

Радионуклидная оценка возможности таргетного позиционирования электрода к левому желудочку у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, направленных на сердечную ресинхронизирующую терапию

Романов А.Б., Минин С.Н., Никитин Н.А., Лосик Д.В., Стенин И.Г., Елесин Д.А., Жижов Р.Э., Филиппенко А.Г., Михеенко И.Л., Артеменко С.Н., Фишер Е.В., Баранова В.В., Широкова Н.В., Шабанов В.В.

Цель. Оценить возможность таргетного позиционирования (ТП) электрода к левому желудочку (ЛЖ) с использованием радионуклидных методов визуализации, а также динамики показателей миокардиальной перфузии (МП) и симпатической активности сердца (САС) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) до и после сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Материал и методы. В данное проспективное наблюдательное исследование были включены 15 пациентов (9 мужчин, возраст 61 [58; 72] год) с ХСН, направленных на СРТ согласно рекомендациям. До и после оперативного вмешательства пациентам выполнялся комплекс радионуклидных методов исследования с оценкой МП, а также САС с ^{123}I -МИБГ. Всем пациентам выполнялась имплантация кардиоресинхронизирующих устройств с попыткой ТП электрода к ЛЖ. ТП электрода к ЛЖ основывалось на предоперационных данных перфузионной сцинтиграфии миокарда с $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ, а также интраоперационных данных анатомии ветвей коронарного синуса (КС). При успешной имплантации пациенты были отнесены к группе ТП электрода к ЛЖ (группа 1). При невозможности ТП, электрод к ЛЖ был имплантирован в доступные ветви КС (группа 2, анатомическое позиционирование). Контрольное наблюдение проводилось в период 3-6 мес. после оперативного лечения.

Результаты. ТП электрода к ЛЖ было выполнено у 9 (60%) из 15 пациентов (группа 1). У 6 (40%) из 15 пациентов ТП электрода к ЛЖ была невозможна, и он имплантировался анатомически (группа 2). Период наблюдения составил 4 [3,5; 4,5] мес. В группе 1 отмечено значимое снижение выраженности нарушения МП по сравнению с дооперационными значениями: SSS (summed stress score) уменьшился с $16,2 \pm 12,2$ до $10,8 \pm 12,8$, $p=0,007$; SRS (summed rest score) с $15,2 \pm 12,5$ до $9,8 \pm 12,9$ баллов, $p=0,008$, соответственно. Также наблюдалось достоверное изменение сцинтиграфических показателей САС: увеличение индекса захвата ^{123}I -МИБГ на отсроченном скане с $1,4 \pm 0,2$ до $1,63 \pm 0,1$, $p=0,02$ и уменьшение скорости вымывания радиофармпрепарата с $13,2 \pm 5,6\%$ до $7,8 \pm 4,7\%$, $p=0,026$, соответственно. При этом на фоне проведения СРТ данные показатели не продемонстрировали достоверной разницы как между группами, так и внутри группы анатомического позиционирования.

Заключение. У пациентов с ХСН, направленных на СРТ, таргетное позиционирование электрода к ЛЖ с использованием радионуклидных методов визуализации приводит к снижению выраженности нарушений миокардиальной перфузии и улучшению показателей симпатической активности сердца по сравнению с первоначальными данными при отсутствии преимуществ над анатомическим позиционированием электрода. Дальнейшие исследования необходимы для определения роли радионуклидных методов визуализации при СРТ.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, перфузия миокарда, симпатическая активность, сцинтиграфия.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-20118).

ФГБУ НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Романов А.Б.* — д.м.н., руководитель центра хирургической аритмологии врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6958-6690, Resear-

cherID: L-7898-2014, Минин С.Н. — к.м.н., врач-рентгенолог, руководитель группы томографии и ядерной медицины центра новых технологий, зав. отделением радиоизотопной диагностики, ORCID: 0000-0001-6626-6408, ResearcherID: M-6858-2017, Никитин Н.А. — врач-рентгенолог, м.н.с. группы томографии и ядерной медицины центра новых технологий, ORCID: 0000-0001-5643-9109, ResearcherID: L-7087-2017, Лосик Д.В. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-4886-9648, ResearcherID: R-5648-2016, Стенин И.Г. — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9664-3558, ResearcherID: AAL-4112-2020, Елесин Д.А. — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-5343-5070, ResearcherID: K-4763-2017, Жижов Р.Э. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7204-4294, ResearcherID: Q-1062-2017, Филиппенко А.Г. — врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-8068-7276, ResearcherID: AAN-5212-2019, Михеенко И.Л. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-3552-7158, ResearcherID: U-1209-2019, Артеменко С.Н. — д.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-8586-8938, ResearcherID: M-6504-2016, Фишер Е.В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-1518-0668, ResearcherID: AAL-3644-2020, Баранова В.В. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-1097-811X, ResearcherID: AAL-4113-2020, Широкова Н.В. — д.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-8438-4085, ResearcherID: AAL-4122-2020, Шабанов В.В. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0001-9066-3227, ResearcherID: AAL-4220-2020.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
abromanov@mail.ru

КДО — конечно-диастолический объем, КС — коронарный синус, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, РФП — радиофармпрепарат, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТП — таргетное позиционирование, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, Н/М — индекс сердце/средостение, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов (New York Heart Association), SDS — разность между размерами дефектов перфузии после стресс-теста и в покое (англ. summed difference score), SRS — совокупный показатель нарушения перфузии в покое (англ. summed rest score), SSS — совокупный показатель нарушения перфузии при нагрузке (англ. summed stress score), WR — скорость вымывания препарата, ^{123}I -МИБГ — ^{123}I йод-метайодбензилгуанидин, $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ — $^{99\text{mTc}}$ технеция-метоксибутилизонтрил.

