



## Изучение взаимосвязи механической диссинхронии левого желудочка и повышенного клиренса <sup>99m</sup>Tc-МИБИ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Сазонова С. И., Агафонкин С. В., Баталов Р. Е., Завадовский К. В.

**Цель.** Оценить скорость вымывания радиофармпрепарата <sup>99m</sup>Tc-метокси-изобутил-изонитрила (<sup>99m</sup>Tc-МИБИ) из миокарда и взаимосвязь данного показателя с индексами сократимости и механической диссинхронии левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неишемической этиологии.

**Материал и методы.** В исследование было включено 20 пациентов с ХСН неишемической этиологии, которые имели показания к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Десять пациентов без ХСН были включены в группу сравнения. Всем пациентам была проведена перфузионная скintiграфия миокарда (ПСМ) с <sup>99m</sup>Tc-МИБИ, по протоколу раннего и отсроченного сканирования. Оценивали скорость вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ, а также перфузию, сократимость и механическую диссинхронию ЛЖ по данным фазового анализа (фазовое стандартное отклонение, ширину фазовой гистограммы (НВW), асимметрию и крутизну). Через 6 мес. после СРТ всем пациентам с ХСН проводили ПСМ для оценки динамики исследуемых показателей.

**Результаты.** По данным ПСМ пациенты с ХСН отличались более высокой скоростью вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ из миокарда ЛЖ, по сравнению с группой сравнения (10,9 (8,49-13,8) vs 3,98 (0,9-9,8)%,  $p=0,0001$ ), а также наличием выраженной механической диссинхронии ЛЖ (стандартное отклонение: 66 (55,11-73,24) vs 13,1 (10,1-19,6) градусов,  $p<0,0001$ ; НВW: 207 (165-246) vs 40 (33-66) градусов,  $p<0,0001$ ). Скорость вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ положительно коррелировала с объемами ЛЖ: конечно-диастолическим ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ) и конечно-систолическим объемами ЛЖ ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ) и отрицательно коррелировала с фракцией выброса ЛЖ ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ). Была выявлена умеренная корреляционная взаимосвязь между скоростью вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ и индексами механической диссинхронии ЛЖ и сократимости: НВW ( $r=0,412$ ,  $p<0,001$ ), асимметрия ( $r=-0,41$ ,  $p<0,001$ ), крутизна ( $r=-0,44$ ,  $p<0,001$ ), движение стенки ( $r=-0,45$ ,  $p=0,001$ ), утолщение стенки ( $r=-0,54$ ,  $p<0,001$ ). Через 6 мес. после СРТ у всех пациентов отмечалось статистически значимое снижение скорости вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ с 12,4 (10,3-14,9) до 8,14 (3,37-8,88)%,  $p=0,0006$ .

**Заключение.** У пациентов с ХСН неишемической этиологии увеличение скорости вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ из миокарда ЛЖ ассоциировано с выраженностью нарушения сократимости и механической диссинхронии сердца.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, <sup>99m</sup>Tc-метокси-изобутил-изонитрил, скорость вымывания, перфузионная скintiграфия миокарда.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01086, <https://rscf.ru/project/23-75-01086/>.

**ID исследования:** ClinicalTrials.gov (NCT03667989).

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Мишкина А. И.\* — н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-9453-1635, Атабеков Т. А. — врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2645-4142, Сазонова С. И. — руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260, Агафонкин С. В. — ординатор, ORCID: 0000-0002-7358-6386, Баталов Р. Е. — руководитель лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Завадовский К. В. — руководитель отдела лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [anna123.2013@gmail.com](mailto:anna123.2013@gmail.com)

ЛЖ — левый желудочек, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, ПСМ — перфузионная скintiграфия миокарда, РФП — радиофармпрепараты, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССН/3 — средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, <sup>99m</sup>Tc-МИБИ — <sup>99m</sup>Tc-метокси-изобутил-изонитрил, НВW — ширина фазовой гистограммы, PSD — фазовое стандартное отклонение.

Рукопись получена 04.04.2024

Рецензия получена 05.04.2024

Принята к публикации 17.04.2024



**Для цитирования:** Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Сазонова С. И., Агафонкин С. В., Баталов Р. Е., Завадовский К. В. Изучение взаимосвязи механической диссинхронии левого желудочка и повышенного клиренса <sup>99m</sup>Tc-МИБИ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5879. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5879. EDN KTWKJN

## Relationship between left ventricular mechanical dyssynchrony and accelerated <sup>99m</sup>Tc-MIBI clearance in patients with heart failure

Mishkina A. I., Atabekov T. A., Sazonova S. I., Agafonkin S. V., Batalov R. E., Zavodovskiy K. V.

**Aim.** To evaluate <sup>99m</sup>Tc-methoxy-isobutyl-isonitriole (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) washout rate and its relationship with contractility and left ventricular (LV) mechanical dyssynchrony in patients with heart failure (HF) of non-ischemic origin.

**Material and methods.** The study included 20 patients with HF of non-ischemic origin with indications for cardiac resynchronization therapy (CRT). Ten patients without HF were included in the comparison group. All patients underwent <sup>99m</sup>Tc-MIBI myocardial perfusion scintiography (MPS). We assessed the <sup>99m</sup>Tc-MIBI washout rate, as well as LV perfusion, contractility, and mechanical dyssynchrony using phase analysis data (phase standard deviation, histogram bandwidth (HBW),

asymmetry, and gradient). Six months after CRT, all patients with HF underwent MPS to assess the changes of studied parameters.

