

АМАНАТОВА ВАЛЕРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий и радионуклидная оценка перфузии миокарда и сократительной функции левого желудочка**

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук

**Ускач Татьяна Марковна**

Доктор медицинских наук

**Аншелес Алексей Аркадьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Шевченко Алексей Олегович** - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий Центром персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

**Кудряшова Наталья Евгеньевна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета (Д 208.073.05) в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (адрес: 3-я Черепковская ул., 15А, Москва. 121552).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, <http://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Доктор медицинский наук

**Ускач Татьяна Марковна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается ведущей проблемой в кардиологии. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией у пациентов с ХСН. Доказано, что пациенты с ХСН при присоединении ФП имеют более неблагоприятный прогноз, включая увеличение смертности, независимо от показателей фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [Фомин И.В., 2016].

Модуляция сердечной сократимости (МСС) – это относительно новый метод лечения ХСН. По данным крупных многоцентровых исследований МСС-терапия приводила к улучшению качества жизни, толерантности к физическим нагрузкам, а также повышению ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ. В связи с появлением новой генерации приборов Optimizer Smart, которые могут быть запрограммированы на изолированную стимуляцию желудочков, применение метода МСС стало возможным у пациентов с ХСН и ФП [Kloppe A., 2018].

Основным методом оценки клеточного кровоснабжения (перфузии) в современной практической кардиологии является однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ЭКГ синхронизацией (С-ОЭКТ) [Аншелес А.А., 2020]. Этот метод прочно зарекомендовал себя для визуализации перфузии кардиомиоцитов, жизнеспособности и сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), определения количественных значений вышеуказанных параметров [Аншелес А.А., 2020].

На сегодняшний день в мировой литературе не представлено исследований о влиянии МСС-терапии на перфузию миокарда.

Таким образом предполагается, что благодаря применению С-ОЭКТ у пациентов на фоне МСС-терапии, станет возможной количественная оценка влияния данного метода лечения на клеточную перфузию и сократительную способность миокарда ЛЖ.

**Цель исследования.** Изучить влияние модуляции сердечной сократимости на клеточную перфузию и сократимость миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий.

### Задачи исследования

1. Оценить динамику клеточной перфузии и сократимости миокарда левого желудочка в группе пациентов с ХСНнФВ и ФП и имплантированным МСС-

устройством по сравнению с группой пациентов, получавших только оптимальную медикаментозную терапию.

2. Изучить влияние МСС-терапии на динамику клеточной перфузии и сократимости миокарда у пациентов с ХСН и ФП в зависимости от этиологии сердечной недостаточности.

3. Оценить возможность использования сцинтиграфии миокарда в рамках предоперационной подготовки для наиболее точного позиционирования электродов для МСС, особенно у пациентов ишемической болезнью сердца, а также нарушениями перфузии.

4. Сопоставить динамику клеточной перфузии и сократимости миокарда левого желудочка с клиническими показателями течения ХСН на фоне МСС и динамикой уровня NT-proBNP.

**Научная новизна.** Впервые изучена динамика перфузии и сократимости миокарда левого желудочка на фоне МСС-терапии у пациентов с ХСН и ФП по данным С-ОЭКТ. Продемонстрировано положительное влияние МСС-терапии на фоне оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) у пациентов с ХСН и ФП по сравнению с пациентами, получавшими ОМТ без применения устройств на показатели сократимости миокарда по данным С-ОЭКТ.

Впервые изучена динамика показателей нарушения перфузии и их влияние на прирост ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН и ФП с неишемическим генезом сердечной недостаточности.

Впервые оценена динамика объема гибернированного миокарда у пациентов с ишемической этиологией ХСН и ФП на фоне МСС-терапии. Определена связь снижения объема гибернированного миокарда на фоне МСС-терапии у пациентов с ХСН и ФП и изменения сократимости левого желудочка.

Впервые показано влияние МСС на ремоделирование и сократимость миокарда у пациентов с ХСН и ФП по данным С-ОЭКТ миокарда в покое.

**Практическая значимость.** С-ОЭКТ может служить методом дифференциальной диагностики ишемической и неишемической этиологии ХСН.

На основании проведенного исследования доказано значение метода С-ОЭКТ для оценки данных клеточной перфузии и сократимости миокарда ЛЖ на фоне МСС-терапии. Метод позволяет оценить эффективность терапии МСС у пациентов с различной этиологией ХСН.

С-ОЭКТ является информативным методом предоперационной подготовки пациентов для более точного позиционирования электродов для МСС-терапии.

По данным С-ОЭКТ продемонстрированы возможности эффективного применения МСС-терапии у пациентов с ХСН и ФП как с ишемической, так и с неишемической этиологией ХСН.

Определены параметры С-ОЭКТ миокарда связанные с эффективностью МСС-терапии для пациентов с неишемическим и ишемическим генезом ХСН.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Применение МСС на фоне ОМТ у пациентов с ХСН и ФП сопровождается улучшением клинического течения ХСН, повышением толерантности к физическим нагрузкам, улучшением качества жизни по сравнению с ОМТ без применения устройств.

2. По данным С-ОЭКТ миокарда МСС-терапия у пациентов с ХСН и ФП способствует повышению сократительной способности и развитию процессов обратного ремоделирования миокарда.

3. МСС-терапия у пациентов с ХСН и ФП способствует улучшению основных показателей клеточной перфузии миокарда у пациентов с неишемическим генезом ХСН и, как следствие, повышению его сократимости.

4. Применение МСС-терапии уменьшает объем гибернированного миокарда у пациентов с ишемическим генезом ХСН, тем самым улучшая его сократимость без влияния на перфузию.

5. С-ОЭКТ может проводиться в качестве предоперационной подготовки для определения мест фиксации электродов для проведения МСС-терапии, для лучшей ее эффективности.

6. У пациентов с неишемическим генезом ХСН нарушение перфузии, выраженное значением параметра SRS, связано с показателями сократимости в динамике. У пациентов с ишемическим генезом ХСН снижение объема

гибернированного миокарда на фоне МСС-терапии по данным С-ОЭКТ повышает сократимость. Величина SRS и объем гибернированного миокарда могут являться маркерами механизма, способствующего наибольшей эффективности МСС-терапии у пациентов с неишемической и ишемической этиологией ХСН.

**Внедрение результатов в практику.** Результаты диссертационной работы внедрены и используются в диагностике и лечении пациентов с ХСН в НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

**Личное участие в разработке проблемы.** Набор пациентов, проведение и обработка С-ОЭКТ-исследований выполнены лично автором. Весь материал, представленный в диссертации, обработан и проанализирован лично автором.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, применении стандартных статистических тестов, включении достаточного количества пациентов. Основные положения и материалы диссертации доложены на Международный и Российский конгрессах и конференциях. Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России дата 6 декабря 2021 года (протокол № 3).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, 3 клинических случаев в разделе обсуждение, списка литературы, включающего 109 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 53 рисунками.

#### **Материалы и методы исследования**

Всего в исследование было включено 120 пациентов с ХСНнФВ и ФП, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России. Пациенты были поделены на группу А (n=60), которым на фоне ОМТ была

проведена имплантация прибора для МСС-терапии, и группу В (n=60), принимающих ОМТ без использования МСС-терапии. Всем пациентам исходно и спустя 6 месяцев наблюдения проводилась С-ОЭКТ.

Влияние МСС-терапии оценивалось с помощью контрольных визитов пациентов, во время которых выполнялись сбор анамнеза, регистрация ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, оценка уровня NT-pro-BNP в плазме крови, тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), заполнение опросника качества жизни Миннесотского Университета, С-ОЭКТ-миокарда в покое. Оценивалась динамика показателей нарушения клеточной перфузии и сократимости миокарда по данным С-ОЭКТ.

Пациенты в группе В, находились на ОМТ. Исходно и через 6 месяцев наблюдения пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, а также С-ОЭКТ миокарда в покое.

**Критерии включения:** согласие пациента на участие в исследовании, хроническая сердечная недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ (40-20%), функциональный класс (ФК) II-III по NYHA в течение как минимум 3 месяцев, отсутствие блокады левой ножки пучка Гиса, QRS менее 130 мс, фибрилляция предсердий (как пароксизмальная, так и постоянная формы), ОМТ на протяжении не менее 3 месяцев, стабильное состояние пациента более 1 месяца.

