

РАДИОИЗОТОПНЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Ю.Б. Лишманов^{1,2}, Д.В. Рыжкова^{3,4}, К.В. Завадовский^{1,2}, М.О. Гуля^{1,2}, Д.И. Лебедев¹

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН, Томск, Россия

² ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
Томск, Россия

³ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лишманов Юрий Борисович — доктор медицинских наук, профессор, член-кор. РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН (ФГБУ «НИИ кардиологии»); *Рыжкова Дарья Викторовна* — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ ядерной кардиологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); *Завадовский Константин Валерьевич* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изотопных методов исследования ФГБУ «НИИ кардиологии»; *Гуля Марина Олеговна* — врач-рентгенолог лаборатории радионуклидных методов исследования ФГБУ «НИИ кардиологии».

Контактная информация: ФГБУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН, Киевская ул., д. 111 а, 634012, Томск, Россия. E-mail: zamdir@cardio-tomsk.ru (Лишманов Ю.Б.).

Резюме

Цель исследования — с помощью методов изотопной диагностики определить новые предикторы эффективности кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ). **Материал и методы.** Обследовано 75 пациентов с ДКМП и хронической сердечной недостаточностью. До КРТ всем пациентам выполнена перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ; для оценки метаболизма сердечной мышцы 63 пациентам произведена сцинтиграфия миокарда с ¹²³I-ФМПДК и 12 пациентам — ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ. До и через 6 месяцев после КРТ выполнялась ЭхоКГ для оценки внутрисердечной гемодинамики, 12 пациентам повторно произведена ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ. **Результаты.** На основании динамики КСО ЛЖ через 6 месяцев после КРТ (уменьшение КСО $\geq 15\%$) пациенты были разделены на «респондеров» ($n = 39$) и «нереспондеров» ($n = 24$). По данным ROC-анализа, наибольшей прогностической значимостью обладают размер дефекта метаболизма миокарда, коэффициент дифференциального накопления «межжелудочковая перегородка/боковая стенка» и расчетное значение динамики КСО ЛЖ (пороговые значения — 7,35 %, 0,67 и 34,02 соответственно; чувствительность — 77,8 %, 100 % и 87,5 % соответственно; специфичность — 66,7 %, 80 % и 100 % соответственно). **Заключение.** Результаты гамма-сцинтиграфии и ПЭТ сердца могут быть использованы для прогнозирования эффективности КРТ.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, сцинтиграфия миокарда, позитронная эмиссионная томография сердца, кардиоресинхронизирующая терапия.

NUCLEAR IMAGING TECHNIQUES IN THE PREDICTION OF EFFICIENCY OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

Yu.B. Lishmanov^{1,2}, D.V. Ryzhkova^{3,4}, K.V. Zavadovsky^{1,2}, M.O. Gulya^{1,2}, D.I. Lebedev¹

¹ Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³ Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technology, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Research Institute for Cardiology, 111a Kievskaya str., Tomsk, Russia, 634012. E-mail: zamdir@cardio-tomsk.ru (Yury B. Lishmanov — MD, Professor, A.M. of Russian Academy of Medical Sciences, Deputy Director for Science of Research Institute for Cardiology).

Abstract

Objective. To determine new predictors of an efficiency of cardiac resynchronization therapy (CRT) using nuclear imaging techniques. **Design and methods.** 75 patients with dilated cardiomyopathy and chronic heart failure were included in the study. Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc-MIBI was performed in all patients before CRT. For assessment of myocardial metabolism 63 patients were referred to cardiac scintigraphy with ¹²³I-BMIPP before CRT and 12 patients underwent positron emission tomography with ¹⁸F-FDG twice (before and 6 months after CRT). Echocardiography was carried out before and 6 months after CRT for estimate left ventricular (LV) function. **Results.** Based on the reduction of end systolic LV volume $\geq 15\%$ 6 months after CRT all patients were divided into two groups: responders (n = 39) and nonresponders (n = 24). ROC curve analysis showed the highest predictive values for the following parameters: the size of metabolic defect (sensitivity — 77,8 %, specificity — 66,7 %, the optimal cut off value — 7,35 %), the calculated value of the end systolic LV volume (sensitivity — 87,5 %, specificity — 100 %, the optimal cut off value — 34,02), and the septal-to-lateral ratio according to the ¹⁸F-FDG-PET results (sensitivity — 100 %, specificity — 80 %, the optimal cut off value — 0,67). **Conclusion.** The data of cardiac scintigraphy and positron emission tomography are useful to predict an efficiency of cardiac resynchronization therapy.

Key words: dilated cardiomyopathy, myocardial scintigraphy, cardiac positron emission tomography, cardiac resynchronization therapy.

