способствует улучшению систолической функции сердца и повышению качества жизни больных ХСН (Anand IS et al., 2009). Однако, несмотря на использование рекомендованных критериев для отбора пациентов на СРТ, до 20-30% пациентов оказываются «нереспондерами», то есть заметного улучшения их состояния не происходит (Brignole M. et al., 2013).

Степень разработанности темы исследования

За последние годы было предпринято много исследований, направленных на поиск согласованных подходов к отбору пациентов на СРТ (Sassone B. et al., 2018; Stankovic I. et al., 2016; Badhwar N. et al., 2016). Однако отсутствие общепринятых критериев ответа на СРТ и низкая согласованность между ними затрудняют возможность обобщения результатов исследований. В связи с этим, для определения групп пациентов, у которых СРТ будет эффективна, особое внимание уделяют визуализирующим методам, в том числе и сцинтиграфическим.

В целом ряде работ (Tripodskiadis F. et al., 2009) показано, что состояние вегетативной иннервации сердца во многом детерминирует динамику состояния больных ХСН, что определяет актуальность и значимость изучения данного компонента патогенеза ХСН. Доказана

значимость оценки симпатической иннервации сердца методом сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином, меченным йодом-123 (^{123}I -МИБГ) в прогнозе наступления неблагоприятных сердечных событий у больных ХСН (Jacobson A. et al., 2010). Данный радиофармпрепарат представляет собой структурный аналог норадреналина, который аккумулируется в симпатических нервных окончаниях (Nakajima K. et al., 2015).

В литературе имеются работы по использованию сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ для прогноза обратного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) после СРТ (Scholtens A.M. et al., 2014). В результате проведенных исследований было продемонстрировано, что у пациентов с ХСН показатели симпатической активности сердца, определенные по данным исследования с ^{123}I -МИБГ, изменяются после СРТ более выражено у респондеров, чем у нереспондеров, а также обладают прогностической значимостью в аспекте улучшения клинического статуса и показателей глобальной сократимости ЛЖ. Однако в указанных работах не рассматривалась прогностическая значимость сцинтиграфических методов у пациентов с различной этиологией ХСН (ишемической и неишемической природы). Кроме того, до сих пор не определены унифицированные значения сцинтиграфических индексов, позволяющих определить эффективность СРТ.

Механическая диссинхрония сердца является важным патогенетическим фактором ХСН (Zhang Q. et al., 2012). Возможность использования данного показателя, оцененного по сцинтиграфическим методам, как долгосрочного прогностического критерия эффективности СРТ была показана в результате ряда исследований (Mukherjee A. et al., 2015; Zafrir N. et al. 2017; Tournoux F. et al., 2016). В указанных работах было показано, что наличие у пациентов выраженной механической диссинхронии перед имплантацией ресинхронизирующего устройства ассоциировано с положительным ответом на СРТ. В то же время, необходимо отметить, что работы, основанные на использовании сцинтиграфической оценки механической диссинхронии в прогнозе СРТ, выполнены на относительно малых группах. Это диктует необходимость дальнейших научных исследований в данном направлении.

Внедрение в клинику томографических гамма-камер, оснащенных кадмий-цинк-теллуридами (Cadmium zinc telluride - CZT) детекторами, позволило использовать низкодозовые протоколы или протоколы с коротким временем записи данных для проведения скинтиграфических исследований (Herzog B.A. et al., 2010). Следует отметить, что нативные изображения, полученные с детекторов таких гамма-камер, подвергаются иному типу реконструкции, по сравнению с ангеровскими камерами (с детекторами на основе NaI). В литературе имеются единичные работы по использованию эмиссионных томографов с CZT-детекторами для определения индексов симпатической иннервации сердца при помощи скинтиграфии с ^{123}I -МИБГ (Gimelli A. et al., 2014). Однако использования вышеназванных томоскинтиграфических индексов в качестве прогностических критериев эффективности СРТ предпринято не было.

Таким образом, в литературе практически отсутствуют сведения, касающиеся оценки состояния симпатической активности и диссинхронии сердца отдельно в группах пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН. В указанных группах пациентов не представлены данные о прогностической значимости скинтиграфических показателей симпатической активности (Н/М, WR, SMS) и диссинхронии сердца, полученных с использованием CZT гамма-камеры, в аспекте эффективности СРТ.

Цели и задачи

Цель: Изучить возможности томоскинтиграфических методов исследования симпатической иннервации, перфузии и характеристик сократимости миокарда в прогнозе результатов сердечной ресинхронизирующей терапии у больных ХСН.

Задачи исследования:

1. Определить скинтиграфические характеристики симпатической иннервации, перфузии и функционального состояния желудочков сердца у пациентов с хронической гемодинамической недостаточностью, вызванной ишемическим или неишемическим повреждением миокарда;
2. Оценить информативность параметров радионуклидной визуализации симпатических структур, перфузии и сократимости миокарда в прогнозе результатов его интервенционной ресинхронизации у больных с ХСН различной этиологии;

3. Разработать алгоритм комплексной томосцинтиграфической оценки симпатической иннервации, перфузии и функционального состояния миокарда с целью выявления прогностических критериев эффективности СРТ и определения показаний к её проведению у больных ХСН.

Научная новизна

Впервые у больных ХСН, с использованием СЗТ гамма-камеры, определены томосцинтиграфические характеристики симпатической иннервации миокарда (индексы Н/М и WR) в зависимости от ишемического или неишемического генеза его поражения, у пациентов-кандидатов для СРТ. Оригинальными являются данные о том, что параметры инотропной функции правого желудочка (ПЖ) (фракция выброса (ФВ) и ударный объем (УО)) и выраженность диссинхронии ЛЖ, являются прогностическими показателями эффективности СРТ в группе пациентов с ХСН ишемического генеза. Научную новизну представляет собой характеристика симпатической иннервации сердца и диссинхронии левого желудочка как прогностических критериев эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСН неишемического генеза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты дополняют и расширяют существующие представления о возможностях использования радионуклидных методов в оценке эффективности СРТ у пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии. Показано, что процессы ремоделирования сердца после выполнения СРТ детерминированы исходным (дооперационным) состоянием симпатической иннервации, перфузии, сократимости и диссинхронии сердца. Предложенные подходы к томосцинтиграфической оценке симпатической активности, перфузии, сократимости и диссинхронии сердца могут быть использованы в процессе принятия решения о назначении кардиоресинхронизирующего лечения.

Методология и методы исследования

Объект исследования: симпатическая иннервация, перфузия, сократимость и диссинхрония миокарда у пациентов с ХСН.

Предмет исследования: состояние симпатической иннервации, перфузии и сократимости миокарда; выраженность диссинхронии сердца у пациентов с хронической гемодинамической

недостаточностью. Выявление взаимосвязи величин дооперационных томосцинтиграфических показателей симпатической иннервации, перфузии, сократимости и диссинхронии сердца с выраженностью обратного ремоделирования ЛЖ через год после проведения СРТ. Определение информативности томосцинтиграфических методов в прогностической оценке результатов СРТ.

Положения, выносимые на защиту

1. Томосцинтиграфические методы позволяют оценить прогностическую значимость состояния симпатической иннервации, перфузии, сократимости и диссинхронии миокарда в аспекте эффективности СРТ у больных ХСН;

2. У пациентов с неишемическим происхождением ХСН показатели симпатической активности и выраженность диссинхронии ЛЖ обладают прогностической значимостью в аспекте определения эффективности СРТ;

3. У пациентов с ХСН ишемического генеза функциональное состояние ПЖ и диссинхрония ЛЖ, оцененные с помощью радионуклидных методов, являются прогностическими признаками эффективности СРТ.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется репрезентативным объемом выборки обследованных с использованием современных методов исследования и статистической обработки.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

Основными положениями диссертационной работы представлены на II-ом Российском форуме по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда, г. Томск, сентябрь 2017 г.; Всероссийском научно-образовательном форуме Кардиология XXI века: альянсы и потенциал, г. Томск, апрель 2018 г.; II-ой Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование системы взаимодействия Российского фонда фундаментальных исследований и субъектов Российской Федерации в вопросах проведения региональных и молодежных конкурсов» г. Томск, июнь 2018 г.; Съезде врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа, г. Иркутск, сентябрь 2018г.; Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные

технологии и мультидисциплинарные подходы в диагностике и лечении социально-значимых заболеваний» г. Санкт-Петербург, октябрь 2018г; Невском радиологическом форуме, г. Санкт-Петербург, апрель 2019г.; XIX-ом Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии», г. Томск, июнь 2019г; Российском национальном конгрессе кардиологов, г. Екатеринбург, сентябрь 2019г.; Конгрессе «Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine», г. Барселона, Испания, октябрь 2019; X-ой научной сессии молодых ученых «Наука-практике», г. Кемерово, февраль 2020г.; Конгрессе «Кардиостим-2020», г. Санкт-Петербург, февраль 2020г.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра и могут быть использованы в других отделениях и клинических центрах, занимающихся проблемами диагностики и лечения ХСН. Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» (№ 2019127339 от 22.05.2020 г.).

