

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени
академика Е. И. Чазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

РИМСКАЯ ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА

**Блокада левой ножки пучка Гиса в формировании сердечной
дисфункции и возможность ее коррекции в условиях сердечной
ресинхронизирующей терапии**

Специальности:

3.1.20 – Кардиология

3.1.25 – лучевая диагностика

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Голицын Сергей Павлович
доктор медицинских наук, профессор Саидова Марина Абдулатиповна

Москва,
2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	8
ВВЕДЕНИЕ.....	11
Актуальность темы исследования	11
Степень разработанности темы исследования	12
Цель исследования	14
Задачи исследования	14
Научная новизна.....	14
Теоретическая и практическая значимость	16
Методология и методы исследования.....	17
Положения, выносимые на защиту	18
Внедрение результатов в практику	19
Публикации.....	20
Личный вклад автора	20
Структура и объем диссертации	21
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	22
1.1 Эпидемиология и прогностическое значение блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ)	22
1.2. Структура левой ножки пучка Гиса, как основа формирования различных ЭКГ-фенотипов ее блокады	27
1.3. Структурные и ультраструктурные изменения миокарда при блокаде левой ножки пучка Гиса	34
1.4 Определения и критерии «истинной» блокады левой ножки пучка Гиса	39
1.5. Электрическая и механическая диссинхрония в развитии сердечной дисфункции при блокаде левой ножки пучка Гиса	43

1.6. Сердечная дисфункция при блокаде левой ножки пучка Гиса: кардиомиопатия, индуцированная блокадой левой ножки пучка Гиса, и кардиомиопатия, ассоциированная с блокадой левой ножки пучка Гиса	53
1.7. Сердечная дисфункция при постоянной стимуляции правого желудочка, как суррогатная модель кардиомиопатии, индуцированной блокадой левой ножки пучка Гиса	56
1.8 Возможности визуализации и электроанатомического картирования сердца в повышении эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии	58
1.9 Заключение	61
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	64
2.1. Характеристика лиц, включенных в исследование	64
2.2. Дизайн исследования	73
2.3. Методы обследования.....	82
2.3.1 Методика поведения эндомиокардиальной биопсии	82
2.3.2 Методика количественного анализа фиброза в биоптатах	82
2.3.3 Методика количественной оценки экспрессии коксаки-аденовирусного рецептора на клеточных мембранах.....	83
2.3.4 Методика иммунофлуоресцентной окраски биоптатов на коннексин 43	83
2.3.5 Определение концентрации трансформирующего ростового фактора $\beta 1$	84
2.3.6 Трансторакальная эхокардиография с оценкой показателей работы миокарда левого желудочка и глобальной продольной деформации.....	84
2.3.7 Методика проведения магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием	85
2.3.8 Методика проведения неинвазивного эпикардиального и эндокардиального активационного картирования сердца	87

2.3.9 Анализ морфологии стимулированного бивентрикулярного комплекса QRS	92
2.3.10 Методика интеграции изображений магнитно-резонансной томографии и неинвазивного эпи-эндокардиального активационного картирования и проведения посегментарного анализа.....	92
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	93
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	95
3.1 Сопоставление данных пациентов всех групп, включенных в исследование. Результаты анализа ЭКГ в 12 отведениях пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса	95
3.2 Структурные и ультраструктурные изменения миокарда у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса	99
3.2.1 Характеристика пациентов, включенных в этот раздел исследования ..	99
3.2.2 Фиброзные и воспалительные изменения миокарда у больных дилатационной кардиомиопатией, при наличии и отсутствии блокады левой ножки пучка Гиса. Результаты эндомиокардиальной биопсии.....	101
3.2.3 Результаты исследования белков межклеточных контактах в эндомиокардиальных биоптатах больных с блокадой левой ножкой пучка Гиса и без нее.....	103
3.2.4 Фиброзные и воспалительные изменения миокарда у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса. Результаты магнитно-резонансной томографии сердца.....	106
3.2.5 Структура фиброзных изменений у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса. Результаты качественной и количественной оценки изображений магнитно-резонансной томографии	110

3.2.6 Разработка нового метода оценки диффузного фиброза и его применение у пациентов подгрупп дилатационной кардиомиопатии и идиопатической блокады левой ножки пучка Гиса.....	112
3.2.7. Результаты исследование уровня трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ у пациентов дилатационной кардиомиопатией с отсутствием и наличием блокады левой ножки пучка Гиса и идиопатической блокадой левой ножки пучка Гиса	114
3.3 Результаты магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием у пациентов, имеющих показания к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии.....	116
3.4 Результаты анализа показателей продольной деформации и работы миокарда, как проявления механической диссинхронии при блокаде левой ножки пучка Гиса	120
3.4.1 Результаты анализа топографии зон преобладающей утраченной и конструктивной работы миокарда у пациентов исследуемых групп	127
3.5 Результаты неинвазивного активационного картирования сердца у пациентов исследованных групп	130
3.5.1 Параметры количественных показателей неинвазивного активационного картирования сердца	131
3.5.2 Топография линий блока проведения (ЛБП) волны возбуждения	134
3.5.3 Топография точки поздней активации миокарда левого желудочка....	136
3.5.4 Диагностические критерии проксимального варианта блокады левой ножки пучка Гиса	137
3.5.5 Отдельный анализ влияния структурных изменений миокарда левого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии на параметры электрической активации у пациентов группы сердечной ресинхронизирующей терапии	139

3.5.6 Результаты посегментарного анализа количественных характеристик распространения электрической волны возбуждения у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса с систолической дисфункцией и без нее при наличии и отсутствии фиброза миокарда и у здоровых лиц.....	143
3.6. Результаты проведения сердечной ресинхронизирующей терапии и факторы на нее влияющие.....	156
3.6.1. Локализация электрода для стимуляции левого желудочка и характеристики результирующего бивентрикулярного комплекса QRS	157
3.6.2. Динамика клинического состояния и эхокардиографических показателей пациентов на фоне проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. Результаты 6 месяцев наблюдения.	160
3.6.3. Результаты поиска возможных факторов, влияющих на эффективность СРТ.....	163
3.6.4. Динамика показателей электрической диссинхронии по данным неинвазивного активационного эпи-эндокардиального картирования на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии.	174
3.6.5. Динамика показателей механической диссинхронии, определяемых как показатели работы миокарда на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии.	175
3.6.6. Летальный исход пациентов с проводимой сердечной ресинхронизирующей терапией, и факторы значимые для его развития.	180
3.7. Результаты проспективного наблюдения за пациентами с идиопатической блокадой левой ножки пучка Гиса.	184
3.8. Сердечная дисфункция у пациентов с постоянной электростимуляцией правого желудочка и факторы, на нее влияющие.....	186
3.8.1. Локализация электрода для стимуляции правого желудочка.	186

3.8.2. Показатели работы и электрической диссинхронии у пациентов с постоянной электростимуляцией ПЖ.	188
3.8.3. Проявления сердечной дисфункции у пациентов с постоянной длительной стимуляцией правого желудочка.	189
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ	192
ВЫВОДЫ	229
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	232
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	233

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD19+ - В-лимфоциты

CD3+ - Т-лимфоциты

CD4+ - Т-хелперы

CD45RO - Т-лимфоциты активированные

CD68+ - макрофаги

CD8+ - Т-цитотоксические

GCW – конструктивная работа миокарда (global constructive work)

GWE – эффективность глобальной работы (global work efficiency)

GWl – индекс глобальной работы миокарда (global work index)

GWw – утраченная работа миокарда (global wasted work)

TAVI — transcatheter aortic valve implantation (транскатетерная имплантация аортального клапана)

АВ-блокада - атриовентрикулярная блокада

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БВ - бивентрикулярный

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса

БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса

ВА – время активации

ВЖ – внутрижелудочковый

ВСС - внезапная сердечная смерть

ВТПЖ – выносящий тракт правого желудочка

ГБ – гипертоническая болезнь

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ЗД – здоровые добровольцы

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДК – индекс диффузного контрастирования

ИМТ – индекс массы тела

ИС – интенсивность сигнала

КАБ – кардиомиопатия, ассоциированная с БЛНПГ

КАР – коксаки-аденовирусный рецептор

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем

КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка

КИБ – кардиомиопатия, индуцированная БЛНПГ

КИПЖС – кардиомиопатия, индуцированная электростимуляцией правого желудочка

КМП - кардиомиопатия

КСО ЛЖ – конечно-систолический объем

КСР ЛЖ - конечный систолический размер левого желудочка

ЛБП – линия блока проведения

ЛЖ – левый желудочек

ЛЖЭ – электрод для электростимуляции левого желудочка

ЛП - левое предсердие

МЖП –межжелудочковая перегородка

МРТ сердца - магнитно-резонансная томография сердца

НеИКМП – неишемическая кардиомиопатия

НИАК – неинвазивное электроанатомическое картирование

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОК – отсроченное контрастирование

ПЖ – правый желудочек

ПЖЭ – электрод для электростимуляции правого желудочка

РВА – разница времен активации правого и левого желудочков

РК – раннее контрастирование

СКФ – скорость клубочковой фильтрации,

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

Т4 – тироксин общий

тПА – точка поздней активации ЛЖ

ТРФ- β 1 – трансформирующий ростовой фактор- β 1

ТТГ – тиреотропный гормон

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ-ЭКГ - холтеровское мониторирование ЭКГ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ — электрокардиограмма

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

эндо – эндокардиальный

эпи – эпикардиальный

ЭСПЖ — электростимуляция правого желудочка,

Эхо-КГ - эхокардиографическое исследование

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) [1], её этиология остаётся неясной. Появление этого ЭКГ - феномена в подавляющем большинстве случаев, за исключением острого инфаркта миокарда, не соответствует каким-либо клиническим событиям. Однако, хорошо известно, что БЛНПГ ассоциирована с целым рядом сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых особое место занимают хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) [2]. Известна возможность развития БЛНПГ после кардиохирургических вмешательств. Доказано негативное прогностическое значение БЛНПГ, возникшей после операции TAVI (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) [3]. Изменение ЭКГ на подобие БЛНПГ наблюдается при применении электростимуляции правого желудочка (ЭСПЖ), что может приводить к развитию или усугублению проявлений сердечной недостаточности (СН) [4, 5]. Однако не ясно, является ли развитие сердечной дисфункции у таких пациентов следствием электромеханической диссинхронии, аналогичной той, которая возникает при БЛНПГ.

При БЛНПГ происходит увеличение общего времени электрической активации миокарда желудочков за счет грубого нарушения последовательности этого процесса (электрическая диссинхрония). Это, в свою очередь, приводит к существенному запаздыванию сокращения части миокарда левого желудочка (ЛЖ) (механическая диссинхрония) и, как следствие, к снижению эффективности его сокращения и **сердечной дисфункции** [6]. Современные методики эхокардиографии (ЭхоКГ) позволяют своевременно распознавать признаки сердечной дисфункции, основываясь не только на отклонениях в размерах полостей сердца и их соотношения (фракции выброса (ФВ) ЛЖ), но и с помощью оценки параметров работы миокарда, обладающих высокой чувствительностью в выявлении снижения желудочковой функции [7]. Остается открытым вопрос, о том, является ли обусловленная БЛНПГ асинхронная активация ЛЖ с его

последующим ремоделированием достаточным условием для развития сердечной дисфункции, или есть предрасполагающая, но еще не манифестировавшая патология миокарда, которая сама по себе приводит и к БЛНПГ, и к ухудшению насосной функции сердца.

Устранение электрической и механической диссинхронии при БЛНПГ лежит в основе сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) – метода инвазивного лечения ХСН, на основе бивентрикулярной электрокардиостимуляции (БВ ЭКС) [8,9]. Использование этого метода демонстрирует возможность достижения в ряде случаев полного устранения проявлений ХСН и нормализации фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), что получило название «супер-ответа» или полного обратного ремоделирования сердца [10-14]. Возможность восстановления насосной функции сердца при СРТ указывает на то, что электрическая диссинхрония может выступать первичным этиологическим фактором развития дисфункции ЛЖ, что послужило основой для создания концепции кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ (КИБ), или «диссинхронокардиопатии» [15-19].

Вместе с тем у значительной части пациентов применение СРТ не позволяет добиться положительных клинических результатов [20-21]. Современное представление о существовании проксимального и дистального уровня блокады [22] позволяет по-новому взглянуть на патофизиологию БЛНПГ и предположить, что разработка диагностических критериев проксимальной БЛНПГ может позволить усовершенствовать отбор пациентов для применения этой методики.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на многолетнюю давность проблемы электрической и механической диссинхронии, обусловленной БЛНПГ, существует ряд вопросов, требующих разрешения. Данные о структурных и ультраструктурных изменениях миокарда при идиопатической БЛНПГ и у больных с дисфункцией ЛЖ весьма ограничены. Недостаточно изучен вклад изменений межклеточных контактов и воспаления в формирование БЛНПГ. Опубликованные исследования характеризуются противоречивыми результатами в отношении связи ЭКГ-

феномена БЛНПГ с очаговым и интерстициальным фиброзом миокарда. Не описано влияние фиброза миокарда на показатели электромеханической диссинхронии при БЛНПГ.

Разнообразие клинических ситуаций, приводящих к БЛНПГ, заставляет задуматься об их сходствах и различиях. Отсутствуют данные об особенностях электромеханической диссинхронии при идиопатической БЛНПГ, БЛНПГ после операции TAVI, и БЛНПГ, ассоциированной с ДКМП. Нет ответа на вопрос, аналогична ли электромеханическая диссинхрония при ЭСПЖ той, которая возникает при БЛНПГ.

Преобладающая оценка эффективности СРТ исключительно через призму типологии БЛНПГ представляется методологически неполной. Структурные изменения миокарда могут существенно модифицировать процессы распространения электрического возбуждения, которые маскирует проксимальная БЛНПГ. Это требует комплексных исследований взаимовлияния структурных изменений миокарда и характеристик электрического проведения возбуждения в контексте применения СРТ. Значимость параметров электрической и механической диссинхронии в предопределении прогноза пациентов с СРТ недостаточно изучена. Отсутствуют диагностические критерии, позволяющие неинвазивно дифференцировать проксимальный уровень поражения левой ножки пучка Гиса от дистального. Не определена значимость этих критериев в предопределении эффекта от СРТ.

Существующая концепция кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, требует уточнения диагностических критериев на основании проспективных и ретроспективных данных. Это позволит своевременно выделять подгруппы пациентов с потенциально обратимой дисфункцией ЛЖ.

Совокупность этих нерешённых вопросов явилось основанием для планирования и проведения настоящей работы.

Цель исследования

Оценить вклад блокады левой ножки пучка Гиса в формирование сердечной дисфункции и возможность ее коррекции в условиях сердечной ресинхронизирующей терапии.

Задачи исследования

1. Дать оценку структурным изменениям миокарда у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса как при наличии, так и при отсутствии сердечной дисфункции.
2. Оценить вклад проксимальной и дистальной блокады, с учетом тканевого и клеточного компонентов ее развития, в формировании комплекса QRS у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса и показаниями к сердечной ресинхронизирующей терапии.
3. Изучить особенности электрической диссинхронии сердца у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса различной этиологии и у пациентов с постоянной стимуляцией правого желудочка, проводимой по поводу брадиаритмий.
4. Оценить показатели продольной деформации и работы миокарда, как проявления механической диссинхронии сердца у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса различной этиологии и у пациентов с постоянной стимуляцией правого желудочка, проводимой по поводу брадиаритмий.
5. В условиях проспективного наблюдения определить факторы, ассоциированные с достижением положительных результатов сердечной ресинхронизирующей терапии, факторы, ассоциированные с отсутствием эффекта, и факторы, предрасполагающие к летальному исходу на фоне ее проведения.
6. Провести поиск факторов и отличительных признаков кардиомиопатии, индуцированной блокадой левой ножки пучка Гиса, на основе ретроспективного анализа данных пациентов, достигших полного обратного ремоделирования сердца в условиях сердечной ресинхронизирующей терапии.

7. У пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса, не имеющих признаков органической патологии, в условиях проспективного наблюдения оценить вероятность развития сердечной дисфункции, соответствующей кардиомиопатии, индуцированной блокадой левой ножки пучка Гиса.

8. У пациентов с постоянной электростимуляцией правого желудочка оценить факторы, влияющие на развитие электрической и механической диссинхронии, и проявления сердечной дисфункции.

Научная новизна

Впервые с помощью различных методик МРТ сердца и подробного изучения образцов ЭМБ проведена детальная оценка структурного и ультраструктурного состояния миокарда у больных как с идиопатической БЛНПГ, так и у больных с уже развившейся дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с БЛНПГ.

Впервые разработана и применена методика интеграции трехмерных моделей сердца, полученная при применении различных визуализирующих методов обследования. Это позволило впервые провести подробный посегментарный анализ и охарактеризовать связь электрической активации и фиброза миокарда ЛЖ при БЛНПГ.

Впервые выполнено долгосрочное проспективное наблюдение за больным с впервые выявленной БЛНПГ, не имеющих признаков органической патологии сердца и дана оценка вероятности развития систолической дисфункции ЛЖ у этой категории больных.

Впервые разработаны критерии, позволяющие диагностировать наличие кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ.

Впервые сопоставлены характеристики электрической диссинхронии и параметры работы миокарда у различных категорий пациентов с БЛНПГ, включая пациентов с БЛНПГ проксимального характера, остро возникшей после операции TAVI (TAVI-БЛНПГ), у пациентов с «идиопатической» БЛНПГ, пациентов с ХСН и показаниями для СРТ, а также у пациентов с постоянной стимуляцией ПЖ.

Впервые на основании использования неинвазивных методов (ЭКГ в 12ти отведениях, НИАК) разработаны критерии диагностики проксимальной БЛНПГ и оценен их вклад в длительностью комплекса QRS у пациентов с показаниями к СРТ.

Впервые дана оценка значимости топографии расположения электрода для стимуляции ЛЖ и топографии точки поздней активации (тПА) миокарда ЛЖ, разницы времени активации правого и левого желудочка более 50 мс, а также и наличия очагов отсроченного контрастирования (ОК) миокарда при МРТ для формирования прогноза пациентов, которым проводится СРТ.

Теоретическая и практическая значимость

С помощью различных методов произведена комплексная оценка структурных и ультраструктурных изменений миокарда, ассоциированных с БЛНПГ. На основании сопоставления данных контрастной МРТ и активационных карт ЛЖ установлена асимметрия эпикардальных и эндокардиальных времен активации при БЛНПГ.

Разработан и валидирован параметр, позволяющий оценивать диффузный фиброз миокарда на основании МР-изображений с отсроченным контрастированием.

Создана технология одновременного анализа трехмерных карт активации и фиброза ЛЖ, применение которой позволит создавать «дорожную карту» для проведения СРТ и повысить эффективность применения этой методики.

Практическая значимость работы определяется возможностью внедрения в клиническую практику разработанных критериев кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ. Их интеграция в алгоритмы долгосрочного мониторинга за пациентами с БЛНПГ позволит не только оптимизировать момент вмешательства, но и предотвратит развитие необратимых изменения миокарда.

Полученные в работе результаты направлены на совершенствование критериев отбора больных для проведения СРТ. Определены факторы, позволяющие ожидать неблагоприятные события в этой группе больных.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России в г. Москве на базе отделов клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, отдела томографии и отдела ультразвуковых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, а также в лаборатории патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний Института экспериментальной кардиологии им. ак. В.Н. Смирнова. Клиническое исследование выполнялось в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и «ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика» (утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 № 232-ст). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Тип исследования – открытое с разделами проспективного наблюдения и ретроспективного анализа. Исследование состояло из пяти взаимодополняющих разделов. В рамках первого раздела была проведена оценка роли структурных и ультраструктурных изменений миокарда в формировании БЛНПГ. В рамках этого раздела с помощью эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием была оценена роль воспалительных изменений, фиброза миокарда и реорганизации межклеточных контактов в формировании БЛНПГ. В рамках второго раздела исследования была проведена оценка электрической и механической диссинхронии миокарда у пациентов с БЛНПГ различной этиологии методом ЭхоКГ с оценкой параметров работы миокарда и неинвазивного активационного (эпи-эндокардиальное) картирования (НИАК). В рамках третьего раздела исследования были оценены результаты проспективного наблюдения за пациентами с проводимой сердечной ресинхронизирующей терапией с оценкой эффекта от применения этой методики. Проспективное наблюдение за пациентами с БЛНПГ без признаков органической

патологии сердца сформировало четвертый раздел исследования. И, наконец, в рамках пятого раздела исследования было проведено обследование пациентов со стимуляцией правого желудочка, проводимой по поводу по поводу брадиаритмий с ретроспективным анализом динамики клинико-инструментальных данных.

Статистический анализ данным произведён с использованием надлежащего современного специализированного программного обеспечения. Методы статистического анализа соответствуют поставленным задачам.

Положения, выносимые на защиту

1. Фиброз миокарда не является основным этиологическим фактором формирования БЛНПГ, как у лиц без органического поражения миокарда, так и у лиц с дилатационной кардиомиопатией.

2. Длительностью комплекса QRS у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса и показаниями к сердечной ресинхронизирующей терапии обусловлена комбинацией проксимальной блокады и дистальных нарушений проводимости на тканевом уровне за счет диффузного фиброза и клеточном уровне за счет снижения экспрессии белков межклеточных контактов и их перераспределения на боковые мембраны кардиомиоцитов

3. Блокада левой ножки пучка Гиса при органически неизменном субстрате и у больных с показаниями к сердечной ресинхронизирующей терапии характеризуется замедлением проведения электрической волны возбуждения по эпикардиальной поверхности левого желудочка и сохранным эндокардиальным проведением.

4. Кардиомиопатия, индуцированная БЛНПГ, представляет собой потенциально обратимое состояние, критериями которого являются наличие «типичной» БЛНПГ и структурно-функционально сохранного миокарда, что подтверждается полным обратным ремоделированием при применении сердечной ресинхронизирующей терапии

5. Разработанная методика интеграции трехмерных моделей сердца, полученных при преобразовании изображений МРТ с отсроченным

контрастированием и неинвазивного активационного картирования, позволяет определить топографическую связь между электрической диссинхронией и фиброзными изменениями миокарда, что имеет решающее значение для персонализированного подхода к сердечной ресинхронизирующей терапии.

6. Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии предопределяется комплексом факторов, включающих наличие истинной проксимальной БЛНПГ по данным неинвазивного активационного картирования, объемную долю плотного рубца менее 2,6%, общую долю фиброза менее 6,7%, а прогноз выживаемости пациентов определяется разницей времени активации желудочков более 50 мс, совпадением локализации точки поздней активации с позицией электрода для стимуляции левого желудочка и отсутствием фиброза в боковой стенке левого желудочка. Связь между топографией электрода, точкой поздней активации и исходами лечения позволяет создать "дорожную карту" для оптимального проведения процедуры.

7. Особенности электромеханической диссинхронии, равно как и клинико-инструментальный «портрет» сердечной дисфункции при ЭСПЖ существенно отличаются от БЛНПГ. Однако, общим в развитии кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, и кардиомиопатии, индуцированной желудочковой стимуляцией, является одно: для их развития требуется участие дополнительных факторов, модифицирующими влияние электрической диссинхронии на функцию миокарда, таких как возраст и коморбидность.

Внедрение результатов в практику

Полученные исследователем данные были представлены и обсуждены на передовых российских и международных кардиологических конгрессах и конференциях, в числе которых: Научные сессии Американской ассоциации сердца (American Heart Association Scientific Sessions, 2024, Чикаго, США), Европейский конгресс кардиологов (Рим, Италия, 2016 г и Барселона, Испания, 2017г.), конгресс Европейской ассоциации нарушений сердечного ритма (EHRA EUROPACE – CARDIOSTIM, Милан, Италия, 2015 и Вена, Австрия, 2019г.),

Европейский конгресс по сердечной недостаточности (Вена, Австрия, 2019г), Всероссийский съезд аритмологов (Москва, 2017 и 2023гг.; Томск, 2019г., Санкт-Петербург, 2021г; Красноярск, 2025г), Международный конгресс «Кардиостим» (Санкт-Петербург; 2018, 2020 г. и 2022 г.), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2023 г. и Санкт-Петербург, 2024) и другие аналогичные мероприятия.

Апробация работы состоялась 17 июня 2025г на заседании ученого совета НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол заседания № 6/431). По итогу – диссертация рекомендована к публичной защите.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печанных работ, из которых 12 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации журналах, и 13 статей, индексируемых в базе данных российского индекса научного цитирования (РИНЦ). 2 статьи опубликованы в зарубежном журнале с квартилем Q1. Проведенная работа отмечена грантом № СП – 2601.2018.4 совета по грантам Президента Российской Федерации 2018-2020гг.

Личный вклад автора

Римская Е.М. лично осуществляла все этапы проведенного исследования: определяла научное направление, формулировала цель и задачи, определяла дизайн исследования и организовывала его проведение. Автор в качестве лечащего врача оказывала медицинскую помощь больным, включенным в исследование, либо консультировала их как курирующий научный сотрудник. Самостоятельно проводила постпроцессинг изображений МРТ, окраску и анализ эндомиокардиальных биоптатов и обсчет изображений ЭхоКГ. На основании полученных данных проводила обобщении клинико-инструментальной

информации, составление базы данных и статистический анализ, формулировала выводы и практические рекомендации. Римской Е.М. лично были написаны все главы диссертационной работы, подготовлены публикации по результатам исследования. Кроме того, автор представляла результаты проведенной работы в докладах на передовых отечественных и международных конгрессах и внедряла из в клиническую практику.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 267 страницах печатного текста, проиллюстрирована 68 рисунками и 25 таблицами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы описания собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. В список использованной литературы вошли 241 источников, из которых 21 - отечественные и 220 зарубежные.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и прогностическое значение блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ)

«Среди здоровых молодых лиц БЛНПГ является относительно редким электрокардиографическим феноменом. В эпидемиологических исследованиях, проведенных за последние 30 лет, распространенность БЛНПГ в общей популяции варьировала в зависимости от размера выборки и критериев отбора, составляя от 0,1% до 0,8%. Однако с возрастом доля лиц с БЛНПГ увеличивается. По данным проспективных популяционных исследований изменения на ЭКГ, соответствующие БЛНПГ, обнаруживаются у 0,6% лиц старше 40 лет и у 6-17% лиц в возрасте 80 лет и старше» [2, 23-25].

БЛНПГ ассоциирована с худшим прогнозом жизни для пациентов по сравнению с лицами, демонстрирующую нормальную проводимость сердца или блокаду правой ножки пучка Гиса (БРНПГ) [26-28]. Ранние исследования сообщали о средней продолжительности менее 5 лет после выявления БЛНПГ [25, 29-35]. Современные популяционные исследования показывают, что у пациентов с БЛНПГ повышена частота случаев сердечно-сосудистой смерти, внезапной сердечной смерти (ВСС), ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности [19]. В крупной выборке из 3983 человек, наблюдавшейся в течение 29 лет, БЛНПГ ассоциировалась с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, причём ВСС часто становилась первым проявлением сердечно-сосудистой патологии [35]. Наиболее тесна взаимосвязь между БЛНПГ и ХСН. Так, у 28% пациентов без клинических признаков ХСН на момент включения в исследование разовьют ее вместе или сразу после появления БЛНПГ на ЭКГ в среднем через 3,3 года. А среди лиц с уже имеющейся БЛНПГ диагноз ХСН будет поставлен в 7 раз чаще, чем у пациентов без признаков нарушений внутрижелудочковой проводимости или с блокадой правой ножки пучка Гиса [25, 29-35].

Однако вопрос о том, является ли сама по себе БЛНПГ или её сочетание с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, ИБС) фактором, непосредственного негативного влияния на смертность, остаётся в значительной степени нерешённым. «Наличие на стандартной ЭКГ полной БЛНПГ нередко сочетается с артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, клапанными пороками сердца и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (рис. 1)» [2, 23, 35]. При этом даже при отсутствии клинически очевидных проявлений этих заболеваний на момент первичного обследования, они неизбежно проявляют себя в процессе дальнейшего наблюдения за пациентами. Характерным примером служит так называемая тахизависимая БЛНПГ, которая в ряде случаев становится первым клиническим проявлением скрытого сердечного заболевания. Результаты длительных проспективных исследований демонстрируют, что через многие годы у таких пациентов развиваются клинические признаки дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Обращает на себя внимание крайне высокая (до 40% случаев) распространенность БЛНПГ среди пациентов с установленным диагнозом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [15, 29]. Этот факт подчеркивает тесную патофизиологическую взаимосвязь между БЛНПГ и сердечной дисфункцией.