Рукопись получена 07.04.2020

Рецензия получена 14.04.2020

Принята к публикации 16.04.2020



Для цитирования: Романов А.Б., Минин С.Н., Никитин Н.А., Лосик Д.В., Стенин И.Г., Елесин Д.А., Жижов Р.Э., Филиппенко А.Г., Михеенко И.Л., Артеменко С.Н., Фишер Е.В., Баранова В.В., Широкова Н.В., Шабанов В.В. Радионуклидная оценка возможности таргетного позиционирования электрода к левому желудочку у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, направленных на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3834. doi:10.15829/1560-4071-2020-3834

Radionuclide imaging for feasibility of target left ventricular lead placement in patients with heart failure scheduled for cardiac resynchronization therapy

Romanov A. B., Minin S. N., Nikitin N. A., Losik D. V., Stenin I. G., Yelesin D. A., Zhizhov R. E., Filippenko A. G., Mikheenko I. L., Artemenko S. N., Fisher E. V., Baranova V. V., Shirokova N. V., Shabanov V. V.

Aim. To assess the feasibility and effectiveness of target left ventricular (LV) lead placement using the radionuclide imaging and changes of myocardial perfusion (MP) and cardiac sympathetic neural activity (SNA) in patients with heart failure (HF) before and after cardiac resynchronization therapy (CRT).

Material and methods. This prospective, observational study included 15 patients (9 men, 61 [58; 72] years old) with HF who were referred for CRT. Patients underwent radionuclide imaging with assessment of MP and cardiac SNA with ^{123}I -MIBG. All patients underwent implantation of CRT devices with target LV lead placement. Target LV lead placement was performed in accordance with preoperative data on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI myocardial perfusion scintigraphy and intraoperative data on coronary sinus (CS) anatomy. After successful implantation, patients were assigned to the group 1 (target LV lead placement). In case of targeted placement inability, the LV lead was implanted into the available CS branches — group 2. The patients were followed up within period of 3-6 months after surgery.

Results. Target LV lead placement was performed in 9 (60%) of 15 patients (group 1). In 6 (40%) of 15 patients, targeted implantation was not possible and LV lead was implanted anatomically (group 2). The follow-up period was 4 [3.5; 4.5] months. Patients from group 1 demonstrated a significant improvement of myocardial perfusion compared with preoperative data: summed stress score improved from 16.2 ± 12.2 to 10.8 ± 12.8 ($p=0.007$), summed rest score — from 15.2 ± 12.5 to 9.8 ± 12.9 ($p=0.008$), respectively. A significant change in the ^{123}I -MIBG scintigraphy of cardiac SNA was also observed: an improvement in the delayed heart/mediastinum ratio from 1.4 ± 0.2 to 1.63 ± 0.1 ($p=0.02$) and an improvement in the washout rate from $13.2 \pm 5.6\%$ to $7.8 \pm 4.7\%$ ($p=0.026$), respectively. These parameters did not show any significant difference between the groups and within the anatomical positioning group.

Conclusion. In patients with HF scheduled for CRT, the target LV lead placement using radionuclide imaging results in an improvement of myocardial perfusion and cardiac SNA compared with baseline data and does not have differences compared to anatomical positioning. Further studies are needed to assess the role of radionuclide imaging in CRT.

Key words: cardiac resynchronization therapy, myocardial perfusion, sympathetic neural activity, scintigraphy.

Relationships and Activities. This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 17-75-20118).

Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Romanov A. B.* ORCID: 0000-0002-6958-6690, ResearcherID: L-7898-2014, Minin S. N. ORCID: 0000-0001-6626-6408, ResearcherID: M-6858-2017, Nikitin N. A. ORCID: 0000-0001-5643-9109, ResearcherID: L-7087-2017, Losik D. V. ORCID: 0000-0003-4886-9648, ResearcherID: R-5648-2016, Stenin I. G. ORCID: 0000-0002-9664-3558, ResearcherID: AAL-4112-2020, Yelesin D. A. ORCID: 0000-0002-5343-5070, ResearcherID: K-4763-2017, Zhizhov R. E. ORCID: 0000-0002-7204-4294, ResearcherID: Q-1062-2017, Filippenko A. G. ORCID: 0000-0001-8068-7276, ResearcherID: AAH-5212-2019, Mikheenko I. L. ORCID: 0000-0002-3552-7158, ResearcherID: U-1209-2019, Artemenko S. N. ORCID: 0000-0002-8586-8938, ResearcherID: M-6504-2016, Fisher E. V. ORCID: 0000-0003-1518-0668, ResearcherID: AAL-3644-2020, Baranova V. V. ORCID: 0000-0003-1097-811X, ResearcherID: AAL-4113-2020, Shirokova N. V. ORCID: 0000-0002-8438-4085, ResearcherID: AAL-4122-2020, Shabanov V. V. ORCID: 0000-0001-9066-3227, ResearcherID: AAL-4220-2020.

*Corresponding author:
abromanov@mail.ru

Received: 07.04.2020 **Revision Received:** 14.04.2020 **Accepted:** 16.04.2020

For citation: Romanov A. B., Minin S. N., Nikitin N. A., Losik D. V., Stenin I. G., Yelesin D. A., Zhizhov R. E., Filippenko A. G., Mikheenko I. L., Artemenko S. N., Fisher E. V., Baranova V. V., Shirokova N. V., Shabanov V. V. Radionuclide imaging for feasibility of target left ventricular lead placement in patients with heart failure scheduled for cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3834. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3834

За последние два десятилетия сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) зарекомендовала себя в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) и широким комплексом QRS, приводя к улучшению клинко-функционального состояния пациентов, снижению заболеваемости и смертности [1, 2]. Тем не менее, несмотря на поиск оптимальных кандидатов на СРТ, доля пациентов, у которых данная терапия не приводит к улучшению клинко-функционального состояния, может достигать 40% [3, 4].