**Критерии исключения:** отказ пациента от участия в исследовании, пациенты в активном листе трансплантации сердца, либо после трансплантации сердца, хроническая сердечная недостаточность IV ФК по NYHA; обратимые причины ХСН; декомпенсация ХСН; затруднение сосудистого доступа; медицинские состояния, ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни до 1 года.

**Инструментальные методы исследования.** Всем пациентам проводились ЭКГ, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, определение уровня NT-pro-BNP в плазме крови, тест 6-минутной ходьбы, оценка качества жизни по опроснику Миннесотского университета.

**Имплантация модулятора сердечной сократимости.** Имплантация МСС-устройства производилась в правую подключичную область. Через подключичную вену вводились два желудочковых электрода с активной фиксацией кончика в межжелудочковой перегородке со стороны правого желудочка. Проксимальные

концы электродов подключались к МСС-устройству. Аппарат и электроды, фиксировались и укладывались в сформированное ложе. Интраоперационно, и через сутки после оперативного вмешательства проводилась проверка параметров стимуляции. Далее проверка параметров стимуляции осуществлялась перед выпиской и через 6 месяцев после оперативного вмешательства.

**Однофотонная эмиссионная ЭКГ-синхронизированная компьютерная томография миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в покое с коррекцией поглощения излучения.** Перфузионная С-ОЭКТ проводилась на гибридном аппарате Phillips BrightView ХСТ. Использовался РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ. Оценка дефектов перфузии выполнялась с использованием стандартного 17-сегментного картирования, с оценкой параметров Summed Rest Score (SRS), Extent и Total perfusion deficit (TPD). При проведении С-ОЭКТ сбор данных осуществлялся в 8 кадров в рамках интервала R-R, анализировались стандартные параметры сократительной функции ЛЖ: ФВ ЛЖ, конечный систолический (КСО) и конечный диастолический объемы (КДО), минутный объем (МО), который вычислялся по формуле – ударный объем \* ЧСС. Оценка гибернированного миокарда проводилась путем сопоставления планарных карт перфузии и сократимости в покое. Данный параметр оценивался в %. Каждый из 17-сегментов соответствовал ~6% от общей площади миокарда.

**Статистические методы.** Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 26 и Microsoft Excel 2010. Описательная статистика непрерывных количественных данных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала через дефис (95%ДИ 5%-95%) при нормальном распределении, в виде медианы (Md) и значений 25% нижнего и 75% (Q 25%-75%) при ненормальном распределении. Применялись стандартные методы аналитической статистики: t-теста Стьюдента, критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона, Манна–Уитни,  $\chi^2$ , ранговый критерий Спирмена.



### Результаты исследования и их обсуждение.

На момент включения в исследование пациенты были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (Таблица 1).

Таблица 1. – Общая сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Показатель	Группа А (n=60)	Группа Б (n=60)	p*
Возраст, годы	59 [56;65]	61 [52;67]	0,92
Мужчины	51 (85%)	50 (83%)	0,83
Женщины	9 (15 %)	10 (17%)	0,83
Причина ХСН			
ИБС: ПИКС	34 (57%)	28 (47%)	0,28
ДКМП	19 (32%)	23 (38%)	
ГБ	7 (11%)	9 (15%)	
ФК ХСН (НУНА)	II (n=24)-40%, III (n=36) – 60%	II (n=23)-38%, III (n=37) – 62%	0,80
ФВ ЛЖ, %	35 [29;37]	32 [27; 35]	0,61
Форма ФП	Пароксизмальная (n=36) - 60% Постоянная (n=24) - 40%	Пароксизмальная (n=33) - 55% Постоянная (n=27) - 45%	0,22
Сахарный диабет 2 типа	19 (32%)	21 (35%)	0,70
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30 [27;34]	28 [25;33]	0,70

\* параметры, приводимые в таблице, представлены в виде Ме- медиана, Lq;Uq – межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято  $p < 0,05$ .

Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию. Дозы основных групп препаратов, были сопоставимы в обеих группах пациентов (Таблица 2). Титрация доз пациентам была поведена до включения в исследование, в дальнейшем терапия корректировалась только в случае декомпенсации ХСН.

Исходно в группе А в среднем пациенты имели III ( $2,7 \pm 0,48$ ) ФК ХСН по НУНА с распределением - II (n=24) - 40%, III (n=36) – 60%. В группе В также средний ФК ХСН по НУНА III ( $2,6 \pm 0,47$ ), с распределением II (n=23) -38%, III (n=37) – 62%.

Таблица 2. – Оптимальная медикаментозная терапия в группе А и В

Препарат	Группа А (n=60)	Группа В (n=60)	p*
<b>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента</b>			
Периндоприл, мг	4±2 (n=16)	4±2(n=18)	0,3
Эналаприл, мг	20±10(n=12)	15±10(n=7)	0,5
Фозиноприл, мг	10±5(n=5)	7±3(n=4)	0,7
<b>Блокаторы рецептора ангиотензина</b>			
Лозартан, мг	50±25(n=9)	50±25(n=9)	0,2
<b>Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы</b>			
Валсартан/сакубитрил, мг	150±100(n=18)	150±100(n=22)	0,5
<b>Бета-блокаторы</b>			
Бисопролол, мг	5±2,5(n=51)	5±2,5(n=54)	0,2
Карведилол, мг	12±6(n=3)	15±10(n=4)	0,4
Метопролол, мг	100±20(n=6)	150±50(n=2)	0,1
<b>Антагонисты минералокортикоидных рецепторов</b>			
Спиронолактон, мг	50±25(n=48)	50±25(n=47)	0,1
Эплеренон, мг	50±25(n=12)	50±12,5(n=13)	0,6
<b>Антикоагулянты</b>			
Дабигатран, мг	300(n=3)	300(n=6)	1,0
Апиксабан, мг	10(n=26)	10(n=26)	0,4
Ривароксабан, мг	20(n=28)	20(n=24)	0,3
Варфарин, мг	7±3(n=3)	5±2,5(n=4)	0,4
<b>Диуретики</b>			
Торасемид, мг	10±5(n=44)	10±5(n=31)	0,1
Фуросемид, мг	40±20(n=24)	60±20(n=29)	0,5
<b>Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа</b>			
Дапаглифлозин, мг	10(n=10)	10(n=17)	1,0
<b>Статины</b>			
Розувастатин, мг	20±5(n=3)	10(n=1)	0,5
Аторвастатин, мг	30±20(n=32)	40±20(n=35)	0,3
Питавастатин, мг	0	2 (n=1)	1,0
<b>Сердечные гликозиды</b>			
Дигоксин, мг	0,016±0,06(n=12)	0,017±0,06(n=13)	0,8
<b>Антиаритмические препараты III класса</b>			
Амиодарон, мг	200±100(n=10)	200(n=15)	0,8

Через 6 месяцев наблюдения в группе А определялось общее снижение ФК ХСН до II (2,08±0,3, p=0,0001). У 41 пациента отмечалось снижение среднего ФК ХСН до II (p=0,001). У 6 пациентов ФК снизился со II до I ФК (p=0,001). 8 пациентов сохранили III ФК. В группе В через 6 месяцев сохранялся средний III ФК ХСН с распределением – II (n=24) -40%, III (n=31) – 1,6%. (p=0,8). Динамика ФК ХСН в обеих группах

пациентов за 6 месяцев наблюдения отображена на. Снижение ФК ХСН в группе А было статистически значимым по сравнению с группой В ( $p=0,001$ ) (Рисунок 1).