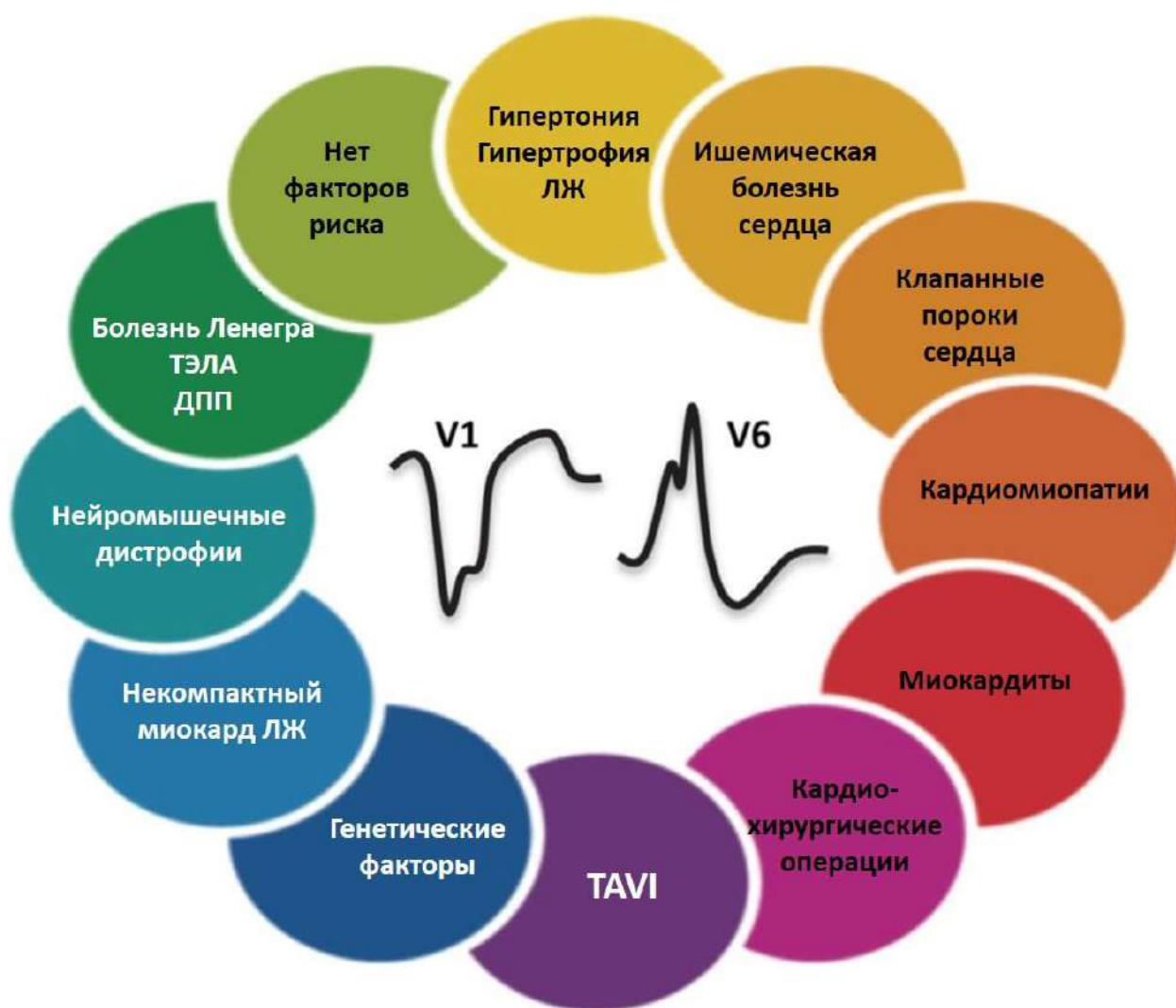


Рисунок 1. Факторы, ассоциированные с развитием БЛНПГ.

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ДПП – дополнительные пути проведения; ЛЖ – левый желудочек; TAVI - transcatheter aortic valve implantation (транскатетерная имплантация аортального клапана). Адаптировано из [2].

Стремительное развитие технологий кардиохирургических вмешательств стало еще одним дополнительным ятрогенным фактором, увеличения количества пациентов с БЛНПГ в общей популяции. Так, септальная миоэктомия остается золотым стандартом хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (ГОКМП). Однако процедура сопряжена с высоким риском повреждения проводящей системы сердца. БЛНПГ является одним из наиболее частых осложнений септальной миоэктомии, возникая после вмешательства у 38,8% пациентов с исходно нормальной внутрижелудочковой проводимостью [36].

Анатомической предпосылкой развития этого феномена служит расположение левой ножки пучка Гиса в передней части межжелудочковой перегородки — зоне, подвергающейся резекции во время операции [37]. В отличие от БЛНПГ, полная атриовентрикулярная блокада (ПАВБ) развивается редко ($\leq 1\%$ случаев), преимущественно у пациентов с предсуществующей блокадой правой ножки (БПНПГ), где риск ПАВБ достигает 34,8%. Выделяют несколько факторов риска развития БЛНПГ после септальной миозектомии. Объем резекции миокарда — глубокое иссечение базальных отделов перегородки увеличивает вероятность повреждения левой ножки [38]. Еще одним фактором является опыт хирурга. В исследованиях с участием начинающих хирургов частота БЛНПГ достигает 43%, тогда как в центрах экспертного уровня находится в пределах 28% [39]. Проведение сопутствующего вмешательства на митральном клапане, например, резекция фиброзных хорд, может дополнительно усугублять механическую нагрузку на проводящую систему сердца [400].

Прогностическое значение послеоперационной БЛНПГ остается предметом дискуссий. Крупное исследование Mayo Clinic ($n=2,482$) показало, что БЛНПГ, развившаяся после хирургического вмешательства, сама по себе не ассоциирована с увеличением смертности в долгосрочном периоде. Однако развитие ПАВБ, требующее проведения постоянной стимуляции желудочков, повышает риск смерти, как независимый фактор ($OR = 1,57$; 95% ДИ: 1,15–2,14) [36]. Все это свидетельствует о том, что БЛНПГ, возникающая после септальной миозектомии в большей степени обусловлена техникой операции, а не тяжестью основного заболевания сердца с поражением миокарда, как при ишемической или дилатационной кардиомиопатиях [38].

БЛНПГ также может быть осложнением и других хирургических вмешательств, таких как хирургическая замена аортального клапана или транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation, TAVI). Возникновение БЛНПГ после операции TAVI регистрируется в 7-83%, в зависимости от используемой модели протеза клапана: при использовании протеза модели Edwards-Sapient это осложнение встречается в

в 14% случаев, при имплантации протеза модели CoreValve в 45,2% случаев [41-44]. «Развитие БЛНПГ при таких операциях обусловлено механическим воздействием каркаса имплантированного клапана на структуры проводящей системы сердца, прежде всего на атриовентрикулярное соединение и левую ножку пучка Гиса, которые анатомически близки к аортальному клапану» [23, 34]. Среди механизмов развития БЛНПГ при выполнении TAVI описывается также ишемическое повреждение ЛНПГ из-за временной окклюзии коронарных артерий во время баллонной предилатации и воспалительная реакция на имплантат, ведущий к отеку прилежащих к ЛНПГ тканей [45]. Кроме модели протеза к возникновению БЛНПГ после операции TAVI предрасполагают исходно увеличенная продолжительность интервала QRS или исходное наличие БЛНПГ, мужской пол, перенесенный ранее инфаркт миокарда или выполненное коронарное шунтирование [44].

Влияние на прогноз здоровья и жизни пациентов БЛНПГ, индуцированной TAVI, характеризуется весьма противоречивыми данными. Результаты недавнего субанализа исследования PARTNER свидетельствуют о том, что возникновение БЛНПГ при TAVI ассоциировано с увеличением частоты случаев смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний, необходимости повторных госпитализаций и имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [46-47]. Наряду с этим данные других исследований, в том числе, мета-анализа, включившего 4758 пациентов, свидетельствуют об отсутствии связи между БЛНПГ, развившейся в результате TAVI, и риском смерти от всех причин [48-50]. Подобные противоречия результатов могут быть обусловлены изначально разными исходными характеристиками пациентов, включенных в эти исследования. Своевременная имплантация ЭКС ряду пациентов в связи с прогрессированием нарушений проводимости и брадиаритмиями и, тем самым, могла предотвращать внезапную смерть. «В 2020г мета-анализ, проанализировавший 28 исследований и включивший около 50 тысяч больных, подвел некоторую черту под имеющейся в литературе дискуссией о прогностической роли БЛНПГ после TAVI. По результатам этого мета-анализа появление БЛНПГ или имплантация ЭКС в связи с развитием атриовентрикулярной блокады влечет за собой достоверное увеличение

риска смерти от всех причин и госпитализации по поводу СН в течение года после проведенной операции [3]. Повышенный риск смерти у этой категории больных отчасти может быть обусловлен появлением или усугублением нарушений проводимости как таковых, а также развитием со временем механической диссинхронии сердца, обусловленной БЛНПГ или стимуляцией ПЖ» [23].

Таким образом, «БЛНПГ, выявляемая в части случаев даже у лиц с нормальной сократительной функцией левого желудочка и отсутствием значимых заболеваний сердца, является отнюдь не доброкачественным феноменом. Возникнув однажды, БЛНПГ может играть существенную роль в развитии и прогрессировании заболевания, нередко определяя прогноз жизни пациентов. При этом накапливающиеся с течением времени сопутствующие заболевания, несомненно, способствуют прогрессированию процессов ремоделирования сердца с развитием, в итоге, систолической дисфункции и клинических проявлений ХСН» [3].

1.2. Структура левой ножки пучка Гиса, как основа формирования различных ЭКГ-фенотипов ее блокады

БЛНПГ – сложный патофизиологический феномен, формирующийся под влиянием взаимосвязанных структурных и функциональных изменений, затрагивающих как проводящую систему сердца, так и рабочий миокард. Одним из существенных факторов, способствующих ее возникновению считается анатомическая предрасположенность. Основной ствол ЛНПГ проходит на 10–15 мм вдоль межжелудочковой перегородки, формируя сеть субэндокардиальных разветвлений с множественными соединениями [51-52].

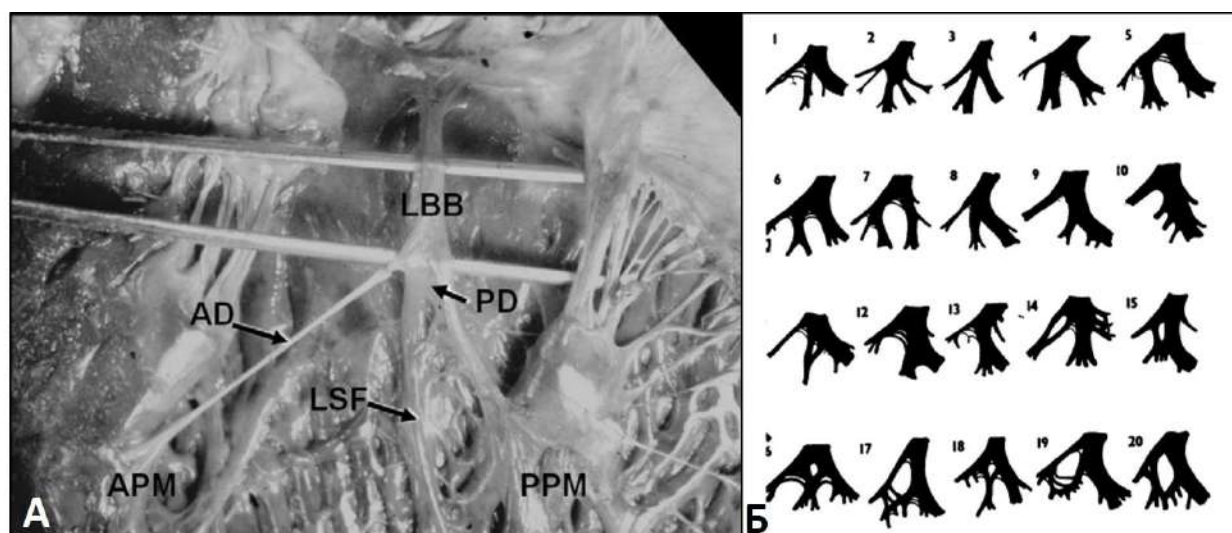


Рисунок 2. Анатомия левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) человека.

А. Левая парасептальная поверхность сердца. Препарат после удаления эндокарда с полной диссекцией основного ствола ЛНПГ и её задней ветви. Передняя ветвь (AD), остающаяся покрытой эндокардом, пересекает выходной тракт левого желудочка в виде ложной хорды. Отмечается выраженная разница в толщине: передняя ветвь крайне тонкая, тогда как задняя (PD) значительно массивнее. Последняя отдаёт крупный пучок к задней трети межжелудочковой перегородки. Обозначения: LSF — левые септальные волокна; APM — передняя сосочковая мышца; PPM — задняя сосочковая мышца. Адаптировано из [53].

Б. Схематические реконструкции проводящей системы левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), выполненные на основе серийных гистологических срезов миокарда левой межжелудочковой перегородки в 20 образцах нормальных сердец. Анатомические структуры ЛНПГ и её ветвей идентифицированы по характерным гистологическим признакам проводящих волокон и их субэндокардиальному расположению. Адаптировано из [54].

Классические исследования Durrer D. и соавт. [55] продемонстрировали три дискретные эндокардиальные зоны, которые синхронно возбуждаются в первые 0–5 мс после начала электрической активности левого желудочка. Эти зоны соответствуют терминальным участкам трёх пучков ЛНПГ (рис.2): области передней парасептальной стенки ниже крепления митрального клапана (передний пучок), центральной части левой поверхности межжелудочковой перегородки (септальный пучок) и задней парасептальной зоны (задний пучок). Необходимо отметить, что передний и задние пучки являются анатомически более дискретными образованиями, тогда как септальные ветви представляют собой сеть,

покрывающую нижнюю часть перегородки и связывающие между собой переднюю и задние ветви [53]. Однако последующие гистологические исследования Demoulin J.C. и Kulbertus H.E. убедительно показали, что классическая трёхпучковая модель представляет собой лишь упрощённую схему, не отражающую всей сложности левой части проводящей системы желудочков сердца (рис. 2Б, рис. 3). В 85% случаев ЛНПГ представляет собой сложную сеть анастомозирующих волокон Пуркинье, формирующую «структурную избыточность» [54]. Подобная «структурная избыточность» может способствовать устойчивости к очаговому фиброзу в дистальных отделах, однако предрасполагать левую ножку к диффузным дегенеративным процессам в большей степени, чем правую [54, 56, 57]. Это подтверждают гистологические исследования. Основной причиной изолированной БЛНПГ без явных структурных заболеваний сердца является прогрессирующий фиброз проводящих путей желудочков сердца, известный под названием болезни Лева-Ленегра [56, 57]. Сходность патоморфологических изменений при этих двух нозологиях заставляет ряд авторов объединять их под термином «синдрома Лева-Ленегра», тем не менее эти состояния существенно отличаются, отражая функциональное разделение проводящей системы на проксимальный и дистальный уровни. Для редкого прогрессирующего нарушения проводимости, впервые описанного Морисом Левом в 1964 году, характерен склероз центрального фиброзного тела и проксимальных отделов проводящей системы, вследствие возрастного фиброза [56], тогда как Жан Ленегр занимался изолированным поражением дистальных волокон Пуркинье [57], которое позже было связано с мутацией в гене *SCN5A* [58].

Ключевым звеном, объединяющим эти нозологии, выступает архитектура волокон Пуркинье. Электронно-микроскопические исследования демонстрируют, что у человека дистальные отделы проводящей системы образованы цилиндрическими клетками, соединёнными «конец-в-конец», формирующими разветвлённые сети в субэндокардиальных слоях. Эта морфология принципиально отличается от овальных клеток с боковыми соединениями у жвачных животных,

что объясняет видовую специфичность предрасположенности к дистальным блокадам [59].

Структурная уязвимость цилиндрических волокон Пуркинье усугубляется их метаболическими особенностями. Высокое содержание гликогена в цитоплазме [60], необходимое для быстрого проведения импульса, делает их чувствительными к ишемическим повреждениям. При хронической микроваскулярной дисфункции, характерной для гипертонического сердца, дефицит АТФ усиливает апоптоз клеток Пуркинье, запуская каскад фиброзных изменений [59]. Таким образом, цилиндрическая архитектура дистальных сетей Пуркинье, обеспечивая высокую скорость проведения, одновременно создаёт анатомический субстрат для развития дистальных форм блокады при дегенеративных процессах.

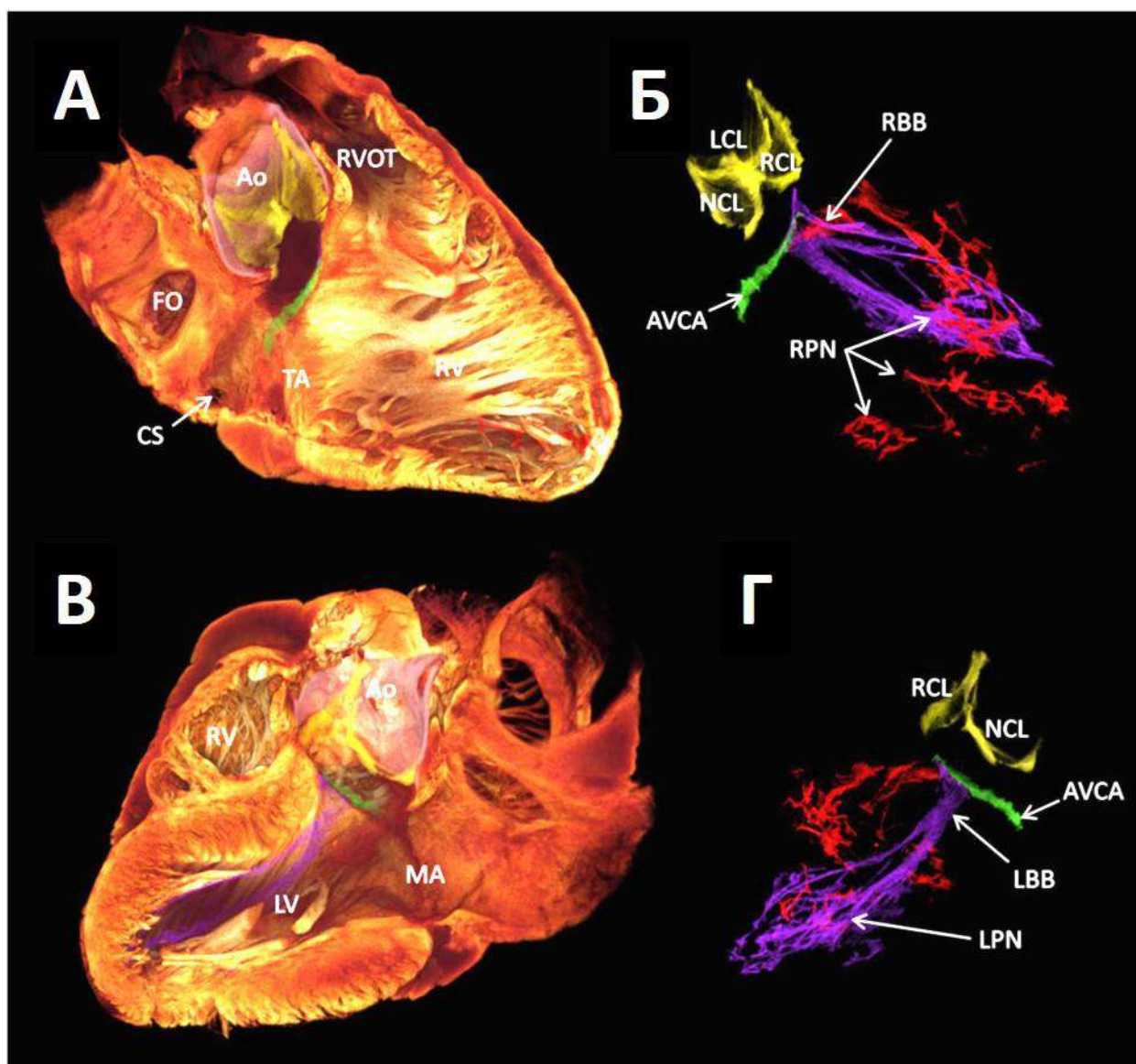


Рисунок 3. Трёхмерная анатомия проводящей системы сердца человека *in situ*.

Данная иллюстрация демонстрирует результаты трёхмерной реконструкции проводящей системы сердца, полученные методом микро-КТ с высоким разрешением ($73 \times 73 \times 73$ мкм³). На панелях а и б сегментированные элементы проводящей системы (цветные структуры) наложены на полупрозрачное («призрачное») изображение миокарда и магистральных сосудов. А, Б - вид с правой стороны сердца, В, Г — с левой. Для визуализации внутренних структур миокард виртуально рассечён в продольной плоскости.

Обозначения: Ао: корень аорты; AVCA: атриовентрикулярная проводящая ось (пучок Гиса); CS: коронарный синус; FO: овальная ямка; LBB: левая ножка пучка Гиса; LCL: основание левой коронарной створки аортального клапана; LPN: левая сеть волокон Пуркинье; LV: левый желудочек; МА: митральное кольцо; NCL: основание некоронарной створки аортального клапана; RBB: правая ножка пучка Гиса; RCL: основание правой коронарной створки аортального клапана; RV: правый желудочек; RVOT: выводной тракт правого желудочка; RPN: правая сеть волокон Пуркинье; ТА: трёхстворчатое кольцо. Адаптировано из [61].

Наличие двух уровней в структуре ЛНПГ подчеркивается анатомическими особенностями кровоснабжения. Проксимальные отделы (пучок Гиса и общий ствол ЛНПГ), питающиеся через артерию атриовентрикулярного узла (ветвь правой коронарной артерии в 85–90% случаев), анатомически дискретны и уязвимы к ишемическим повреждениям ткани сердца при окклюзии передней нисходящей артерии или хронической микроваскулярной дисфункции. Гипоксия вызывает апоптоз клеток проводящей системы с последующим замещением их фиброзной тканью, что подтверждается данными контрастной МРТ сердца, выявляющими участки позднего накопления гадолиния в межжелудочковой перегородке (МЖП) [62]. Интересно, что даже при отсутствии клинически значимого атеросклероза хроническая микроваскулярная ишемия миокарда, связанная с артериальной гипертензией, может индуцировать аналогичные изменения через активацию TGF- β -опосредованных путей фиброгенеза [63]. Это объясняет высокую распространенность БЛНПГ среди пациентов с длительно существующей неконтролируемой артериальной гипертензией даже при отсутствии явных ишемических изменений миокарда [63, 64]. Напротив,

дистальные волокна, получающие кровоснабжение через септальные перфоранты из передней нисходящей артерии, вовлекаются в фиброзные изменения преимущественно при дегенеративных заболеваниях сердца [65, 66].

Структурно-функциональное разделение ЛНПГ на несколько уровней было подтверждено тонкими, методически сложными электрофизиологическими исследованиями. «В работе Upadhyay G.A. и соавт. (2019) было выполнено детальное внутрисердечное картирование электрической активации сердца для оценки уровня блокады проведения в системе Гиса-Пуркинье у больных с БЛНПГ и показаниями к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Картирование проводилось в ходе электрофизиологического исследования перед имплантацией устройства. На основании полученных результатов, в зависимости от выявленного уровня блока проведения были выделены три категории пациентов (рис. 4): 1) с блокадой проведения на уровне левой части самого пучка Гиса (левый внутригисовый блок, 46% пациентов), 2) с блокадой левой ножки, как таковой (18% пациентов) и 3) пациенты (36%) с дистально нарушенной проводимостью и нормальной активацией волокон Пуркинье, электрические потенциалы которых предшествовали возбуждению рабочего миокарда. Стимуляция пучка Гиса приводила к сужению комплекса QRS у пациентов первой и второй категории в 94 и 62% случаев соответственно и не оказывала влияния на продолжительность комплексов QRS у больных с нормальной активацией волокон Пуркинье, т.е. при дистально нарушенной проводимости» [22, 23]. Кроме того, авторами был проведен дополнительный анализ морфологии комплексов QRS у больных всех трех групп на соответствие критериям БЛНПГ по Strauss D.G [67]. Согласно этим критериям БЛНПГ была «типичной» у 91% больных первой и второй подгрупп и только у 39% больных с нормальной активацией волокон Пуркинье, т.е. с дистальным блоком. Результаты работы убедительно свидетельствуют о том, что у пациентов с нормальной активацией волокон Пуркинье формирование ЭКГ-картины БЛНПГ происходит за счет диффузного дистального нарушения проводимости вследствие поражения самого рабочего миокарда и заключенных в нем терминалей волокон Пуркинье. И это приводит к отсутствию влияния

стимуляции пучка Гиса на ширину комплексов QRS [22], а также может являться одной из наиболее важных причин отсутствия эффекта от применения СРТ.

Однако описанные авторами электрофизиологические критерии различных уровней БЛНПГ были получены с использованием сложных инвазивных методик и неприменимы в рутинном использовании. В связи с этим разработка диагностических критериев проксимальной БЛНПГ на основе неинвазивных методов и определение значимости этих критериев в предсказании эффекта от СРТ является весьма актуальной задачей» [23].

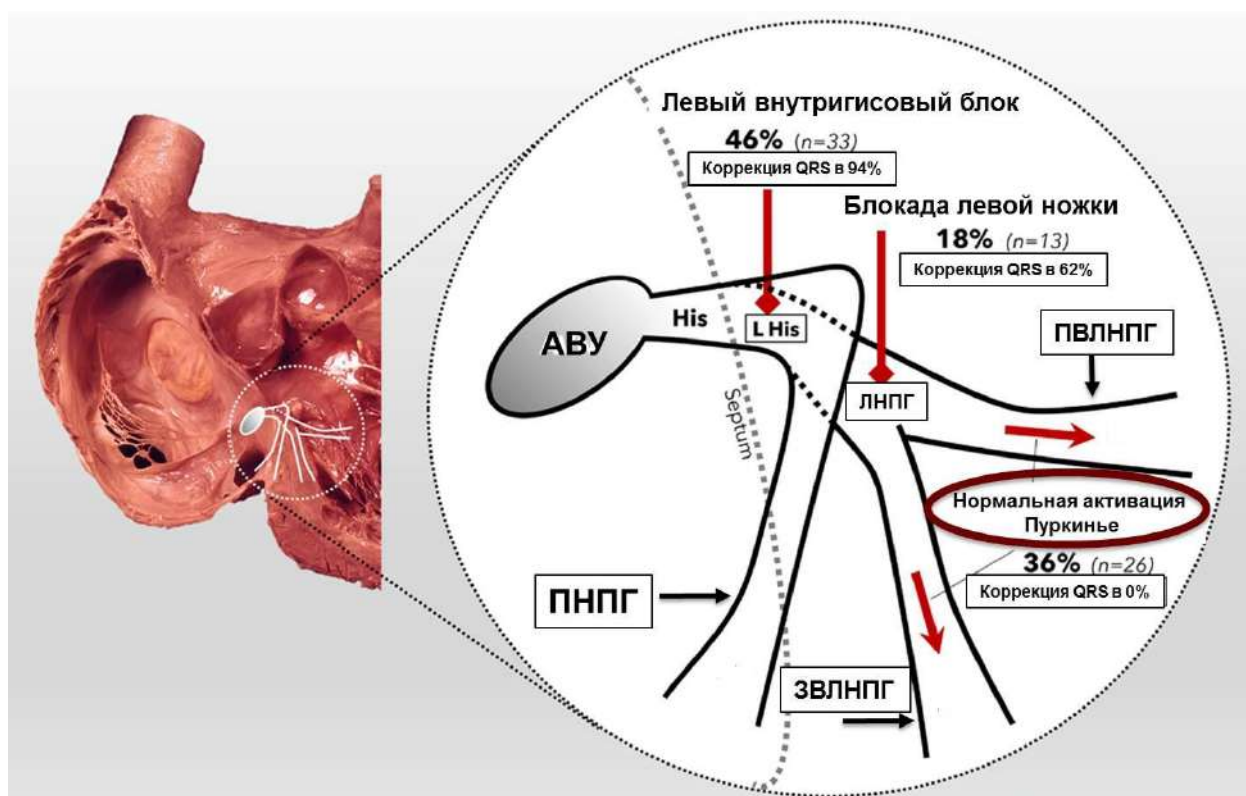


Рисунок 4. Уровень блокады проведения у пациентов с БЛНПГ и частота (%) случаев ее коррекции (%) при стимуляции Гиса.