Публикации

По теме опубликовано 20 научных работ, в том числе 5 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Постановка цели и задач, формирование дизайна работы, аналитический обзор литературы, получение первичных данных, их обработка, анализ и интерпретация, последующая подготовка научных публикаций и докладов на научных конференциях, а также апробация материалов диссертационного исследования выполнены лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзор

литературы, материалы и методы исследования, результатов собственного исследования и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 126 источников, из них 27 отечественных и 99 зарубежных. Работа содержит 14 таблиц и 26 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отражена актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы.

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Приведены общие сведения об этиологии, патогенезе и методах лечения ХСН. Дана характеристика СРТ как современного способа лечения ХСН. Описаны современное состояние и проблемы использования методов лучевой диагностики в прогнозировании результатов СРТ.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материала и методов исследования.

Третья глава посвящена описанию и обсуждению полученных в исследовании результатов.

Материал и методы исследования

Работа была выполнена на базе лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ (*директор – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАН С.В. Попов*) в период с 2015 по 2020 гг. В работу были включены пациенты (n=55) с ХСН и абсолютными показаниями для проведения СРТ. Проведение комплекса лучевых исследований было согласовано с этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 163 от 08 ноября 2017 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на включение в исследование. Всем пациентам перед проведением интервенционного лечения в лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии Томского НИМЦ (*руководитель – д-р мед. наук К.В. Завадовский*) изучали состояние симпатической активности, миокардиальной перфузии и сократимости сердца при помощи радионуклидных методов. Всем пациентам включенным в исследование в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (*руководитель – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик*

РАН С.В. Попов) были имплантированы трехкамерные устройства для проведения СРТ с функцией дефибриллятора фирм St. Jude Medical (США), Boston Scientific (США), Biotronik (Германия) и Medtronic (США). Через 1 год после вмешательства пациенты были повторно госпитализированы для оценки клинического статуса и оценки изменений гемодинамических показателей сердца. Ретроспективно была оценена роль сцинтиграфических методов в прогнозе ресинхронизирующей коррекции дисфункции ЛЖ.

Пациентов повторно госпитализировали в НИИ кардиологии Томского НИМЦ через 12 месяцев после интервенционного лечения. Им проводили оценку клинического статуса, гемодинамики и сократимости желудочков сердца.

Все сцинтиграфические исследования выполняли на гамма-камере Discovery NM/CT 570с, оснащенной полупроводниковыми CZT детекторами (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Изображения записывали с использованием низкоэнергетического мультипинхол-коллиматора – 19 проекций в матрицу 32×32 пикселя (размер пикселя 4 мм). Центр энергетического окна был установлен на фотопик ^{123}I – 159 кЭв или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – 140 кЭв; энергетическое окно было симметричным, его ширина составила 20%. Во время исследований пациент располагался в положении лежа на спине с отведёнными за голову руками. Обработку полученных сцинтиграмм осуществляли на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel). Томосцинтиграфические изображения обрабатывали в специализированных программах Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA), Emory Cardiac Toolbox (Emory University/Syntermed, Atlanta, Georgia, USA), GateBloodPool SPECT (GE Healthcare, Haifa, Israel) с использованием алгоритма итеративной реконструкции. При формировании поперечных срезов сердца использовали фильтр Butterworth (частота 0,37; 7-го порядка). Лучевая нагрузка при проведении всех трех радионуклидных исследований составляла не более 6 мЗв.

Сцинтиграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ проводили по протоколу раннего и отсроченного исследования: через 15 минут (раннее исследование) и через 4 часа (отсроченное исследование) после введения РФП в дозе 111-250 МБк (в зависимости от веса пациента).

По данным планарной сцинтиграфии миокарда рассчитывали полуколичественные показатели, характеризующие накопление ^{123}I -

МИБГ в сердце: индекс сердце/средостение (Heart/Mediastinum; H/M) на раннем и отсроченном сканах по формуле:

$$H/M = \frac{CH}{CM} \quad (1)$$

где: CH – среднее значение счета в пределах зоны интереса в проекции сердца; CM – среднее значение счета в пределах зоны интереса в проекции средостения.

А также рассчитывали показатель скорости вымывания индикатора (Washout Rate; WR) по формуле:

$$WR = \frac{((CH_e - CM_e) - (CH_d - CM_d)) \times 1,21}{(CH_e - CM_e)} \times 100 \quad (2)$$

Оценку региональной симпатической активности осуществляли с использованием 17-сегментарной модели ЛЖ (bull's eye), нормализованной к 100%. Степень аккумуляции ^{123}I -МИБГ в миокарде левого желудочка оценивали визуально на томосрезах, выполненных по короткой и длинным (горизонтальной и вертикальной) осям сердца. Размеры и глубину дефекта накопления ^{123}I -МИБГ выражали в баллах от 0 до 4. За 0 баллов принимали нормальное накопление РФП в миокарде ЛЖ (до 70% от максимального уровня накопления индикатора). Снижение аккумуляции ^{123}I -МИБГ в 1 балл соответствовало легкому нарушению симпатической иннервации (от 69% до 50% от максимального уровня накопления индикатора). Снижение аккумуляции РФП в 2 балла считали характерным для умеренного снижения накопления РФП (от 49% до 40% от максимального уровня накопления индикатора), а 3 балла для выраженного снижения накопления РФП (от 39% до 10% от максимального уровня накопления индикатора). Отсутствие накопления РФП в миокарде ЛЖ (менее 10% от максимального уровня накопления индикатора) соответствовало 4 баллам. Нарушение симпатической иннервации определяли в каждом отдельном сегменте и рассчитывали общую сумму баллов SMS (Summed MIBG Score).

ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда (ЭКГ-ПСМ) с ^{99m}Tc - метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ) была выполнена в состоянии функционального покоя, через 90 минут после введения 185-370 МБк ^{99m}Tc -МИБИ (фирма «Диамед», Россия).

Оценку миокардиальной перфузии проводили с использованием 17-сегментарной полярной карты ЛЖ, нормализованной к 100%. Полуколичественный расчёт локальных нарушений перфузии ЛЖ

представляли в баллах, которые рассчитывали следующим образом: 0 – аккумуляция РФП в миокарде $\geq 70\%$ от максимального; 1 – незначительно выраженные (50-69% от максимального уровня накопления индикатора), 2 – умеренно выраженные (30-49% от максимального уровня накопления индикатора), 3 – выраженные (10-29% от максимального уровня накопления индикатора) и 4 – резко выраженные дефекты накопления индикатора ($<10\%$ от максимального уровня накопления индикатора). Нарушение перфузии определяли в каждом отдельном сегменте ЛЖ и по сумме баллов во всех 17 сегментах рассчитывали индекс общего нарушения перфузии – SRS (Summed Rest Score). На основании попиксельного анализа полярных карт левого желудочка была определена площадь дефекта перфузии (Extent) в процентах от площади полярной карты. Для получения фазовых характеристик и определения основных показателей диссинхронии ЛЖ использовали программное обеспечение Emory Cardiac Toolbox (Emory University, Атланта, Джорджия). Преобразование Фурье с использованием одной гармонической функции применяли для вычисления регионарных фаз каждого сегмента ЛЖ. Оценивали сцинтиграфические индексы механической диссинхронии ЛЖ: Peak Phase (пик фазовой гистограммы: отражает усредненное положение во времени, за которое происходит сокращение наибольшего объема миокарда); Phase Standard Deviation (SD – фазовое стандартное отклонение: стандартное отклонение среднего времени сокращения всех отделов миокарда); Histogram Bandwidth (HBW – ширина фазовой гистограммы: диапазон сердечных циклов, который охватывает 95% ширины фазовой гистограммы); Phase Histogram Skewness (асимметрия фазовой гистограммы: отражает симметричность фазовой гистограммы); Phase Histogram Kurtosis (эксцесс фазовой гистограммы: отражает крутизну ее подъема).