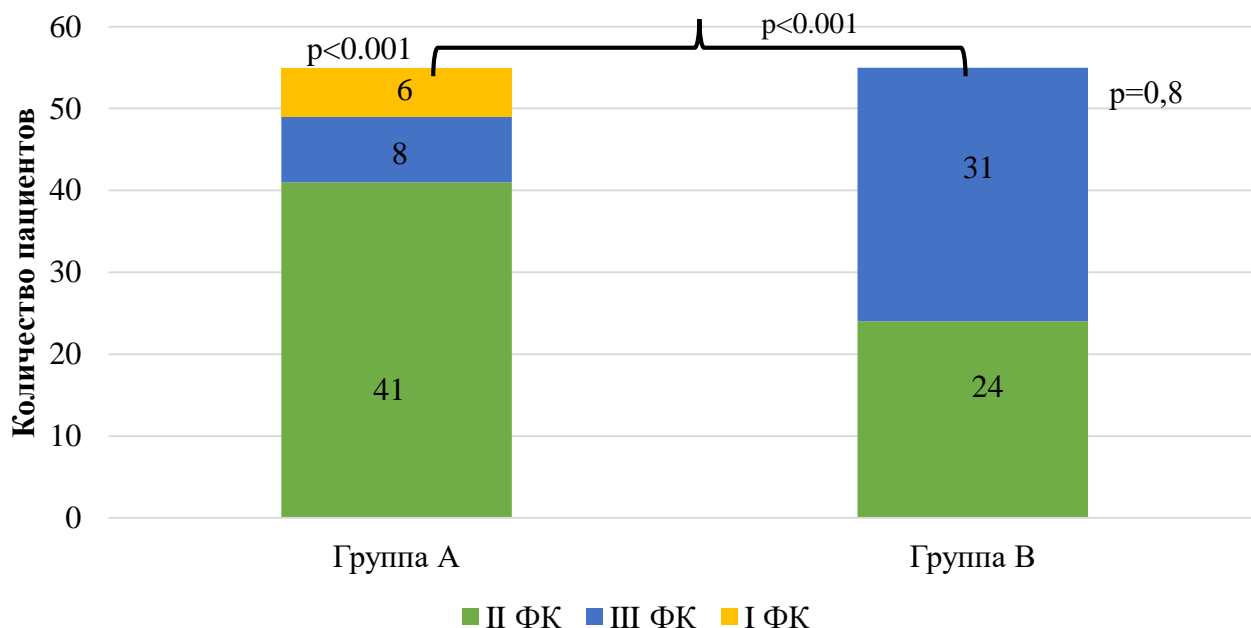


Рисунок 1. – Функциональный класс ХСН в группе А и В через 6 месяцев наблюдения.

Через 6 месяцев отмечается увеличение дистанции в группе А с 300 [268; 377] до 369 [320; 407] метров ( $p=0,001$ ). В группе В не наблюдается значимого повышения толерантности к физическим нагрузкам, так исходно дистанция теста составила 283 [211; 345], а через 6 месяцев 280 [210; 342] метров ( $p=0,8$ ). При сравнении групп между собой отмечается значительное повышение толерантности к физическим нагрузкам в группе МСС-терапии по сравнению с группой контроля ( $p<0,0001$ ) (Рисунок 2).

На этапе включения обе группы были сопоставимы по уровню качества жизни ( $p=0,9$ ) по данным Миннесотского опросника. В группе А через 6 месяцев наблюдения пациенты отмечали улучшение качества их жизни, что отражалось уменьшением количества набранных баллов по данным опросника с 42 до 32 ( $p=0,037$ ). В группе В снижение среднего балла не достигло статистической значимости (с 41 до 39,  $p=0,6$ ).

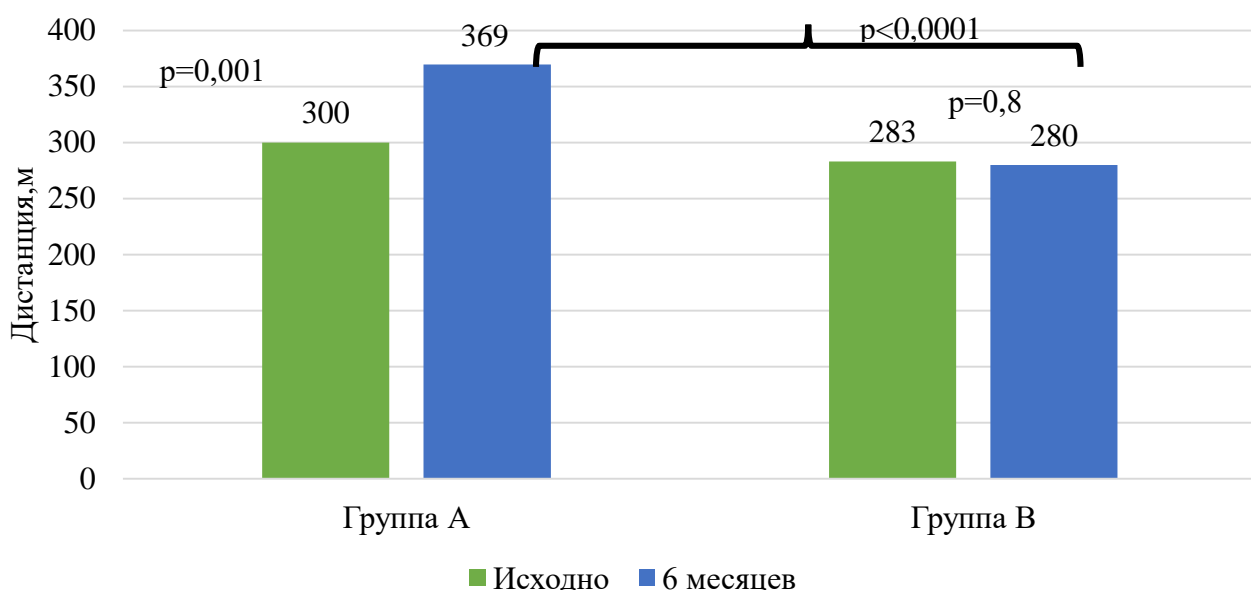


Рисунок 2. – Динамика толерантность к физическим нагрузкам по данным Т6МХ в группе А и В через 6 месяцев наблюдения.

В группе пациентов с имплантированными МСС-устройствами, статистически значимо возросла ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ за время наблюдения с 35 [29;37] до 38 [34;43] ( $p=0,01$ ). Уменьшались объемы ЛЖ, так КДО исходно 202 [171;247], спустя 6 месяцев 181 [150; 220] ( $p=0,05$ ), КСО 135 [107; 169] и 110 [90; 150] ( $p=0,015$ ). Статистически значимо уменьшились КДР с 66 [62; 70] до 63 [59; 67,5] ( $p=0,05$ ) и КСР с 53 [48; 61] до 51 [44,5; 56,5] ( $p=0,05$ ) ЛЖ. Наблюдается тенденция к уменьшению размера ЛП, которая, однако не достигает статистической значимости, исходно 47 [4,4; 5,0] через 6 месяцев 46 [4,2; 4,9] ( $p=0,17$ ). В то же время отмечается уменьшение объема ЛП со 106 [87,5; 138,25] до 94 [70; 110] ( $p=0,04$ ). Степень митральной регургитации ( $p=0,1$ ) и СДЛА ( $p=0,5$ ) за время наблюдения оставались одинаковыми, динамики данных показателей не наблюдалось (Рисунок 3).