Схема проксимальной части проводящей системы с указанием уровня блока проведения (при его наличии) у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Пунктирной линией указана перегородка, чтобы отделить расположение правосторонних разветвлений пучка Гиса, когда они проникают в центральное фиброзное тело, которые затем дают начало левосторонним волокнам пучка Гиса (дистальная часть и ветвящийся пучок). АВУ – атриовентрикулярный узел, L His- левая часть волокон пучка Гиса, ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса, ПВЛНПГ – передняя ветвь левой ножки пучка Гиса, ПНПГ – правая ножка пучка Гиса, ЗВЛНПГ – задняя ветвь левой ножки пучка Гиса. [Адаптировано из 22].

1.3. Структурные и ультраструктурные изменения миокарда при блокаде левой ножки пучка Гиса

«У пациентов с БЛНПГ патологически выраженные изменения охватывают не только элементы проводящей системы сердца, но и структуры рабочего миокарда. Морфологические изменения миокарда желудочков у больных с БЛНПГ, как при уже развившейся кардиомиопатии, так и у лиц с БЛНПГ, но без признаков органического поражения мышцы сердца (условно «здоровые») были подробно исследованы в одной из ранних работ Kuhn и соавт. (1978) [29]. В ходе гистологического исследования эндомиокардиальных биоптатов правого желудочка (ПЖ) у 90,5% здоровых лиц с БЛНПГ и у 100% пациентов с ДКМП, осложненной БЛНПГ, были выявлены сходные патоморфологические изменения миокарда (гипертрофия миокарда, изменения митохондрий, пространственная дезорганизация миофибрилл, интерстициальный фиброз). При этом ультраструктурные изменения эндомиокардиальных биоптатов у лиц с ДКМП и БЛНПГ только количественно, а не качественно, отличались от морфологических изменений у лиц с БЛНПГ, но не имеющих клинико-инструментальных признаков кардиомиопатии. Хотя эти патоморфологические изменения нельзя назвать специфичными, факт их наличия у «здоровых» лиц с БЛНПГ, а также патологическое изменение показателей центральной гемодинамики вследствие электромеханической диссинхронии, обусловленной БЛНПГ, в итоге позволило Kuhn Н. и соавт., расценить БЛНПГ в этих случаях как первое проявление патологического процесса в миокарде, который они обозначили, как «латентную кардиомиопатию». Ее прогрессирование, по мнению Kuhn Н., в дальнейшем и приводит к развитию СН [29]. Это положение нашло свое подтверждение в результатах изучения аутопсийного материала больных, умерших от сердечной недостаточности, в ходе которого было установлено, что фиброз миокарда и длительность комплекса QRS» [23], как отражение нарушений внутрижелудочковой (ВЖ) проводимости, взаимосвязаны [68-69].

Сходные морфологические изменения миокарда у пациентов с ДКМП и БЛНПГ и пациентов с БЛНПГ без органической патологии сердца [29] поднимают вопрос об этиопатогенетической взаимосвязи между этим ЭКГ-феноменом и дегенеративными процессами в миокарде. По мнению авторов, возникновение БЛНПГ является вторичным по отношению к прогрессирующему дегенеративному процессу в миокарде. Этого варианта причинно-следственной связи придерживаются Shamim и соавт. [70], выдвинувшие гипотезу о том, что хроническое повышение давления наполнения ЛЖ может провоцировать ишемию субэндокардиальных слоёв (области расположения проводящих путей сердца), что в конечном итоге приводит к стойким нарушениям проводимости. В пользу этого предположения служат данные МРТ — «золотого стандарта» диагностики фиброза миокарда. У 33% пациентов с ДКМП с помощью этого метода выявляются интрамуральные фиброзные «стрии» в МЖП [71, 72]. Это наблюдения позволяет предположить, что локальный фиброз в зоне расположения проводящих путей сердца может создавать анатомический субстрат для развития БЛНПГ.

Экспериментальные исследования на собаках свидетельствуют о том, что абляция ЛНПГ с целью индукции блокады вызывает комплекс структурных изменений на гистологическом и ультраструктурном уровнях, затрагивающих как проводящую систему сердца, так и рабочий миокард у исходно здоровых животных. Через 12 месяцев после абляции основного ствола ЛНПГ наблюдалось прогрессирующее фиброзирование эндокарда и средних слоев миокарда с гетерогенным распределением коллагеновых волокон. В эндокарде фиброз локализовался преимущественно в базальных и средних сегментах межжелудочковой перегородки и верхушке, тогда как в миокарде — в средних отделах латеральной стенки и апикальной области. Гипертрофия кардиомиоцитов сопровождалась дезорганизацией миофибрилл, расширением межклеточных пространств и периваскулярным накоплением коллагена, что коррелировало со снижением региональной перфузии по данным однофотонной эмиссионной томографии [73].

Вторичные структурные изменения при БЛНПГ формируют порочный круг патогенеза. Макроскопическим отражением нарушенной механики сокращения ЛЖ при БЛНПГ является дилатация и «ассиметрическая гипертрофия, наиболее выраженная в точке поздней активации ЛЖ, что демонстрируют как животные модели, так и результаты ЭХОКГ и аутопсийного исследования сердец [70, 74, 75]. Ассиметричная гипертрофия сопровождается молекулярными изменениями ткани миокарда, такими, как снижение экспрессии miR133a и гиперэкспрессией фактора роста соединительной ткани в боковой стенке ЛЖ [75]. Кроме того, прогрессирующая дилатация полости ЛЖ может быть следствием изменения свойств экстраклеточного матрикса и матриксных металлопротеиназ. Животные модели диссинхронии с помощью стимуляции ПЖ, свидетельствуют об усилении фибротических процессов в боковой стенке ЛЖ [76].

Существенный вклад в ремоделирование миокарда, помимо гипертрофии и аккумуляции экстраклеточного матрикса, вносит апоптоз. Повышение целого ряда проапоптотических факторов и маркеров апоптоза, таких, например, как каспазы, фактор некроза опухоли альфа, фрагментированные участки ДНК можно обнаружить как при искусственно созданных моделях диссинхронии, так и у пациентов с ХСН и подтвержденной диссинхронией работ камер сердца [77, 78].

Однако столь выраженные морфологические, включая структурно-молекулярные, изменения миокарда могут стать обратимыми при применении СРТ. Исследование эндомиокардиальных биоптатов, выполненное С. D'Ascia и соавт., продемонстрировало значительное снижение объемной фракции коллагена, экспрессии TNF-а и индекса апоптоза, а также повышение плотности капилляров после 6 месяцев СРТ по сравнению с исходными данными [77]. Наряду с этим обнаруживается также обратное развитие устранение макроструктурных изменений миокарда – гипертрофии боковой стенки ЛЖ и истончения перегородки [79]» [23].

На сегодняшний день отсутствует однозначное суждение в вопросе о том, служит ли БЛНПГ лишь маркером патологического медленно прогрессирующего миокардиального процесса, или сама инициирует каскад дегенеративных

изменений. Однако накопленные данные позволяют предположить, что оба сценария могут объединяться общими патогенетическими путями, центральное место среди которых занимают фиброз и воспаление.

«Многочисленные работы свидетельствуют о значимости латентного воспалительного процесса в миокарде, как фактора развития и прогрессирования нарушений ритма и проводимости сердца [80-87]. В ходе воспалительного процесса происходит инфильтрация миокарда клетками иммунной системы. Часть клеток некротизируется, вследствие активации механизмов репарации ткани, и их место замещается соединительной тканью, формируется фиброз. Прерывание движения волны возбуждения по структурам проводящей системы сердца, поврежденным воспалением, может служить основой для возникновения блокад различного уровня». [237]. Кроме того, за счет поддержания процессов апоптоза и фиброза миокарда воспаление играет важную патогенетическую роль и в прогрессировании СН, внося таким образом свой вклад в процесс миокардиального ремоделирования [88-90]. Однако применительно к БЛНПГ роль воспалительного компонента в ее патогенезе остаётся неясной. Более того, ограничения диагностических методов конца 1970-х годов, использованных Kuhn и соавт. [29], не позволили объективно оценить вклад воспаления в патогенез БЛНПГ.

«Нарушение последовательности активации различных отделов сердца при блокаде БЛНПГ приводит к глубоким изменениям в структуре межклеточных контактов, критически значимых для обеспечения электромеханического сопряжения» [23]. Щелевые контакты, состоящие преимущественно из белков коннексинов, в норме обеспечивают синхронное распространение электрических импульсов через вставочные диски, соединяющие кардиомиоциты в функциональный синцитий [91, 92]. В здоровом сердце электрические импульсы распространяются от атриовентрикулярного узла (АВУ) через быстро проводящую систему Гиса-Пуркинье. «Истинные» проксимальные волокна Пуркинье по сравнению с дистальными эндокардиальными волокнами характеризуются большими размерами и повышенной экспрессией коннексина 43 (Cx43), одного из основных белков щелевых контактов. Гиперфосфорилирование Cx43 под

действием протеинкиназы С вызывает его латерализацию (смещение со вставочных дисков на латеральные мембраны) и деполяризацию щелевых контактов [91]. Этот процесс нарушает электрическое взаимодействие кардиомиоцитов, создавая субстрат для аномального проведения импульса. «Экспериментальные модели на собаках демонстрируют, что латерализация Sx43 может приводить к зигзагообразному распространению фронта волны деполяризации, [92] и, следовательно, к замедлению проведения, неоднородной рефрактерности и повышенному риску возникновения петель реентри» [23]. Экспериментально установлено, что в сердцах собак с СН, индуцированной аблацией ствола ЛНПГ наиболее выраженное снижение экспрессии Sx43 определяются в субэндокардиальных волокнах Пуркинье ($p < 0,01$), тогда как в рабочем миокарде изменения носят менее выраженный характер. Перераспределение Sx43-положительных гранул в латеральные соединения кардиомиоцитов нарушает направленное проведение импульса, способствуя формированию функциональных линий блока в базальных отделах латеральной стенки [93].

«Генетические исследования подтверждают ключевую роль коннексинов в патогенезе БЛНПГ. Метаанализ полногеномных ассоциативных исследований выявил вариации в 22 локусах, влияющих на длительность комплекса QRS и процессы проведения по миокарду желудочков. Полиморфизмы генов Sx40 (экспрессируется в предсердиях и проксимальных отделах проводящей системы) и Sx43 (преобладает в клетках Пуркинье и кардиомиоцитах желудочков) ассоциированы с развитием кардиомиопатии и возникновением БЛНПГ [94, 95]. У носителей определенных однонуклеотидных вариантов гена GJA1 (кодирующего Sx43) риск БЛНПГ повышается в 4,7 в [94-96].

Новейшие данные свидетельствуют о взаимосвязи нарушений проводимости с еще одним типом межклеточных контактов вставочного диска — плотными контактами [97]. Одним из активно изучаемых в настоящее время белков плотных контактов является Коксаки-аденовирусный рецептор (КАР). В миокарде наибольшее его количество определяется на мембранах клеток проводящей

системы, а также на вставочных дисках [98, 99]. Помимо физиологической роли в формировании межклеточных контактов, было доказано, что КАР принимает участие в развитии Коксаки В3 индуцированного миокардита, приводящего к кардиомиопатии [100]. Локализуясь в непосредственной близости от коннексина 43 (Cx43) — основного белка щелевых контактов рабочего миокарда, — КАР модулирует внутриклеточный транспорт Cx43, что подтверждается экспериментами на генетически модифицированных мышах [101]. Снижение экспрессии КАР коррелирует с уменьшением амплитуды натриевого тока (INa), что приводит к замедлению проведения возбуждения по желудочкам [102, 103]. Генетические модели демонстрируют, что нокаут гена КАР в постнатальном периоде вызывает замедление атриовентрикулярного проведения за счёт синхронного снижения экспрессии Cx45 — ключевого коннексина проводящей системы сердца [99, 104]. Эти данные указывают на интегративную роль КАР в формировании белковых комплексов, ответственных за передачу электрического сигнала, а его дисрегуляция при патологических состояниях может служить независимым фактором развития нарушений проводимости» [23].

Таким образом, патологическое ремоделирование при БЛНПГ включает в себя несколько взаимосвязанных компонентов — фиброз, воспалительные изменения и нарушения в системе межклеточных контактов, таких как экспрессия коннексина 43 и КАР. Независимо от того, выступают ли эти процессы первичной причиной нарушения внутрижелудочкового проведения или формируются вторично по отношению к БЛНПГ, каждый из них способен вносить значимый вклад в замедление миокардиальной проводимости на дистальном уровне.

1.4 Определения и критерии «истинной» блокады левой ножки пучка Гиса

Электрокардиограмма при БЛНПГ является предметом научных дискуссий на протяжении всего последнего столетия. Будучи впервые описанной на ЭКГ в 1909 году Erringer Н. [1] в исследованиях на собаках, она была неверно интерпретирована как блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ). Несколько позже Wilson F.N. и Hermann G.R. [105] впервые сформулировали критерии блокад

ножек, отмечая расширенный (более 100 мс) и зачастую расщепленный комплекс QRS. Однако диагноз БПНПГ и БЛНПГ продолжали путать местами вплоть до 1929 года, когда Barker P.S. и соавт. [106] пришли к выводу, что ЭКГ-изменения, которые рассматривались как БПНПГ, были результатом БЛНПГ. В 1941г. после того, как грудные отведения вошли в широкую практику Wilson F.N. [107] предложил использовать длительность комплекса QRS для того, чтоб отличать полную блокаду ножек от неполной. Его подход продолжает использоваться по сей день [108].

За последующие годы ЭКГ критерии БЛНПГ претерпели значительную эволюцию, отражающую углубление понимания патофизиологии этого нарушения проводимости. Стало очевидно, что классические критерии, предложенные ВОЗ в 1960-х годах и включавшие расширение комплекса QRS ≥ 120 мс, монофазные комплексы R в левых грудных отведениях (V5-V6) и отсутствие q-волн в этих же отведениях, не соответствуют «истинной» БЛНПГ с электрофизиологической точки зрения [30, 109]. К 2014 г. при постановке диагноза БЛНПГ стали использоваться несколько вариантов критериев, сгруппированных в табл. 1)

- 1) Критерии, взятые за основу Европейским Обществом Кардиологов [110].
- 2) Критерии, используемые Американской Ассоциацией Сердца [111].
- 3) Критерии, предложенные в работе Strauss D.J. и соавт. [67].
- 4) Критерии, использованные в крупных, выдающихся рандомизированных исследованиях, посвященных СРТ, таких как MADIT CRT [20], COMPANION [112], CARE-HF [113] и RAFT [114].

Таблица 1. Существующие варианты критериев постановки диагноза БЛНПГ

Параметр	ESC	AHA	Strauss D.G.	MADIT CRT
Длительность QRS $\geq$	120 мс	120 мс	Мужчины 140 мс Женщины 130 мс	130 мс
QS или rS в V1	Да	Да	Да	Да
Положительный зубец Т в V1	Да	Нет	Нет	Нет
Нормальное ВО R в V1-V2	Нет	Да	Нет	Нет
ВО R в V5 $\geq$ 60 мс	Нет	Да	Нет	Нет
ВО R в V6 $\geq$ 60 мс	Да	Да	Нет	Нет
ВО R в I $\geq$ 60 мс	Да	Нет	Нет	Нет
Зазубренный/уплощенный R в I, avL V5-V6	Нет	Да	Да	Нет
Зазубрина в середине QRS в двух отведениях из: V1, V2, V5, V6, I и aVL	Нет	Нет	Да	Нет
Допущение варианта R/S в V5-V6	Нет	Да	Нет	Да
Отсутствие q в V5-V6	Нет	Да	Нет	Да
Отсутствие q в отведении I	Нет	Да	Нет	Нет
QS с положительным зубцом Т в AVR	Да	Нет	Нет	Нет
Дискордантный зубец Т	Да	Да	Нет	Нет

Примечание: ESC – Европейское общество кардиологов; AHA – Американская Ассоциация сердца; ВО – внутреннее отклонение

Таблица 1 демонстрирует существующие разногласия в постановке диагноза БЛНПГ на основании ЭКГ в 12 отведениях. На основании данных электроанатомического картирования Strauss D.G. соавт. в 2011 г. сформулировали наиболее «жесткие» диагностические критерии БЛНПГ, включающие 1) ширину комплекса QRS равную или больше 140 мс для мужчин и 130 мс для женщин, 2) морфологию комплекса QRS по типу QS или rS в отведениях V1 и V2, 3) расщепление волны R в двух или более отведениях из V1, V2, V5, V6, I, avL [67]. По мнению Strauss D.G. и соавт данные критерии наиболее точно характеризуют последовательность распространения электрического импульса по миокарду

желудочков при БЛНПГ. Так, импульс сначала распространяется по межжелудочковой перегородке (МЖП) от эндокарда правого желудочка (ПЖ) к эндокарду ЛЖ, что занимает не менее 40 мс. Далее в течение 50 мс волна деполяризации идет к миокарду задне-боковой стенки ЛЖ, и еще 40–50 мс занимает деполяризация самого миокарда. Это означает, что для диагноза полной БЛНПГ нужна граница не 120 мс, а 130–140 мс. Кроме того, особое значение Strauss D.G и соавт. придали расщеплению зубца R с формированием двух пиков в одном из отведений I, aVL, V1, V2, V5, and V6.

Возможности критериев Strauss D.G. в предсказании достижения эффекта CRT были впервые проанализированы в исследовании Deursen C.J., и соавт включившим 95 больных с имплантированным бивентрикулярным электрокардиостимулятором (БВЭКС) [122]. Именно эти критерии продемонстрировали наилучшее соотношение чувствительности и специфичности (94 и 43% соответственно) в отношении достижения положительных результатов CRT по сравнению с критериями ESC [110], АНА [111] и критериями, применявшимися в исследовании MADIT-CRT [20]. В последующих работах была убедительно доказана принципиальная важность их использования для отбора кандидатов на CRT [115-117].

Изменения в последовательности активации желудочков, вызванные БЛНПГ, были подробно изучены с помощью эндокардиального катетерного картирования [30] а также, с помощью неинвазивного активационного картирования сердца (НИАК), которое стало применяться в последние годы [30,118-121].

Результаты НИАК при БЛНПГ послужили основой для формулирования электрофизиологических критериев полной или «истинной» БЛНПГ. Эти критерии включают в себя наличие линий блока проведения возбуждения – участков электрически нейтрального миокарда, располагающийся в передне-перегородочной или задне-перегородочной области, типично расположенную точку поздней активации (тПА) ЛЖ в базальных или средних сегментах задне-боковой стенки ЛЖ и разницу времени активации (РВА) ПЖ и ЛЖ, превышающую 50 мс [30, 67, 118-121]. По данным ряда исследований эти критерии «истинной»

БЛНПГ также продемонстрировали высокую ценность в предсказании эффекта от СРТ [119].

Таким образом, точная идентификация истинной БЛНПГ с применением строгих диагностических критериев, в том числе, с использованием методов неинвазивного анализа процессов электрической активации сердца, играет ключевую роль в оптимизации отбора пациентов для СРТ. Однако оценка эффективности СРТ исключительно через призму типологии БЛНПГ представляется методологически неполной. «Истинная», «типичная» или проксимальная БЛНПГ может маскировать структурные изменения миокарда, которые существенно модифицируют процессы распространения электрического возбуждения» [122]. Эти изменения создают дополнительные зоны замедленной проводимости и фрагментации QRS-комплексов, что снижает вероятность положительного ответа на СРТ.

Все это требует проведения комплексных исследований, направленных на изучение взаимовлияния структурных изменений миокарда и характеристик электрического проведения возбуждения. Такой подход позволит дифференцировать нарушения проводимости, как таковые, от комбинированных форм патологии, что критически важно для персонализации терапии.

1.5. Электрическая и механическая диссинхрония в развитии сердечной дисфункции при блокаде левой ножки пучка Гиса

Электрическая и механическая диссинхрония при БЛНПГ представляют собой взаимосвязанные патологические процессы, оказывающие существенное влияние на гемодинамику и прогноз пациентов с сердечной недостаточностью.

При БЛНПГ волна деполяризации, инициируемая в ПЖ, преодолевает межжелудочковую перегородку за 30–40 мс, что в 2–3 раза превышает нормальные показатели и свидетельствует о межклеточном проведении через рабочие кардиомиоциты вместо системы Пуркинье [115, 116, 123, 124]. Начальная эндокардиальная активация ЛЖ преимущественно возникает в среднем или верхушечном сегментах МЖП. От этих сегментов возбуждение распространяется

к боковым и заднебоковым отделам МЖП, формирую функциональную линию блока проведения, которая направлена параллельно МЖП от базальных сегментов к верхушке. Таким образом формируется характерная для БЛНПГ U-образная последовательность распространения импульсов среднем или апикальном сегменте МЖП [30, 67, 123]. Следствием этого является увеличение продолжительности эндокардиальной активации ЛЖ до 150 мс вместо физиологических 50-80 мс, что при ЭКГ проявляется расширенным и морфологически измененным комплексом QRS (рис. 5). При этом, локализация ЛБП может быть связана с шириной комплекса QRS. Передняя позиция ассоциирована с $QRS > 150$ мс, тогда как латеральная или нижняя — с меньшей длительностью комплекса (120–150 мс) [125].

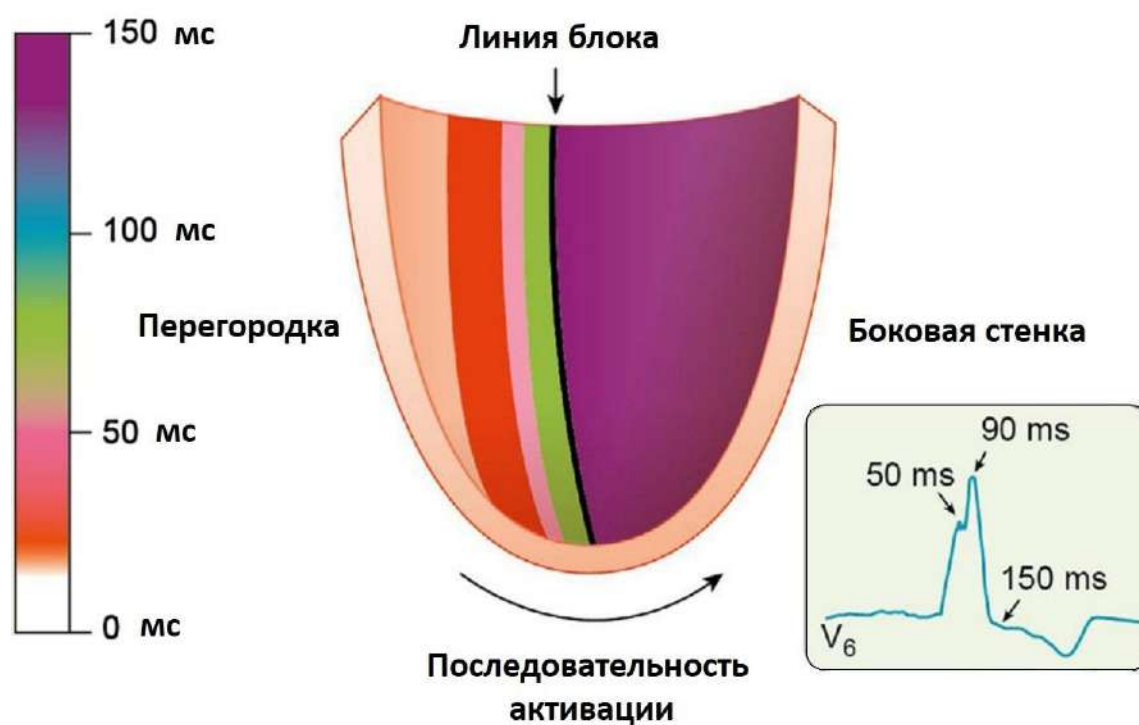


Рисунок 5. Последовательность электрической активации левого желудочка у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

Активация формирует U-образный фронт волны вокруг верхушки желудочка, обусловленный наличием функциональной линии блока, распространяющейся от основания к верхушке. Данный феномен может объяснять появление выраженных зазубрин комплекса QRS на ЭКГ. Адаптировано из [108].

Феномен U-образного распространения электрического сигнала был впервые описан Auricchio et al. с использованием трёхмерного эндокардиального картирования [30]. При этом последующие аналогичные исследования с применением эндокардиального картирования и НИАК свидетельствуют о гомогенном распространении волны деполяризации в ЛЖ от МЖП к базально-латеральной зоне без признаков проведения блокады [117, 119, 126, 127].

Природа ЛБП остается спорной. Несмотря на то, что этот феномен в части случаев может быть связан с рубцовыми изменениями миокарда, его динамическое изменение при эндокардиальной стимуляции ПЖ может указывать на ее функциональный характер, хотя в части случаев это бывает связано с рубцовыми изменениями миокарда [29]. Вместе с тем, ряд исследований свидетельствуют о высокой клинической значимости U-образной последовательности распространения электрического сигнала, и формирования ЛБП, как его отражения. Fung et al. показали, что наличие ЛБП, подтвержденное неинвазивными методами, сопряжено с уменьшением конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ на 25% в результате СРТ [128, 129].

Еще одним значимым феноменом, характеризующим БЛНПГ, является разница времени активации желудочков (РВА), определяемая как задержка между электрической активацией ПЖ и ЛЖ. Исследования демонстрируют, что РВА ≥ 50 мс ассоциируется с выраженной межжелудочковой механической диссинхронией, приводящей к снижению ударного объема ЛЖ на 15–20% и увеличению конечно-систолического давления в ЛЖ на 25–30 мм рт.ст. Механизм этого явления связан с асинхронным сокращением септальных и латеральных сегментов ЛЖ, что провоцирует асинхронное закрытия митрального клапана и нарушения диастолического наполнения ЛЖ [130, 131]. Асинхронное сокращение вызывает формирование зон с противоположной направленностью систолического напряжения, увеличивая потребление кислорода миокардом на 15-20% [132]. РВА инициирует и усугубляет диастолическую дисфункцию ЛЖ. Задержка активации ЛЖ увеличивает время изоволюметрического расслабления на 30–40 мс, сокращая период наполнения и повышая давление в левом предсердии до 18–22 мм рт.ст [16,

129]. Компьютерное моделирование подтверждает, что РВА >60 мс смещает кривую Франка-Старлинга вправо, требуя увеличения конечно-диастолического объема для поддержания перфузии, что провоцирует эксцентрическую гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов в зонах поздней активации ЛЖ [133]. В условиях проведения СРТ пациенты с РВА >50 мс демонстрируют увеличение фракции выброса ЛЖ на 12–15% и снижение конечно-систолического объема на 25–35% после СРТ, тогда как при РВА <40 мс улучшения минимальны [4, 18, 133]. Таким образом, РВА интегрирует электрические и механические аспекты диссинхронии и является значимым фактором, прогнозирующим успешность проведения СРТ.

«Работы по прямой оценке центральной и периферической гемодинамики свидетельствуют о том, появление даже преходящей БЛНПГ приводит к внезапному резкому снижению артериального давления (рис. 6), отсроченному началу и завершению фазы изгнания, укорочению диастолы, нарастанию частоты сердечного ритма, снижению ударного объема вплоть до развития отека легких [134-139]» [23].



Рисунок 6. Влияние преходящей БЛНПГ на центральную гемодинамику у пациента с тяжелой неишемической кардиомиопатией.

Одновременная запись электрокардиографического отведения V1 и кривой давления в бедренной артерии. Каждому третьему комплексу QRS с морфологией БЛНПГ соответствует падение систолического давления на 60 мм рт.ст. Адаптировано из Littmann L. [139].

Расшифрован целый ряд патофизиологических механизмов, принимающих участие в развитии или усугублении сердечной дисфункции при БЛНПГ [6].

Диссинхрония электрической активации желудочков влечет за собой диссинхронию их механического сокращения. Расщепление комплекса QRS с формированием двух зубрин при БЛНПГ, согласно критериям Strauss D.G., отражает возникающую диссинхронию электрической активации правого и левого желудочка. Первая зуббрина комплекса QRS образуется за счет распространения волны деполяризации через межжелудочковую перегородку до эндокарда ЛЖ. Вторая зуббрина формируется, когда волна деполяризации начинает достигать эпикарда заднебоковой стенки ЛЖ [67]. Зазубринам комплекса QRS соответствует регистрируемый у пациентов с БЛНПГ при ЭхоКГ феномен «septal flash» (рис. 7) [116].