Статья поступила в редакцию 10.06.14 и принята к печати 05.08.14.

Введение

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является заболеванием, при котором развивается тяжелое и резистентное к терапии нарушение сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) [1]. Современной методикой лечения данной патологии является кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ), основанная на предсердно-бивентрикулярной стимуляции миокарда [2]. Основными эффектами КРТ считаются: улучшение клинического состояния пациента на фоне нормализации фазовой структуры сердечного цикла и связанное с этим обратное ремоделирование камер сердца [3–5]. Однако примерно у 30 % лиц от общего числа пролеченных пациентов данная процедура не приводит к желаемому результату [2]. В связи с этим, поиск новых, в том числе скинтиграфических, предикторов успешности КРТ можно рассматривать как актуальную

задачу современной кардиологии и лучевой диагностики. Существуют данные, демонстрирующие, что обратное ремоделирование миокарда ЛЖ на фоне лечения во многом определяется наличием и количеством жизнеспособных кардиомиоцитов, а также состоянием миокардиальной перфузии [6]. В литературе представлен большой материал, касающийся возможностей радионуклидных методов визуализации с различными радиофармацевтическими препаратами в изучении перфузии и метаболизма миокарда при дилатационной кардиомиопатии [7–9]. В то же время исследований, посвященных комплексному использованию меченых жирных кислот, ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (¹⁸F-ФДГ), а также изонитрильных соединений, меченных ^{99m}Tc, для исследования метаболизма и перфузии миокарда в процессе прогнозирования эффективности КРТ у пациентов с ДКМП, в литературе не представлено.

Цель

С помощью методов изотопной диагностики определить новые предикторы эффективности кардиоресинхронизирующей терапии.

Материал и методы

В исследование включены пациенты с ДКМП ($n = 75$), которым в отделениях хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (рук. — член-корр. РАН, профессор С.В. Попов) ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН г. Томска ($n = 63$) и в отделении рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС (рук. — профессор Д.С. Лебедев) ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» г. Санкт-Петербурга ($n = 12$) были имплантированы аппараты для кардиоресинхронизирующей терапии.

Клиническая характеристика пациентов представлена в Табл. 1. Критерии включения пациентов в исследование: 1) Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA на фоне неэффективной медикаментозной терапии, проводимой

в течение трех месяцев; 2) фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 35\%$; 3) ширина комплекса QRS > 120 мс. Критерии исключения: 1) возраст моложе 18 лет; 2) I–II ФК либо отсутствие сердечной недостаточности (по NYHA); 3) внесердечные заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года; 4) гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий.

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании комплекса клиничко-лабораторных и инструментальных исследований, включавшего в себя оценку клинического статуса, стандартные лабораторные анализы, тест 6-минутной ходьбы, 12-канальную ЭКГ, эхокардиографию в сочетании с тканевой доплерографией для определения механической диссинхронии. Клиническое и лабораторно-инструментальное обследование пациентов выполняли до и через 6 месяцев после КРТ.

Критерием положительного ответа на КРТ (группа «респондеров») считали снижение конечного систолического объема ЛЖ на 15 % и более через 6 мес. после установки ресинхронизирующего устройства. Пациентов, у которых данный показатель не изменялся, увеличивался или уменьшался

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Критерий	Значение					
	Оценка метаболизма с помощью ^{123}I -ФМПДК			Оценка метаболизма с помощью ^{18}F -ФДГ		
	респондеры	нереспондеры	p	респондеры	нереспондеры	p
Количество пациентов (n)	39	24		7	5	
Возраст (лет)	$52 \pm 11,2$	$50 \pm 13,1$	н.д.	$50,8 \pm 9,1$	$52,6 \pm 7,3$	н.д.
Мужчины (%)	66	63	н.д.	71,4	80	н.д.
Продолжительность QRS (мс)	$157,2 \pm 22,8$	$153,2 \pm 13,6$	н.д.	$165 \pm 26,6$	$158 \pm 30,25$	н.д.
Тест 6-минутной ходьбы (м)	296 ± 84	332 ± 63	н.д.	н.о.	н.о.	н.д.
ФВ ЛЖ (%)	$21,6 \pm 11,3$	$26,3 \pm 6,1$	н.д.	$29 \pm 4,1$	$23,8 \pm 8,5$	н.д.
КДО (мл)	$235,83 \pm 36,91$	$267,8 \pm 113,07$	н.д.	$386 \pm 162,5$	$274,8 \pm 51,3$	н.д.
КСО (мл)	$117,07 \pm 35,00$	$197,67 \pm 60,91$	н.д.	257 ± 128	$191,8 \pm 26,9$	н.д.
Степень митральной недостаточности	$1,75 \pm 0,4$	$1,72 \pm 0,3$	н.д.	$1,55 \pm 0,6$	$1,42 \pm 0,5$	н.д.
СДПЖ (мм рт.ст.)	$43,1 \pm 13,9$	$37 \pm 13,2$	н.д.	н.о.	н.о.	н.д.
Медикаментозное лечение (%)						
ингибиторы						
АПФ/ангиотензина	95	94	н.д.	100	100	н.д.
β -блокаторы	90	92	н.д.	4/7	3/5	н.д.
диуретики	100	97	н.д.	6/7	5/5	н.д.
антагонисты						
альдостерона (%)	74	78	н.д.	5/7	4/5	н.д.