**Results.** According to MPS, patients with HF had a higher <sup>99m</sup>Tc-MIBI washout rate from the LV myocardium compared with the comparison group (10,9 (8,49-13,8) vs 3,98 (0,9-9,8)%,  $p=0,0001$ ), as well as severe LV mechanical dyssynchrony (standard deviation: 66 (55,11-73,24) vs 13,1 (10,1-19,6),  $p<0,0001$ ; НВW: 207 (165-246) vs 40 (33-66),  $p<0,0001$ ). The <sup>99m</sup>Tc-MIBI washout rate was positively correlated with LV end-diastolic ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ) and LV end-systolic volumes ( $r=0,44$ ,  $p<0,001$ ) and negatively correlated with LV ejection fraction ( $r=0,41$ ,

$p < 0,001$ ). A moderate correlation was found between the  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI washout rate and following LV mechanical dyssynchrony and contractility parameters: HBW ( $r = 0,412$ ,  $p < 0,001$ ), asymmetry ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,001$ ), gradient ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,001$ ), wall motion ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,001$ ), wall thickening ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ). Six months after CRT, all patients showed a significant decrease in the  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI washout rate from 12,4 (10,3-14,9) to 8,14 (3,37-8,88)%,  $p = 0,0006$ .

**Conclusion.** In patients with HF of non-ischemic origin, an increase in the  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI washout rate from the LV myocardium is associated with the severity of impaired cardiac contractility and mechanical dyssynchrony.

**Keywords:** heart failure,  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxy-isobutyl-isonitrile, washout rate, myocardial perfusion scintigraphy.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 23-75-01086, <https://rscf.ru/project/23-75-01086/>.

**Trial ID:** ClinicalTrials.gov (NCT03667989).

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Mishkina A. I.\* ORCID: 0000-0001-9453-1635, Atabekov T. A. ORCID: 0000-0003-2645-4142, Sazonova S. I. ORCID: 0000-0003-2799-3260, Agafonkin S. V. ORCID: 0000-0002-7358-6386, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

\*Corresponding author: [anna123.2013@gmail.com](mailto:anna123.2013@gmail.com)

**Received:** 04.04.2024 **Revision Received:** 05.04.2024 **Accepted:** 17.04.2024

**For citation:** Mishkina A. I., Atabekov T. A., Sazonova S. I., Agafonkin S. V., Batalov R. E., Zavadovsky K. V. Relationship between left ventricular mechanical dyssynchrony and accelerated  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI clearance in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5879. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5879. EDN KTWKJN

### Ключевые моменты

- Увеличение скорости вымывания  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ из миокарда левого желудочка пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неишемического генеза ассоциировано с выраженностью нарушения сократимости и механической диссинхронии сердца.
- Для пациентов с ХСН характерно повышенное вымывание  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ из миокарда левого желудочка, которое отражает митохондриальную дисфункцию.
- Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) положительно влияет на функцию митохондрий, что подтверждается снижением клиренса  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ у пациентов, прошедших СРТ.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной медико-социальной проблемой. Несмотря на успехи в области лечения ХСН, прогноз у данной категории больных остается неблагоприятным. Увеличивающаяся заболеваемость ХСН на фоне стабильных показателей летальности подчеркивает актуальность изучения патофизиологии этого состояния [1].

Одним из факторов, оказывающих влияние на прогрессирование ХСН, является механическая диссинхрония, которая характеризуется дискоординированными движениями стенок левого желудочка (ЛЖ) из-за задержки их активации. Для оценки механической диссинхронии ЛЖ информативным является метод синхронизированной с электрокардиографией перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ), который позволяет оценить одновременно и кровообращение в миокарде, и его сократимость. Данное радионуклидное обследование выполняется

### Key messages

- An increase in the left ventricular  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI washout rate in patients with heart failure (HF) of non-ischemic origin is associated with the severity of impaired cardiac contractility and mechanical dyssynchrony.
- Patients with HF are characterized by increased left ventricular  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI washout rate, which reflects mitochondrial dysfunction.
- Cardiac resynchronization therapy (CRT) has a positive effect on mitochondrial function, as demonstrated by decreased  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI clearance in patients treated with CRT.

с использованием радиофармпрепарата (РФП)  $^{99m}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрил ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ), который после внутривенного введения накапливается в миокарде пропорционально кровотоку. Механизм аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в сердечной мышце обусловлен пассивной диффузией РФП в кардиомиоциты и последующей фиксацией в митохондриях. В связи с этим считается, что ускоренное вымывание РФП из клетки косвенно отражает повреждение митохондрий и является маркером митохондриальной дисфункции миокарда [2].

Известно, что ХСН, осложненная диссинхронией, ассоциирована с усугублением многих молекулярных и клеточных механизмов: дисметаболизмом кальция, десенситизацией  $\beta$ -адренорецепторов и другими изменениями. Кроме того, выраженная диссинхрония при ХСН может негативно влиять на функции митохондрий кардиомиоцитов. В экспериментальном исследовании было продемонстрировано, что снижение энергетического метаболизма кардиомиоцитов, обусловленное ХСН, еще более нарастает при нали-

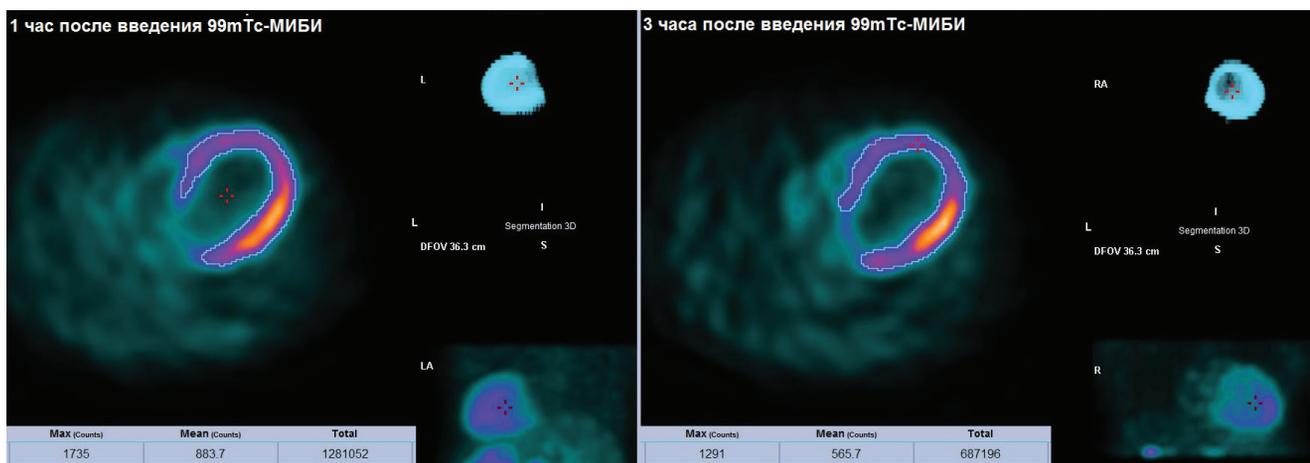


Рис. 1. Перфузионные скintiграммы пациента с ХСН, выполненные через 1 и 3 ч после введения <sup>99m</sup>Tc-МИБИ. Выделена зона интереса вокруг миокарда ЛЖ.