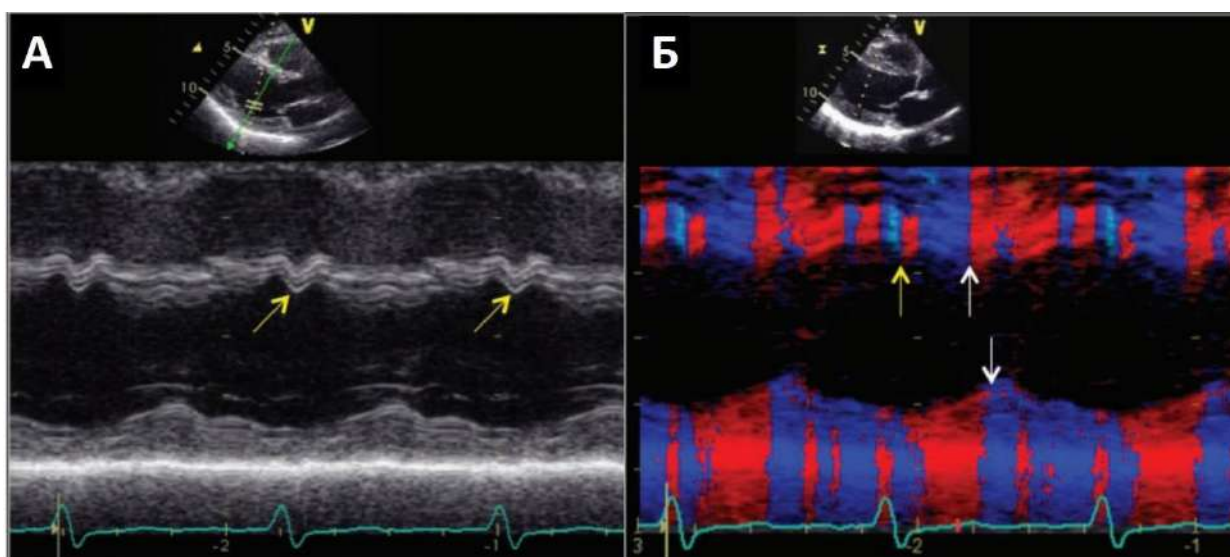


Рисунок 7. Типичный эхокардиографический феномен аномального сокращения левого желудочка, называемый «septal flash» (или «септальная вспышка»).

Трассировка ЛЖ в М-режиме, полученная из парастеральной проекции по длинной оси, демонстрирующая быстрое короткое внутреннее движение МЖП перед выбросом (желтые стрелки) с последующим растяжением (наружным движением) МЖП с последующим полным сокращением. (Б) Трассировка ЛЖ в М-режиме тканевого миокардиального доплера, показывающая изменения направления движения МЖП (к датчику или от него) в различные временные интервалы сердечного цикла у пациента с БЛНПГ, которые можно легко отследить по изменению цветового рисунка. Короткая синяя часть и следующая короткая красная часть во

время изоволюмического сокращения (желтая стрелка) представляют собой раннее быстрое движение МЖП (септальная вспышка); из-за неодновременной электрической активации перегородки и боковых стенок они достигают пика сокращения в разные временные точки (белые стрелки). Адаптировано из [140].

Этот феномен формируется вследствие движения перегородки сначала внутри за счет ранней активации, а затем наружу вследствие начала сокращения боковой стенки. Ранняя активация МЖП при БЛНПГ приводит к ее сокращению в то время, когда боковая стенка ЛЖ полностью расслаблена, и вместо того, чтобы способствовать выбросу крови из ЛЖ, сокращение перегородки перемещает кровь к боковой стенке, которая, испытывая дополнительную преднагрузку, аномально растягивается. После активации боковая стенка энергично сокращается в соответствии с механизмом Франка-Старлинга и вытесняет кровь обратно к перегородке, которая повторно растягивается и смещается в сторону ПЖ. Когда перегородка растягивается и смещается, она поглощает энергию от работы, выполняемой боковой стенкой ЛЖ, что можно оценить, как потерянную работу (wasted work) перегородки (рис. 7) [16]. Сокращение свободной стенки ЛЖ в конечном итоге вызывает выброс крови в аорту. Снижение сократительной функции МЖП, в норме составляющей $1/3$ от массы миокарда ЛЖ, приводит к увеличению нагрузки на боковую стенку и патологическому ремоделированию сердца у пациентов с БЛНПГ [140]. Кроме того, асинхронное сокращение МЖП в сочетании с удлинением её систолы приводит к развитию относительной гипоперфузии (снижению коронарного кровотока) в данной области, в то время как в латеральной стенке левого желудочка наблюдается компенсаторная гиперперфузия (рис.8).

Согласно исследованиям, септальная гипоперфузия при БЛНПГ представляет собой функциональную адаптацию к снижению локальной механической работы, обусловленную коронарной ауторегуляцией. Персистирующие перфузионные дефекты могут провоцировать ишемию миокарда и прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов. В ответ на повреждение активируются фибробласты, изменяющие состав межклеточного матрикса за счёт

повышенного отложения коллагена, особенно в периваскулярных зонах. Это усиливает микрососудистую дисфункцию, нарушая перфузию кардиомиоцитов и формируя порочный круг, объединяющий дисфункцию миокарда, гипоперфузию и фиброз [141].

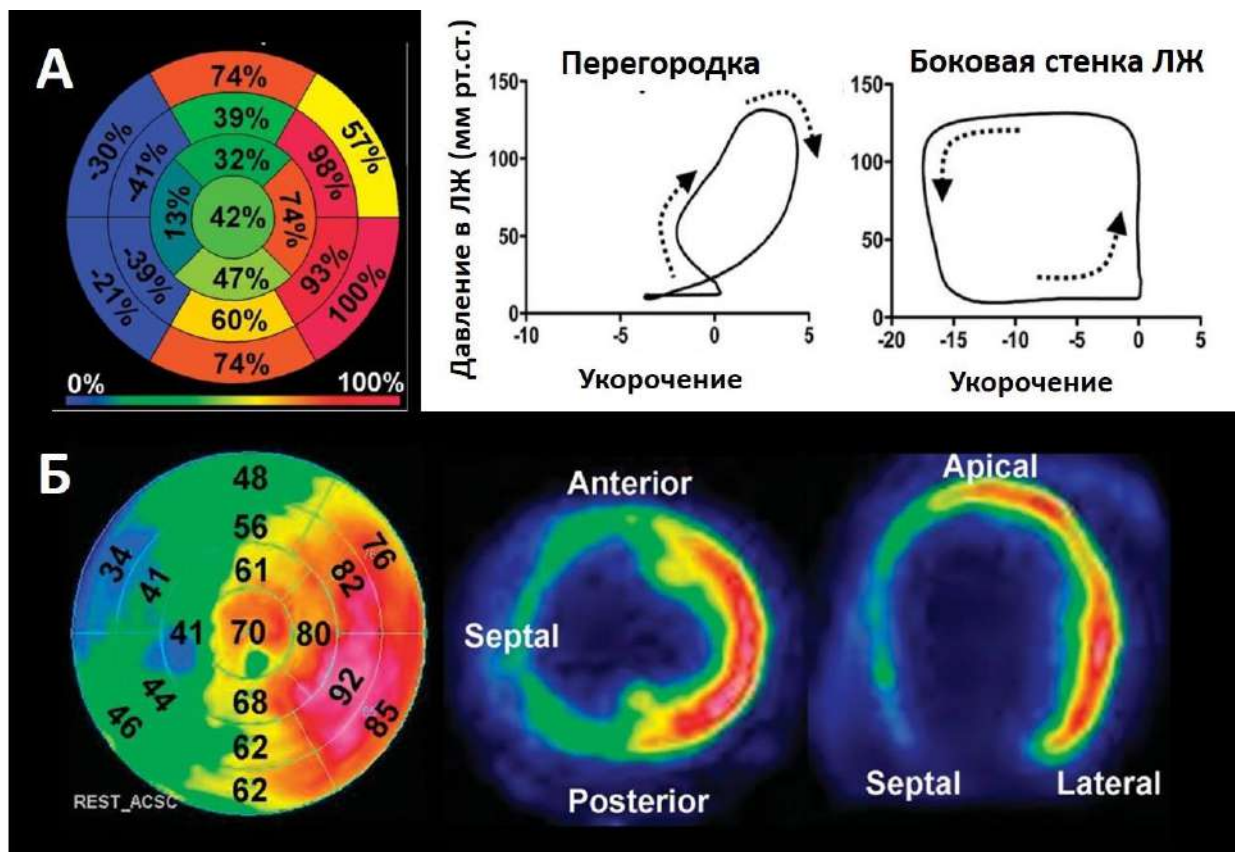


Рисунок 8. А – Работа миокарда при блокаде левой ножки пучка Гиса. Диаграмма «бычий глаз», демонстрирующая относительную площадь петель, рассчитанную на основе оценки давления в левом желудочке и данных эхокардиографии с отслеживанием спекл-паттернов. Сегмент с максимальной площадью петли принят за референсный (100%), остальные значения выражены в процентах относительно него. Отдельно продемонстрированы петли «давления-деформации», полученные для межжелудочковой перегородки и латеральной стенки ЛЖ.

Б – Перфузия миокарда по данным позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-ФДГ) при блокаде левой ножки пучка Гиса. Диаграмма «бычий глаз», иллюстрирующая метаболизм (захват глюкозы). В качестве референсного значения (100%) использована точка с максимальным захватом ФДГ, сегментарные значения выражены в процентах от данного уровня. Зеленый цвет (низкая интенсивность) в области межжелудочковой перегородки отражает сниженный метаболизм по сравнению с латеральной стенкой. Снижение механической работы перегородки, представленное на панели А, объясняет

уменьшение её метаболической активности. Красный цвет (высокая интенсивность) в латеральной стенке левого желудочка указывает на повышенную скорость метаболизма глюкозы. Модифицировано из [7].

Существенную роль в возникновении и прогрессировании сердечной дисфункции при БЛНПГ играет митральная регургитация. При нормальной активации ЛЖ импульсы сначала достигают сосочковых мышц, обеспечивая натяжение хорд до генерации давления, что предотвращает митральную регургитацию. БЛНПГ нарушает эту синхронизацию, способствуя регургитации из-за снижения скорости нарастания давления в ЛЖ и уменьшения раннего систолического градиента давления между ЛЖ и ЛП. У пациентов с ХСН и дилатацией желудочков дополнительную роль играет увеличение сил натяжения створок, снижающее компетентность клапана. Структурное ремоделирование при БЛНПГ приводит к смещению сосочковых мышц, вызывая феномен тентования (англ. tenting): дистальное смещение створок уменьшает зону коаптации, нарушая закрытие клапана даже при его анатомической сохранности.

Диссинхрония при БЛНПГ затрагивает и диастолическую функцию. Удлинение времени снижения давления в ЛЖ и сокращение периода наполнения повышают давление в ЛП, требуя компенсаторного увеличения преднагрузки [16, 129, 143]. Экспериментальные данные указывают на риск диастолического уплотнения миокарда при тахикардии, однако клиническая значимость этого механизма требует подтверждения. Помимо влияния на ЛЖ, электрическая диссинхрония при БЛНПГ обладает опосредованным влиянием на ПЖ. Это влияние реализуется через легочную гипертензию (вследствие роста давления в ЛП) и нарушение септального вклада в систолу ПЖ. СРТ, перераспределяя нагрузку на ПЖ, может усугублять его дисфункцию, что объясняет связь правожелудочковой недостаточности с неэффективностью этого метода лечения [144, 145]. Таким образом, БЛНПГ вызывает комплекс взаимосвязанных гемодинамических нарушений, требующих интегральной оценки как систоло-диастолической функции, так и межжелудочкового взаимодействия.

«Дополнительный вклад в развитие систолической дисфункции может вносить высокая концентрация коморбидности, ассоциированная с БЛНПГ. Дилатация камер сердца отражает конечную стадию развития первичного заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе такого, как артериальная гипертония. Прогрессирующее поражение ЛЖ при этом заболевании приводит к увеличению миокардиальной жесткости и повышению диастолического давления. Это, в свою очередь, приводит к увеличению давления наполнения ЛЖ, нарушению коронарной перфузии субэндокардиальных слоев миокарда и способствует формированию субэндокардиального фиброза ЛЖ. Вовлечение в этот процесс субэндокардиально расположенной левой ножки пучка Гиса влечет за собой замедление процессов деполяризации миокарда ЛЖ и прогрессирующее нарушение проводимости вплоть до развития БЛНПГ. Подтверждение гипотезы о существовании такого рода патофизиологической цепи были получены в ходе проспективного исследования, выполненного Eriksson P. и соавт. [25]. Авторы обнаружили, что в ряду известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний БЛНПГ была наиболее тесно связана с артериальной гипертонией. Более того, в большом проспективном исследовании LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) по результатам 5-летнего наблюдения было обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертонией наличие БЛНПГ, как независимый фактор в 2 раза повышает относительный риск госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН [146]. Aalen J. и соавт. подтвердили данные проспективных исследований экспериментально, проанализировав изменение ФВ ЛЖ и показателей глобальной систолической деформации миокарда ЛЖ у 11 больных с БЛНПГ и здоровых лиц в условия искусственно созданного повышения артериального давления за счет сочетания пневматических констрикторов конечностей и сжатия кистей рук. По результатам этого исследования повышение систолического артериального давления на 38 ± 12 мм рт.ст у больных с БЛНПГ согласно критериями Strauss D.G. [67] приводило к более выраженному снижению ФВ ЛЖ чем у лиц контрольной группы (с $56 \pm 6\%$ до $42 \pm 7\%$) (рис. 9). Кроме того, при оценке глобальной продольной деформации у лиц с БЛНПГ было обнаружено

значительное уменьшение амплитуды сокращения межжелудочковой перегородки (МЖП) во время фазы изгнания желудочка. На основании этих наблюдений Aalen J. и соавт., сделали вывод о повышенной чувствительности ЛЖ к постнагрузке при наличии у них БЛНПГ [147]. Таким образом, артериальная гипертензия может служить хорошим предрасполагающим фоном для возникновения систолической дисфункции вследствие БЛНПГ.

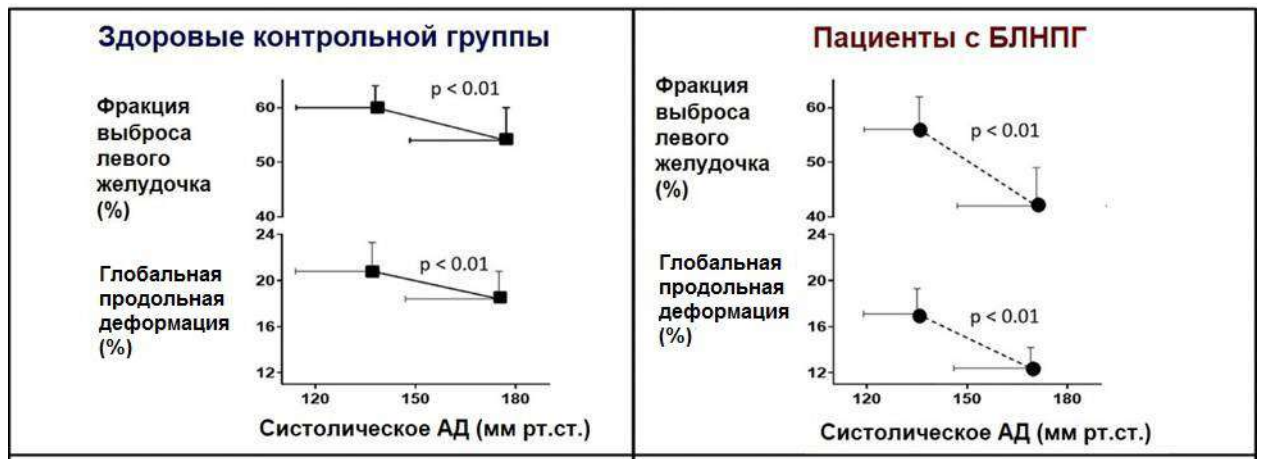


Рисунок 9. Систолическая функция ЛЖ, оцененная по ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации у здоровых лиц контрольной группы (А) и пациентов с БЛНПГ (Б) исходно и во время увеличенной постнагрузки (искусственно созданное повышение артериального давления за счет сочетания пневматических констрикторов конечностей и сжимания кистей рук). Обращает на себя внимание более выраженное снижение ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации среди пациентов с БЛНПГ по сравнению с пациентами контрольной группы. Данные представлены как среднее $\pm$ ст. отклонение). Адаптировано из Aalen J. и соавт. [147]» [23].

Таким образом, взаимодействие электрических и механических компонентов диссинхронии при БЛНПГ формирует сложный патофизиологический континуум, следствием которого является снижение ударного объема и ремоделирование миокарда. При этом, каждый из компонентов этого континуума может быть существенно значим для предопределения эффекта от СРТ и формирования прогноза для пациентов.

1.6. Сердечная дисфункция при блокаде левой ножки пучка Гиса: кардиомиопатия, индуцированная блокадой левой ножки пучка Гиса, и кардиомиопатия, ассоциированная с блокадой левой ножки пучка Гиса

Многочисленные исследования подтверждают, что БЛНПГ ассоциируется с хронической дилатацией ЛЖ, прогрессирующей дисфункцией миокарда и развитием сердечной недостаточности [8–10]. Однако патогенетические механизмы, лежащие в основе этих процессов, продолжают оставаться недостаточно изученными.

Существенную роль в понимании значимости патофизиологических процессов при БЛНПГ принесло внедрение в широкую клиническую практику СРТ. Применение СРТ приводит к устранению электромеханической диссинхронии, вызванной БЛНПГ, и в ряде случаев позволяет добиваться полного обратного ремоделирования миокарда. Возможность восстановления насосной функции сердца при СРТ указывает на то, что электрическая диссинхрония может выступать первичным этиологическим фактором развития дисфункции ЛЖ. Этот факт лег в основу концепции кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ (КИБ), или «диссинхронокардиопатии».

Ключевым диагностическим критерием КИБ считается улучшение систолической функции ЛЖ на $\geq 10\%$ после восстановления синхронной активации желудочков проведения, например, при СРТ или стимуляции левой ножки пучка Гиса [18, 19, 23, 25]. Термин «КИБ» был введен Vaillant С. и соавт. в 2013 г. по результатам ретроспективного анализа данных пациентов с изолированной БЛНПГ и последующим развитием дисфункции ЛЖ, у которых наблюдалось полное обратное ремоделирование сердца в ответ на СРТ [18]. Ранее Blanc J.J. и соавт. [15] описали схожие клинические случаи, выделив механическую диссинхронию как ключевой фактор развития такого рода кардиомиопатии, предложив в ее диагностические критерии, предопределяющие возможность достижения максимального эффекта СРТ. Авторы отнесли к этим критериям длительность анамнеза БЛНПГ более 5 лет на фоне нормального синусового ритма; исходную

величину ФВ ЛЖ более 50%; прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ ниже 40% с увеличением конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ более 55 мм и развитием ХСН II–IV функционального класса по NYHA; наличие признаков механической диссинхронии при отсутствии других причин дисфункции ЛЖ [15].

Клиническая практика демонстрирует, что у 30–40% пациентов с неишемической кардиомиопатией СРТ не приводит к ожидаемому улучшению [146]. Это указывает на существование подгрупп пациентов, у которых дисфункция ЛЖ обусловлена иными механизмами, не связанными исключительно с электрической диссинхронией. Вполне вероятно, что у части больных БЛНПГ вторична по отношению к структурной патологии миокарда, как, например при далеко зашедшей ДКМП. Это подчеркивает гетерогенность популяции больных с ДКМП и БЛНПГ. У части пациентов блокада является первичным фактором развития дисфункции ЛЖ, тогда как у других — лишь маркером тяжести основного заболевания, ассоциированным с повышенным риском смерти [149].

Своевременная дифференциация этих состояний имеет крайне важное значение. При КИБ раннее применение СРТ обеспечивает обратное ремоделирование сердца, тогда как при кардиомиопатии, ассоциированной с БЛНПГ (КАБ) предсуществующие структурные изменения миокарда ограничивают эффективность такой терапии. В пользу этого утверждения свидетельствуют результаты исследования NEOLITH II продемонстрировавшего, что ранняя имплантация устройства для проведения СРТ (в течение 3 месяцев после возникновения симптомов ХСН) обеспечивает обратное ремоделирование ЛЖ у 70–80% пациентов с КИБ, тогда как отсрочка вмешательства на срок более 6 месяцев существенно снижает шансы достижения нормализации насосной функции сердца [150]. В этой связи, разработка диагностических критериев КИБ для выделения подгруппы пациентов с потенциально обратимой дисфункцией ЛЖ приобретает существенное практическое значение, так как позволяет оптимизировать отбор кандидатов на СРТ и улучшить прогноз этих пациентов.

Одна из попыток сформулировать критерии КИБ была предпринята в 2020 г. Sanna et al. и соавт. [151]. В качестве диагностических критериев КИБ, были

предложены признаки, исключаящие отличные от БЛНПГ причины сердечной дисфункции. К этим признакам были отнесены семейный анамнез ДКМП, артериальная гипертензия ($>140/90$ мм рт.ст. и прием >1 гипотензивного препарата), злоупотребление алкоголем, перенесенная химиотерапия по поводу онкологических заболеваний, миокардиты и др. Согласно этим критериям был спланирован проспективный регистр CLIMB [152], задавшийся целью уточнить распространенность и клинико-инструментальные особенности КИБ. По его результатам, КИБ была верифицирована в 12,4% случаев из числа 242 пациентов с ДКМП и БЛНПГ. Характерными отличительными особенностями этой категории пациентов являлись:

- 1) отсутствие семейного анамнеза ДКМП и негативные генетическими тестами;
- 2) КДР ЛЖ, не достигающи 60 мм при сохранной толщине миокарда;
- 3) выраженная механическая диссинхрония (разница времени сокращения между септальным и латеральным сегментами, превышающая 130 мс);
- 4) отсутствие отсроченного контрастирования (ОК) миокарда гадолинием при МРТ сердца.

Регистр CLIMB подтвердил клиническую ценность предложенных критериев, однако их внедрение сопряжено с рядом ограничений. Во-первых, оценка диссинхронии по-прежнему остается субъективной: визуальный анализ феноменов septal flesh или apical rocking на ЭхоКГ зависит от опыта оператора, а количественные параметры (например, разница времени систолического пика >60 мс) требуют специализированного оборудования и не стандартизированы. Во-вторых, подтверждение КИБ предполагает проведение дорогостоящих исследований (МРТ для исключения фиброза, коронарографию, в части случаев генетическое тестирование), что ограничивает доступность их применения в рутинной практике. В-третьих, предложенные критерии в значительной степени опираются на данные ретроспективного анализа. Наконец, даже строгие ЭКГ-критерии БЛНПГ Strauss D.G. [67] демонстрируют ограниченную специфичность, давая ложноотрицательные результаты у 15–20% пациентов. Клинические

последствия ограничений этих критериев могут быть значимы. В частности, поздняя верификация диагноза КИБ упускает оптимальное временное «терапевтическое окно» для применения СРТ, когда обратное ремоделирование еще возможно.

Таким образом, существующие критерии КИБ позволяют идентифицировать подгруппу пациентов с обратимой дисфункцией ЛЖ, однако требуют совершенствования для ранней диагностики этого состояния.

1.7. Сердечная дисфункция при постоянной стимуляции правого желудочка, как суррогатная модель кардиомиопатии, индуцированной блокадой левой ножки пучка Гиса

«Применение электростимуляции ПЖ (ЭСПЖ) в экспериментах на животных и у больных при лечении брадиаритмий является моделью искусственно созданной электрической и механической диссинхронии сердца, наглядно демонстрирующей проявления диссинхронии сердца, сходные с таковой при БЛНПГ [127, 153-159]. Большой процент комплексов QRS, «навязанных» стимуляцией ПЖ у больных с имплантированным ЭКС, приводит к незамедлительному появлению радиальной диссинхронии и уменьшению систолического продольного укорочения ЛЖ. В связи с уменьшением конечного диастолического диаметра и объема ЛЖ уменьшается также и ФВ ЛЖ, при этом конечный систолический диаметр ЛЖ остается неизменным [160]. Изменения механики сокращения на фоне стимуляции ПЖ менее, чем за 3 года приводят к развитию СН у лиц с исходно сохранной ФВ ЛЖ или к прогрессированию уже имеющейся СН [4, 161-162]. Так, в исследовании MOST (Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction) при увеличении на каждые 10% количества комплексов QRS, обусловленных стимуляцией ПЖ количество случаев госпитализации по поводу СН увеличивалось на 20%. У пациентов с долей стимуляции ПЖ, превышающей 40% отмечается 2,6 кратное увеличение случаев ХСН, которая возникает несмотря на исходное отсутствие признаков ХСН и нормальную ФВ ЛЖ [162]. Более позднее исследование RACE количественно охарактеризовало

негативные эффекты стимуляции ПЖ у больных с исходно сохранной систолической функцией ЛЖ. По данным Yu C. M и соавт, стимуляция ПЖ в течение года приводит к снижению ФВ ЛЖ от $61,5 \pm 6,6\%$ до $54,8 \pm 9,1\%$ [5]. Результаты исследования DAVID продемонстрировали, что проведение постоянной эндокардиальной стимуляции желудочков пациентам с уже имеющейся тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 40%) приводит к увеличению частоты госпитализаций в связи с прогрессированием ХСН, а также к возрастанию случаев смерти [163]. При этом прогноз пациентов напрямую зависит от базисной частоты стимуляции и процента навязанных комплексов QRS. Наихудший прогноз жизни продемонстрировали больные с долей навязанных комплексов, превышающей 40% [155, 161].» [23]. Развитие ХСН у пациентов с преобладающей стимуляцией ПЖ может приводить к развитию приобретенной кардиомиопатии, которая в литературе получила название кардиомиопатии, индуцированной стимуляцией правого желудочка (КИСПЖ или Pacing Induced Cardiomyopathy- PISCМ). Однако наблюдение за пациентами, развившими признаки КИСПЖ, свидетельствуют о том, что спектр проявлений такого рода кардиомиопатии может существенно отличаться от проявлений кардиомиопатии, истинно обусловленной БЛНПГ [160]. Исследователи неоднозначны в оценке частоты возникновения КИСПЖ. По данным разных работ ее можно выявить в 5,9-20,5% случаев среди пациентов со стимуляцией ПЖ [164]. Тем не менее, к настоящему моменту во всем мире имплантировало более 1 миллиона ЭКС. Но у большинства пациентов с преобладающей ЭСПЖ, не наблюдается признаков сердечной дисфункции. Несмотря на постоянное расширение технических возможностей по осуществлению физиологичной стимуляции сердца, позволяющих предотвратить развитие механической диссинхронии (бивентрикулярная электрокардиостимуляция, стимуляция проводящей системы сердца), ЭСПЖ по-прежнему отдается предпочтение ввиду меньших экономических затрат, технической простоты имплантации и низкого риска периперационных осложнений. ЭСПЖ остается стандартом лечения большинства больных, нуждающихся в имплантации водителя ритма сердца при отсутствии

признаков ранее существовавшей кардиомиопатии. Этот подход закреплён в действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации сердечного ритма и Американской ассоциации сердца, Общества сердечного ритма [164].

В настоящее время отсутствует ответ на вопрос, является ли развитие сердечной дисфункции у пациентов с постоянной ЭСПЖ следствием исключительно электромеханической диссинхронии, аналогичной той, которая возникает при БЛНПГ, или же дополнительную роль в её возникновении играет позиция стимулирующего электрода, трикуспидальная недостаточность, вследствие фиксации створок клапана электродом, а также исходное структурное состояние самого миокарда. В этой связи, определение роли электромеханической диссинхронии миокарда в развитии сердечной недостаточности является весьма актуальной проблемой.

1.8 Возможности визуализации и электроанатомического картирования сердца в повышении эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии

Несмотря на доказанную эффективность СРТ у пациентов с сердечной недостаточностью и электрической диссинхронией, около 30–40% пациентов не демонстрируют клинических или эхокардиографических признаков положительного результата. В числе основных причин неэффективности СРТ называют неоптимальный отбор пациентов, некорректное размещение (ЛЖ) электрода для стимуляции ЛЖ (ЛЖЭ) и высокую долю рубцовых изменений миокарда при малой доле жизнеспособного миокарда.

Современные методы визуализации и электроанатомического картирования сердца, несущие крайне важную информацию об индивидуальных особенностях пациента играют крайне важную роль в повышении эффективности СРТ на всех этапах лечения: предимплантационный этап (определение показаний), этап

имплантации стимулирующего устройства и последующее длительное наблюдение (постимплантационный этап).

