

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук»

Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

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, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор  
медицинских наук,  
Заслуженный деятель науки РФ,  
член-корреспондент РАН,  
профессор  
Лишманов Юрий Борисович

Томск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ	
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Современные подходы к оценке результатов и прогнозированию исходов сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью .....	12
1.1. Общие сведения об этиологии, патогенезе и методах лечения хронической сердечной недостаточности .....	12
1.2. Сердечная ресинхронизирующая терапия как современный способ лечения хронической сердечной недостаточности .....	14
1.3. Клинико-инструментальные методы прогнозирования результатов сердечной ресинхронизирующей терапии .....	16
1.3.1. Клиническое и эхокардиографическое обследование .....	16
1.3.2. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография .....	19
1.3.3. ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда .	20
1.3.4. Сцинтиграфия сердца с <sup>123</sup> I- метайодбензилгуанидином .....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	29
2.1. Общая характеристика клинического материала .....	29
2.2. Методы исследования.....	33
2.2.1. Эхокардиография .....	33
2.2.2. Сцинтиграфия миокарда с <sup>123</sup> I-метайодбензилгуанидином.....	34
2.2.3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с <sup>99m</sup> Tc-метоксиизобутилизонитрилом.....	37
2.2.4. Равновесная радионуклидная томовентрикулография .....	40
2.3. Методика имплантации ресинхронизирующего устройства.....	43
2.4. Методы статистического анализа.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....	46
3.1. Радионуклидные методы исследования в оценке симпатической иннервации, перфузии и сократимости миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии.....	46
3.2. Радионуклидная визуализация исходного состояния симпатических структур, перфузии и сократимости сердца в группах пациентов, проявивших различную чувствительность к проводимой кардиоресинхронизирующей терапии («респондеров» или «нереспондеров»).....	64
3.3. Роль сцинтиграфии миокарда с <sup>123</sup> I-метайодбензилгуанидином в комплексной прогностической оценке сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью .....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	101
ВЫВОДЫ .....	110

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	116

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из ведущих в современной кардиологии. В этой группе пациентов смертность и частота госпитализаций остаются высокими [8; 36]. Улучшение качества жизни больных ХСН и снижение смертности от данного заболевания является важной задачей современной кардиологии. Несмотря на успехи медикаментозного лечения, прогноз больных с тяжелой степенью ХСН (III-IV функциональных классов (ФК) по критериям NYHA – классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) остается неблагоприятным, что требует разработки новых и совершенствования имеющихся методов лечения [27; 16]. Серьезный вклад в прогрессирование сердечной недостаточности вносит механическая диссинхрония, которая характеризуется временной неоднородностью активации и сократимости различных отделов сердца [126; 2]. В связи с этим, одним из эффективных способов коррекции ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) [40].

В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что СРТ, проводимая на фоне медикаментозной терапии, способствует улучшению систолической функции сердца, повышению качества жизни пациентов с высоким ФК ХСН и, в конечном итоге, увеличению выживаемости больных [110; 45]. Однако, несмотря на использование стандартных критериев отбора пациентов на СРТ [13], до 20-30% пациентов оказываются «нереспондерами», то есть заметного улучшения их состояния не происходит [58]. За последние годы было предпринято много исследований, направленных на поиск согласованных подходов к отбору пациентов на СРТ [108; 101; 123; 19]. Однако отсутствие общепринятых критериев оценки результатов ресинхронизации становится препятствием на пути обобщения полученной информации и выработки единой стратегии использования СРТ.

Ранее было показано [125], что состояние вегетативной иннервации

сердца во многом детерминирует постинтервенционную динамику состояния больных ХСН, что определяет актуальность изучения данного звена патогенеза ХСН. Так, доказана значимость оценки симпатической иннервации сердца методом сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином, меченным йодом-123 ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ) в прогнозе наступления неблагоприятных сердечных событий у больных ХСН [78]. Используемый при этом радиофармпрепарат (РФП) представляет собой структурный аналог норадреналина, который, конкурируя с указанным катехоламином, аккумулируется в симпатических нервных окончаниях [82]. В литературе имеются работы по использованию сцинтиграфии сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для прогноза обратного ремоделирования левого желудочка после СРТ [43, 68, 53, 42]. В этих исследованиях было продемонстрировано, что исходное состояние симпатической активности сердца у больных ХСН коррелирует с изменениями клинического статуса и показателями глобальной сократимости ЛЖ после СРТ. Однако в указанных работах не рассматривалась прогностическая значимость использования сцинтиграфических методов у пациентов с ХСН, в зависимости от ишемического или неишемического происхождения миокардиальной дисфункции. Кроме того, до сих пор не определены унифицированные значения сцинтиграфических индексов, помогающих оценить эффективность СРТ.

Как уже было сказано, механическая диссинхрония сердца является важным патогенетическим фактором ХСН [126]. Для выявления диссинхронии могут быть использованы два сцинтиграфических метода:

- а) ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда;
- б) радионуклидная равновесная томовентрикулография.

Попытка использования сцинтиграфических показателей диссинхронии как долгосрочного прогностического критерия эффективности СРТ была предпринята в ряде исследований [94; 124; 120]. В указанных работах было показано, что исходное наличие у пациентов выраженной механической

диссинхронии ассоциируется с положительным ответом на имплантацию ресинхронизирующего устройства. В то же время, необходимо отметить, что большинство работ по использованию сцинтиграфической оценки механической диссинхронии в прогнозе СРТ, выполнены на относительно малых группах. Это диктует необходимость дальнейших научных исследований в данном направлении. Кроме того, в литературе практически отсутствуют сведения о сцинтиграфических исследованиях симпатической активности и диссинхронии сердца, в зависимости от ишемической или неишемической этиологии поражения миокарда.

Внедрение в клинику томографических гамма-камер, оснащенных кадмий-цинк-телуровыми (Cadmium zinc telluride - CZT) детекторами, позволило использовать низкодозовые протоколы или протоколы с коротким временем записи данных для проведения сцинтиграфических исследований [84]. 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 сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ [33]. Однако использования вышеназванных томосцинтиграфических 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 сцинтиграфических показателей симпатической активности (H/M, WR, SMS) и диссинхронии сердца, полученных с использованием CZT гамма-камеры, в аспекте эффективности СРТ.

### **Цель исследования.**

Изучить возможности томосцинтиграфических методов исследования симпатической иннервации, перфузии и характеристик сократимости миокарда в прогнозировании результатов сердечной ресинхронизирующей терапии у больных хронической сердечной недостаточностью.

### **Задачи исследования.**

1) Определить сцинтиграфические 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 хронической сердечной недостаточностью различной этиологии;

3) Разработать алгоритм комплексной томосцинтиграфической оценки симпатической иннервации, перфузии и функционального состояния миокарда с целью выявления прогностических критериев эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии и определения показаний к её проведению у больных хронической сердечной недостаточностью.

### **Научная новизна:**

1. Впервые у больных ХСН, с использованием CZT 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 сердечной ресинхронизирующей терапии;

2. Оригинальными являются данные о том, что параметры инотропной функции правого желудочка (фракция выброса и ударный объем) и выраженность диссинхронии левого желудочка являются прогностическими

показателями эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии в группе пациентов с ХСН ишемического генеза;

3. 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.

### **Научно-практическая значимость**

Полученные результаты дополняют и расширяют существующие представления о возможностях использования радионуклидных методов в оценке эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии.

Показано, что процессы ремоделирования сердца после выполнения СРТ детерминированы исходным 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 хронической сердечной недостаточностью.

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 сердечной ресинхронизирующей терапии у больных ХСН;

2) У пациентов с неишемическим происхождением ХСН показатели симпатической активности и выраженность диссинхронии ЛЖ обладают прогностической значимостью в аспекте определения эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии;

3) У пациентов с ХСН ишемического генеза функциональное состояние правого желудочка и диссинхрония левого желудочка, оцененные с помощью радионуклидных методов, являются прогностическими признаками эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику НИИ кардиологии Томского НИМЦ и могут быть использованы в других отделениях и клинических центрах, занимающихся проблемами диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности. По результатам исследования получен патент на изобретение «Способ прогнозирования ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью» (№ 2019127339 от 22.05.2020 г.).

### **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.

### **Апробация материалов диссертации и публикации**

Основные положения 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 2018 г.;

— Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии и мультидисциплинарные подходы в диагностике и лечении социально-значимых заболеваний» г. Санкт-Петербург, октябрь 2018 г.;

— 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 2019 г.;

— Российском национальном конгрессе кардиологов, г. Екатеринбург, сентябрь 2019 г.;

— Конгрессе «Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine», г. Барселона, Испания, октябрь 2019 г.;

— X-ой научной сессии молодых ученых «Наука-практике», г. Кемерово, февраль 2020 г.;

— Конгрессе «Кардиостим-2020», г. Санкт-Петербург, февраль 2020 г.

### **Публикации:**

По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 5 статей в отечественных журналах из списка ВАК, из них 1 статья из списка WOS, 1 статья из списка Scopus; 1 патент на изобретение (Патент № 2019127339 от 22.05.2020); 5 тезисов в материалах международных конференций, 10 тезисов всероссийских конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 131 странице 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.

# **ГЛАВА 1. Обзор литературы. Современные подходы к оценке результатов и прогнозированию исходов сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью**

## **1.1. Общие сведения об этиологии, патогенезе и методах лечения хронической сердечной недостаточности**

Хроническая сердечная недостаточность — это синдром, приводящий к снижению насосной функции сердца, дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца, хронической гиперактивации нейрогормональных систем, и проявляющийся одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме [22; 24]. Следует отметить, что проблема ХСН является одной из ведущих в современной кардиологии. Несмотря на имеющиеся успехи в лечении ХСН, 5-летняя смертность пациентов с этой патологией остается высокой, составляя 59% для мужчин и 45% для женщин [26; 27]. С возрастом распространенность ХСН приобретает тенденцию к увеличению: в группе лиц от 20 до 29 лет ХСН отмечается только в 0,3% случаев, а в возрастной группе старше 90 лет - почти в 70% [25; 36]. Прирост числа больных с ХСН в настоящее время во многом обусловлен увеличением продолжительности жизни населения, что, в свою очередь, связано с успехами современной терапии и реабилитации [75; 23].

Наиболее частыми причинами развития ХСН являются артериальная гипертензия (88% случаев) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (59% случаев) [25]. Кроме того, можно выделить еще несколько важных причин развития ХСН: хроническая обструктивная болезнь легких (13% случаев), сахарный диабет (11,9% случаев) и перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (10,3% случаев) [16].

Показано, что состояние симпатической иннервации сердца во многом детерминирует динамику больных ХСН, что определяет актуальность и

значимость изучения этой стороны проблемы [120, 14]. Известно, что снижение сократимости сердечной мышцы при ХСН ассоциировано с повышением активности симпатической нервной системы [31], что приводит к еще большему ухудшению инотропной функции сердца. Современная нейрогуморальная модель патогенеза хронической сердечной недостаточности гласит о том, что первоначальная активация симпатического звена вегетативной нервной системы при данном заболевании носит компенсаторный характер и направлена на стимуляцию насосной функции сердца [3]. Однако в дальнейшем, длительная гиперсимпатикотония сопровождается развитием таких негативных последствий, как ишемия миокарда, тяжелые нарушения сердечного ритма, ремоделирование желудочков и активация апоптоза кардиомиоцитов, что, в конечном итоге, и ведет к прогрессированию ХСН [37].

Под ремоделированием сердца понимают изменения в его структуре, геометрии и функции, инициируемые снижением способности сердца к наполнению и опорожнению вследствие повреждения миокарда любой этиологии. В первую очередь процесс ремоделирования сердца включает увеличение массы миокарда, дилатацию полостей, а также изменение геометрических характеристик желудочков. Физиологические последствия ремоделирования включают дилатацию фиброзного кольца митрального клапана с сопутствующей митральной недостаточностью, увеличение нагрузки на стенки ЛЖ, повышенную потребность в кислороде и ишемию миокарда даже в отсутствие поражения коронарных артерий. Все эти факторы усугубляют повреждение миокарда, способствуют прогрессированию ремоделирования сердца и его дисфункции [10]. Ремоделирование миокарда у больных ХСН способствует гипертрофическим и фиброзным изменениям ткани сердца, что в конечном итоге приводит к некрозу и апоптозу кардиомиоцитов. Указанные изменения ведут к дилатации ЛЖ, изменению его геометрии, что проявляется дискоординацией сокращения отдельных сегментов сердца [55; 115].

Среди пациентов с ХСН достаточно высока распространенность механической диссинхронии сердца [15, 58, 30]. Под механической

диссинхронией понимают временную неоднородность в активации и сократимости различных отделов сердца. Выделяют атриовентрикулярную диссинхронию - механическая диссинхрония может возникать между предсердиями и желудочками, межжелудочковую диссинхронию - между левым и правым желудочками, и внутрижелудочковую диссинхронию - диссинхрония возникает между различными отделами одного из желудочков [56]. Наиболее часто выявляемым видом диссинхронии при ХСН является внутрижелудочковая, при которой в дилатированном ЛЖ могут возникать условия для дискоординированного сокращения стенок сердца, что приводит к механической дисперсии между сегментами миокарда ЛЖ и ухудшению насосной функции сердца.

На сегодняшний день улучшение качества жизни больных ХСН и снижение смертности от данного заболевания является важной задачей современной кардиологии. Несмотря на успехи медикаментозного лечения, прогноз больных с тяжелой степенью ХСН (III-IV ФК по критериям NYHA – классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) остается неблагоприятным, что требует использования новых методов лечения.

## **1.2. Сердечная ресинхронизирующая терапия как современный способ лечения хронической сердечной недостаточности**

Задержка фаз систолического утолщения и диастолического наполнения сердца при ХСН, приводит к асинхронному сокращению стенок обоих желудочков сердца, тем самым снижая сократительную способность миокарда. Это может способствовать развитию патологического ремоделирования ЛЖ. Одним из эффективных способов лечения ХСН является СРТ, основанная на предсердно-синхронизированной стимуляции обоих желудочков сердца [18; 62]. Сердечная ресинхронизация выполняется с использованием стандартных предсердного и желудочкового электродов, а также специального электрода для

стимуляции левого желудочка [64]. Электроды для стимуляции правого предсердия и правого желудочка позиционируются стандартно, как при обычной двухкамерной стимуляции. Кардиоресинхронизирующее устройство отличается дополнительным левожелудочковым электродом, который проводится через коронарный синус к одной из латеральных вен сердца. Бивентрикулярная стимуляция может уменьшить механическую межжелудочковую десинхронизацию между правым и левым желудочками и десинхронизацию внутри левого желудочка [49]. Данный метод помогает восстановить атриовентрикулярную, меж- и внутривентрикулярную синхронность сокращения миокарда, улучшает сократительную способность ЛЖ, снижает митральную регургитацию и приводит к обратному ремоделированию ЛЖ. Это способствует удлинению времени наполнения ЛЖ, а также уменьшению таких показателей как конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ, митральная регургитация и дискинезия межжелудочковой перегородки [40; 46].

В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что СРТ, проводимая на фоне медикаментозной терапии, увеличивает выживаемость больных с высоким ФК ХСН, повышает качество жизни и улучшает систолическую функцию сердца [41; 45]. Эффективность СРТ у пациентов с тяжелой ХСН была доказана в многочисленных исследованиях. В исследованиях CARE-HF и COMPANION [47; 118; 76] оценивали влияние СРТ на количество госпитализаций и общий уровень сердечной смертности. Было показано, что после выполнения СРТ в группе пациентов с ХСН наблюдается улучшение клинической симптоматики, снижается уровень общей смертности до 22% и на 35% уменьшается число госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности. Однако успешность проведения данной процедуры ограничивается ее инвазивностью, высокой стоимостью и техническими сложностями установки ресинхронизирующего устройства [85].

Согласно рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского

научного медицинского общества терапевтов данный метод показан пациентам с ХСН II–IV ФК, на оптимальной медикаментозной терапии, со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ( $\leq 35\%$ ), при наличии блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и шириной комплекса QRS  $\geq 130$ мс. Кроме того, СРТ может быть показана пациентам с морфологией QRS, отличной от БЛНПГ, продолжительностью  $\geq 150$ мс [8].

Существует различная степень ответа на СРТ – респондеры, нереспондеры и суперреспондеры. К респондерам относят пациентов, у которых на фоне интервенционного вмешательства происходят процессы обратного ремоделирования ЛЖ, сопровождающиеся снижением ФК сердечной недостаточности и повышением переносимости физических нагрузок [77]. При этом точные критерии, позволяющие определить ответ на СРТ, в настоящее время не определены и широко варьируются между различными исследованиями [32]. Кроме того, в исследовании PROSPECT [48] была выделена категория «суперреспондеров» - пациентов, которые ответили приростом ФВ ЛЖ более чем на 15%, а также «отрицательных респондеров» – пациентов, у которых на фоне СРТ показатели ФВ ЛЖ значительно снизились.

### **1.3. Клинико-инструментальные методы прогнозирования результатов сердечной ресинхронизирующей терапии**

#### **1.3.1. Клиническое и эхокардиографическое обследование**

Для оценки результата СРТ в литературе встречается использование различных показателей. Из них выделяют клинические, эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели и их комбинации. Среди клинических критериев ответа на СРТ наиболее часто используют: снижение ФК по критериям NYHA  $\geq 1$ , улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы  $\geq 25\%$  или 10%, снижение количества баллов в шкале оценки качества жизни  $\geq 15\%$ . Наиболее часто используемые ЭхоКГ показатели: снижение КСО ЛЖ  $\geq 15\%$ , увеличение

ударного объема (УО) ЛЖ  $\geq 15\%$ , увеличение ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$  или  $\geq 15\%$  [32].

Отсутствие общепринятых критериев ответа на СРТ и низкая согласованность между ними затрудняет возможность обобщения результатов исследований. Кроме того, было показано, что меньшая степень обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ не всегда говорит о недостаточно положительном влиянии данного вида лечения на прогноз заболевания. Так, в исследовании CARE-HF [119] было отмечено, что у больных ИБС после СРТ имеет место меньшая степень обратного ремоделирования, чем у пациентов без ИБС, но улучшение прогноза на фоне СРТ в обеих группах происходит в одинаковой степени.

За последние годы было проведено достаточно большое число исследований, направленных на поиск дополнительных показаний к назначению СРТ. Одним из визуализирующих методов оценки механической диссинхронии, используемых для определения эффективности СРТ, является ЭхоКГ. Данный метод широко применяется для контроля и оценки эффективности лечения ХСН. Данный способ визуализации является наиболее доступным для оценки анатомии и функции сердца, а также получения данных о состоянии клапанного аппарата и сократимости миокарда. Метод ЭхоКГ получил широкое распространение в связи с отсутствием лучевой нагрузки и относительной невысокой стоимостью. Однако основными недостатками данного метода остаются его операторозависимость, низкая воспроизводимость и ограничения визуализации сердца, особенно у пациентов с большим индексом массы тела.

В последние годы ЭхоКГ критерии механической диссинхронии широко используют для определения групп пациентов, у которых СРТ предположительно будет эффективной. Немногочисленные одноцентровые исследования продемонстрировали правомочность применения параметров тканевой доплерографии для прогностического отбора респондеров СРТ. К примеру, J. Вах с соавт. [71] отметили, что диссинхрония ЛЖ  $>60$ мс, измеренная при помощи тканевой доплерографии, ассоциируется с

положительным ответом на СРТ. По данным ROC-анализа чувствительность этого метода для прогнозирования клинического улучшения после СРТ составила 80%, а для предположения обратного ремоделирования ЛЖ – 92%. [121]. Результаты исследования CARE-HF показали, что межжелудочковая диссинхрония превышающая 49,2 мс (по данным импульсно-волновой доплерографии), является независимым предиктором ответа на СРТ [47]. Z. Fulati и соавт. [111] продемонстрировали положительную взаимосвязь данных спекл-трекинг ЭхоКГ с позитивным клиническим эффектом СРТ. Согласно этим результатам, амплитуда эффективного сокращения и максимальная продольная деформация были независимыми предикторами ответа на СРТ.

Оценка механической диссинхронии, как предиктора суперответа, была выполнена в работе В. А. Кузнецова и соавт. [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Было показано, что у пациентов с ХСН выраженная механическая диссинхрония ЛЖ, оцененная по данным тканевой доплерографии, ассоциирована с суперответом на СРТ. Пациенты с суперответом демонстрируют достоверно лучшую динамику клинических и функциональных показателей на фоне СРТ, а величина механической межжелудочковой задержки по данным ЭхоКГ является независимым предиктором суперответа на СРТ. Кроме того, данной группой авторов был предложен мультимаркерный подход к оценке эффективности СРТ, основанный на изучении параметров ЭхоКГ, лабораторных показателей, отражающих ключевые механизмы развития и прогрессирования ХСН - иммунного воспаления, фиброза, почечной дисфункции. В результате была предложена модель, основанная на оценке ФВ ЛЖ и биомаркеров нейрогуморальной и иммунной активации, фиброза и почечной дисфункции, которая позволяет предположить возможный ответ на СРТ [12].

Однако ни одно крупное многоцентровое исследование убедительно не доказало прогностического выделения СРТ-респондеров с помощью ЭхоКГ. В исследовании PROSPECT не было продемонстрировано предсказательной роли параметров механической диссинхронии в оценке ответа на СРТ [103]. В

данном исследовании в 53 центрах Гонконга, Европы и США было обследовано 498 пациентов со стандартными показаниями к СРТ. Информативность эхокардиографических показателей диссинхронии варьировала в широких пределах. Для всех параметров площадь под ROC-кривой для прогнозирования положительного ответа на СРТ составила не более 0,62. Авторы сделали вывод, что, учитывая полученные данные, ЭхоКГ показатели механической диссинхронии нельзя рекомендовать для улучшения отбора пациентов на СРТ. В тоже время другие авторы продемонстрировали положительную взаимосвязь ЭхоКГ признаков диссинхронии ЛЖ с позитивным клиническим эффектом СРТ [111]. В связи с неоднозначностью полученных данных, в настоящее время особое внимание следует уделить другим визуализирующим методам при выборе пациентов, у которых СРТ будет эффективна.

### **1.3.2. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография**

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является высокоинформативным методом оценки жизнеспособности миокарда [66], коронарной гемодинамики [109]. Кроме того, проведение данного исследования с мечеными катехоламинами, обладающими селективностью к постсинаптическим адренорецепторам, позволяет оценить состояние пресинаптического и постсинаптического отделов вегетативной нервной системы [59; 79; 83; 70; 116].

Число публикаций, посвященных использованию ПЭТ-критериев в оценке прогноза и результатов СРТ, относительно невелико. Большинство таких исследований направлено на определение жизнеспособности миокарда. Так, в исследовании D. Virnie с соавт. [99] была продемонстрирована высокая диагностическая ценность ПЭТ с  $^{82}\text{Rb}$ -хлоридом и  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) в предсказании положительного эффекта СРТ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. В данной работе были выявлены взаимосвязи между объемом обратного перфузионно-метаболического несоответствия в

перегородке и увеличением ФВ ЛЖ ( $r = 0,692$ ,  $p = 0,0004$ ), а также динамикой КСО ЛЖ через 3 месяца после СРТ ( $r = -0,579$ ,  $p = 0,004$ ). Таким образом, можно считать, что нормальное накопление перфузионного агента в сочетании со сниженным накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в перегородке (обратное перфузионно-метаболическое несоответствие) имеет высокую информативность в прогностической оценке результатов СРТ (площадь под ROC кривой = 0,855,  $P = 0,017$ ).

В исследовании S. Lehner с соавт. [117] у пациентов перед интервенционным вмешательством проводили оценку метаболизма миокарда и его сократимости при помощи ЭКГ-синхронизированной ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Были выявлены различные комбинации сократимости и метаболизма миокарда: жизнеспособный и нормально сокращающийся, жизнеспособный с наличием диссинхронии, нежизнеспособный, без диссинхронии, нежизнеспособный с диссинхронией. Было также выявлено, что респондеры СРТ, имели достоверно исходно больший объем жизнеспособного миокарда с наличием диссинхронии, по сравнению с нереспондерами ( $21 \pm 13\%$  против  $6 \pm 5\%$ ;  $p < 0,05$ ). На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что данная комбинированная методика может быть использована в качестве дополнительного критерия при отборе пациентов на СРТ.

Однако несмотря на имеющиеся преимущества, ПЭТ в нашла широкого применения в оценке результатов СРТ. Причинами этого являются высокая стоимость исследований, технические сложности и недостаток специального оборудования.

### **1.3.3. ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда**

Методы радионуклидной индикации являются одними из наиболее информативных для получения сведений о динамике физиологических процессов в сердце за счет своей функциональности и высокой

воспроизводимости [17, 50, 9]. ЭКГ-синхронизированную перфузионную сцинтиграфию миокарда (ЭКГ-ПСМ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом используют одновременно для оценки миокардиальной перфузии и получения информации о локальной сократимости стенок сердца [112]. Фазовый анализ ЭКГ-синхронизированных перфузионных сцинтиграмм миокарда ЛЖ, показал высокую воспроизводимость и повторяемость результатов при оценке механической диссинхронии ЛЖ. Метод ЭКГ-ПСМ позволяет аппроксимировать последовательность сокращения стенок миокарда ЛЖ с использованием непрерывных гармонических функций Фурье, обеспечивая тем самым хорошее временное разрешение. Указанный способ нашел широкое применение в анализе сократимости сердца у пациентов с нарушением проводимости, структурными изменениями миокарда ЛЖ, ИБС и ХСН. Метод ЭКГ-ПСМ показал также свою высокую воспроизводимость и повторяемость при оценке механической диссинхронии ЛЖ [102]. Дополнительный интерес к данному методу возникает в связи с возможностями оценки эффективности СРТ и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) [95, 38].

В ряде научных исследований было показано, что радионуклидные исследования, в частности перфузионная сцинтиграфия миокарда, позволяют с высокой точностью оценивать диссинхронию ЛЖ и играют важную роль в прогнозе результатов СРТ. Н. Tsurugaya и соавт. [122] при помощи ЭКГ-ПСМ обнаружили значительное уменьшение диссинхронии ЛЖ у респондеров через 6 месяцев после интервенционного лечения. В исследовании R. Sciagra с соавт. [80] была проведена оценка использования ЭКГ-ПСМ для прогнозирования ответа на СРТ у пациентов с ХСН. При этом было выявлено, что у пациентов с обширным дефектом перфузии в покое обратное ремоделирование ЛЖ, в ответ на СРТ, было слабее, чем у пациентов с малыми дефектами перфузии. Результаты аналогичного исследования CARE-HF показали, что у пациентов с выраженной механической диссинхронией ЛЖ отдаленные результаты СРТ были значительно лучше, чем у пациентов без механической диссинхронии [88].

Вклад ЭКГ-ПСМ в прогноз развития неблагоприятных сердечных событий (НСС) у пациентов с ХСН после имплантации ИКД оценивали N. Zafrir с соавт. [125]. Согласно их данным, диссинхрония, оцененная по показателю фазового стандартного отклонения (Standard Deviation - SD), оказалась независимым предиктором сердечной смерти (ОШ 2,66 (95% ДИ 1,046-6,768),  $p=0,04$ ). Авторы считают, что у пациентов с ХСН показатель SD фазовой гистограммы после имплантации ИКД позволяет идентифицировать высокий риск НСС и прогнозировать сердечную смерть. M. Henneman и соавт. [38] изучали возможность использования параметров механической диссинхронии в качестве долгосрочного прогностического критерия эффективности СРТ. Пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью (III и IV ФК (NYHA), сниженная фракция выброса ЛЖ и широкий комплекс QRS) указанные исследователи перед имплантацией ресинхронизирующего устройства выполняли ЭКГ-ПСМ. По данным исходных сцинтиграфических показателей диссинхрония ЛЖ была статистически значимо выше в группе будущих респондеров, по сравнению с нереспондерами: ширина фазовой гистограммы (Histogram Bandwidth - HBW) ( $175\pm 63^\circ$  против  $117\pm 51^\circ$ ,  $p=0,01$ ) и фазовое стандартное отклонение ( $56,3\pm 19,9^\circ$  против  $37,1\pm 14,4^\circ$ ;  $p=0,01$ ). По данным ROC-анализа показатели диссинхронии ЛЖ позволяют прогнозировать эффективность СРТ:  $HBW \geq 135^\circ$  с чувствительностью и специфичностью 70%, и  $PSD \geq 43^\circ$  с чувствительностью и специфичностью 74%. На основании полученных данных, авторы предположили, что ответ на СРТ связан с наличием диссинхронии ЛЖ.