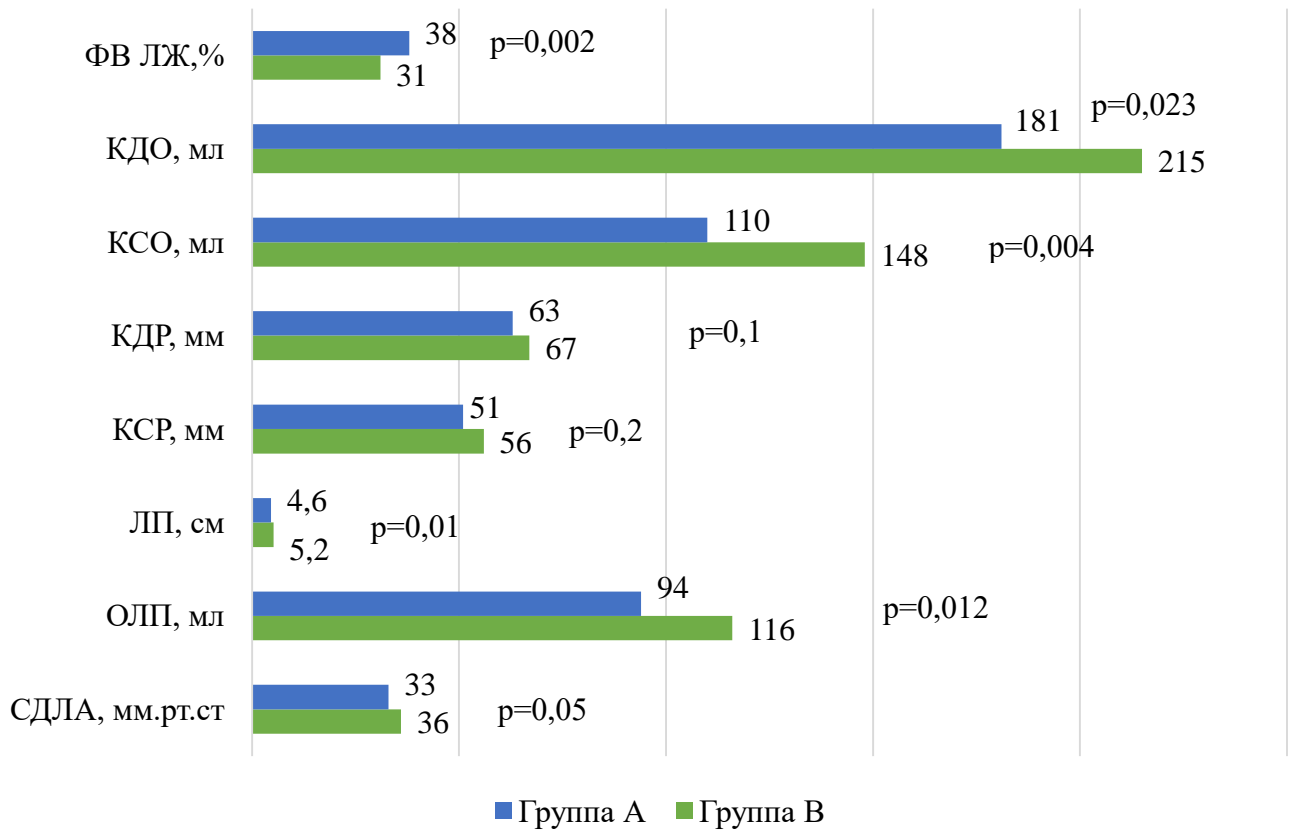


Рисунок 3. – Сопоставление данных ЭхоКГ в группе А и В через 6 месяцев наблюдения.

Медиана основных показателей сократимости по данным С-ОЭКТ на момент включения в исследование представлена в Таблица 3. Группы были сопоставимы по ФВ ЛЖ, КДО, КСО и МО.

Таблица 3. – Исходные параметры сократительной функции миокарда по данным С-ОЭКТ в покое.

Показатель	Группа А (n=60)	Группа В (n=60)	p*
ФВ ЛЖ, %	22 [18;30]	20 [15;26]	0,25
КДО ЛЖ, мл	229[174;290]	255 [197;310]	0,18
КСО ЛЖ, мл	187[114;238]	210 [152;249]	0,12
МО, л/мин	3,5[3,02;4,2]	3,6 [2,8;4,3]	0,31

\* параметры, приводимые в таблице, представлены в виде Ме- медиана, Lq;Uq – межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято  $p < 0,05$ .

Через 6 месяцев наблюдения ФВ ЛЖ по данным С-ОЭКТ статистически значимо возросла в группе А ( $p=0,001$ ). КДО ( $p=0,01$ ) и КСО ( $p=0,05$ ) значимо снизились в группе МСС-терапии, по сравнению с контрольной группой. Также, несмотря на то, в каждой группе изменение МО не достигало статистически значимых величин, в группе А по сравнению с группой В на точке 6 месяцев МО был статистически выше ( $p=0,001$ ) (Рисунок 4).

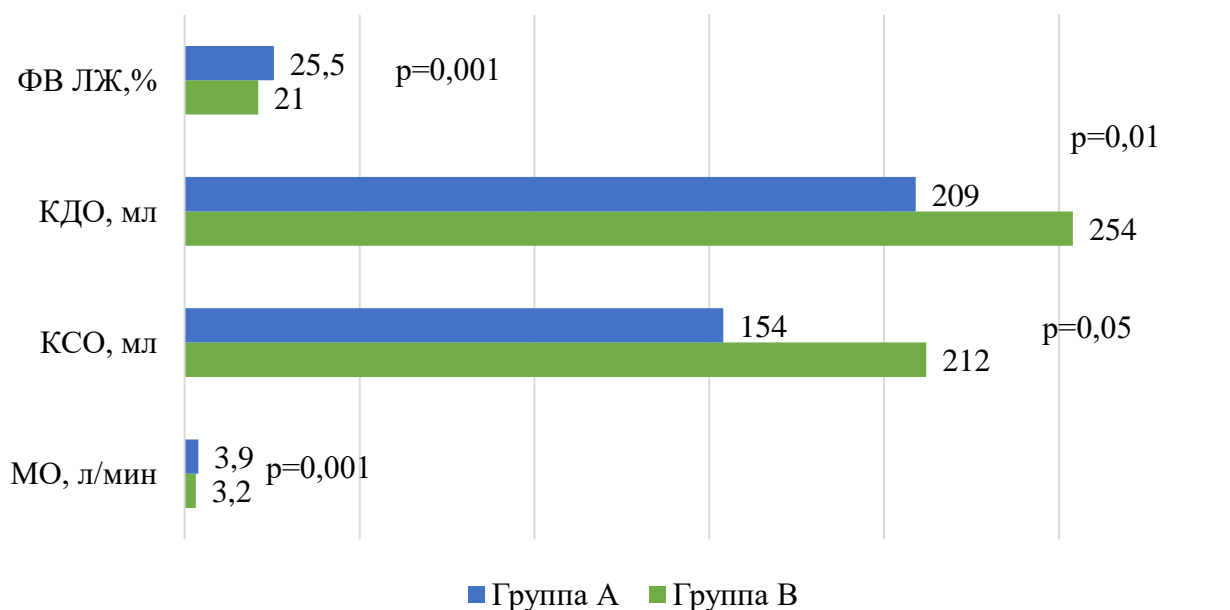


Рисунок 4. – Сопоставление показателей сократимости миокарда ЛЖ по данным С-ОЭКТ в группе А и В через 6 месяцев наблюдения.

МСС-терапия способна улучшать сократительную функцию миокарда, вызывать обратное ремоделирование миокарда ЛЖ, как по данным трансторакальной ЭхоКГ, так и по данным С-ОЭКТ миокарда в покое у пациентов с ХСНнФВ и ФП. У пациентов с МСС-устройством улучшается качество жизни, а также снижается ФК ХСН. По результатам С-ОЭКТ миокарда в покое, также отмечено улучшение параметров сократимости миокарда, уменьшение объемов левого желудочка.

#### **Перфузия и сократимость миокарда левого желудочка в зависимости от этиологии ХСН по данным С-ОЭКТ**

По этиологии ХСН пациенты в обеих группах распределились практически равнозначно, так в группе А пациентов с неишемической этиологией было 29, с ишемической 31. В группе В неишемическая этиология – 32 пациента, ишемическая – 28. У всех пациентов ИБС была подтверждена нарушением перфузии с показателями глубинный нарушений перфузии, который составлял 15 баллов и выше. У пациентов с неишемическом генезом ХСН SRS был ниже 15.

**Результаты С-ОЭКТ миокарда у пациентов с неишемической этиологией ХСН.** В группе А у пациентов с неишемической этиологией ХСН за 6 месяцев наблюдения отмечался статистически значимый прирост ФВ ЛЖ с 23[13;45] до 26[13;60] (p=0,009). Значительно уменьшились КДО с 232 [106;374] до 207 [73;392]

( $p=0,03$ ) и КСО с 179 [72;381] до 148.5 [29;316] ( $p=0,005$ ). Отмечается значимое уменьшение глубинных дефектов перфузии - SRS через 6 месяцев 6[5;9] по сравнению с исходным 8.0 [6;11] ( $p=0,01$ ). Площадь нарушения перфузии Extent значимо уменьшается с 12 [9;17] до 9 [6;16] ( $p=0,04$ ). Показатель, отражающий суммарное нарушение перфузии миокарда левого желудочка значимо уменьшается: TPD исходно 10 [8;14] и через 6 месяцев 7 [6;14] ( $p=0,02$ ).