Эхокардиография (ЭхоКГ) остается основным методом для оценки механической диссинхронии сердца. В целях улучшения отбора пациентов для СРТ был протестирован ряд эхокардиографических показателей диссинхронии ЛЖ, но в рамках больших многоцентровых исследований [165] ни один из них не показал достаточной предсказательной силы в достижении положительных результатов СРТ. К возможным причинам, таких результатов можно отнести значимая субъективность оценки данных ЭхоКГ и зависимость от качества изображения. Однако в последние годы применение эхокардиографических методов визуализации в оптимизации отбора пациентов для проведения СРТ поднялось на новую ступень благодаря внедрению в широкую практику метода оценки работы миокарда (myocardial work) [165, 166].

Методология неинвазивной оценки работы миокарда через построение петли «давление-деформация» ЛЖ, впервые предложенная в экспериментальных работах на животных моделях [165], открыла возможность количественного анализа региональных и глобальных характеристик сократительной функции ЛЖ с учётом постнагрузки, что принципиально отличает этот подход от классической оценки деформации миокарда ЛЖ [166-140].

Ряд клинических исследований продемонстрировало, что такие показатели, как глобальный индекс работы миокарда (GWI) и конструктивная работа миокарда (GCW) обладают надежной прогностической способностью в отборе пациентов с потенциально хорошим эффектом от проведения [167-172]. Важное значение имела информация о том, что региональные параметры работы миокарда, такие как индекс региональной работы (RWI) в бассейнах коронарных артерий, существенно повышают точность предопределение эффективности СРТ за счёт выявления зон асинхронного сокращения, которые не обнаруживаются при глобальном анализе. Эти находки коррелируют с данными инвазивных измерений, где острое увеличение ударной работы ЛЖ (LVSW) на $\geq 10\%$ во время имплантации устройства для СРТ показало сильную связь с долгосрочным улучшением

клинических исходов, превосходя традиционно используемый показатель dp/dt_{max} [169].

Еще одно многоцентровое исследование, включившее 200 пациентов с сердечной недостаточностью и проводимой СРТ, обнаружило, что разница работы миокарда в МЖП и боковой стенке ЛЖ (LW-S work difference) до лечения оказалась независимым предиктором обратного ремоделирования сердца (AUC=0.77), превосходя прогностическую ценность морфологии и длительности комплекса QRS. При этом у лиц с высокой эффективностью СРТ глобальная конструктивная работа (GCW) увеличивалась на 35–40%, а глобальная утраченная работа (GWW) снижалась на 25–30%, отражая восстановление синхронности сокращений сердца [172]. Однако эти данные требуют подтверждения в проспективных многоцентровых исследованиях. Разработка международного консенсуса по стандартизации методик анализа и интеграции параметров работы миокарда в клинические алгоритмы принятия решений представляется необходимым шагом для наиболее полной реализации этого подхода в целях улучшении исходов СРТ.

Необходимо отметить, в исследовании Aalen J.M. и соавт. сочетание значения разницы работы миокарда в МЖП и боковой стенке ЛЖ (LW-S work difference), превышающего 860 мм рт.ст.%, и признаков сохранного миокарда МЖП по данным МРТ было сопряжено со снижением риска смерти/трансплантации сердца на 64%. А наличие рубцов в МЖП указывало на отсутствие ожидаемого эффекта СРТ с чувствительностью 81% [171]. Это еще раз свидетельствует, о том, что не только функциональная, но и структурная сохранность миокарда является важной составляющей эффективности СРТ и еще одной точкой приложения методов визуализации при проведении диагностического поиска у этой категории больных.

«Магнитно-резонансная томография (МРТ) с отсроченным контрастированием (ОК) является «золотым стандартом» оценки структурного состояния миокарда» [84, 174]. Ее применение обеспечивает высокую точность в определении объема и локализации фиброза миокарда, что критически важно для

выбора оптимального места имплантации ЛЖЭ. Большая масса и протяженность рубца при его расположении в зоне предполагаемой стимуляции ЛЖ, достоверно ассоциированы с отсутствием эффекта от СРТ, тогда как имплантация электрода вне зоны рубца и в сегменте поздней механической активации ЛЖ, определяемой по МРТ, существенно увеличивает вероятность положительного ремоделирования и улучшения функции ЛЖ [71, 84, 175].

Методом, позволяющим оценивать особенности распространения электрического возбуждения в тесной связи с индивидуальной анатомией сердца является НИАК сердца. Применение этого метода позволяет точно определить локализацию точки поздней активации (тПА) ЛЖ. Ряд исследований подтверждает, что расстояние между местом стимуляции ЛЖ и тПА является одним из ключевых факторов гемодинамического и клинического эффекта. Чем меньше это расстояние, тем более значимо снижение КСО ЛЖ и возрастание ФВ ЛЖ в ответ на стимуляцию. Интеграция результатов НИААК имеет важное значения для формирования алгоритма операции по имплантации устройства для СРТ.

1.9 Заключение

«Не вызывает сомнения, что «идиопатическая» БЛНПГ, выявляемая даже у лиц с нормальной сократительной функцией ЛЖ и отсутствием значимых заболеваний сердца, является отнюдь не доброкачественным феноменом. Существующие данные свидетельствуют о том, что, возникнув однажды, БЛНПГ может приводить к нарушению внутрисердечной гемодинамики, электрической и механической диссинхронии, ультраструктурному ремоделированию миокарда и, как следствие, к снижению насосной функции сердца» [4]. Вне зависимости от того, является ли БЛНПГ причиной или следствием основного заболевания сердца, она ассоциирована с общими патогенетическими механизмами, которые требуют уточнения. Несмотря на многолетнюю давность проблемы электрической и механической диссинхронии, обусловленной БЛНПГ, существует целый ряд вопросов, требующих своего разрешения. Данные о структурных и ультраструктурных изменениях миокарда, лежащих в основе как идиопатической

БЛНПГ, так и у больных с уже развившейся дисфункцией ЛЖ и БЛНПГ, весьма ограничены. Не достаточно изучен вклад в формирование БЛНПГ изменений межклеточных контактов и воспаления. Опубликованные исследования характеризуются весьма противоречивыми результатами в отношении связи рассматриваемого ЭКГ-феномена с очаговым и интерстициальным фиброзом миокарда. Кроме того, не описано влияние фиброза миокарда на показатели электромеханической диссинхронии при БЛНПГ.

Разнообразие клинических ситуаций, приводящих к БЛНПГ, не может не заставлять задуматься об их сходствах и различиях. Отсутствуют данные об особенностях электромеханической диссинхронии при идиопатической БЛНПГ, БЛНПГ, возникшей вследствие операции TAVI, и БЛНПГ, ассоциированной с ДКМП. Нет ответа на вопрос, является ли электромеханическая диссинхрония, возникающая при ЭСПЖ, аналогичной той, которая возникает при БЛНПГ.

Преобладающая в современных публикациях оценка эффективности СРТ исключительно через призму типологии БЛНПГ представляется методологически неполной. Структурные изменения миокарда могут существенно модифицировать процессы распространения электрического возбуждения, которые маскирует «истинная», «типичная» или проксимальная БЛНПГ. Все это требует проведения комплексных исследований, направленных на изучение взаимовлияния структурных изменений миокарда и характеристик электрического проведения возбуждения, особенно, в контексте применения СРТ. Значимость параметров электрической и механической диссинхронии в предопределении прогноза жизни пациентов с СРТ также не достаточно изучена. Помимо этого, отсутствуют диагностические критерии, позволяющие на основе неинвазивных методов обследования дифференцировать проксимальный уровень поражения левой ножки пучка Гиса от дистального. Не определена значимость этих диагностических критериев проксимальной блокады ЛНПГ в предопределении эффекта от СРТ и принятии решения о необходимости ее проведения.

Наконец, существующая в научной литературе концепция кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, требует уточнения диагностических критериев этого

состояния на основании как проспективных, так и ретроспективных данных. Это позволит своевременно выделять подгруппы пациентов с потенциально обратимой дисфункцией ЛЖ.

Совокупность этих нерешенных вопросов явилось основанием для планирования и проведения настоящей работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика лиц, включенных в исследование

В общей сложности в исследование было включено 353 человека. Среди них были выделены 283 пациента, которые характеризовались ЭКГ-признаками БЛНПГ (морфологией комплекса QRS по типу QS или rS в отведении V1 и продолжительностью комплекса QRS ≥ 130 мс). Эти пациенты были разделены на специально сформированные 4 группы (рис. 10).



Рисунок 10. Сформированные группы исследования

Примечание: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; И – идиопатическая БЛНПГ; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭСПЖ – электростимуляция правого желудочка.

В первую группу исследования (И-БЛНПГ) включены 18 пациентов (5 мужчин и 13 женщин, средний возраст 44 [39,50] года) со случайно выявленной на ЭКГ БЛНПГ (ширина комплекса QRS 145 [140; 159] мс), у которых в процессе клинико-инструментального обследования не было обнаружено признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы. Оценить давность нарушений внутрижелудочковой проводимости у этих пациентов не представлялось возможным в связи со случайным выявлением изменений ЭКГ и

отсутствием клинической симптоматики. У этих пациентов сердечно-сосудистые заболевания исключались на основании данных ЭхоКГ, нагрузочной пробы (стресс-ЭхоКГ с велоэргометрией по стандартному протоколу Брюса), семейного анамнеза. В семи случаях была выполнена коронароангиография, выявившая интактные коронарные артерии. Отсутствие патологических изменений по данным ЭхоКГ позволило считать БЛНПГ у пациентов этой группы идиопатической (И-БЛНПГ). Клинико-инструментальные показатели пациентов этой группы приведены в таблице 2.

Таблица 2. Клинико-инструментальные показатели пациентов группы И-БЛНПГ (n=18).

Показатели	Значение
Возраст (лет), Ме [IQR]	44 [39; 50]
Мужчины, n (%)	5(27,8)
Женщины, n (%)	13(72,2)
Исходная длительность комплекса QRS (мс), Ме [IQR]	145 [140; 159]
КДР ЛЖ, (см) М ± SD	4,8 ± 0,5
КСР ЛЖ, (см) М ± SD	3,5 ± 0,5
КДО ЛЖ (мл), Ме [IQR]	105 ± 15
КСО ЛЖ (мл), Ме [IQR]	44 ± 12
ФВ ЛЖ (%), М ± SD	62 ± 3,5

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Во вторую группу исследования (TAVI-БЛНПГ) было включено 78 пациентов (25 мужчин и 53 женщины, средний возраст 73,1±8,2 лет) с заранее известным «проксимальным» характером БЛНПГ. Во всех случаях возникновения БЛНПГ было зафиксировано сразу в раннем послеоперационном периоде после операции TAVI, выполненной в связи с выраженным стенозом аортального клапана. «Развитие БЛНПГ при таких операциях обусловлено механическим воздействием каркаса имплантированного клапана на проксимальные структуры проводящей системы сердца, прежде всего на атриовентрикулярное соединение и левую ножку пучка Гиса, которые анатомически близки к аортальному клапану»

[4]. «Дооперационная ширина комплекса QRS у всех этих пациентов находилась в пределах нормальных значений и составила $97,7 \pm 12,1$ мс. У девяти (15,5%) пациентов исходно отмечались признаки блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса. В большинстве случаев (66 больных, 85%) ЭКГ-признаки вновь возникшей БЛНПГ были зарегистрированы в первые сутки после проведенной операции. Ширина комплекса QRS на фоне вновь возникшей БЛНПГ у пациентов этой группы составила 157 [142; 162] мс (рис. 11)» [120].

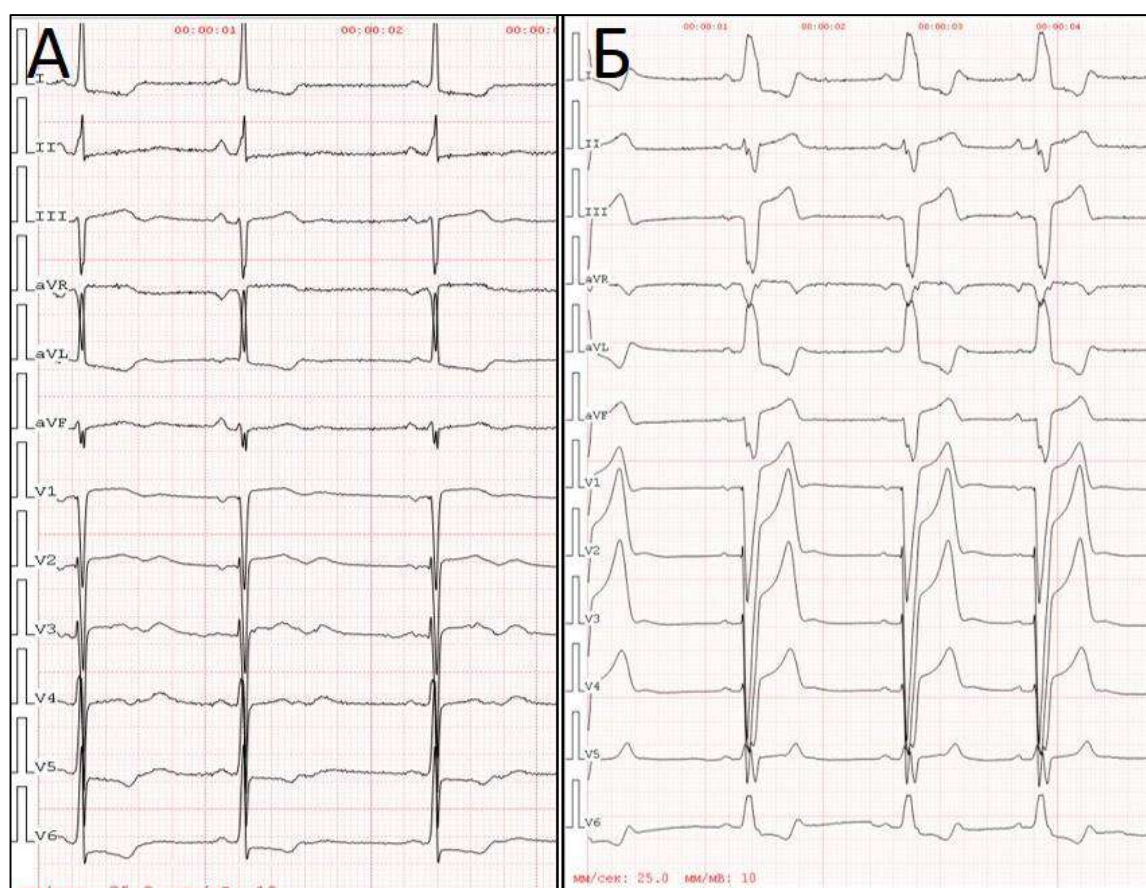


Рисунок 11. Пример возникновения блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ у пациентки 82 лет после операции TAVI. А – ЭКГ пациентки до операции. Ширина комплекса QRS 92 мс. Б– ЭКГ пациентки, начиная с первых суток после операции.

У всех включенных в эту группу пациентов отсутствовали анамнестические указания на перенесенный инфаркт миокарда, а также зоны нарушения локальной сократимости или снижение глобальной сократимости по данным предварительной ЭхоКГ. Клинико-инструментальные показатели пациентов этой группы приведены в таблице 3.

Таблица 3. Клинико-инструментальные показатели пациентов группы TAVI-БЛНПГ (n=78)

Показатели		Значение
Возраст (лет), М (SD)		73,1 ± 8,2
Мужчины, n (%)		25(32,1)
Женщины, n (%)		53(67,9)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		33 (42,3)
Выполненное чрескожное коронарное вмешательство, n (%), n (%)		23 (29,5)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)		7 (9)
Сахарный диабет, n (%)		20 (25,6)
Исходная (дооперационная) ширина комплекса QRS (мс), М (SD)		98 (12)
Исходная (дооперационная) блокада передней ветви ЛНПГ, n (%)		9 (15,5)
Данные ЭхоКГ до операции	КДР ЛЖ (см), М ± SD	4,9 (4,6; 5,4)
	КСР ЛЖ (см), М ± SD	3,1 (2,5; 3,4)
	ФВ ЛЖ (%), Ме [IQR]	60[60;60]
	Максимальный градиент на аортальном клапане, мм рт. ст., Ме [IQR]	90 [75; 110]
	Средний градиент на аортальном клапане, мм рт. ст., Ме [IQR]	55 [44; 68]
	Площадь открытия аортального отверстия (см²), Ме [IQR]	0,6 [0,5; 0,7]
Послеоперационная длительность комплекса QRS (мс), Ме [IQR]		157 [142; 162]
Возникновение БЛНПГ в первые сутки после операции TAVI, n (%)		66 (85)
Тип имплантированного протеза аортального клапана	CoreValve, n (%)	52 (67)
	Acurate Neo, n (%)	15 (19)
	Edwards, n (%)	10 (13)
	Мединж, n (%)	1(1)
Проводимая медикаментозная терапия на момент включения в исследование	сакубитрил/валсартан / иАПФ /АРА, n (%)	78 (100)
	Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	33 (42,3)
	β-адреноблокаторы, (n/%)	78 (100)
	Антагонисты альдостерона, (n/%)	60 (76,9)
	петлевые диуретики, (n/%)	56 (71,8)
	амиодарон, (n/%)	12 (15,4)
	ПОАК/варфарин, n (%)	15 (19,2)
	Гиполипидемические препараты, n (%)	78(100)
	Аспирин и/или ингибиторы P2Y12 рецепторов, n (%)	33 (42,3)
	Ингибиторы SGLT2, n (%)	54 (69,2)

Примечание: АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, ФП – фибрилляция предсердий; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; TAVI – transcatheter aortic valve implantation (транскатетерная имплантация аортального клапана); SGLT2 – ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

В третью группу (группа СРТ) было включено 127 пациентов (77 мужчин, 50 женщин, средний возраст $60,5 \pm 9,7$ лет с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ ($<35\%$), II-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и продолжительностью комплекса QRS более 130 мс, что соответствовало показаниям к проведению СРТ согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества [176, 175]. Отбор больных для включения в исследование проводился по результатам обследования, включающего общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение тироксина и тиреотропного гормона в сыворотке крови, регистрацию ЭКГ в двенадцати отведениях, мониторинг ЭКГ по Холтеру, трансторакальную ЭхоЭКГ. При ЭхоЭКГ было выявлено значительное расширение камер сердца, преимущественно ЛЖ, значительное снижение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ $26,5 \pm 5,6\%$) у всех включенных пациентов.

Этиология сердечной дисфункции уточнялась по результатам коронароангиографии, выполненной во всех случаях, и МРТ сердца с контрастированием. Ишемическая этиология ХСН предполагалась при наличии анамнестических указаний на перенесенный острый инфаркт миокарда/ангиопластику со стентированием коронарных артерий/ коронарное шунтирование или наличие гемодинамически значимого поражения коронарных артерий (стеноз более 50%) по данным коронароангиографии.

Исходя из этих диагностических критериев ишемическая природа ХСН была установлена у 32 (25,2%, **подгруппа ИБС-БЛНПГ**) пациентов, из которых у 21 (16,5%) отмечались клинико-инструментальные признаки перенесенного инфаркта миокарда. При наличии клинических показаний пациентам со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий выполнялась реваскуляризация миокарда за 3 месяца до предполагаемой имплантации устройства. В остальных 95 (74,4%) случаях диагностировалась неишемическая этиология сердечной дисфункции, укладывающаяся в диагностические критерии дилатационной кардиомиопатии

(подгруппа ДКМП-БЛНПГ). На момент включения в исследование все пациенты не менее трех месяцев получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН согласно актуальным на момент включения Российским национальным клиническим рекомендациям [17]. В случае сохранения симптомов ХСН и снижения ФВ ЛЖ менее 35% через 3 месяца, пациентам имплантировались сердечные ресинхронизирующие устройства с функцией дефибриллятора (СРТ-Д). Клинико-инструментальные показатели больных этой группы представлены в таблице 4.

Таблица 4. Клинико-инструментальные показатели пациентов группы СРТ (n=127).

Показатели		Значение
Возраст (лет), М (SD)		60,5 ± 9,7
Мужчины, n (%)		77 (60,6)
Женщины, n (%)		50 (39,4)
Ишемическая этиология ХСН, подгруппа ИБС-БЛНПГ, n (%)		32 (25,2)
Перенесенный ОИМ, n (%)		21 (16,5)
Неишемическая этиология ХСН, подгруппы ДКМП-БЛНПГ, n (%)		95 (74,8)
Исходная длительность комплекса QRS (мс), Ме [IQR]		174 [160; 184]
ФК ХСН (NYHA), n (%)	II	61(48)
	III	65 (51,2)
	IV	1 (0,8)
Наличие ФП	Нет ФП, n (%)	104 (81,9)
	Пароксизмальная форма, n (%)	9 (7,1)
	Персистирующая форма, n (%)	5 (3,9)
	Постоянная форма, n (%)	9 (7,1)
КДО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		250 [201; 323]
КСО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		181 [141; 257]
ФВ ЛЖ (%), М ± SD (%)		26,5 ± 5,6
Проводимая медикаментозная терапия на момент включения в исследование	сакубитрил/валсартан / иАПФ /АРА, n (%)	127 (100)
	β-адреноблокаторы, (n/%)	125 (98,4)
	Антагонисты альдостерона, (n/%)	127 (33,3)
	петлевые диуретики, (n/%)	105(82,7)
	дигоксин, (n/%)	6 (4,7)
	амиодарон, (n/%)	26 (20,6)
	ПОАК/варфарин, n (%)	30 (23,6)
	Гиполипидемические препараты, n (%)	32 (25,2)
	Аспирин и/или ингибиторы P2Y12 рецепторов	25 (19,6)
	ингибиторы SGLT2, n (%)	41 (32,2)

Примечание: АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого

желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты; ФП – фибрилляция предсердий; SGLT2 – ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

В четвертую группу (группа ЭСПЖ) были специально отобраны 60 пациентов с морфологией QRS комплексов по типу БЛНПГ, что было обусловлено не нарушением проведения по левой ножке пучка Гиса, а постоянной электростимуляцией правого желудочка (ЭСПЖ). Показанием для имплантации ЭКС у всех пациентов служило наличие атриовентрикулярной блокады высокой степени. Основным диагнозом на момент имплантации устройства была гипертоническая болезнь у 36 (65,5%) больных, ишемическая болезнь сердца (ИБС) у четырех (7,3%) пациентов, ятрогенная полная поперечная блокада в исходе радиочастотной катетерной аблации пароксизмальной атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии у трех (5,5%) больных, и у двенадцати (21,8%) больных нарушения атриовентрикулярной проводимости носили идиопатический характер. Пациентам со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий была проведена своевременная реваскуляризация миокарда. Сахарным диабетом 2 типа страдали шесть пациентов (10,9%).

На момент включения в исследование четверо больных (7,3%) этой группы уже получали терапию ХСН, остальные больные получали терапию ИАПФ/БРА в связи с гипертонической болезнью, терапию бета-блокаторами по поводу ишемической болезни сердца. Пациенты с известным анамнезом ранее перенесенного инфаркта миокарда и/или наличием зон гипо-/акинезии по данным ЭхоКГ, а также пациенты со снижением ФВ ЛЖ любой этиологии, гемодинамически значимыми клапанными пороками, иными структурными заболеваниями миокарда на момент имплантации ЭКС в исследование не включались.

Обязательным критерием отбора пациентов служил срок работы ЭКС на момент включения в исследование не менее 6 месяцев. Длительность ЭСПЖ в

отобранной группе составила в среднем 95,5 [33,5; 126,7] месяцев при средней доле стимулированных желудочковых комплексов 96,9% от общего числа комплексов QRS за все время работы имплантированного устройства. Ширина комплекса QRS, обусловленного ЭСПЖ составила 158 ± 28 мс. Клинико-инструментальные характеристики пациентов группы ЭСПЖ представлены в таблице 5.

Таблица 5. Клинико-инструментальные характеристики пациентов группы ЭСПЖ (n=60).

Показатели		Значение
Возраст (лет), Ме [IQR]		63[52; 76]
Мужчины, n (%)		27 (45)
Женщины, n (%)		33 (55)
ИБС, n (%)		4 (6,7)
ГБ, n (%)		36 (60)
Сахарный диабет, n (%)		6 (10)
Фибрилляция предсердий, n (%)		18 (30)
ФК ХСН (NYHA), n (%)	I	1 (1,7)
	II	3 (5,1)
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73м ² .		78,1± 20,5
Установленный диагноз ХСН на момент имплантации, n (%)		4 (6,7)
КДР ЛЖ (см), М (SD)		5,1 ± 0,5
КСР ЛЖ (см), М (SD)		3,3 ± 0,5
ФВ ЛЖ (%), Ме [IQR]		60 [60; 60]
Длительность стимулированного комплекса QRS (мс), М (SD)		158± 28
Давность ЭСПЖ на момент включения в исследования, Ме (месяцы), Ме [IQR]		95,5[33,5; 126,7]
Проводимая медикаментозная терапия на момент включения в исследование	ИАПФ/БРА/ n (%)	40 (66,7)
	Бета-блокаторы n (%)	32 (53,3)
	Антагонисты альдостерона n (%)	18 (30)
	Петлевые диуретики n (%)	4 (6,7)
	Ацетилсалициловая кислота n (%)	16 (26,7)
	ПОАК, n (%)	18 (30)
	Статины n (%)	20 (33,3)
	без терапии n (%)	6 (10)

Примечание: АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭСПЖ – электростимуляция правого желудочка.

Группы сравнения составили:

1. «20 здоровых добровольцев (группа ЗД), сопоставимых по половозрастным характеристикам с пациентами группы И-БЛНПГ, у которых в процессе клинико-инструментального обследования не было выявлено признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы и отсутствовали патологические изменения ЭКГ (длительность комплекса $86 \pm 8,5$ мс)». [Описание группы контроля приводилось 176] Клинико-инструментальные характеристики представлены в таблице 6.

Таблица 6. Клинико-инструментальные показатели ЗД (n=20).

Показатели	Значение
Возраст (лет), Ме [IQR]	32,5 [26;40]
Мужчины, n (%)	12(60)
Женщины, n (%)	8 (40)
Исходная длительность комплекса QRS (мс), Ме [IQR]	$86 \pm 8,5$
КДР ЛЖ, (см) $M \pm SD$	4,8 (0,4)
КСР ЛЖ, (см) $M \pm SD$	3,1 (0,4)
КДО ЛЖ (мл), Ме [IQR]	78 (20)
КСО ЛЖ (мл), Ме [IQR]	24 (10)
ФВ ЛЖ (%), $M \pm SD$	60[60;60]

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

1. «50 пациентов (29 мужчин, 21 женщина, средний возраст пациентов 43 [32,3; 54] лет) данные клинико-инструментального обследования которых соответствовали диагнозу ДКМП (наличие дилатированных камер сердца, снижение сократительной функции ЛЖ). При этом, по данным ЭКГ у этих пациентов не регистрировалось признаков БЛНПГ, а ширина комплексов QRS соответствовала нормальным значениям (80 ± 12 мс, группа ДКМП без БЛНПГ)» [Описание группы контроля приводилось 176]. Клинико-инструментальные характеристики контрольных групп представлены в таблице 7.

Таблица 7. Клинико-инструментальные характеристики пациентов ДКМП без БЛНПГ (n=60).

Показатели		Значение
Возраст (лет), Ме [IQR]		43 [32,3;54]
Мужчины, n (%)		29 (58)
Женщины, n (%)		21 (42)
Исходная длительность комплекса QRS (мс), М ± SD (%)		80±12
ФК ХСН (NYHA), n (%)	II	30 (60)
	III	20 (40)
КДР ЛЖ (см), Ме [IQR]		7,1 [6,7; 7,6]
КСР ЛЖ (см), М ± SD (%)		6,1 (0.8)
КДО ЛЖ (мл), М ± SD (%)		244 (62)
КСО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		177[133; 219]
ФВ ЛЖ (%), М ± SD (%)		26,5 (6,7)
Проводимая медикаментозная терапия на момент включения в исследование	сакубитрил/валсартан / иАПФ /АРА, n (%)	50 (100)
	β-адреноблокаторы, (n/%)	50 (100)
	Антагонисты альдостерона, (n/%)	50 (100)
	петлевые диуретики, (n/%)	42 (84)
	дигоксин, (n/%)	6 (12)
	амиодарон, (n/%)	10 (20)
	ПОАК/варфарин, n (%)	10 (20)
ингибиторы SGLT2, n (%)		50 (100)

Примечание: АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты;; SGLT2 – ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

2.2. Дизайн исследования

Тип исследования – открытое с разделами проспективного наблюдения и ретрос

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всего в исследование были включены 333 человека.

