

## ДИНАМИКА МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И УРОВНЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И РАЗЛИЧНЫМ ОТВЕТОМ НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

В.А. Кузнецов, А.М. Солдатова, Т.Н. Енина, Т.И. Петелина, Д.В. Криночкин

Филиал ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН "Тюменский кардиологический центр"  
E-mail: kuznets@tmn.ru

## DYNAMICS OF NATRIURETIC PEPTIDE AND INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE AND DIFFERENT RESPONSE TO CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

V.A. Kuznetsov, A.M. Soldatova, T.N. Enina, T.I. Petelina, D.V. Krinochkin

Branch of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences "Tyumen Cardiology Center"

Цель: изучить динамику биомаркеров воспаления и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и различным ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ). Было обследовано 37 пациентов, из них 30 (81,1%) мужчин и 7 (18,9%) женщин (средний возраст – 55,1±7,1 года) с ХСН ишемического (67,6%) и неишемического (32,4%) генеза. Всем пациентам исходно, через 1 и 6 мес. после имплантации устройств для СРТ была выполнена эхокардиография, были исследованы уровни NT-proBNP, интерлейкина-1β, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-α, С-реактивного белка. По динамике уменьшения конечно-систолического объема ЛЖ пациенты были разделены на 2 группы: снижение ≥15% – респондеры (n=23) и <15% – нереспондеры (n=14). В группе респондеров через 1 и 6 мес. после имплантации было выявлено достоверное снижение NT-proBNP в сравнении с исходными данными (p=0,007; p=0,002). Через 6 мес. наблюдения была выявлена тенденция к снижению всех исследуемых медиаторов воспаления фактора некроза опухоли-α (p=0,094), интерлейкина-6 (p=0,074), интерлейкина-1β (p=0,081), С-реактивного белка (p=0,072). В группе нереспондеров не было выявлено достоверной динамики медиаторов воспаления и уровня NT-proBNP. Снижение NT-proBNP может быть использовано как маркер благоприятного ответа на СРТ. Вероятно, снижение медиаторов воспаления может быть использовано в качестве дополнительного маркера положительного ответа на СРТ.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, медиаторы воспаления, натрийуретический пептид.

The aim: To assess the dynamics of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and inflammatory markers in patients with congestive heart failure (CHF) and different response to cardiac resynchronization therapy (CRT). A total of 37 patients (mean age of 55.1±7.1 years, 81.1% men) with CHF (67.6% ischemic and 32.4% non-ischemic etiology) were examined at baseline, 1 month, and 6 months after CRT. NT-proBNP, tumor necrosis factor-α, interleukin-1β, interleukin-6, C-reactive protein and an echocardiogram. According to the dynamics of left ventricular end-systolic volume, patients were divided into responders (>15%; n=23) and non-responders (<15%; n=14). In responders, NT-proBNP decreased from 2402.4±1483.5 to 1131.1±547.8 pg/mL after 1 month (p=0.007) and to 871.1±556.7 pg/mL after 6 months (p=0.002). In non-responders, the levels of NT-proBNP did not change significantly. Responders demonstrated a tendency to reduction of all inflammatory markers: tumor necrosis factor-α (p=0.094), interleukin-6 (p=0.074), interleukin-1β (p=0.081), and C-reactive protein (p=0.072) after 6 months of CRT. In non-responders, inflammatory markers did not change significantly. Decrease of NT-proBNP and probably the reduction of inflammatory markers can be used for the assessment of CRT effect.

**Key words:** heart failure, cardiac resynchronization therapy, inflammatory markers, natriuretic peptide.

Важным признаком тяжести ХСН является активация иммуновоспалительной системы. Провоспалительные медиаторы, в частности интерлейкины 1β и 6 (ИЛ-1β и ИЛ-6), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), С-реактивный белок (СРБ) играют важную патогенетическую роль в развитии ХСН и ее клинических проявлений [6, 14, 15]. Степень повышения концентрации провоспалительных медиаторов коррелирует с концентрацией N-концевого

фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), являющегося общепризнанным маркером тяжести ХСН [5, 17]. В ряде исследований было продемонстрировано, что лечение, приводящее к компенсации ХСН, сопровождается достоверным снижением показателей иммунного воспаления и уровней натрийуретических пептидов [1, 8, 22].