В настоящее время проводится поиск методик, которые позволят повысить эффективность отбора пациентов, что в свою очередь улучшит ответ на СРТ [5, 6]. Среди методов предоперационного отбора появляются данные об использовании методов радионуклидной визуализации, которые до сих пор не

имеют серьезной альтернативы в комплексной оценке миокардиальной перфузии [7] и симпатической активности [8] миокарда ЛЖ.

Мы предположили, что таргетное позиционирование (ТП) электрода к ЛЖ при СРТ в область сохраненной миокардиальной перфузии (МП) может приводить к уменьшению выраженности перфузионных нарушений и улучшению показателей симпатической активности сердца (САС).

Материал и методы

В данное проспективное, наблюдательное исследование были включены пациенты с II-III функциональным классом (ФК) сердечной недостаточности (СН) по NYHA, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, QRS >130 мс, фракция выброса (ФВ) ЛЖ <35%, соответствующие классу рекомендаций I или IIa для имплантации СРТ устройств [2].

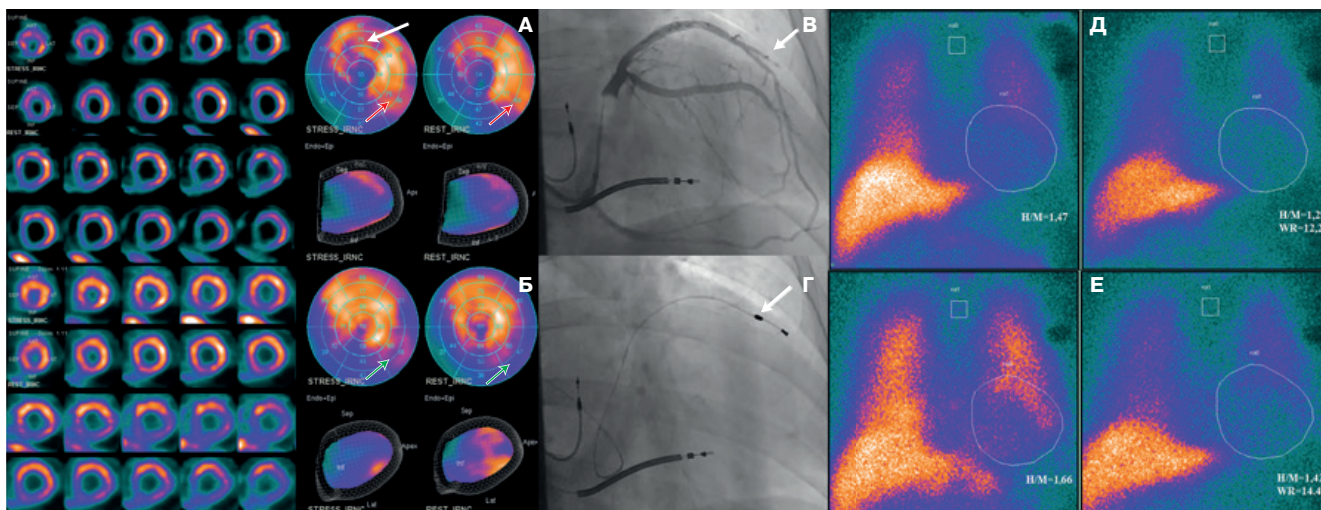


Рис. 1. Оценка миокардиальной перфузии и симпатической активности сердца до и после проведения СРТ.

Примечание: **А** — данные перфузионной сцинтиграфии миокарда до имплантации СРТ. Имеются сцинтиграфические признаки гипоперфузии верхушечной области, нижней и нижнеперегородочной областей ЛЖ (указано красной стрелкой). **Б** — результаты контрольной перфузионной сцинтиграфии сердца, выполненной через 4 мес. после ТП электрода к ЛЖ при имплантации СРТ. Отмечается улучшение перфузии миокарда ЛЖ в области верхушки, а также в апикальном и среднем отделе нижней, нижнеперегородочной области (указано зеленой стрелкой). **В, Г** — интраоперационные данные. **В** — контрастирование ветвей коронарного синуса. **Г** — таргетная имплантация электрода в передне-боковую ветвь коронарного синуса. Белой стрелкой указана передне-боковая ветвь коронарного синуса и позиция левожелудочкового электрода. **Д, Е** — сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ. По данным сцинтиграфии сердца с ^{123}I -МИБГ по сравнению с дооперационными значениями (**Д**) на контрольных сканах (**Е**) отмечается значительное улучшение захвата радиофармпрепарата. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Основными критериями исключения явились тяжелая сопутствующая внесердечная патология с ожидаемой продолжительностью жизни <1 года, острые сердечно-сосудистые состояния, требующие неотложного вмешательства, персистирующие формы фибрилляции предсердий. Исследование было одобрено экспертным советом и локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России и проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинкской Декларации. Все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании. Исследование было выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-20118).