чии диссинхронии ЛЖ [3]. Однако подтверждения этих данных в клинической практике на сегодняшний день не получено. Особый интерес в изучении молекулярных механизмов диссинхронии вызывают пациенты с ХСН неишемической этиологии. У этой категории больных, в отличие от пациентов с ишемической кардиомиопатией, механическая диссинхрония обусловлена не наличием обширных рубцов, не способных активно сокращаться, а нарушением проведения и активации всего миокарда.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка скорости вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ из миокарда ЛЖ и ее взаимосвязь с индексами сократимости и механической диссинхронии ЛЖ у пациентов с ХСН неишемической этиологии.

### Материал и методы

**Пациенты и дизайн исследования.** В исследование было включено 20 пациентов с ХСН неишемической этиологии (средний возраст составил 62±11 лет, 11 мужчин (55%), 9 женщин (45%)). Критериями включения в группу являлись: ХСН II и III функционального класса (ФК) (NYHA) [4], снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ ≤35%, по данным эхокардиографии, ширина комплекса QRS >150 мс, полная блокада левой ножи пучка Гиса, отсутствие в анамнезе ишемической болезни сердца и стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии.

Для исследования особенностей скintiграфических показателей скорости вымывания РФП из миокарда у пациентов с ХСН была набрана группа сравнения, в которую вошли 10 пациентов без ХСН, направленных кардиологом на ПСМ для исключения ишемической болезни сердца, средний возраст 64±7 лет, 2 (20%) мужчин и 8 (80%) женщин. Критериями включения в исследование являлись: отсутствие нарушения миокардиальной перфузии по данным ПСМ, отсутствие

ХСН и ишемической болезни сердца в анамнезе, а также стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии.

Перед сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ), помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования, пациентам выполняли ПСМ в состоянии функционального покоя с оценкой скорости вымывания (клиренса) <sup>99m</sup>Tc-МИБИ. Всем пациентам имплантировали кардиоресинхронизирующее устройство с функцией дефибрилляции по стандартной методике, программирование осуществляли в соответствии с международными стандартами [5]. Через 6 мес. пациентов повторно госпитализировали для оценки эффективности лечения и выполнения ПСМ в покое.

Исследование было проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 232 от 26.10.2022г). Все пациенты дали согласие на участие в исследовании. Скintiграфические исследования были выполнены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательского оборудования "Медицинская геномика" Томского НИМЦ.

### ПСМ с оценкой клиренса <sup>99m</sup>Tc-МИБИ

ПСМ в состоянии покоя выполняли на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе Discovery NM/CT 850 (GE Healthcare, США). Изображения были получены в томографическом режиме с использованием низкоэнергетического коллиматора с высоким разрешением. Центр энергетического окна был установлен на фотопик <sup>99m</sup>Tc — 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметрична и составила 10%. Запись скintiграфических изображений проводили в томографическом режиме дважды — через 1 час (раннее изображение) и 3 часа (отсроченное изображение) после введения <sup>555</sup>

740 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ (Технетрил, Диамед, Россия). Исследование проводили с электрокардиография-синхронизацией (16 фреймов за сердечный цикл). Для постобработки сцинтиграфических изображений использовали специализированную рабочую станцию (Xeleris 4.0; GE Healthcare, Израиль).

Для определения основных показателей сократимости и диссинхронии использовали программное обеспечение Emory Cardiac Toolbox (ECTb, Emory University, США) и 4DM SPECT (INVIA Medical Imaging Solutions, США). По данным фазового анализа оценивали сцинтиграфические индексы механической диссинхронии ЛЖ: стандартное отклонение (Phase standard deviation — PSD), ширина фазовой гистограммы (Phase histogram bandwidth — HBW), асимметрию и крутизну фазовой гистограммы. Кроме того, оценивали сократимость ЛЖ: максимальная скорость изгнания (МСИ), максимальная скорость наполнения (МСН), средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы (ССН/3).

Для определения клиренса  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ из миокарда обработку томосцинтиграмм проводили с использованием программного обеспечения Volumetrics MI (GE Healthcare, Израиль). Зону интереса вокруг миокарда ЛЖ выделяли вручную на раннем и отсроченном изображениях (рис. 1). Скорость вымывания  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ выражали в процентах и рассчитывали по формуле [6]:

$$WR = (C_e - C_d \cdot t) / C_e \cdot 100\%,$$

где  $C_e$  и  $C_d$  — среднее значение счета импульсов в пределах зоны интереса на раннем и отсроченном изображении, соответственно;  $t$  — коэффициент распада  $^{99m}\text{Tc}$ , рассчитанный по формуле:

$$t = 1 / (1/2)^x; \quad x = (T_e - T_d) / 6,03,$$

где:  $t$  — коэффициент на распад  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $T_e$  — время раннего сканирования,  $T_d$  — время отсроченного сканирования.