Для подтверждения наличия критериев включения в каждую из групп исследования и выявления критериев невключения всем пациентам пациентам

выполнялось лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, определение концентрации тироксина и тиреотропного гормона) и инструментальное обследование (регистрация ЭКГ в двенадцати отведениях, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, при наличии показаний – стресс-ЭхоКГ, МРТ сердца, коронароангиография).

Критерии не включения пациентов в группы исследования:

- 1) наличие у пациента морфологии комплекса QRS, отличной от БЛНППГ (при блокаде правой ножки пучка Гиса, неспецифической внутрижелудочковой блокады и/или продолжительности комплекса QRS менее 130 мс);
- 2) наличие показаний к проведению реваскуляризации миокарда;
- 3) перенесенный острый инфаркт миокарда или операция коронарного шунтирования или ангиопластика со стентированием коронарных артерий или операция по протезированию клапанов сердца менее, чем за три месяца до включения в исследование;
- 4) противопоказания к имплантации устройств для проведения постоянной электрокардиостимуляции или СРТ;
- 5) заболевания печени и почек, электролитные расстройства в стадии декомпенсации (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, гипокалиемия менее 3,5 ммоль/л, гиперкалиемия более 5,6 ммоль/л, уровень печеночных ферментов, превышающий три нормы)
- 6) наличие иных заболеваний, при которых ожидаемая продолжительность жизни составляет менее одного года;
- 7) наличие психических и неврологических заболеваний, алкоголизма;
- 8) отказ пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения в группу сравнения ДКМП без БЛНППГ:

- 1) наличие у пациента морфологии комплекса QRS, соответствующей БЛНППГ;
- 2) сердечная дисфункция уточненной этиологии по данным предварительного обследования – подтвержденные клапанные пороки, наличие ишемической болезни сердца (анамнез перенесенного инфаркта миокарда, выполненного

коронарного шунтирования или транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием, стеноза коронарных артерий более 50% по данным коронароангиографии), гипертонической болезни, наличие алкогольной, тиреодной, перипартальной и других потенциально обратимых кардиомиопатий;

- 3) кардиомиопатия, развившаяся вследствие постоянной электростимуляции правого желудочка;
- 4) наличие противопоказаний к выполнению магнитно-резонансной томографии (наличие МРТ-несовместимых устройств, механических протезов клапанов и других металлических имплантов, клаустрофобия)
- 5) беременность
- 6) наличие психических заболеваний,
- 7) отказ пациента на участие в исследовании.

Исследование состояло из пяти взаимодополняющих разделов (рис. 12):



Рисунок 12. Структура исследования.

Раздел 1. Оценка роли структурных и ультраструктурных изменений миокарда в формировании БЛНПГ.

В этот раздел исследования включены пациенты с идиопатической БЛНПГ (И-БЛНПГ) и пациенты с БЛНПГ и сердечной дисфункцией неишемической этиологии сердечной дисфункции, пациенты ДКМП-БЛНПГ, специально отобранные из группы СРТ. Контрольными группами этим пациентам служили здоровые добровольцы (ЗД) и пациенты ДКМП-без БЛНПГ. В рамках этого раздела всем пациентам и ЗД было проведено МРТ сердца с внутривенным контрастированием по трем стандартным методикам с оценкой наличия отека миокарда, раннего (РК) и отсроченного контрастирования (ОК). Участки ОК в миокарде ЛЖ пациентов подвергались подробному топографическому анализу с выделением в них объемной доли «серой зоны», объемной доли плотного рубца; общего объема рубцовых изменений миокарда; индекса диффузного контрастирования (ИДК) миокарда.

Кроме того, 15 пациентам ДКМП-БЛНПГ и 16 пациентам ДКМП без БЛНПГ была проведена эндомиокардиальная биопсия с оценкой:

- наличия воспалительных клеточных инфильтратов;
- объемной доли коллагена
- экспрессии КАР;
- экспрессии коннексина 43

Схема этого раздела исследования представлена на рис. 13.



Рисунок 13. Схема раздела исследования 1.

Примечание: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ДКМП- дилатационная кардиомиопатия; И-БЛНПГ – идиопатическая БЛНПГ.

Раздел 2. Оценка электрической и механической диссинхронии миокарда у пациентов исследуемых групп.

В рамках этого раздела исследования проведена оценка работы миокарда по данным ЭхоКГ и одновременно проанализирована механическая диссинхрония миокарда у пациентов групп И-БЛНПГ, ТАВИ-БЛНПГ, ДКМП-БЛНПГ, ДКМП без БЛНПГ, ЭСПЖ, ЗД.

В рамках этого же раздела с помощью неинвазивного активационного (эпи-эндокардиального) картирования (НИАК) сердца была исследована электрическая диссинхрония у пациентов групп И-БЛНПГ, ТАВИ-БЛНПГ, СРТ, ЭСПЖ и ЗД (рис. 14):



Рисунок 14. Схема раздела 2.

Примечание: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ДКМП- дилатационная кардиомиопатия; И-БЛНПГ – идиопатическая БЛНПГ; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ЭСПЖ – электростимуляция правого желудочка; TAVI - transcatheter aortic valve implantation (транскатетерная имплантация аортального клапана);

Раздел 3. Анализ результатов проспективного наблюдения за пациентами группы СРТ с оценкой эффекта от применения этой методики

В рамках третьего раздела исследования (рис. 15) все пациенты группы СРТ были включены в проспективное исследование для оценки эффективности СРТ и оценки показателей выживаемости. Оценка эффективности проводилась спустя 6 месяцев после успешной имплантации БВ ЭКС при условии достаточного (более 95%) процента БВ стимуляции по результатам повторного обследования, включавшего запись 12-канальной ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой показателей работы миокарда и НИАК сердца. За критерий положительного эффекта проведения СРТ было принято уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ на 15% и более от исходного значения по данным повторного ЭхоКГ спустя 6 месяцев после имплантации устройства. После проведения повторного клинико-

инструментального обследования все пациенты, которым проводилась СРТ, были включены в следующий этап длительного проспективного наблюдения. В ходе этого наблюдения регистрировались случаи смертельных исходов от всех причин.



Рисунок 15. Схема раздела 3.

БВ - бивентрикулярный; ЛЖЭ – левожелудочковый электрод; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; НИАК – неинвазивное активационное эндо-эпикаридальное картирование; МРТ – магнитно-резонансная томография сердца; ОК – отсроченное контрастирование.

Для определения жизненного статуса участников исследования использовался комплексный подход, включающий несколько информационных источников:

- плановые визиты — регулярные периодичность посещения клиники для проверки функционирования имплантированного устройства и оценки общего состояния здоровья пациента;
- дистанционное наблюдение — непрерывный телеметрический мониторинг показателей имплантированного устройства в режиме реального времени, позволяющий отслеживать состояние пациента вне госпитальных условий;

- персональные контакты — регулярные (с периодичностью 1 раз в год) целенаправленные телефонные беседы с самими пациентами или членами их семей для получения актуальной информации о самочувствии и жизненных обстоятельствах.

Раздел 4. Анализ результатов проспективного наблюдения за пациентами с БЛНПГ без признаков органической патологии сердца (И-БЛНПГ)

Проспективное наблюдение за пациентами **И-БЛНПГ** сформировало четвертый раздел исследования. Первичное обследование этих пациентов было осуществлено на этапе первоначального выявления БЛНПГ на ЭКГ и включало холтеровское мониторирование в 12-ти отведениях, ЭхоКГ, НИАК, а также МРТ сердца с в/в введением контрастного препарата. Повторное обследование этих больных осуществлялось ежегодно в течение последующих 8-10 лет (рис. 16).



Рисунок 16. Схема раздела 4.

БВ - бивентрикулярный; *ЛЖЭ* – левожелудочковый электрод; *СРТ* – сердечная ресинхронизирующая терапия; *МРТ* – магнитно-резонансная томография сердца; *ОК* – отсроченное контрастирование; *НИАК* – неинвазивное активационное эндо-эпикаридальное картирование.

Раздел 5. Обследование пациентов со стимуляцией правого желудочка, проводимой по поводу брадиаритмий с ретроспективным анализом динамики клинико-инструментальных данных.

В ходе этого раздела исследования были одномоментно обследованы пациенты с постоянной стимуляцией ПЖ, проводимой в связи с АВ блокадами. Обследования этих пациентов включало ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой параметров работы миокарда, а также НИАК. Данные характеризующие электромеханическую диссинхронию в этой группе были сопоставлены с параметрами электромеханической диссинхронии при классической БЛНПГ.

Для оценки вероятности развития сердечной дисфункции, в условиях проведения электростимуляции ПЖ (ЭСПЖ) данные, полученные в ходе обследования были сопоставлены с ретроспективными клинико-инструментальными данными, характеризующими пациентов на момент предшествующий имплантации ЭКС. Схема исследования представлена на рис. 17.

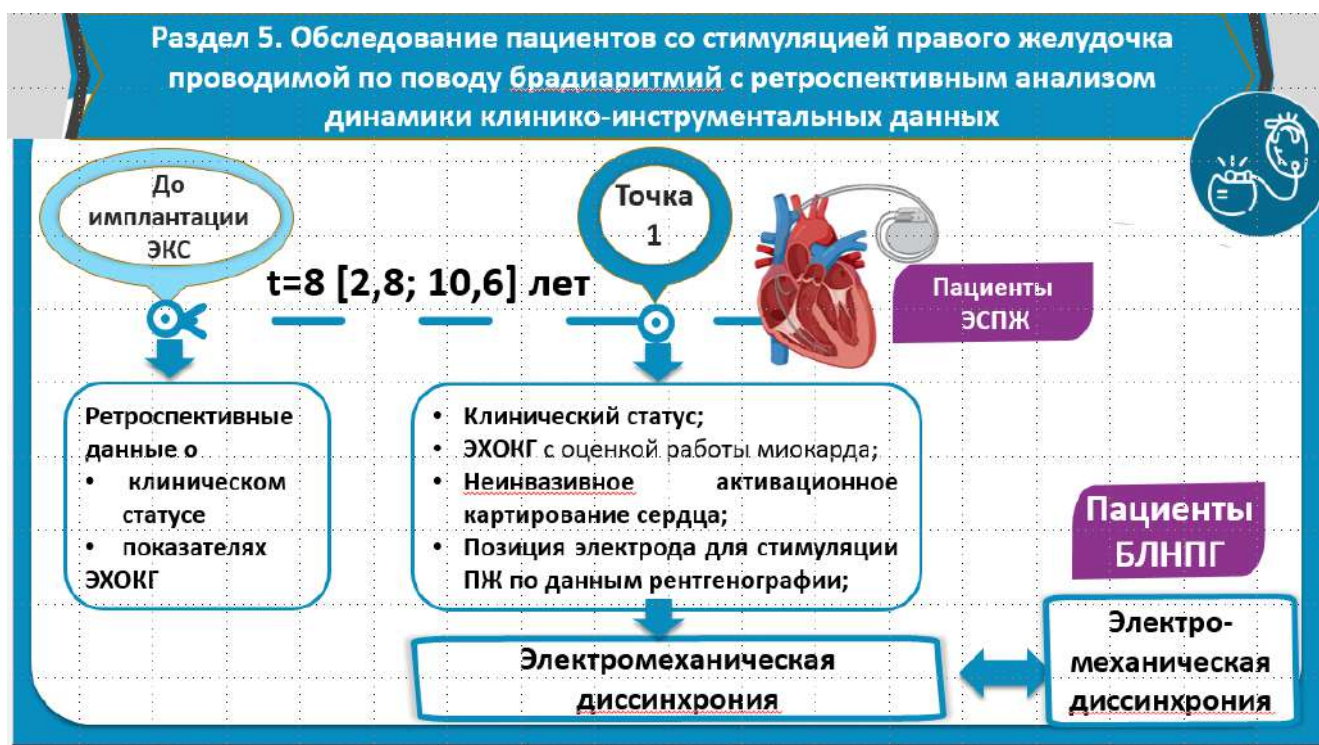


Рисунок 17. Схема раздела 5.

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ПЖ – правый желудочек; ЭКС – электрокардиостимулятор; ЭхоКГ – эхокардиография

2.3. Методы обследования

2.3.1 Методика поведения эндомиокардиальной биопсии

«В связи с подозрением на воспалительное поражение миокарда для верификации морфологического диагноза и возможного выявления признаков воспаления 31 пациенту была выполнена эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Показания к проведению ЭМБ определяли в строгом соответствии с пунктами Консенсуса Европейского кардиологического общества (ESC), Американской Ассоциации сердца (AHA), Американской коллегии кардиологов (ACC) 2007 [184].

ЭМБ выполнялась с использованием биопсийных щипцов Biopsy Forceps для ЭМБ фирмы «Cordis». В ходе биопсии проводился забор 3-4 образцов из правого или левого желудочка размером около 1 мм³ из области верхушки, боковой стенки ЛЖ или апикально-перегородочной части ПЖ. Осложнений в ходе проведения ЭМБ не было. Обработку полученных образцов, гистологический анализ, а также иммуногистохимическую оценку присутствия иммунных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD64+, CD45RO и коксаки-аденовирусного рецептора) в образцах проводили по ранее описанной методике [179]. Степень остроты воспалительного процесса в образцах ЭМБ оценивали по количественному и качественному составу иммунных клеток различных популяций в инфильтратах, а также по распространенности и тяжести деструктивных изменений кардиомиоцитов, наличию некротизированных кардиомиоцитов» [Опубликовано в 178].

2.3.2 Методика количественного анализа фиброза в биоптатах

«Количественный анализ фиброза миокарда выполняли на препаратах ЭМБ, окрашенных трихромом по Массону, с помощью Aperio Scan Scope CS (Aperio Technologies Inc, США) в режиме Positive Pixel Count вычислением процентного отношения негативных пикселей к общему числу пикселей в препарате (участкам, соответствующим фиброзным изменениям и прокрашиваемым синим при окраске по Массону, программой автоматически присваивались негативные пиксели, рис. 17 А, Б)» [Опубликовано в 178].

2.3.3 Методика количественной оценки экспрессии коксаки-аденовирусного рецептора на клеточных мембранах

Интенсивность экспрессии коксаки-аденовирусного рецептора (КАР) в эндокардиальных биоптатах оценивалась с помощью Aperio ScanScore в режиме Membrane. Максимальной окраске клеточных мембран присваивалась третья степень, минимальной – первая.

2.3.4 Методика иммуофлуоресцентной окраски биоптатов на коннексин 43

Для детекции коннексина 43 (Cx43) в эндомиокардиальных биоптатах (ЭМВ) применяли следующий протокол. Криостатные срезы толщиной 5 мкм фиксировали в охлаждённом до -20°C ацетоне (10%) в течение 20 мин с последующей трёхкратной промывкой фосфатным буфером (PBS, pH 7.4). Пермеабелизацию тканевых структур осуществляли 0.4% раствором Triton X-100 в PBS на протяжении 20 мин при комнатной температуре. Блокирование неспецифических сайтов связывания проводили 1% раствором бычьего сывороточного альбумина (BSA, Sigma-Aldrich) в PBS в течение 30 мин для минимизации фоновой флуоресценции. Первичные антитела — моноклональные мышинные антитела к Cx43 (клон CX-1B1, Sigma-Aldrich) — наносили в разведении 1:8000 в PBS с 1% BSA и инкубировали 1 ч при $+25^{\circ}\text{C}$. После трёхкратной отмывки PBS препараты обрабатывали вторичными козьими, против мышинового IgG, конъюгированными с FITC, антителами (Sant Cruz Biotechnology, США) в течение 30 мин в темноте. Окончательную промывку выполняли PBS с последующим заключением препаратов в водорастворимую среду Gel/Mount (Biomedica Corp.). Визуализацию проводили на флуоресцентном микроскопе Leica DM5000B с использованием фильтра для FITC (возбуждение 495 нм, эмиссия 519 нм). Контроль специфичности включал образцы без первичных антител и изотипические контроли.

2.3.5 Определение концентрации трансформирующего ростового фактора $\beta 1$

«Определение концентрации трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (ТРФ- $\beta 1$) в сыворотке крови проводили стандартным непрямым иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном фотометре Anthos-2020 (Anthos Labtec, Австрия) с помощью набора «Human TGF- $\beta 1$ Platinum ELISA» («eDioscience – Bender Medsystems», США-Австрия). Результаты были сопоставлены с референсными значениями диагностического набора» [Опубликовано в 178].

2.3.6 Трансторакальная эхокардиография с оценкой показателей работы миокарда левого желудочка и глобальной продольной деформации

«Всем обследованным пациентам в дополнение к стандартному ЭХОКГ исследованию проводилась оценка глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ (GLS, %) и работы миокарда. Для вычисления этих параметров запись ЭХОКГ проводилась на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием секторного матричного датчика M5S. Регистрация изображений проводилась из апикальной позиции, согласно существующим рекомендациям [178]. Апикальные четырех-, трех- и двухкамерные сечения записывались при частоте кадров 60-80 в секунду на фоне задержки дыхания. Одновременно проводилась ЭКГ синхронизация для определения фазы сердечного цикла, сохранялось от 3 циклов изображений. На момент записи изображений у больных всех групп регистрировался устойчивый синусовый ритм. Всем пациентам во время проведения ЭХОКГ измерялся уровень АД по методике Короткова. Для вычисления показателей работы миокарда и GLS записанные изображения были обработаны в автономном режиме с помощью рабочей станции EchoPac PC Version 203 (GE Healthcare, США). Программным обеспечением автоматически на основании данных о продольной деформации ЛЖ, артериальном давлении, а также выставленному на полученных изображениях времени открытия и закрытия митрального и аортального клапанов конструировался график «давление-

деформация» и вычислялись показатели работы миокарда, как для каждого из 17 сегментов ЛЖ в отдельности, так и для всего миокарда в целом.

Анализируемые параметры работы миокарда включали:

1) конструктивную работу (global constructive work – GCW, мм рт. ст.%), определяемую как арифметическую сумму работ, выполненных за время укорочения миокарда в систолу и удлинение миокарда во время изоволюмической диастолы;

2) утраченную работу (global wasted work – GWW, мм рт. ст.%), рассчитанную как арифметическую сумму работ, затраченных на удлинение сегмента в систолу и укорочение в фазу изоволюметрического расслабления;

3) индекс глобальной работы миокарда (global work index – GWI, мм рт. ст.%), соответствующий площади петли «давление–деформация» и характеризующий работу, совершаемую за всю систолу, а именно за период времени от закрытия до открытия митрального клапана;

4) эффективность глобальной работы (global work efficiency – GWE, %), выраженную как процентное отношение GCW к сумме GCW и GWW [7].

На 17-сегментарной модели ЛЖ («бычий глаз») у каждого пациента определялись сегменты с максимальной конструктивной работой и максимальной утраченной работой, подсчитывалась разница в значениях WI в сегментах с максимальной и утраченной работой (Max-Min WI) как показатель асимметрии рабочей нагрузки» [Методика опубликована в статье 181].

2.3.7 Методика проведения магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием

«МРТ сердца при синхронизации с ЭКГ и внутривенным контрастированием гадолиний–содержащим контрастным препаратом («Магневист», фирма Schering, Германия) выполнялась у пациентов групп СРТ, И-БЛНПГ и в контрольных группах ДКМП-БЛНПГ и ЗД на сверхпроводящем магнитно-резонансном томографе «Magnetom Avanto» (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл по ранее описанному протоколу [172] с оценкой отека миокарда на T2

взвешенных изображениях (ВИ), раннего контрастирования (РК) на T1 взвешенных изображениях и отсроченного контрастирования (ОК) Активный воспалительный процесс в миокарде диагностировался при наличии двух из трех перечисленных феноменов («Lake Louise Criteria») [84, 174]» [Методика опубликована 178].

«Полученные магнитно-резонансные изображения с ОК подвергались дополнительной обработке в три этапа: обведение контуров миокарда ЛЖ, определение в них зон накопления контрастного препарата и построение трехмерных моделей левого желудочка (рис. 18). Обведение контуров проводилось на серии МР-изображений сердца при помощи программы для работы с изображениями ImageJ 1.46r (NIH, США). Вручную были обведены эпикардиальный и эндокардиальный контуры миокарда ЛЖ. (рис. 18, А, Б)» [182].

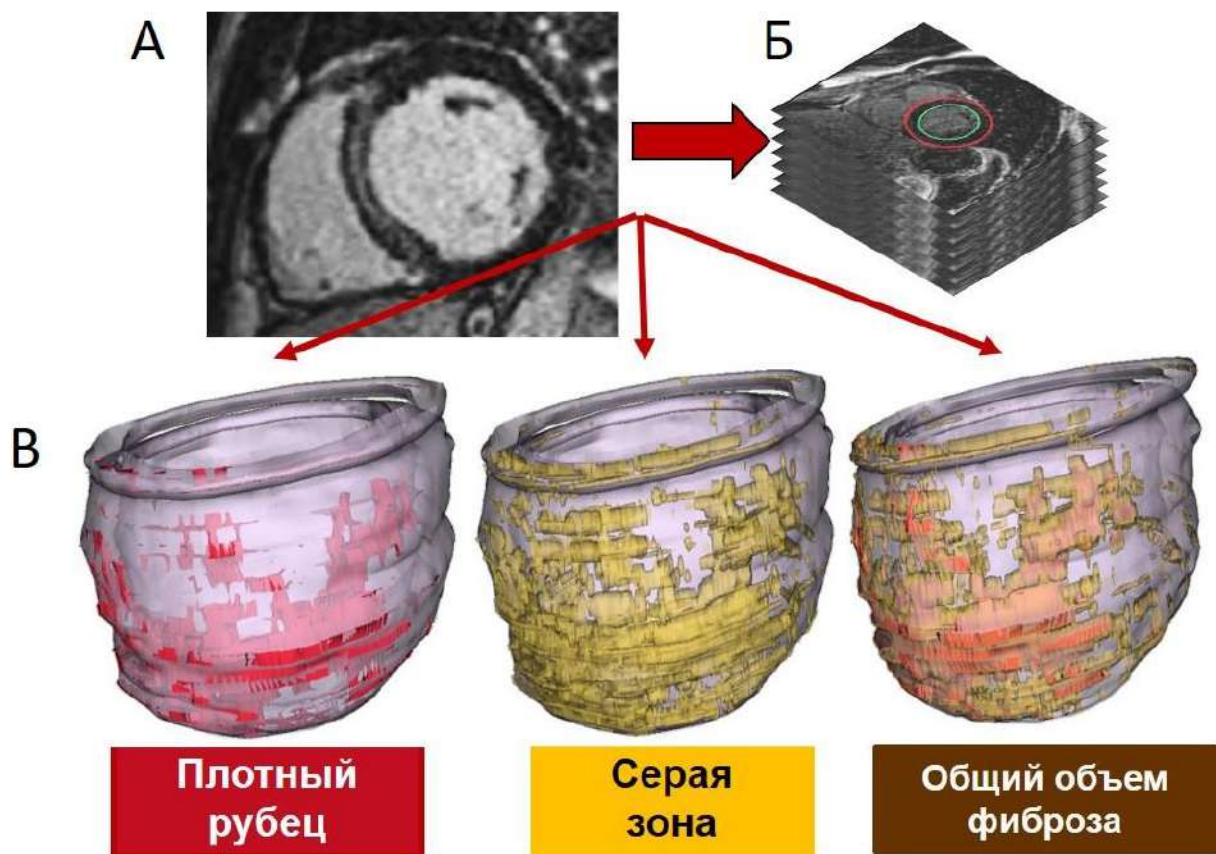


Рисунок 18. Этапы дополнительной обработки изображений МРТ с отсроченным контрастированием (ОК).

А – МР-изображение с ОК короткой оси левого желудочка (ЛЖ) высокого разрешения, демонстрирующее линейные участки фиброза («стрия») в

межжелудочковой перегородке. Б – Срезы МРТ с ручной сегментацией эндокардиального и эпикардиального контуров, выполненной в программе ImageJ 1.46r.B – Трехмерные реконструкции сердца пациента с дилатационной кардиомиопатией и блокадой левой ножки пучка Гиса, полученная с использованием программного обеспечения LGE HEART Analyzer и CardioVis3D. Плотный рубец выделен красным, «серая зона» - желтым.

«Оценку структуры миокарда ЛЖ проводили при помощи оригинального программного обеспечения LGE HEART Analyzer [183]. Используя серию изображений миокарда ЛЖ, полученных после ручного обведения контуров эндокарда и эпикарда миокарда ЛЖ, данной программой автоматически рассчитывалась средняя интенсивность сигнала миокарда, индексированная по крови. В структуре рубцовой ткани на основании автоматической оценки выделялась плотная рубцовая ткань и серая зона, рассчитывалась их объемная доля. За плотную рубцовую ткань принимался миокард, с интенсивностью сигнала на 5 стандартных отклонений превышающей среднюю интенсивность сигнала. Аналогично рассчитывалась объемная доля серой зоны, отступая на 3 SD от средней интенсивности сигнала миокарда (рис.18B). Расчет объемных долей проводился автоматически по формуле:

$$\text{Объемная доля зоны} = \frac{\text{Количество вокселей миокарда, накопивших контрастный препарат}}{\text{Общее количество вокселей миокарда}} * 100\%$$

Картирование серой зоны и зоны рубца у пациентов всех групп производилось автоматически на слоях миокарда левого желудочка с последующей реконструкцией в трехмерную модель при помощи программы CardioVis3D (INRIA – 2008, США).]» [Методика опубликована в 182]. Оценка локализации серой зоны и рубцовой ткани осуществлялось на вращающейся трехмерной 3D модели ЛЖ и деления ее на 17 сегментов [184].

2.3.8 Методика проведения неинвазивного эпикардиального и эндокардиального активационного картирования сердца

«Всем лицам, включенным в исследование, выполнялось поверхностное неинвазивное эпи- и эндокардиальное активационное картирование сердца с

использованием системы для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца «Amyscard 01C EP Lab» (EP Solutions SA, Switzerland).

Первоначально проводилась многоканальная регистрация ЭКГ с поверхности грудной клетки, затем компьютерная томография грудной клетки и сердца с контрастированием. Далее выполнялось построение трехмерных анатомических эпи/эндокардиальных моделей желудочков. На основе использования индивидуальной трехмерной анатомии полостей и структур сердца, полученных методами томографии, осуществлялся анализ различных активационных карт.

Многоканальная регистрация электрокардиограммы

С помощью модуля многоканального картирования системы «Amyscard 01C EP LAB» осуществлялась синхронная регистрация ЭКГ сигналов от униполярных отведений (до 228 каналов записи). Использовались полоски с 8-ю электродами ЭКГ. Для возможности проведения КТ применялись полоски с рентген-непрозрачными электродами ЭКГ, содержащими хлорид серебра. Количество наклеенных электродных лент было разным в зависимости от окружности грудной клетки пациента (максимально возможное количество лент для наклеивания – 28). Электроды на конечности накладывались стандартно для регистрации ЭКГ. Использовались фильтры ЭКГ 35 и 50 Гц.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)

«МСКТ проводилась на компьютерном томографе AQUILION ONE VISION EDITION 640 (Toshiba, Япония). В качестве контрастного вещества использовался контраст «Ультравист 370». Расположение тела пациента и рук при МСКТ было таким же, как и при регистрации многоканальной ЭКГ. Сначала проводилось бесконтрастное сканирование грудной клетки. Выставлялись такие границы сканирования, чтобы области исследования находились все полоски с 8-ю электродами. Этот этап МСКТ проводился без ЭКГ синхронизации и без введения контрастного вещества. Таким образом, получалась нужная для расчета серия сканирования под названием торс. Толщина срезов составляла 5-7мм и шаг реконструкции 4,9 мм.

Далее осуществлялось выделение границ сердца. Боковые границы выставлялись на максимум, нижняя граница - ниже контура сердца, верхняя граница выставлялась по верхнему краю дуги аорты.

Затем устанавливалась маркерная зона триггера на восходящий отдел аорты с пороговым значением 120 единиц плотности ткани по шкале Хаунсфилда. Как только уровень плотности достигал порогового значения, то срабатывал триггерный механизм, и начиналось мониторирование пассажа контраста с последующим сканированием сердца. Исследование проводилось на фоне задержки дыхания с ЭКГ синхронизацией. Реконструкция полученных данных проводилась с толщиной среза 1 мм и шагом реконструкции 0,9 мм.