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; УО — ударный объем; СДПЖ — систолическое давление правого желудочка; p — уровень статистической значимости по критерию Mann-Whitney; н.д. — различие значений недостоверно; н.о. — показатель не определялся.

менее чем на 15 %, относили к группе «нереспондеров».

На дооперационном этапе у всех пациентов методами радионуклидной диагностики были изучены метаболизм и перфузия миокарда. Перфузионная однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ) выполнялась в состоянии покоя через 2 часа после внутривенной инъекции 740–925 МБк РФП. Сцинтиграфические исследования выполнялись на гамма-камерах «Forte» (Philips Medical Systems, Нидерланды) в лаборатории радионуклидных методов исследования ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН и «E.cam Signature» (Siemens Medical Solutions, Германия) в отделении изотопной диагностики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России по стандартизированной методике [10]. Полученная информация анализировалась с помощью специализированных программ AutoQuant для JetStream® Workspace Release 3.0 (Philips Medical Systems, Нидерланды) или Cedars Cardiac Quantification для E.soft 3.5 Syngo (Siemens Medical Solutions, Германия). Оценку включения РФП в миокард левого желудочка проводили с использованием 17-сегментарной модели ЛЖ.

Радиоизотопная оценка метаболизма миокарда с помощью ^{18}F -ФДГ и ^{123}I -ФМПДК проводилась через 3–4 дня после исследования перфузии. Гамма-сцинтиграфия сердца с ^{123}I -ФМПДК выполнялась не ранее 3 часов после легкого завтрака. Предварительно в течение 2–3 дней осуществлялась блокада щитовидной железы стабильным йодом. Запись метаболической ОФЭКТ осуществляли через 15 минут (раннее исследование) и через 4 часа (отсроченное исследование) после инъекции 111–370 МБк ^{123}I -ФМПДК.

Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ выполнялась на ПЭТ-системе «Ecat HR plus» (Siemens Medical Solutions, Германия) в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» (директор — акад. РАН А.М. Гранов). Подготовка к исследованию осуществлялась по методике эугликемического-гиперинсулинемического клемпа [11]. Через 1 час от начала инфузии глюкозы и инсулина выполнялось внутривенное введение ^{18}F -ФДГ (180–300 МБк). Эмиссионное ПЭТ-сканирование начинали через 30–40 минут после инъекции РФП, длительность составляла 20 мин.

Согласно рекомендациям Европейского общества ядерной медицины [10], нарушения аккумуляции радионуклидных индикаторов в миокарде вы-

ражались интегральным показателем, называемым «дефект перфузии» или «дефект метаболизма», который позволяет одновременно оценить как площадь области сниженного накопления РФП, так и интенсивность его включения в каждом из 17 сегментов полярной карты миокарда левого желудочка.

При оценке результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ рассчитывался коэффициент дифференциального накопления (КДН) «межжелудочковая перегородка/боковая стенка» (МЖП/БС), для чего в программе «ROI Tools» на горизонтальных срезах левого желудочка вручную наносились зоны интереса на область миокарда боковой стенки и межжелудочковой перегородки (МЖП), а затем рассчитывалось соотношение накопления РФП в этих зонах интереса.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 12.1.14.0. Данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения (по критерию Колмогорова-Смирнова); достоверность межгрупповых различий оценивалась с использованием критериев Wilcoxon и Mann-Whitney, взаимосвязь признаков — по критерию Spearman. Категоризированные переменные сравнивали с использованием точного критерия Фишера. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми величинами в независимых выборках и сравнения диагностической эффективности исследуемых в работе методик проводился ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Показатель информативности диагностического теста получали путем определения площади под ROC-кривой (AUC). Статистические различия ROC-кривых от линии $AUC = 0,5$ считали значимыми при $p < 0,05$. Оптимальным пороговым значением считался порог решений, при котором количество ложноотрицательных и ложноположительных результатов оказывалось минимальным.