После скринирования подходящим по критериям включения/исключения пациентам выполнялась запись электрокардиограммы, эхокардиографии (ЭхоКГ), перфузионная сцинтиграфия сердца с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилонитрилом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) в покое и при нагрузке, сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МИБГ), коронарография по показаниям. После чего всем пациентам выполнялась имплантация ресинхронизирующих устройств с попыткой ТП электрода к ЛЖ. ТП электрода к ЛЖ было определено как сочетание предоперационных данных перфузионной сцинтиграфии миокарда с использованием 17-сегментарной 3D модели ЛЖ (сохранённая перфузия) и наличие соответствующей ветви коронарного синуса (КС) при оперативном

вмешательстве с возможностью имплантации электрода в данную ветвь при удовлетворительных порогах стимуляции. При этом по данным сцинтиграфии сердца в каждом сегменте полуколичественно определялось накопление перфузионного индикатора. Зонами оптимального расположения электрода считались сегменты миокарда ЛЖ с накоплением радиофармпрепарата (РФП) $>50\%$ [9, 10] (рис. 1А). При успешной имплантации пациенты были отнесены к группе 1 (ТП электрода). При невозможности ТП (например, при высоких порогах стимуляции или анатомических особенностей КС) электрод к ЛЖ был имплантирован в доступные ветви КС с удовлетворительными порогами стимуляции и чувствительности (группа 2, анатомическое позиционирование).

Основной целью исследования явилась оценка возможности ТП электрода к ЛЖ, с использованием радионуклидных методов визуализации, а также изучение динамики показателей МП и САС у пациентов с ХСН до и после СРТ.

Вторичные цели включали в себя: интраоперационные осложнения, процент респондеров и данные ЭхоКГ. Респондеры определялись как пациенты со снижением конечного систолического объема (КСО) ЛЖ на 15% по сравнению с изначальными характеристиками по данным ЭхоКГ [4, 11].

Радионуклидные методы визуализации. Всем пациентам была выполнена однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в условиях функционального покоя и

фармакологической стресс-нагрузки, а также проведена планарная сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ для оценки состояния САС (рис. 1Д).

Сцинтиграфические исследования были выполнены на двухдетекторной гамма-камере Infinia Hewkeye (GE Healthcare, Израиль). Регистрацию изображения сердца осуществляли в положении больного “лежа на спине” в планарном и томографическом режимах. При проведении ОФЭКТ сердца регистрировали по 16 проекций каждым детектором, расположенным под углом 90° по отношению друг к другу с вращением вокруг тела пациента на 180° .

Перфузионная сцинтиграфия миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ. Перфузионную сцинтиграфию миокарда выполняли с использованием РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в дозе 570-950 МБк. Запись сцинтиграфического изображения выполняли через 40-60 мин после инъекции РФП. 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 15 мин. Обработку полученных результатов осуществляли на специализированной рабочей станции (Xeleris; GE Healthcare, Хайфа, Израиль).

Для проведения исследования использовали 2-дневный протокол (нагрузка-покой). Проведение нагрузочной пробы осуществлялась фармакологической нагрузкой с внутривенным введением аденозина (0,14 мг/кг/мин) в течение 4 мин. Через 40-60 мин после введения РФП проводили регистрацию сцинтиграфических изображений на гамма-камере. Исследование в покое проводили спустя 24 ч после инъекции РФП в нагрузку, регистрацию изображений на гамма-камере также проводили через 40-60 мин.

Оценку нарушений МП ЛЖ выполняли в соответствии с актуальными рекомендациями Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) с использованием 17-сегментарной модели ЛЖ, 5-балльной шкалы [12] и расчётом следующих количественных показателей: SRS (summed rest score) — совокупный показатель нарушения перфузии в покое: отражает сумму баллов во всех 17 сегментах, на изображениях, полученных в покое; SSS (summed stress score) — совокупный показатель нарушения перфузии при стресс-нагрузке: отражает сумму баллов во всех 17 сегментах, на изображениях, полученных после стресс-нагрузки. Также определяли индекс стресс-индуцированного нарушения перфузии (SDS — summed difference score) как разность между размерами дефектов перфузии после стресс-теста и в покое. Стресс-индуцированное нарушение перфузии устанавливали при улучшении накопления радиофармпрепарата (более чем на 10%) в сегментах миокарда при исследовании в покое, по сравнению с исследованием после стресс-теста.

Таблица 1

Дооперационные характеристики пациентов

Показатель	n=15
Мужчины, n (%)	9 (60)
Возраст, лет	61 [58; 72]
Артериальная гипертензия, n (%)	10 (66,7)
Сахарный диабет, n (%)	4 (26,7)
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	1 (6,7)
Пароксизмальная ФП, n (%)	4 (26,7)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	11 (73,3)
NYHA II ФК, n (%)	1 (6,7)
NYHA III ФК, n (%)	14 (93,3)
Ширина комплекса QRS, мс	157,3±26,3
ФВ ЛЖ, %	28±7
КДО ЛЖ, %	226±91
КСО ЛЖ, %	162±78
ДП, соответствующий бассейну КА	
ПНА	6
ОА	1
ПКА	11

Сокращения: ДП — дефект перфузии, КА — коронарная артерия, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов (New York Heart Association).

Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -МИБГ. Сцинтиграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ проводили через 1-2 дня после проведения перфузионной сцинтиграфии миокарда по протоколу раннего и отсроченного сканирования в планарном режиме — через 15 и 240 мин после внутривенного введения 110-370 МБк. Длительность записи составляла 10 мин. Центр энергетического окна был установлен на фотопик ^{123}I МИБГ — 159 кэВ, ширина энергетического окна была симметрична и составила 20%.

Для оценки общей САС на ранних и отсроченных сканах рассчитывали индекс сердце/средостение (Н/М) и скорость вымывания препарата (WR) [13].

Имплантация СРТ устройств. Техника имплантации ресинхронизирующих устройств осуществлялась по стандартной методике и была подробно описана ранее [14]. Кратко, после контрастирования ветвей КС была выполнена попытка ТП электрода ЛЖ в область сохраненной МП по данным перфузионной сцинтиграфии сердца (рис. 1А, В, Г). В случае невозможности позиционирования в данную область левожелудочковый электрод имплантировался в ветвь КС с удовлетворительными порогами чувствительности и стимуляции, избегая верхушки ЛЖ. Электроды в правом предсердии (ПП) имплантировались в ушко ПП, а в правом желудочке (ПЖ) в среднюю треть межжелудочковой перегородки.