СРТ является современным стандартом лечения боль-

ных с выраженной ХСН [10]. По данным многих исследований, СРТ достоверно уменьшает симптомы заболевания, повышает толерантность к физическим нагрузкам, улучшает качество жизни, способствует обратному ремоделированию сердца [2, 4]. В ряде исследований описана динамика уровней натрийуретических пептидов на фоне СРТ [7, 9, 16]. Однако динамика натрийуретических пептидов у пациентов с различным ответом на СРТ, а также влияние СРТ на процессы системного воспаления остаются до конца не изученными.

Цель исследования: изучение динамики биомаркеров воспаления и уровней NT-proBNP у пациентов с ХСН и различным ответом на СРТ.

## Материал и методы

В исследование было включено 37 пациентов, из них 30 (81,1%) мужчин и 7 (18,9%) женщин (средний возраст –  $55,1 \pm 7,1$  года) с ХСН ишемического (67,6%) и неишемического (32,4%) генеза, которые находились на стационарном лечении в Тюменском кардиологическом центре и вошли в состав “Регистра проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии” [3]. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

С учетом теста 6-минутной ходьбы определялся функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации (NYHA) [18].

Всем пациентам исходно, через 1 и 6 мес. после имплантации устройств для СРТ была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате IE 33 фирмы Philips с помощью датчика S5-1 Adult. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) была оценена по методу Симпсона. По динамике уменьшения конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) через 6 мес. после им-

плантации устройств для СРТ пациенты были разделены на 2 группы [21]. Пациенты со снижением КСО ЛЖ на 15% и более составили группу респондеров ( $n=23$ ; 62,2%), со снижением менее чем на 15% – группу нереспондеров ( $n=14$ ; 37,8%).

Уровни NT-proBNP, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  были определены методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (“сэндвич метод”) аналитическими наборами: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , NT-proBNP турбо-режим (Siemens Diagnostics, США) на хемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США). Количественное определение СРБ в сыворотке крови было проведено иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов “C-REACTIVE PROTEIN hs” (BioSystems, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15, Испания.

Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями [5]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали 25 (67,6%) пациентов, антагонисты к рецепторам ангиотензина II получали 3 (8,1%) пациента. Бета-адреноблокаторы получали 32 (86,5%) пациента, статины – 14 (37,8%) пациентов. Диуретики получали 28 (75,7%) пациентов, антагонисты альдостерона (верошпирон) – 28 (75,7%) пациентов, сердечные гликозиды (дигоксин) – 18 (48,6%) пациентов.

Обработка полученных результатов была проведена с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5. Результаты были представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Нормальность распределения оценивали по методу Колмогорова–Смирнова. В зависимости от параметров распределения для определения статистической значимости при оценке количественных данных в несвязанных группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни, в связанных группах использовали парный t-критерий либо критерий Вилкоксона. При анализе качественных данных в несвязанных группах был использован хи-квадрат, для порядковых данных – U-критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

В целом группы респондеров и нереспондеров были сопоставимы по основным клиническим и функциональным характеристикам (табл. 2).

В группе респондеров через 1 и 6 мес. наблюдения было выявлено достоверное прогрессирующее улучшение ФК по NYHA, увеличение ФВЛЖ, уменьшение размеров левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), правого желудочка (ПЖ), конечно-систолического размера (КСР) и конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, а также снижение КСО ЛЖ и конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, уменьшение систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Наряду с улучшением клинической картины, улучшением показателей ЭхоКГ было отмечено достоверное снижение NT-proBNP (табл. 3).