**Статистическая обработка данных.** Статистическую обработку результатов проводили в программном пакете MedCalc 12.1.14.0. и Jamovi 2.3.18. Количественные признаки представлены как медиана и квартили Me (Q25; Q75). Нормально распределенные количественные показатели были представлены средним значением и стандартным отклонением  $M \pm SD$ . Категориальные показатели представлены абсолютными ( $n$ ) и относительными ( $v$  %) частотами встречаемости. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали в соответствии с непараметрическими критериями Манна-Уитни или Крускала-Уоллиса и Уилкоксона. Категориальные показатели сравнивались с помощью точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена  $r$ . Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов

Характеристики	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=10)
Возраст, лет	62±11	64±7
Мужской пол, n (%)	11 (55%)	2 (20%)
ИМТ	27,98±5,98	28,07±6,23
СД (тип 2), n (%)	3 (15%)	1 (10%)
ФК ХСН (NYHA), n (%)	II — 10 (50%) III — 10 (50%)	—
ТШХ, шагов	285±46	609±29
<b>Эхокардиография</b>		
КДО ЛЖ, мл	237 (212-283)	99 (92-112)
КСО ЛЖ, мл	178 (148-201)	29 (26-33)
ФВ ЛЖ, %	28 (25-30)	68 (67-73)

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Таблица 2

## Исходные сцинтиграфические показатели в основной группе и группе сравнения

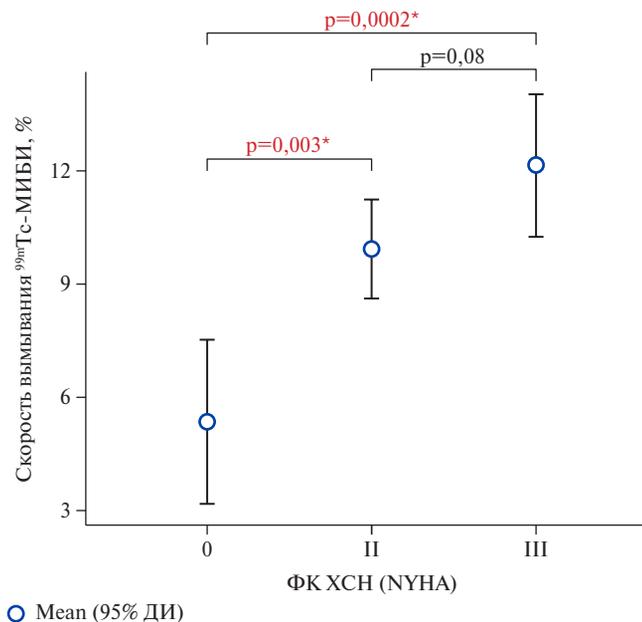
Характеристики	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=10)	p-value
Дефект перфузии в покое, баллы	6 (3-8)	0 (0-1)	<0,0001
WR, %	10,9 (8,49-13,8)	3,98 (0,9-9,8)	0,0001
МСИ, КДО/с	1,05 (0,96-1,6)	4,23 (3,74-4,58)	<0,0001
МСН, КДО/с	0,93 (0,79-1,0)	3,28 (2,9-4,1)	<0,0001
ССН/3, КДО/с	0,54 (0,31-0,73)	1,64 (1,3-1,99)	<0,0001
Движение стенок ЛЖ, мм	2,5 (2,2-3,3)	9,8 (9,2-11,0)	<0,0001
Утолщение стенок ЛЖ, %	26,0 (21,67-28,0)	82,95 (70,6-96,9)	<0,0001
PSD, градусы	66 (55,11-73,24)	13,1 (10,1-19,6)	<0,0001
HBW, градусы	207 (165-246)	40 (33-66)	<0,0001
Асимметрия	2,13 (1,68-2,67)	4,27 (3,85-4,56)	<0,0001
Крутизна	5,2 (2,78-13,9)	19,94 (17,1-28,2)	<0,0001

**Сокращения:** КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, ССН/3 — средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы, HBW — ширина фазовой гистограммы, PSD — фазовое стандартное отклонение, WR — скорость вымывания.

Все этапы работы были выполнены при поддержке гранта Российского научного фонда, соглашение № 23-75-01086.

### Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН и группы сравнения представлены в таблице 1, а их исходные скintiграфические показатели — в таблице 2.



**Рис. 2.** Сравнение скорости вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ между пациентами с ХСН II и III ФК и группы сравнения.

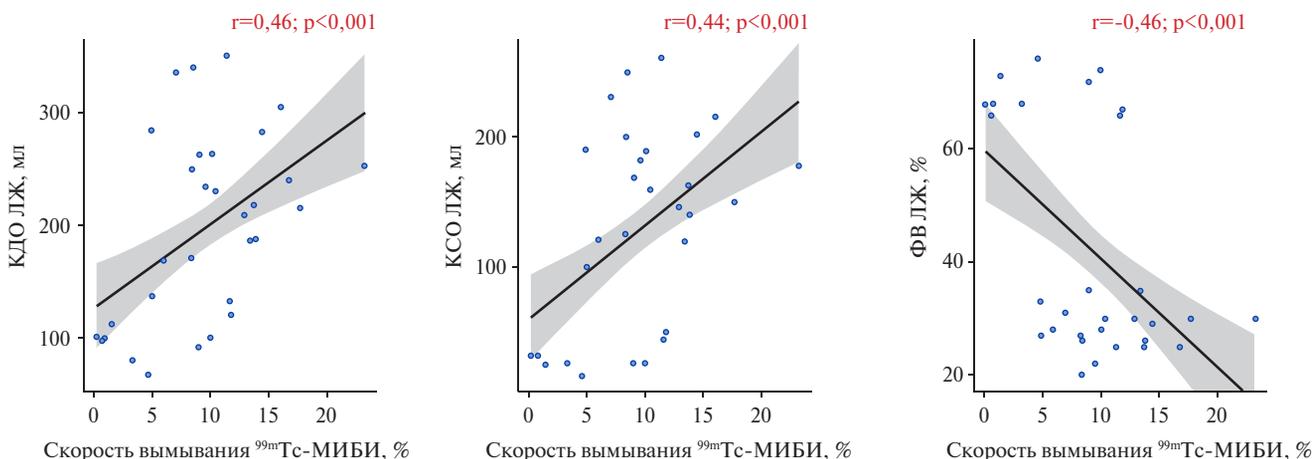
**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, <sup>99m</sup>Tc-МИБИ — <sup>99m</sup>Tc-метокси-изобутил-изонитрил.