Для выполнения *равновесной радионуклидной томоэнтрикулографии* (РТВГ) осуществляли метку эритроцитов *in vivo*. Для этого пациентам внутривенно вводили стерильный раствор «Пирфотеха» в объеме 2 мл. Через 10 минут после этого осуществляли внутривенную инъекцию 370-555 МБк ^{99m}Tc -пертехнетата. Спустя 10 минут проводили исследование на гамма-камере. В процессе обработки, объемы желудочков сердца, как и другие параметры, характеризующие их функцию, были вычислены

по динамике скорости счета за сердечный цикл в соответствующей зоне интереса. Фазовые изображения были рассчитаны с использованием преобразования Фурье. Количественный анализ был выполнен для обоих желудочков сердца в виде фазовых гистограмм. По данным РТВГ оценивали объёмные значения (конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объёмы (КДО)) и гемодинамические параметры (ФВ и УО) для обоих желудочков сердца, а также показатели, отражающие внутри- и межжелудочковую диссинхронию: Phase Standard Deviation (SD) - фазовое стандартное отклонение; Histogram Bandwidth (HBW) – ширина фазовой гистограммы; диапазон сердечных циклов, который охватывает 95% ширины фазовой гистограммы.

Методы статистического анализа. Для определения характера распределения полученных данных использован критерий нормальности Шапиро-Уилка (распределение считается нормальным при $p > 0,05$). При описании количественных показателей использовали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD) для нормально распределённых выборок, медиана (Me) и межквартильные интервалы (25-й и 75-й процентиль) для совокупностей, не подчиняющихся закону нормального распределения. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных величин оценивали при помощи параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость межгрупповых различий номинативных данных оценивали с использованием точного критерия Фишера. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми величинами в независимых выборках и сравнения диагностической эффективности исследуемых в работе методик был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Показатель информативности диагностического теста был получен путем определения площади под ROC-кривой – Area Under Curve (AUC) и нахождения оптимального порогового значения. Для оценки степени воздействия исследуемых факторов на результат СРТ использовали логистический регрессионный анализ. Качество регрессионной модели оценивали по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (коэффициента

детерминации) R2. Во всех процедурах статистического анализа изменения считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Радионуклидные методы исследования в оценке симпатической иннервации, перфузии и сократимости миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии

Согласно полученным данным, у всех пациентов с ХСН перед СРТ отмечалось снижение аккумуляции и увеличение скорости вымывания ^{123}I -МИБГ. Значение раннего индекса Н/М по всей выборке составило 1,9 (1,52 - 2,41), медианное значение отсроченного индекса Н/М было снижено, по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистой патологии, по данным литературы (Flotats A. et al., 201), и составило 1,65 (1,38 - 2,08). Скорость вымывания препарата при этом была увеличена и составила 36,69 (25,5 - 56,8)%. Выявленные изменения говорят о повышении симпатического тонуса и подъёме уровня норадреналина в симпатических нервных окончаниях у пациентов с ХСН (Eisenhofer G. et al., 1996). Полученные данные согласуются с работами других авторов. В мета-анализе, опубликованном Н. Verberne, и соавторами (Verberne H.J. et al., 2008), было показано, что у пациентов с ХСН отмечается снижение показателя Н/М и возрастание скорости вымывания ^{123}I -МИБГ. В указанной работе доказано, что больные с низким индексом Н/М и высокой скоростью вымывания ^{123}I -МИБГ из миокарда, как правило, прогностически более тяжёлые, чем пациенты, у которых показатели симпатической активности сердца находятся в пределах нормы. При оценке регионарного накопления ^{123}I -МИБГ в миокарде ЛЖ мы наблюдали неравномерный характер накопления РФП практически у всех больных ХСН. Так, более выраженное снижение накопления РФП отмечалось в задней стенке ЛЖ, что соответствует нормальному распределению индикатора в миокарде (Flotats A. et al., 2010). На отсроченных сканах нами было зафиксировано увеличение размеров дефекта накопления индикатора практически у всех больных ХСН. Медианное значение SMS на ранних сканах составило 11 (8 - 19) баллов, медианное значение на отсроченных сканах составило 16 (12 - 23) баллов. Согласно рекомендациям Европейского общества ядерной медицины и Европейского совета по ядерной

кардиологии, значения SMS менее 11 являются незначительными (Flotats A. et al., 2010).

По результатам сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, перфузия миокарда в состоянии покоя у всех пациентов носила неравномерный характер. Медианное значение SRS составило 8 (4 - 15) баллов. При этом величина перфузионных дефектов варьировала от незначительных до выраженных. Это обусловлено тем, что в исследование были включены пациенты с этиологией ХСН различного генеза – ишемического и неишемического. Анализ каждой группы отдельно будет представлен ниже.

Как ожидалось, по результатам РТВГ у всех пациентов была отмечена дилатация обоих желудочков и выраженное нарушение глобальной сократительной способности ЛЖ – ФВ ЛЖ составляла $<30\%$. При этом контрактильность ПЖ также была снижена - медианное значение ФВ ПЖ составило 41% у 22 (41%) пациентов (Таблица 1).

По результатам РТВГ, нами была выявлена выраженная механическая диссинхрония обоих желудочков. Медианное значение левожелудочковой диссинхронии составило 120,7 (92,6 - 153,4) мс; медианное значение правожелудочковой диссинхронии - 88,1 (71,1 - 131,1) мс. Внутрижелудочковая диссинхрония была увеличена, медианное значение составило 67,1 (38,2 - 91,9) мс. В литературе существуют работы, которые показывают, что выраженная внутри- и межжелудочковая дисинхрония могут выступать в качестве неблагоприятного прогностического критерия у пациентов с ХСН (Ю. Б. Лишманов и др. 2007; Abraham W. T. et al., 2003). Кроме того, наличие выраженной диссинхронии у пациентов с ХСН ассоциировано с положительным прогнозом интервенционного лечения. В работе Tanaka H. и соавт. (Tanaka H. et al., 2012) было показано, что индекс $\text{H/M} > 1,6$ и наличие диссинхронии, выявленное при ЭХО-КГ, прочно ассоциируются с положительным ответом на СРТ, тогда как у пациентов без диссинхронии и индексом $\text{H/M} < 1,6$ доля ответчиков на СРТ оказывается наименьшей.