Таблица 1

### Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Количество больных, n=37	% от общего количества
Муж./жен.	30/7	81,1/18,9
Диагноз:		
ИБС	25	67,6
КМП неишемическая	12	32,4
ФК ХСН по NYHA:		
II	19	51,4
III	15	40,5
V	3	8,1
ФП	16	43,2
АГ в анамнезе	28	73
ИМ в анамнезе	10	27
СД 2-го типа	2	5,4
Ожирение	23	62,2
Повышенный уровень холестерина	25	67,6
Курение	28	75,7

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; КМП – кардиомиопатия; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская Кардиологическая Ассоциация; ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертония; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет.

Через 6 мес. наблюдения появилась тенденция к снижению СРБ, ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-1β (табл. 4).

В группе нереспондеров через 1 мес. на фоне СРТ было выявлено достоверное улучшение ФК по классифи-

кации NYHA, увеличение ФВЛЖ, уменьшение ЛП, ПП, ПЖ, а также снижение КДО ЛЖ и КСО ЛЖ, достоверной динамики медиаторов воспаления и уровней NT-proBNP выявлено не было (табл. 5).

Таблица 2

**Клинико-функциональная характеристика групп в зависимости от ответа на СРТ**

Показатели	Респондеры (n=23)	Нереспондеры (n=14)	р
Средний возраст, лет	55,1±6,7	55,1±8,0	нд
Муж./жен., %	78,3/21,7	85,7/14,3	нд
Диагноз, %:			нд
ИБС	56,5	85,7	
КМП неишемическая	43,5	14,3	
БЛНПГ, %	34,8	42,9	нд
Ширина комплекса QRS, мм	141,6±38,7	138,0±25,9	нд
ФК ХСН по NYHA, %:			нд
II	60,9	35,8	
III	30,4	57,1	
IV	8,7	7,1	
ФП, %	47,8	35,7	нд
ИМ в анамнезе, %	17,4	42,9	нд
АГ в анамнезе, %	69,6	85,7	нд
СД, %	4,3	7,1	нд
Ожирение, %	65,2	64,3	нд
Тест 6-мин, м	316,5±100,0	310,7±117,3	нд
Тип устройства, %:			нд
СРТ	43,5	35,7	
СРТ-Д	56,5	64,3	
Средняя передняя вена, %	30,4	28,6	нд
Средняя боковая вена, %	60,9	64,3	
Средняя задняя вена, %	8,7	7,1	
ФВЛЖ, %	32,1±4,5	31,4±4,5	нд
ПП, мл	86,1±46,3	83,2±27,5	нд
ПЖ, мм	30,6±4,7	30,1±3,8	нд
ЛП, мм	52,2±7,5	49,4±6,4	нд
КДР ЛЖ, мм	64,4±6,5	69,0±7,7	нд
КСР ЛЖ, мм	54,3±5,9	58,5±7,4	нд
КСО ЛЖ, мл	142,8±36,7	174,1±52,5	0,040
КДО ЛЖ, мл	212,6±49,3	251,1±66,4	нд
СДЛА, мм рт. ст.	45,4±14,0	43,3±8,2	нд
NT-proBNP, пг/мл	2402,4±1483,5	3143,6±2500,3	нд
СРБ, мг/л	6,0±4,5	5,3±4,1	нд
ФНО-α, пг/мл	9,8±2,5	9,6±1,7	нд
ИЛ-1β, пг/мл	4,1±1,1	3,7±0,7	нд
ИЛ-6, пг/мл	8,4 [2,3; 10,0]	4,1 [1,7; 6,0]	нд

Примечание: здесь и в других таблицах: ИБС – ишемическая болезнь сердца; КМП – кардиомиопатия; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская Кардиологическая Ассоциация; ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией кардиоверсии-дефибрилляции; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пептида; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли – альфа; СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 3