По данным ПСМ, у пациентов с ХСН отмечались более выраженные дефекты перфузии миокарда, увеличение объема и снижение сократимости ЛЖ (табл. 2).

Кроме того, между группами пациентов с ХСН и сравнения были выявлены статистически значимые различия клиренса РФП из миокарда: в группе исследования отмечались более высокие значения скорости вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ, чем в группе сравнения: 10,9 (8,49-13,8)% vs 3,98 (0,9-9,8)%, соответственно. Внутригрупповой анализ показал отсутствие статистически значимых различий скорости вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ между пациентами с ХСН II и III ФК (рис. 2), хотя отмечалась явная тенденция к увеличению данного показателя у пациентов с ХСН III ФК: 13,4 (9,96-16,2)% vs 9,6 (7,5-12,5)%, p=0,08.

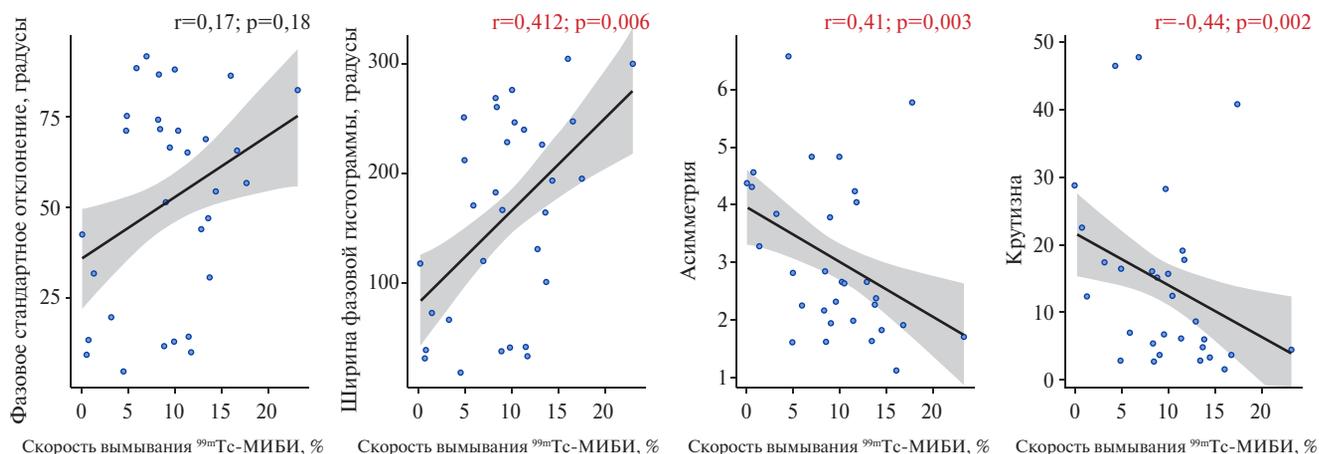
Далее была проведена оценка наличия взаимосвязи клиренса РФП из миокарда с выраженностью нарушения сократимости ЛЖ и показателями диссинхронии ЛЖ, в анализ была включена вся выборка пациентов. Были выявлены статистически значимые умеренные положительные корреляционные взаимосвязи скорости вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ с конечно-диастолическим (r=0,46, p<0,001) и конечно-систолическим (r=0,44, p<0,001) объемами ЛЖ и умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь с ФВ ЛЖ (r=0,41, p<0,001) (рис. 3).

Между скintiграфическими индексами механической диссинхронии ЛЖ и скоростью вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ также были выявлены статистически значимые умеренные корреляционные взаимосвязи: ширина (r=0,412, p<0,001), асимметрия (r=-0,41, p<0,001) и крутизна (r=-0,44, p<0,001) фазовой гистограммы (рис. 4), а также с индексами сократимости ЛЖ: МСН (r=-0,37, p=0,003), МСИ (r=-0,34, p=0,009), ССН/3 (r=-0,39, p=0,002), движение стенки



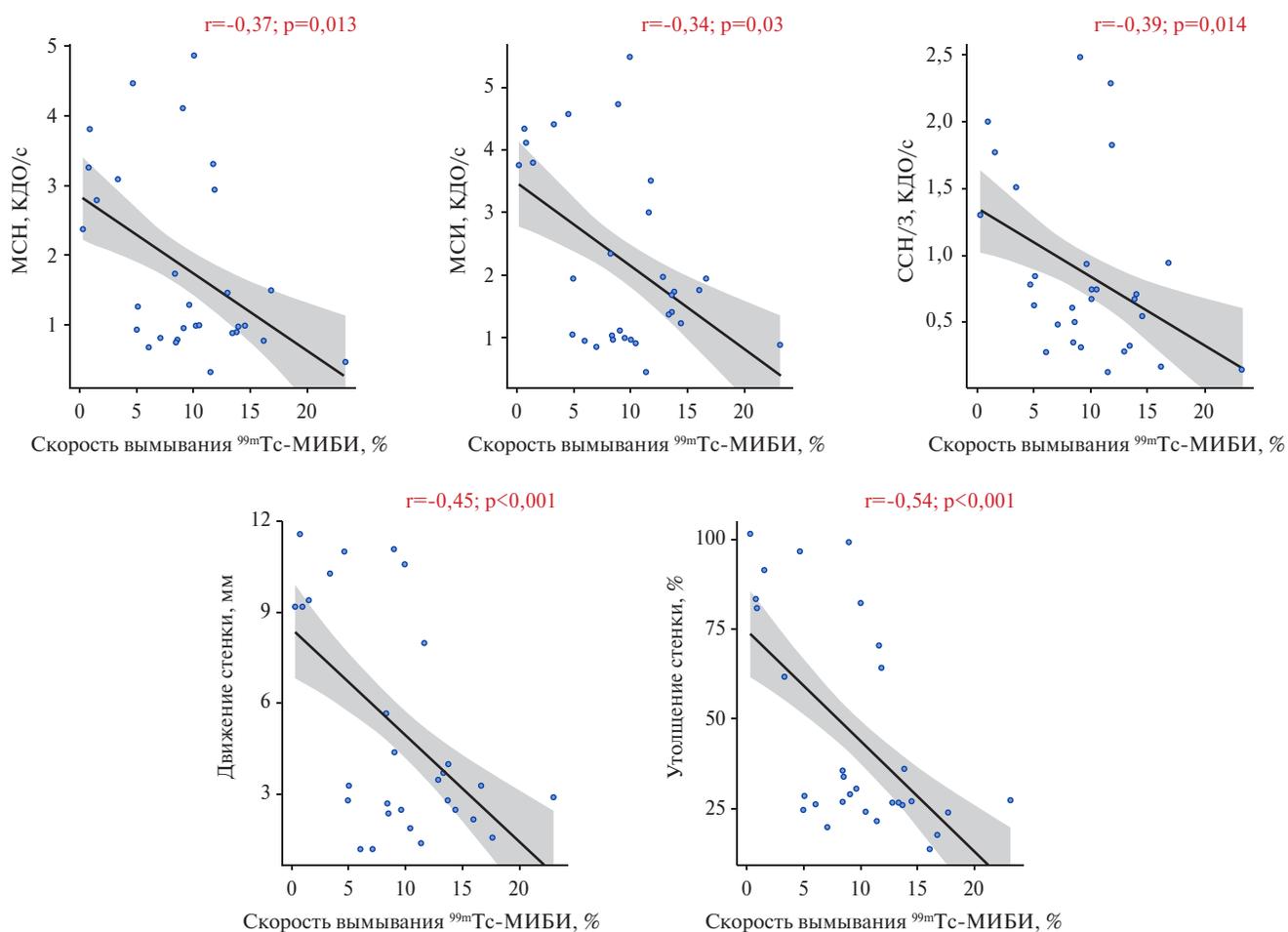
**Рис. 3.** Диаграммы рассеяния, демонстрирующие корреляционные взаимосвязи между показателями эхокардиографии и ПСМ.