Таблица 1 — Результаты скинтиграфического обследования пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии

Показатель	Вся выборка	Группа 1 Пациенты с ишемической ХСН	Группа 2 Пациенты с неишемической ХСН	p
Скintiграфия миокарда ¹²³ I-МИБГ:				
eH/M	1,9 (1,52 - 2,41)	1,77 (1,58 - 2,5)	2,02 (1,46 - 2,25)	0,78
dH/M	1,65 (1,38 - 2,08)	1,56 (1,37 - 1,86)	1,95 (1,4 - 2,15)	0,12
WR, %	36,69 (25,5 - 56,8)	41,6 (32,8 - 60,8)	34,3 (16,7 - 50,1)	0,03
eSMS	11 (8 - 19)	11 (9 - 19)	11 (7 - 17)	0,16
dSMS	16 (12 - 23)	19 (12 - 25)	15 (11,5 - 17,5)	0,12
Скintiграфия миокарда с ^{99m} Tc-технетрилом: <i>Показатели перфузии:</i>				
SRS, балл	8 (4 - 15)	13,5 (7 - 20)	4,5 (3 - 9)	<0,001
Ext R, %	29 (15 - 50)	38 (28 - 61)	15 (11 - 44)	<0,001
<i>Показатели диссинхронии:</i>				
SD ЛЖ, мс	144,2 (113,9 – 170,6)	158,6 (132,8 – 176,3)	132 (83,7 – 153,1)	0,037
HBW, мс	486 (372,5 – 568,4)	542,4 (440,6 – 583,3)	407,4 (284,8 – 542,6)	0,013
Skewness	1,54 (1,31 - 1,86)	1,495 (1,37 - 1,74)	1,55 (1,2 - 2)	0,8
Kurtosis	2,15 (1,48 - 3,49)	2,19 (1,73 - 2,87)	2,15 (1,18 - 3,8)	0,84
Равновесная радионуклидная томовентрикулография: <i>Показатели объема и сократимости:</i>				
КДО ЛЖ, мл	294 (239 - 380)	286 (239 - 338)	306 (253 - 391)	0,21
КСО ЛЖ, мл	230 (182 - 298)	220,5 (182 - 256)	243 (201 - 319)	0,18
ФВ ЛЖ, %	24 (18 - 28)	24 (20 - 26)	22 (16 - 28)	0,33

Продолжение таблицы 1

Показатель	Вся выборка	Группа 1 Пациенты с ишемической ХСН	Группа 2 Пациенты с неишемической ХСН	p
КДО ЛЖ, мл	294 (239 - 380)	286 (239 - 338)	306 (253 - 391)	0,21
КСО ЛЖ, мл	230 (182 - 298)	220,5 (182 - 256)	243 (201 - 319)	0,18
ФВ ЛЖ, м%	24 (18 - 28)	24 (20 - 26)	22 (16 - 28)	0,33
УО ЛЖ, мл	65 (55 - 85)	62 (55 - 78)	70 (54 - 89)	0,52
КДО ПЖ, мл	170 (123 - 208)	174,5 (132 - 203)	157 (122 - 211)	0,84
КСО ПЖ, мл	93 (66 - 135)	91 (60 - 120)	94 (70 - 138)	0,22
ФВ ПЖ, %	41 (33 - 55)	49,5 (39 - 56)	38 (23 - 49)	0,004
УО ПЖ, мл	69 (49 - 83)	77 (67 - 89)	57 (43 - 70)	0,0002
<i>Скоростные показатели:</i>				
МСИ ЛЖ, КДО/с	0,93 (0,77 – 1,25)	1,01 (0,81 – 1,24)	0,83 (0,69 – 1,49)	0,369
МСН ЛЖ, КДО/с	0,75 (0,54 - 1,09)	0,67 (0,56 - 1,045)	0,9 (0,53 - 1,09)	0,411
ССН/3 ЛЖ, КДО/с	0,455 (0,31 - 0,6)	0,46 (0,34 - 0,59)	0,42 (0,31 - 0,67)	0,523
ВМН ЛЖ, КДО/с	2,4 (2,1 - 3)	2,4 (2,1 - 2,9)	2,5 (2,1 - 4,1)	0,438
МСИ ПЖ, КДО/с	2,01 (1,44 – 2,46)	2,16 (1,63 – 2,55)	2,01 (1,31 – 2,42)	0,22
МСН ПЖ, КДО/с	1,35 (0,87 - 1,79)	1,13 (0,92 - 1,81)	1,465 (0,84 - 1,78)	0,581
ССН/3 ПЖ, КДО/с	0,645 (0,48 - 1,23)	0,66 (0,54 - 1,3)	0,62 (0,39 - 1,12)	0,496
ВМН ПЖ, КДО/с	125 (96 - 169)	140 (97 - 234)	119,5 (94,5 - 143,5)	0,037
<i>Показатели диссинхронии:</i>				
SD ЛЖ, мс	120,7(92,6 - 153,4)	120,6 (99,41 - 145,45)	120,77 (86,96 - 153,44)	0,44
SD ПЖ, мс	88,1 (71,1 - 131,1)	85,94 (66,67 - 98,64)	94,94 (74,07 - 144,65)	0,09

Продолжение таблицы 1

Показатель	Вся выборка	Группа 1 Пациенты с ишемической ХСН	Группа 2 Пациенты с неишемической ХСН	p
IVD, мс	67,1 (38,2 - 91,9)	67,2 (39,01 - 102,33)	65,73 (38,25 - 80,64)	0,51

Примечание: Ме - медиана; Q25 – 25й квартиль; Q75 – 75й квартиль; eН/М – ранний индекс сердце/средостение (15 минут); dН/М – отсроченный индекс сердце/средостение (4 часа); WR – скорость вымывания ¹²³I-МИБГ; eSMS – размер дефекта иннервации на ранних сканах (15 минут); dSMS – размер дефекта иннервации на отсроченных сканах (4 часа); SRS – нарушение перфузии в покое; Ext R - площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SD – стандартное отклонение; HBW – ширина фазовой гистограммы; Skewness - асимметрия фазовой гистограммы; Kurtosis - эксцесс фазовой гистограммы; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВ – фракция выброса; УО – ударный объем; МСИ – максимальная скорость изгнания; МСН – максимальная скорость наполнения; ССН/3 – средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы; ВМН – время максимального наполнения; IVD – внутрижелудочковая диссинхрония; p – критерий статистической значимости.

Все пациенты, включенные в исследование, были подразделены на группы по этиологии ХСН – ишемического и неишемического генеза (Felker G.M., 2002). Обе выборки статистически значимо отличались между собой по величине и площади дефекта перфузии ЛЖ в состоянии покоя - SRS: 13,5 (7 - 20) против 4,5 (3 - 9) баллов; Ext R: 38 (28 - 61) против 15 (11 - 44)% (Таблица 1). Данные различия обусловлены наличием у пациентов с ХСН ишемического генеза выраженных постинфарктных изменений. Полученные нами значения SRS в группе пациентов с ХСН неишемической этиологии относятся к дефектам незначительной степени выраженности, согласно рекомендациям Американского кардиологического общества и совета по визуализации сердца (Cerqueira M.D. et al., 2002). Гипоперфузия миокарда в этой группе больных носила мозаичный характер без четкой связи с бассейнами кровоснабжения коронарных артерий. У пациентов с ишемическим генезом ХСН мы, напротив, визуализировали крупные дефекты перфузии, имеющие связь с областями коронарного кровоснабжения. Кроме того, оказалось, что у

пациентов с ишемической этиологией ХСН диссинхрония ЛЖ, оцененная по результатам ЭКГ-ПСС, статистически значимо превышает таковую у пациентов с неишемической этиологией ХСН – SD ЛЖ: 158,6 (132,8 – 176,3) против 132 (83,7 – 153,1) мс.

Результаты сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ показали, что скорость вымывания РФП у пациентов с ишемическим генезом ХСН была достоверно выше, чем у пациентов с неишемическим – WR: 41,6 (32,8 - 60,8) против 34,3 (16,7 - 50,1)%. Выявленные различия, вероятнее всего, обусловлены наличием выраженных дегенеративных изменений в нервной ткани сердца у пациентов с постинфарктными изменениями. Было отмечено, что у пациентов с неишемическим генезом ХСН исходная сократимость миокарда ПЖ была статистически значимо ниже – ФВ ПЖ: 38 (23 - 49) против 49,5 (39 - 56)%; УО ПЖ: 57 (43 - 70) против 77 (67 - 89) мл (таблица 1). В ранее проведенных исследованиях было показано, что у пациентов с идиопатической кардиомиопатией дисфункция ПЖ более выражена, чем у пациентов с ишемической кардиомиопатией (La Vecchia L. et al., 1999; La Vecchia L. et al., 2001). Кроме того, было показано, что в этой группе пациентов, более тяжелое нарушение систолической функции ЛЖ сопровождается вовлечением ПЖ. Авторы делают вывод, что у пациентов с неишемической кардиомиопатией процесс нарушения сократимости ПЖ носит диффузный характер, что может являться маркером данного патологического состояния.