**Динамика NT-proBNP, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, СРБ и структурно-функциональных характеристик сердца через 1 мес. в группе респондеров**

Показатели	Исходно	Через 1 мес.	р
Тест 6-мин, м	316,5±100,0	388,6±68,1	0,002
ФК ХСН по NYHA, %:			0,005
I	–	30,4	
II	60,9	60,9	
III	30,4	8,7	
IV	8,7	–	
ФВЛЖ, %	32,1±4,5	40,7±7,1	<0,001
ЛП, мл	52,2±7,5	48,5±6,6	<0,001
П, мм	86,1±46,3	74,5±31,0	0,001
ПЖ, мм	30,6±4,7	28,7±4,2	0,004
КСР ЛЖ, мм	54,3±5,9	48,3±7,1	0,010
КДР ЛЖ, мм	64,4±6,5	60,9±6,3	<0,001
КСО ЛЖ, мл	142,8±36,7	111,5±38,5	<0,001
КДО ЛЖ, мл	212,6±49,3	187,6±44,9	<0,001
СДЛА, мм рт. ст.	45,4±14,0	35,0±11,7	0,004
NT-proBNP, пг/мл	2402,4±1483,5	1131,1±547,8	0,007
СРБ, мг/л	6,0±4,5	4,2±3,9	нд
ФНО-α, пг/мл	9,8±2,5	9,2±2,3	нд
ИЛ-6, пг/мл	8,4 [2,3; 10,0]	4,2 [2,3; 6,0]	нд
ИЛ-1β, пг/мл	4,1±1,1	4,0±1,0	нд

Таблица 4

**Динамика NT-proBNP, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, СРБ и структурно-функциональных характеристик сердца через 6 мес. в группе респондеров**

Показатели	Исходно	Через 6 мес.	р
Тест 6-мин, м	316,5±100,0	400,8±54,8	0,001
ФК по NYHA, %:			0,002
I	–	39,1	
II	60,9	56,5	
III	30,4	4,3	
IV	8,7	–	
ФВЛЖ, %	32,1±4,5	43,8±9,3	<0,001
ЛП, мл	52,2±7,5	47,7±6,7	<0,001
ПП, мм	86,1±46,3	68,6±35,2	0,003
ПЖ, мм	30,6±4,7	27,7±3,0	0,003
КСР ЛЖ, мм	54,3±5,9	48,1±5,9	<0,001
КДР ЛЖ, мм	64,4±6,5	60,2±6,8	<0,001
КСО ЛЖ, мл	142,8±36,7	97,5±32,6	<0,001
КДО ЛЖ, мл	212,6±49,3	142,8±36,7	<0,001
СДЛА, мм рт. ст.	45,4±14,0	31,1±8,5	0,041
NT-proBNP, пг/мл	2402,4±148,5	871,1±556,7	0,002
СРБ, мг/л	6,0±4,5	3,9±3,7	0,072
ФНО-α, пг/мл	9,8±2,5	8,7±3,1	0,094
ИЛ-6, пг/мл	8,4 [2,3; 10,0]	2,8 [1,8; 3,4]	0,074
ИЛ-1β, пг/мл	4,1±1,1	3,7±0,9	0,081

Таблица 5

**Динамика NT-proBNP, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , СРБ и структурно-функциональных характеристик сердца через 1 мес. в группе нереспондеров**