Количественные данные, полученные при помощи ЭКГ-ПСМ, были проанализированы под углом зрения прогноза эффективности СРТ N. Azizian с соавт. [74]. Авторы установили, что между респондерами и нереспондерами имеют место статистически значимые различия исходных сцинтиграфических показателей диссинхронии: HBW, SD и энтропии. По результатам ROC-анализа значения  $HBW \geq 112^\circ$  (чувствительность 72%; специфичность 70%);  $SD \geq 21^\circ$  (чувствительность 90%; специфичность 74%); энтропия  $\geq 52\%$

(чувствительность 90%; специфичность 80%) позволяют прогнозировать ответ на СРТ. Кроме того, анализировали расположение левожелудочкового электрода по отношению к зоне наиболее позднего сокращения миокарда ЛЖ. Позитивный ответ на СРТ был более вероятным у пациентов, расположение левожелудочкового электрода у которых совпадало с зоной наиболее позднего сокращения ЛЖ (по данным фазового анализа).

Результаты приведенных исследований показали, что ЭКГ-ПСМ может быть использована для оценки прогноза и эффективности СРТ, однако, все указанные работы выполнены на выборках с относительно небольшим количеством больных. Эти результаты требуют подтверждения в исследованиях с привлечением большей популяции пациентов.

#### **1.3.4. Сцинтиграфия сердца с $^{123}\text{I}$ - метайодбензилгуанидином**

Методы радионуклидной визуализации симпатических элементов сердца успешно используют для оценки прогноза больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [78], оценки эффективности лечения, риска возникновения желудочковых аритмий [39] и внезапной сердечной смерти [4]. Одним из наиболее востребованных диагностических РФП для сцинтиграфической визуализации симпатических образований сердца считается метайодбензилгуанидин, меченный йодом-123 ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ) [81; 114; 96], который способен избирательно аккумулироваться непосредственно в симпатических нервных терминалях [97; 86]. Указанный РФП ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ) является структурным аналогом норадреналина, и его аккумуляция в сердце происходит как за счет обратного нейронального захвата в пресинаптическое нервное окончание (первый путь накопления), так и пассивным транспортом в клетки через постсинаптическую мембрану (второй путь накопления).

Однако, в отличие от норадреналина,  $^{123}\text{I}$ -МИБГ не инактивируется моноаминоксидазой (МАО) и катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) и не

взаимодействует с  $\beta$ -адренорецепторами на постсинаптической мембране. В силу указанных причин,  $^{123}\text{I}$ -МИБГ способен накапливаться в пресинаптическом нервном окончании с последующим медленным выведением, не проявляя, специфической фармакологической активности, то есть не выполняя функции нейротрансмиттера [57; 65].

Установлено, что у пациентов с тяжелой ХСН даже в условиях функционального покоя, уровень высвобождения норадреналина более чем в 50 раз выше, чем у здоровых лиц на фоне максимальной физической нагрузки [100; 69]. Сердечная недостаточность сопровождается снижением обратного нейронального захвата норадреналина за счет нарушения работы транспортного белка норэпинефрина-1 [82], что приводит к снижению чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов на постсинаптической мембране, нарушению транспорта норадреналина в нервном окончании и усугублению сократительной дисфункции сердца. Таким образом, изначально компенсаторное повышение симпатической активности постепенно приводит к нейрогормональным сдвигам и структурным изменениям в сердце, усиливая прогрессирование его сократительной дисфункции. Некоторые исследователи [60] справедливо полагают, что повышение симпатического тонуса приводит к усилению миокардиального стресса, ишемии и фиброзу миокарда.

Проведенные многоцентровые исследования [92; 78] доказали прогностическую значимость сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для суждения о характере развития заболевания у больных с ХСН.

В мета-анализе, опубликованном Н. Verberne и соавт. [92], было показано, что больные с низким индексом сердце/средостение (Heart to Mediastinum - H/M) и высокой скоростью вымывания (Washout Rate - WR)  $^{123}\text{I}$ -МИБГ из миокарда прогностически менее благоприятны, по сравнению с пациентами, у которых показатели симпатической активности сердца были в пределах нормы. Иными словами, величину и динамику аккумуляции  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в сердце больных ХСН следует считать информативными прогностическими критериями течения ХСН. Кроме того, были рассчитаны

пороговые значения указанных величин: так, отсроченный индекс Н/М менее 1,98, был значимо ассоциирован с высоким риском развития НСС, а его значение менее 1,82 – с риском внезапной сердечной смерти.

Для оценки предсказательной способности визуализации симпатической системы сердца в определении риска развития НСС было проведено многоцентровое исследование ADreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure (ADMIRE-HF) - визуализация симпатической системы сердца для оценки рисков развития неблагоприятного прогноза у больных с ХСН.

В 2010 году А. Jacobson с соавт. [78] опубликовали первичные результаты исследования, направленного на определение эффективности сцинтиграфии сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, для оценки рисков развития неблагоприятного прогноза у больных с ХСН. Всем пациентам, включенным в исследование, проводили сцинтиграфию миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и в дальнейшем, в течение двух лет, отслеживали развитие НСС: внезапная сердечная смерть, прогрессирование ХСН, появление жизнеугрожающих аритмий. Было установлено, что возникновение НСС достоверно чаще наблюдалось при значении индекса Н/М  $\leq 1,6$ . При этом прогностическая значимость данного показателя не зависела от других маркеров тяжести сердечной недостаточности (ФВ ЛЖ, уровень мозгового натрийуретического пептида, демографические параметры и др.). Кроме того, была выявлена статистически значимая взаимосвязь между временем наступления неблагоприятных событий и величиной индекса Н/М.

В настоящее время в литературе встречается небольшое количество работ, посвященных прогностической оценке сцинтиграфии сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. Следует отметить, что результаты представленных исследований носят противоречивый характер, а отсутствие согласованности в выборе критериев ответа на СРТ затрудняет сопоставление представленных результатов. В ранних публикациях респондерами считали пациентов, у которых отмечалось улучшение клинических параметров (ФК ХСН по NYHA), тогда как в более поздних исследованиях в качестве критерия ответа использовали обратное ремоделирование, оцененное по изменению КСО ЛЖ (по данным ЭхоКГ).

В работах Н. Burri с соавт. [68] и Т. Shinohara с соавт. [53] не было отмечено межгрупповых различий в исходных сцинтиграфических показателях накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ между респондерами и нереспондерами.

В исследовании Н. Burri и соавт. [68] была изучена динамика показателей накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в сердце после выполнения СРТ. Авторам удалось выявить достоверно значимое снижение показателя скорости вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в группе респондеров (при этом индекс Н/М статистически значимого изменения в обеих группах не претерпевал). Кроме того, в данной работе ни один из показателей сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в отношении эффективности СРТ достоверно прогностическим не оказался. Противоположные результаты были получены Т. Shinohara с соавт. [53 *Ошибка! Источник ссылки не найден.*], которые исследовали состояние симпатической активности сердца и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) у пациентов с неишемическим генезом кардиомиопатии до и после СРТ. Пациенты-респондеры характеризовались статистически значимым увеличением отсроченного индекса Н/М (с 1,83 до 1,98;  $p=0,047$ ) в сочетании со снижением уровня высокочувствительного вчСРБ. При этом скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в обеих группах достоверно не изменялась. Кроме того, была установлена ассоциация между отрицательной динамикой уровня вчСРБ и улучшением функционального состояния симпатической иннервации сердца.

В ряде работ отсроченный индекс Н/М оказался предиктором положительного ответа на СРТ. S. Nishioka и соавт. [42] в своем исследовании показали, что изменения индексов Н/М и WR статистически значимо ассоциированы с повышением ФВ ЛЖ, снижением ширины комплекса QRS и уменьшением конечно-диастолического диаметра левого желудочка после СРТ. При этом по данным многофакторного регрессионного анализа, индекс Н/М оказался единственным независимым предиктором успешности интервенционного лечения (значение  $\geq 1,36$ ; чувствительность 75%; специфичность 71%). Следует отметить, что исследование S. Nishioka и соавт. было одним из немногих, где была продемонстрирована информативность

сцинтиграфических показателей оценки симпатических элементов сердца применительно к прогнозированию результатов СРТ. В исследовании А. Curcio и соавт. [28] у респондеров через 6 месяцев после СРТ произошло более выраженное повышение отсроченного индекса Н/М по сравнению с нереспондерами (до  $1,52 \pm 0,23$  против  $1,39 \pm 0,20$ ;  $p=0,029$ ). По данным многофакторного анализа только отсроченный индекс Н/М и ширина комплекса QRS, независимо от ФВ ЛЖ и этиологии ХСН, явились предикторами эффективности СРТ. При этом единственным статистически значимым прогностическим показателем повторных госпитализаций (по причине прогрессирования ХСН и эпизодов фибрилляции предсердий) оказался отсроченный индекс Н/М.

В паре работ была оценена возможность использования данных сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для оценки прогноза состояния пациентов после СРТ и представлены пороговые значения. Обращает внимание то, что эти значения были различны между собой:  $\text{Н/М} \geq 1,6$  для прогноза обратного ремоделирования на фоне СРТ [54] и  $\text{Н/М} \geq 1,36$  - для предположения об улучшении клинических параметров [90].

Однако менее выраженный клинический ответ на СРТ и недостаточно значимое обратное ремоделирование после СРТ не всегда говорит о слабом положительном влиянии данного вида лечения на прогноз основного заболевания у пациентов с ХСН [119]. При этом только в одной из работ [42] приведены значения чувствительности (75%) и специфичности (71%) исследования с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для оценки улучшения ФК СН (по критериям NYHA) на фоне СРТ. Однако полученные авторами показатели чувствительности и специфичности являются невысокими и не позволяют с высокой точностью выделить пациентов, которые позитивно «ответят» на СРТ.

Анализ литературных данных позволяет прийти к заключению, что сцинтиграфия миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у больных с ХСН может играть важную прогностическую роль в оценке влияния СРТ на состояние симпатической иннервации сердца и течение основного заболевания. Вместе с тем,

сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ до сих пор не вошла в мировые стандарты по диагностике и лечению заболеваний сердца. Исключение составляет Япония, где данный метод диагностики довольно широко и успешно используют для оценки тяжести, прогноза и эффективности лечения ХСН, а также в процессе диагностики и мониторинга аритмологической патологии [63].

Таким образом, несмотря на существенный прогресс в лечении ХСН, поиск дополнительных предикторов результата СРТ, а также разработка новых сцинтиграфических способов отбора пациентов на данный вид лечения является актуальной и недостаточно изученной проблемой современной лучевой диагностики и кардиологии. Изучению данной проблемы и будет посвящена настоящая диссертационная работа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика клинического материала

В исследование включены пациенты мужского и женского пола, среднего возраста  $56 \pm 11$  лет, с признаками ХСН II и III ФК по классификации NYHA, находившиеся на лечении в НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (директор - Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН Попов С. В.) в период с 2015 по 2020гг. Формирование групп исследования проводилось по мере поступления пациентов в отделения института: отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (руководитель – академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАН Попов С. В.) и отделение патологии миокарда (руководитель – д.м.н., профессор, Гарганеева А. А.).

Проводимые исследования были согласованы с этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 163 от 08 ноября 2017 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на включение в исследование.

Больным проводили полное комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включающее в себя: выявление жалоб, сбор анамнеза, общий осмотр, определение общепринятых лабораторных показателей (клинико-диагностическая лаборатория НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель - к.м.н. Сулова Т.Е.), регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, коронароангиографию (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель – к.м.н. Баев А. Е.). Оценку тяжести сердечной недостаточности проводили с использованием критериев NYHA, оценку степени тяжести стенокардии – по критериям Канадского общества кардиологов (CCS).

Базовая медикаментозная терапия включала в себя препараты: нитраты, сердечные гликозиды, диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы до и после интервенционного лечения.

Пациентов повторно госпитализировали в НИИ кардиологии Томского НИМЦ через 12 месяцев после интервенционного лечения. Им проводили оценку клинического статуса, гемодинамики и сократимости желудочков сердца. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 — Дизайн исследования

У всех пациентов, включённых в исследование (n=55; 36 мужчин, 19 женщин) перед проведением СРТ изучали состояние перфузии, сократимости и симпатической иннервации сердца при помощи сцинтиграфических методов. Больные при этом были подразделены на две группы в соответствии с этиологией ХСН. В первую группу вошли пациенты с кардиомиопатией

ишемического генеза (n=24; 14 мужчин, 10 женщин), во вторую – неишемического (n=31; 22 мужчин, 9 женщин).

В группу больных с ишемической этиологии были включены пациенты с ИБС и наличием, хотя бы одного из нижеследующих критериев [61]:

— двух- или трехсосудистое поражение коронарных артерий >75%, по данным коронароангиографии;

— однососудистое поражение коронарных артерий при наличии стеноза >75% в стволе левой коронарной артерии или проксимальном сегменте передней нисходящей артерии;

— инфаркт миокарда в анамнезе;

— реваскуляризация в анамнезе.

#### Критерии включения:

— ФК СН II-III (NYHA) на фоне оптимальной медикаментозной терапии;

— ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ ;

— Нарушение внутрижелудочковой проводимости с расширением комплекса QRS  $\geq 150$  мс;

— Полная блокада левой ножки пучка Гиса;

— Письменное согласие пациентов на участие в исследовании.

#### Критерии исключения:

— Возраст моложе 18 лет;

— ФК сердечной недостаточности I (NYHA) или отсутствие сердечной недостаточности;

— Наличие выраженных гематологических, неврологических расстройств, других психосоматических состояний, препятствующих выполнению исследований;

— Больные с прогнозируемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев (острая почечная и печеночная недостаточность, психические заболевания, злокачественные новообразования конечных стадий,

неподдающиеся коррекции травмы головного мозга);

— Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Общая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов с ХСН

Клинические признаки:	Значение:
Количество пациентов	55
Средний возраст, лет	56±11
Пол, мужской/женский	36/19
Этиология ХСН (ишемическая/неишемическая)	24/31
ФК (NYHA), n (%)	II – 14 (25%) III – 41 (75%)
Индекс массы тела	29,1±5,2
Сахарный диабет, n (%)	7 (13%)
Гиперхолестеринемия, n (%)	13 (24%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	40 (73%)
Атеросклероз коронарных артерий, n (%)	11 (22%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	22 (40%)
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	9 (16%)
Митральная недостаточность, n (%)	30 (54,5%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	18 (33%)
Желудочковая тахикардия, n (%)	45 (82%)
КДО ЛЖ, мл	238±74,2
КСО ЛЖ, мл	174,4±64,3
ФВ ЛЖ, %	28±5,3
Продолжительность комплекса QRS, мс	159±19,2

Примечание — NYHA - классификация выраженности хронической

сердечной недостаточности согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association); КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; n – число наблюдений

В соответствии с критериями включения, большинство пациентов имели тяжелые ФК сердечной недостаточности (в соответствии с классификацией выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA)): II – 14 пациентов и III – 41 пациент.

В соответствии с данными анамнеза у 22 (40%) пациентов имело место наличие инфаркт миокарда, у 9 (16%) из них была проведена коронарная реваскуляризация.

Гипертоническая болезнь различной степени выраженности наблюдалась у 40 пациентов (73%): из них у 5 пациентов была отмечена гипертоническая болезнь первой степени (12,5%), ещё у 5 пациентов (12,5%) - второй степени. Третья степень гипертонической болезни имела место у большинства пациентов – 30 больных (75%). У 7 (13%) обследованных пациентов наблюдался сахарный диабет 2 типа.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Эхокардиография**

Эхокардиографию проводили по общепринятой методике, используя ультразвуковые аппараты «HDI-5000 Sono-CT» (Philips\_ATL, Германия-США), «Ultramark-9 HDI CV» (ATL, США), «Aspen» (Acuson, США), «SSD-2200 Vario View» («Aloka», Япония) с применением фазированного датчика 2,5 МГц. Оценивали следующие параметры: КСО, КДО желудочков сердца из четырехкамерной позиции. О состоянии сократимости левого желудочка судили по величине ФВ и степени укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу. Фракцию выброса ЛЖ рассчитывали как отношение КСО

к КДО и выражали в процентах. Ультразвуковые исследования сердца были выполнены в отделении функциональной и ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель - профессор, д.м.н. Соколов А.А.).

### **2.2.2. Сцинтиграфия миокарда с $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином**

Сцинтиграфию миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ проводили по протоколу раннего и отсроченного исследования: через 15 минут (раннее исследование) и через 4 часа (отсроченное исследование) после введения РФП.

Перед проведением сцинтиграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ пациентам осуществляли блокаду поглощения свободного  $^{123}\text{I}$  щитовидной железой с помощью перорального введения перхлората калия (разовая доза 500 мг) или, если у пациента нет аллергии на йод, раствора йодида (130 мг в сутки) или 1% раствора Люголя (в дозе, эквивалентной 130 мг йодида) не менее чем за 30 мин до введения  $^{123}\text{I}$ -МИБГ.

Пациенту, находившемуся в клиностатическом положении, внутривенно ввели РФП в дозе 111-370 МБк. Исследование проводили в планарном и томографическом режимах 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  $^{123}\text{I}$  – 159 кЭв; энергетическое окно было симметричным, его ширина составила 20%. Во время исследований пациент располагался в положении лежа на спине с отведёнными за голову руками. Общая эффективная лучевая нагрузка на обследуемого за 1 процедуру составила 2,2 мЗв.

Обработку полученных сцинтиграмм осуществляли на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel). Для получения планарного изображения из серии «Scan Simulation» выделяли

кадр, соответствующий передней проекции. На планарных изображениях в области сердца выделяли округлую зону интереса, площадь которой варьировала в зависимости от размеров сердца пациента (средняя площадь зоны интереса равнялась 438 пикселям). В проекции средостения определяли зону минимального среднего значения импульсов в пикселе. Площадь зоны интереса в среднем составляла 20 пикселей (рисунок 2).

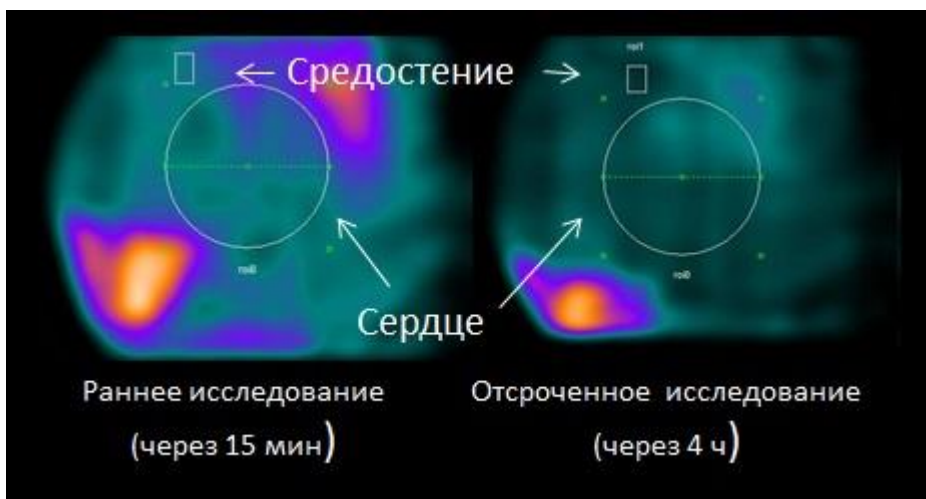


Рисунок 2 — Планарные изображения по данным сцинтиграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и выделением зон интереса

По данным планарной сцинтиграфии миокарда рассчитывали полуколичественные показатели, характеризующие накопление  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в сердце:

а) индекс сердце/средостение (Heart/Mediastinum; H/M) на раннем и отсроченном сканах по формуле (1):

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

где:

CH – среднее значение счета в пределах зоны интереса в проекции сердца;

CM - среднее значение счета в пределах зоны интереса в проекции средостения.

Данный индекс отражает общее накопление  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в сердце (или

общую симпатическую активность сердца). При этом ранний индекс Н/М отражает накопление РФП в клетке путем активного и пассивного транспорта (за счет первого и второго путей накопления). Поздний индекс Н/М позволяет оценить специфическую нейрональную аккумуляцию  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (только за счет первого пути накопления).

б) скорость вымывания индикатора (Washout Rate; WR) по формуле (2):

$$WR = \frac{((CHe - CMe) - (CHd - CMd)) \times 1,21}{(CHe - CMe)} \times 100 \quad (2)$$

где:

CHe и CMe – среднее значение счета в пределах зон интереса, соответственно, сердца и средостения на ранних сканах;

CHd и CMd – среднее значение счета в пределах зон интереса, соответственно, средостения и сердца на отсроченных сканах.

Данный показатель характеризует разницу между накоплением  $^{123}\text{I}$ -МИБГ при раннем и отсроченном сканировании, которая определяется особенностями конкурентного накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и норадреналина в миокарде, позволяя судить о состоянии его симпатического тонуса.

Томосцинтиграфические изображения обрабатывали в специализированной программе Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA) с использованием алгоритма итеративной реконструкции. При формировании поперечных срезов сердца использовали фильтр Butterworth (частота 0,37; 7-го порядка). Нативные данные были визуально проанализированы в кино-режиме для оценки качества изображения и возможных артефактов движения. Реконструкцию изображений осуществляли по короткой и длинным (горизонтальной и вертикальной) осям сердца, а также по 17-сегментарной полярной карте ЛЖ (bull's eye), нормализованной к 100%. Степень аккумуляции  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде левого желудочка оценивали визуально на томосрезах, выполненных по короткой и длинным (горизонтальной и вертикальной) осям сердца. Размеры и глубину дефекта накопления  $^{123}\text{I}$ -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  $^{123}\text{I}$ -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).

### **2.2.3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрилом**

Перфузионную сцинтиграфию миокарда проводили больному в состоянии функционального покоя, через 90 минут после введения 370-450 МБк с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, отечественным аналогом которого является  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрил (фирма «Диамед», Россия). Исследование проводили в томографическом режиме на гамма-камере Discovery NM/CT 570с, оснащенной полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуровыми CZT-детекторами (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Запись сцинтиграфического изображения выполняли в ЭКГ синхронизированном режиме (16 кадров на сердечный цикл). Во время записи пациент располагался в положении лежа на спине, руки за головой. Изображения были записаны с использованием низкоэнергетического мульти-пинхол коллиматора в 19 проекций в матрицу 32×32 пикселя (размер пикселя 4 мм). Центр энергетического окна был установлен на фотопик  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  – 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметрична и составила 20%. Продолжительность записи составляла 10 минут. Общая эффективная лучевая

нагрузка – 3,33 мЗв.

Протокол исследования включал КТ-коррекцию аттенюации. Для этого всем пациентам параллельно была выполнена низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки. Напряжение на трубке составило 120 кВ, сила тока 20 мА; время ротации трубки 0,8 сек; питч 0,969:1. Изображения были реконструированы с толщиной среза 5 мм и межсрезовым интервалом 5 мм. Исследование выполняли без задержки дыхания и без ЭКГ-синхронизации.

Изображения были реконструированы на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel) с использованием алгоритма итеративной реконструкции. При формировании поперечных срезов сердца использовали фильтр Butterworth (частота 0,37; 7-го порядка). На основании КТ-сканов были получены карты коррекции аттенюации. Томосцинтиграфические изображения были реконструированы с коррекцией аттенюации по данным КТ.

Нативные сцинтиграммы, были обработаны с применением специализированного программного обеспечения Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA). Планарные изображения были визуально проанализированы в кино-режиме для оценки качества изображения и возможных артефактов движения. Реконструкцию изображений осуществляли по короткой и длинным (горизонтальной и вертикальной) осям сердца, а также согласно 17-сегментарной полярной карте ЛЖ, нормализованной к пикселю с максимальным накоплением радионуклидного индикатора, который принимали за 100% аккумуляции радиофармпрепарата в миокарде ЛЖ (Рисунок 3).

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.

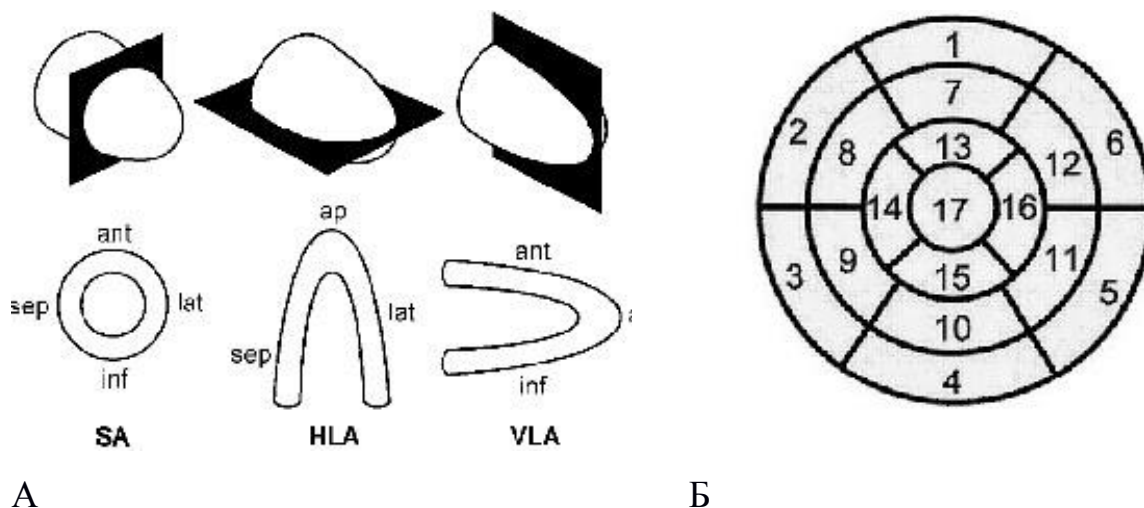


Рисунок 3 — А - срезы по короткой и длинным (горизонтальной и вертикальной) осям сердца; Б – 17-сегментарная полярная карта «бычий глаз» (Bull's eye)

Для определения основных показателей диссинхронии использовали программное обеспечение 4DM SPECT (INVIA Medical Imaging Solutions, Энн-Эрборе, Мичиган) и Emory Cardiac Toolbox (ECTb, Emory University, Атланта, Джорджия). Оценивали сцинтиграфические индексы механической диссинхронии ЛЖ:

1) Peak Phase – пик фазовой гистограммы; отражает усредненное положение во времени, за которое происходит сокращение наибольшего объема миокарда (выражается в градусах или миллисекундах);

2) Phase Standard Deviation (SD) – фазовое стандартное отклонение; является стандартным отклонением среднего времени сокращения всех отделов миокарда (выражается в градусах или миллисекундах);

3) Histogram Bandwidth (HBW) – ширина фазовой гистограммы; диапазон

сердечных циклов, который охватывает 95% ширины фазовой гистограммы (выражается в градусах или миллисекундах);

4) Phase Histogram Skewness – асимметрия фазовой гистограммы; отражает симметричность фазовой гистограммы (положительная асимметрия указывает, что гистограмма сдвинута вправо, т.е. имеет более длинный «хвост» справа от Peak Phase);

5) Phase Histogram Kurtosis – эксцесс фазовой гистограммы; отражает крутизну ее подъема (узкая гистограмма с высоким пиком имеет более высокий показатель эксцесса).