Результаты

Результаты ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ и ^{123}I -ФМПДК, полученные в лаборатории радионуклидных методов исследования ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, представлены в Табл. 2, из которой следует, что средние размеры дефектов перфузии (ДП) и метаболизма (ДМ) не превышали 10 % от максимально возможного значения каждого из указанных показателей. При этом нарушения перфузии и метаболизма носили выражено неравномерный

Таблица 2

ПОКАТЕЛИ ПЕРФУЗИИ И МЕТАБОЛИЗМА МИОКАРДА ЛЖ У ПАЦИЕНТОВ С ДКМП

Сцинтиграфический показатель	Среднее значение по выборке (n = 63)	Респондеры (n = 39)	Нереспондеры (n = 24)	p (респондеры-нереспондеры)
ДП, %	10,15 ± 5,04	9,22 ± 5,06	12,5 ± 4,22	0,002655
ДМ ранний, %	9,80 ± 5,46	9,21 ± 5,42	11,27 ± 5,39	0,048230
ДМ отсроченный, %	8,47 ± 6,25	8,63 ± 6,54	8,08 ± 5,60	0,940803

Примечание: ДП — дефект перфузии, ДМ — дефект метаболизма, ПМН — перфузионно-метаболическое несоответствие, p — (респондеры/нереспондеры) уровень статистической значимости по критерию Mann-Whitney.

«мозаичный» характер. Важно отметить, что снижение накопления индикаторов в каждом из сегментов миокарда с нарушенной перфузией и метаболизмом соответствовало не более чем 2 баллам, то есть было не ниже 45 % от максимального накопления РФП в миокарде.

В процессе корреляционного анализа нами была выявлена достоверная зависимость ($r = 0,37$; $p < 0,05$) между исходным дефектом метаболизма на ранних сканах и изменением величины КСО ЛЖ после имплантации кардиоресинхронизирующего устройства. Кроме того, выявлена достоверная корреляция ($r = -0,25$; $p < 0,05$) ФВЛЖ, измеренной после КРТ, с дооперационной величиной интегрального показателя дефекта метаболизма на отсроченных сканах.

Группы респондеров и нереспондеров достоверно различались по исходным характеристикам дефектов перфузии и метаболизма ^{123}I -ФМПДК на ранних сканах (Табл. 2). Пример дооперационных сцинтиграмм пациентов, ответивших и не ответивших на КРТ, представлен на Рис. 1 и 2.

При исследовании метаболизма миокарда с ^{18}F -ФДГ у всех пациентов обнаружен различной степени тяжести дефект метаболизма в области

межжелудочковой перегородки. При сопоставлении с данными перфузионной сцинтиграфии во всех 12 случаях миокард МЖП был признан жизнеспособным, поскольку ни у одного пациента не было выявлено значимого нарушения перфузии в этой области. Установленный при ПЭТ исследовании сердца на дооперационном этапе КДН МЖП/БС, был существенно ниже в группе респондеров по сравнению с нереспондерами (Табл. 3). Также у пациентов, ответивших на КРТ, отмечено достоверное увеличение данного показателя через полгода после установки кардиоресинхронизирующего устройства, тогда как у нереспондеров существенных различий между величинами КДН МЖП/БС до и через 6 месяцев после интервенционного вмешательства не обнаружено (Табл. 3).

Нами обнаружена достоверная обратная корреляционная зависимость ($r = -0,68$; $p = 0,021$) между степенью увеличения ФВЛЖ после КРТ и КДН МЖП/БС.

На Рис. 3 представлен пример результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ до и после имплантации ресинхронизирующего устройства у пациентов с положительным эффектом на проводимое лечение и отсутствием ответа на КРТ.

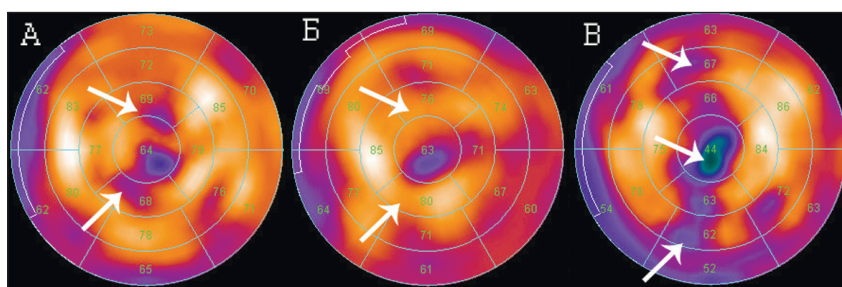
Таблица 3

ДИНАМИКА ЗНАЧЕНИЙ КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО НАКОПЛЕНИЯ
«МЕЖЖЕЛУДОЧКОВАЯ ПЕРЕГОРОДКА/БОКОВАЯ СТЕНКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА»
ПО ДАННЫМ ПЭТ С ^{18}F -ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ

КДН МЖП/БС	Респондеры	Нереспондеры	Степень достоверности результатов (P)
Исходные значения	0,58 ± 0,089	0,83 ± 0,2	0,002
Через 6 месяцев после КРТ	0,86 ± 0,09	0,88 ± 0,005	0,166
Степень достоверности результатов (P)	0,003	0,683	

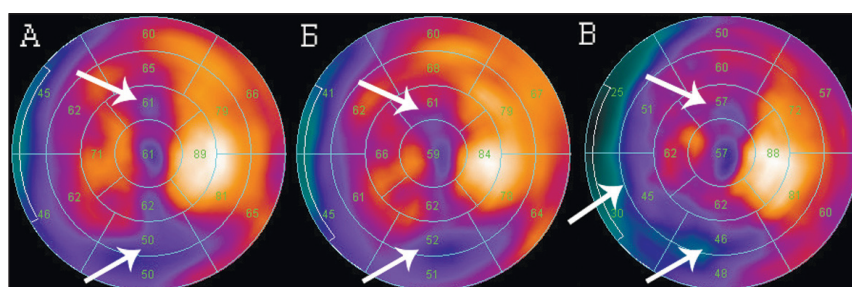
Примечание: КДН МЖП/БС — коэффициент дифференциального накопления «межжелудочковая перегородка / боковая стенка левого желудочка»; КРТ — кардиоресинхронизирующая терапия.

Рисунок 1. Результаты ОФЭКТ миокарда с ^{123}I -ФМПДК (А, Б) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ (В) пациента с ДКМП, ответившего на КРТ (А)



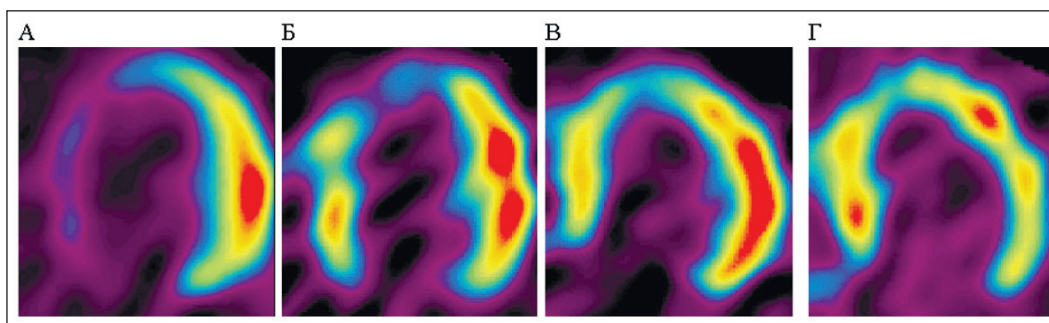
Примечание: (А) При раннем исследовании имеет место выраженная неравномерность распределения РФП с наличием малой по площади зоны гипометаболизма в области верхушки и апикальных отделов передней и задней стенок ЛЖ (стрелки). (Б) На отсроченном скане по отношению к раннему отмечается повышенное накопление метаболического агента в миокарде ЛЖ (стрелки). (В) На скинтиграмме миокарда с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ отмечено низкое (накопление перфузионного РФП в области верхушки, задней и передней стенок (стрелки) ЛЖ (дефект перфузии $\leq 10\%$)).

Рисунок 2. Полярные карты, демонстрирующие результаты ОФЭКТ миокарда с ^{123}I -ФМПДК (А, Б) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ (В) пациента-«нереспондера»



Примечание: Как на раннем (А), так и на отсроченном (Б) сканах отмечается дефект метаболизма ($\sim 9\%$) в области задней и передней стенок ЛЖ (стрелки). По данным перфузионного исследования (В) имеет место сниженная аккумуляция $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в области верхушки, задней, перегородочной и передней стенок (стрелки) ЛЖ (общий дефект перфузии $\sim 14\%$).