По другим сцинтиграфическим показателям между пациентами с ишемическим и неишемическим генезом ХСН статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

На рисунке 1 показаны примеры сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ у пациентов с ишемическим и неишемическим генезом ХСН.

Наши результаты подтверждают ранее сформулированную гипотезу о наличии взаимосвязи между функциональным состоянием симпатической активности, перфузии и сократительной функции сердца у данной категории пациентов.

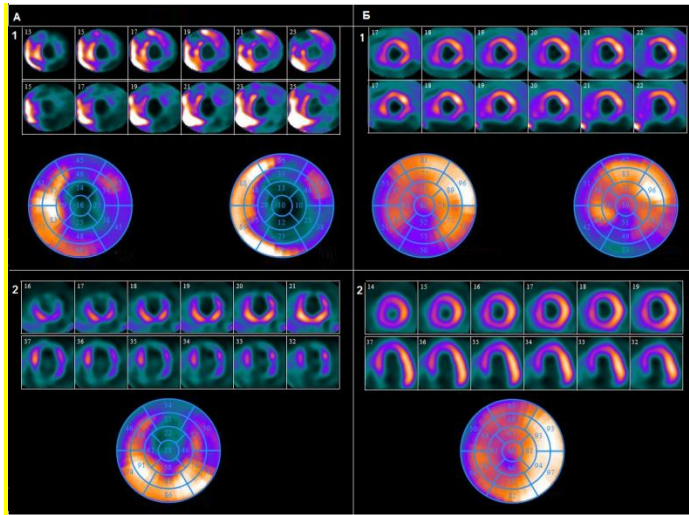


Рисунок 1 — Сцинтиграммы пациентов с ХСН ишемической (А) и неишемической (Б) этиологии. 1- сцинтиграммы с ^{123}I -МИБГ (раннее и отсроченное сканирование); 2 - сцинтиграммы с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - МИБИ

Радионуклидная визуализация исходного состояния симпатических структур, перфузии и сократимости сердца в группах пациентов, проявивших различную чувствительность к проводимой кардиоресинхронизирующей терапии («респондеров» или «нереспондеров»)

Из общего числа пациентов, включенных в исследование, нам удалось через $12 \pm 1,7$ месяцев после СРТ обследовать 38 больных (24 мужчины и 14 женщин; средний возраст 57 ± 11 лет). В литературе встречается использование различных показателей для определения ответа на СРТ, таких как клинические, эхокардиографические показатели и их комбинации (Fornwalt B.F. et al., 2010). В последние годы для выделения группы респондеров исследователи используют показатели ЭхоКГ. В связи с этим, критерием положительного ответа на СРТ в настоящей работе мы приняли снижение КСО ЛЖ на 15% и более или увеличение ФВ ЛЖ на 5% и более. Согласно избранному нами критерию ответа, пациенты были подразделены на группы респондеров и нереспондеров.

Проведенные исследования показали, что значения индексов Н/М на раннем и отсроченном сканах были статистически значимо выше в группе респондеров - ранний индекс Н/М: 2,1 (1,72 - 2,5) против 1,58

(1,25 - 1,95), $p < 0,05$; отсроченный индекс Н/М: 1,95 (1,44 - 2,19) против 1,49 (1,31 - 1,64), $p < 0,05$. Размер миокардиального дефекта накопления ^{123}I -МИБГ в группе респондеров был, напротив, меньше, чем у нереспондеров – ранний SMS: 8 (7 - 11) против 12 (9 - 20), $p < 0,05$; отсроченный SMS: 13 (10 - 19) против 17, (15 - 37), $p < 0,05$. Скорость вымывания ^{123}I -МИБГ статистически значимо не различалась между группами респондеров и нереспондеров. Полученные результаты согласуются с данными литературы, в которых было показано, что респондеры отличаются более высокими значениями индексов Н/М (Shinohara T. et al, 2011; Nishioka S.A. et al., 2007). Однако нет однозначных сведений о различиях показателя скорости вымывания в группах респондеров и нереспондеров. Существуют работы, где было выявлено снижение этого показателя в группе респондеров, по сравнению с нереспондерами (Burri H. et al., 2008). Однако в большинстве работ, в том числе и нашей, индекс WR в группах респондеров и нереспондеров статистически значимо не различался (Curcio A. et al. 2016; Moreira R. I. et al, 2020). Вероятнее всего указанная несогласованность данных связана с включением в эти исследования пациентов с различной этиологией ХСН.

Полученные в ходе нашей работы значения диссинхронии ЛЖ, оцененные по данным ЭКГ-ПССМ, у респондеров СРТ были достоверно более низкими, чем у нереспондеров – SD: 132,4 (101,7 – 152,9) мс против 173,9 (133 – 196,4) мс, $p < 0,05$; HBW: 439,3 (358,4 – 539,1) мс против 547,1 (463,5 – 633,9) мс, $p < 0,05$. Полученный результат противоречит большинству исследований, в которых было показано, что высокие значения диссинхронии ЛЖ ассоциированы с положительным ответом на СРТ (Mukherjee A. et al., 2015; van Bommel R.J. et al., 2009). В исследовании Н. Tanaka (Н. Tanaka et al., 2012) показана взаимосвязь диссинхронии ЛЖ и снижения индексов симпатической активности сердца - Н/М и WR. Высокие значения диссинхронии ЛЖ были ассоциированы с низким накоплением ^{123}I -МИБГ в сердце и высокой скоростью вымывания препарата. Авторы отмечают, что диссинхрония ЛЖ может оказывать негативное влияние на симпатическую активность сердца у пациентов с ХСН. Или же наоборот, повышение тонуса симпатической нервной системы вызывает и поддерживает диссинхронию. Однако патофизиологические механизмы этого влияния остаются неизученными.

При рассмотрении результатов изотопных исследований после подразделения на группы в соответствии с этиологией ХСН у пациентов с неишемическим генезом ХСН в группе респондеров отмечалось более высокое накопление ^{123}I -МИБГ в сердце. Так, отсроченный индекс Н/М у респондеров составил 2,18 (2,12 - 2,19), тогда как у нереспондеров он был сниженным и равнялся 1,45 (1,23 - 1,61). Различия между группами были статистически значимыми, $p < 0,05$. Кроме того, нереспондеры статистически значимо отличались размером дефекта накопления ^{123}I -МИБГ на раннем - SMS: 15,5 (10 - 28,5) баллов и отсроченном сканах – SMS: 16,5 (15,5 - 29) баллов, по сравнению с респондерами – на раннем скане SMS: 7 (5 - 7) баллов; на отсроченном скане SMS: 10 (10 - 13) баллов. Полученные данные свидетельствуют о том, в данной группе пациентов снижение накопления ^{123}I -МИБГ является следствием гиперактивации симпатической нервной системы. У пациентов с ХСН неишемической этиологии динамика КСО ЛЖ и ФВ ЛЖ через год после СРТ зависят от выраженности дооперационных нарушений симпатической активности.

У пациентов с неишемическим генезом ХСН значения диссинхронии ЛЖ в группе респондеров были статистически значимо ниже, чем в группе нереспондеров – SD: 117,4 (83,3 – 152,8) мс против 195,7 (147,6 – 196,4) мс; HBW: 388,7 (271,3 – 512,8) мс против 633,9 (495,2 – 651,2) мс. Выявленные нами различия диссинхронии в группах респондеров и нереспондеров не согласуются с данными большинства других исследований, в которых положительный ответ на СРТ был ассоциирован с большими значениями диссинхронии ЛЖ (Mukherjee A. et al., 2015; van Bommel R.J. et al., 2009). Полученные нами результаты могут быть объяснены тем, что в исследование были включены больные с тяжелым функциональным классом ХСН и выраженной дилатацией сердца, по сравнению с работами других авторов. Так, у пациентов, включённых в исследование в работе N. Zafrir (Zafrir N. et al., 2017) у пациентов перед СРТ среднее значение КДО ЛЖ перед СРТ составило $201,1 \pm 69,1$ мл, тогда как в нашей работе у пациентов с неишемической ХСН значение КДО ЛЖ составило 306 (253 - 391) мл. Таким образом, можно предположить, что в этой группе пациентов высокая диссинхрония может быть ассоциирована с декомпенсацией ХСН, в связи с чем и пациенты с

выраженной диссинхронией и дилатацией объемами ЛЖ не показали положительного ответа на СРТ.