В группе В по стандартным параметрам сократимости миокарда ЛЖ за время исследования наблюдалась тенденция к улучшению, однако, не достигшая статистической значимости. Параметры перфузии оставались без значимой динамики на протяжении 6 месяцев.

При сопоставлении результатов двух групп между собой через 6 месяцев наблюдения отмечается значимый прирост ФВ ЛЖ в группе А ( $p=0,001$ ). Уменьшение КДО ( $p=0,01$ ) и КСО ( $p=0,001$ ) в группе пациентов и имплантированными устройствами МСС-терапии, по сравнению с контрольной группой (Рисунок 5). У пациентов и с неишемической этиологией ХСН проведение МСС-терапии снижает нарушение перфузии миокарда ЛЖ, вследствие чего происходит улучшение его сократительной способности и запускаются процессы обратного ремоделирования миокарда, по сравнению только лишь с ОМТ. На Рисунке 6 приведены в сравнении параметры нарушения перфузии миокарда в группе А и В спустя 6 месяцев наблюдения.

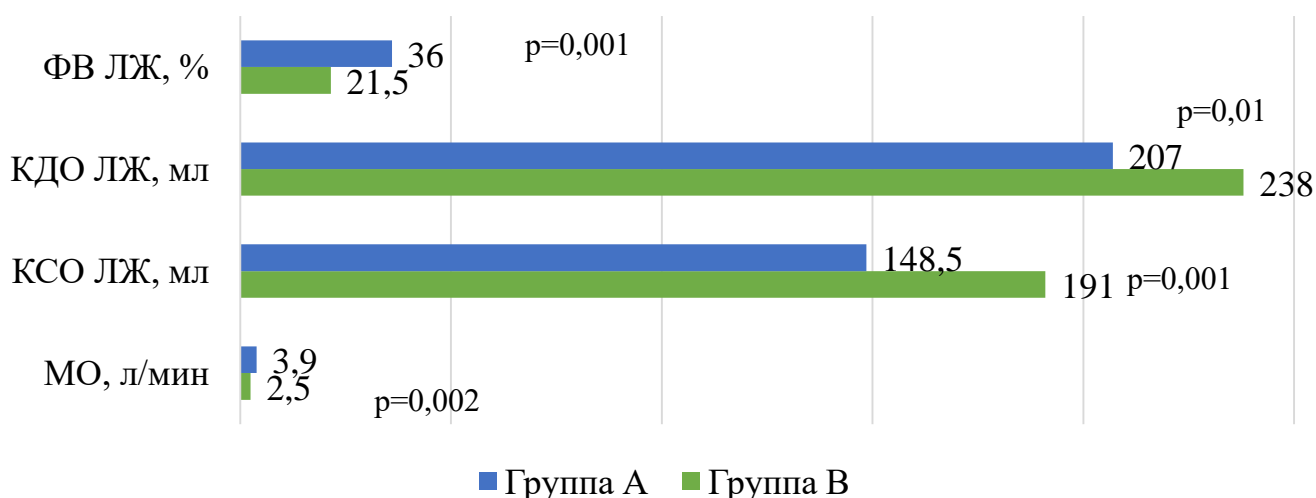


Рисунок 5. – Параметры сократимости миокарда С-ОЭКТ в группе А и группе В у пациентов с неишемической этиологией ХСН через 6 месяцев.

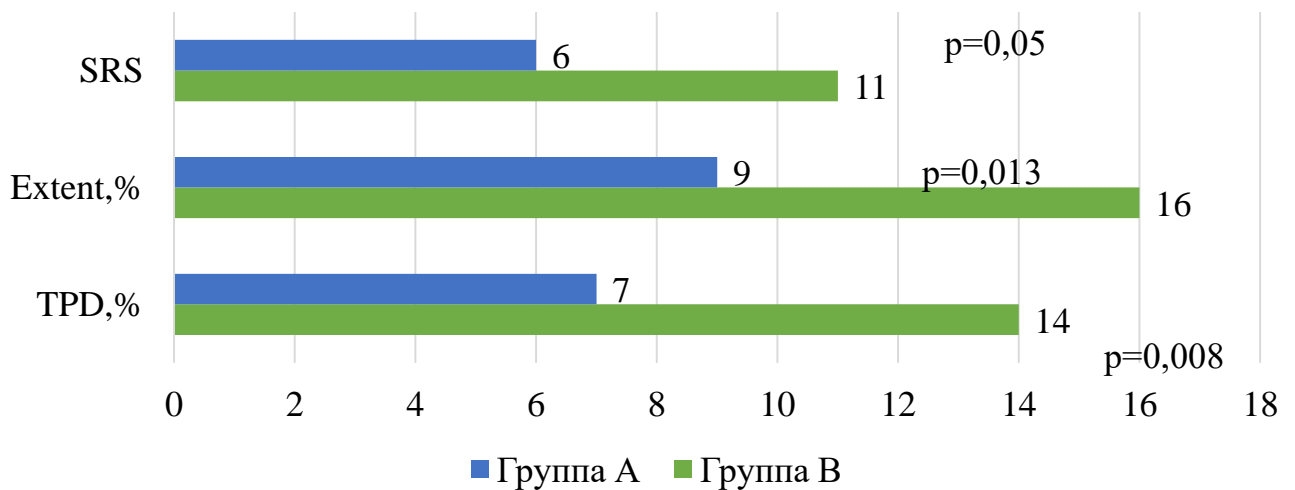


Рисунок 6. – Параметры перфузии миокарда С-ОЭКТ в группе А и группе В у пациентов с неишемической этиологией ХСН через 6 месяцев.

Также в данной группе пациентов была обнаружена слабая отрицательная корреляционная связь между SRS и ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ ( $r=-0,3$ ;  $p=0,05$ ) (Рисунок 7).

Отмечается слабая положительная корреляция между показателем глубинных нарушений перфузии и NT-pro-BNP ( $r=0,4$ ;  $p=0,02$ ) (Рисунок 8).

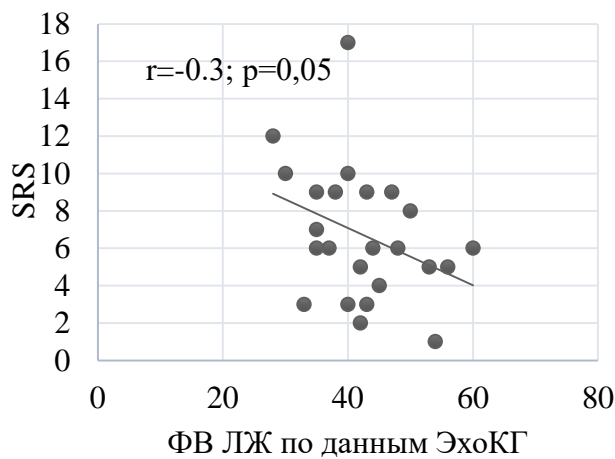


Рисунок 7. – Корреляционная связь глубинных нарушений перфузии и ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ через 6 месяцев.

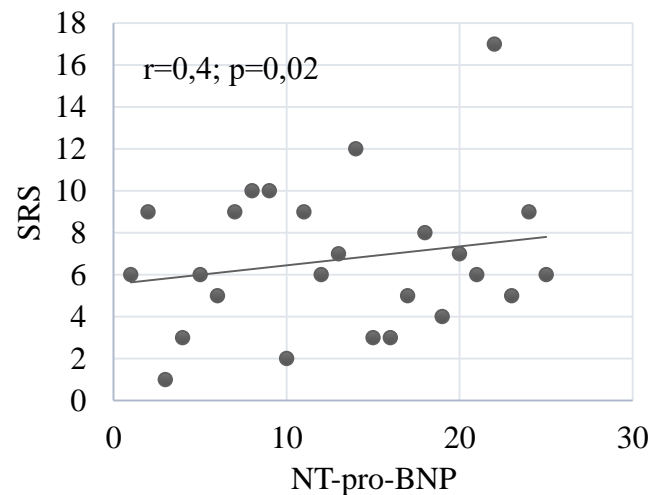


Рисунок 8. – Корреляционная связь глубинных нарушений перфузии и NT-pro-BNP через 6 месяцев.