#### **2.2.4. Равновесная радионуклидная томоэнтрикулография**

Для выполнения равновесной радионуклидной томоэнтрикулографии (РТВГ) выполняли метку эритроцитов *in-vivo*. Для этого пациентам внутривенно вводили стерильный раствор «Пирфотеха» в объеме 2 мл. Через 10 минут после этого осуществляли внутривенную инъекцию 555-720 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата. Спустя 10 минут проводили исследование на гамма-камере Discovery NM/CT 570с, оснащенной полупроводниковыми CZT-детекторами (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Пациента располагали на томографическом столе гамма-камеры с отведенными за голову руками, с наложенными электродами кардиосинхронизирующего прибора для регистрации ЭКГ в стандартных отведениях. Пациента позиционировали таким образом, чтобы центр левого желудочка сердца располагался в центре поля зрения детекторов. Центр энергетического окна был установлен на фотопик  $^{99m}\text{Tc}$  – 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметрична и составила 20%. Запись выполняли в матрицу 32x32 пикселя в 19 проекциях, в ЭКГ-синхронизированном режиме в течение 10 минут.

Анализ изображений проводили на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel) с использованием программного пакета GateBloodPool SPECT (GE Healthcare, Haifa, Israel). Данное программное

обеспечение позволяет определять параметры сократимости левого и правого желудочков сердца. При построении изображений использовали фильтр Butterworth (частота 0,37; 7-го порядка). Полученные нативные изображения были визуально проанализированы для оценки качества изображения и наличия артефактов. Обработка томовентрикулограмм включала в себя формирование аксиальных срезов исследуемой области (по серии нативных изображений) и последующую реконструкцию сечений сердца и формирование трехмерной модели сердца (рисунок 4).

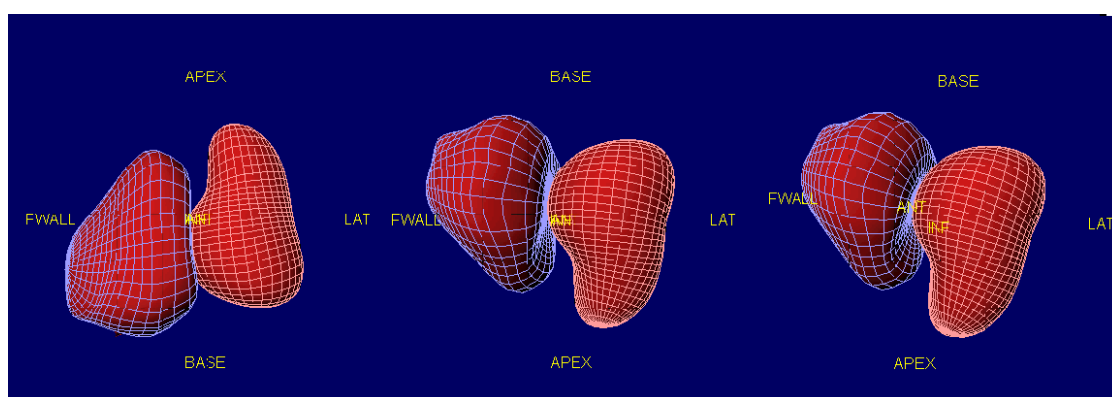


Рисунок 4 — Трехмерная модель реконструкции камер сердца в различных проекциях: APEX – верхушки желудочков; FWALL – свободная стенка правого желудочка; ANT – передняя поверхность сердца; INF – задняя поверхность сердца; LAT – боковая стенка левого желудочка

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 (КСО и КДО) и гемодинамические параметры (ФВ и УО) для обоих желудочков сердца, а также показатели, отражающие внутри- и межжелудочковую диссинхронию:

а) Peak Phase – пик фазовой гистограммы. Данный показатель отражает усредненное положение во времени, в которое происходит сокращение наибольшего объема миокарда (выражается в градусах или миллисекундах);

б) Phase Standard Deviation (SD) - фазовое стандартное отклонение. Является стандартным отклонением среднего времени сокращения всех отделов миокарда (выражается в градусах или миллисекундах);

в) Histogram Bandwidth (НВW) – ширина фазовой гистограммы; диапазон сердечных циклов, который охватывает 95% ширины фазовой гистограммы (выражается в градусах или миллисекундах).

Кроме того, в процессе обработки строили кривую изгнания-наполнения (рисунок 5), с помощью которой оценивали скоростные показатели обоих желудочков сердца:

а) Максимальная скорость изгнания (МСИ) – определяется по максимальному углу наклона кривой ЛЖ и выражается в единицах КДО/с;

б) Максимальная скорость наполнения (МСН) – является первой производной диастолического отрезка кривой «активность/время» желудочка (выражается в единицах КДО/с).

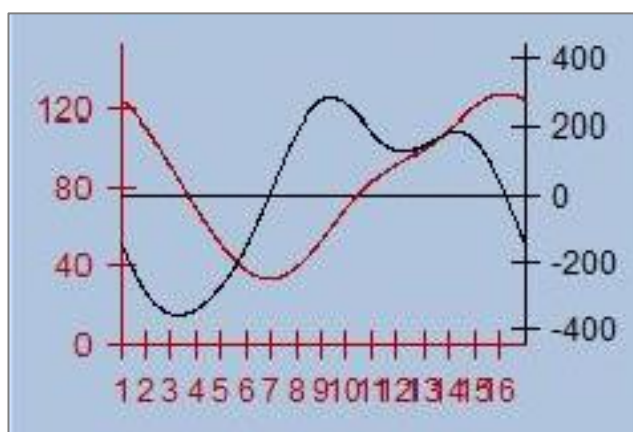


Рисунок 5 — Вычисление основных систолических и диастолических показателей по кривой изгнания и наполнения (ее производной)

### **2.3. Методика имплантации ресинхронизирующего устройства**

Всем пациентам были имплантированы устройства для СРТ с функцией дефибриллятора (СРТ-Д). Принцип СРТ заключается в имплантации электрокардиостимулятора специальной модификации, позволяющего проводить ресинхронизирующую терапию пациентам с нарушениями внутрижелудочковой проводимости. Ресинхронизирующие устройства располагают тремя электродами для стимуляции правого предсердия, правого и левого желудочков. Имплантацию СРТ-Д проводили по стандартной методике для бивентрикулярной электрокардиостимуляции.

Имплантацию ресинхронизирующего устройства проводили под рентгеноскопическим контролем. Установку электродов осуществляли трансвенозным доступом, посредством пункции подключичной вены под местной анестезией. В сердце устанавливали три электрода: предсердный электрод – в правое предсердие, желудочковые электроды – в ПЖ и в одну из коронарных венозных ветвей на эпикардальной поверхности левого желудочка.

Установка ЛЖ-электрода через коронарный синус подразумевала шесть основных этапов:

- 1) Канюляция коронарного синуса;
- 2) Проведение венографии;
- 3) Выбор вены и электрода;
- 4) Имплантация электрода;
- 5) Удаление инструментов для имплантации;
- 6) Электрические измерения и программирование устройства.

Канюляция коронарного синуса выполнялась специальной доставочной системой, которая включала катетеры с определенной кривизной, гемостатический клапан и ангиографический проводник. Выполнение канюляции проводили с помощью электрофизиологического электрода-катетера, по которому продвигали и вводили в коронарный синус доставочную

систему.

Ретроградную венографию осуществляли с помощью специального катетера с раздуваемым баллоном для obturации коронарного синуса. Целью венографии являлся выбор наиболее подходящей венечной вены на поверхности ЛЖ. Катетер вводили через доставочную систему, раздували баллон, а затем вводили контрастное вещество объемом 10-20мл, сохраняя изображение в двух проекциях - правой и левой косых. Правую косую проекцию использовали для визуализации заднебоковой, боковой вен сердца и их ветвей с целью оценки возможности проведения электрода. Левую косую проекцию использовали для оценки будущей позиции ЛЖ-электрода относительно правожелудочкового, а также исключения вероятности установки электрода в большую и среднюю вены сердца.

Выбор электрода для стимуляции ЛЖ зависел от размеров и извитости вен сердца. В крупные ветви коронарного синуса, без выраженной извитости, проводили электрод большого диаметра с помощью обычного стилета. В извитые вены небольшого диаметра проводили специальные OTW (over-the-wire) электроды, диаметром 0,014–0,018 дюйма, снабженные на дистальном конце специальным клапаном. Глубина проведения электрода выбирали таким образом, чтобы не допустить стимуляции диафрагмального нерва. После того как электрод провели в венозную ветвь и установили в выбранную позицию, производили определение электрофизиологических показателей места стимуляции. Значения порогов стимуляции ЛЖ, при использовании эндокардиальных электродов находились в пределах 1,5–2,0В без значительных изменений в хронической фазе. Удаление доставочного катетера выполняли под контролем рентгеноскопии. Неподвижность электрода обеспечивали введением в его просвет стилета. После удаления доставочного катетера проверяли положение всего электрода для устранения петель и провисаний. После этого повторно проверяли электрические параметры электрода для исключения его дислокации.

## 2.4. 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 распределенных выборок, медиана ( $Me$ ) и межквартильные интервалы (25-й и 75-й процентиль) для совокупностей, не подчиняющихся закону нормального распределения. Статистическая значимость межгрупповых различий количественных величин оценивалась при помощи параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость межгрупповых различий номинативных данных оценивалась 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 (the best cut-off value). Для оценки степени воздействия факторов на результат использовали логистический регрессионный анализ. Качество регрессионной модели оценивали по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (коэффициента детерминации)  $R^2$ . Во всех процедурах статистического анализа изменения считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

В соответствии с критериями включения и исключения обследованы 55 пациентов, которым были выполнены три радионуклидных исследования. Данную выборку составили 24 пациента с ХСН ишемического генеза (группа 1) и 31 пациент с ХСН неишемической этиологии (группа 2). Краткая клиническая характеристика и основные инструментальные показатели представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Клиническая характеристика исследуемых пациентов с ХСН перед СРТ

Клинические признаки:	Вся выборка	Группа 1 (пациенты с ишемической ХСН)	Группа 2 (пациенты с не ишемической ХСН)	p
Количество пациентов	55	24	31	
Средний возраст, лет	56±11	59±11	55±11	0,23
Пол, мужской/женский	36/19	14/10	22/9	0,33
ФК (NYHA), n (%)	II – 14 (25%) III – 41 (75%)	II – 6 (25%) III – 18 (75%)	II – 8 (26%) III – 23 (74%)	0,94
Индекс массы тела	29,1±5,2	29,7±5,2	28,69±11,13	0,35
Сахарный диабет, n (%)	7 (13%)	5 (21%)	2 (6%)	0,26
Ожирение, n (%)	19 (34%)	8 (33%)	11 (35%)	0,9

Продолжение таблицы 2

Клинические признаки:	Вся выборка	Группа 1 (пациенты с ишемической ХСН)	Группа 2 (пациенты с не ишемической ХСН)	p
Гиперхолестеринемия, n (%)	13 (24%)	5 (21%)	8 (26%)	0,63
Гипертоническая болезнь, n (%)	40 (73%)	22 (92%)	18 (58%)	0,004
1 степень	5 (12,5%)	1 (4%)	4 (13%)	
2 степень	5 (12,5%)	0	5 (16%)	
3 степень	30 (75%)	21 (87%)	9 (29%)	
Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, n (%)	11 (22%)	11 (16%)	-	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	22 (40%)	20 (83%)	2 (6%)	<0,001
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	9 (16,4%)	9 (37%)	-	<0,001
Митральная недостаточность, n (%)	30 (54,5%)	11 (46%)	19 (61%)	0,78
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	18 (33%)	8 (33%)	10 (32%)	0,91
Желудочковая тахикардия в анамнезе, n (%)	45 (82%)	20 (83%)	25 (81%)	0,76

Продолжение таблицы 2

Клинические признаки:	Вся выборка	Группа 1 (пациенты с ишемической ХСН)	Группа 2 (пациенты с не ишемической ХСН)	p
КДО ЛЖ, мл	238±74,2	227±62	247±72	0,27
КСО ЛЖ, мл	174,4±64,3	162±75	184±62	0,26
ФВ ЛЖ, %	28±5,3	29±5	26±5	0,06
Продолжительность комплекса QRS, мс	159±19,2	154±19	162±19	0,27

Примечание: м – мужской пол; ж – женский пол; NYHA - классификация выраженности хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association); КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; n – число наблюдений; p – критерий статистической значимости

В соответствии с критериями включения, большинство пациентов имели тяжелые ФК сердечной недостаточности по классификации выраженности ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA): II ФК – 14 пациентов и III ФК – 41 пациент. Пациенты ишемической и неишемической этиологии ХСН статистически значимо не различались по классу сердечной недостаточности: в первой группе 6 пациентов с ХСН ФК II и 18 пациентов с ХСН ФК III, а во второй группе 8 пациентов с ХСН ФК II и 23 пациента с ХСН ФК III.

В соответствии с данными анамнеза у 22 пациентов имело место наличие инфаркта миокарда, 9 из них перенесли реваскуляризацию. Группы пациентов с ишемическим и неишемическим генезом ХСН статистически значимо различались по наличию в анамнезе инфаркта миокарда, реваскуляризации и стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, что соответствовало

критериям подразделения пациентов на группы [61]. Во второй группе 2 пациентам указывали на перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, однако при оценке миокардиальной перфузии, у них не было выявлено выраженных изменений, способных детерминировать нарушение сократимости сердечной мышцы и тяжесть сердечной недостаточности. В связи с этим, несмотря на наличие инфаркта миокарда в анамнезе, эти пациенты были отнесены в группу пациентов с неишемическим генезом ХСН.

Гипертоническая болезнь различной степени выраженности была обнаружена у 40 пациентов (73%): гипертоническая болезнь первой степени - у 5 пациентов (12,5%) и второй степени - у 5 пациентов (12,5%), третья степень гипертонической болезни имела место у большинства пациентов – 30 больных (75%). В первой группе пациентов, по сравнению со второй группой, количество больных с гипертонической болезнью было статистически значимо выше (22 (92%) против 18 (58%),  $p < 0,05$ ). В данной группе практически у всех пациентов отмечалась третья степень гипертонической болезни – 21 пациент (95%). У 45 (82%) из всех 55 обследуемых в анамнезе было отмечено наличие желудочковой тахикардии и у 18 (33%) приступы пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Недостаточность митрального клапана наблюдалась у 30 (54,5%) больных. У курируемых пациентов был выявлен ряд сопутствующих заболеваний. Сахарный диабет 2 типа наблюдался у 7 пациентов (13%), из которых 5 (21%) пациентов имели неишемический генез ХСН и 2 (6%) - ХСН ишемической этиологии. Ожирение отмечалось у 19 пациентов: у 8 (33%) пациентов из первой группы и 11 (35%) пациентов из второй группы. По указанным клиническим характеристикам группы между собой не отличались. У всех пациентов была нарушена сократительная функция ЛЖ: среднее значение ФВ ЛЖ составило  $28 \pm 5,3\%$ , среднее значение КДО ЛЖ =  $238 \pm 74,2$  мл, среднее значение КСО ЛЖ =  $174,4 \pm 64,3$  мл. Представленная клиническая характеристика пациентов, согласуется с данными большинства работ, в которые были включены пациенты с показаниями к СРТ.

Для оценки симпатической иннервации, перфузии и сократимости

пациентам с ХСН перед СРТ проводили сцинтиграфию миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, перфузионную сцинтиграфию миокарда с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, РТВГ.

Результаты сцинтиграфического обследования пациентов с ХСН перед СРТ показаны в таблице 3. Сцинтиграфические индексы не подчинялись нормальному закону распределения и представлены в виде медианы, 25 и 75 квартилей (Me (Q25 - Q75)).

Таблица 3 — Сцинтиграфическая характеристика пациентов с ХСН перед СРТ

Показатель	Значение Me (Q25-Q75)
Сцинтиграфия миокарда $^{123}\text{I}$ -МИБГ:	
eH/M	1,9 (1,52 - 2,41)
dH/M	1,65 (1,38 - 2,08)
WR, %	36,69 (25,5 - 56,8)
eSMS	11 (8 - 19)
dSMS	16 (12 - 23)
Сцинтиграфия миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом:	
<i>Показатели перфузии:</i>	
SRS	8 (4 - 15)
Ext R	29 (15 - 50)
<i>Показатели диссинхронии:</i>	
SD ЛЖ, мс	144,2 (113,9 – 170,6)
HBW, мс	485,97 (372,49 – 568,4)
Skewness	1,54 (1,31 - 1,86)
Kurtosis	2,15 (1,48 - 3,49)
Равновесная радионуклидная томовентрикулография:	
<i>Показатели объема и сократимости:</i>	
КДО ЛЖ, мл	294 (239 - 380)
КСО ЛЖ, мл	230 (182 - 298)
ФВ ЛЖ, м%	24 (18 - 28)

Продолжение таблицы 3

Показатель	Значение Me (Q25-Q75)
УО ЛЖ, мл	65 (55 - 85)
КСО ЛЖ, мл	230 (182 - 298)
ФВ ЛЖ, м%	24 (18 - 28)
УО ЛЖ, мл	65 (55 - 85)
КДО ПЖ, мл	170 (123 - 208)
КСО ПЖ, мл	93 (66 - 135)
ФВ ПЖ%	41 (33 - 55)
УО ПЖ, мл	69 (49 - 83)
<i>Скоростные показатели:</i>	
МСИ ЛЖ, КДО/с	0,93 (0,77 – 1,25)
МСН ЛЖ, КДО/с	0,75 (0,54 - 1,09)
ССН / 3 ЛЖ, КДО/с	0,455 (0,31 - 0,6)
ВМН ЛЖ, КДО/с	2,4 (2,1 - 3)
МСИ ПЖ, КДО/с	2,01 (1,44 – 2,46)
МСН ПЖ, КДО/с	1,35 (0,87 - 1,79)
ССН / 3 ПЖ, КДО/с	0,645 (0,48 - 1,23)
ВМН ПЖ, КДО/с	125 (96 - 169)
<i>Показатели диссинхронии:</i>	
SD ЛЖ, мс	120,7 (92,6 - 153,4)
SD ПЖ, мс	88,1 (71,1 - 131,1)
IVD, мс	67,1 (38,2 - 91,9)

Примечание: Me - 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 <sup>123</sup>I-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; NBW – 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  $\frac{1}{3}$  диастолы; ВМН – время максимального наполнения; IVD – внутрижелудочковая диссинхрония.

Согласно полученным данным, у всех пациентов с ХСН перед СРТ отмечалось снижение аккумуляции и увеличение скорости вымывания  $^{123}\text{I}$ -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 [93], 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 [44]. Полученные данные согласуются с работами других авторов. В мета-анализе, опубликованном Verberne Н. и соавт. [92], было показано, что у пациентов с ХСН происходит снижение показателя Н/М и возрастание скорости вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. В указанной работе доказано, что больные с низким индексом Н/М и высокой скоростью вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ из миокарда прогностически, как правило, более тяжёлые, чем пациенты, у которых показатели симпатической активности сердца находятся в пределах нормы.

При оценке регионарного накопления  $^{123}\text{I}$ -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 [93]. 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 [93].

По результатам сцинтиграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -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: КДО ЛЖ – 294 (239 - 380) мл; КДО ПЖ – 170 (123 - 208) мл; КСО ЛЖ – 230 (182 - 298) мл; КСО ПЖ – 93 (66 - 135) мл 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. 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 диссинхрония могут выступать в качестве неблагоприятного прогностического критерия у пациентов с ХСН [21; 29]. Кроме того, наличие выраженной диссинхронии у пациентов с ХСН

ассоциировано с положительным прогнозом интервенционного лечения. В работе Такака Н. и соавт. [54] было показано, что индекс Н/М $>1,6$  и наличие диссинхронии, выявленное при ЭхоКГ, прочно ассоциируются с положительным ответом на СРТ, тогда как у пациентов без диссинхронии и индексом Н/М $<1,6$  доля респондеров после СРТ оказывается наименьшей.

На следующем этапе наших исследований все пациенты, включенные в исследование, были подразделены на группы по этиологии ХСН [61]. Результаты сцинтиграфии, выполненной у пациентов каждой группы, представлены в таблице 4. Полученные сцинтиграфические показатели не подчинялись закону нормального распределения, в связи с этим результаты представлены в виде медианы признака и 25, 75 квартилями.

Таблица 4 — Результаты сцинтиграфического обследования пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии

Показатель	Группа 1 Пациенты с ишемической ХСН Me (Q25 – Q75)	Группа 2 Пациенты с неишемической ХСН Me (Q25 – Q75)	p
Сцинтиграфия миокарда $^{123}\text{I}$ -МИБГ:			
eН/М	1,77 (1,58 - 2,5)	2,02 (1,46 - 2,25)	0,78
dН/М	1,56 (1,37 - 1,86)	1,95 (1,4 - 2,15)	0,12
WR, %	41,6 (32,8 - 60,8)	34,3 (16,7 - 50,1)	<b>0,03</b>
eSMS	11 (9 - 19)	11 (7 - 17)	0,16
dSMS	19 (12 - 25)	15 (11,5 - 17,5)	0,12
Сцинтиграфия миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом:			
<i>Показатели перфузии:</i>			
SRS, балл	13,5 (7 - 20)	4,5 (3 - 9)	<b>&lt;0,001</b>
Ext R, %	38 (28 - 61)	15 (11 - 44)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Показатели диссинхронии:</i>			
SD ЛЖ, мс	158,6 (132,8 – 176,3)	132 (83,7 – 153,1)	<b>0,037</b>
HBW, мс	542,4 (440,65 – 583,3)	407,4 (284,8 – 542,6)	<b>0,013</b>

Продолжение таблицы 4

Показатель	Группа 1 Пациенты с ишемической ХСН Me (Q25 – Q75)	Группа 2 Пациенты с неишемической ХСН Me (Q25 – Q75)	p
Skewness	1,495 (1,37 - 1,74)	1,55 (1,2 - 2)	0,8
<i>Показатели диссинхронии:</i>			
SD ЛЖ, мс	158,6 (132,8 – 176,3)	132 (83,7 – 153,1)	0,037
НВW, мс	542,4 (440,65 – 583,3)	407,4 (284,8 – 542,6)	0,013
Skewness	1,495 (1,37 - 1,74)	1,55 (1,2 - 2)	0,8
Kurtosis	2,19 (1,73 - 2,87)	2,15 (1,18 - 3,85)	0,84
<i>Равновесная радионуклидная томовентрикулография:</i>			
<i>Показатели объема и сократимости:</i>			
КДО ЛЖ, мл	286 (239 - 338)	306 (253 - 391)	0,21
КСО ЛЖ, мл	220,5 (182 - 256)	243 (201 - 319)	0,18
ФВ ЛЖ, м%	24 (20 - 26)	22 (16 - 28)	0,33
УО ЛЖ, мл	62 (55 - 78)	70 (54 - 89)	0,52
КДО ПЖ, мл	174,5 (132 - 203)	157 (122 - 211)	0,84
КСО ПЖ, мл	91 (60 - 120)	94 (70 - 138)	0,22
ФВ ПЖ, %	49,5 (39 - 56)	38 (23 - 49)	0,004
УО ПЖ, мл	77 (67 - 89)	57 (43 - 70)	0,0002
<i>Скоростные показатели:</i>			
МСИ ЛЖ, КДО/с	1,01 (0,81 – 1,24)	0,83 (0,69 – 1,49)	0,369
МСН ЛЖ, КДО/с	0,67 (0,56 - 1,045)	0,9 (0,53 - 1,09)	0,411
ССН/3 ЛЖ, КДО/с	0,46 (0,34 - 0,59)	0,42 (0,31 - 0,67)	0,523
ВМН ЛЖ, КДО/с	2,4 (2,1 - 2,9)	2,5 (2,1 - 4,1)	0,438
МСИ ПЖ, КДО/с	2,16 (1,63 – 2,55)	2,01 (1,31 – 2,42)	0,22
МСН ПЖ, КДО/с	1,13 (0,92 - 1,81)	1,465 (0,84 - 1,78)	0,581

Продолжение таблицы 4

Показатель	Группа 1 Пациенты с ишемической ХСН Me (Q25 – Q75)	Группа 2 Пациенты с неишемической ХСН Me (Q25 – Q75)	p
ССН/3 ПЖ, КДО/с	0,66 (0,54 - 1,3)	0,62 (0,39 - 1,12)	0,496
ВМН ПЖ, КДО/с	140 (97 - 234)	119,5 (94,5 - 143,5)	<b>0,037</b>
<i>Показатели диссинхронии:</i>			
SD ЛЖ, мс	120,69 (99,41 - 145,45)	120,77 (86,96 - 153,44)	0,44
SD ПЖ, мс	85,94 (66,67 - 98,64)	94,94 (74,07 - 144,65)	0,09
IVD, мс	67,2 (39,01 - 102,33)	65,73 (38,25 - 80,64)	0,51

Примечание: Me - 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 <sup>123</sup>I-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; NBW – 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.

Из таблицы 4 следует, что 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)%. 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 [113]. 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-ПСМ, 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  $^{123}\text{I}$ -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. В ранее проведенных исследованиях было показано, что у пациентов с идиопатической кардиомиопатией дисфункция ПЖ более выражена, чем у пациентов с ишемической кардиомиопатией [72; 98]. 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 скintiграфическим показателям между пациентами с ишемическим и неишемическим генезом ХСН статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было. На рисунке 6 показаны примеры скintiграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом у пациентов с ишемическим и неишемическим генезом ХСН.

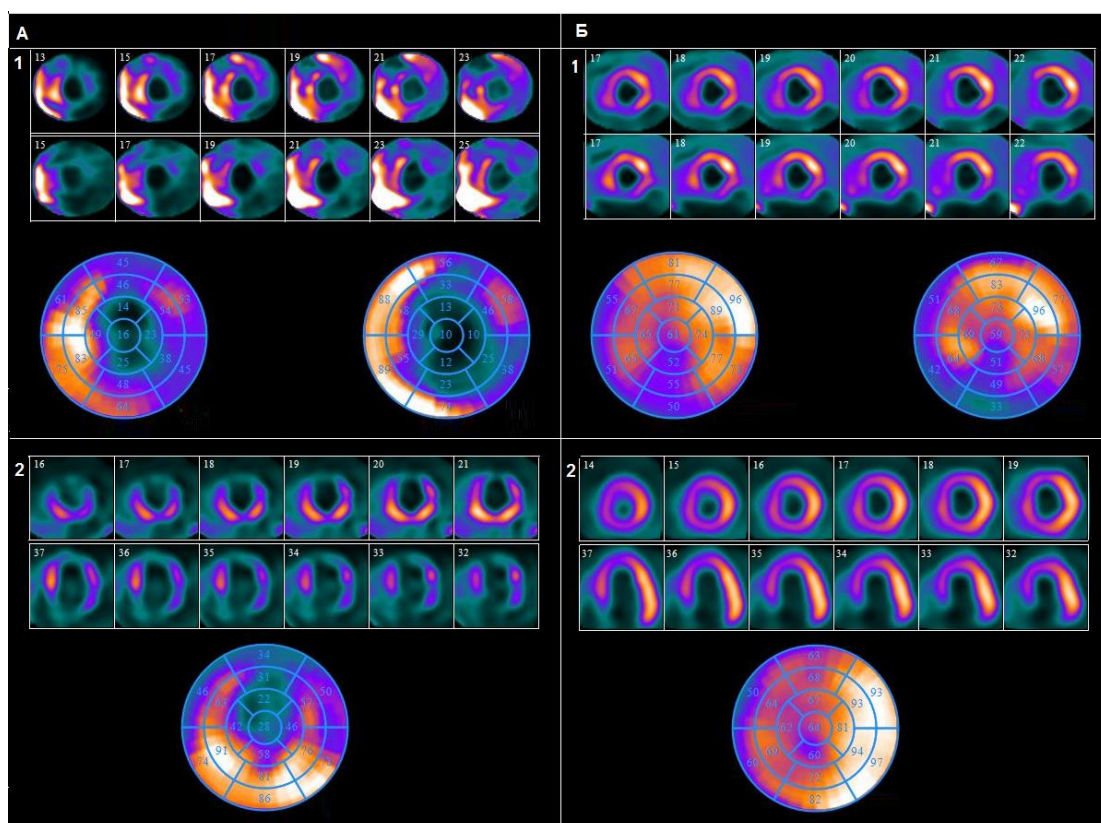


Рисунок 6 — Скintiграммы пациентов с ХСН ишемической (А) и неишемической (Б) этиологии. 1- скintiграммы с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (раннее и отсроченное сканирование); 2 - скintiграммы с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом

В современной литературе вопросу оценки прогноза ХСН в зависимости от ее этиологии посвящено небольшое число исследований с неоднозначными результатами. Так, Т. Wakabayashi и соавт. [34] показали, что скintiграфия сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ обладает статистически значимым прогностическим значением в отношении сердечной смертности у пациентов с ХСН, независимо от этиологии заболевания. По данным авторов, отсроченный индекс Н/М был независимым предиктором прогноза сердечной смерти в обеих группах, его пороговое значение составило 1,82. Все это указывает на то, что, выявленное

нарушение симпатической иннервации сердца является важным фактором прогноза течения ХСН, независимо от её этиологии.