Показатели	Исходно	Через 1 мес.	p
Тест б-мин, м	310,7 $\pm$ 117,3	408,1 $\pm$ 79,9	0,009
ФК по NYHA, %:			0,012
I	–	42,9	
II	35,8	42,9	
III	57,1	14,3	
IV	7,1	–	
ФВЛЖ, %	31,4 $\pm$ 4,5	34,1 $\pm$ 5,1	0,002
ЛП, мл	49,4 $\pm$ 6,4	48,2 $\pm$ 6,2	0,023
ПП, мм	83,2 $\pm$ 27,5	75,7 $\pm$ 23,4	0,003
ПЖ, мм	30,1 $\pm$ 3,8	28,9 $\pm$ 3,4	0,048
КСР ЛЖ, мм	58,5 $\pm$ 7,4	59,2 $\pm$ 9,1	нд
КДР ЛЖ, мм	69,0 $\pm$ 7,7	67,6 $\pm$ 7,9	0,004
КСО ЛЖ, мл	174,1 $\pm$ 52,5	158,7 $\pm$ 51,2	<0,001
КДО ЛЖ, мл	251,1 $\pm$ 66,4	239,9 $\pm$ 66,2	0,003
СДЛА, мм рт. ст.	43,3 $\pm$ 8,2	33,9 $\pm$ 8,9	нд
NT-proBNP, пг/мл	3143,6 $\pm$ 2500,3	2879,0 $\pm$ 2672,9	нд
СРБ, мг/л	5,3 $\pm$ 4,1	3,8 $\pm$ 3,3	нд
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	9,6 $\pm$ 1,7	9,3 $\pm$ 2,7	нд
ИЛ-6, пг/мл	4,1 $\pm$ 3,4	3,8 $\pm$ 2,6	нд
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	3,7 $\pm$ 0,7	4,0 $\pm$ 0,6	нд

Таблица 6

**Динамика NT-proBNP, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , СРБ и структурно-функциональных характеристик сердца через 6 мес. в группе нереспондеров**

Показатели	Исходно	Через 6 мес.	p
Тест б-мин, м	310,7 $\pm$ 117,3	400,7 $\pm$ 63,3	0,013
ФК по NYHA, %:			0,006
I	–	–	
II	35,8	42,9	
III	57,1	57,1	
IV	7,1	–	
ФВЛЖ, %	31,4 $\pm$ 4,5	34,0 $\pm$ 5,2	0,045
ЛП, мл	49,4 $\pm$ 6,4	47,1 $\pm$ 6,2	нд
ПП, мм	83,2 $\pm$ 27,5	74,6 $\pm$ 20,4	нд
ПЖ, мм	30,1 $\pm$ 3,8	27,9 $\pm$ 2,3	нд
КСР ЛЖ, мм	58,5 $\pm$ 7,4	60,7 $\pm$ 7,6	нд
КДР ЛЖ, мм	69,0 $\pm$ 7,7	64,7 $\pm$ 15,0	нд
КСО ЛЖ, мл	174,1 $\pm$ 52,5	170,3 $\pm$ 54,2	нд
КДО ЛЖ, мл	251,1 $\pm$ 66,4	241,4 $\pm$ 77,0	0,001
СДЛА, мм рт. ст.	43,3 $\pm$ 8,2	32,5 $\pm$ 10,0	нд
NT-proBNP, пг/мл	3143,6 $\pm$ 2500,3	1441,6 $\pm$ 845,9	нд
СРБ, мг/л	5,3 $\pm$ 4,1	3,3 $\pm$ 2,8	нд
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	9,6 $\pm$ 1,7	11,1 $\pm$ 2,0	нд
ИЛ-6, пг/мл	4,1 $\pm$ 3,4	2,8 $\pm$ 2,1	нд
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	3,7 $\pm$ 0,7	4,0 $\pm$ 1,5	нд

Через 6 мес. сохранялось улучшение ФК, увеличение ФВЛЖ и уменьшение КДО ЛЖ. Остальные показатели ЭхоКГ (ЛП, ПП, ПЖ, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ), а также уровни NT-proBNP и медиаторов воспаления достоверно не отличались от исходных (табл. 6).

Исходное значение NT-proBNP было сопоставимо

между группами, однако через 1 и 6 мес. наблюдения уровень NT-proBNP был достоверно ниже в группе респондеров ( $p=0,046$ ;  $p=0,048$ ).