Для неишемической ХСН характерно наличие дилатации полостей сердца, и как следствие, относительная коронарная недостаточность при неизменных или



малоизмененных коронарных артериях. При патологоанатомическом исследовании у таких пациентов обнаруживается патология микроциркуляторного русла, в частности дезорганизация и атрофия базальных мембран питающих сосудов, и гофрированная эндотелиальная выстилка с признаками пиноцитозной активности. Кроме того, отмечается высокая частота выявления микротромбов, престаза и стаза форменных элементов крови. При этом сигналы МСС приводят к повышению содержания внутриклеточного кальция, и как следствие, к увеличению силы сокращений кардиомиоцитов за счет фосфорилирования фосфоламбана-белка, отвечающего за активность саркоплазматической кальциевой АТФазы 2а типа (SERCA2a). На ранних стадиях работы МСС-терапии отмечается локальный эффект, затем происходит изменение экспрессии SERCA2a в других участках миокарда желудочков. Таким образом МСС-терапия оказывает положительный инотропный эффект без увеличения потребности миокарда в кислороде. Положительный инотропный эффект МСС-терапии, вероятно, является стимулом к запуску комплексных процессов обратного ремоделирования миокарда, в том числе и улучшение состояния эндотелия капилляров, и, следовательно, улучшения микроциркуляции и клеточной перфузии у пациентов с неишемической ХСН.

***Результаты С-ОЭКТ миокарда у пациентов с ишемической этиологией ХСН.*** Отмечается прирост ФВ ЛЖ от 21 [17.5; 26.0] до 25 [18; 25] ( $p=0,01$ ). Имеется тенденция к уменьшению КДО с 255 [221; 290] до 221 [209; 262] ( $p=0,09$ ) и КСО с 192 [171; 226] до 166 [155; 220] ( $p=0,08$ ). Параметры перфузии в группе пациентов с ишемической этиологией ХСН не претерпевали значимых изменений за время наблюдения, что вероятнее всего связано с наличием хронической коронарной патологии, а также необратимых повреждений миокарда (зоны постинфарктного кардиосклероза). У данных пациентов была изучена динамика объема гибернированного миокарда.

В результате оценки объема гибернированного миокарда на фоне МСС-терапии было получено его статистически значимое уменьшение через 6 месяцев после имплантации устройства для МСС-терапии на 27%. (Таблица 4).

Таблица 4. – Динамика объема гибернированного миокарда по данным С-ОЭКТ с ишемической этиологией в группе А.

Показатель	Исходно	6 месяцев	p*
Объем гибернированного миокарда, %	33 [12; 60]	24 [12;42]	0,04

\* параметры, приводимые в таблице, представлены в виде Ме- медиана, Lq;Uq – межквартильный размах. За минимальный уровень значимости принято  $p < 0,05$ .

В группе В у пациентов с ишемическим генезом ХСН основные параметры сократимости миокарда не претерпевали значимых изменений. У пациентов из группы В также был определён объем гибернированного миокарда. За 6 месяцев наблюдалось незначительное увеличение объема гибернированного миокарда на 5% от исходного ( $p=0,4$ ).

В группе пациентов с имплантированным МСС-устройством и ишемической этиологией ХСН отмечалось повышение ФВ ЛЖ по сравнению с группой ОМТ ( $p < 0,001$ ). Уменьшились КДО ( $p < 0,001$ ) и КСО ( $p < 0,001$ ) ЛЖ. МО также был выше в группе МСС-терапии ( $p < 0,001$ ). Объем гибернированного миокарда значительно уменьшился в группе А, в то время как в группе В значимых изменений этот показатель не претерпевал (Рисунок 9).

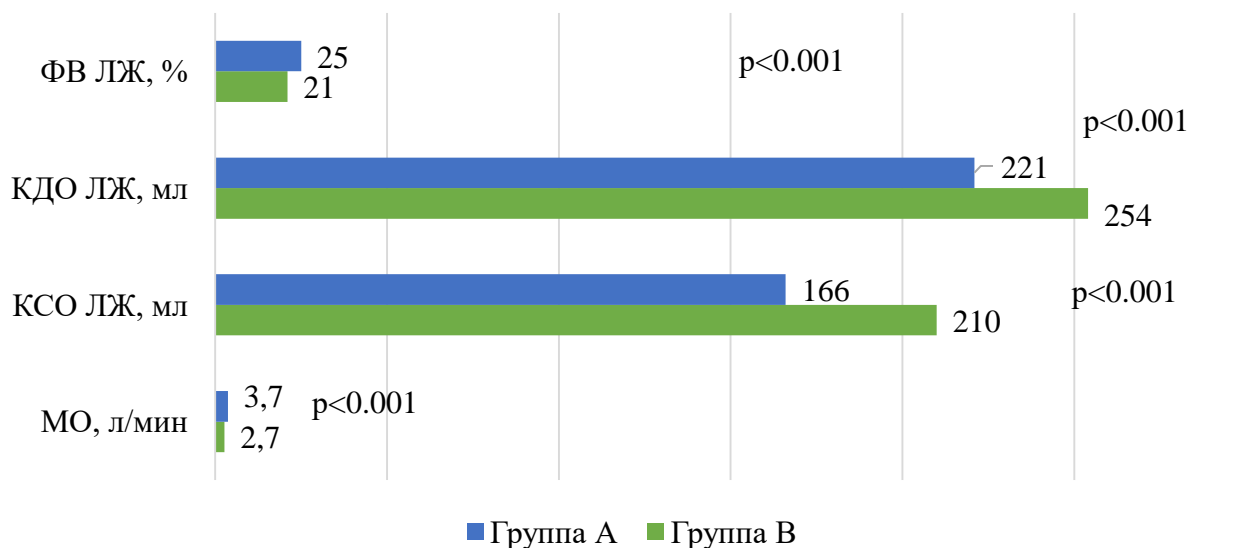


Рисунок 9. – Сопоставление параметров сократимости миокарда по данным С-ОЭКТ у пациентов с ишемической этиологией ХСН в группе А и группе В через 6 месяцев наблюдения.

У пациентов с имплантированными МСС-устройствами отмечается уменьшение объема гибернированного миокарда по сравнению с группой пациентов, находящихся только лишь на ОМТ (Рисунок 10).

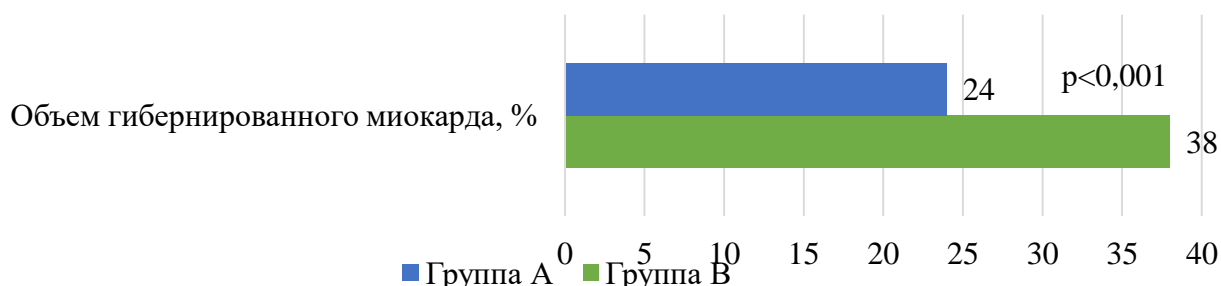


Рисунок 10. – Сравнение объема гибернированного миокарда у пациентов с ишемической этиологией ХСН в группе А и группе В через 6 месяцев наблюдения.

У пациентов с ишемической этиологией ХСН отмечается слабая отрицательная корреляционная связь между объемом гибернированного миокарда и ФВ ЛЖ по данным С-ОЭКТ в покое ( $r = -0,2$ ;  $p = 0,05$ ). Чем меньше объем гибернированного миокарда, тем выше ФВ ЛЖ (Рисунок 11).