Рисунок 3. На рисунке представлены результаты ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (горизонтальные срезы левого желудочка) двоих пациентов до (А и В) и через полгода после имплантации ресинхронизирующего устройства (Б и Г)



Примечание: В случае положительного ответа на КРТ у пациента на дооперационном этапе (А) определяется дефект метаболизма в межжелудочковой перегородке (КДН «МЖП/БС» = 0,5). Через 6 месяцев от начала КРТ отмечается увеличение захвата ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (Б) в межжелудочковой перегородке (КДН «МЖП/БС» = 0,83). При отсутствии положительного ответа на КРТ на исходной томоскintiграмме сердца (Б) и через 6 месяцев от начала лечения (Г) разница в накоплении ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в межжелудочковой перегородке по сравнению с боковой стенкой ЛЖ не определяется (КДН «МЖП/БС» до лечения = 0,9 и КДН «МЖП/БС» через 6 мес. от начала КРТ = 0,92).

Для определения показателей перфузионной и метаболической сцинтиграфии, а также ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, при которых чувствительность и специфичность указанных методик в прогнозировании эффективности КРТ оказываются максимальными, нами был выполнен ROC-анализ.

При пороговом значении дефекта перфузии равном 4,41 %, чувствительность и специфичность использованного нами метода в прогнозе результатов КРТ составили, соответственно, 100 % и 23,4 %. При этом площадь под ROC-кривой оказалась 0,612 (что статистически недостоверно превышает $\text{AUC} = 0,5$; $p = 0,059$). Этот факт не позволяет считать показатель размер дефекта перфузии прогностически значимым (Рис. 4). Значение интегрального показателя дефекта метаболизма на ранних сканах, равное 7,35 %, позволяет прогнозировать эффективность КРТ с чувствительностью и специфичностью 77,8 % и 66,7 %, соответственно. При этом площадь под ROC-кривой составила 0,722, что статистически достоверно превышает $\text{AUC} = 0,5$; $p = 0,0001$ (Рис. 4).

В целях повышения диагностической эффективности перфузионно-метаболической сцинтиграфии в выявлении потенциальных респондеров и нереспондеров КРТ нами был выполнен множественный регрессионный анализ. Ниже представлено выведенное нами уравнение зависимости послеоперационной динамики КСО ЛЖ от исходных показателей ударного объема и дефекта метаболизма на ранних изображениях:

$$\Delta\text{КСО}' = -59,14 + 0,3 \times \text{УО} + 1,44 \times \text{ДМр}$$

Сила корреляции полученного расчетного $\Delta\text{КСО}'$ с истинными показателями $\Delta\text{КСО}$ составила $r = 0,74$, $p < 0,0001$.

При использовании полученного нами расчетного $\Delta\text{КСО}$ в прогнозировании ответа на КРТ площадь

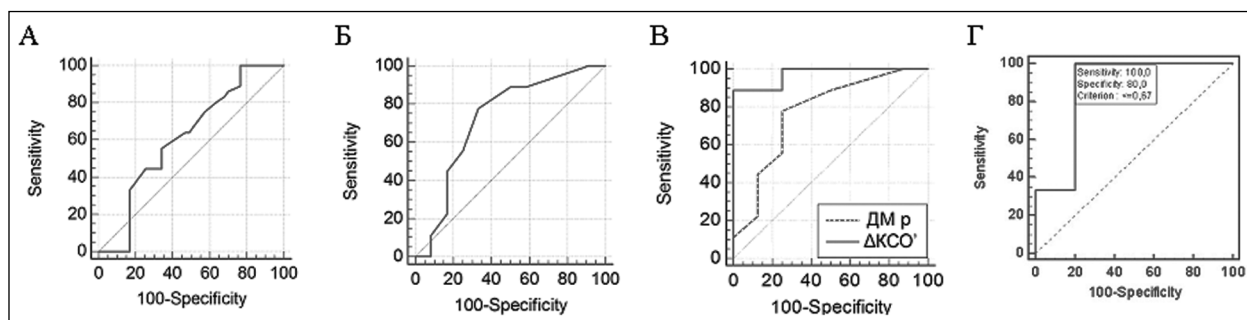
под ROC-кривой составила 0,972 (статистически достоверно превышает $\text{AUC} = 0,5$, $p < 0,0001$), что следует рассматривать как показатель наивысшей информативности данного диагностического подхода. Значение $\Delta\text{КСО}$, равное $-34,02$, позволит прогнозировать эффективность КРТ с чувствительностью и специфичностью, соответственно, 87,5 % и 100 %.

Анализ характеристических кривых также позволил определить оптимальное пороговое значение КДН МЖП/БС $\leq 0,67$ ($\text{AUC} > 0,5$, $p < 0,001$), при котором с чувствительностью 100 % и специфичностью 80 % на основании результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ можно прогнозировать улучшение насосной функции сердца после КРТ (Рис. 4).