Противоположные результаты были показаны в исследовании I. Clements с соавт. [91], в котором авторы изучили прогностическую значимость регионарных нарушений иннервации и перфузии миокарда у пациентов с ишемической и неишемической природой ХСН. Ими было показано, что регионарное снижение иннервации более 50% миокарда ассоциировано с высоким риском сердечной смерти в обеих группах пациентов. У пациентов с ишемическим генезом ХСН наибольшую прогностическую значимость имел размер дефекта перфузии, в то время как при неишемической природе ХСН, наибольшая ассоциация с частотой сердечной смерти принадлежала несоответствию между размерами дефекта накопления перфузионного агента и  $^{123}\text{I}$ -МИБГ.

При проведении корреляционного анализа во всей выборке пациентов, без деления на группы по этиологии ХСН, была выявлена умеренная корреляционная взаимосвязь диссинхронии ЛЖ и площади дефекта перфузии ( $r = 0,62$   $p < 0,05$ ) (рисунок 7).

Полученные данные согласуются с результатами, полученными в работе A. Gimelli и соавт. [51] при оценке влияния инотропной функции ЛЖ и состояния перфузии миокарда на развитие механической диссинхронии у пациентов с наличием ИБС или подозрением на данное заболевание. Авторам удалось показать, что наличие диссинхронии ЛЖ зависит от таких параметров как нарушение миокардиальной перфузии и КСО ЛЖ.

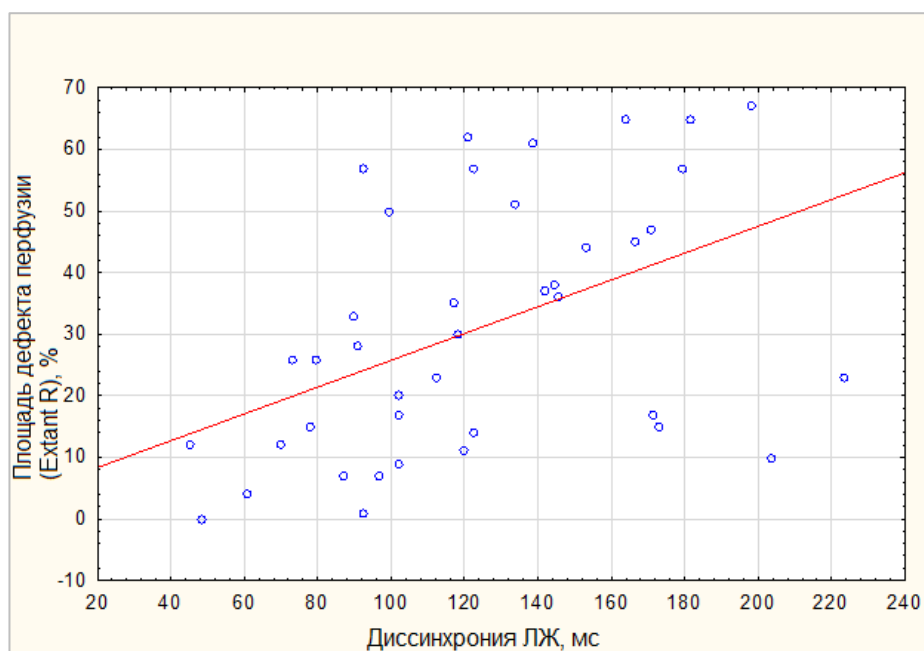


Рисунок 7 — Умеренная корреляционная взаимосвязь диссинхронии ЛЖ и площади дефекта перфузии ЛЖ у пациентов с ХСН ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ )

В нашем исследовании дооперационные показатели глобальной симпатической иннервации сердца имели слабую отрицательную взаимосвязь с объемами ЛЖ: ранний индекс Н/М и КДО ЛЖ ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ), ранний индекс Н/М и КСО ЛЖ ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ), dН/М и КДО ЛЖ ( $r = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ) отсроченный индекс Н/М и КСО ЛЖ ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Выявленные взаимосвязи указывают на важную роль симпатической активности в процессе ремоделирования ЛЖ.

При анализе данных, полученных в группе пациентов с ХСН неишемического генеза, нами была отмечена взаимосвязь снижения аккумуляции  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в сердце и увеличения объемов ЛЖ. Так, у данных пациентов прослеживалась обратная корреляционная взаимосвязь раннего индекса Н/М с КДО ЛЖ и КСО ЛЖ ( $r = -0,64$  и  $-0,58$ ,  $p < 0,05$ , соответственно) (рисунок 8), а также отсроченного индекса Н/М с объемными показателями - КДО ЛЖ ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,05$ ) и КСО ЛЖ ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 9).

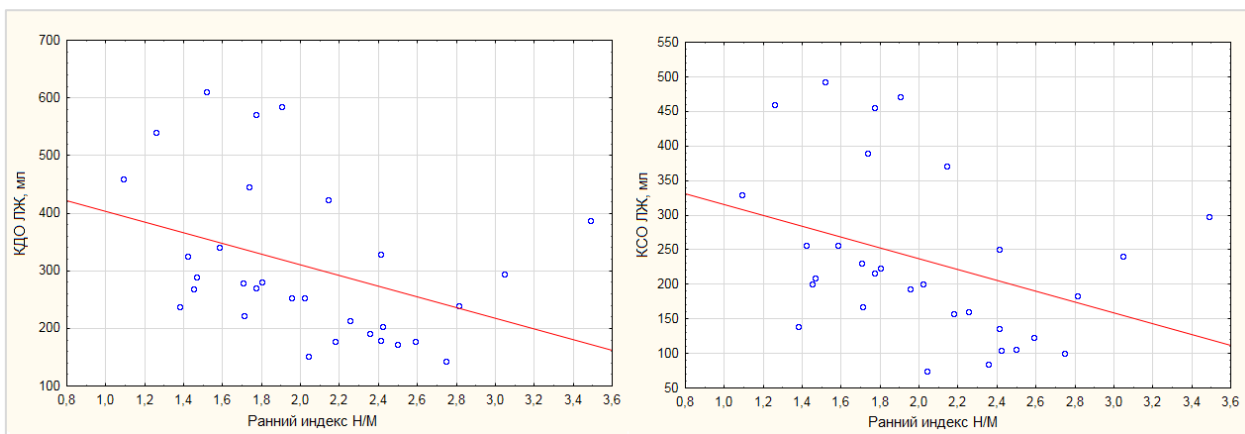


Рисунок 8 — Умеренная обратная корреляционная взаимосвязь раннего индекса Н/М с КДО ЛЖ и КСО ЛЖ у пациентов с неишемической этиологией ХСН ( $r=-0,64$  и  $-0,58$ ,  $p<0,05$ , соответственно)

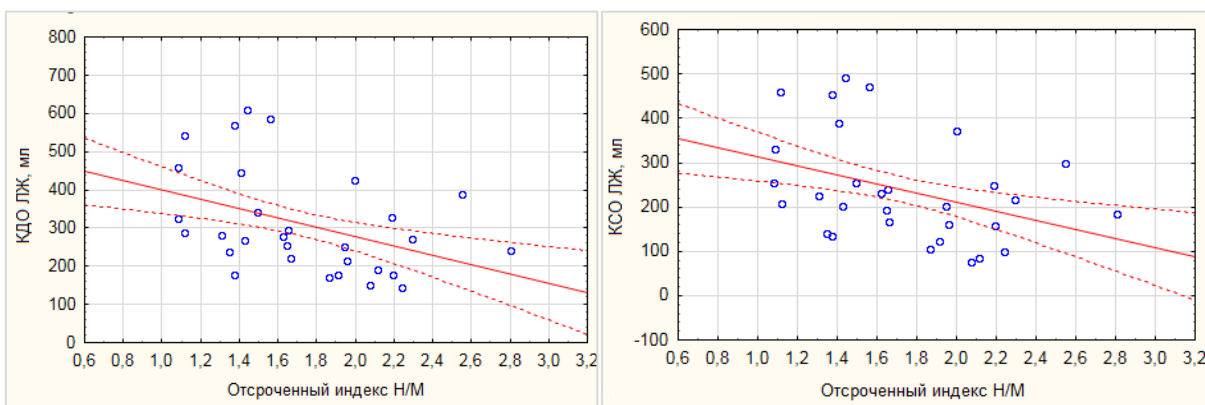


Рисунок 9 — Умеренная обратная корреляционная взаимосвязь отсроченного индекса Н/М с КДО ЛЖ и КСО ЛЖ у пациентов с неишемической этиологией ХСН ( $r = -0,57$  и  $-0,59$ ,  $p<0,05$ , соответственно)

В группе пациентов с ХСН ишемического генеза, отмечена взаимосвязь нарушения сократимости ПЖ и симпатической активности сердца. Была выявлена средней силы корреляция отсроченного индекса Н/М с УО ПЖ ( $r = -0,53$ ,  $p<0,05$ ) (рисунок 10). Кроме того, по данным РТВГ, у пациентов с ХСН ишемической этиологии, была выявлена умеренная обратная корреляционная взаимосвязь ФВ ПЖ и диссинхронии ПЖ ( $r = -0,53$ ,  $p<0,05$ ), а также прямая корреляционная взаимосвязь ФВ ПЖ и межжелудочковой диссинхронии ( $r = 0,46$ ,  $p<0,05$ ) (Рисунок 11).

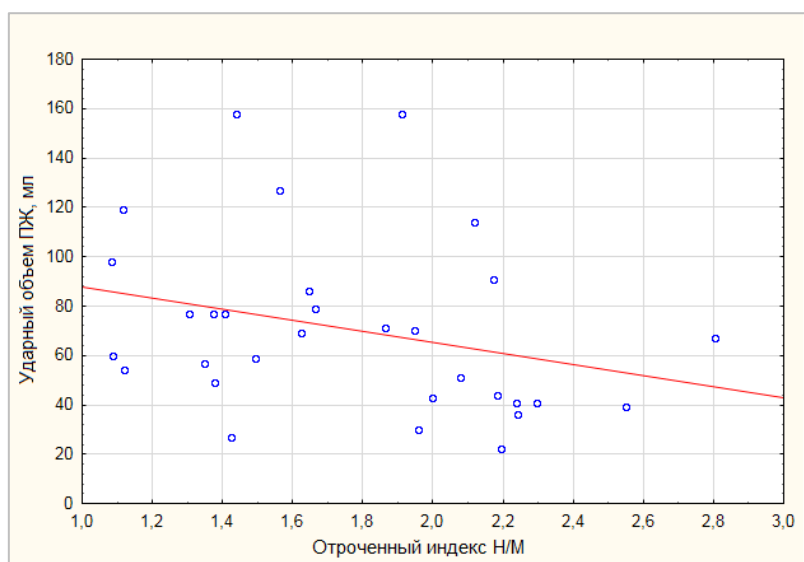


Рисунок 10 — Умеренная корреляционная взаимосвязь УО ПЖ и отсроченного индекса Н/М у пациентов с ХСН ишемической этиологии ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ )

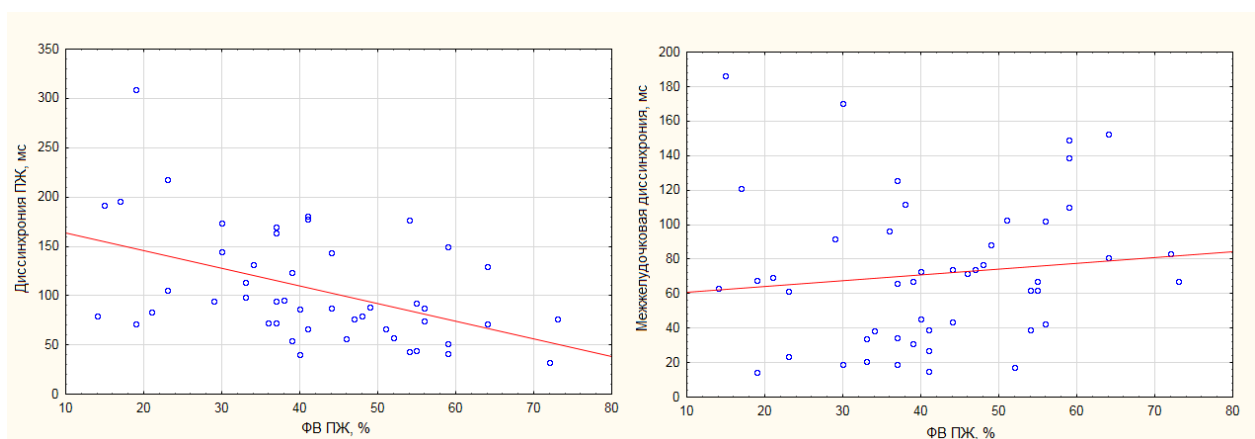


Рисунок 11 — Умеренная корреляционная взаимосвязь ФВ ПЖ с диссинхронией ПЖ ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ) и межжелудочковой диссинхронией у пациентов с ХСН ишемической этиологии ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ )

Как было показано в многочисленных исследованиях, снижение сократительной способности ПЖ является важным клиническим фактором прогнозирования ХСН [104]. В исследовании J.F. Polack с соавт. [106] в группе пациентов со сниженной ФВ ПЖ наблюдалась достоверно более низкая двухлетняя выживаемость по отношению к пациентам с сохраненной ФВ ПЖ. Публикаций, посвященных изучению взаимосвязи симпатической активности сердца и сократительной функции ПЖ, мы практически не встретили.

Исключение составляет исследование N. Sata [89], в котором авторы выявили взаимосвязь между скоростью вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и шириной комплекса QRS у пациентов с постоянной верхушечной стимуляцией ПЖ. Авторы предполагают, что длительность комплекса QRS при стимуляции ПЖ может быть использована для оценки повреждения миокарда, в том числе и у пациентов с нормальной систолической функцией. В то же время, имеются убедительные данные, что функциональное состояние ПЖ определяет тяжесть и прогноз пациентов с ХСН [104].

Кроме того, в группе пациентов с ишемической этиологией ХСН нами была выявлена корреляционная взаимосвязь между скоростью вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и объемными показателями ЛЖ: КДО ЛЖ и КСО ЛЖ ( $r = 0,59$  и  $0,54$ ,  $p < 0,05$ , соответственно) (Рисунок 12), а также величиной дефекта перфузии: SRS и Extent R ( $r = 0,58$  и  $0,62$ ,  $p < 0,05$ , соответственно) (Рисунок 13).

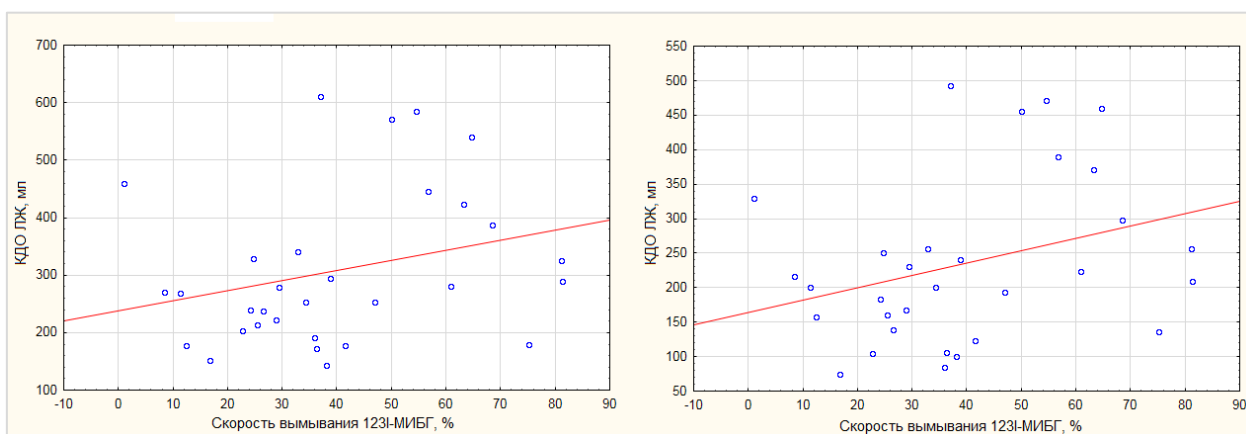


Рисунок 12 — Умеренная корреляционная взаимосвязь конечно-диастолического, конечно-систолического объемов ЛЖ и скорости вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у пациентов с ишемической этиологией ХСН ( $r = 0,58$  и  $0,54$ ,  $p < 0,05$ , соответственно)

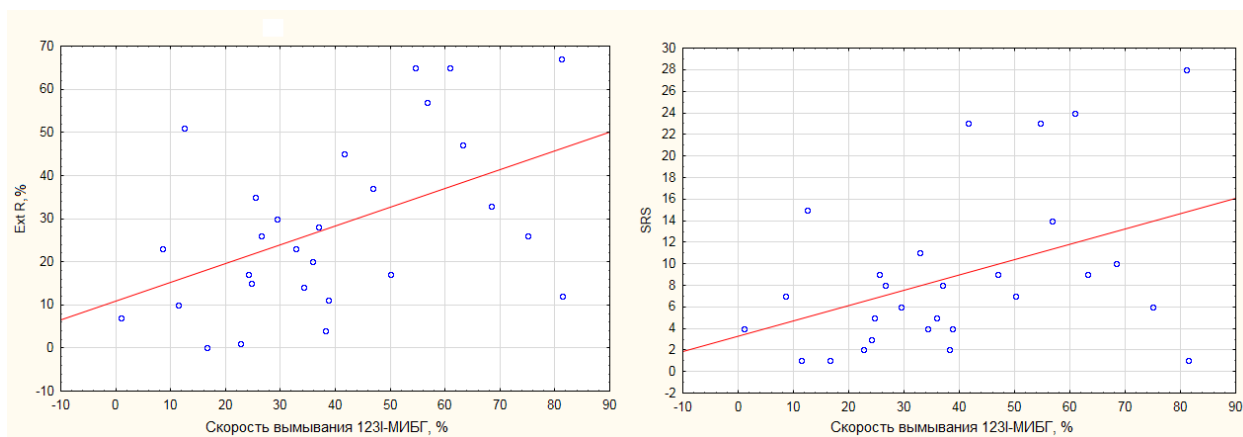


Рисунок 13 — Умеренная корреляционная взаимосвязь величины дефекта перфузии и скорости вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у пациентов с ишемической этиологией ХСН ( $r = 0,58$  и  $0,62$ ,  $p < 0,05$ , соответственно)

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

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

В литературе встречается использование различных показателей для определения ответа на СРТ, таких как клинические, эхокардиографические показатели и их комбинации [32]. Среди клинических критериев ответа на СРТ наиболее часто используют: снижение ФК по NYHA  $\geq 1$ , улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы  $\geq 25\%$  или  $10\%$ , снижение количества баллов в шкале оценки качества жизни  $\geq 15\%$ . Наиболее часто используемые ЭхоКГ показатели: снижение КСО ЛЖ  $\geq 15\%$ , увеличение УО ЛЖ  $\geq 15\%$ , увеличение ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$  или  $\geq 15\%$ . В исследовании М. Bertini с соавт. [67] было показано, что снижение КСО ЛЖ через полгода после интервенционного

лечения является независимым предиктором выживаемости пациентов после СРТ. Однако меньшая степень обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ не всегда говорит о меньшем положительном влиянии данного вида лечения на прогноз пациентов [119]. 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 [32].

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  $57 \pm 11$  лет). Согласно избранному нами критерию ответа, пациенты были подразделены на группы респондеров и нереспондеров. В группе респондеров через год после СРТ наблюдалось статистически значимое снижение КСО ЛЖ относительно исходных значений (с 166 (124 – 202) мл до 112 (70 – 152) мл,  $p < 0,05$ ), а также статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ (с 28 (22 - 31)% до 38 (35 – 51)%,  $p < 0,05$ ). В группе нереспондеров произошло статистически значимое увеличение КСО ЛЖ по сравнению с исходным значением (с 166 (124 – 202) мл до 183 (166 – 210) мл,  $p < 0,05$ ), ФВ ЛЖ статистически значимо не изменилась (с 28 (22 - 31)% до 25 (22 – 30)%,  $p = 0,5$ ). Клиническая характеристика обеих групп представлена в Таблице 5.

Таблица 5 — Сравнительная клиническая характеристика групп респондеров и нереспондеров среди больных ХСН до имплантации СРТ

Показатель	Респондеры	Нереспондеры	p
Количество пациентов	26	12	
Средний возраст, лет	$57 \pm 12$	$58 \pm 11$	0,42
Пол: мужской/женский	17/9	7/5	0,47
Индекс массы тела	$29,5 \pm 4,6$	$29,5 \pm 4,9$	0,99

Продолжение таблицы 5

Показатель	Респондеры	Нереспондеры	p
Оптимальная медикаментозная терапия	100%	100%	-
Сердечная недостаточность: ФК (NYHA), n (%)	2 – 11 (42%) 3 – 15 (58%)	2 – 1 (8%) 3 – 11 (92%)	0,04
Этиология ХСН (ишемическая/неишемическая)	11/15	5/7	0,87
Сахарный диабет, n (%)	2 (8%)	1 (8%)	0,52
Ожирение, n (%)	11 (42%)	4 (33%)	0,4
Гиперхолестеринемия, n (%)	5 (19%)	4 (19%)	0,31
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (81%)	7 (58%)	0,26
Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, n (%)	13 (23,6%)	2 (16%)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (42%)	3 (25%)	0,48
Реваскуляризация в анамнезе, n (%)	2 (8%)	2 (16%)	0,21
Фибрилляция предсердий, n (%)	10 (38%)	10 (38%)	0,07
Желудочковая тахикардия, n (%)	21 (81%)	9 (75%)	0,52
Митральная недостаточность, n (%)	11 (42%)	9 (75%)	0,76
КДО ЛЖ, мл	227 (175 - 275)	241 (216 - 307)	0,06
КСО ЛЖ, мл	166 (124 - 202)	179 (155 - 216)	0,09
ФВ ЛЖ, %	28 (22 - 31)	28 (22 - 33)	0,45
Продолжительность QRS, мс	160±19,2	161±19,3	0,94

Примечание: NYHA - классификация выраженности хронической сердечной недостаточности согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association); КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого

желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости.

По исходным клинико-демографическим и гендерным показателям группы будущих респондеров и нереспондеров статистически значимо различались только по тяжести сердечной недостаточности. В группе нереспондеров практически все пациенты, n=11 (92%), имели III ФК сердечной недостаточности, тогда как в группе респондеров количество пациентов с II и III ФК СН оказалось практически одинаковым и составило 11 (42%) и 15 (58%), соответственно. Наличие в обеих группах практически одинакового количества пациентов с III ФК СН, в группе респондеров – 15 больных (58%), в группе нереспондеров – 11 больных (42%), не позволяют использовать ФК в качестве прогностического критерия СРТ.

Результаты исходной сцинтиграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и РТВГ в группах респондеров и нереспондеров представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Сцинтиграфические показатели симпатической иннервации, перфузии и сократимости миокарда у пациентов с ХСН после СРТ

Показатель	Респондеры Me (Q25 – Q75)	Нереспондеры Me (Q25 – Q75)	p
Сцинтиграфия миокарда $^{123}\text{I}$ -МИБГ:			
eH/M	2,1(1,72 - 2,5)	1,58 (1,25 - 1,95)	0,011
dH/M	1,95 (1,44 - 2,19)	1,49 (1,31 - 1,64)	0,004
WR, %	36,47 (27,05 - 49,2)	47,92 (32,83 - 54,57)	0,233
eSMS	8 (7 - 11)	12 (9 - 20)	0,008
dSMS	13 (10 - 19)	17 (15 - 37)	0,02
Сцинтиграфия миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом:			
<i>Показатели перфузии:</i>			
SRS, балл	6 (4 - 15)	10 (6 - 19,5)	0,219
Ext R, %	29 (14,5 - 54)	31,5 (19 - 49,5)	0,568

Продолжение таблицы 6

Показатель	Респондеры Me (Q25 – Q75)	Нереспондеры Me (Q25 – Q75)	p
<i>Показатели диссинхронии:</i>			
SD ЛЖ, мс	132,4 (101,7 – 152,9)	173,9 (133 – 196,4)	0,0005
НВW, мс	439,3 (358,4 – 539,1)	547,1 (463,5 – 633,9)	0,002
Skewness	1,58 (1,365 - 1,855)	1,375 (0,94 - 1,59)	0,024
Kurtosis	2,58 (1,64 - 3,49)	1,78 (0,19 - 2,71)	0,032
Равновесная радионуклидная томографи́я:			
<i>Показатели объема и сократимости:</i>			
КДО ЛЖ, мл	289 (240 - 359)	294 (254 - 341)	0,39
КСО ЛЖ, мл	227 (183 - 291)	232 (193 - 286)	0,405
ФВ ЛЖ, м%	22 (16 - 29)	24 (18 - 25)	0,738
УО ЛЖ, мл	60 (54 - 85)	70 (57 - 85)	0,483
КДО ПЖ, мл	157 (118 - 211)	179 (102 - 212)	0,778
КСО ПЖ, мл	80 (55 - 135)	93 (56 - 123)	0,68
ФВ ПЖ, %	53 (38 - 56)	41 (37 - 51)	0,144
УО ПЖ, мл	70 (54 - 90)	59 (52 - 86)	0,55
<i>Скоростные показатели:</i>			
МСИ ЛЖ, КДО/с	0,97 (0,77 – 1,53)	0,83 (0,71 – 1,13)	0,23
МСН ЛЖ, КДО/с	0,745 (0,535 - 1,15)	0,6 (0,44 - 1)	0,22
ССН/3 ЛЖ, КДО/с	0,4 (0,25 - 0,59)	0,42 (0,32 - 0,48)	0,99
ВМН ЛЖ, КДО/с	2,5 (2,15 - 3,55)	2,5 (2,2 - 3,4)	0,8
МСИ ПЖ, КДО/с	2,34 (1,63 – 2,61)	1,76 (1,39 – 2,61)	0,47
МСН ПЖ, КДО/с	1,6 (1,04 - 2,08)	1,25 (0,67 - 1,59)	0,05
ССН/3 ПЖ, КДО/с	0,91 (0,52 - 1,32)	0,6 (0,5 - 1,23)	0,39

Продолжение таблицы 6

Показатель	Респондеры Me (Q25 – Q75)	Нереспондеры Me (Q25 – Q75)	p
ВМН ПЖ, КДО/с	127 (97 - 181)	120 (100 - 142)	0,47
<i>Показатели диссинхронии:</i>			
SD ЛЖ, мс	118,05 (92,59 - 153)	138,46(117,37 - 153,44)	0,22
SD ПЖ, мс	79,23(52,08 - 105,82)	93,9 (66,67 - 169,8)	0,22
IVD, мс	67,1 (39,21 - 102,33)	65,73(31,25 - 80,64)	0,13

Примечание: Me - 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 <sup>123</sup>I-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; NBW – 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.

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  $^{123}\text{I}$ -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),  $p < 0,05$ . Как следует из таблицы 6, скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ статистически значимо не различалась между группами респондеров и нереспондеров. Полученные результаты согласуются с данными литературы, в которых было показано, что респондеры СРТ отличаются более высокими значениями индексов Н/М [53; 42]. 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 [68]. Однако в большинстве работ, в том числе и нашей, индекс WR в группах респондеров и нереспондеров статистически значимо не различался [57; 90]. 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-ПСМ, 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 [94; 48]. В исследовании Tanaka H. С соавт. [54] показана взаимосвязь диссинхронии ЛЖ и снижения индексов симпатической активности сердца - Н/М и WR. Высокие значения диссинхронии ЛЖ были ассоциированы с низким накоплением  $^{123}\text{I}$ -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.