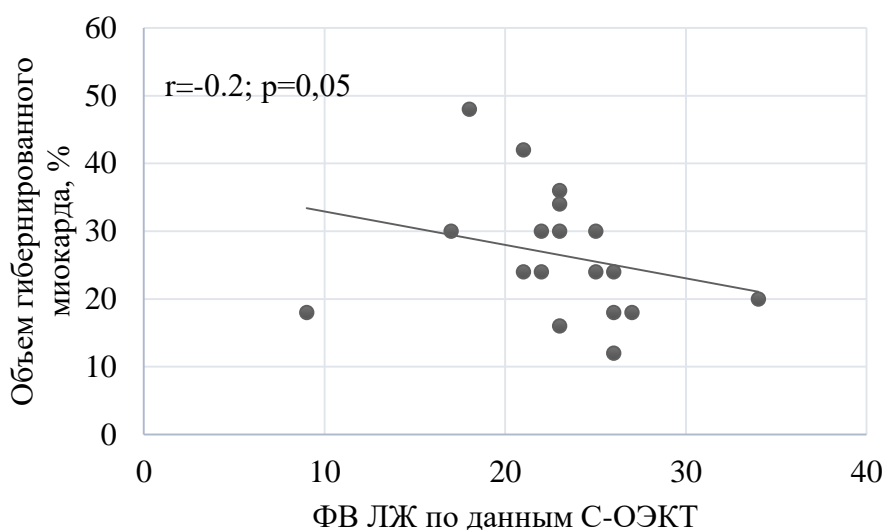
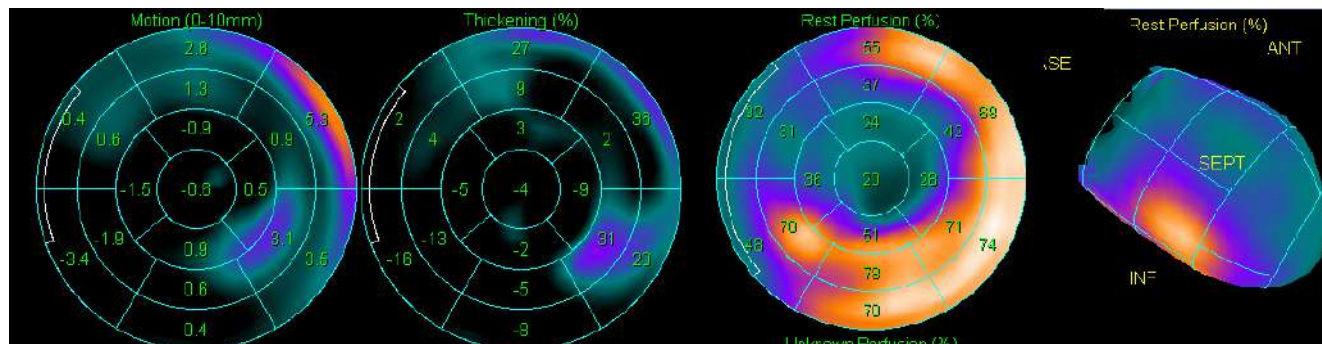


Рисунок 11. – Корреляционная связь между объемом гибернированного миокарда и ФВ ЛЖ данным С-ОЭКТ миокарда в покое через 6 месяцев.

Ниже приведен пример томосцинтиграмм пациента с ишемической болезнью сердца и ХСНнФВ. До имплантации МСС-устройства, по данным С-ОЭКТ миокарда в покое визуализируется крупноочаговый дефект перфузии (трансмуральный постинфарктный кардиосклероз) верхушки, верхушечных и средних сегментов передней, переднебоковой, передне-перегородочной стенок с распространением на

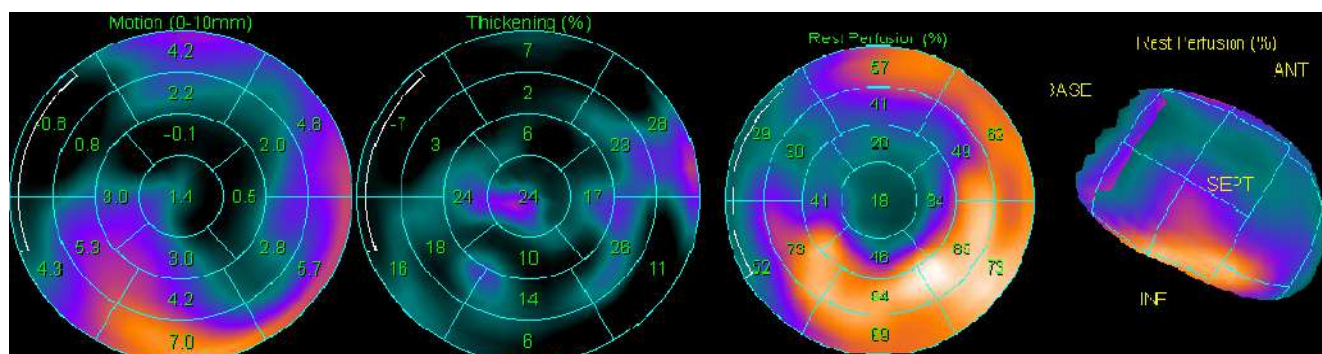
базальные сегменты передне-перегородочной, передней стенок, а также верхушечные сегменты нижней стенки ЛЖ, общей площадью порядка 48 % от площади ЛЖ. КДО 205 мл, КСО 188 мл, УО - 17 мл (при ЧСС 115 /мин), ФВ ЛЖ = 8 % (N>50%). Объем гибернированного миокарда составил 42% (Рисунок 12).



А Б В Г  
Рисунок 12. – Исходные данные перфузионной С-ОЭКТ миокарда пациента с ХСН ишемической этиологии до имплантации МСС-устройства.

А. Полярная карта систолического движения стенок ЛЖ. Б. Полярная карта систолического утолщения стенок ЛЖ. В. Полярная карта перфузии ЛЖ.

Через 6 месяцев наблюдения при проведении сцинтиграфии миокарда сохраняется крупноочаговый дефект перфузии (трансмуральный ПИКС) ранее указанной локализации. Отмечается уменьшение КДО 232 мл и КСО 178 мл, УО - 54 мл (при ЧСС 112 /мин), ФВ ЛЖ = 23 % (N>50%). Объем гибернированного уменьшился до 30% (Рисунок 13).



А Б В Г  
Рисунок 13. – Данные перфузионной С-ОЭКТ миокарда пациента с ХСН ишемической этиологии после имплантации МСС.  
А. Полярная карта систолического движения стенок ЛЖ. Б. Полярная карта систолического утолщения стенок ЛЖ. В. Полярная карта перфузии ЛЖ.

Метод С-ОЭКТ миокарда позволяет оценивать динамику объема гибернированного миокарда у пациентов с ХСН и ФВ. Гибернированный миокард

характеризуется пониженной чувствительностью миофибрилл к кальцию, что приводит к снижению сократительной способности в состоянии покоя. Этот барьер преодолим, если содержание внутриклеточного кальция увеличивается, поэтому гибернированный миокард сохраняет инотропный резерв. С помощью данного метода показано, что у пациентов с ХСН ишемической этиологии МСС-терапия способна улучшать параметры сократимости миокарда в перфузируемых зонах, уменьшая объем гибернированного миокарда.

**Позиционирование электродов для МСС-терапии в зависимости от данных С-ОЭКТ миокарда.** Эффективность МСС-терапии зависит от правильного позиционирования электродов. Наиболее предпочтительными для имплантации являются верхняя и средняя треть перегородки. При таком расположении электродов в целом в группе был достигнут удовлетворительный процент и амплитуда стимуляции. У пациентов как с ишемическим генезом ХСН, так и с неишемическим при позиционировании электродом в верхнюю и среднюю треть межжелудочковой перегородки отмечается наибольший прирост ФВ ЛЖ в среднем на 10% по данным С-ОЭКТ миокарда. У пациентов с ишемическим генезом ХСН наибольший прирост ФВ ЛЖ при такой позиции электрода отмечался при объеме гибернированного миокарда 20%. У пациентов с неишемической этиологией ХСН наилучший ответ от МСС-терапии отмечался при значении SRS 5-10 и вышеуказанной позиции электродов. При оценке томосцинтиграмм перед проведением оперативного вмешательства особое внимание уделялось перфузии перегородочной области, в частности оценивались: базальные сегменты, которые соответствовали верхней трети перегородки, средние – средняя треть и верхушечные-нижняя треть. При удовлетворительной перфузии базальных и средних сегментов была предпочтительная фиксация электродов именно в этих областях. Позиционирование в область верхушечных сегментов было наименее предпочтительно, однако, при неудовлетворительной перфузии других сегментов, электроды имплантировались в область верхушки.