**Обсуждение**

В ряде исследований авторы также оценивали динамику медиаторов воспаления и NT-proBNP у пациентов в зависимости от ответа на СРТ.

По результатам исследования R. Tarquini и соавт., через 12 мес. наблюдения после имплантации устройств для СРТ достоверной динамики NT-proBNP в группе респондеров выявлено не было ( $p=0,210$ ), в то время как у нереспондеров уровень NT-proBNP даже нарастал в сравнении с исходными данными ( $p=0,031$ ). Уровни ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 достоверно не изменялись в обеих группах [20]. Y.X. Dong и соавт. наблюдали достоверное снижение BNP через 6 мес. лишь в группе респондеров [13]. L.G. Ding и соавт. через 3 мес. после имплантации СРТ обследовали 44 пациента, 11 из которых оказались нереспондерами. Несмотря на отсутствие различий исходного уровня NT-proBNP, снижение его было выявлено лишь в группе респондеров, достоверных изменений в группе нереспондеров выявлено не было. Наряду со снижением NT-proBNP в группе респондеров наблюдалось улучшение ФК ХСН по NYHA, снижение ФВЛЖ [12]. В опубликованном авторами исследовании снижение СРБ наблюдалось только в группе респондеров [19].

Описанные в литературе данные немногочисленны, а полученные результаты не позволяют сделать однозначного вывода о влиянии СРТ на процессы системного воспаления и уровни нейругормональной активности. Динамика натрийуретических пептидов при развитии обратного ремоделирования полостей сердца представляется более четкой в сравнении с медиаторами воспаления, что, по всей вероятности, можно объяснить тем, что существует несколько механизмов повышения уровня цитокинов при ХСН [11]. Одной из основных является теория о миокардиальной выработке цитокинов. Однако, по всей видимости, у некоторых пациентов даже при выраженном клиническом эффекте СРТ, снижении уровней BNP и NT-proBNP, достоверном уменьшении размеров полостей сердца выработка цитокинов может сохраняться на экстрामीокардиальном уровне.

В нашем исследовании при анализе влияния СРТ на маркеры нейругормональной активности и иммунного воспаления было продемонстрировано, что в группе респондеров под действием СРТ, наряду с улучшением ФК ХСН, достоверным ростом ФВЛЖ снижался уровень NT-proBNP. Показатели всех исследуемых медиаторов воспаления (СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ ) имели тенденцию к снижению, что может свидетельствовать о некотором модулирующем влиянии СРТ на процессы иммунного воспаления у пациентов с обратным ремоделированием сердца.

В группе нереспондеров было выявлено улучшение клинических показателей, данных ЭхоКГ. Снижение NT-proBNP в данной группе было выраженным, но недостоверным, что может свидетельствовать о положительном влиянии СРТ и отсутствии прогрессирования ХСН даже у пациентов без обратного ремоделирования.

По результатам исследования можно сделать заключение о том, что в группе респондеров СРТ достоверно снижает уровень нейрогормональной активности, что может быть использовано в качестве маркера благоприятного ответа на СРТ. Вероятно, комплексное снижение медиаторов воспаления может являться дополнительным маркером благоприятного ответа на СРТ.