После подразделения пациентов на группы в соответствии с этиологией ХСН, в группе пациентов с неишемической этиологией ХСН 15 пациентов были респондерами, 7 - нереспондерами. У респондеров через один год после СРТ было отмечено статистически значимое снижение КСО ЛЖ (с 172 (128 – 201) мл до 81 (67 – 145) мл,  $p < 0,05$ ), а также статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ (с 27 (21 - 31)% до 40 (34 – 52)%,  $p < 0,05$ ) по сравнению с дооперационными значениями. В группе нереспондеров произошло статистически значимое увеличение КСО ЛЖ по сравнению с исходным значением (с 174 (150 – 325) мл до 193 (166 – 353) мл,  $p < 0,05$ ), и снижение ФВ ЛЖ (с 27 (21 - 35)% до 22 (21 – 29)%,  $p = 0,11$ ), которое оказалось статистически не значимым. В группе пациентов с ишемической этиологией ХСН 11 пациентов были респондерами, 5 - нереспондерами. У респондеров через год после СРТ было отмечено статистически значимое снижение КСО ЛЖ (с 167 (119 – 235) мл до 124 (90 – 152) мл,  $p < 0,05$ ), и увеличение ФВ ЛЖ (с 29 (28 - 31)% до 37 (35 – 46)%,  $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями. В группе нереспондеров данные показатели достоверно не изменились.

При рассмотрении результатов изотопных исследований после подразделения на группы в соответствии с этиологией ХСН у пациентов с неишемическим генезом ХСН (таблица 7) в группе респондеров отмечалось более высокое накопление  $^{123}\text{I}$ -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  $^{123}\text{I}$ -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  $^{123}\text{I}$ -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.

В соответствии с таблицей 7, 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; НВW: 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 [94; 48]. 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, в работе Zafrir N. с соавт. [125] у пациентов перед СРТ среднее значение КДО ЛЖ 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, пациенты с выраженной диссинхронией и дилатацией ЛЖ не показали положительного ответа на СРТ.

7 — Состояние перфузии, сократимости и симпатической иннервации миокарда после СРТ у больных ХСН неишемической этиологии

Показатель	Респондеры Me (Q25 – Q75)	Нереспондеры Me (Q25 – Q75)	p
Сцинтиграфия миокарда $^{123}\text{I}$ -МИБГ:			
eH/M	2,27(2,02 - 2,41)	1,64 (1,32 - 2,16)	0,07
dH/M	<b>2,18 (2,12 - 2,19)</b>	<b>1,45 (1,23 - 1,61)</b>	<b>0,0004</b>

Продолжение таблицы 7

Показатель	Респондеры Me (Q25 – Q75)	Нереспондеры Me (Q25 – Q75)	p
WR, %	35,1 (24,71 - 38,13)	51,76 (37,75 - 59,63)	0,13
eSMS, балл	7 (5 - 7)	15,5 (10 - 28,5)	0,0008
dSMS, балл	10 (10 - 13)	16,5 (15,5 - 29)	0,0008
Сцинтиграфия миокарда с <sup>99m</sup> Tc-технетрилом:			
<i>Показатели перфузии:</i>			
SRS, балл	4,5 (2,5 - 13,5)	6 (3,5 - 15,5)	0,45
Ext R, %	15 (12 - 51)	20,5 (13 - 45,5)	0,59
<i>Показатели диссинхронии ЛЖ:</i>			
SD, мс	117,4 (83,3 – 152,8)	195,7 (147,6 – 196,4)	0,0006
HBW, мс	388,7 (271,3 – 512,8)	633,9 (495,2 – 651,2)	0,004
Skewness	1,64 (1,34 - 1,86)	1,2 (0,94 - 1,55)	0,008
Kurtosis	2,98 (1,54 - 3,49)	1,18 (0,19 - 2,15)	0,008
Равновесная радионуклидная томографикулография:			
<i>Показатели объема и сократимости:</i>			
КДО ЛЖ, мл	289 (234 - 351)	306 (290 - 541)	0,1
КСО ЛЖ, мл	243 (157 - 256)	240 (220 - 460)	0,2
ФВ ЛЖ, м%	24 (16 - 29)	19 (15 - 25)	0,5
УО ЛЖ, мл	62 (52 - 85)	75 (54 - 98)	0,4
КДО ПЖ, мл	144 (115 - 205)	197 (122 - 217)	0,14
КСО ПЖ, мл	82 (48 - 135)	93 (66 - 136)	0,54
ФВ ПЖ, %	43 (34 - 55)	39 (37 - 56)	0,79
УО ПЖ, мл	58 (44 - 70)	64 (55 - 119)	0,22
<i>Скоростные показатели:</i>			
МСИ ЛЖ, КДО/с	0,97 (0,77 – 1,65)	0,77 (0,69 – 0,94)	0,16
МСН ЛЖ, КДО/с	0,9 (0,53 - 1,22)	0,57 (0,44 - 1)	0,08

Продолжение таблицы 7

Показатель	Респондеры Me (Q25 – Q75)	Нереспондеры Me (Q25 – Q75)	p
ССН/3 ЛЖ, КДО/с	0,41 (0,23 - 0,59)	0,34 (0,32 - 0,46)	0,97
ВМН ЛЖ, КДО/с	2,5 (2,2 - 4,5)	2,2 (2,1 - 5,1)	0,81
МСИ ПЖ, КДО/с	2,17 (1,63 – 2,61)	1,59 (1,31 – 2,4)	0,22
МСН ПЖ, КДО/с	1,61 (1,2 - 2,08)	1,35 (0,67 - 1,77)	0,16
ССН/3 ПЖ, КДО/с	1,05 (0,48 - 1,29)	0,81 (0,5 - 1,23)	0,79
ВМН ПЖ, КДО/с	122 (94 - 145)	117 (100 - 142)	0,58
<i>Показатели диссинхронии:</i>			
SD ЛЖ, мс	102,34(78,06 - 133,88)	120,77 (117,37 - 163,98)	0,06
SD ПЖ, мс	79,23 (44,44 - 105,82)	93,9 (56,41 - 169,81)	0,24
IVD, мс	62,84 (45,33 - 88,54)	65,73 (31,25 - 80,64)	0,47

Примечание: Me - 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 <sup>123</sup>I-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  $\frac{1}{3}$  диастолы; ВМН – время максимального наполнения; IVD – внутрижелудочковая диссинхрония; p – критерий статистической значимости.

Характеристика сцинтиграфических показателей у пациентов с ишемическим генезом ХСН в группах респондеров и нереспондеров представлена в таблице 8.

Таблица 8 — Состояние перфузии, сократимости и симпатической иннервации миокарда после СРТ у больных ХСН ишемической этиологии

Показатель	Респондеры Me (Q25 – Q75)	Нереспондеры Me (Q25 – Q75)	p
Сцинтиграфия миокарда $^{123}\text{I}$ -МИБГ:			
eH/M	1,77(1,7 - 2,59)	1,58 (1,09 - 1,95)	0,15
dH/M	1,53 (1,4 - 1,91)	1,49 (1,31 - 1,64)	0,74
WR, %	39,33 (29,4 - 56,78)	39,87 (32,83 - 46,9)	0,95
eSMS	11 (8 - 19)	10 (9 - 20)	0,96
dSMS	17,5 (13 - 23)	19 (12 - 37)	0,61
Сцинтиграфия миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом:			
<i>Показатели перфузии:</i>			
SRS, балл	11 (6 - 23)	13,5 (10 - 21)	0,23
Ext R, %	36 (28 - 57)	37,5 (30 - 49,5)	0,84
<i>Показатели диссинхронии ЛЖ:</i>			
SD, мс	183,2 (135,8 – 190,8)	172,9 (137,6 – 189,7)	0,16
HBW, мс	406,7 (270,4 – 498,1)	299,7 (191,3 – 355,5)	0,006
Skewness	1,495 (1,39 - 1,74)	1,44 (1,31 - 1,59)	0,61
Kurtosis	2,305 (1,86 - 2,87)	1,83 (1,73 - 2,71)	0,49
Равновесная радионуклидная томовентрикулография:			
<i>Показатели объема и сократимости:</i>			
КДО ЛЖ, мл	293 (249 - 404)	272,5 (246,5 - 316)	0,43

Продолжение таблицы 8

Показатель	Респондеры Me (Q25 – Q75)	Нереспондеры Me (Q25 – Q75)	p
КСО ЛЖ, мл	225,5 (188 - 340)	212,5 (187,5 - 244)	0,7
ФВ ЛЖ, м%	21 (18 - 26)	24 (22 - 24,5)	0,37
УО ЛЖ, мл	57,5 (55 - 78)	59,5 (58 - 72,5)	0,37
КДО ПЖ, мл	175 (123 - 216)	140,5 (101 - 193,5)	0,11
КСО ПЖ, мл	79,5 (60 - 120)	86 (51 - 121,5)	0,63
ФВ ПЖ, %	54,5 (41 - 56)	44,5 (37 - 49,5)	0,02
УО ПЖ, мл	80 (69 - 101)	55,5 (50 - 72,5)	0,02
<i>Скоростные показатели:</i>			
МСИ ЛЖ, КДО/с	0,92 (0,78 – 1,22)	1,05 (0,87 – 1,13)	0,27
МСН ЛЖ, КДО/с	0,63 (0,54 - 0,74)	0,65 (0,52 - 1)	0,84
ССН/3 ЛЖ, КДО/с	0,39 (0,29 - 0,46)	0,47 (0,335 - 0,525)	0,49
ВМН ЛЖ, КДО/с	2,4 (2,1 - 2,9)	2,7 (2,4 - 3,15)	0,28
МСИ ПЖ, КДО/с	2,37 (1,79 – 2,58)	2,55 (1,57 – 3,44)	0,28
МСН ПЖ, КДО/с	1,22 (1,04 - 1,85)	0,92 (0,56 - 1,58)	0,055
ССН/3 ПЖ, КДО/с	0,7 (0,63 - 1,32)	0,545 (0,475 - 0,99)	0,32
ВМН ПЖ, КДО/с	167,5 (125 - 234)	127 (76 - 257)	0,34
<i>Показатели диссинхронии:</i>			
SD ЛЖ, мс	131,75 (101,9- 179,5)	140,15 (125,3 - 143,3)	0,7
SD ПЖ, мс	80,18 (66,7 - 101,8)	88,79 (72,8 - 139,7)	0,37
IVD, мс	67,18 (39,2 - 102,3)	57,88 (29,7 - 89,7)	0,43

Примечание: Me - 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  $^{123}\text{I}$ -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; NBW – 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  $\frac{1}{3}$  диастолы; ВМН – время максимального наполнения; IVD – внутрижелудочковая диссинхрония; p – критерий статистической значимости.

У пациентов с ХСН ишемического генеза были выявлены статистически значимые различия между группами респондеров и нереспондеров СРТ по исходной величине диссинхронии ЛЖ, оцененной по данным ЭКГ-ПСС – NBW: 384,5 (270,4 – 498,1) мс против 330,4 (191,3 – 355,5) мс. Полученные данные говорят о более выраженной диссинхронии у респондеров, по сравнению с нереспондерами, в этой группе пациентов. Кроме того было выявлено, что респондеры отличались сохраненной сократительной способностью ПЖ, по сравнению с нереспондерами. Между группами респондеров и нереспондеров были выявлены статистически значимые различия сократительной способности ПЖ, оцененной по данным РТВГ – ФВ ПЖ: 54,5 (41 - 56) % против 44,5 (37 - 49,5) %; УО ПЖ: 80 (69 - 101) мл против 55,5 (50 - 72,5) мл.

Существуют ограниченные данные о роли дисфункции ПЖ в прогнозе различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе ХСН [107]. В литературе последних лет имеются работы, доказывающие, что дисфункция

ПЖ является предиктором НСС и сердечной смерти. Например, в исследовании Awad E. с соавт. [110] было показано, что эхокардиографические параметры функционального состояния ПЖ, такие как TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion - систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана), RVFAC (RV fractional area change – изменение дробной площади ПЖ) и пиковая систолическая скорость трикуспидального клапана были независимыми предикторами наступления НСС в течение первых 30 дней после острого инфаркта миокарда. Авторы выявили, что дисфункция ПЖ чаще встречается у лиц с инфарктом передней и задней стенки ЛЖ. Было высказано предположение, что окклюзия передней нисходящей артерии приводит к дисфункции ПЖ вследствие нарушения сократимости перегородки. Более того, нарушение функции ПЖ может происходить вследствие увеличения постнагрузки из-за дисфункции ЛЖ после инфаркта миокарда [105]. В работе Tabereaux P. и соавт. [73] было выявлено, что наличие дисфункции ПЖ, на которую указывало снижение ФВ ПЖ до величины, не превышающей 40%, является предиктором положительного ответа на СРТ у пациентов с сердечной недостаточностью. При этом РТВГ является методом, позволяющим проводить точную оценку объемных показателей ПЖ и его сократимости. В ряде работ было показано, что сохраненная инотропная функция ПЖ, оцененная при помощи РТВГ, ассоциирована с положительным эффектом СРТ [6; 20].

Для определения прогностической значимости сцинтиграфических методов в выявлении групп пациентов, для которых СРТ будет эффективна, нами был выполнен логистический регрессионный анализ. Выявлено, что ранний и отсроченный индексы Н/М (ОШ = 1,252, 95% ДИ 1,049 - 1,493;  $p < 0,05$ ; и ОШ = 1,367, 95% ДИ 1,071 - 1,745;  $p < 0,05$ , соответственно), размер дефекта накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ на отсроченных сканах: SMS (ОШ = 0,917, 95% ДИ 0,844 - 0,997;  $p < 0,05$ ) и диссинхронию ЛЖ (SD: ОШ = 0,968, 95% ДИ 0,943 - 0,995;  $p < 0,05$ ; HBW: ОШ = 0,992, 95% ДИ 0,985 - 0,999;  $p < 0,05$ ) можно считать статистически значимыми прогностическими детерминантами ответа на СРТ (таблица 9). Вместе с тем, при выполнении пошагового метода логистического

регрессионного анализа отсроченный индекс Н/М оказался независимым предиктором ответа на СРТ.

Таблица 9 — Результаты логистического регрессионного анализа прогностической значимости сцинтиграфических показателей в оценке эффективности СРТ у пациентов с ХСН

Показатель	Отношение шансов	95% ДИ	p-value
eН/М*	1,252	1,049 - 1,493	0,013
dН/М*	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
НВW, мс	0,992	0,985 - 0,999	0,044

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

ДИ – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости; eН/М – ранний индекс сердце/средостение (15 минут); dН/М – отсроченный индекс сердце/средостение (4 часа); dSMS – размер дефекта иннервации на отсроченных сканах (4 часа); SD ЛЖ – диссинхрония левого желудочка; НВW – ширина фазовой гистограммы.

Для определения значений сцинтиграфических показателей, при которых чувствительность и специфичность будут максимальными, был выполнен ROC-анализ (таблица 10). Для перечисленных сцинтиграфических показателей площадь под ROC-кривой статистически значимо отличалась от AUC=0,5. Как указано в таблице 9, 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  $^{123}\text{I}$ -МИБГ «средостение/сердце». При значении Н/М $>1,65$  и площади под кривой, равной 0,738, его специфичность составила 100%.

Таблица 10 — Результаты ROC-анализа скинтиграфических показателей в оценке прогноза эффективности СРТ у пациентов с ХСН

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

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

Результаты проведенного исследования показали, что данные скинтиграфии сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и ЭКГ-ПСМ 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 11.

Таблица 11 - Результаты логистического регрессионного анализа прогностической значимости сцинтиграфических 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
НВW, мс	0,959	0,927 – 0,992	0,016

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

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

Как видно из таблицы 11, по данным однофакторного логистического регрессионного анализа, статистически значимыми предикторами положительного ответа на СРТ являются диссинхрония ЛЖ – SD: ОШ = 0,838, 95% ДИ 0,733 – 0,959; p<0,05; НВW: ОШ = 0,959, 95% ДИ 0,927 – 0,992; p<0,05 и отсроченный индекс Н/М: ОШ = 1,469, 95% ДИ 1,076 – 2,007; p<0,05. Для определения значений исходных сцинтиграфических 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 12.

Таблица 12 — Результаты ROC-анализа сцинтиграфических показателей в оценке прогноза эффективности СРТ у пациентов с ХСН неишемического генеза

Показатель	Пороговое значение	AUC	Se,%	Sp,%	p-value
dH/M	>1,65	0,875	83	100	<0,001
SD ЛЖ, мс	≤132,03	0,857	64	100	0,005
НВW, мс	≤516,67	0,814	85	80	<0,001

Примечание: AUC - площадь под ROC-кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень статистической 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 ≤516,67мс чувствительность показателя была наибольшей и составила 85%.

### **Клинический пример №1**

Пациентка Ч., 62 лет поступила в отделение патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ для обследования, определения тактики и лечения. При поступлении предъявляла жалобы на одышку при ходьбе до 300 м, сердцебиение, отеки голеней, повышение артериального давления до 170/100 мм.рт.ст. Считает себя больной с 2017 года, когда стала отмечать одышку, отеки голеней, лечилась в стационаре по месту жительства, где на ЭхоКГ выявили дилатацию полостей сердца и снижение ФВ ЛЖ до 24%, недостаточность митрального клапана 4 ст. Для решения вопроса о дальнейшей тактике и лечении была направлена в НИИ кардиологии, Томского НИМЦ. Ей была проведена коронарография, стенозов не выявлено. По результатам биопсии миокарда: картина диффузного лимфогистиоцитарного миокардита со слабой активностью. Была проведена противовирусная терапия. После амбулаторного лечения состояние не улучшилось. Повторно поступила в НИИ кардиологии Томского НИМЦ для решения вопроса об имплантации СРТ-Д и протезирования митрального клапана. Во время госпитализации была выполнена ЭхоКГ: ФВ ЛЖ=27%, КДО ЛЖ = 254 мл, КСО ЛЖ = 186 мл; расширение фиброзного кольца митрального клапана, митральная недостаточность 4 ст. По результатам ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 74 в мин.,

ширина QRS=160мс, полная БЛНПГ. По результатам клинического обследования был выставлен диагноз: Хронический миокардит вирусной этиологии с исходом в дилатационную кардиомиопатию. Относительная недостаточность митрального клапана 4 ст. Полная БЛНПГ. ХСН 2а II. Гипертоническая болезнь III ст. Ожирение I ст. Гиперхолестеринемия.

По данным сцинтиграфии сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ отмечалось интенсивное накопление РФП в сердце, значение раннего индекса Н/М=2,41; отсроченного индекса Н/М=2,18; скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ составила 24,7%. Было выявлено легкое снижение аккумуляции индикатора в области верхушки и всех отделов задней стенки ЛЖ (~10%) при раннем сканировании и увеличение выраженности накопления РФП в апикальных и средних отделах задней стенки ЛЖ до 15% при отсроченном сканировании (Рисунок 14).

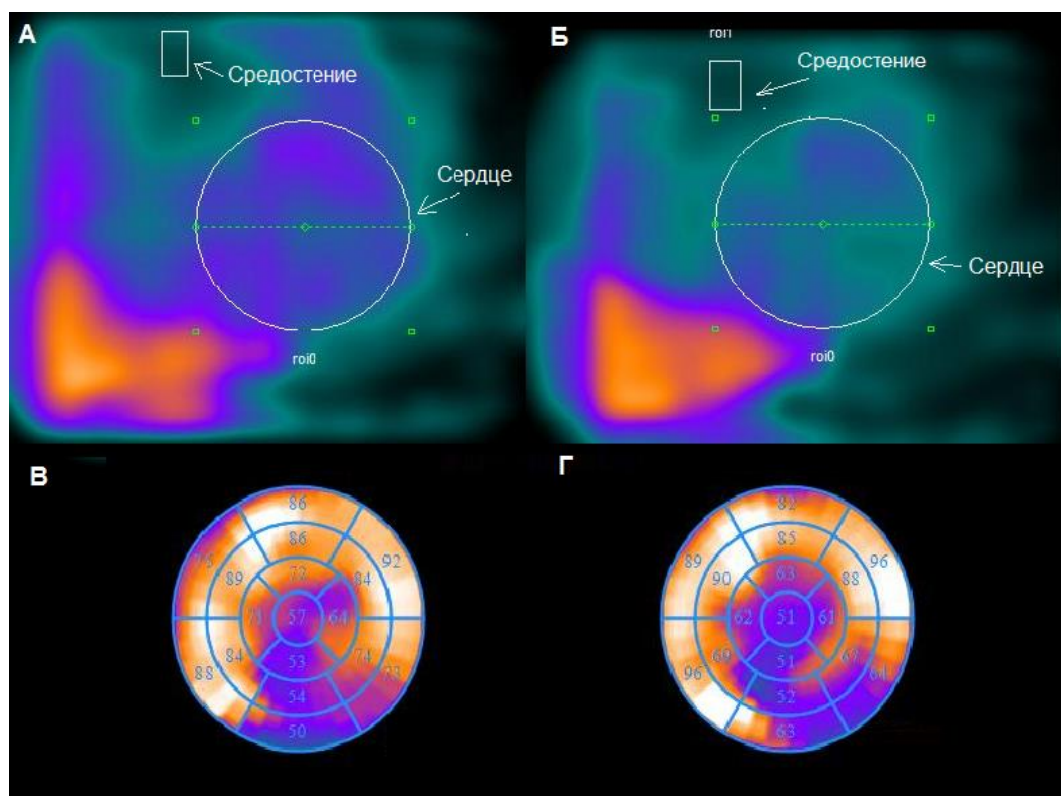


Рисунок 14 — Больная Ч., однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. А – планарные сцинтиграммы при раннем (через 15 минут) исследовании; Б - планарные сцинтиграммы при отсроченном (через 4 часа) исследовании. Отмечаются области нарушения региональной симпатической активности на ранних (В) и отсроченных (Г) томосцинтиграммах

По данным перфузионной сцинтиграфии миокарда (Рисунок 15) отмечалась малых размеров зона легкого снижения накопления РФП в средних и базальных отделах перегородки, а также базальных отделах задней стенки ЛЖ (~7 %). По результатам фазового анализа, отмечалось расширение фазовой гистограммы - SD=90 мс, HBW=295 мс.

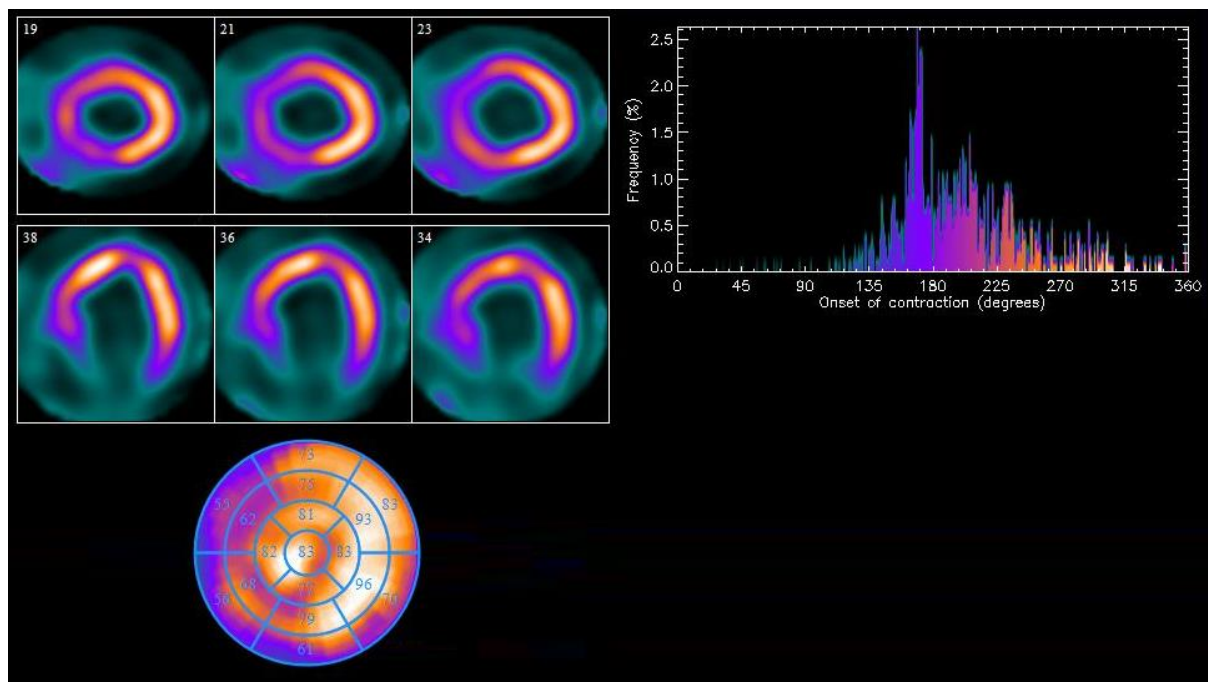


Рисунок 15 — Больная Ч., однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом. Томографические срезы по длинной и короткой осям, полярная карта, фазовая гистограмма

По результатам РТВГ (Рисунок 16) сократительная функция обоих желудочков была снижена, более выражено со стороны ЛЖ (ФВ ЛЖ=24%). ЛЖ значительно увеличен в размерах (КДО=329 мл, КСО=250 мл). Внутрижелудочковая диссинхрония ЛЖ несколько увеличена = 78мс. Имеют место зоны гипокинеза в области перегородки и задней стенки ЛЖ, а также в базальных отделах свободной стенки ПЖ. Размеры ПЖ не увеличены (КДО=115 мл, КСО= 71 мл), сократимость ПЖ несколько снижена до 38%, УО = 44мл. Показатели внутрижелудочковой диссинхронии ПЖ несколько увеличены = 94 мс. Отмечается увеличение показателей межжелудочковой диссинхронии.

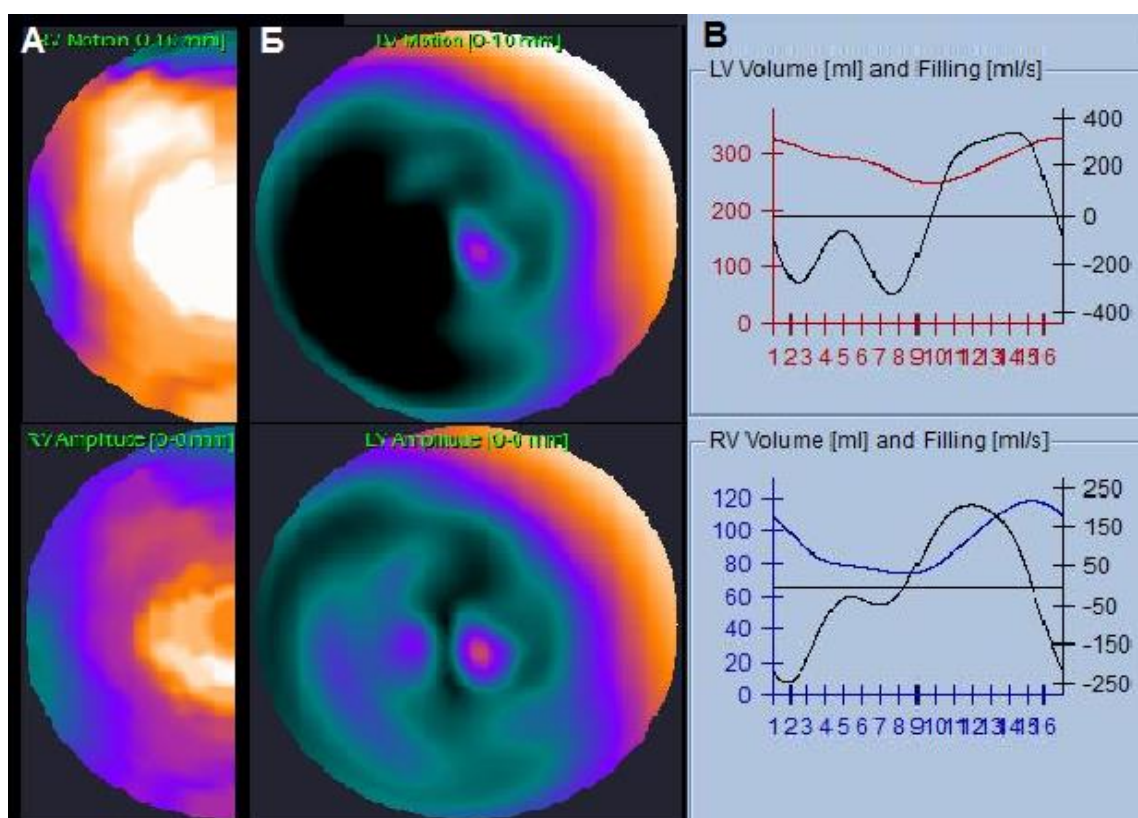


Рисунок 16 — Больная Ч., равновесная радионуклидная томовентрикулография. Полярные карты, отражающие сокращение правого (А) и левого желудочка (Б). В – гистограмма «изгнания-наполнения» ЛЖ и ПЖ

Полученное значение отсроченного индекса  $H/M=2,18$  было выше выведенного нами наилучшего порогового значения данного показателя (отсроченный индекс  $H/M>1,65$ ), а показатели диссинхронии  $SD=90$ мс,  $HBW=295$ мс оказались ниже полученных нами пороговых значений ( $SD\leq 132,03$  мс,  $HBW\leq 516,67$  мс). Этот факт позволяет прогнозировать положительный ответ после СРТ.