В данной работе также проводилась оценка влияния положения электродов на изменение показателей перфузии и сократимости в динамике по данным С-ОЭКТ, так было установлено, что наиболее благоприятной областью для фиксации электрода является верхняя и средняя треть межжелудочковой перегородки.

## Выводы

1. Применение МСС-терапии у пациентов с ХСН и ФП, получавших ОМТ сопровождается улучшением клеточной перфузии (SRS от 8 [6;11] до 6 [5;9],  $p=0,01$ ) и повышением сократимости миокарда (ФВ ЛЖ от 21 [18; 30] до 25,5 [19; 38],  $p=0,001$ ) по данным С-ОЭКТ.

2. По данным С-ОЭКТ сократимость миокарда левого желудочка повышается при применении терапии МСС как у пациентов с неишемической (ФВ ЛЖ от 23 [13; 45] до 26 [13; 60],  $p=0,05$ ), так и с ишемической (ФВ ЛЖ от 21 [17,5; 26] до 25 [18; 25],  $p=0,04$ ) этиологией сердечной недостаточности.

3. У пациентов с ХСН и ФП неишемического генеза на фоне МСС-терапии повышение сократительной способности миокарда происходит за счет статистически значимого улучшения перфузии миокарда (SRS от 8 [6;11] до 6 [5;9],  $p=0,01$ ). У пациентов с ХСН и ФП ишемического генеза МСС-терапия уменьшает объем гибернированного миокарда (объем гибернированного миокарда от 33 [12; 60]% до 24 [12; 42]%,  $p=0,04$ ) способствуя улучшению сократимости.

4. Проведение С-ОЭКТ миокарда перед имплантацией модулятора сердечной сократимости позволяет увеличить точность позиционирования электродов прибора, что приводит к повышению эффективности стимуляции.

5. Снижение нарушений перфузии и объема гибернированного миокарда на фоне проведения терапии МСС у пациентов с ХСН и ФП по данным С-ОЭКТ коррелирует с клиническим улучшением течения сердечной недостаточности и снижением уровня NT-proBNP.

## Практические рекомендации

1. С-ОЭКТ у пациентов с ХСН и ФП рекомендуется в качестве метода дифференциальной диагностики этиологии сердечной недостаточности и оценки эффективности применения МСС-терапии.

2. Показатели С-ОЭКТ: SRS- индекс, Extent- показатель, и TPD- интегральный показатель позволяют оценить динамику нарушений перфузии миокарда на фоне МСС-терапии при неишемической этиологии ХСН.

3. Измерение объема гибернированного миокарда по данным С-ОЭКТ может быть рекомендовано для определения эффективности МСС-терапии у пациентов с ишемическим генезом ХСН.

4. В рамках подготовки пациента к имплантации модулятора сердечной сократимости рекомендуется проведение исследования С-ОЭКТ с целью определения областей миокарда для более точного позиционирования электродов прибора и повышения эффективности терапии.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Ускач Т.М. Пациент с кардиомиопатией смешанного генеза и имплантированным модулятором сердечной сократимости. 4-летнее клиническое наблюдение. / Т.М. Ускач, А.А. Сафиуллина, Ю.Ш. Шарапова, **В.А. Аманатова**, А.А. Петрухина, М.И. Макеев, С.Н. Терещенко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – №5. – С. 83-91.
2. Ускач Т.М. Имплантация модулятора сердечной сократимости при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, результаты 6-месячного наблюдения ста пациентов /Т.М. Ускач, О.В. Сапельников, А.А. Сафиуллина, И.Р. Гришин, **В.А. Аманатова**, Р.С. Акчурин, С.Н. Терещенко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – №1. – С. 30-37.
3. **Аманатова В.А.** Возможности оценки динамики перфузии и сократимости миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после имплантации модулятора сердечной сократимости методом перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии / В.А. Аманатова, А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко, С.Н. Терещенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – №2. – С. 263-269.
4. **Аманатова В. А.** Динамика клеточной перфузии миокарда левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / В.А. Аманатова, А.А. Сафиуллина, Т.М. Ускач, А.А. Аншелес, С.Н. Терещенко, В.Б. Сергиенко // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №7. – С. 16-23.
5. **Аманатова В.А.** Динамика объема гибернированного миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне модуляции сердечной сократимости / В.А. Аманатова, Т.М. Ускач, А.А. Сафиуллина, А.А. Аншелес, С.Н. Терещенко, В.Б. Сергиенко // Кардиологический вестник. – 2021. – №3. – С. 45-52.
6. **Аманатова В.А.** Динамика клеточной перфузии миокарда левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. / **В.А. Аманатова**, Т.М. Ускач, А.А. Сафиуллина, А.А. Аншелес, С.Н. Терещенко, В.Б. Сергиенко// Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2021» и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Кардиологический вестник. – 2021 - №12-2 – С. 107.

7. Ускач Т.М. Модуляция сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий / Т.М. Ускач, А.А. Сафиуллина, О.В. Сапельников, **В.А. Аманатова**, О.А. Николаева, И.Р. Гришин, Б.М. Назаров, С.Н. Терещенко // Терапевтический архив. – 2020. – №9. – С. 8-14.
8. **Аманатова В.А.** Модуляция сердечной сократимости у пациентов с сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. / **В.А. Аманатова**, Т.М. Ускач, А.А. Сафиуллина, О.В. Сапельников // Кардиологический вестник. Специальный выпуск - 2020 г. - № 5. - С. 62.
9. Ansheles A.A. Gated myocardial spect results in patients with chronic heart failure before and after cardiac contractility modulator implantation. / A.A. Ansheles, **V.A. Amanatova**, Т.М. Uskach, S.N. Tereshchenko, V.B. Sergienko // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.- 2020. - № S1.- P. S147.
10. Nikolaeva O.A. Cardiac contractility modulation in patients with ischemic and non-ischemic heart failure and atrial fibrillation. / O.A. Nikolaeva, Т.М. Uskach, O.V. Sapelnikov, D.F. Ardu, D.I. Cherkashin, I.R. Grishin, A.A. Safiullina, **V.A. Amanatova**, R.S. Akchurin // Annual Congress of the European Heart Rhythm Association, Lisbon, Portugal, 17-19 March 2019.

#### Список сокращений и условных обозначений:

<p>АД – артериальное давление</p> <p>КДО – конечно-диастолический объем</p> <p>КДР – конечно-диастолический размер</p> <p>КСО – конечно-систолический объем</p> <p>КСР – конечно-систолический размер</p> <p>ЛЖ – левый желудочек</p> <p>МО – минутный объем</p> <p>МСС – модуляция сердечной сократимости</p> <p>NT-pro-BNP –N-терминальный фрагмент натрийуретического мозгового пептида</p> <p>ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия</p> <p>РФП – радиофармпрепараты</p> <p>СДЛА – систолическое давление в легочной артерии</p> <p>С-ОЭКТ – ОЭКТ с ЭКГ-синхронизацией</p>	<p>Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы</p> <p>ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка</p> <p>ФК – функциональный класс</p> <p>ФП – фибрилляция предсердий</p> <p>ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ</p> <p>ХСН – хроническая сердечная недостаточность</p> <p>ХСНнФВ - хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка</p> <p>ЧСС – частота сердечных сокращений</p> <p><sup>99m</sup>Tc-МИБИ – метокси-изобутил-изонитрил, sestamibi</p> <p>МР – митральная регургитация</p> <p>ЭхоКГ – эхокардиография</p> <p>ЭКГ – электрокардиография</p>
---	--