Для определения прогностической значимости скintiграфических методов в выявлении групп пациентов, для которых СРТ будет эффективна, нами был выполнен логистический регрессионный анализ.

Проведенный нами однофакторный логистический регрессионный анализ полученных результатов показал, что ранний и отсроченный индексы Н/М, размер дефекта накопления ^{123}I -МИБГ на отсроченных сканах (SMS) и диссинхронию ЛЖ: SD и HBW, можно считать статистически значимыми прогностическими детерминантами ответа на СРТ (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты логистического регрессионного анализа прогностической значимости скintiграфических показателей в оценке эффективности СРТ

Показатель	Отношение шансов	95% ДИ	p-value
eH/M*	1,252	1,049 - 1,493	0,013
dH/M*	1,367	1,071 - 1,745	0,012
dSMS, балл	0,917	0,844 - 0,997	0,043
SD ЛЖ, мс	0,968	0,943 - 0,995	0,02
HBW, мс	0,992	0,985 - 0,999	0,044

Примечание: * - при увеличении показателя на 0,1.

ДИ – доверительный интервал; eH/M – ранний индекс сердце/средостение (15 минут); dH/M – отсроченный индекс сердце/средостение (4 часа); dSMS – размер дефекта иннервации на отсроченных сканах (4 часа); SD ЛЖ – диссинхрония левого желудочка; HBW – ширина фазовой гистограммы

Для определения значений скintiграфических показателей, при которых чувствительность и специфичность будет максимальной, был выполнен ROC-анализ (таблица 3). Для перечисленных скintiграфических показателей площадь под ROC-кривой статистически значимо отличалась от AUC=0,5. Как указано в таблице 3, наибольшим значением чувствительности обладает диссинхрония ЛЖ: при значении SD $\leq 164,35$ мс чувствительность данного показателя составила 92%, при этом значение площади под кривой было наибольшим и составило 0,763. Наибольшим значением

специфичности обладал отсроченный индекс накопления ^{123}I -МИБГ «средостение/сердце». При значении $\text{H/M} > 1,65$ и площади под кривой, равной 0,738, его специфичность составила 100%.

Таблица 3 — Результаты ROC-анализа чувствительности и специфичности скинтиграфических показателей в оценке прогноза эффективности СРТ

Показатель	Пороговое значение	AUC	Se, %	Sp, %	p
eH/M	>1,96	0,750	58	86	0,004
dH/M	>1,65	0,738	58	100	0,003
eSMS	≤8	0,766	64	86	0,001
dSMS	≤13	0,734	54	86	0,005
SD, мс	≤164,35	0,763	92	60	0,005
HBW, мс	≤541,67	0,729	83	60	0,015
MCH ПЖ, КСО/с	>1,59	0,652	52	80	0,043

Примечание: AUC площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень значимости; eH/M – ранний индекс сердце/средостение (15 минут); dH/M – отсроченный индекс сердце/средостение (4 часа); eSMS – размер дефекта иннервации на отсроченных сканах (15 часа); dSMS – размер дефекта иннервации на отсроченных сканах (4 часа); MCH ПЖ – максимальная скорость наполнения правого желудочка; SD ЛЖ – диссинхрония левого желудочка; HBW – ширина фазовой гистограммы.

Результаты проведенного исследования показали, что данные скинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ и ЭКГ-ПЧМ являются прогностически значимыми детерминантами СРТ. Однако, показатели информативности, полученные в результате ROC-анализа, были невысокими. Поэтому, далее мы рассмотрели прогностическую возможность скинтиграфических методов отдельно в группах пациентов с неишемическим и ишемическим генезом ХСН. Результаты логистического регрессионного анализа скинтиграфических показателей в группе пациентов с неишемическим генезом ХСН представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, по данным однофакторного логистического регрессионного анализа, статистически значимыми предикторами положительного ответа на СРТ являются диссинхрония ЛЖ – SD, HBW, и отсроченный индекс H/M (Таблица 4).

Таблица 4 — Результаты логистического регрессионного анализа прогностической значимости скintiграфических показателей в оценке эффективности СРТ у пациентов с ХСН неишемического генеза

Показатель	Отношение шансов	95% ДИ	p-value
dH/M*	1,469	1,076 – 2,007	0,016
SD ЛЖ, мс	0,838	0,733 – 0,959	0,010
HBW, мс	0,959	0,927 – 0,992	0,016

Примечание: * - при увеличении показателя на 0,1.

ДИ – доверительный интервал; dH/M – отсроченный индекс сердце/средостение (4 часа); SD ЛЖ – диссинхрония левого желудочка; HBW – ширина фазовой гистограммы.

Для определения значений исходных скintiграфических показателей, при которых чувствительность и специфичность методик в прогнозировании результатов СРТ у пациентов с неишемическим генезом ХСН будут максимальными, мы использовали ROC-анализ. Результаты ROC-анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Результаты ROC-анализа чувствительности и специфичности скintiграфических показателей в оценке прогноза эффективности СРТ у пациентов с ХСН неишемического генеза

Показатель	Пороговое значение	AUC	Se, %	Sp, %	p
dH/M	>1,65	0,875	83	100	<0,001
SD ЛЖ, мс	≤132,03	0,857	64	100	0,001
HBW, мс	≤516,67	0,814	85	80	<0,001

Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень значимости; dH/M – отсроченный индекс сердце/средостение (4 часа); SD ЛЖ – диссинхрония левого желудочка; HBW – ширина фазовой гистограммы.

У пациентов с ХСН неишемического генеза было выявлено, что пороговое значение отсроченного индекса H/M >1,65 позволяет прогнозировать эффективность СРТ с чувствительностью 83% и специфичностью 100%. Площадь под ROC-кривой составила 0,875, что статистически достоверно превышало Area=0,5, $p < 0,05$. При

значении $HBW \leq 516,67$ мс чувствительность показателя была наибольшей и составила 85%.

Результаты логистического регрессионного анализа сцинтиграфических показателей в группе пациентов с ишемическим генезом ХСН представлены в таблице 6.

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа статистически значимыми прогностическими детерминантами ответа на СРТ оказались: диссинхрония ЛЖ - HBW и показатели функционального состояния ПЖ – ФВ и УО ПЖ (Таблица 6). Для определения наиболее эффективных дифференциальных границ исходных сцинтиграфических показателей в плане прогнозирования результатов СРТ в группе пациентов с ишемическим генезом ХСН мы использовали ROC-анализ. Результаты ROC-анализа представлены в таблице 7.

Таблица 6 — Результаты логистического регрессионного анализа прогностической значимости сцинтиграфических показателей в оценке эффективности СРТ у пациентов с ХСН ишемического генеза

Показатель	Отношение шансов	95% ДИ	p-value
HBW, мс	1,127	1,024 – 1,241	0,014
ФВ ПЖ, %	1,111	1,001 – 1,232	0,047
УО ПЖ, мл	1,068	1,003 – 1,138	0,041

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка; УО ПЖ – ударный объем правого желудочка; HBW – ширина фазовой гистограммы

Таблица 7 — Результаты ROC-анализа чувствительности и специфичности сцинтиграфических показателей в оценке прогноза эффективности СРТ у пациентов с ХСН ишемического генеза

Показатель	Пороговое значение	AUC	Se, %	Sp, %	p
HBW, мс	>191,3	0,810	70	80	0,001
ФВ ПЖ, %	>51	0,788	70	100	0,001
УО ПЖ, мл	>59	0,788	90	75	0,005
МСН ПЖ, КСО/с	>0,92	0,767	90	67	0,036

Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность; SD ЛЖ –

диссинхрония левого желудочка; HBW – ширина фазовой гистограммы; ПЖ – правый желудочек; МСН - максимальная скорость наполнения; ФВ – фракция выброса; УО – ударный объем; МСН – максимальная скорость наполнения.