**Сокращения:** КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, <sup>99m</sup>Tc-МИБИ — <sup>99m</sup>Tc-метокси-изобутил-изонитрил.



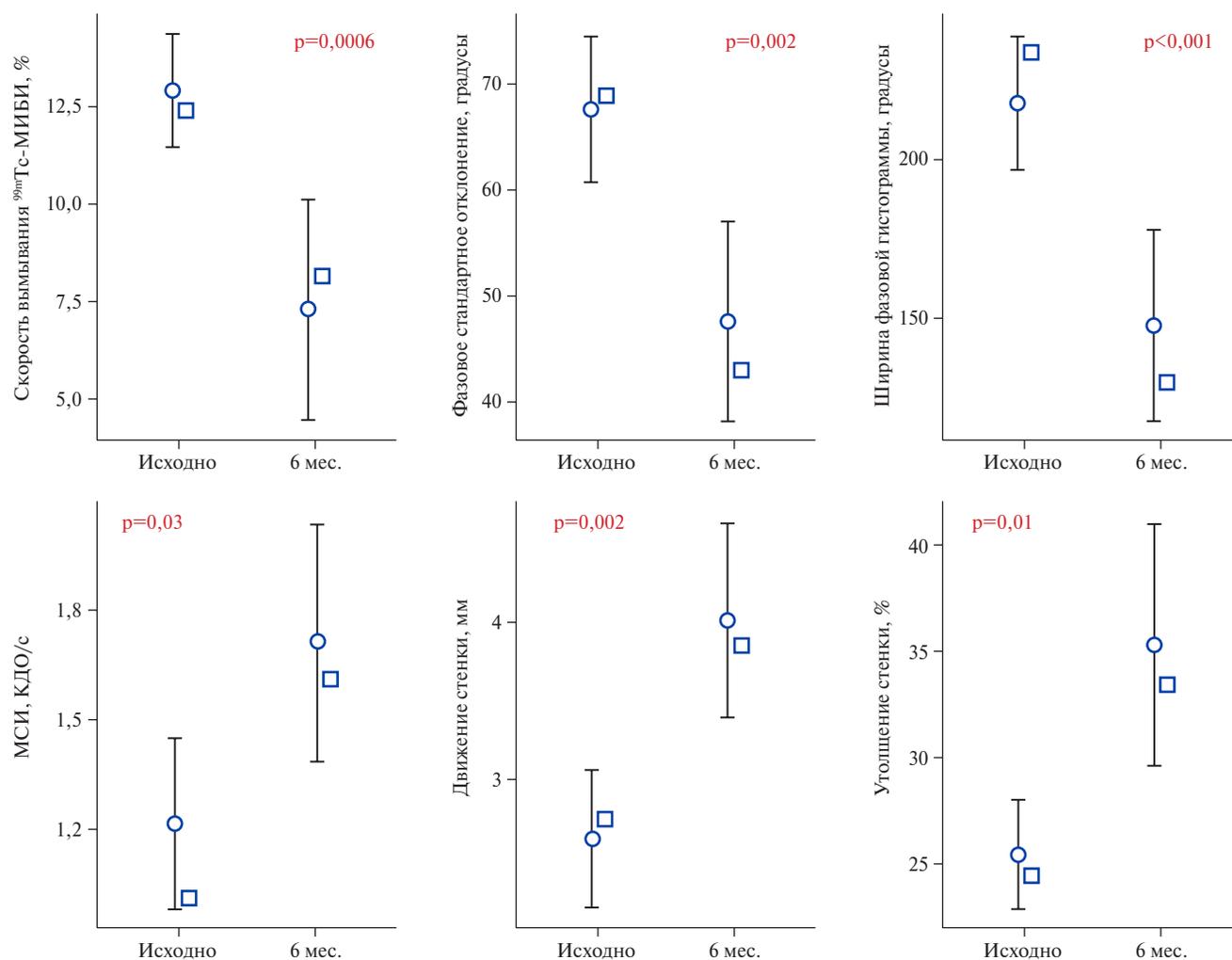
**Рис. 4.** Диаграммы рассеяния, демонстрирующие корреляционные взаимосвязи скintiграфических индексов механической диссинхронии и клиренса  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ .

**Сокращение:**  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  —  $^{99m}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрил.



**Рис. 5.** Диаграммы рассеяния, демонстрирующие корреляционные взаимосвязи скintiграфических индексов сократимости и клиренса  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ .

**Сокращения:** КДО — конечно-диастолический объем, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, ССН/3 — средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы,  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  —  $^{99m}\text{Tc}$ -метокси-изобутил-изонитрил.



○ Mean (95% ДИ)  
 □ Median

**Рис. 6.** Динамика скорости вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ, диссинхронии и сократимости ЛЖ через 6 мес. после СРТ.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, КДО — конечно-диастолический объем, МСИ — максимальная скорость изгнания, <sup>99m</sup>Tc-МИБИ — <sup>99m</sup>Tc-метоксиизобутил-изонитрил.

( $r=-0,45$ ,  $p=0,001$ ), утолщение стенки ( $r=-0,54$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 5).

После скintiграфических обследований всем пациентам группы исследования была проведена СРТ. Контрольное исследование — 6 мес. после имплантации устройства, прошли 15 пациентов из 20. При оценке динамики скорости вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ через 6 мес. было отмечено статистически значимое снижение данного показателя после операции: с 12,4 (10,3-14,9)% до 8,14 (3,37-8,88)%,  $p=0,0006$ . Выраженность механической диссинхронии через пол года после СРТ также статистически значимо снизилась: PSD с 68,7 (65,1-75) до 42,9 (27,6-65,1) градусов,  $p=0,002$ ; NBW с 234 (195-247) до 129,5 (77-202) градусов,  $p<0,001$  (рис. 6). Асимметрия и крутизна фазовой гистограммы после операции

статистически значимо не изменялись: 2,5 (1,99-2,8) — 2,69 (2,24-3,03),  $p=0,43$  и 9,36 (5,8-15,7) — 8,1 (4,97-11,97),  $p=0,93$ , соответственно. Кроме того, отмечалось статистически значимое увеличение МСИ из ЛЖ: с 1,01 (0,96-1,72) до 1,61 (1,22-1,99) конечно-диастолический объем/с,  $p=0,03$ , движения и утолщения стенки ЛЖ: с 2,7 (1,75-3,3) по 3,8 (3,6-4,7) мм,  $p=0,002$ ; с 24,4 (22,7-27,6) по 33,4 (26,3-45,5)%,  $p=0,01$ , соответственно. При этом МСН после СРТ не изменялась: 1 (0,9-1,26) — 1,14 (0,54-1,56) конечно-диастолический объем/с,  $p=0,28$ .

### Обсуждение

По результатам исследования было установлено, что у пациентов с ХСН большая скорость вымывания <sup>99m</sup>Tc-МИБИ из миокарда ассоциирована

с выраженностью нарушения сократимости и механической диссинхронии сердца. СРТ положительно влияет как на синхронность сокращения стенок ЛЖ, так и на функцию митохондрий, что подтверждается снижением клиренса РФП у пациентов, прошедших ресинхронизирующую терапию.

Механическая диссинхрония сердца при ХСН приводит к гетерогенности работы миокарда [7], при этом также происходят различные взаимосвязанные нарушения в кардиомиоцитах, включающие нарушение метаболизма жирных кислот, снижение активности дыхательной цепи, повышение образования активных форм кислорода и запуск апоптоза. Помимо этого, происходят изменения структуры митохондрий — разрыв митохондриальной мембраны, истончение матрикса, деструкция и снижение их количества. Эти изменения приводят к понижению энергообеспечения миокарда и сократительной дисфункции [8, 9].

Известно, что до 90%  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ после внутривенного введения диффундирует в миокард, где РФП на длительное время задерживается в митохондриях кардиомиоцитов, не подвергаясь дальнейшему перераспределению [10]. Для внутриклеточного связывания этого РФП и длительной его фиксации в клетке необходима целостность митохондриальной мембраны. Изменения структуры митохондрий кардиомиоцитов, характерные для ХСН, приводят к снижению фиксации РФП в клетке и ускорению его клиренса. Поэтому ускоренное его вымывание из сердца может являться признаком митохондриальной дисфункции [2, 11]. Это подтверждено в экспериментальных работах, где было показано, что в поврежденном миокарде снижается накопление индикатора, а скорость вымывания может быть маркером тяжести повреждения [12, 13].

В литературе представлено ограниченное количество исследований, в которых изучали клиренс  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ из миокарда у пациентов с ХСН неишемического генеза. Продемонстрировано, что митохондриальная дисфункция, оцененная по скорости вымывания  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ, взаимосвязана с прогрессированием ХСН, и ассоциирована с неблагоприятным долгосрочным прогнозом в этой группе пациентов [6, 14]. В нашем исследовании не было получено достоверных различий скорости вымывания  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ у пациентов с ХСН II и III ФК (NYHA), однако отмечалась тенденция к увеличению данного показателя у пациентов с ХСН III ФК: 13,4 (9,96-16,2)% vs 9,6 (7,5-12,5)%,  $p=0,08$ .

Наличие взаимосвязей нарушения сократительной способности сердца и клиренса  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ из миокарда ЛЖ было продемонстрировано в ряде исследований [6, 11, 15]. Результаты нашей работы согласуются с приведенными исследованиями. Доказано, что высокий клиренс  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ из мио-

карда взаимосвязан с увеличением объемов и снижением сократимости ЛЖ. Кроме того, в нашей работе впервые представлена ассоциация скintiграфического индекса, характеризующего митохондриальную дисфункцию, с выраженностью механической диссинхронии сердца. Выявлено, что у пациентов с ХСН с увеличением механической диссинхронии повышается клиренс РФП из миокарда ЛЖ.