## Литература

- Егорова Е.Н., Калинин М.Н., Мазур Е.С. Иммуные механизмы в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 2. – С. 56–61.
- Кузнецов В.А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: избранные вопросы. – Абис, 2007. – 128 с.
- Кузнецов В.А., Колунин Г.В., Харац В.Е. и др. Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077, зарегистрировано в Реестре базы данных 1 февраля 2010 года.
- Кузнецов В.А., Виноградова Т.О., Енина Т.Н. и др. Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на выживаемость пациентов с кардиомиопатией ишемического и неишемического генеза в клинической практике // Тер. архив. – 2012. – № 8. – С. 52–56.
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 1. – С. 3–62.
- Харченко Е.П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры // Кардиология. – 2012. – № 3. – С. 53–64.
- Berger R, Shankar A, Fruhwald F et al. Relationships between cardiac resynchronization therapy and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure and markers of cardiac dyssynchrony: an analysis from the Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF) study // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, No. 17. – С. 2109–2116.
- Bielecka-Dabrowa A., Goch J.H., Mikhailidis D.P. et al. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy // Medical science monitor. – 2009. – Vol. 15, No. 12. – P. 12–23.
- Braun M.U., Rauwolf T., Zerm T. et al. Long term biventricular resynchronization therapy in advanced heart failure: effect on neurohormones // Heart. – 2005. – Vol. 91, No. 5. – P. 601–605.
- Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G. et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34(29). – P. 2281–2329.
- Candia M., Villacorta Junior H., Mesquita E.T. Immune-inflammatory activation in heart failure // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2007. – Vol. 89, No. 3. – P. 201–208.
- Ding L.G., Hua W., Zhang S. et al. Decrease of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide as a predictor of clinical improvement after cardiac resynchronization therapy for heart failure // Chinese Medical Journal. – 2009. – Vol. 122, No. 6. – P. 617–621.
- Dong Y.X., Burnett Jr.J.C., Chen H.H. et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on broad neurohormone biomarkers in heart failure // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. – 2011. – Vol. 30, No. 3. – P. 241–249.
- Gullestad L., Ueland T., Vingeet L.E. et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers // Cardiology. – 2012. – Vol. 122, No. 1. – P. 23–35.
- Hofmann U., Frantz S. How can we cure a heart “in flame”? A translational view on inflammation in heart failure // Basic research in cardiology. – 2013. – Vol. 108, No. 4. – P. 1–19.
- Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Enina T.N. et al. Dynamics of natriuretic peptide and inflammatory markers in patients with implanted devices for cardiac resynchronization therapy // Eur. J. Heart Failure – 2014. – Vol. 16, Issue s2. – P. 169.
- Oikonomou E., Tousoulis D., Siasos G. et al. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches // Hellenic J. Cardiol. – 2011. – Vol. 52, No. 1. – P. 30–40.
- Rostagno C., Olivo G., Comeglio M. et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure comparison with other methods of functional evaluation // Eur. J. Heart Failure. – 2003. – Vol. 5. – P. 247–252.
- Shinohara T., Takahashi N., Saito S. et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on cardiac sympathetic nervous dysfunction and serum C-reactive protein level // Pacing and Clinical Electrophysiology. – 2011. – Vol. 34, No. 10. – P. 1225–1230.
- Tarquini R., Guerra C.T., Porciani M.C. et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on systemic inflammation and neurohormonal pathways in heart failure // Cardiol. J. – 2009. – Vol. 16, No. 6. – P. 545–552.
- Yu C.M., Sanderson J.E., Gorcsan J. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, No. 19. – P. 2326–2337.
- Voors A.A., Dorhout B., Van der Meer P. The potential role of valsartan+ ANU377 (LCZ696) in the treatment of heart failure // Expert opinion on investigational drugs. – 2013. – No. 0. – С. 1–7.

Поступила 20.06.2014

## Сведения об авторах

**Кузнецов Вадим Анатольевич**, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: kuznets@tmn.ru

**Солдатова Анна Михайловна**, младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: anna\_zshurka@mail.ru

**Енина Татьяна Николаевна**, докт. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: yenina@cardio.tmn.ru

**Петелина Татьяна Ивановна**, докт. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: petelina@cardio.tmn.ru

**Кривоножкин Дмитрий Владиславович**, канд. мед. наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики, старший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инстру-

ментальных методов исследования Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: krin@cardio.tmn.ru

УДК 616.12-07

## ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРФУЗИОННО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА В ПРОГНОЗЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Ю.Б. Лишманов<sup>1,2</sup>, К.В. Завадовский<sup>1</sup>, М.О. Гуля<sup>1</sup>, С.М. Минин<sup>1</sup>, Д.И. Лебедев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН, Томск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО “Национальный исследовательский Томский политехнический университет”