Обсуждение

В литературе существует ряд работ, посвященных поиску предикторов эффективности КРТ и оценке их диагностической значимости. В исследовании PROSPECT были проанализированы возможности ряда эхокардиографических критериев (М-режим, пульсовая доплерография, тканевая доплерометрия миокарда) в прогнозировании обратного ремоделирования ЛЖ на фоне КРТ. Площадь под ROC-кривой всех исследуемых параметров не превышала 0,62, что определяет чрезвычайно низкую диагностическую значимость указанных тестов [12]. В исследовании STAR [13] показана более высокая эффективность изучения двухмерной деформации миокарда в прогнозировании обратного ремоделирования ЛЖ, по сравнению с вышеперечисленными ультразвуковыми методиками (площадь под ROC-кривыми 0,75 и 0,79 для радиальной и поперечной деформации, соответственно). Предложенное нами уравнение

Рисунок 4. ROC-кривые, полученные при использовании в качестве прогностических критериев эффективности КРТ (А) размера дефекта перфузии и (Б) дефекта метаболизма на ранних сканах



Примечание: Сравнение ROC-кривых (В), полученных при использовании расчетной динамики КСО и параметров метаболической сцинтиграфии, в определении прогноза эффективности КРТ. Примечание: ДП-дефект перфузии, ДМр-дефект метаболизма на ранних сканах, $\Delta\text{КСО}'$ — динамика КСО после КРТ, рассчитанная на основании уравнения множественной регрессии. Характеристическая ROC-кривая и пороговое значение КДН «МЖП/БС», полученные на основании результатов ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (Г).

множественной регрессии послеоперационной динамики КСО ЛЖ позволяет с еще большей точностью предсказать эффект КРТ ($AUC = 0,972$).

Выявленные нами различия между группами «респондеров» и «нереспондеров» по показателям, характеризующим состояние метаболизма миокарда ЛЖ, свидетельствуют об определяющей роли этих процессов в прогнозе восстановления контрактильной функции сердца после КРТ. При ROC-анализе, основанном на величине размеров дефекта метаболизма, площадь под кривой составила 0,722, что позволяет расценивать диагностическую информативность метода как приемлемую.

Анализ литературы свидетельствует, что наибольшей диагностической эффективностью в прогнозировании результатов КРТ обладает ПЭТ, что, вероятно, связано с высокой разрешающей способностью данного метода и большей чувствительностью ^{18}F -ФДГ в идентификации жизнеспособного миокарда. Научной группой Hasker [14] установлено, что объем жизнеспособного миокарда, по данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, является предиктором эффективности КРТ с чувствительностью 83 % и специфичностью 71 %, при значении дефекта метаболизма 9 % (площадь под ROC-кривой 0,88; $p = 0,007$). Тем не менее, при интерпретации результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) возникают определенные трудности, связанные с диагностикой жизнеспособного миокарда в области межжелудочковой перегородки. Хорошо известно, что у пациентов с ПБЛНПГ отмечается низкий захват ^{18}F -ФДГ жизнеспособным миокардом межжелудочковой перегородки [15]. Наиболее рациональным объяснением механизмов гипоаккумуляции ^{18}F -ФДГ является теория нарушения трансмембранного транспорта и фосфорилирования глюкозы на фоне механической диссинхронии желудочков сердца, которая сопровождается снижением нагрузки и изоволюметрического напряжения на миокард МЖП, что приводит к нарушению синтеза глюкозотранспортного белка GLUT-4, ответственного за трансмембранный перенос простых углеводов. [16]. В исследовании Nowak В. и др. было отмечено исчезновение дефекта метаболизма в области МЖП после имплантации ресинхронизирующего устройства [15], однако в данной работе не отмечено прогностического значения степени выраженности гипометаболизма глюкозы в области МЖП, выявленного до имплантации кардиоресинхронизирующего устройства, на эффективность КРТ. Перфузионно-метаболическое исследование миокарда при помощи ПЭТ с хлоридом ^{82}Rb и ^{18}F -ФДГ [8] продемонстрировало хорошую информативность ($AUC = 0,855$, $p = 0,017$) в прогнозе ответа на

КТР у пациентов с ДКМП, при этом независимым предиктором эффективности лечения обозначен размер дефекта метаболизма. Коэффициент дифференциального накопления «МЖП/БС», который мы использовали в настоящей работе, также с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет прогнозировать восстановление контрактильной функции сердца после КРТ.

Заключение

У пациентов с ДКМП размер дефекта метаболизма жирных кислот, не превышающий 7,35 %, позволяет прогнозировать положительный ответ на КРТ с чувствительностью и специфичностью 77,8 % и 66,7 %, соответственно. Расчетное значение динамики КСО (34,02 и более), полученное с использованием полученного нами уравнения множественной линейной регрессии, позволяет прогнозировать положительный ответ на КРТ с чувствительностью и специфичностью 87,5 % и 100 % соответственно. На основании результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при пороговом значении коэффициента дифференциального накопления «МЖП/боковая стенка» $\leq 0,67$ можно ожидать улучшения насосной функции сердца после КРТ с чувствительностью 100 % и специфичностью 80 %.