Полученные данные ЭКГ и МСКТ импортировались в программу обработки «Amyscard 01C EP LAB». Проводилась объемная реконструкция торса. Далее каждый сигнал ЭКГ привязывался к определяемым трехмерным координатам центра соответствующего электрода ЭКГ. Затем проводилось построение воксельных и полигональных 3D моделей желудочков сердца с последующей реконструкцией униполярных электрограмм, строились эпи - и эндокардиальные модели желудочков сердца. На основе использования индивидуальной трехмерной анатомии полостей и структур сердца, полученных методами МР томографии, осуществлялся анализ активационных карт.

В ходе анализа параметров электрической активации миокарда методом НИАК использовались изопотенциальные и изохронные карты, построенные в автоматическом режиме. У всех пациентов оценивали следующие электрофизиологические параметры:

1) на картах распространения возбуждения оценивалась последовательность активации желудочков. Время активации ПЖ (ВА ПЖ) и ЛЖ (ВА ЛЖ) в миллисекундах рассчитывались как разница времени между появлением наиболее ранней и наиболее поздней точек активации эндокардиальной и эпикардиальной поверхности миокарда. Кроме того, вычислялась разница времени активации эндокарда (РВА) ПЖ и ЛЖ на эпикардиальной и эндокардиальной поверхностях в

миллисекундах как разница во времени начала активации ПЖ и ЛЖ (пример вычисления РВА представлен на рис. 19 А, Б).

2) наличие и локализацию точки поздней активации (тПА) на изохронной карте в соответствии с моделью сегментирования ЛЖ, предложенной Американской Ассоциацией Сердца [184]. Участок наиболее поздней активации был окрашен на картах в холодные оттенки цветовой гаммы (синий, фиолетовый) (рис. 19 В) [116, 119].

3) наличие и локализацию линий блока проведения (ЛБП). Линия блока проведения - участок электрически невозбудимого миокарда, который располагается вдоль длинной оси ЛЖ, параллельно МЖП от основания к верхушке ЛЖ. Наличие этой линии необходимо для формирования «U-образной» формы распространения волны активации по миокарду ЛЖ, что характерно для БЛНПГ [116, 119].

На изохронной карте участок блока проведения возбуждения соответствуют области, где время активации миокарда различается более чем на 50 миллисекунд [30]. С целью определения линии блока проведения также анализировали карту длительности интервала активации-восстановления (activation-recovery interval – ARI), который отражает длительность трансмембранного потенциала действия в каждой точке миокарда. Во всех 17 сегментах ЛЖ оценивали минимальную и максимальную длительность ARI. Зона блока проведения представляет собой границу между областями с максимальной (на карте окрашивается в синий и фиолетовый цвета) и минимальной длительностью ARI (окрашивается в красный и желтый цвета) (рис. 19, Г) [185]. В соответствии с локализацией выделяют передне-перегородочную, передне-боковую, боковую и задне-боковую линии блока проведения возбуждения [121] (рис. 19, Д)» [Методика опубликована в 116, 117].

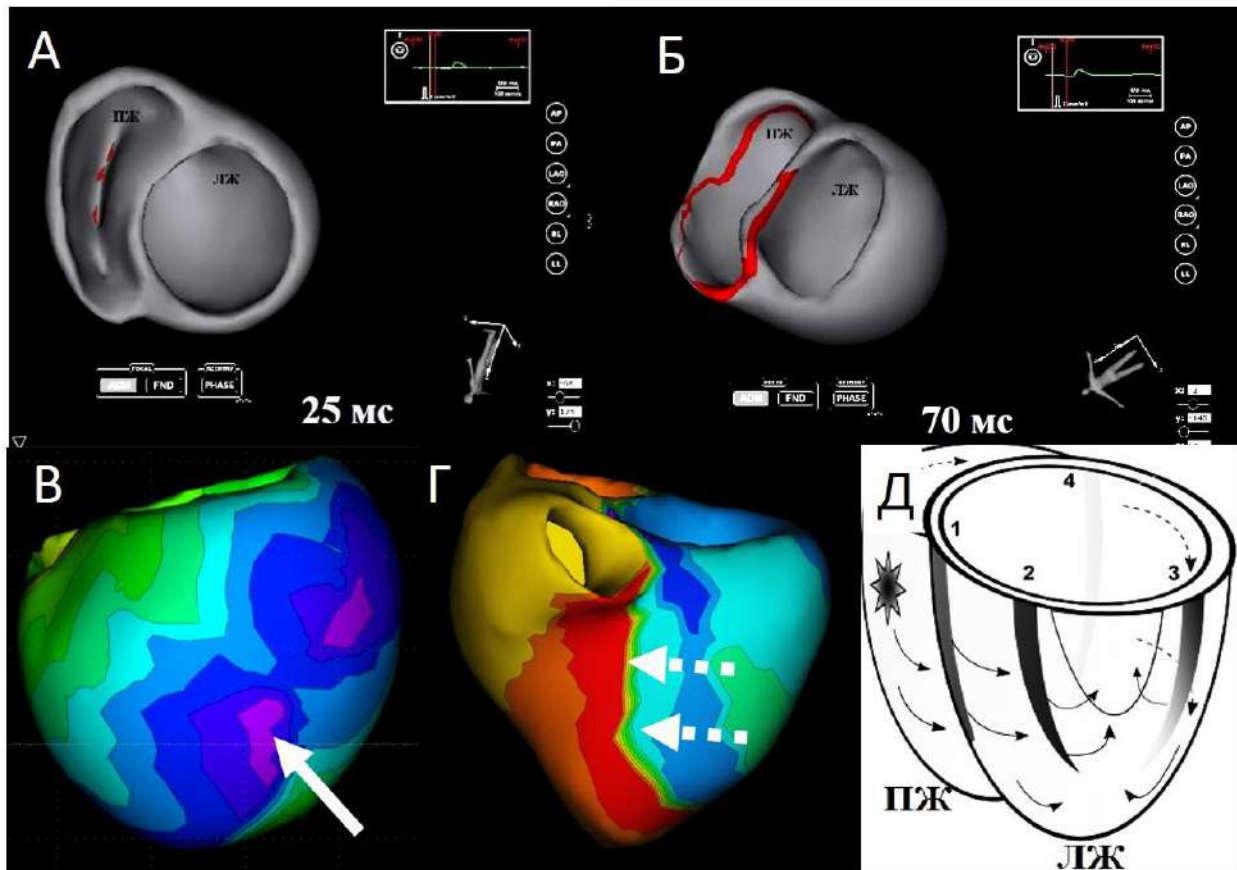


Рисунок 19. Карты неинвазивного эпи-эндокардильного активационного картирования.

А, Б – карта распространения возбуждения по желудочкам. А – определение времени начала активации ПЖ: возбуждение миокарда (обозначено красным цветом) начинается на 25 мс от начала выбранного фрагмента ЭКГ. Б. – определение времени активации ЛЖ: возбуждение миокарда начинается на 70 мс от начала выбранного фрагмента ЭКГ. При этом разница времени активации составляет 45 мс. В – изохронная карта. Стрелкой указана область наиболее поздней активации миокарда (окрашено сине-фиолетовым цветом). Г – карта времени активации-восстановления. Линия блока проведения (граница между областями с максимальным и минимальным значениями ARI) указана пунктирными стрелками. Д – схематическое обозначение локализации линий блока проведения: 1 – передне-перегородочная, 2 – передне-боковая, 3 – боковая, 4 – задне-перегородочная (адаптировано из Ploux S., [121]).

Примечания: ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек.

2.3.9 Анализ морфологии стимулированного бивентрикулярного комплекса QRS

Оценка морфологии стимулированного БВ комплекса QRS проводилось непосредственно после имплантации устройства для проведения СРТ согласно алгоритму, предложенному Sweeney M.O. и соавт. [184]. Продолжительность и морфология зубцов, составляющих комплекс QRS оценивались в отведениях V1-V2. По результатам пациенты распределялись в две клинически значимые категории:

1) группа R-морфологии с появлением новых R-зубцов, усилением амплитуды предсуществующих R-зубцов или доминированием R-компонента в структуре QRS независимо от его длительности. К данной категории относились комплексы с морфологическими вариантами Rs, RS, rSr' и rS.

2) группа QS-морфологии: включала комплексы с полным исчезновением R-зубца и формированием глубокого QS-отклонения во всех анализируемых отведениях.

2.3.10 Методика интеграции изображений магнитно-резонансной томографии и неинвазивного эпи-эндокардиального активационного картирования и проведения посегментарного анализа

Для подробной одновременной оценки показателей электрической активации сердца и фиброза миокарда ЛЖ изображения НИАК были повторно обработаны на платформе (XSpline S.p.A., Italy) [187]. Для проведения анализа структуры и функции использовались цифровые трехмерные модели активации, которые были экспортированы и совмещены с трехмерными картами фиброза, полученными при дополнительной обработке МР-изображений с ОК (глава 2.3.7). Совмещение осуществлялось с помощью итеративного алгоритма ближайших точек на основе аффинных преобразований, что позволяло точно совместить структурные и функциональные данные для комплексной оценки состояния миокарда. Для каждого из 17 сегментов ЛЖ были рассчитаны следующие параметры

- 1) Объем сегмента (см³);
- 2) Объем фиброза в сегменте (см³);
- 3) Индекс фиброза в сегменте, равный отношению объема фиброза в сегменте к общему объему сегмента;
- 4) Время трансмуральной активации левого желудочка;
- 5) Время активации на эндокардиальной поверхности;
- 6) Время активации на эпикардиальной поверхности

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10)

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывался относительный риск с 95% доверительным интервалом (ОР; 95% ДИ).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014).

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование мгновенного риска наступления события для рассматриваемого объекта в определенный момент времени (угрозы, hazard) и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Рассчитывались отношения рисков с 95% доверительными интервалами (HR; 95% ДИ), оценивалась статистическая значимость влияния каждого предиктора.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Сопоставление данных пациентов всех групп, включенных в исследование. Результаты анализа ЭКГ в 12 отведениях пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса

«При анализе ЭКГ в 12 отведениях пациентов групп И-БЛНПГ, TAVI-БЛНПГ и СРТ обращало на себя внимание, что характеристики комплекса QRS соответствовали критериям Strauss D.G. у всех (100%) пациентов групп TAVI-БЛНПГ (рис. 20 А). и у 83,3% пациентов группы И-БЛНПГ (рис. 20 Б). Длительность комплекса QRS превышала 130 мс у женщин, 140 мс у мужчин. Форма комплекса QRS в отведении V1 соответствовала QS или rS, при этом отмечался расщепленный с зазубринами или сглаженный комплекс QRS в двух и более боковых отведениях I, avL, V5-6 (рис. 20 А,Б)». [122]

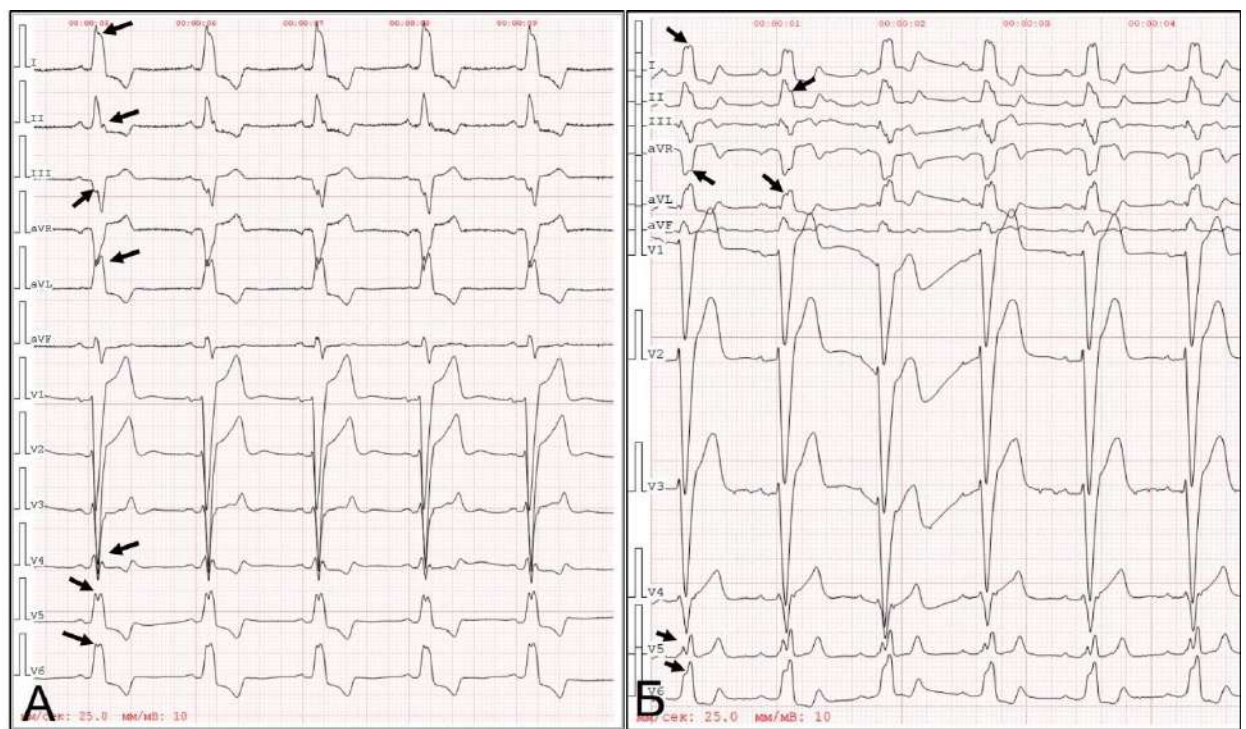


Рисунок 20. «Примеры ЭКГ пациента группы TAVI-БЛНПГ (А) с длительностью комплекса QRS 156 мс и пациента группы И-БЛНПГ (Б) с длительностью комплекса QRS 145 мс.

В обоих случаях морфология комплекса QRS полностью соответствует критериям Strauss D.G. Стрелками указано расщепление комплекса QRS» [Опубликовано в 120].

В отличие от групп И-БЛНПГ и ТАVI-БЛНПГ, отличающихся высоким сходством ЭКГ изменений, морфология желудочковых комплексов пациентов группы СРТ характеризовалась большей разнородностью. Положительные критерии Strauss D.G. были выявлены в этой группе у 101 пациента (79,5% случаев) (рис. 21А). А у 26 больных (20,5% случаев) морфология комплекса QRS отличилась от предложенных Strauss D.G критериев (рис. 21Б). Сравнительный анализ исходных клинико-инструментальных показателей пациентов СРТ с наличием и отсутствием ЭКГ-критериев Strauss D.G. представлен в таблице 8.

Таблица 8. Сравнительный анализ клинико-инструментальных параметров пациентов СРТ с наличием (+) и отсутствием ЭКГ-критериев Strauss D.G. [67].

Показатели		Критерии Strauss D.G		p
		(-) n=26	(+) n=101	
Возраст (лет), М (SD)		63,5 (10,7)	60 (9,2)	0,101
Пол, n (%)	Мужчины	21 (80,8%)	56 (55,4%)	0,019
	Женщины	5 (19,2%)	45 (44,6%)	
Этиология ХСН, n (%)	Ишемическая	10 (38,5%)	22 (21,8%)	0,081
	Неишемическая	16 (61,5%)	79 (78,2%)	
ОИМ в анамнезе, n (%)	Отсутствие ОИМ	16 (61,5%)	90 (89,1%)	< 0,001
	Перенесенный ОИМ	10 (38,5%)	11 (10,9%)	
ФК ХСН (NYHA), n(%)	II ФК	10 (38,5%)	52 (51,5%)	0,078
	III ФК	15 (57,6%)	49 (48,5%)	
	IV ФК	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
ФВ ЛЖ (%), Ме [IQR]		27,8 [24,6; 30,8]	26,5 [22; 30,5]	0,588
КДО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		248 [221; 290]	253[201; 327]	0,838
КСО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		185 [165; 200]	179 [140; 260]	0,911
Длительность QRS (мс), М (SD)		160 (14)	176 (17)	< 0,001

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Как видно из таблицы, пациенты с положительными критериями характеризуются большей длительностью комплекса QRS ($p<0,001$), среди них чаще встречаются женщины ($p=0,019$) и лица без анамнестических указаний на перенесенный ОИМ ($p<0,001$).

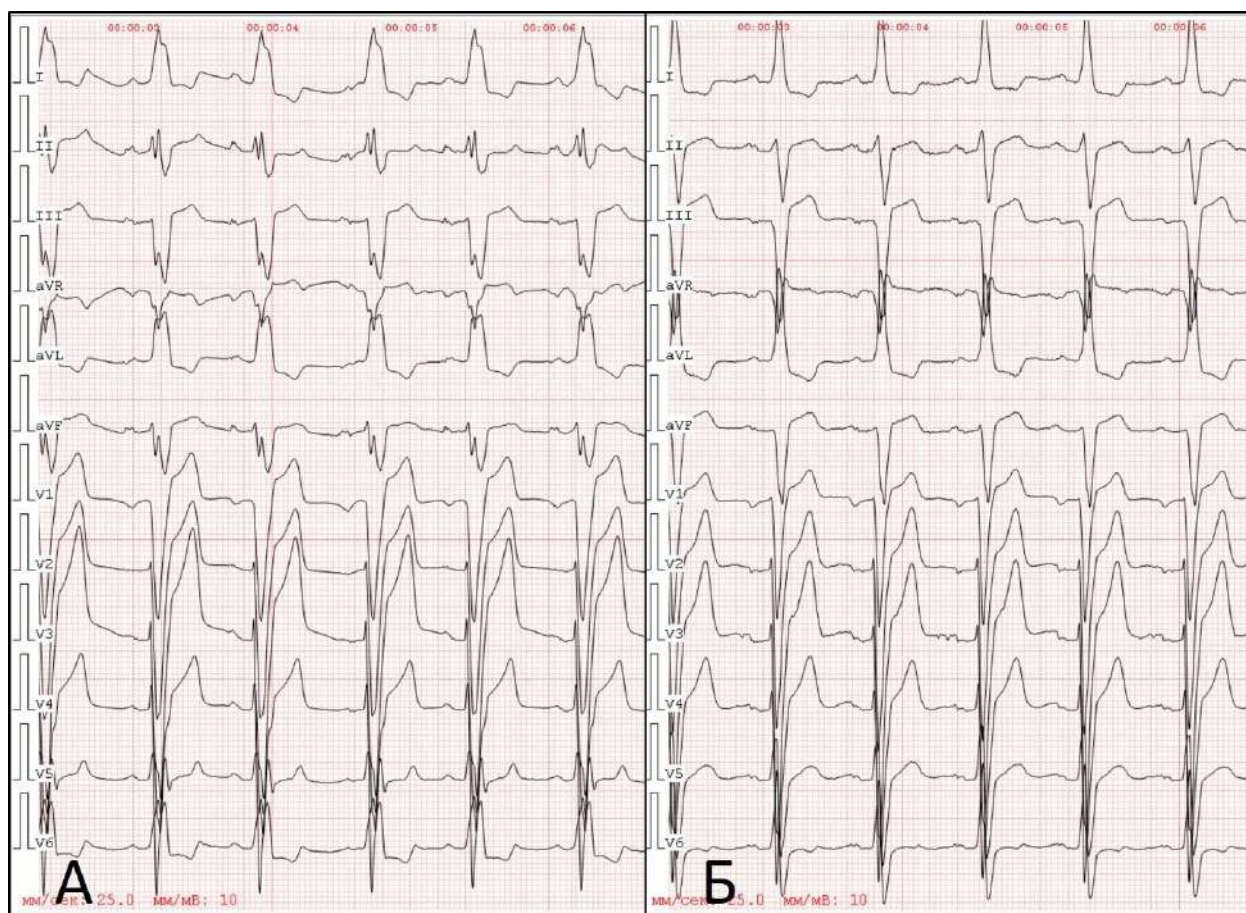


Рисунок 21. Примеры ЭКГ в 12 отведениях пациентов группы СРТ.

А – морфология комплекса QRS полностью соответствует критериям Strauss D.G. (длительность комплекса QRS = 176 мс, наличие зазубрины в отведениях I, II, III, aVR, aVL, aVF, V5-V6). Б – морфология комплекса QRS, отличная от критериев Strauss D.G. (длительность комплекса QRS 156 мс).

«При сопоставлении длительности комплекса QRS во всех трех группах пациентов с морфологией комплекса QRS, соответствующей БЛНПГ (СРТ, TAVI-БЛНПГ, И-БЛНПГ), были обнаружены статистически значимые различия (рис 22). Пациенты группы СРТ отличались наибольшей шириной комплекса QRS (174 [160; 185] против 145 [140; 159] мс у пациентов группы И-БЛНПГ и 157 [142; 162] мс у пациентов группы TAVI-БЛНПГ, $p < 0,001$, для всех сравнений).

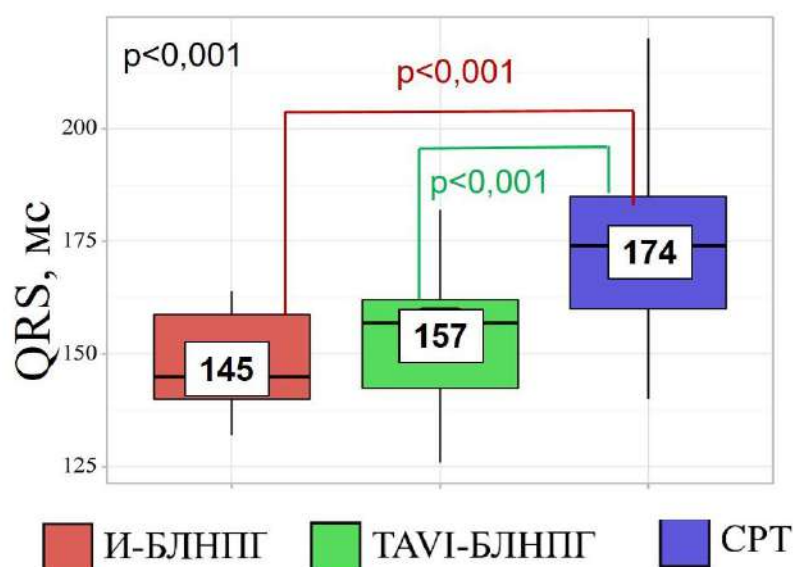


Рисунок 22. Сравнительный анализ ширины комплекса QRS у пациентов группы И-БЛНПГ, TAVI-БЛНПГ, CPT.

Примечание: И – идиопатическая; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; CPT – сердечная ресинхронизирующая терапия; TAVI - transcathether aortic valve implantation (транскатетерная имплантация аортального клапана).

Это наблюдение могло бы быть обусловлено большей массой миокарда у пациентов группы CPT, что способствует замедлению проведения и требует большего времени активации избыточной массы миокарда ЛЖ. Однако наличие гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов группы TAVI-БЛНПГ за счет длительно существующего аортального порока сердца позволяет усомниться в этом предположении. Поскольку острое развитие БЛНПГ после операции TAVI является результатом механического воздействия каркаса аортального клапана на верхние отделы проводящей системы сердца (пучок Гиса и его левую ножку), выявление у всех больных группы TAVI-БЛНПГ ЭКГ-признаков БЛНПГ, предложенных Strauss D.G. позволяет рассматривать эти признаки в качестве критериев диагностики БЛНПГ проксимального типа.

Следует еще раз отметить, что у пациентов группы CPT изменения на ЭКГ в значительной части случаев соответствуют морфологическим критериям Strauss D.G. Наряду с этим, эти же пациенты характеризуются значительно большей

продолжительностью комплекса QRS. Совокупность этих признаков может указывать на то, что морфология и длительность комплекса QRS у пациентов с показаниями к СРТ является следствием поражения проводящей системы как на проксимальном, так и на дистальном уровне. Вполне вероятно, что диффузное изменение миокарда ЛЖ у пациентов этой группы приводит к нарушению межклеточного сопряжения, что дополнительно способствует замедлению распространения электрической волны возбуждения и вносит существенный вклад в увеличение продолжительности и изменение формы комплекса QRS. С целью уточнения значения возможной роли изменений ткани миокарда в развитии БЛНПГ в следующем разделе исследования были проанализированы структурные и ультраструктурные изменения миокарда у пациентов БЛНПГ.» [122].

3.2 Структурные и ультраструктурные изменения миокарда у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса

3.2.1 Характеристика пациентов, включенных в этот раздел исследования

Структурные и ультраструктурные изменения миокарда при БЛНПГ анализировались с помощью МРТ с отсроченным контрастированием (ОК), эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) и исследования уровня трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ (ТРФ- $\beta 1$) в периферической крови. Данные МРТ сердца с ОК, как и уровень ТРФ- $\beta 1$ были проанализированы у 60 специально отобранных пациентов группы СРТ с неишемической этиологией сердечной дисфункции (подгруппа ДКМП-БЛНПГ) и у 18 пациентов группы И-БЛНПГ. Группами контроля в этом разделе исследования служили 50 пациентов ДКМП без БЛНПГ и 10 ЗД. Кроме того, были сопоставлены данные ЭМБ, выполненной в связи с подозрением на воспалительное поражение миокарда у 15 пациентов ДКМП-БЛНПГ и у 16 пациентов ДКМП без БЛНПГ. Клинико-инструментальные характеристики пациентов, обследованных в рамках этого раздела исследования, представлены в таблице 9.

Таблица 9. «Клинико-инструментальная характеристика включенных в исследование структурных изменений миокарда больных.

		1 ДКМП- БЛНПГ n= 60	2 ДКМП без БЛНПГ n= 50	p(1-2)	3 И- БЛНПГ n= 18	4 ЗД n= 10	p(3-4)
Возраст, лет Me [IQR]		57 [50; 63]	43 [32; 54]	<0,001	39,3 [28; 50]	32,5 [26; 40]	0,895
Мужчины, n (%)		28 (46,7)	39 (78)	<0,001	8 (53,3)	6 (60)	0,776
Синусовый ритм, n (%)		60 (100)	50 (100)	1,0	15 (100)	10(100)	1,0
Продолжительность QRS, мс, Me [IQR]		174 [158; 186]	110 [100; 114.5]	<0,001	146 [135; 157]	80 [80; 92]	<0,001
Наличие критериев БЛНПГ Strauss D. n (%)		53 (88.3)	-	-	13 (86.7)	-	-
ХСН NYHA, n (%)	I ФК	3 (5)	1 (2)	0,373	-	-	-
	II ФК	29 (48,3)	24 (48)		-	-	
	III ФК	27 (45)	23 (46)		-	-	
	IV ФК	1 (1,7)	2 (4)		-	-	
Данные ЭхоКГ	ФВ ЛЖ (%), M (SD)	27,1 (5,5)	26,5 (6,7)	0,618	≥60	≥60	1,0
	КДР ЛЖ (см), Me [IQR]	7,3 [6,6; 7,8]	7,1 [6,7; 7,6]	0,378	4,8(0,5)	4,8(0,)	1,0
	КСР ЛЖ (см), M (SD)	6,3 (1.0)	6,1 (0,8)	0,375	3,5 (0,5)	3,1 (0,4)	0,689
	КДО ЛЖ (мл), M (SD)	277(109)	244 (62)	0,06	85 (15)	78 (20)	0,589
	КСО ЛЖ (мл), Me [IQR]	190 [140; 265]	178 [133; 219]	0,232	32(12)	24(10)	0,662

Примечания: «И – идиопатическая; ЗД – здоровые добровольцы; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность». [Таблица опубликована в 182].

Как видно из представленной таблицы 9, пациенты ДКМП-БЛНПГ и И-БЛНПГ были сопоставимы с лицами из соответствующей контрольной группы по эхокардиографическим параметрам.

3.2.2 Фиброзные и воспалительные изменения миокарда у больных дилатационной кардиомиопатией, при наличии и отсутствии блокады левой ножки пучка Гиса. Результаты эндомикардиальной биопсии.