Таблица 2

**Сравнение данных перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ
и показателей симпатической активности сердца с ^{123}I -МИБГ у пациентов
с таргетной и анатомической имплантацией электрода к ЛЖ**

Показатель	Таргетное позиционирование (группа 1; n=9)	Анатомическое позиционирование (группа 2; n=6)	p*	Таргетное позиционирование (группа 1; n=9)	Анатомическое позиционирование (группа 2; n=6)	p**	p***	p****
	Первоначальные данные			Период наблюдения				
SSS, баллы	16,2±12,2	10,3±7,6	0,3	10,8±12,8	10,3±9,6	0,9	0,007	0,42
SRS, баллы	15,2±12,5	8,6±8,4	0,28	9,8±12,9	8,8±9,2	0,9	0,008	0,2
SDS, баллы	1±1,9	1,6±2,7	0,6	1,1±1,5	1,5±2,3	0,7	0,9	0,9
Н/М ранний	1,6±0,1	1,6±0,2	0,9	1,8±0,2	1,6±0,2	0,09	0,04	0,9
Н/М отсроченный	1,4±0,2	1,6±0,2	0,3	1,63±0,1	1,47±0,2	0,08	0,02	0,6
WR, %	13,2±5,6	11,4±7,7	0,6	9,2±4,4	7,8±4,7	0,6	0,026	0,2

Примечание: * — первоначальные данные между группами, ** — данные в периоде наблюдения между группами, *** — данные в периоде наблюдения внутри группы 1, **** — данные в периоде наблюдения внутри группы 2.

Сокращения: SSS (summed stress score) — совокупный показатель нарушения перфузии при нагрузке, SRS (summed rest score) — совокупный показатель нарушения перфузии в покое, SDS (summed difference score) — разность между размерами дефектов перфузии после стресс-теста и в покое, Н/М ранний — индекс сердце/средостение на раннем сканировании, Н/М отсроченный — индекс сердце/средостение при отсроченном сканировании, WR — скорость вымывания препарата.

Таблица 3

**Сравнение ЭхоКГ показателей в периоде наблюдения месяцев
у пациентов с таргетной и анатомической имплантацией электрода к ЛЖ**

Показатель	Таргетное позиционирование (группа 1; n=9)	Анатомическое позиционирование (группа 2; n=6)	p*	Таргетное позиционирование (группа 1; n=9)	Анатомическое позиционирование (группа 2; n=6)	p**	p***	p****
	Первоначальные данные			Период наблюдения				
КДО ЛЖ, мл	232,2±88,9	217±104,6	0,8	202,2±86,4	195,2±104,9	0,9	<0,01	0,11
КСО ЛЖ, мл	167,9±74,8	152±89,5	0,7	136,3±72	133,5±80,2	0,9	<0,01	0,2
ФВ ЛЖ, %	25,4±6,7	31±7,5	0,2	33,6±6,5	33,1±8,9	0,9	<0,01	0,6

Примечание: * — первоначальные данные между группами, ** — данные в периоде наблюдения между группами, *** — данные в периоде наблюдения внутри группы 1, **** — данные в периоде наблюдения внутри группы 2.

Сокращения: КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек.

Контрольные обследования. После оперативного лечения всем пациентам было рекомендовано продолжить прием оптимальной медикаментозной терапии для лечения СН. Настройка параметров стимуляции проводилась с помощью программаторов, соответствующих моделям СРТ без контроля ЭхоКГ, ориентируясь на ширину комплекса QRS. Параметры АВ-задержки оставались номинальными, а межжелудочковая задержка оптимизировалась для достижения минимальной ширины комплекса QRS. Контрольное наблюдение проводилось в период 3–6 мес. после оперативного лечения с оценкой функционального статуса, выполнением ЭхоКГ, а также двухэтапной (нагрузка-покой) сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ (рис. 1Б) и сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ для сравнения с дооперационными значениями (рис. 1Д, Е).

Статистический анализ. Количественные переменные представлены как медиана и межквартильный интервал [25 и 75] или среднее значение ± стандартное отклонение и сравнены с помощью теста Вилкоксона или t-критерия Стьюдента. Качественные пере-

менные представлены как абсолютные числа/проценты и сравнены точным тестом Фишера. Все представленные значения p были основаны на двустороннем тесте и различия при p<0,05 считались достоверными. Все статистические расчеты проводили с помощью программы STATA (версия 12.1).

Результаты

Характеристики пациентов. В исследование было скринировано 22 пациента с ХСН, кандидатов для ресинхронизирующей терапии. 7 (28%) пациентов не подошли для участия по критериям включения/исключения, оставшиеся 15 пациентов были включены в исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Возраст пациентов составил 61 [58; 72] лет. 14 пациентов (93,3%) находились в III ФК по NYHA. У 11 (73,3%) пациентов была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС). Средняя ширина комплекса QRS и ФВ ЛЖ составили 157,3±26,3 мс и 28±7%, соответственно. Сцинтиграфические изме-