Результаты радиоизотопного исследования миокарда с ^{123}I -ФМПК и ^{18}F -ФДГ могут быть использованы в качестве дополнительных критериев отбора пациентов на КРТ, а также в прогнозе эффективности данного вида интервенционного лечения больных ДКМП.

Литература

1. Manolio T., Baughman K., Rodeheffer R. et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop) // *Am. J. Cardiol.* — 1992. — Vol. 69. — P. 1458–1466.
2. Abraham W.T., Hayes D.L. Cardiac resynchronization therapy for heart failure // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 2596–2603.
3. Bax J.J., Abraham T., Barold S.S. et al. Cardiac Resynchronization Therapy // *JACC.* — 2005. — Vol. 46, № 12. — P. 2168–2182.
4. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Электромеханический асинхронизм сердца и сердечная недостаточность // *Кардиология.* — 2005. — Т. 45, № 5. — С. 85–91.
5. Попов С.В., Савенкова Г.М., Антонченко И.В. и др. Эффекты кардиоресинхронизирующей терапии в лечении застойной сердечной недостаточности // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск).* — 2010. — Т. 25, № 2–1. — С. 25–33.
6. Anagnostopoulos C.D., Cokkinos D. V. Prediction of left ventricular remodeling by radionuclide imaging. — *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2011. — Vol. 38, № 6. — P. 1120–1123.

7. *Anagnostopoulos C. D., Cokkinos D. V.* Prediction of left ventricular remodeling by radionuclide imaging. — *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2011. — Vol. 38, № 6. — P. 1120–1123.
8. *Рыжкова Д. В., Тютин Л. А., Мостова М. И. и др.* Позитронная эмиссионная томография сердца в дифференциальной диагностике кардиомегалии ишемической и некоронарогенной природы. — Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 2. — С. 227–232.
9. *Anagnostopoulos C. D., Cokkinos D. V.* Prediction of left ventricular remodeling by radionuclide imaging. — *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2011. — Vol. 38, № 6. — P. 1120–1123.
10. *Birnie D., Kemp de R.A., Tang A.S. et al.* Reduced septal glucose metabolism predicts response to cardiac resynchronization therapy. — *J. Nucl. Cardiol.* — 2012. — Vol. 19, № 1. — P. 73–83.
11. *Anagnostopoulos C. D., Cokkinos D. V.* Prediction of left ventricular remodeling by radionuclide imaging. — *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2011. — Vol. 38, № 6. — P. 1120–1123.
12. *Lishmanov Y., Minin S., Efimova I. et al.* The possible role of nuclear imaging in assessment of the cardiac resynchronization therapy effectiveness in patients with moderate heart failure // *Ann. Nucl. Med.* — 2013. — Vol. 27, № 4. — P. 378–385.
13. *Anagnostopoulos C. D., Cokkinos D. V.* Prediction of left ventricular remodeling by radionuclide imaging. — *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2011. — Vol. 38, № 6. — P. 1120–1123.
14. *Hesse B., Tägil K., Cuocolo A. et al.* EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2005. — July. — Vol. 32, № 7. — P. 855–897.
15. *Bax J.J., Visser F.C., Poldermans D. et al.* Safety and feasibility of cardiac FDG SPECT following oral administration of Acipimox, a nicotinic acid derivative: comparison of image quality with hyperinsulinemic euglycemic clamping in nondiabetic patients // *J. Nucl. Cardiol.* — 2002. — Vol. 9. — P. 587–593.
16. *Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L. et al.* Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117, № 20. — P. 2608–2616.
17. *Tanaka H., Nesser H.J., Buck T.* Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study // *Eur. Heart. J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 1690–1700.
18. *Lehner S., Uebleis C., Schüßler F. et al.* The amount of viable and dyssynchronous myocardium is associated with response to cardiac resynchronization therapy: initial clinical results using multiparametric ECG-gated [18F]FDG PET // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2013. — Vol. 40, № 12. — P. 1876–1883.
19. *Nowak B., Sinha A.M., Schaefer W.M. et al.* Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1523–1528.
20. *Doenst N., Goodwin G.W., Cedars A.M. et al.* Load-induced changes in vivo alter substrate fluxes and insulin responsiveness of rat heart in vitro // *Metabolism.* — 2001. — Vol. 50. — P. 1083–1090.