E-mail: morja20@yandex.ru.ru

## CAPABILITIES OF MYOCARDIAL PERFUSION-METABOLISM SCINTIGRAPHY FOR PREDICTION OF CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY OUTCOMES IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

Yu.B. Lishmanov<sup>1,2</sup>, K.V. Zavadovsky<sup>1</sup>, M.O. Gulya<sup>1</sup>, S.M. Minin<sup>1</sup>, D.I. Lebedev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Cardiology” of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

<sup>2</sup>National Research Tomsk Polytechnic University

Цель работы: оценить состояние перфузии и метаболизма миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и разработать на этой основе гамма-сцинтиграфические предикторы эффективности кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ). С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда с <sup>123</sup>I-фенил-метил-пентадекановой кислотой (ФМПДК) и <sup>99m</sup>Tc-метоксиизобутилизонитрилом обследованы пациенты с ДКМП (n=51), направленные на КРТ. Через 6 мес. все больные были распределены на 2 группы: “респондеры” (уменьшение конечно-систолического объема – КСО – на 15% или более) и “нереспондеры” (снижение КСО менее чем на 15%). Полученные сцинтиграфические результаты были сопоставлены с показателями сократимости ЛЖ как в целом по выборке, так и между группами.

Группы “респондеров” (n=36) и “нереспондеров” (n=15) достоверно различались по среднему размеру предсуществующих дефектов перфузии (8,70±2,94% и 13,73±1,92% соответственно; p<0,00005), а также величине зон нарушенного метаболизма (7,97±4,39% и 13,23±3,32% соответственно; p<0,01). Была выявлена корреляция указанных результатов перфузионно-метаболической ОФЭКТ со значениями КСО и фракцией выброса ЛЖ после КРТ. Полученные результаты могут быть использованы в качестве дополнительных критериев отбора пациентов на КРТ, а также в прогнозе эффективности данного вида интервенционного лечения больных ДКМП.

**Ключевые слова:** дилатационная кардиомиопатия, метаболическая сцинтиграфия миокарда, кардиоресинхронизирующая терапия, прогноз.

Aim: to evaluate myocardial perfusion and metabolism of the left ventricle (LV) in patients with dilated cardiomyopathy (DCMP) and to use these data for development of gamma-scintigraphic predictors of cardiac resynchronization therapy (CRT) efficacy. The study included DCMP patients (n=51) who received CRT. Before treatment, all patients underwent examination of the myocardial metabolism and perfusion by using β-methyl-p-[123I] iodophenyl-pentadecanoic acid (<sup>123</sup>I-BMIPP) and <sup>99m</sup>Tc-methoxyisobutylisonitrile, respectively. The 17-segment model of the LV myocardium was used to evaluate metabolic and perfusion deficits as well as perfusion-metabolism mismatch. After 6 months of CRT, patients whose end-systolic volume (ESV) decreased by 15% and more were qualified as “responders” whereas those with ESV decrease by less than 15% were considered “nonresponders”. Groups of “responders” (n=36) and “nonresponders” (n=15) significantly differed by the sizes of perfusion defects (8.70±2.94% vs. 13.73±1.92%, p<0.00005) and metabolic defects seen in the early images (7.97±4.39% vs. 13.23±3.32%, p<0.01). These results of perfusion-metabolic SPECT correlated with post-CRT LV ESV and post-CRT LV ejection fraction. Results of myocardial perfusion-metabolism scintigraphy with <sup>123</sup>I-BMIPP may be used as additional diagnostic criteria for selection of patients for CRT and for prediction of efficacy of this interventional method of treatment in patients with DCMP.

**Key words:** dilated cardiomyopathy, myocardial metabolism SPECT, cardiac resynchronization therapy, prognosis.