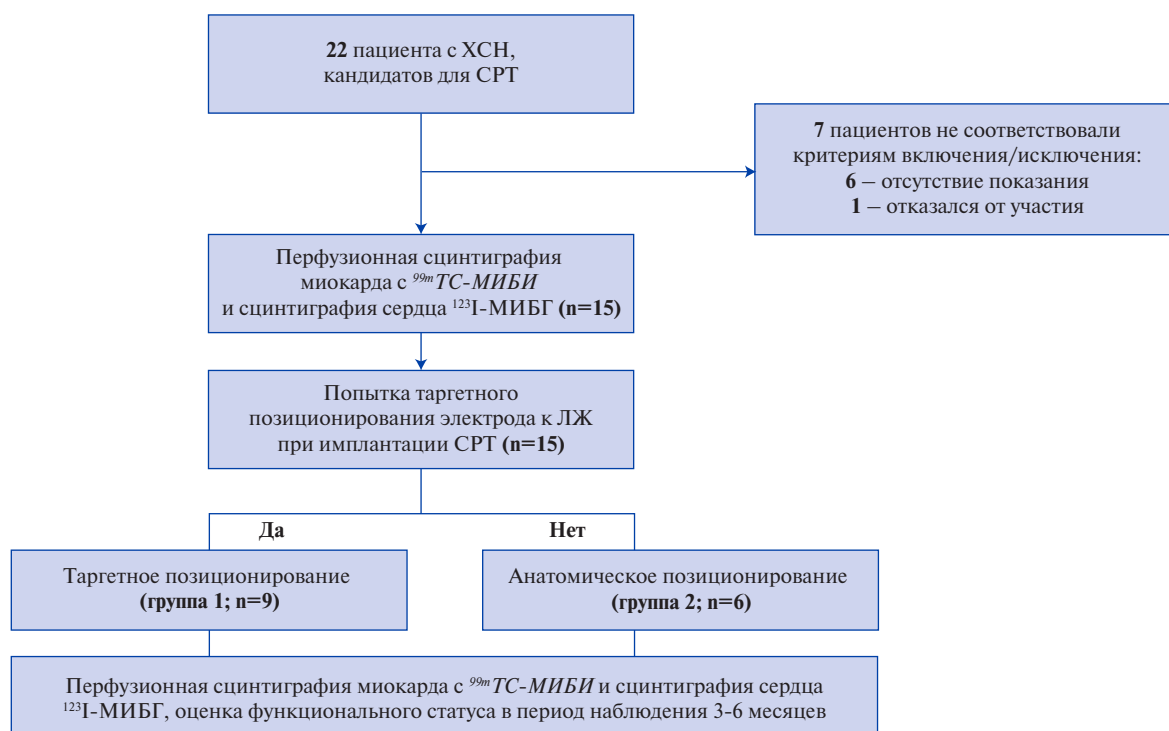


Рис. 2. Дизайн исследования.

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ^{99m}Tc-МИБИ — ^{99m}Технеция-метоксибутилизонтрил, ¹²³I-МИБГ — ¹²³Иод-метайодбензилгуанидин, ЛЖ — левый желудочек.

нения перфузии были выявлены у всех 15 пациентов. У 9 пациентов (5 пациентов с ИБС и 4 с дилатационной кардиомиопатией) перфузионные нарушения были выявлены в области нижней, нижнеперегородочной и частично ниже-боковой стенки ЛЖ, у 3 пациентов (все с ИБС) нарушения перфузии локализовались в области верхушки и передней стенки ЛЖ, у 1 пациента с ИБС дефект перфузии был выявлен в области боковой стенки и у 2 пациентов с ИБС имело место нарушение перфузии в области передней и нижней стенки ЛЖ. Дооперационные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Интраоперационные данные. ТП электрода к ЛЖ (группа 1) была выполнена у 9 (60%) из 15 пациентов. У 7 (77,8) из 9 пациентов электрод к ЛЖ был имплантирован в задне-боковую ветвь КС, а у 2 (22,2%) пациентов в передне-боковую и переднюю ветвь КС. Данные ветви КС располагались в области ЛЖ с накоплением захвата РФП (>50%) по данным перфузионной сцинтиграфии сердца.

У 6 (40%) из 15 пациентов таргетная имплантация электрода к ЛЖ была невозможна вследствие высоких порогов стимуляции или отсутствия ветви КС в нужной области. Электрод к ЛЖ имплантировался анатомически (группа 2). Позиция левожелудочкового электрода была следующая: задне-боковая ветвь КС (n=3), передне-боковая (n=2), задняя (n=1).

Все имплантированные левожелудочковые электроды были биполярные (Easytrak 2 IS-1, Boston Scientific, US — 10 электродов, Attain Ability Plus 4296, Medtronic, US — 5 электродов).

Общее время рентгеноскопии и продолжительности процедуры в первой и второй группе не отличалось между собой и составило $21,9 \pm 19,2$ vs $29,9 \pm 15,5$ мин, соответственно, $p=0,41$, и $117,2 \pm 55,6$ vs $131,7 \pm 38,2$ мин, соответственно, $p=0,6$. Интраоперационные пороги стимуляции в обеих группах не превышали рекомендованных показателей для электродов к ЛЖ, ПЖ и ПП. Интраоперационных осложнений не было выявлено ни в одной из групп.

Радионуклидные методы визуализации. Период наблюдения составил 4 [3,5; 4,5] мес. Показатели МП (SSS, SRS, SDS) изначально не отличались между группами, так же, как и показатели САС (Н/М и WR; таблица 2).

В периоде наблюдения в группе ТП отмечено значимое снижение выраженности нарушения МП по сравнению с дооперационными значениями: SSS уменьшился с $16,2 \pm 12,2$ до $10,8 \pm 12,8$, $p=0,007$; SRS с $15,2 \pm 12,5$ до $9,8 \pm 12,9$ баллов, $p=0,008$, соответственно. Также наблюдалось достоверное изменение показателей САС: увеличение индекса захвата ¹²³I-МИБГ на отсроченном скане с $1,4 \pm 0,2$ до $1,63 \pm 0,1$, $p=0,02$ и уменьшение скорости вымывания РФП с $13,2 \pm 5,6\%$ до $7,8 \pm 4,7\%$, $p=0,026$, соответственно.