Выявленная в нашей работе взаимосвязь клиренса  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ и выраженности механической диссинхронии у пациентов-кандидатов на СРТ, а также его снижение после оперативного вмешательства, позволяет предположить, что данный показатель может быть ассоциирован со степенью обратного ремоделирования сердца после ресинхронизирующей терапии, а митохондриальная дисфункция может быть одним из маркеров, используемых в качестве критериев для отбора пациентов на данное вмешательство. В нашем исследовании только у 2 из 15 пациентов, прошедших контрольную точку, не было отмечено улучшения клинического состояния и достижения общепринятых эхокардиографических критериев ответа на ресинхронизирующую терапию (снижение конечно-систолического объема ЛЖ на  $\geq 15\%$  и увеличение ФВ ЛЖ на  $\geq 5\%$ ), поэтому невозможно оценить информативность изучаемых скintiграфических показателей в прогнозе СРТ. Необходимы дальнейшие исследования информативности данного маркера в прогнозе результатов СРТ.

Обращает на себя внимание то, что полученные нами средние значения скорости вымывания  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ более низкие по сравнению с данными литературы. Вероятно, это связано с тем, что в нашей работе мы впервые использовали томографический подход для расчета средних значений накопления РФП в миокарде ЛЖ, тогда как в большинстве литературных источников для этого использовали планарные изображения.

Ограничением представленного исследования является то, что оно включало небольшую группу пациентов. Расширение выборки пациентов позволит определить прогностическую роль индекса скорости вымывания  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ у пациентов с ХСН после СРТ. Кроме того, в нашем исследовании отсутствовала морфологическая оценка повреждения митохондрий для верификации скintiграфического метода оценки митохондриальной дисфункции.

### Заключение

У пациентов с ХСН неишемической этиологии увеличение скорости вымывания  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ из миокарда ЛЖ ассоциировано с выраженностью нарушения сократимости и механической диссинхронии сердца. ПСМ с МИБИ может быть использована как неинвазивный метод оценки митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов. СРТ положительно

влияет как на синхронность сокращения стенок ЛЖ, так и на функцию митохондрий, что подтверждается снижением клиренса РФП у пациентов, прошедших ресинхронизирующую терапию. Необходимы дальнейшие исследования для определения прогностической эффективности сцинтиграфической оцен-

ки митохондриальной дисфункции у пациентов-кандидатов на СРТ.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01086, <https://rscf.ru/project/23-75-01086/>.

### Литература/References

- Garganeeva AA, Bauer VA, Borel KN. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of the modern society. *Epidemiology (literature review)*. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2014;29(3):8-12. (In Russ.) Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность — бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2014;29(3):8-12. doi:10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.
- Gulya MO, Zavadovsky KV. 99mTc-MIBI washout rate as a marker of myocardial mitochondrial dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):509-28. (In Russ.) Гуля М.О., Завадовский К.В. Скорость вымывания 99mTc-метокси-изобутил-изонитрила как маркер митохондриальной дисфункции миокарда: систематический обзор и метаанализ. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):509-28. doi:10.17816/DD568668.
- Shibayama J, Yuzyuk TN, Cox J, et al. Metabolic remodeling in moderate synchronous versus dyssynchronous pacing-induced heart failure: integrated metabolomics and proteomics study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118974. doi:10.1371/journal.pone.0118974.
- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5168. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168.
- Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRs focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm*. 2020;17:e220-e228. doi:10.1016/j.hrthm.2019.02.034.
- Matsuo S, Nakae I, Tsutamoto T, et al. A novel clinical indicator using Tc-99m sestamibi for evaluating cardiac mitochondrial function in patients with cardiomyopathies. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(2):215-20. doi:10.1016/j.nuclcard.2006.10.022.
- Kirk JA, Kass DA. Cellular and Molecular Aspects of Dyssynchrony and Resynchronization. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(4):585-97. doi:10.1016/j.ccep.2015.08.011.
- Lobanova OA, Golovanova NE, Gaikovaya LB. The role of mitochondrial dysfunction and disorders of energy metabolism in the pathogenesis of chronic heart failure. *Russian journal of physiology*. 2017;103(6):606-16. (In Russ.) Лобанова О.А., Голованова Н.Э., Гайковая Л.Б. Роль митохондриальной дисфункции и нарушений энергетического обмена в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017;103(6):606-16.
- Torrealba N, Aranguiz P, Alonso C, et al. Mitochondria in Structural and Functional Cardiac Remodeling. *Adv Exp Med Biol*. 2017;982:277-306. doi:10.1007/978-3-319-55330-6\_15.
- Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S. Evaluation of Cardiac Mitochondrial Function by a Nuclear Imaging Technique using Technetium-99m-MIBI Uptake Kinetics. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2013;1(1):39-43. doi:10.7508/aojnmb.2013.01.008.
- Yamanaka M, Takao S, Otsuka H, et al. The Utility of a Combination of 99mTc-MIBI Wash-out Imaging and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Cardiology*. 2021;7(1):8-16. doi:10.17996/anc.21-00124.
- Liu Z, Johnson G 3rd, Beju D, et al. Detection of myocardial viability in ischemic-reperfused rat hearts by Tc-99m sestamibi kinetics. *J Nucl Cardiol*. 2001;8(6):677-86. doi:10.1067/mnc.2001.117687.
- Kawamoto A, Kato T, Shioi T, et al. Measurement of technetium-99m sestamibi signals in rats administered a mitochondrial uncoupler and in a rat model of heart failure. *PLoS One*. 2015;10(1):e0117091. doi:10.1371/journal.pone.0117091.
- Kato T. Analysis of Cardiac Metabolic Remodeling in Heart Failure Using Nuclear Medicine and Its Application: Japanese Society of Nuclear Cardiology Award. *Ann Nucl Cardiol*. 2020;6(1):91-4. doi:10.17996/anc.20-00112.
- Masuda A, Yoshinaga K, Naya M, et al. Accelerated (99m)Tc-sestamibi clearance associated with mitochondrial dysfunction and regional left ventricular dysfunction in reperfused myocardium in patients with acute coronary syndrome. *EJNMMI Res*. 2016;6(1):41. doi:10.1186/s13550-016-0196-5.