Через один год после СРТ пациентка Ч. поступила в отделение патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ с целью оценки эффективности СРТ. Была отмечена положительная динамика, исчезла одышка, слабость, отеки. По данным ЭхоКГ: ФВ ЛЖ =55%, КДО ЛЖ=145 мл, КСО ЛЖ=65 мл. Пациентка после обследования и коррекции терапии была выписана в удовлетворительном состоянии. Приведенный пример наглядно демонстрирует положительный эффект СРТ у пациента с ХСН неишемической этиологии.

## Клинический пример №2

Пациентка М., 57 лет поступила в отделение патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ в плановом порядке с целью обследования, уточнения диагноза и коррекции лечения. Предъявляла жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, отеки голеней, повышение артериального давления до 140-150/100 мм.рт.ст. Ухудшение самочувствия почувствовала в 2014г., после холецистэктомии: резкое усиление одышки, общая слабость, отеки голеней. Лечилась в стационаре по месту жительства. Пациентка регулярно принимала назначенное лечение, но улучшения состояния не наблюдалось. Во время госпитализации в НИИ кардиологии Томского НИМЦ была проведена ЭхоКГ: выраженная дилатация ЛЖ, глобальная сократимость ЛЖ снижена – ФВ ЛЖ= 36%; КДО ЛЖ=202 мл; КСО ЛЖ=130 мл. Митральная регургитация 2 степени. Межжелудочковая механическая задержка IVMD=88мс. По результатам ЭКГ: ритм синусовый, ПБЛНПГ, ширина комплекса QRS= 158мс. Выполнена ангиография коронарных артерий – признаков стенозирующего атеросклероза коронарных артерий не выявлено. Пациентка была проконсультирована аритмологом, рекомендована имплантация кардиоресинхронизирующего устройства. По результатам клинического обследования был выставлен диагноз: дилатационная кардиомиопатия. ПБЛНПГ. ХСН 2а, NYHA III. Гипертоническая болезнь II ст. Гиперхолестеринемия. Ожирение II ст.

По данным сцинтиграфии сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ отмечалось сниженное накопление РФП в сердце, значение раннего индекса Н/М=1,38; отсроченного индекса Н/М=1,34; скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ составила 21%. Было выявлено выраженное снижение аккумуляции индикатора в области верхушки ЛЖ (~18%) при раннем сканировании и увеличение зоны сниженного накопления РФП до 24% за счет средних отделов задней стенки и задне-боковой области ЛЖ (Рисунок 17).

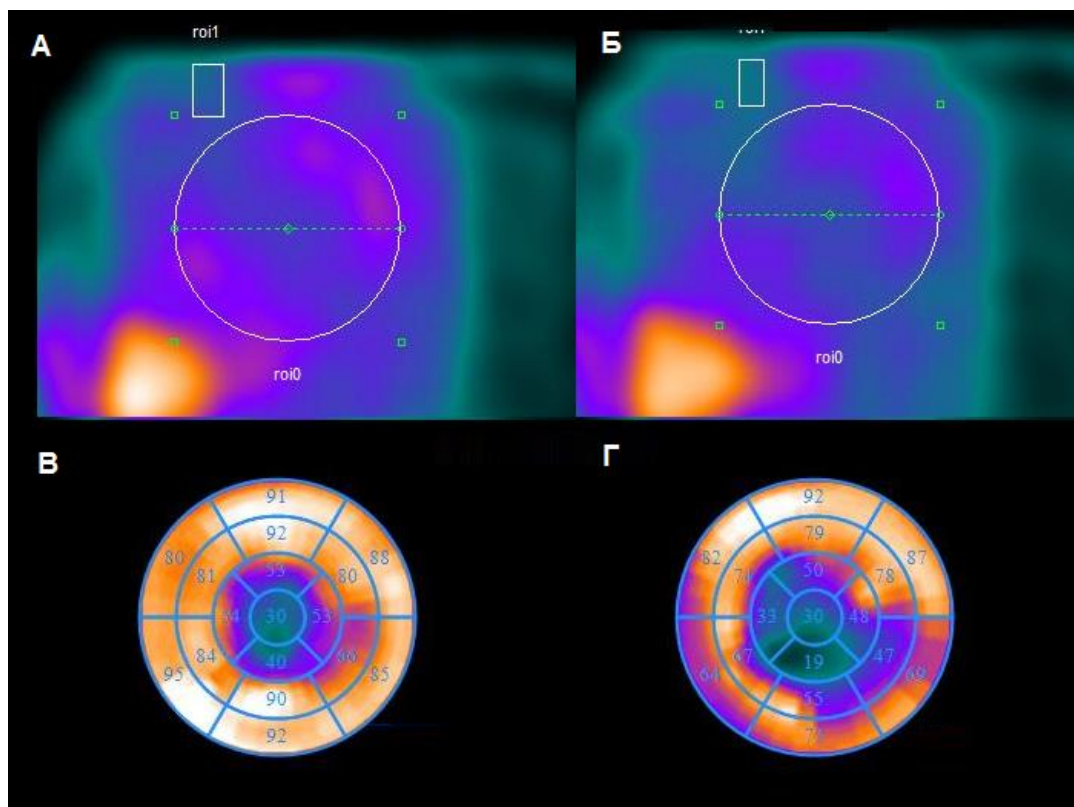


Рисунок 17 — Больная М., однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. А – планарные скintiграммы при раннем (через 15 минут) исследовании; Б - планарные скintiграммы при отсроченном (через 4 часа) исследовании. Отмечаются области нарушения региональной симпатической активности на ранних (В) и отсроченных (Г) томоскintiграммах

По данным перфузионной скintiграфии миокарда (Рисунок 18) накопление РФП имело неравномерный характер. Отмечались зоны легкого снижения накопления РФП в области верхушки, перегородки, в средних и базальных отделах передней стенки ЛЖ (~10%). По результатам фазового анализа, отмечалось расширение фазовой гистограммы -  $SD=169$  мс,  $HBW=564$  мс. По результатам РТВГ (Рисунок 19) сократительная функция ЛЖ была снижена (ФВ ЛЖ=41%). ЛЖ значительно увеличен в размерах (КДО=237 мл, КСО=139 мл). Внутрижелудочковая диссинхрония ЛЖ несколько увеличена до 79мс. Имеет место зона гипокинеза в области перегородки и задней стенки ЛЖ. Размеры ПЖ не увеличены (КДО=122 мл, КСО= 66 мл), сократимость ПЖ несколько снижена до 46%, УО = 57мл. Внутрижелудочковая диссинхрония

ПЖ не увеличена = 59 мс. Имеет место зона гипокинеза в области задней стенки ПЖ.

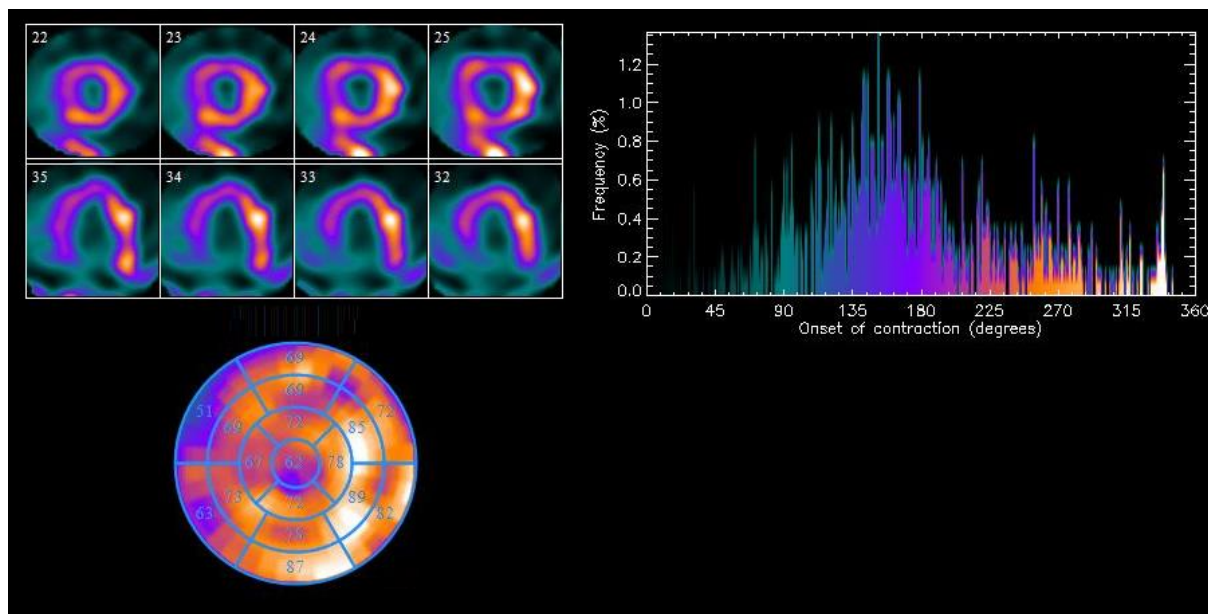


Рисунок 18 — Больная М., однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом. Томографические срезы по длинной и короткой осям, полярная карта, фазовая гистограмма

Полученное значение отсроченного индекса  $\text{H/M}=1,34$  было ниже выведенного нами наилучшего порогового значения данного показателя (отсроченный индекс  $\text{H/M}>1,65$ ), а показатели диссинхронии ЛЖ:  $\text{SD}=169$  мс,  $\text{HBW}=564$  мс оказались выше полученных нами пороговых значений ( $\text{SD}\leq 132,03$  мс,  $\text{HBW}\leq 516,67$  мс). Таким образом, можно предположить отсутствие ответа на СРТ у данного пациента.

Через один год после СРТ пациентка М. поступила в отделение патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ с целью оценки эффективности СРТ. Положительной динамики не наблюдалось. По данным ЭхоКГ: ФВ ЛЖ =29%, КДО ЛЖ=224 мл, КСО ЛЖ=158 мл. Пациентке была скорректирована терапия, она выписана в удовлетворительном состоянии. Приведенный пример демонстрирует отсутствие эффекта от СРТ у пациента с ХСН неишемической этиологии.

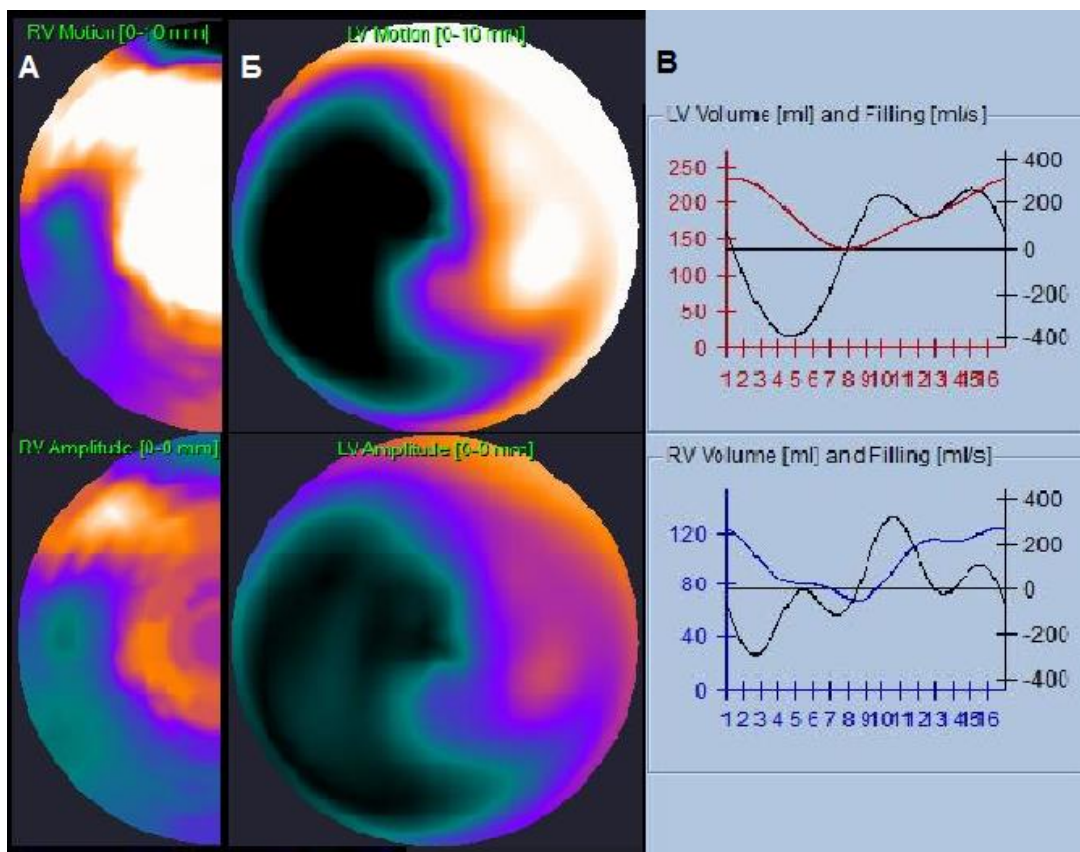


Рисунок 19 — Больная М., равновесная радионуклидная томовентрикулография. Полярные карты, отражающие сокращение правого (А) и левого желудочка (Б). В – гистограмма «изгнания-наполнения» ЛЖ и ПЖ

Результаты логистического регрессионного анализа сцинтиграфических показателей в группе пациентов с ишемическим генезом ХСН представлены в таблице 13.

Таблица 13 — 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
НВW, 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; p – уровень статистической значимости; ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка;

УО ПЖ – ударный объем правого желудочка; НВW – ширина фазовой гистограммы.

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа статистически значимыми прогностическими детерминантами ответа на СРТ оказались: диссинхрония ЛЖ - НВW: ОШ = 1,127, 95% ДИ 1,024 – 1,241;  $p < 0,05$  и показатели функционального состояния ПЖ – ФВ ПЖ: ОШ = 1,111, 95% ДИ 1,001 – 1,232;  $p < 0,05$ ; УО ПЖ: ОШ = 1,068, 95% ДИ 1,003 – 1,138;  $p < 0,05$ . 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 14.

У пациентов с ХСН ишемического генеза пороговое значение НВW > 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.

Таблица 14 — Результаты ROC-анализа сцинтиграфических показателей в оценке прогноза эффективности СРТ у пациентов с ХСН ишемического генеза

Показатель	Пороговое значение	AUC	Se,%	Sp,%	p
НВW, 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: AUC площадь под ROC–кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень значимости; 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.

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

### **Клинический пример №3**

Пациентка Л., 57 лет, госпитализирована в плановом порядке в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ для обследования и определения тактики лечения. При поступлении предъявляла жалобы на ограничение физической активности, слабость при минимальной физической активности, учащенное сердцебиение, одышку, отеки нижних конечностей. Считает себя больной с 2013 года, когда впервые почувствовала кинжальную боль в области мечевидного отростка, слабость, была доставлена в кардиологический стационар по месту жительства, прошла обследование сердечно-сосудистой системы – патологии не выявлено, была отпущена домой без рекомендаций. С 2014 года наблюдалась у кардиолога, был выставлен диагноз ИБС: постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). Каждые 6 месяцев проходила обследование и лечение в дневном стационаре по месту жительства, был рекомендован прием  $\beta$ -блокаторов, антагонистов кальция и антиагрегантов. С 2016 года отмечает ухудшение состояния – ограничение физической активности, слабость, одышка, бледность кожных покровов. Во время данной госпитализации была выполнена ЭхоКГ, выявлен диффузный гипокинез, дилатация левых отделов сердца, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ,

резко снижена функция ЛЖ – ФВ ЛЖ = 28%, КДО ЛЖ = 224 мл, КСО ЛЖ = 162 мл; митральная регургитация 1 ст., легочная артериальная гипертензия 1 ст. По данным ЭКГ: ритм синусовый, расширение комплекса QRS до 165 мс, полная БЛНПГ. Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ: короткие пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии с ЧСС до 136 в минуту. По данным коронарографии – окклюзионно-стенотических изменений коронарных артерий не выявлено.

По результатам полного клинического обследования пациента был поставлен следующий диагноз: ИБС: ПИКС. Неустойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия. ПБЛНПГ. Легочная артериальная гипертензия 1 степени. ХСН 2А ФК III. Пациенту была скорректирована медикаментозная терапия ХСН, аритмологом рекомендовано оперативное лечение в объеме имплантации СРТ-Д.

По данным сцинтиграфического исследования симпатической активности сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ были выявлены нарушения как общей, так и региональной симпатической иннервации миокарда (Рисунок 20): ранний индекс Н/М=1,7; отсроченный индекс Н/М=1,62; скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ составила 29,3%. При оценке региональной симпатической активности на отсроченных сцинтиграммах была выявлена сниженная аккумуляция РФП в области верхушки, задней стенки, задне-боковой области, а также в апикальных отделах перегородки ЛЖ (~19%).

По данным ЭКГ-ПСМ (Рисунок 21) отмечалась средних размеров зона умеренного снижения накопления РФП в области верхушки и всех отделов перегородки, а также в базальных отделах боковой стенки ЛЖ (~9 %). По результатам фазового анализа, отмечалось расширение фазовой гистограммы - SD=192 мс, HBW=355 мс.

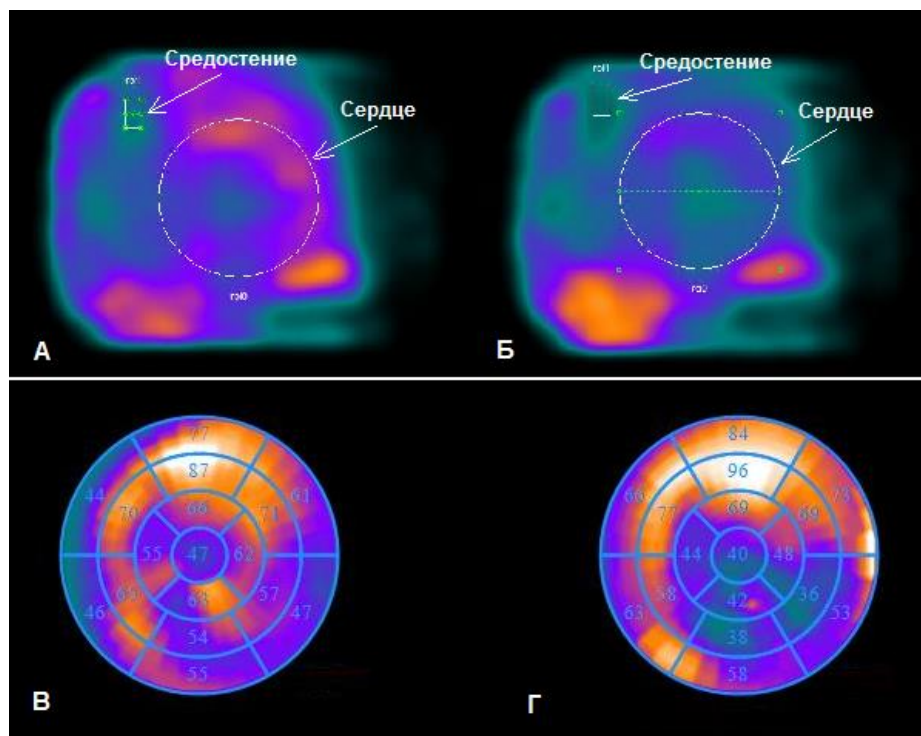


Рисунок 20 — Больная Л., однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. А – планарные скintiграммы при раннем (через 15 минут) исследовании; Б - планарные скintiграммы при отсроченном (через 4 часа) исследовании. Отмечаются области нарушения региональной симпатической активности на ранних (В) и отсроченных (Г) сканах

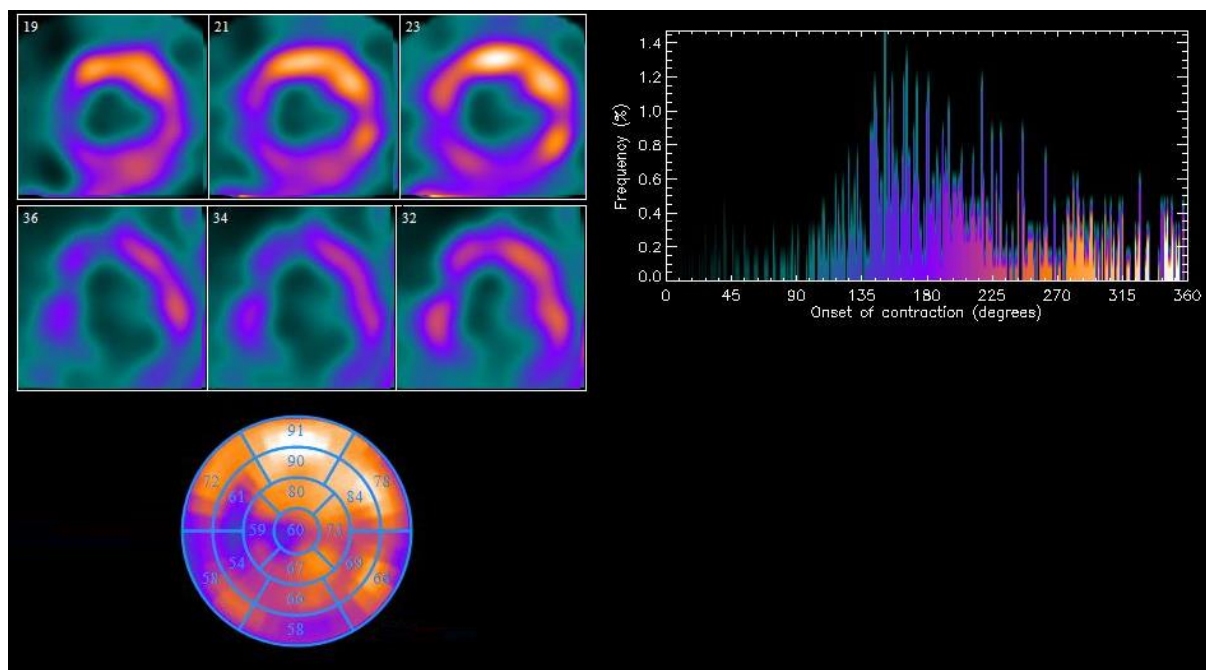


Рисунок 21 — Больная Л., однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом. Томографические срезы по длинной и короткой осям, полярная карта, фазовая гистограмма

По результатам РТВГ (Рисунок 22) отмечается увеличение показателей объемов ЛЖ (КДО=279 мл; КСО=230 мл), сократимость ЛЖ снижена (ФВ=18%). Имеет место зона асинхронного сокращения перегородки, передней и задней стенок ЛЖ. Внутрижелудочковая диссинхрония ЛЖ увеличена (141 мс). Показатели объемов ПЖ не увеличены (КДО=108 мл, КСО=39 мл), сократимость ПЖ сохранена (ФВ=64%; УО=69 мл). Внутрижелудочковая диссинхрония ПЖ не увеличена. Межжелудочковая диссинхрония увеличена (157 мс).

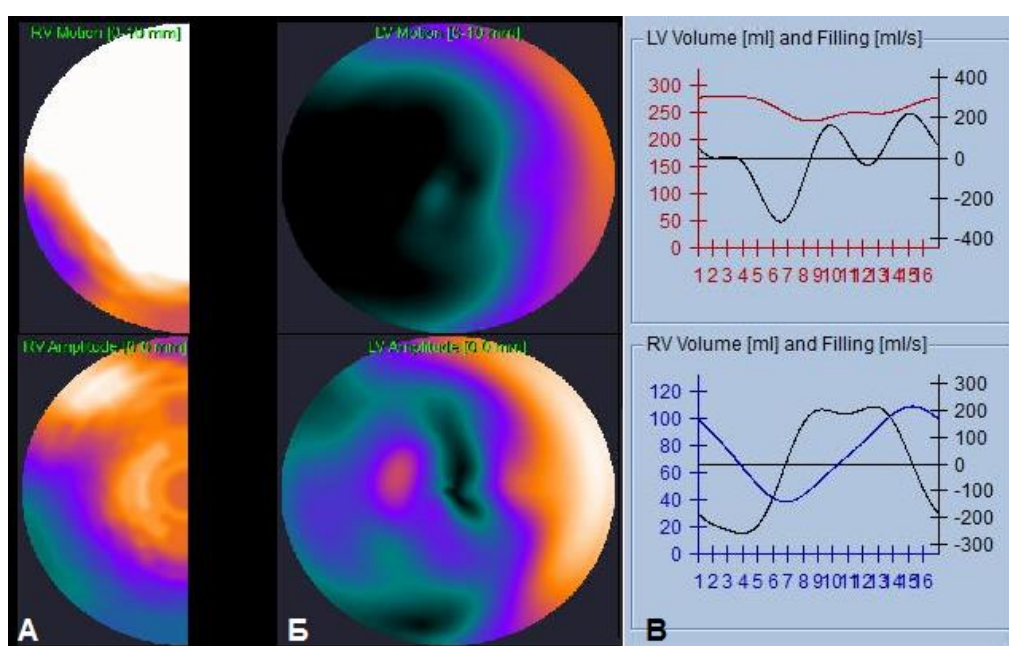


Рисунок 22 — Больная Л., равновесная радионуклидная томовентрикулография. Полярные карты, отражающие сокращение правого (А) и левого желудочка (Б). В – гистограмма «изгнания-наполнения» ЛЖ и ПЖ

Полученные значения НВЖ=355 мс, ФВ ПЖ=64%, УО ПЖ=69 мл были выше выведенных нами наилучших пороговых значений данных показателей (НВЖ>191,3 мс, ФВ ПЖ>51%, УО ПЖ>59мл), а это позволяет прогнозировать положительный ответ на СРТ. Через год после СРТ пациентка Л. была госпитализирована в плановом порядке в НИИ кардиологии томского НИМЦ с целью оценки эффективности СРТ. Отмечалась положительная динамика клинического состояния пациентки: исчезновение отеков, повышение

толерантности к физической нагрузке, увеличение дистанции теста шестиминутной ходьбы до 370 метров. По данным ЭхоКГ отмечалось повышение ФВ ЛЖ до 35% и снижение КСО ЛЖ до 146 мл. Была выполнена коррекция терапии, пациентка Л. была выписана в удовлетворительном состоянии.