При этом на фоне проведения СРТ данные показатели не продемонстрировали достоверной разницы как между группами, так и внутри группы анатомического позиционирования (табл. 2).

Данные ЭхоКГ и респондеры. Показатели КСО и конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ значительно уменьшились в группе ТП по сравнению с дооперационными значениями ($p < 0,01$). Увеличение ФВ ЛЖ также было достоверно в данной группе по сравнению с первоначальными данными ($33,6 \pm 6,5\%$ vs $25,4 \pm 6,7\%$, $p < 0,01$, соответственно). Показатели систолической функции ЛЖ достоверно не изменились в группе анатомического позиционирования и не отличались между группами (табл. 3). За период наблюдения количество ЭхоКГ-респондеров в группе ТП составило 8 (88,9%) из 9 пациентов vs 4 (66,7%) из 6 пациентов в группе анатомического позиционирования ($p = 0,5$).

Обсуждение

Данное пилотное исследование продемонстрировало, что при условии ТП электрода к ЛЖ при СРТ с использованием данных радионуклидных методов визуализации и анатомическом соответствии ветвей КС, отмечается улучшение показателей перфузии и САС. Несмотря на относительно короткий период наблюдения, данные изменения сопровождались улучшением систолической функции ЛЖ в группе ТП по сравнению с первоначальными данными. Тем не менее, при сравнении с группой анатомического позиционирования разницы в тестируемых показателях не наблюдалось. Количество ЭхоКГ-респондеров не отличалось между группами, хотя наблюдалась тенденция к процентному увеличению респондеров в группе ТП.

На сегодняшний день до сих пор остается актуальным вопрос отбора пациентов на СРТ. Достаточно большое количество работ было сфокусировано на оценке степени диссинхронии ЛЖ по данным ЭхоКГ как одной из методик отбора [1-3]. Тем не менее, результаты исследований противоречивы и отбор пациентов на основании признаков диссинхронии требует дальнейшего изучения.

В ряде работ было высказано предположение, что ТП электрода к ЛЖ, с одной стороны, и наличие достаточного объема жизнеспособной ткани, с другой, имеет важное значение для отбора и предсказания положительного ответа на СРТ [15].

Перфузионная сцинтиграфия сердца сегодня считается одним из наиболее доступных и точных методов получения информации о перфузии сердца, степени и локализации жизнеспособного миокарда среди широко представленных визуализирующих методик (например, магнитно-резонансная томография, позитрон-эмиссионная томография, ЭхоКГ, мультиспиральная томография) [15].

В некоторых исследованиях было установлено, что степень сохранности жизнеспособности сердечной мышцы, выраженная в количестве сегментов, линейно связана с увлечением ФВ ЛЖ на фоне проводимой СРТ. Это является закономерным, поскольку для улучшения систолической функции ЛЖ после СРТ требуется значительное количество жизнеспособных кардиомиоцитов. При этом немаловажную роль здесь будет играть определение наиболее подходящей зоны имплантации электрода. В ряде работ было показано, что наличие рубцового поражения в зоне расположения отведения электрода ЛЖ приводило к недостаточному эффекту от СРТ [15].

В исследовании Bleeker GB, et al. по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием было установлено, что наличие трансмурального поражения сердечной мышцы в области расположения электрода приводило к отрицательному ответу на СРТ [16]. Аналогичные результаты были получены в работе Ypenburg C, et al. с использованием перфузионной сцинтиграфии миокарда [17]. Результаты данного исследования показали, что у пациентов с признаками трансмурального рубца по данным сцинтиграфии миокарда ^{99m}Tc -тетрафосмином не повышалась систолическая функция ЛЖ, не наблюдалось обратного ремоделирования и не улучшались клинические характеристики. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что обширная рубцовая ткань в области проведения электрокардиостимуляции ЛЖ приводит к неадекватной электрокардиостимуляции.

На дооперационном этапе при планировании имплантации левожелудочкового электрода, безусловно, “анатомически таргетными” зонами считаются задне-боковая и боковая область ЛЖ. Тем не менее, данное анатомическое позиционирование зависит от наличия соответствующих ветвей КС и удовлетворительных порогов стимуляции, что не всегда может быть достигнуто. При такой ситуации во время оперативного вмешательства не ясно, какая из альтернативных ветвей КС (например, передне-боковая, передняя или задняя) будет оптимальна у конкретного пациента. При этом предоперационные данные сцинтиграфии о нарушенной или сохранной перфузии могут определить наилучшее место имплантации левожелудочкового электрода, так же, как и избежать имплантации в область нарушенной перфузии.

По результатам проведенного исследования нами было показано, что выраженность перфузионных нарушений и симпатической активности сердца между группами таргетного позиционирования и анатомической имплантацией электрода достоверно не отличалась. Достоверная статистическая разница наблюдалась только внутри группы ТП. Достоверная разница в данной группе может быть обусловлена боль-

шим количеством пациентов и более выраженной разницей между изначальными и контрольными данными. Изначально всем пациентам планировалось ТП электрода к ЛЖ, но это было достигнуто только у 60% пациентов, что привело к “случайному” разделению на 2 группы. Неравное количество пациентов в двух группах при небольшом объеме выборки и меньшей по количеству пациентов группы анатомического позиционирования могло привести к отсутствию разницы между группами, а также разницы внутри группы анатомического позиционирования. Кроме того, необходим поиск дооперационной оценки анатомии КС для возможности применения методов радионуклидной диагностики у данной категории пациентов и увеличения процента ТП (сочетание данных радионуклидных методов и индивидуальной анатомии КС).