У пациентов с ХСН ишемического генеза пороговое значение $HBW > 191,3$ мс позволило прогнозировать эффективность СРТ с чувствительностью и специфичностью 70% и 80%, соответственно (таблица 14). Площадь под ROC-кривой составила 0,810, что статистически значимо превысило $Area = 0,5$, $p < 0,05$. Наиболее высокое значение чувствительности было выявлено для УО ПЖ: при его величине, превышающей 59 мл, чувствительность показателя составила 90%. При этом значение площади под кривой было наибольшим и составило 0,788. Наибольшим значением специфичности обладала ФВ ПЖ. При её значении более 51% специфичность составила 100%, а значение площади под кривой 0,788.

Следует отметить, что в группе пациентов с ХСН ишемического генеза скintiграфические показатели, характеризующие симпатическую активность сердца, не были статистически убедительными для прогнозирования эффективности СРТ.

Роль скintiграфии миокарда с ^{123}I -метайодбензилгуанидином в комплексной прогностической оценке сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Согласно результатам проведенного исследования, нами был предложен алгоритм обследования пациентов с ХСН для получения дополнительных сведений при отборе пациентов на СРТ. Схема алгоритма показана на рисунк 2.

Пациентам с абсолютными показаниями к проведению СРТ: ХСН II – III ФК (NYHA), с наличием БЛНПГ, снижением ФВ ЛЖ $< 35\%$, шириной комплекса QRS ≥ 150 мс, на основе данных клинко-инструментального обследования и анамнеза делают вывод об этиологии ХСН – ишемического или неишемического генеза.

Пациентам с неишемическим генезом ХСН перед СРТ рекомендовано проведение скintiграфии сердца с ^{123}I -МИБГ, с оценкой накопления РФП с области сердца по величине отсроченного индекса Н/М, а также проведение ЭКГ-ПСМ в состоянии функционального покоя. По результатам фазового анализа на ЭКГ-ПСМ оценивают диссинхронию ЛЖ. При значении отсроченного

индекса $H/M > 1,65$, $SD \leq 132,03$ мс, $HBW \leq 516,67$ мс можно говорить о положительном прогнозе проводимого интервенционного лечения.



Рисунок 2 — Алгоритм сцинтиграфического обследования пациентов перед СРТ

Пациентам с ишемическим генезом ХСН перед СРТ целесообразно проведение РТВГ для оценки сократительной способности ПЖ, а также ЭКГ-ПСУ для оценки диссинхронии ЛЖ. По полученным данным оценивают ФВ и УО ПЖ. Кроме того, по результатам ЭКГ-ПСУ оценивают диссинхронию ЛЖ при помощи метода фазового анализа. Таким образом, при сохранной сократительной способности ПЖ и значениях ФВ ПЖ >51%, УО ПЖ >59 мл, а также наличии диссинхронии ЛЖ: $HBW > 191,3$ мс, делают вывод, что пациент будет респондером СРТ.

Следует отметить, что согласно полученным нами результатам, пациентам с ХСН ишемического генеза проведение сцинтиграфии сердца с ¹²³I-МИБГ для прогнозирования результатов СРТ не показано.

ВЫВОДЫ

1. Сцинтиграфические показатели перфузии, симпатического тонуса, сократимости и диссинхронии сердца у больных, которым показано кардиоресинхронизирующее лечение, различаются в зависимости от природы ХСН:

- у пациентов с ишемическим генезом ХСН визуализируются крупные дефекты перфузии, совпадающие с бассейнами основных коронарных артерий, тогда как в группе больных с ХСН неишемической этиологии гипоперфузия миокарда выглядит мозаично, не имеет четкой топографической связи с областями венозного кровообращения;

- достоверно более высокая скорость вымывания ^{123}I -МИБГ и явная тенденция к уменьшению аккумуляции этого РФП в миокарде пациентов с ХСН ишемической природы являются сцинтиграфическими показателями повышения общего симпатического тонуса сердца у больных этой категории;

- отличительной чертой сократимости миокарда у пациентов с неишемическим генезом ХСН выступают достоверно уменьшенные, относительно группы сравнения, исходные значения глобальной инотропной функции правого желудочка, оцененные при выполнении радионуклидной равновесной вентрикулографии, а также выраженная диссинхрония левого желудочка, выявленная с помощью ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии.

2. Наиболее информативными параметрами дооперационного радионуклидного исследования, позволяющими прогнозировать удовлетворительный эффект сердечной ресинхронизации у пациентов с ХСН неишемической этиологии, являются (а) индикатор тонуса симпатических структур миокарда (отсроченный индекс Н/М), рассчитанный по данным скорости сцинтилляционного счёта при сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ, и (б) показатели диссинхронии ЛЖ (SD и HBW), оцененные методом ЭКГ-ПСМ.

3. Томосцинтиграфические значения предоперационного состояния сократительной способности ПЖ (УО и ФВ) и выраженности диссинхронии ЛЖ (SD и HBW) у пациентов с ХСН ишемической природы помогают успешно прогнозировать эффективность СРТ через год после имплантации устройства.

4. Алгоритм радионуклидного обследования больных ХСН перед проведением СРТ зависит от этиологии основного заболевания:

а) при поражении миокарда неишемического генеза предпочтительным является включение в диагностический комплекс метода сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ для визуальной оценки симпатических структур, гипертонус которых во многом детерминирует развитие диссинхронии ЛЖ, оптимально определяемой при помощи ЭКГ-синхронизированной ПСМ;

б) при наличии ХСН ишемической природы, перед интервенционным вмешательством более целесообразным выглядит выполнение радионуклидной томоventрикулографии и ЭКГ-ПСМ, поскольку важным патогенетическим фактором диссинхронии сердца у таких больных считается морфологическая и функциональная гетерогенность миокарда.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В диагностический алгоритм обследования пациентов с ХСН, которым планируется выполнение инвазивного кардиоресинхронизирующего вмешательства, следует включать перфузионную сцинтиграфию миокарда, выполнение сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ и радионуклидную томоventрикулографию.

При обследовании пациентов с неишемическим генезом ХСН рекомендуется:

а) выполнение сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ. Высокое соотношение аккумуляции этого РФП в сердце и средостении ($\text{H/M} > 1,65$) позволяет прогнозировать положительный результат проводимого интервенционного лечения;

б) проведение ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии в состоянии покоя. Показатели диссинхронии ЛЖ, соответствующие величинам $\text{SD} \leq 132,03$ мс или $\text{HBW} \leq 516,67$ мс, характерны для потенциальных респондеров.

У пациентов с ишемическим генезом ХСН предпочтительным следует считать выполнение радионуклидной томоventрикулографии или ЭКГ-ПСМ в покое. При значениях ФВ ПЖ $> 51\%$ или УО ПЖ > 59 мл, а также наличии диссинхронии ЛЖ ($\text{HBW} > 191,3$ мс), делают вывод о высокой вероятности позитивного результата СРТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. **Мишкина А. И.** Состояние симпатической активности, перфузии и сократимости сердца у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза / Мишкина А. И., Завадовский К. В., Гуля М. О., Саушкин В. В., Лебедев Д. И., Лишманов Ю. Б. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2018. – Т. 33. - №2. – С. 35–41.

2. **Мишкина А.И.** Изучение роли симпатической и сократительной дисфункции миокарда в патогенезе хронической сердечной недостаточности / А.И. Мишкина, В.В. Саушкин, К.В. Завадовский, Д.И. Лебедев, Ю.Б. Лишманов // Вестник российского фонда фундаментальных исследований. – 2018. – Т. 4, №100. - С 49-51.

3. Саушкин В.В. Значение радионуклидной оценки механической диссинхронии сердца в обследовании пациентов кардиологического профиля / В.В. Саушкин, **А.И. Мишкина**, В.В. Шипулин, К.В. Завадовский // REJR. – 2019. – Т.9, №1. – С. 186-202.