#### **Клинический пример №4**

Пациент И., 63 лет, поступил в отделение патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ для обследования, определения тактики и лечения. При поступлении предъявлял жалобы на одышку, учащенное сердцебиение. Считает себя больным с ноября 2015 года, когда во время охоты почувствовал резкую одышку и учащенное сердцебиение. Обратился в больницу по месту жительства. На ЭКГ было зафиксировано трепетание предсердий, ритм был восстановлен. Пациенту была проведена коронарография – установлено наличие атеросклеротического поражения ветви тупого края левой коронарной артерии со стенозом – 100%. Проведена операция: стентирование ветви тупого края. Был выписан в удовлетворительном состоянии, рекомендована повторная госпитализация через 6 месяцев. Во время данной госпитализации была выполнена ЭхоКГ: выявлена дилатация полостей сердца, диффузный гипокинез, диффузный гипо-акинез задних и задне-боковых сегментов, снижение ФВ ЛЖ=34%, КДО ЛЖ = 324 мл, КСО ЛЖ = 215 мл; митральная регургитация 1-2 ст. По данным ЭКГ: ритм синусовый, расширение комплекса QRS до 150 мс, ПБЛНПГ, гипертрофия ЛЖ. По результатам клинического обследования был выставлен диагноз: ИБС: стенокардия напряжения ФК I. Атеросклероз коронарных артерий (ветвь тупого края 100%). Стентирование окклюзии ветви тупого края без остаточного стеноза. Пароксизмальная форма трепетания предсердий. ХСН I, ФК III. Пациенту была скорректирована медикаментозная терапия ХСН, аритмологом рекомендовано оперативное лечение в объеме имплантации СРТ-Д.

По данным сцинтиграфического исследования симпатической активности

сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ были выявлены нарушения как общей, так и региональной симпатической иннервации миокарда (Рисунок 23): ранний индекс Н/М=1,58; отсроченный индекс Н/М=1,49; скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ составила 32,8%. При оценке региональной симпатической активности на отсроченных сцинтиграммах была выявлена сниженная аккумуляция РФП во всех отделах задней стенки, средних и базальных отделах перегородки и ЛЖ (~18%).

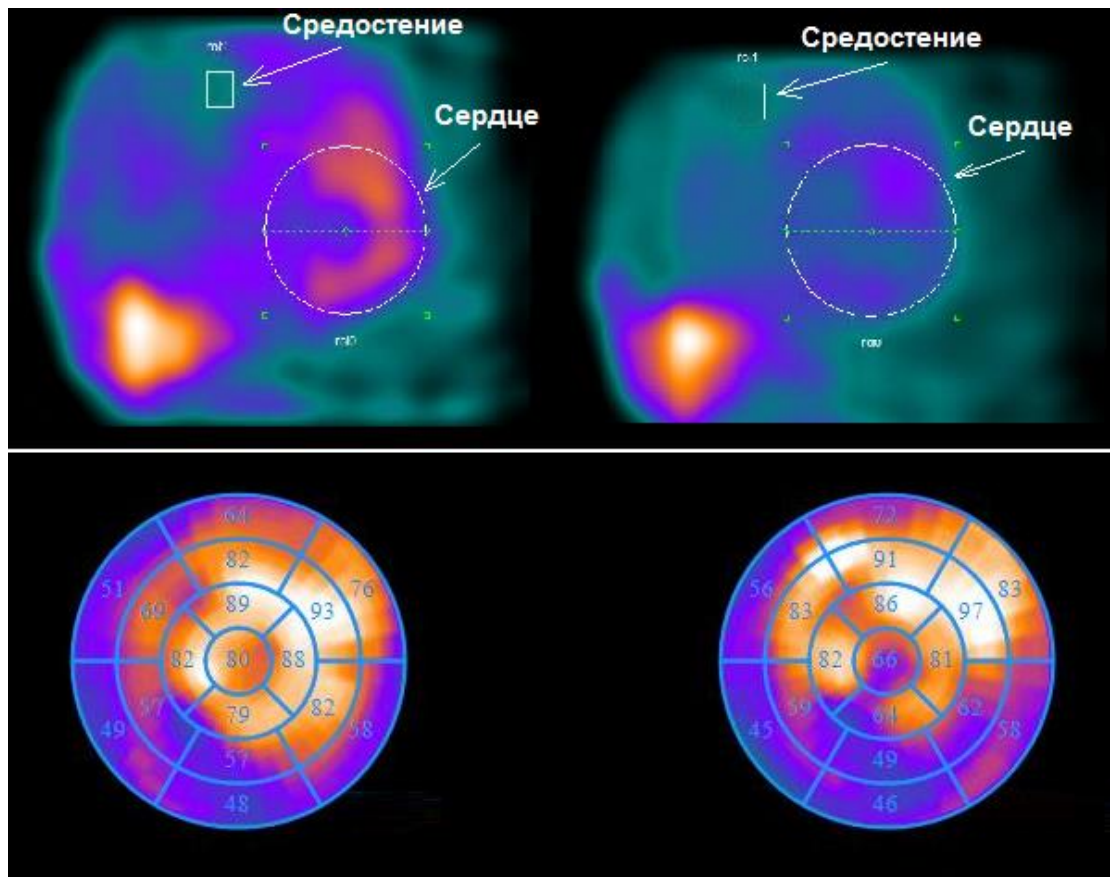


Рисунок 23 — Больной И., однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. А – планарные сцинтиграммы при раннем (через 15 мин) исследовании; Б - планарные сцинтиграммы при отсроченном (через 4 ч) исследовании. Отмечаются области нарушения региональной симпатической активности на ранних (В) и отсроченных (Г) томосцинтиграммах

По данным ЭКГ-ПСМ (Рисунок 24) имела место средних размеров зона умеренного снижения накопления РФП в средних и базальных отделах передней, задней стенок и перегородки ЛЖ (~16 %). По результатам фазового

анализа, отмечалось расширение фазовой гистограммы - SD=112 мс, HBW=150 мс.

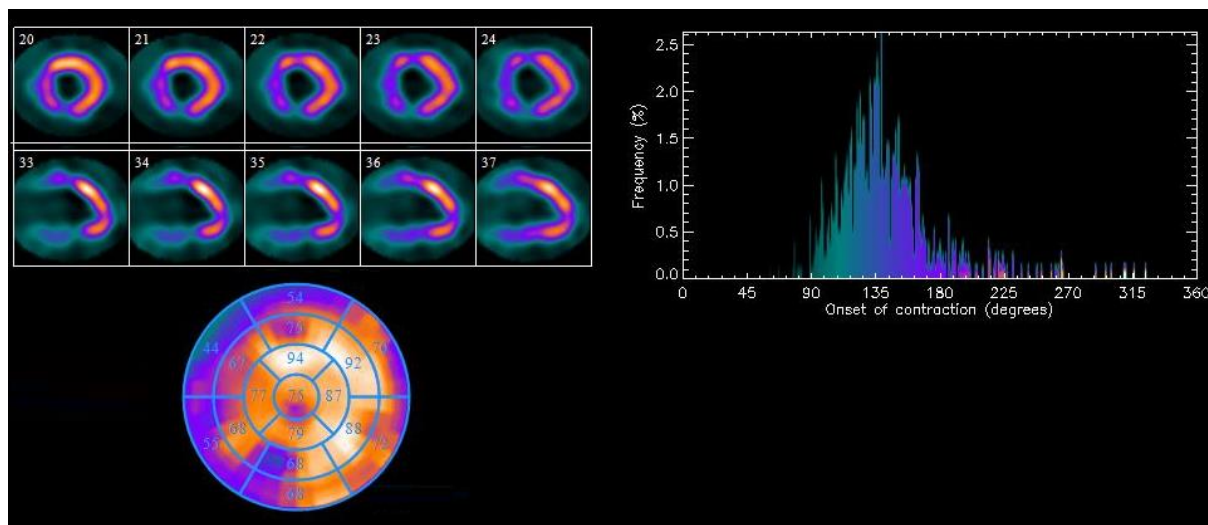


Рисунок 24 — Большой И., однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом. Томографические срезы по длинной и короткой осям, полярная карта, фазовая гистограмма

По результатам РТВГ (Рисунок 25) сократительная функция обоих желудочков сниженная, более выражено со стороны левого желудочка (ФВ ЛЖ=25%). ЛЖ значительно увеличен в размерах (КДО=341 мл, КСО=256 мл). Имеет место зоны гипокинеза в области перегородки, задней стенки ЛЖ, а также в области верхушки и свободных стенок ПЖ. Размеры ПЖ увеличены (КДО=179 мл, КСО= 120 мл), сократимость ПЖ снижена до 33%, УО до 59 мл. Показатели внутрижелудочковой диссинхронии ПЖ в пределах нормы. Отмечается увеличение показателей межжелудочковой диссинхронии и диссинхронии ЛЖ.

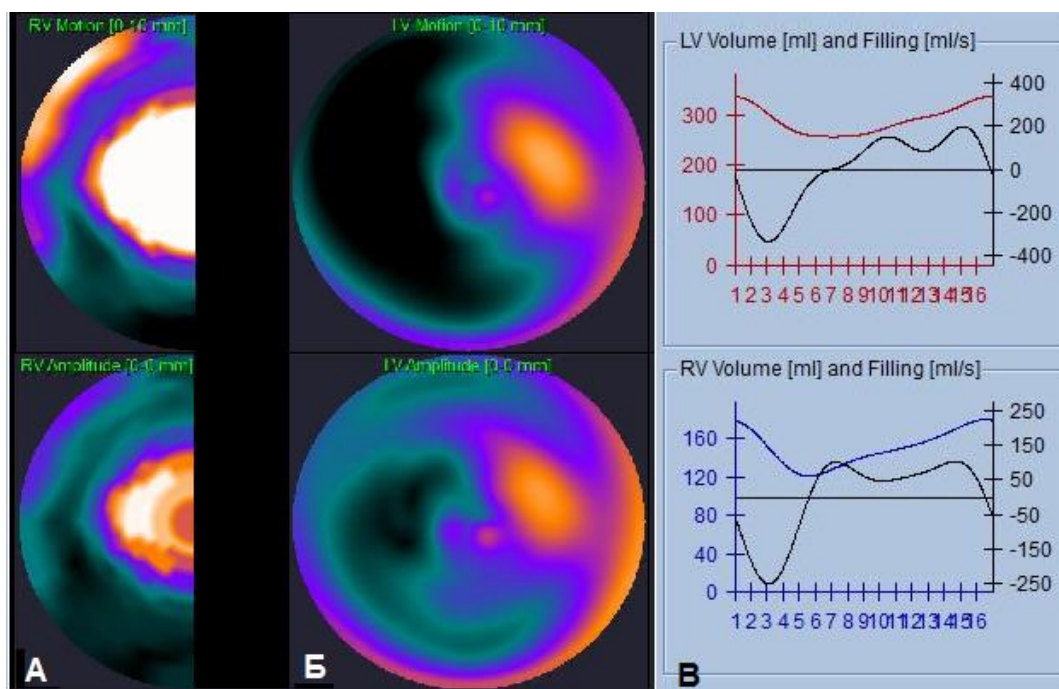


Рисунок 25 — Большой И., равновесная радионуклидная томовентрикулография. Полярные карты, отражающие сокращение правого (А) и левого желудочка (Б). В – гистограмма «изгнания-наполнения» ЛЖ и ПЖ

Полученные значения НВW=150 мс, ФВ ПЖ=33%, УО ПЖ=59мл были ниже полученных нами пороговых значений данных показателей (НВW>191,3 мс, ФВ ПЖ>51%, УО ПЖ>59мл), это позволяет прогнозировать отсутствие положительного результата СРТ. Через год после СРТ пациент И. поступил в отделение патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ с целью оценки эффективности СРТ. Состояние пациента было без выраженной динамики. Дистанция теста шестиминутной ходьбы составила 295 метров. По данным ЭхоКГ: ФВ ЛЖ составила 34%, КДО ЛЖ =326 мл, КСО ЛЖ=214 мл. Была выполнена коррекция терапии, пациент Л. выписан в удовлетворительном состоянии.

### 3.3. Роль сцинтиграфии миокарда с $^{123}\text{I}$ -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 рисунке 26.



Рисунок 26 — Алгоритм сцинтиграфического обследования пациентов перед СРТ

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

Пациентам с неишемическим генезом ХСН перед СРТ рекомендовано проведение сцинтиграфии сердца с  $^{123}\text{I}$ -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  $\text{Н/М} > 1,65$ ,  $\text{SD} \leq 132,03$  мс,  $\text{НВW} \leq 516,67$  мс можно говорить о положительном прогнозе проводимого интервенционного лечения.

Пациентам с ишемическим генезом ХСН перед СРТ целесообразно проведение РТВГ для оценки сократительной способности ПЖ, а также ЭКГ-ПСМ для оценки диссинхронии ЛЖ. По полученным данным оценивают ФВ и УО ПЖ. Кроме того, по результатам ЭКГ-ПСМ 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:  $\text{НВW} > 191,3$  мс, делают вывод, что пациент будет респондером СРТ.

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение выживаемости и улучшение качества жизни больных ХСН остаётся одной из важнейших задач современной кардиологии. Несмотря на достигнутые успехи в борьбе с этим недугом, прогноз его течения и исхода в тяжёлых случаях остается неблагоприятным, что требует разработки и применения всё новых высокотехнологичных методов лечения [7]. Сердечная ресинхронизирующая терапия является одним из доказавших свою эффективность методов коррекции ХСН. Данный вид лечения способствует нормализации фазовой структуры сердечного цикла с последующим усилением сократимости миокарда и оптимизацией гемодинамики. В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что ресинхронизация, проводимая на фоне медикаментозного лечения, снижает смертность в популяции больных с тяжелым функциональным классом сердечной недостаточности, и повышает качество их жизни [41; 45].

Методы лучевой диагностики активно используют для оценки результатов и прогнозирования эффективности СРТ. В последние годы проведено достаточно большое число исследований, направленных на поиск дополнительных критериев направления больных ХСН на кардиоресинхронизацию. В первую очередь, для этих целей используют эхокардиографию, как наиболее доступный клиницистам способ визуальной оценки сократимости сердца. Однако результаты проведенных рандомизированных клинических исследований [103; 52] не показали, к сожалению, высокой значимости эхокардиографических параметров для прогнозирования ответа на СРТ. В связи с этим, результаты ультразвукового исследования не могут быть достаточно эффективно использованы для определения показаний для направления больных на кардиоресинхронизирующее вмешательство. Исходя из вышесказанного, для выделения потенциальных респондеров при выполнении СРТ, особое внимание следует, на наш взгляд, уделять другим, в том числе сцинтиграфическим,

методам лучевой диагностики.

Методы радионуклидной индикации по праву занимают ведущие позиции среди других способов лучевой диагностики. Благодаря своей информативности, точности и функциональности, они позволяют оценивать динамику патофизиологических процессов организма, в том числе состояние симпатической иннервации, перфузии и сократимости сердца [9].

Доказано, что симпатическая иннервация сердца детерминирует динамику состояния больных ХСН [120]. Для сцинтиграфической визуализации оценки симпатических структур сердца используют радиофармпрепарат метайодбензилгуанидин, меченный йодом-123, который способен избирательно накапливаться непосредственно в симпатических нервных терминалях [97, 86]. В литературе имеются убедительные данные, доказывающие прогностическую значимость сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у больных с ХСН [92; 78]. В вышеприведенных публикациях показано, что такие показатели как интенсивность и динамика аккумуляции  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в сердце больных ХСН являются информативными прогностическими критериями течения указанного заболевания.

В литературе имеются также единичные указания на то, что сцинтиграфические параметры состояния симпатической иннервации сердца, могут иметь прогностическое значение в определении эффективности СРТ [42; 54; 28; 100]. Однако в зарубежной и отечественной литературе мы не встретили работ, посвящённых прицельной оценке прогностической значимости сцинтиграфических методов в группах больных ХСН, в зависимости от ишемического или неишемического генеза миокардиальной дисфункции. Кроме того, практически отсутствуют сведения о возможностях сцинтиграфических показателей симпатической активности и диссинхронии сердца, полученных с использованием CZT гамма-камеры, в прогнозе эффективности СРТ в указанных группах пациентов.

В связи с этим, мы определили следующую цель настоящего исследования: изучить возможности томосцинтиграфических методов

исследования симпатической иннервации, перфузии и характеристик сократимости миокарда в прогнозе результатов кардиоресинхронизирующей терапии у больных ХСН.

В представленной работе мы с помощью методов томосцинтиграфической визуализации изучили взаимосвязь между исходным состоянием инотропной функции сердца, его перфузии, симпатической иннервации и фазово-амплитудных характеристик сократимости с динамикой указанных показателей и клиническим статусом больных ХСН через один год после СРТ.

В процессе работы нами были обследованы пациенты с ХСН (n=55), находившиеся на обследовании и лечении в клиниках НИИ кардиологии за период с 2015 по 2020 годы. Всем пациентам проводили полное клиническое и лабораторно–инструментальное обследование до и через один год после проведения СРТ. Перед интервенционным вмешательством изучали состояние симпатической иннервации, перфузии, сократимости миокарда и фазово-амплитудные характеристики сердечного цикла при помощи методов гамма-сцинтиграфии в планарном или томографическом режимах. По данным сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ рассчитывали ранний и отсроченный индексы сердце/средостение (Н/М), отражающие общую симпатическую активность сердца, и скорость вымывания препарата (WR). По данным ЭКГ-ПССМ с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ оценивали размер дефекта накопления РФП (SRS), а также показатели диссинхронии: стандартное отклонение (SD), ширина фазовой гистограммы (НВW). По данным РТВГ определяли конечно-диастолический (КДО), конечно-систолический (КСО) объемы и фракции выброса (ФВ) обоих желудочков сердца, а также оценивали внутрижелудочковую и межжелудочковую диссинхронию – показатели SD и НВW.

При рассмотрении всей выборки пациентов, как с ишемической, так и неишемической природой ХСН отмечалось сниженное накопление и повышенная скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. Значение раннего индекса Н/М составило 1,9 (1,52 - 2,41), значение отсроченного индекса Н/М – 1,65 (1,38 -

2,08), скорость вымывания препарата была увеличена и составила 36,69 (25,5 - 56,8)%. Характерным сцинтиграфическим признаком в большинстве рассматриваемых случаев оказался при этом неравномерно-диффузный характер накопления индикатора в миокарде ЛЖ. Отмечалось также более выраженное снижение аккумуляции  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в задней стенке ЛЖ, что соответствует нормальному распределению РФП в миокарде [93]. На отсроченных сканах было отмечено увеличение размеров дефекта накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. Значение SMS на ранних сканах составило 11 (8 - 19) баллов, на отсроченных сканах составляло - 16 (12 - 23) баллов. Такая сцинтиграфическая картина обусловлена, как известно, конкуренцией РФП и норадреналина за общий переносчик на фоне избыточного количества указанного катехоламина в синаптической щели, что способствует ускоренному клиренсу  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и нарушает процесс его интравезикулярного накопления [35]. Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют о повышении симпатического тонуса и подъеме уровня миокардиального норадреналина у пациентов с ХСН по отношению к контролю. Значения выявленных нами сцинтиграфических показателей симпатической активности согласуются с данными литературы [92].

Суммарный размер дефектов перфузии миокарда в этой выборке пациентов варьировал достаточно широко. Медианное значение величины дефекта перфузии в покое (SRS) составило 8 (4 - 15) баллов. Это обусловлено тем, что в исследование были включены пациенты с этиологией ХСН различного генеза – ишемического и неишемического.

По результатам РТВГ нами была выявлена выраженная механическая диссинхрония обоих желудочков. Медианное значение левожелудочковой диссинхронии составило 120,7 (92,6 - 153,4) мс; правожелудочковой диссинхронии - 88,1 (71,1 - 131,1) мс. Межжелудочковая диссинхрония была увеличена, медианное значение составило 67,1 (38,2 - 91,9) мс. Известно, что выраженная диссинхрония миокардиального сокращения выступает в качестве

неблагоприятного прогностического критерия у больных ХСН [35]. В тоже время, в соответствии с данными литературы [71], наличие механической диссинхронии в данной группе пациентов позволяет предполагать положительный прогноз после интервенционного лечения.

В соответствии с генезом патологии миокарда, больные, включенные в исследование, были нами распределены на две группы: (1) – пациенты с неишемической природой ХСН; (2) – лица с ХСН ишемической этиологии.

При проведении межгруппового анализа было установлено, что размеры перфузионных нарушений в миокарде ЛЖ, а также скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ были статистически значимо выше в группе пациентов с ишемическим генезом ХСН: SRS 13,5 (7 - 20) против 4,5 (3 - 9) баллов,  $p < 0,05$ ; WR 41,6 (32,8 - 60,8) против 34,3 (16,7 - 50,1)%,  $p < 0,05$ , соответственно. Кроме того в группе больных с ХСН ишемической этиологии отмечалась более выраженная диссинхрония ЛЖ, по сравнению с пациентами, у которых происхождение ХСН не было связано с ИБС - 158,6 (132,8 – 176,3) мс против 132 (83,7 – 153,1) мс,  $p < 0,05$ . Выявленные различия, вероятнее всего, обусловлены наличием выраженных рубцовых изменений в миокарде ЛЖ, которым соответствуют зоны локального нарушения симпатической иннервации в ткани сердца.

Через один год после имплантации ресинхронизирующего устройства общая выборка пациентов была подразделена нами на респондеров и нереспондеров СРТ. Респондерами считали пациентов, у которых после кардиоресинхронизирующего вмешательства происходило снижение конечно-систолического объема ЛЖ на 15% и более или увеличение фракции выброса ЛЖ на 5% и более. К нереспондерам относили пациентов, у которых происходило незначительное снижение конечно-систолического объема ЛЖ менее чем на 15% (равным образом как и его увеличение) или неощутимое повышение фракции выброса ЛЖ менее чем на 5% (а в ряде случаев и ее снижение).

В группе больных с неишемической этиологией ХСН, респондеры отличались более высоким накоплением  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в сердце – отсроченный

индекс Н/М составил 2,18 (2,12 - 2,19) против 1,45 (1,23 - 1,61),  $p < 0,05$ , а также менее выраженными размерами дефекта накопления данного радиофармпрепарата на ранних: 7 (5 - 7) против 15,5 (10 - 28,5) баллов,  $p < 0,05$ , и отсроченных: 10 (10 - 13) против 16,5 (15,5 - 29) баллов,  $p < 0,05$  сканах. Полученные результаты свидетельствуют, что выраженное поражение симпатической иннервации сердца неишемической природы ассоциировано у больных ХСН с отсутствием положительного ответа на СРТ. Кроме того, согласно нашим наблюдениям, исходная диссинхрония ЛЖ у респондеров была (по данным ЭКГ-ПССМ) менее выраженной по сравнению с нереспондерами: фазовое стандартное отклонение составило 117,4 (83,3 – 152,8) мс против 195,7 (147,6 – 196,4) мс. Выявленная закономерность не совпадает с известными нам данными литературы о том, что выраженность механической диссинхронии прямо ассоциирована с положительным ответом на СРТ [94]. Выявленные разночтения можно объяснить тем, что в наше исследование были включены больные с тяжелым функциональным классом ХСН и выраженной дилатацией сердца, по сравнению с работами других авторов. Так, в работе Zafrir N. [125] у пациентов перед СРТ среднее значение КДО ЛЖ 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 ассоциирована с декомпенсацией ХСН и пациенты с выраженной диссинхронией и объемами ЛЖ не показали положительного ответа на СРТ.

В группе пациентов с ишемическим генезом ХСН, респондеры статистически значимо отличались от нереспондеров по исходным сцинтиграфическим показателям диссинхронии ЛЖ (ширина фазовой гистограммы составила 384,5 (270,4 – 498,1) мс против 330,4 (191,3 – 355,5) мс,  $p < 0,05$ ). Кроме того, у больных, позитивно отреагировавших в последствии на СРТ, дооперационные значения сократимости правого желудочка указывали на его сохраненную инотропную функцию: фракция выброса ПЖ 54,5 (41 - 56) % против 44,5 (37 - 49,5) %,  $p < 0,05$ , ударный объем ПЖ 80 (69 - 101) мл против

55,5 (50 - 72,5) мл,  $p < 0,05$ . Вполне логичным в таких условиях выглядит предположение о том, что более выраженная дисфункция ЛЖ у нереспондеров обусловлена как увеличением постнагрузки из-за дисфункции ЛЖ после инфаркта миокарда [105], так и рубцовым повреждением миокарда задней стенки ЛЖ или перегородки. В данной группе у 13 (81%) пациентов дефекты перфузии локализовались преимущественно в области задней стенки ЛЖ.

Следует отметить, что в группе пациентов с ХСН ишемического генеза достоверных различий радионуклидных показателей, характеризующих симпатическую активность сердца, между подгруппами респондеров и нереспондеров нами выявлено не было. Это позволяет думать о том, что в данной группе пациентов нецелесообразно использовать сцинтиграфию миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для выявления пациентов, у которых СРТ предположительно окажется эффективной.

Для оценки прогностической значимости сцинтиграфических методов в определении групп потенциальных респондеров, то есть пациентов, у которых СРТ окажет позитивный эффект, мы провели логистический регрессионный анализ полученных данных. Результаты такого анализа показали, что статистически значимыми предикторами положительного ответа на СРТ ( $p < 0,05$ ) в группе пациентов с неишемическим генезом ХСН явились значения диссинхронии ЛЖ и отсроченный индекс Н/М. Одновременно с помощью ROC-анализа в данной группе пациентов в качестве критериев эффективности СРТ были рассчитаны наилучшие пороговые значения сцинтиграфических индексов. При этом отсроченный индекс Н/М  $> 1,65$  позволил прогнозировать эффективность СРТ с чувствительностью 83% и специфичностью 100%, а при значении ширины фазовой гистограммы  $\leq 516,67$  мс чувствительность данного показателя была наибольшей и составила 85%. Иными словами, состояние симпатической иннервации сердца, оценённое при помощи сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, и выраженность механической диссинхронии миокарда, определённую методом ЭКГ-ПСМ, можно использовать для прогностической оценки ответа на СРТ у больных ХСН с неишемической этиологией поражения миокарда.

В группе пациентов с ишемическим генезом ХСН статистически значимыми прогностическими детерминантами ответа на СРТ ( $p < 0,05$ ) были показатели диссинхронии ЛЖ и функционального состояния ПЖ. Для определения наиболее эффективных дифференциальных границ исходных сцинтиграфических показателей при прогнозировании результатов СРТ нами был использован ROC-анализ. Пороговое значение ширины фазовой гистограммы  $>191,3$  мс позволяло прогнозировать эффективность СРТ с чувствительностью и специфичностью 70% и 80%, соответственно. Значение ударного объема ПЖ  $>59$  мл позволяло прогнозировать эффективность СРТ с чувствительностью и специфичностью 90% и 75%, соответственно. В этом аспекте пороговое значение фракции выброса ПЖ  $>51\%$  продемонстрировало чувствительность – 70% и специфичность - 100%. Таким образом, для эффективного прогнозирования изменений контрактильности после выполнения кардиоресинхронизации у пациентов с ишемическим генезом ХСН наиболее информативными являются сцинтиграфические индексы функционального состояния ПЖ, рассчитанные по результатам РТВГ, и показатели выраженности механической диссинхронии ЛЖ, вычисленные при помощи ЭКГ-синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии.

Ориентируясь на полученные результаты, можно констатировать, что у пациентов с ХСН, обусловленной неишемической природой поражения миокарда, сцинтиграфия миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и ЭКГ-синхронизированная ПСМ проявили себя позитивно в качестве дополнительных методов оценки результатов СРТ. В то же время, данные, полученные при выполнении ЭКГ-ПСМ и РТВГ, могут быть использованы в комплексе методов прогнозирования эффекта СРТ у пациентов с ХСН ишемического генеза.

На основании вышеизложенного можно заключить, что полученные нами результаты дополняют и расширяют существующие представления о возможностях использования радионуклидных методов в оценке эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСН ишемической и неишемической этиологии. Сцинтиграфические способы

оценки симпатической активности, перфузии, сократимости и выраженности диссинхронии сердца, основанные на использовании возможностей CZT гамма-камер, являются перспективными и обладают прогностической значимостью в аспекте эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСН.