В данном исследовании все пациенты получили оптимальную медикаментозную терапию ХСН согласно рекомендациям, которая не менялась в течение периода наблюдения. При этом препараты других классов (например, антагонист рецепторов ангиотензина и ингибитор неприлизина) не добавлялись. Влияние медикаментозной терапии ХСН на МП и изменения маркеров симпатической активности требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования. Данная работа имеет ряд ограничений. Представленное исследование было запланировано как пилотное проспективное наблюдательное для определения возможности таргетного позиционирования электрода к ЛЖ на основании радионуклидных методов и индивидуальных анатомических особенностей КС. Небольшое количество пациентов, короткий период наблюдения не позволяют экстраполировать данные на всю популяцию пациентов с ХСН, кандидатов на СРТ. Кроме того, данное исследование носило характер “feasibility study” без явного определения гипотезы и конечных точек с небольшим объемом выборки, поэтому тесты на сходность в зависимых выборках, поправки типа Бонферрони и подходы к коррекции для снижения вероятности простого совпадения не применялись.

Тем не менее, полученные первоначальные позитивные результаты могут быть использованы для проведения дальнейших рандомизированных исследований в данном направлении.

Вследствие ограниченного периода наблюдения мы не оценивали клинические параметры пациентов, как и отдаленные функциональные показатели. В данное исследование было включено >70% пациентов с ИБС и, ввиду небольшого объема выборки, мы не можем провести сравнение с пациентами “неишемической” этиологии.

ТП электрода к ЛЖ было определено как соответствие области сохранной перфузии по данным сцинтиграфии миокарда и наличие соответствующей ветви КС в данной области при возможности имплантации электрода в соответствующую ветвь с удовлетворительными порогами стимуляции. В данном исследовании мы не учитывали детальную анатомическую сегментацию зоны интереса, что является темой будущих исследований, так же, как и рандомизированное сравнение “анатомически оптимальной” и таргетной имплантации левожелудочкового электрода на основании данных перфузии. Дальнейшие работы помогут подтвердить или опровергнуть полученные первоначальные результаты.

Заключение

У пациентов с ХСН, направленных на СРТ, таргетное позиционирование электрода к ЛЖ с использованием радионуклидных методов визуализации приводит к снижению выраженности нарушений миокардиальной перфузии и улучшению показателей симпатической активности сердца по сравнению с первоначальными данными при отсутствии преимуществ над анатомическим позиционированием электрода. Дальнейшие исследования необходимы для определения роли радионуклидных методов визуализации при СРТ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-20118).

Литература/References

1. Padeletti L, Nesti M, Boriani G. Cardiac Resynchronization Therapy: State of the Art. *Card Electrophysiol Clin.* 2015 Dec;7(4):xvii-xviii. doi:10.1016/j.ccep.2015.09.00.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117(20):2608-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120.
4. Auricchio A, Prinzen FW. Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ J.* 2011;75(3):521-7. doi:10.1253/circj.CJ-10-1268.
5. Leclercq C, Burri H, Curnis A, et al. Cardiac resynchronization therapy non-responder to responder conversion rate in the more response to cardiac resynchronization therapy with MultiPoint Pacing (MORE-CRT MPP) study: results from Phase I. *Eur Heart J.* 2019 Sep 14;40(35):2979-87. doi:10.1093/eurheartj/ehz109.
6. Romanov AB, Morzhanev EA, Mikheenko IL, et al. New possibilities for evaluating the optimal positioning of a multipolar left ventricular electrode for resynchronizing therapy. *Circulatory pathology and cardiac surgery.* 2019;23(4):84-90. (In Russ.) Романов А. Б., Моржанаев Е. А., Михеенко И. Л. и др. Новые возможности оценки оптимального позиционирования многополюсного левожелудочкового электрода для ресинхронизирующей терапии. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2019;23(4):84-90. doi:10.21688/1681-3472-2019-4-84-90.
7. Lishmanov YuB, Chernov VI, Krivonogov NG, et al. Radionuclide research methods in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Siberian medical journal.* 2010;25(4):8-13. (In Russ.) Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., Кривонов Н. Г. и др. Радионуклидные методы исследования в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал.* 2010;25(4):8-13.
8. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. *J. Nucl. Cardiol.* 2002;9:75-94. doi:10.1067/mnc.2002.121471.
9. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation.* 1993;87:1-20. doi:10.1161/01.cir.87.1.1.
10. Althoefer C, vom Dahl J, Biedermann M, et al. Significance of defect severity in technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med.* 1994;35(4):569-74.
11. Daubert C, Behar N, Martins RP, et al. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J.* 2017;38(19):1463-72. doi:10.1093/eurheartj/ehw270.
12. Germano G, Kavanagh PB, Slomka PJ, et al. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: the Cedars-Sinai approach. *J Nucl Cardiol.* 2007;14:433-54. doi:10.1016/j.nuclcard.2007.06.008.
13. Flotats A, Carrió I, Agostini D, et al. European Council of Nuclear Cardiology. Proposal for standardization of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2010;37(9):1802-12. doi:10.1007/s00259-010-1491-4.
14. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial — cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10:34-43. doi:10.1111/j.1542-474X.2005.00073.x.
15. Bertini M, Schali J MJ, Bax JJ, Delgado V. Emerging role of multimodality imaging to evaluate patients at risk for sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:525-35. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.961532.
16. Bleeker GB, Schali J MJ, Molhoek SG, et al. Frequency of left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and a narrow QRS complex. *Am J Cardiol.* 2005;95(1):140-2. doi:10.1093/eurheartj/ehl379.
17. Ypenburg C, Schali J MJ, Bleeker GB, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J.* 2007;28(1):33-41. doi:10.1093/eurheartj/ehl379.