4. **Мишкина А.И.** Возможности скintiграфии сердца с ¹²³I-МИБГ и радионуклидной равновесной вентрикулографии в прогнозировании результатов кардиоресинхронизирующей терапии / А.И. Мишкина, К.В. Завадовский, В.В. Саушкин, Д.И. Лебедев, Ю.Б. Лишманов, С.В. Попов // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2019. – Т. 34, №2. С. 63–70.

5. Завадовский К.В. Скintiграфия миокарда с ¹²³I-МИБГ в оценке прогноза хронической сердечной недостаточности и эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии / К.В. Завадовский, **А.И. Мишкина**, Д.И. Лебедев, М.О. Гуля, Ю.В. Варламова, Ю.Б. Лишманов, С.В. Попов // Кардиология. – 2020. – Т. 60, №2. – С. 122-130.

Патент на изобретение

Патент на изобретение № 2721821 «Способ прогнозирования ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» / Завадовский К. В., Мишкина А. И., Лебедев Д. И., Лишманов Ю. Б.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (Томский НИМЦ) . - № 2019127339; заявл. 29.08.2019. опубл. 22.05.2020.

Тезисы в сборниках и материалах конференций

1. Saushkin V. V. Cardiac sympathetic activity and global contractile function in patients with dilated cardiomyopathy / V. V. Saushkin, **A. I. Mishkina**, K. W. Zavadovsky, V. V. Shipulin, A. V. Mochula, D. I. Lebedev, YU. B. Lishmanov, S. V. Popov // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20 (Suppl. S1). – P. 437

2. Zavadovsky K. Prognostic significance of cardiac sympathetic activity and dyssynchrony in response to cardiac resynchronization therapy / **A. Mishkina**, M. Gulya, V. Saushkin, D. Lebedev, Yu. Lishmanov // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21 (Suppl. S1). – P. 374

3. **Mishkina A.** Cardiac contractile and sympathetic activity in patients with ischemic and non-ischemic chronic heart failure / A. Mishkina, K. Zavadovsky, V. Saushkin, D. Lebedev, Y U. Lishmanov // European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. – 2019. Vol. 20 (Suppl. 3). -jez147.011

4. **Mishkina A.** Cardiac sympathetic activity and dyssynchrony in prediction of cardiac resynchronization therapy response in heart failure patients / A. Mishkina, K. Zavadovsky, V. Saushkin, M. Gulya, D. Lebedev, Y. Lishmanov // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2019. – Vol. 46 (Suppl 1). – P. S378-379

5. Saushkin V. The value of gated blood-pool SPECT-derived cardiac dyssynchrony in the cardiac resynchronization therapy response prediction / V. Saushkin, **A. Mishkina**, V. Shipulin, A. Mochula, D. Lebedev, K. Zavadovsky // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2019. – Vol. 46 (Suppl 1). – P. S379

6. **Мишкина А. И.** Сцинтиграфическая оценка состояния миокарда в определении прогноза кардиоресинхронизирующей терапии при хронической сердечной недостаточности / А. И. Мишкина, К. В. Завадовский, В. В. Саушкин, Д. И. Лебедев, Ю. Б. Лишманов // сборник материалов конгресса «Кардиоторакальная радиология», 23-24 марта 2018, г. Москва. - С. 68-69

7. Лебедев Д.И. Сократительная функция миокарда правого желудочка как предиктор эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии / Д.И. Лебедев, М.В. Лебедева, С.В. Попов, **А.И. Мишкина** // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – 25 – 28 сентября 2018 г., г. Москва. - С. – 281.

8. **Мишкина А.И.** Изучение взаимосвязи между симпатической активностью и глобальной сократительной функцией сердца у пациентов с сердечной недостаточностью / А.И. Мишкина, В.В. Саушкин, К.В. Завадовский, В.В. Шипулин, А.В. Мочула, Ю.Б. Лишманов, Д.И. Лебедев, С.В. Попов // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – 25 – 28 сентября 2018 г., г. Москва. - С. – 522.

9. **Мишкина А. И.** Радионуклидная оценка состояния симпатической системы сердца в определении прогноза кардиоресинхронизирующей терапии / А. И. Мишкина, Ю. В. Варламова, В. В. Саушкин, К. В. Завадовский, М. О. Гуля, Д. И. Лебедев, Ю. Б. Лишманов // сборник материалов конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов, 8-10 ноября 2018 г., г. Москва. - С. 106.

10.Мишкина А.И. Сцинтиграфическая оценка симпатической активности сердца и диссинхронии в определении эффективности кардиоресинхронизирующей терапии / А.И. Мишкина, К. В. Завадовский, Д. И. Лебедев, М. О. Гуля, Ю. В. Варламова, Ю. Б. Лишманов // Лучевая диагностика и лучевая терапия. – 2019. – Т. 1. – С. 120-121.

11.Мишкина А.И. Значение сцинтиграфических методов исследования в оценке эффективности кардиоресинхронизирующей терапии / А.И. Мишкина // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. VIII, №1. – С. 26.

12.Лебедев Д.И. Сердечная ресинхронизирующая терапия у пациентов с неишемической кардиомиопатией и тяжелой сердечной недостаточностью может влиять на пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии / Д.И. Лебедев, **А.И. Мишкина**, М.В. Лебедева, С.В. Попов // сборник материалов конгресса «Сердечная недостаточность 2019». – 2020. – Т. 60, №1. С. 153-154

13.Мишкина А.И. Сцинтиграфические методы исследования в прогнозе результатов кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.И. Мишкина, К. В. Завадовский, М. О. Гуля, Ю. В. Варламова, Д. И. Лебедев, Ю. Б. Лишманов // Вестник аритмологии. Приложение к материалам конгресса «Кардиостим». – 2020. – А. - С. 67.

14.Лебедев Д. И. Сердечная ресинхронизирующая терапия у пациентов с неишемической кардиомиопатией и тяжелой сердечной недостаточностью может влиять на развитие пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии / Д. И. Лебедев, **А.И. Мишкина**, М.В. Лебедева, С.В. Попов // Вестник аритмологии. Приложение к материалам конгресса «Кардиостим». – 2020. – А. - С. 94

15.Мишкина А.И. Прогностическая оценка симпатической активности и сократительной способности сердца в определении ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию / А.И. Мишкина, К. В. Завадовский, Д. И. Лебедев, Ю. Б. Лишманов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9(S1). – С. 31.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

¹²³I-МИБГ - метайодбензилгуанидин, меченным йодом-123

^{99m}Tc-МИБИ - ^{99m}Tc- метоксиизобутилизонитрил

AUC - Area Under Curve (площадь под ROC-кривой)

CZT - Cadmium zinc telluride (кадмий-цинк-теллуриды)

Н/М –Heart to Mediastinum (индекс сердце/средостение)

HBW - Histogram Bandwidth (ширина фазовой гистограммы)

IVD – interventricular dyssynchrony (внутрижелудочковая диссинхрония)

NYHA – New York Heart Association (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации)

ROC - Receiver Operating Characteristic Analysis
SD - Standard Deviation (фазовое стандартное отклонение)
SRS - Summed Rest Score (индекс общего нарушения перфузии)
WR – Washout Rate (скорость вымывания)
БЛНПГ - блокады левой ножки пучка Гиса
ВМН – время максимального наполнения
ДИ – доверительный интервал
КДО - конечно-диастолический объем
КСО - конечно-систолический объем
КТ – компьютерная томография
ЛЖ - левый желудочек
МСИ - Максимальная скорость изгнания
МСН - Максимальная скорость наполнения
ОШ – отношение шансов
ПЖ – правый желудочек
РТВГ - равновесная радионуклидная томовентрикулография
РФП – радиофармпрепарат
СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия
ССН/3 – средняя скорость наполнения за $\frac{1}{3}$ диастолы
УО - ударный объем
ФВ - фракцией выброса
ФК - функциональных классов
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ-ПСМ – ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда
ЭхоКГ – эхокардиография

Мишкина Анна Ивановна

**Сцинтиграфическая оценка симпатической активности,
перфузии и сократимости сердца в прогнозе результатов
сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с
хронической сердечной недостаточностью**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать .2021г. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № .

Название типографии

Контакты типографии:

Адрес

Телефон

Ел почта

Сайт (при наличии)