Основным направлением развития представленной научной работы может быть проведение исследования подобного профиля на более репрезентативной выборке пациентов в условиях многоцентрового тренда. Кроме того, большой интерес представляет, с нашей точки зрения, изучение возможностей сцинтиграфических методов в определении места оптимальной имплантации левожелудочкового электрода и влияние его размещения на клинический ответ после СРТ. На наш взгляд, с точки зрения перспективы, целесообразным было бы выполнение томосцинтиграфического обследования больных сердечной недостаточностью, осложнённой диссинхронией миокарда, через 3-5 лет после кардиоресинхронизирующего вмешательства. Это позволит оценить отдаленные результаты СРТ и возможности радионуклидных методов индикации в составлении долгосрочного прогноза её эффективности у пациентов с ХСН. Внедрение предлагаемых подходов в практику клинических исследований будет способствовать углубленному изучению состояния симпатической иннервации, перфузии, сократимости и диссинхронии у пациентов с ХСН, а также позволит улучшить отбор пациентов на СРТ.

## ВЫВОДЫ

1. Сцинтиграфические показатели перфузии, симпатического тонуса, сократимости и диссинхронии сердца у больных, которым показано кардиоресинхронизирующее лечение, различаются в зависимости от природы хронической сердечной недостаточности (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 венечного кровообращения;

- достоверно более высокая скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -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 «сердце/средостение» (Heart/Mediastinum; Н/М), рассчитанный по данным скорости сцинтилляционного счёта при сцинтиграфии сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, и (б)

показатели диссинхронии ЛЖ (стандартное отклонение и ширина фазовой гистограммы), оцененные методом ЭКГ-ПСМ.

3. Томосцинтиграфические значения предоперационного состояния сократительной способности ПЖ (ударный объем и фракция выброса) и выраженности диссинхронии ЛЖ (стандартное отклонение и ширина фазовой гистограммы) 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  $^{123}\text{I}$ -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 томовентрикулографии 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, рекомендовано включать перфузионную сцинтиграфию миокарда, выполнение сцинтиграфии сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и радионуклидную томовентрикулографию.

При обследовании пациентов с неишемическим генезом ХСН рекомендуется:

а) выполнение сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -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 томовентрикулографии 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 СОКРАЩЕНИЙ

$^{123}\text{I}$ -МИБГ - метайодбензилгуанидин, меченным йодом-123

$^{18}\text{F}$ -ФДГ -  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ -  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - метоксиизобутилизонитрил

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

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

H/M –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

RVFAC - RV fractional area change (изменение дробной площади правого желудочка)

SD - Standard Deviation (фазовое стандартное отклонение)

SRS - Summed Rest Score (индекс общего нарушения перфузии)

TAPSE – Tricuspid annular plane systolic excursion (систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана)

WR –Washout Rate (скорость вымывания)

БЛНПГ - блокады левой ножки пучка Гиса

ВМН – время максимального наполнения

вчСРБ - высокочувствительный С-реактивный белок

ДИ – доверительный интервал

иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

КДО - конечно-диастолический объем

КОМТ - катехол-О-метилтрансфераза

КСО - конечно-систолический объем

КТ – компьютерная томография

ЛЖ - левый желудочек

МАО – моноаминоксидаза

МСИ - Максимальная скорость изгнания

МСН - Максимальная скорость наполнения

НСС - неблагоприятные сердечные события

ОШ – отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Беленков, Ю.Н. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью: монография / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. — М.: Инсайт, 1997. — 80 с.
- 2 Бокерия О.Л. Отбор пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию с использованием современных методов эхокардиографической оценки механической и электромеханической диссинхронии. / О.Л. Бокерия, М.Ю. Мироненко, Я.Р. Шадания // Анналы аритмологии. - 2011. - Т. 8, № 2. - С. 24-29.
- 3 Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О- ХСН) / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2004. – Т. 5, № 1. – С. 4–7.
- 4 Внезапная сердечная смерть и морфофункциональная диагностика предшествующих возрастным нейродистрофических изменений организма / В.Н. Швалев, А.Н. Рогоза, Н.А. Тарский [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2017. – Т.1, №67. – С. 42-51.
- 5 Динамика этиологических причин формирования ХСН в репрезентативной выборке Нижегородской области за 9 лет наблюдения (1998 – 2007) / Е.В. Щербинина, Ю.В. Бадин, А.Р. Вайсберг [и др.] // Сердечная недостаточность: Всерос. Конф. ОССН. - 2007. – М., 2007. – С.38.
- 6 Завадовский К.В. Сцинтиграфическая оценка дисфункции правого желудочка сердца у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / К.В.Завадовский, А.Н.Панькова // Медицинская визуализация. – 2009. - №3. – С. 24-30.
- 7 Кардиология: национальное руководство / под ред. Е.В.Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.
- 8 Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН).

Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т.58, №56. – С. 8–164.

9 Лишманов, Ю.Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике: в 2 т. / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов. - Томск: STT, 2010. – 2 т.

10 Механизмы электромеханического ремоделирования при хронической сердечной недостаточности / Л.А. Бокерия, В.А. Базаев, А.Х. Меликулов [и др.] // Анналы аритмологии. - 2006. - Т. 3, № 1. - С. 5-10

11 Механическая диссинхрония как предиктор суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию / В.А.Кузнецов, Н.Е.Широков, А.М.Солдатова [и др.] // Вестник аритмологии. - № 88. – 2017. –С. 36-41

12 Мультимаркерный подход к оценке эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с синусовым ритмом / В. А.Кузнецов, Т.Н. Енина, А.М. Солдатова [и др.] // Вестник Аритмологии. – 2020. – Т.1, №99. – С. 21-29.

13 Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7(81). – С. 379-472.

14 Осадчий О.Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности / О.Е. Осадчий // Кубанский научный медицинский вестник – 2018. - Т. 25., № 1. - С. 180-188.

15 Основные патогенетические аспекты и клиническое значение механической диссинхронии / Ю. В. Ставцева, С. В. Виллевальде, А. В. Свешников, Ж. Д. Кобалава // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т. 10, № 2. - С. 220-230

16 Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC). Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической

сердечной недостаточности 2016. / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. –Т. 141, №1. – С. 7-81.

17 Радионуклидные методы исследования в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов, Н.Г. Кривоногов [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2010. - Т. 25, № 4-1. - С. 8-13.

18 Ресинхронизация работы сердца - современный метод коррекции хронической сердечной недостаточности / В.С. Никифоров, М.В. Диденко, Г.Г. Хубулава, А.С. Свистов // Российский кардиологический журнал. - 2005. - Т. 10, № 4. - С. 87-93.;

19 Систолическая фракция утолщения межжелудочковой перегородки как предиктор суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию - концепция спиральной желудочковой ленты. / Н. Е. Широков, В. А. Кузнецов, А. М. Солдатова, Д. В. Кривоножкин. // Вестник аритмологии. 2020. – Т. 1, № 99. – С. 40-46.

20 Состояние сократительной функции миокарда правого желудочка, как предиктор эффективности проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии / Д.И. Лебедев, С.Н. Криволапов, К.В. Завадовский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.7, №147. С. 87-92.

21 Сцинтиграфия как инструмент диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения болезней сердца / Ю. Б. Лишманов, И. Ю. Ефимова, В. И. Чернов [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2007. – Т.22, №3. – С. 74–7.

22 Терещенко С. Н. Хроническая сердечная недостаточность у женщин/ С.Н.Терещенко, И.В. Жиров // Журнал сердечная недостаточность. – 2008. - № 6. – С.295-299.

23 Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль ширины и морфологии комплекса QRS / Ю. В. Мареев, В.В. Герасимова, Т.В. Горюнова [и др.] //Журнал сердечная недостаточность. - 2012. - Т. 13, № 5 (73). -С. 255-266

- 24 Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 8, №136. – С. 7-13.
- 25 Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев [и др.] // Хроническая сердечная недостаточность. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - С. 7–77
- 26 Фролова Э. Б. Современное представление о хронической сердечной недостаточности / Э. Б. Фролова, М.Ф. Якушев // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.16, №2. – С. 87-93.
- 27 Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН) / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф.Ю. Валикулова [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2016. - Т. 17. №5 (98). – С. 299-305.
- 28 (123)I-mIBG imaging predicts functional improvement and clinical outcome in patients with heart failure and CRT implantation / A. Curcio, G. L. Cascini, S. De Rosa [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 15, No 207. – P. 107-9.
- 29 Abraham W. T. Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure / W. T. Abraham, D. L. Hayes // Circulation. – 2003. -Vol. 25, No 108(21). - P. 2596-603
- 30 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. -2013. - Vol. 62, No 16. – P. e147-e239.
- 31 Adrenergic nervous system in heart failure / M. Esler, D. Kaye, G. Lambert [et al.] // American Journal of Cardiology. 1997. – 80. – P. 7L–14L
- 32 Agreement is Poor Amongst Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy / B. F. Fornwalt, W. W. Sprague, P. BeDell [et al.] // Circulation. - 2010. – Vol. 121, No 18. – P. 1985-91.

33 Assessment of myocardial adrenergic innervation with a solid-state dedicated cardiac cadmium-zinc-telluride camera: first clinical experience / A. Gimelli, R. Liga, A. Giorgetti [et al.] // *European Heart Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2014. – Vol. 15, No 5. – P. 575-585.

34 Assessment of Underlying Etiology and Cardiac Sympathetic Innervation to Identify Patients at High Risk of Cardiac Death / T. Wakabayashi, T. Nakata, A. Hashimoto [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2001. – Vol. 42. – P. 1757–1767.

35 Basis for the preferential activation of cardiac sympathetic nerve activity in heart failure / R. Ramchandra, S.G. Hood, D.A. Denton, [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106. – P. 924–928.

36 Beggs SAS. Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management / SAS. Beggs, T.A. McDonagh, RS. Gardner // *Medicine*. – 2018. – Vol. 46, No 10. – P. 594-600.

37 Bristow M.R. The adrenergic nervous system in heart failure / M. R. Bristow // *N. Engl. J. Med*. – 1984. – Vol. 311 - P. 850–1

38 Can LV Dyssynchrony as Assessed with Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Predict Response to CRT? / M. M. Henneman, J. Chen, P. Dibbets-Schneider [et al.] // *The Journal of Nuclear Medicine*. – 2007. – Vol. 48. – P. 1104–1111.

39 Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmia in heart failure patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention / A. Marshall, A. Cheetham, R. S. George [et al.] // *Heart*. – 2012. – Vol. 98. – P. 1359-1365 e.

40 Cardiac resynchronization in chronic heart failure / W.T. Abraham, W.G. Fisher, A.L. Smith [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2002. – Vol. 346, No 24. – P. 1845-53.

41 Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical

Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial / I.S. Anand, P. Carson, E. Galle [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, No 7. – P. 969-77.

42 Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization therapy evaluated by <sup>123</sup>I-MIBG myocardial scintigraphy / S.A. Nishioka, M. Martinelli Filho, S.C. Brandão, [et al.] // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2007. – Vol. 14. – P. 852-9.

43 Cardiac sympathetic innervation and cardiac resynchronization therapy / A. M. Scholtens, A. J. Braat, A. Tuinenburg, [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2014. - Vol. 19, No 5. – P. 567-73.

44 Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure / G. Eisenhofer, P. Friberg, B. Rundqvist [et al.] // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93, No 9. – P. 1667–1676.

45 Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure / A.S. Tang, G.A. Wells, M. Talajic [et al] // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363, No 25. – P. - 2385-95.

46 Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events / A. J. Moss, W. J. Hall, D. S. Cannom, [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, No 14. – P. 1329-38.

47 Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure / M.R. Bristow, L.A. Saxon, J. Boehmer [et al] // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350, No 21. - P. 2140-50

48 Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. / R.J. van Bommel, J.J. Bax, W.T. Abraham, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30, No 20. – P. 2470–2477

49 Comparison of acute changes in left ventricular volume, systolic and diastolic functions, and intraD ventricular synchronicity after biventricular and right

ventricular pacing for heart failure / C.M. Yu, H. Lin, W.H. Fung [et al.] // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 145, No 5. – P. E18.

50 Correlation of <sup>99</sup>Tcm-sestamibi SPECT with coronary angiography in general hospital practice / G. Solot, J. Hermans, P. Merlo [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* – 1993. – V. 14, No 1. – P. 23-9

51 Determinants of left ventricular mechanical dyssyn-chrony in patients submitted to myocardial perfusion imaging: A cardiac CZT study / A. Gimelli, R. Liga, A. Giorgetti [et al.] // *Journal of Nuclear Cardiology.* – 2016. – Vol. 23. – P. 728–736.

52 Dyssynchrony Indices To Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy A Comprehensive Prospective Single-Center Study / C. Miyazaki, M. M. Redfield, B. D. Powell, [et al.] // *Circulation Heart Failure.* – 2010. – Vol. 3. – P. 565-573

53 Effect of cardiac resynchronization therapy on cardiac sympathetic nervous dysfunction and serum C-reactive protein level / T. Shinohara, N. Takahashi, S. Saito, [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology.* – 2011. – Vol. 34. – P. 1225–1230.

54 Effect of Left Ventricular Dyssynchrony on Cardiac Sympathetic Activity in Heart Failure Patients With Wide QRS Duration / H. Tanaka, K. Tatsumi, S. Fujiwara, [et al.] // *Circulation Journal.* – 2012. – Vol. 76. – P. 382 – 389.

55 Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure / A. Auricchio, C. Stellbrink, M. Block [et al.] // *Circulation* 1999;99: 2993–3001;

56 Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay / S. Cazeau, C. Leclercq, T. Lavergne [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2001. – Vol. 344. – P. 873–880.

57 Eisenhofer G. Neuronal reuptake of norepinephrine and production of dihydroxyphenylglycol by cardiac sympathetic nerves in the anesthetized dog / G. Eisenhofer, J. J. Smolich, H. S. Cox, M. D. Esler // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84. – P. 1354-63.

58 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) / M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, No 29. – P. 2281-329.

59 Evaluation of sympathetic nerve terminals with [(11)C]epinephrine and [(11)C]hydroxyephedrine and positron emission tomography / G. Münch, N.T. Nguyen, S. Nekolla [et al.] // *Circulation*. – 2000. – 8. – Vol. 101, No 5. – P. 516-23

60 Evidence for reduction of norepinephrine uptake sites in the failing human heart / M. Bohm, K. La Rosee, R.H. Schwinger, E. Erdmann // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1995. – No 25. – P. 146-153.

61 Felker G.M. A Standardized Definition of Ischemic Cardiomyopathy for Use in Clinical Research / G.M. Felker, L.K. Shaw, C.M. O'Connor // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39, No 2. – P. 210-218.

62 Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy/ S. Cazeau, P. Ritter, S. Bakdach [et al.] // *PACE*. –1994.–Vol.17.–P.1974-1979

63 Guidelines for clinical use of cardiac nuclear medicine (JCS 2010) – digest version / JCS Joint Working Group // *Circulation Journal*. – 2012. – Vol. 76. – P. 761–7.

64 Heart Failure Patients With Ventricular Dysynchrony: Management With a Cardiac Resynchronization Therapy Device / J. Flanagan, L. Horwood, C.Bolin [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Nurs.* – 2003. – Vol.18, No(4). P. 184–189

65 High-affinity uptake of noradrenaline in postsynaptic neurons / S. Al-Damluji, L.Z. Krsmanovic, K.J. Catt [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 1993. – Vol. 109. – P. 299-307.

66 Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography 18F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia / R.C. Marshall, J.H. Tillisch, M.E. Phelps, [et al.] // *Circulation*. – 1983. –Vol. 67. –P. 766–778.

67 Impact of clinical and echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy on long-term survival / M. Bertini, U. Höke, R.J. van Bommel, [et al.] // *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. – 2013. – Vol.14, No8. – P.774-81

68 Improvement in cardiac sympathetic nerve activity in responders to resynchronization therapy / H. Burri, H. Sunthorn, A. Somsen [et al.] // *Europace*. – 2008. – Vol. 10, No 3. – P. 374-8.

69 Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure / B. Rundqvist, M. Elam, Y. Bergmann-Sverrisdottir, [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, No 1. – P. 169–175.

70 Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and carbon-11 hydroxyephedrine positron emission tomography compared in patients with left ventricular dysfunction / I. Matsunari, H. Aoki, Y. Nomura, [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2010. – Vol. 3, No 5. - P. 595-603.

71 Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy / J.J. Bax, G.B. Bleeker, T.H. Marwick [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2004. – Vol. 44. – P. 1834–1840.13.

72 Left ventricular versus biventricular dysfunction in idiopathic dilated cardiomyopathy / L. La Vecchia, M. Paccanaro, C. Bonanno, [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1999. – Vol. 83. – P. 120e122. 9.

73 Limited response to cardiac resynchronization therapy in patients with concomitant right ventricular dysfunction / P.B. Tabereaux, H. Doppalapudi, G.N. Kay, [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2010. – Vol. 21, No 4. – P.431-435

74 LV dyssynchrony assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion spect can predict response to CRT in patients with end-stage heart failure / N. Azizian, F. Rastgou, T. Ghaedian [ et al.] // *Research in Cardiovascular Medicine*. - 2014. – Vol. 3, No 4. - P. e20720.

- 75 Lypez-Sendon J. The heart failure epidemic / J. Lypez-Sendon // *Medicographia*. – 2011. – Vol. 33, No 4. – P. 363–369
- 76 Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure / N.S. Al-Majed, F.A. McAlister, J.A. Bakal, J.A. Ezekowitz // *Annals of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 154, No 6. – P. 401-12
- 77 MIRACLE study group. Multicenter InSync randomized clinical evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure / W. Abraham, W. Fisher, A. Smith [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 1845–1853
- 78 Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study / A. Jacobson, R. Senior, M. D. Cerqueira, [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, No 20. – P. 2212–2221.
- 79 Myocardial kinetics of carbon-11-epinephrine in the isolated working rat heart / N.T. Nguyen, T.R. DeGrado, P. Chakraborty [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1997. – Vol.38, No 5. – P. 780-5.
- 80 Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy / R. Sciagrà, M. Giaccardi, M. C. Porciani, Colella A, [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2004. – Vol. 45, No 2. – P. 164-8.
- 81 Nakajima K. Cardiac 123I MIBG Imaging for Clinical Decision Making: 22-Year Experience in Japan / K. Nakajima, T. Nakata // *Journal of Nuclear Medicine*. - 2015. – Vol. 56, No 4. – P. 11-19.
- 82 Narula J. A conceptual paradox of MIBG uptake in heart failure: retention with incontinence! / J. Narula, K. Sarkar // *Journal of Nuclear Cardiology*. - 2003. – Vol. 10. – P. 700–4.
- 83 Noninvasive evaluation of sympathetic nervous system in human heart by positron emission tomography / M. Schwaiger, V. Kalff, K. Rosenspire, [et al.] // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82, No 2. P. 457-64.

84 Nuclear myocardial perfusion imaging with a cadmium-zinc-telluride detector technique: optimized protocol for scan time reduction / B. A. Herzog , R. R. Buechel , R. Katz , e[t al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2010. – Vol. 51. – P. 46–51.

85 Padeletti L. Influence of QRS prolongation on the natural history of CHF / L. Padeletti // European Heart Journal Supplements. – 2004. – Vol. 6. – P. D79–82.

86 Patel A. D. MIBG imaging / A.D. Patel, A. E. Iskandrian // Journal of Nuclear Cardiology. – 2002. – Vol. 9. – P. 75–94.

87 Positron emission tomographic imaging of cardiac sympathetic innervation using 6-[18F]fluorodopamine: initial findings in humans / D.S. Goldstein, G. Eisenhofer , B.B. Dunn [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1993. – Vol.22, No 7. – P. 1961-1971

88 Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial / J. Cleland, N. Freemantle, S. Ghio, [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 52, No 6. – P. 438-445

89 Predictor of underlying myocardial damage in normally functioning left ventricle with narrow QRS complex: relationship between QRS duration at right ventricle pacing and iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy / N. Sata, T. Kawano, N. Hamada, [et al.] // Annals of Nuclear Medicine. – 2009. – Vol. 23, No 7. – P. 639-641.

90 Prognostic effect and modulation of cardiac sympathetic function in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy / R. I. Moreira, A. Abreu, G. Portugal, [et al.] // Journal of Nuclear Cardiology. - 2020. Vol. 27, No 1. P. 283-290

91 Prognostic significance of 123I-mIBG SPECT myocardial imaging in heart failure: differences between patients with ischaemic and non-ischaemic heart failure / I. P. Clements, A. A. Kelkar, E. V. Garcia [et al.] // European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. – 2016. – Vol. 17, No 4. – P. 384-390.

92 Prognostic value of myocardial <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review / H.J. Verberne, L.M. Brewster, G.A. Somsen, B.L. van Eck-Smit // *European Heart Journal*. - 2008. – Vol. 29. – P. 1147–1159

93 Proposal for standardization of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology / A. Flotats, I. Carrio, D. Agostini [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2010. Vol. 37. – P. 1802-1812.

94 Quantitative assessment of cardiac mechanical dyssynchrony and prediction of response to cardiac resynchronization therapy in patients with nonischaemic dilated cardiomyopathy using gated myocardial perfusion SPECT / A. Mukherjee, C.D. Patel, N. Naik [et al.] // *Nuclear Medicine Communications*. – 2015. – Vol. 36. – P. 494–501.

95 Quantitative Gated SPECT-Derived Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Detects Left Ventricular Dyssynchrony and Predicts Re-sponse to Cardiac Resynchronization Therapy / M.M. Boogers, S.D. Van Kriekinge, M.M. Henneman [et al.] // *The Journal of Nuclear Medicine*. – 2009. – No 50. - P. 718–725.

96 Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine / D. M. Wieland, J. Wu, L. E. Brown [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1980. – Vol. 21, No 4. – P. 349-53

97 Radionuclide Imaging of Neurohormonal System of the Heart / X. Chen, R. Werner, M. Javadi [et al.] // *Theranostics*. – 2015. – Vol. 5, No 6. – P. 545-558.

98 Reduced right ventricular ejection fraction as a marker for idiopathic dilated cardiomyopathy compared with ischemic left ventricular dysfunction / L. La Vecchia, L. Zanolla, L. Varotto [et al.] // *American Heart Journal*. – 2001. – Vol. 142. – P. 181e189.

99 Reduced septal glucose metabolism predicts response to cardiac resynchronization therapy / D. Birnie, R.A. de Kemp, A.S. Tang [et al.] // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2012. – Vol.1. – P. 73-83

100 Region-specific neuropeptide Y overflows at rest and during sympathetic activation in humans / M. J. Morris, H. S. Cox, G. W. Lambert, [et al.] // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 29. – P. 137– 43.

101 Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). / I. Stankovic, C. Prinz, A. Ciarka [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2016. – 17. – P. 262–269.

102 Repeatability and reproducibility of phase analysis of gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging used to quantify cardiac dyssynchrony / M.A. Trimble, E.J. Velazquez, G.L. Adams [et al.] // *Nuclear Medicine Communications*. – 2008. – Vol. 29. – P. 374–381.

103 Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial / E. Chung, A. Leon, L. Tavazzi [et al.] // *Circulation*. – 2008. – 20. – Vol. 117, No 20. – P. 2608-16.

104 Right ventricular dysfunction in chronic dilated cardiomyopathy and heart failure / A. Brieke, D. DeNofrio // *Coronary Artery Disease*. – 2005. – Vol. 16, No1. - P. 5-11.

105 Right ventricular dysfunction predisposes to inducible ventricular tachycardia at electrophysiology studies in patients with acute st-segment–elevation myocardial infarction and reduced left ventricular ejection fraction / J.B. Thakkar, S. Zaman, K. Byth, [et al.] // *Circ: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2014. – Vol. 7. – P. 898–905.

106 Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease / J.F. Polak, B.L. Holman, J. Wynne, W.S. Colucci // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1983. – Vol. -2. – P. 217–224

107 Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure / N.F. Voelkel, R.A. Quaife, L.A. Leinwand, [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1883–1891

108 Role of cardiovascular imaging in cardiac resynchronization therapy: a literature review / B. Sassone, G. Nucifora, D. Mele, [et al.] // *Journal of Cardiovascular Medicine*. – 2018. – Vol. 19, No 5. – P. 211-222.

109 Sami A. Clinical Value of Absolute Quantification of Myocardial Perfusion With <sup>15</sup>O-Water in Coronary Artery Disease / S. A. Kajander, E. Joutsiniemi, M. Saraste [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2011. – Vol. 4. – P. 678-684.

110 Short-term prognostic value of TAPSE, RVFAC and Tricuspid S' wave peak systolic velocity after first acute myocardial infarction / E.M.L. Awad, A.H. Mahmoud, K.S. Maghrby [et al.] // *BMC Research Notes*. - 2020. – Vol. 13, No 1 P. 196.

111 Speckle tracking echocardiography analyses of myocardial contraction efficiency predict response for cardiac resynchronization therapy / Z. Fulati, Y. Liu, N. Sun [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2018. – Vol. 16, No 1. – P. 30.

112 SPECT myocardial perfusion imaging for the assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony / J. Chen, E.V. Garcia, J.J. Bax, [et al.] // *Journal of Nuclear Cardiology*. – 2011. – Vol. 18, No4. – P. 685-694.

113 Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association / M. D. Cerqueira, N. J. Weissman, V. Dilsizian [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 539–42.

114 Sympathetic nerve alterations assessed with <sup>123</sup>I-MIBG in the failing human heart / P. Merlet, F. Pouillart, J. L. Dubois-Rande, [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 1999. – Vol. 40. – P. 224-31.

115 Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure / F.A. McAlister, J.A. Ezekowitz, N. Wiebe [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol.141, № 5. – P.381-390

116 Test-retest repeatability of quantitative cardiac <sup>11</sup>C-meta-hydroxyephedrine measurements in rats by small animal positron emission tomography / J. T. Thackeray, J. M. Renaud, M. Kordos, [et al.] // *Nuclear Medicine and Biology.* - 2013. – Vol. 40, No 5. – P. 676-81.

117 The amount of viable and dyssynchronous myocardium is associated with response to cardiac resynchronization therapy: initial clinical results using multiparametric ECG-gated [<sup>18</sup>F] FDG PET / S. Lehner, C. Uebleis, F. Schüßler et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* – 2013. – Vol. 40, No 12. – P. 1876-83

118 The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure / J. G. Cleland, J. C. Daubert, E. Erdmann [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2005. – Vol. 352, No 15. – P. 1539-49.

119 The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial / G. Wikstrom, C. Blomström-Lundqvist, B. Andren, [et al.] // *European Heart Journal.* – 2009. – Vol. 30, No 7. – P. 782-8.

120 The Sympathetic Nervous System in Heart Failure Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *Journal of the* / F. Triposkiadis, G. Karayannis, G. Giamouzis, [et al.] // *American College of Cardiology.* – 2009. – Vol. 54, No19. - P. 1747-1762.

121 Tissue Doppler imaging is superior to strainrate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiacresynchronization therapy / C.M. Yu, J.W. Fung, Q. Zhang [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 66–73

122 Usefulness of quantitative gated single-photon emission computed tomography to evaluate ventricular synchrony in patients receiving biventricular

pacing. / H. Tsurugaya, H. Tada, T. Toyama, [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2004. – Vol. 94, No 1. – P. 127-130.

123 Utility of equilibrium radionuclide angiogram-derived measures of dyssynchrony to predict outcomes in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. / N. Badhwar, J. James, K.S. Hoffmayer [et al.] // J Nucl Med. – 2016. - 57. P. 1880–1886.

124 Value of mechanical dyssynchrony as assessed by radionuclide ventriculography to predict the cardiac resynchronization therapy response / F. Tournoux, R. Chequer, M. Sroussi, [et al.] // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2016. – Vol. 17. – P. 1250–1258.

125 Yield of left ventricular dyssynchrony by gated SPECT MPI in patients with heart failure prior to implantable cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy with a defibrillator: Characteristics and prediction of cardiac outcome / N. Zafrir, T. Bental, B. Strasberg [et al.] // Journal of Nuclear Cardiology. – 2017. – Vol. 24. – P. 122–129.

126 Zhang Q. Clinical implication of mechanical dyssynchrony in heart failure / Q. Zhang, C. M. Yu // Journal of Cardiovascular Ultrasound. – 2012. – Vol. 20. – P. 117–23.