«Для оценки связи возможных воспалительных и фиброзных изменений миокарда с развитием БЛНПГ были сопоставлены, как было указано выше данные ЭМБ у пациентов группы ДКМП-БЛНПГ (n=15) и ДКМП без БЛНПГ (n=16). В ходе гистологического и иммуногистохимического анализа в обеих группах был обнаружен сопоставимый процент больных с воспалительными изменениями миокарда. Присутствие клеточной инфильтрации, соответствующее критериям миокардита было обнаружено в семи (46,7%) случаях у больных с БЛНПГ и в восьми (50%) случаях больных без БЛНПГ, $p=0,64$ [178, 182]. Инфильтрация в биоптатах больных группы ДКМП- БЛНПГ во всех случаях имела диффузный характер без формирования очаговых клеточных скоплений и была представлена в основном макрофагами. Отличительной особенностью клеточных инфильтратов у больных с БЛНПГ было низкое количество CD3+ Т-клеток ($6,0[1,5;8,5]$ против $11,0[4,0;17,0]$ у пациентов группы ДКМП без БЛНПГ, $p=0,04$), что указывало на менее выраженную «остроту» воспаления в миокарде у пациентов этой группы (рис 23, А, Б). Этот признак, вместе с более выраженной гипертрофией миокарда, возможно, указывает на значимую длительность и «хронизацию» патологического процесса в миокарде, что может вносить определенный вклад в прогрессирование патологического ремоделирования сердца у больных с БЛНПГ. Напротив, воспалительные клеточные инфильтраты у больных ДКМП без БЛНПГ были преимущественно очаговыми и состояли из CD3+, CD4+, CD8+, CD45RO лимфоцитов (рис. 24Б). Подобные гистологические изменения у пациентов ДКМП-БЛНПГ не выявлялись. При сопоставлении объемной доли коллагена в исследуемых биоптатах пациентов с БЛНПГ ($8,2 [4,6; 10,3]\%$) и без нее ($7,6 [6,1; 15,3]\%$) статистически значимых различий выявить не удалось ($p=0,817$) (рис. 23, В, Г). В совокупности полученные результаты, вероятно, указывают на длительно протекающий патологический процесс, а также на хронический характер

воспалительной клеточной реакции в миокарде половины больных с ДКМП, ведущий к значительному структурному ремоделированию в первую очередь самих кардиомиоцитов, а не интерстициального пространства» [178].

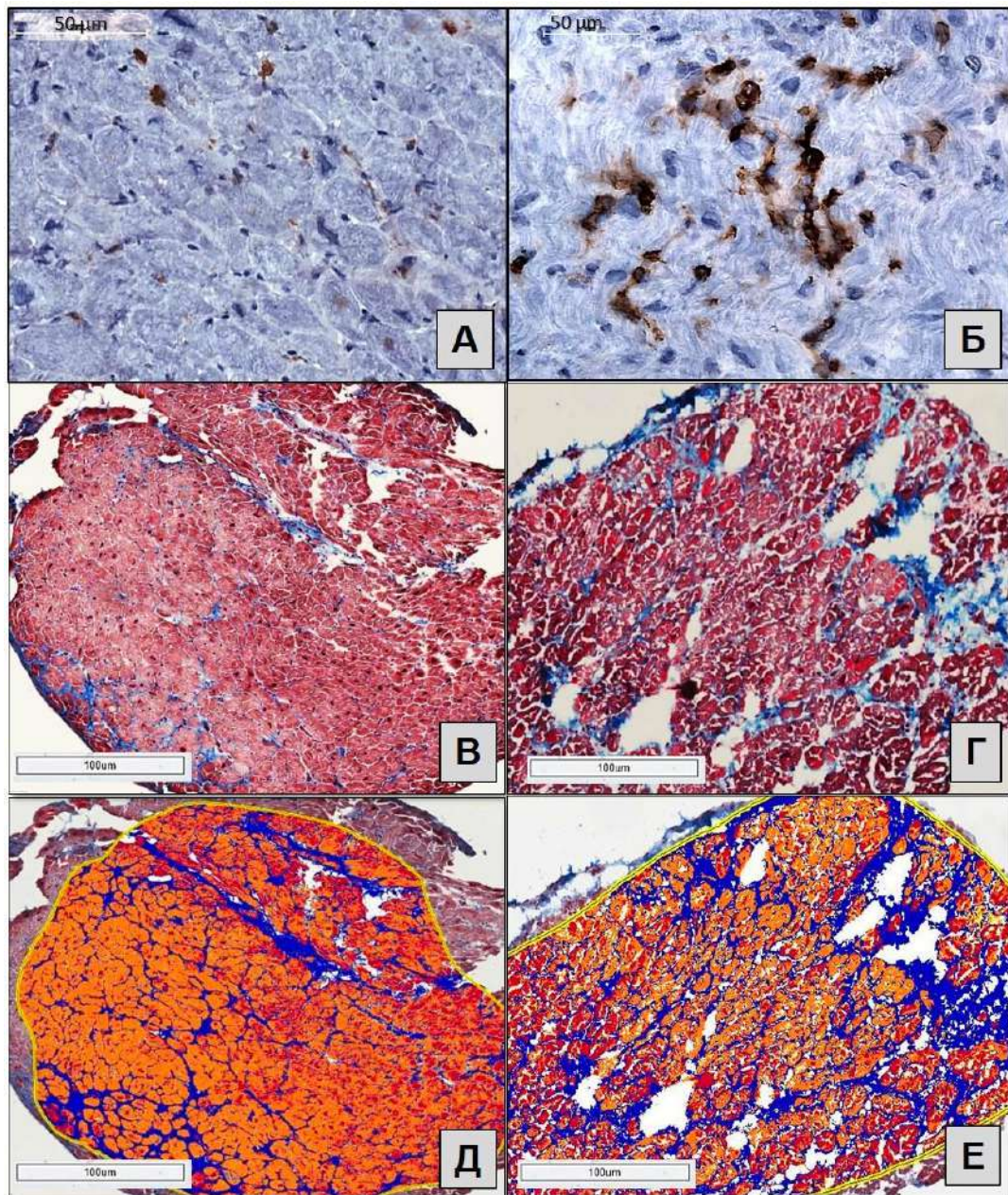


Рисунок 23. «Препараты ЭМБ больных ДКМП.

А, В, Д – больные ДКМП-БЛНПГ. Б, Г, Е – больные ДКМП без БЛНПГ. А, Б – препараты эндомикардиальной биопсии, иммуногистохимически окрашенные на воспалительные (коричневый цвет) – CD3 Т-лимфоциты. А – в препарате присутствуют единичные клетки, Б – очаговый клеточный инфильтрат. Ядра клеток докрашены гематоксилином. В-Е – оценка интерстициального фиброза в препаратах ЭМБ, окрашенных по Массону. В, Г – нативные препараты больных, Д, Е – обсчет препаратов В и Г с помощью Aperio ScanScope CS в режиме Positive Pixel Count препарата (окрашивание по Массону) степени интерстициального

фиброза. Синим обозначены участки интерстициального фиброза миокарда». [Опубликовано в 180].

3.2.3 Результаты исследования белков межклеточных контактах в эндомиокардиальных биоптатах больных с блокадой левой ножкой пучка Гиса и без нее

«Помимо фиброза миокарда и воспаления, изменения самих кардиомиоцитов также являются компонентом патологического ремоделирования сердца и могут вносить существенный вклад в замедление проводимости сердца. При этом основным событием ремоделирования кардиомиоцитов является дезорганизация межклеточных контактов. В связи с этим в эндомиокардиальных биоптатах пациентов ДКМП, имеющих и не имеющих на ЭКГ признаки БЛНПГ, была проведена оценка экспрессии белка плотных контактов – Коксаки-аденовирусного рецептора (КАР) и коннексина 43, основного белка щелевых контактов в миокарде желудочков.

При иммуногистохимическом анализе экспрессии КАР было обнаружено, что для пациентов подгруппы без ЭКГ признаков БЛНПГ (n=16) характерно плотное интенсивное окрашивание в области вставочных дисков, а также всей поверхности мембраны кардиомиоцитов, как на продольных (рис. 24, А), так и на поперечных срезах (рис. 24, Б). Кроме того, в некоторых биоптатах отмечалось окрашивание межклеточного интерстициального пространства и медиин интрамуральных сосудов. При этом интенсивность экспрессии этого рецептора увеличивалась в местах контакта кардиомиоцитов с экстраклеточным матриксом (рис. 24, Б). В то же время, больные с БЛНПГ (n=15) отличались более слабой экспрессией КАР, проявляющейся гомогенным прокрашиванием цитоплазмы клеток, боковых клеточных мембран и вставочных дисков (рис. 24 В, Г). Визуальная разница в экспрессии КАР между двумя группами стала поводом для сопоставления степени интенсивности его экспрессии с основными клинико-инструментальными характеристиками. Для проведения этого сопоставления интенсивность экспрессии была оценена полуколичественно по трехбалльной

шкале с помощью Aperio ScanScope. Согласно статистическому анализу с использованием критерия Крускала-Уоллиса, проведенному в соответствии со степенями интенсивности окраски на КАР, больные с максимальной интенсивностью окраски (третья степень) характеризовались большим ФК ХСН ($p=0,048$), чем больные с умеренной (второй) и низкой (первой) степенью КАР-экспрессии. При сопоставлении интенсивности окрашивания мембран кардиомиоцитов на КАР с присутствием воспалительных клеточных инфильтратов положительных корреляции выявить не удалось. Слабая обратная корреляционная взаимосвязь была обнаружена между интенсивностью КАР на мембранах кардиомиоцитов и процентом интерстициального фиброза миокарда ($r=-0,42$, $p<0,05$), что может указывать на роль этого рецептора в регуляции процессов фиброобразования. Количественный анализ также подтвердил закономерности, обнаруженные при качественном анализе КАР в биоптатах: ширина комплекса QRS оказалась связанной с экспрессией КАР на мембранах кардиомиоцитов. У больных с нормальной продолжительностью комплекса QRS (без признаков БЛНПГ) интенсивность окраски мембран кардиомиоцитов на КАР по трехбалльной шкале была достоверно выше, чем у пациентов с широким комплексом QRS (с БЛНПГ). Этот факт был подтвержден наличием обратной корреляционной связи: чем интенсивней была экспрессия КАР на мембранах кардиомиоцитов, тем меньше была вероятность БЛНПГ ($r=-0,44$, $p<0,05$)» [Опубликовано в 188].

С учетом того, что КАР может регулировать экспрессию белков коннексинов, непосредственно участвующих в электромеханическом сопряжении, экспрессия коннексина 43 была проанализирована в биоптатах 5 пациентов с БЛНПГ и 4 пациентов без БЛНПГ с помощью иммунофлуоресцентного метода. При анализе полученных препаратов было обнаружено, что в обеих исследуемых подгруппах отмечается перераспределение экспрессии коннексина 43 со вставочных дисков на боковые мембраны клеток («латерализация»). Обращало на себя внимание, что пациенты с БЛНПГ отличались менее интенсивной экспрессией этого белка (рис. 25Б), чем пациенты подгруппы без БЛНПГ (рис. 25Б), что может соответствовать

менее выраженной экспрессии КАР у этих пациентов и, возможно, вносит свой вклад в нарушение проводимости.

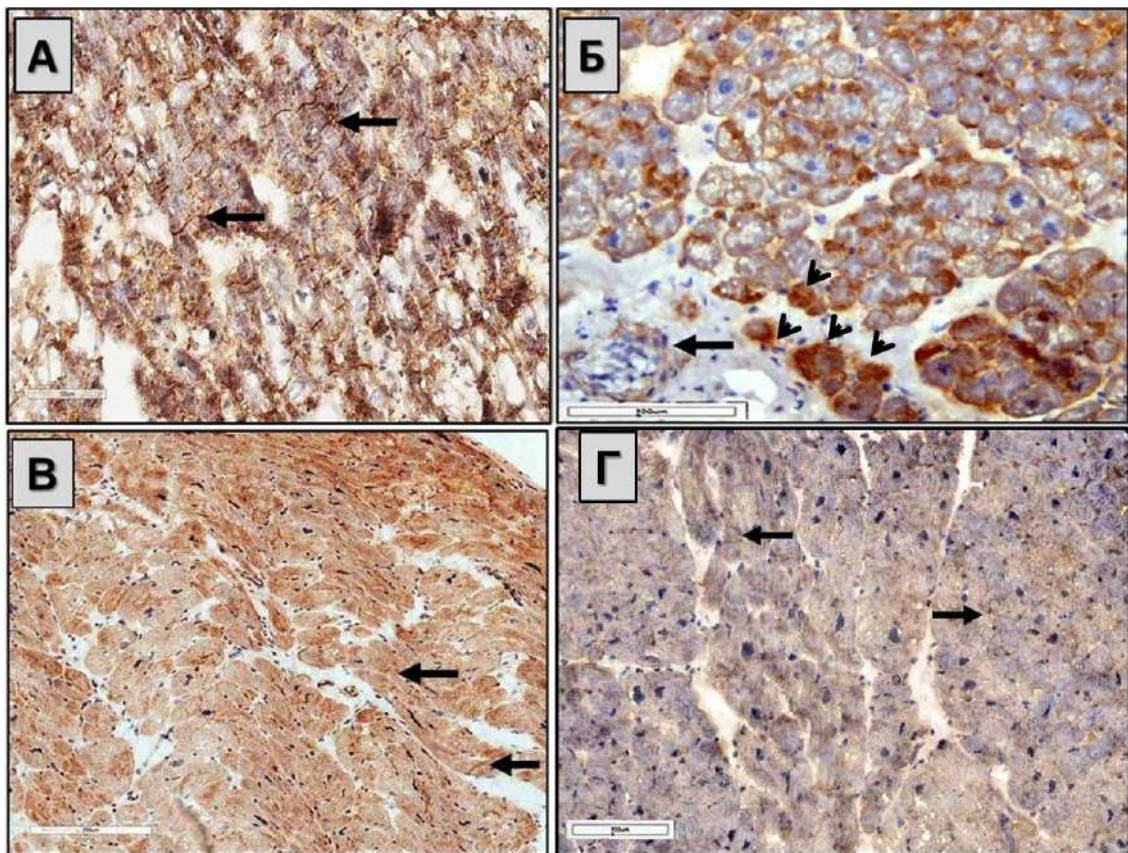


Рисунок 24. «Иммуногистохимическая окраска на КАР срезов эндомиокардиальной биопсии.

А, Б – препараты ЭМБ больных без ЭКГ признаков БЛНПГ с интенсивной экспрессией КАР-рецептора. Отмечается интенсивное окрашивание вставочных дисков, умеренное латеральных мембран и интерстициального пространства (стрелками указаны вставочные диски). Б – поперечный срез. Интенсивное равномерное окрашивание мембран кардиомиоцитов, интерстициального пространства, меди интрамурального сосуда (указано стрелкой). Обращает на себя внимание более интенсивное окрашивания кардиомиоцитов, взаимодействующий с экстраклеточным матриксом (указано короткой стрелкой). В, Г – препараты ЭМБ больных с БЛНПГ. Отмечается слабое прокрашивание мембран клеток, умеренное окрашивание цитоплазмы, интерстиция, вставочных дисков (указаны стрелкой) Ядра клеток докрашены гематоксилином» [Опубликовано в 188].

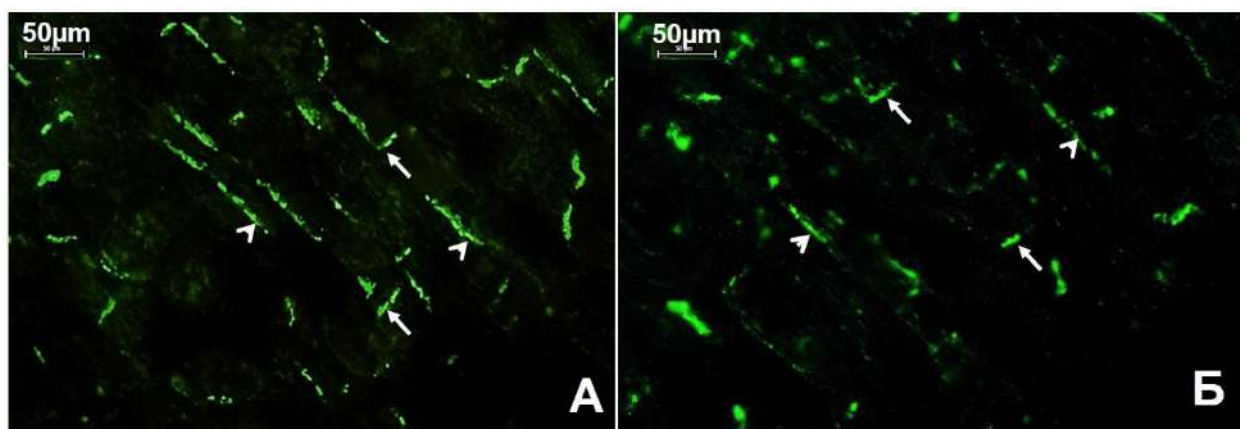


Рисунок 25. Конфокальная микроскопия эндомикардиальных биоптатов окрашенных на коннексин 43 методом иммунофлуоресценции.

А – репрезентативный образец ЭМБ пациента без ЭКГ признаков БЛНПГ. Б – репрезентативный образец ЭМБ пациента с БЛНПГ. В обоих образцах отмечается экспрессия коннексина 43 на вставочных дисках кардиомиоцитов (указано стрелкой) и перераспределение его экспрессии на боковые мембраны клеток (указано короткой стрелкой). Увеличение $\times 1000$.

Таким образом, результаты этого этапа исследования свидетельствуют о сходном значимом изменении экспрессии белков межклеточных контактов у пациентов ДКМП более выраженное в подгруппе пациентов без ЭКГ признаков БЛНПГ и менее выраженное у пациентов с БЛНПГ. Вполне возможно, что более низкая экспрессия КАР и соответствующая ей более низкая экспрессия коннексина 43 у этих пациентов вносит свой вклад в замедление внутрижелудочковой проводимости и расширение комплекса QRS при БЛНПГ.

3.2.4 Фиброзные и воспалительные изменения миокарда у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса. Результаты магнитно-резонансной томографии сердца

«Данные МРТ сердца с контрастированием, выполненной у пациентов групп ДКМП-БЛНПГ, ДКМП без БЛНПГ и И-БЛНПГ по трем стандартным методикам с оценкой Лейк-Луизских критериев [174], были также проанализированы на наличие активного воспаления. Полученные результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10. «Результаты МРТ сердца, по трем стандартным методикам, в группах у больных ДКМП-БЛНПГ, ДКМП без БЛНПГ и И-БЛНПГ.

	1 ДКМП- БЛНПГ (n=60)	2 ДКМП без БЛНПГ (n=50)	р (1-2)	3 И- БЛНПГ (n=18)
Пациенты с признаками отека на T2-ВИ – n (%)	7(11,7)	19 (38)	0,002	2 (11,1)
Пациенты с феноменом РК на T1-ВИ – n (%)	3 (5)	12(24)	<0,001	4 (22,2)
Пациенты с наличием ОК – n (%)	31 (51,6)	33(66)	0,17	1 (5,6)
Количество пациентов с двумя и более положительными МРТ-феноменами (положительными Лейк-Луизскими критериями)	7 (11,7%)	25(50%)	<0,001	0

Примечание: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; И – идиопатическая; T1-ВИ – T1-взвешенные изображения; T2-ВИ – T2-взвешенные изображения; ЛЖ – левый желудочек; РК – раннее контрастирование; ОК – отсроченное контрастирование» [таблица опубликована в 199].

Отек на T2-ВИ выявлялся у семи (11,7%) больных ДКМП-БЛНПГ, у 19-ти (38%), больных ДКМП без БЛНПГ и у двух (11,1%) больных И-БЛНПГ. Признаки отека выявлялись в сегментах различной локализации. При оценке раннего контрастирования (РК) на T1-ВИ усиление интенсивности МР-сигнала определялось у трёх (5%) больных ДКМП-БЛНПГ и у 12-ти (24%) больных ДКМП без БЛНПГ, при этом зоны гиперемии также выявлялись с одинаковой частотой в различных сегментах миокарда ЛЖ, иногда совпадая с зоной отека миокарда. Среди 18 пациентов группы И-БЛНПГ феномен РК определялся в 4 случаях (22,2%), Зоны отсроченного контрастирования (ОК) в ЛЖ были обнаружены у 64 пациентов, что составило (58,2% от всей совокупности больных ДКМП, и у одного пациента (5,6%) группы И-БЛНПГ. Количество случаев с выявленными очагами ОК в группах ДКМП-БЛНПГ и ДКМП без БЛНПГ было сопоставимым (51,6% против 66%, $p = 0.17$) с некоторой тенденцией к более высокой частоте ОК в группе ДКМП без БЛНПГ. Активный воспалительный процесс согласно Лейк-Луизским критериям был выявлен в миокарде семи (11,7%) пациентов с БЛНПГ и у 25-ти (50%) больных без БЛНПГ. Совокупные данные МРТ сердца с контрастированием свидетельствуют о том, что активный воспалительный процесс согласно Лейк-Луизским критериям не выявляется лишь у пациентов И-БЛНПГ. Он также

существенно реже выявляется у пациентов ДКМП-БЛНПГ (11,7%) по сравнению с пациентами ДКМП без БЛНПГ (50%), что согласуется с результатами гистологического исследования (см. выше) и свидетельствует о более длительном хроническом характере воспаления ДКМП-БЛНПГ» [Опубликовано в 199].

«Наиболее частым типом ОК у пациентов с ДКМП было интрамуральное поражение МЖП в виде «стрий». Отдельно или в сочетании с очагами другой локализации этот тип ОК был выявлен у 36 пациентов (32,7% от всей совокупности пациентов ДКМП). Вторым по распространенности типом ОК были субэндокардиальные очаги. Такой тип поражения был выявлен у 29 пациентов (26,4%) преимущественно в нижне-боковых отделах ЛЖ. Далее следовало субэпикардиальное поражение боковой стенки ЛЖ, обнаруженное у 17 (15,5%) пациентов. У 15 (13,6%) больных наблюдалось множественное поражение ЛЖ с формированием очагов различного типа. В единственном случае И-БЛНПГ ОК было субэпикардиальным и затрагивало латеральную стенку ЛЖ.

В связи с тем, что наличие очагового фиброза в межжелудочковой перегородке (МЖП), где анатомически располагаются проводящие пути сердца, может быть связано с развитием нарушений внутрижелудочковой проводимости, нами был предпринят анализ характера и локализации очагов ОК. Так, интрамуральное поражение МЖП в виде «стрий» в группах пациентов ДКМП-БЛНПГ и ДКМП без БЛНПГ было обнаружено в сопоставимом проценте случаев: девятнадцать (31,7%) против семнадцати случаев (34%) $p = 0,795$ (рис. 26), и полностью отсутствовало у пациентов группы И-БЛНПГ. Дополнительно проведенный анализ свидетельствовал об отсутствии связи между наличием у пациентов ОК, так и «стрий» в МЖП с длительностью комплекса QRS ($p = 0,926$ и $p = 0,585$, соответственно). Кроме того, наличие очагов ОК и стрий в МЖП не сопровождалось положительными критериями БЛНПГ Strauss D.G ($p = 0,697$ и $p = 0,191$ соответственно)» [Опубликовано в 182].

Все это позволяет предположить, что очаговый фиброз миокарда, в том числе, локализованный в МЖП, не всегда является необходимым условием для формирования нарушений внутрижелудочковой проводимости по типу БЛНПГ как

у пациентов с таким тяжелым органическим поражением сердца как ДКМП, так и у больных без признаков органического поражения сердечно-сосудистой системы

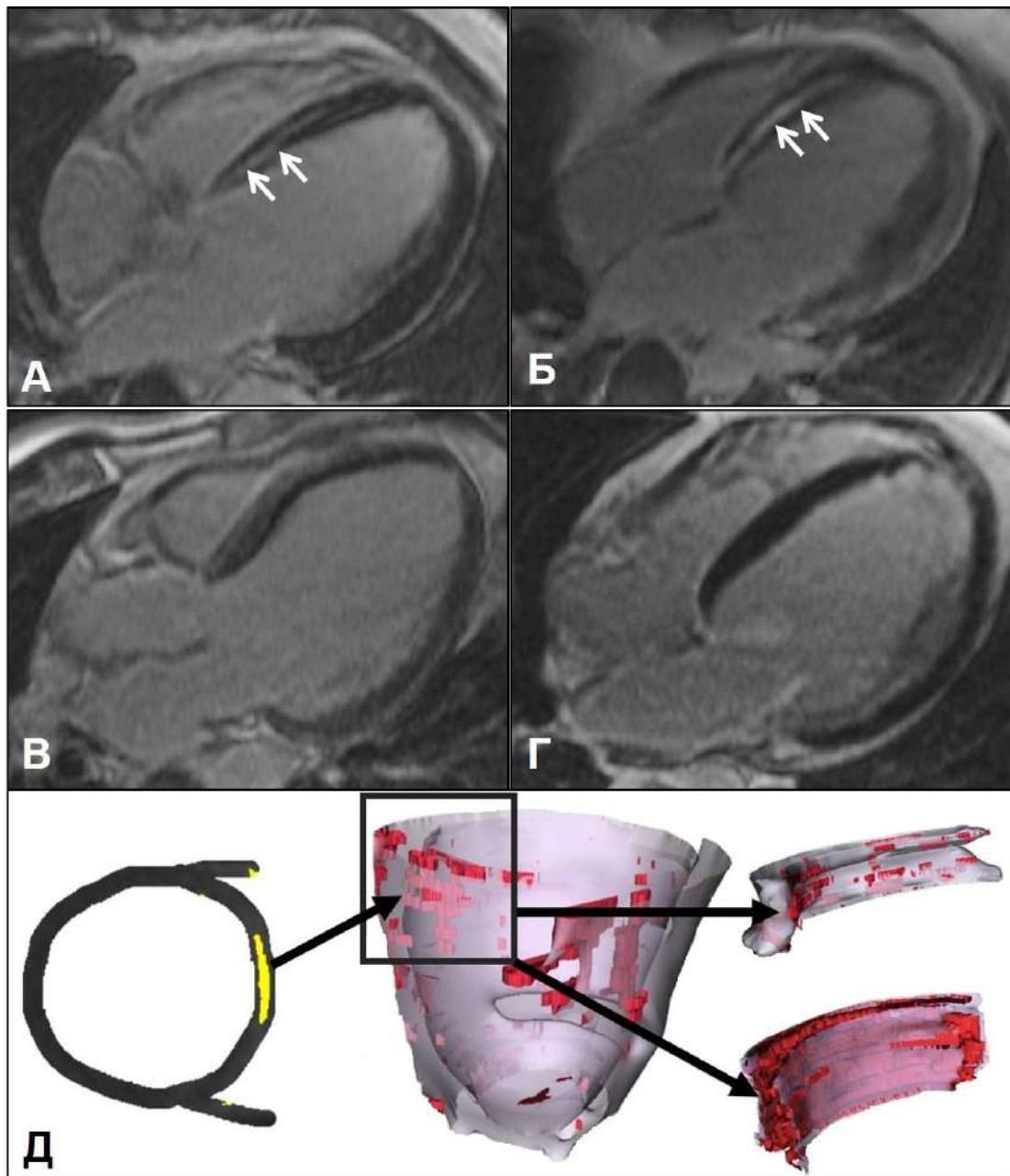


Рисунок 26. «Изображения МРТ с отсроченным контрастированием, 4-камерная длинная ось ЛЖ.

А, В - пациенты группы ДКМП-БЛНПГ. Б, Г – пациенты группы (ДКМП без БЛНПГ. А, Б – отмечается однотипное очаговое накопление контрастного препарата по типу «стрии» в межжелудочковой перегородке (указано стрелками). В, Г – пациенты без признаков очагового накопления контрастного препарата в миокарде. Д- Стадии преобразования МР-изображений с очагами ОК» [Опубликовано в 182].

3.2.5 Структура фиброзных изменений у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса. Результаты качественной и количественной оценки изображений магнитно-резонансной томографии

Для комплексной оценки структурных изменений ЛЖ и определения их возможной роли в формировании БЛНПГ был предпринят дополнительный количественный анализ трехмерных реконструкций МР-изображений с ОК у больных групп ДКМП с наличием и отсутствием БЛНПГ, И-БЛНПГ и ЗД. Суммарные результаты ЭМБ и МРТ сердца представлены в таблице 11.

Таблица 11. Суммарные данные ЭМБ и МРТ у пациентов исследуемых групп

Показатель	1 ДКМП- БЛНПГ	2 ДКМП без БЛНПГ	p (1-2)	3 И- БЛНПГ	4 ЗД	p (3-4)
Активный миокардит, n (%)	7 (46,7)	8 (50)	0,642	-	-	-
Объемная доля коллагена в образцах ЭМБ, Me [IQR]	8,2 [4,6; 10,3]	7,6 [6,1;15,3]	0,817	-	-	-
Наличие очагов ОК, n (%)	31 (51,6)	33 (66,0)	0,063	1(5,6)	0	
Интрамуральный фиброз в МЖП («стрия»), n (%)	19 (31,7)	17 (34)	0,795	0	0	
Плотная рубцовая ткань - % к общему объему миокарда, Me [IQR]	1,4 [0,1; 8,5]	4,0 [1,6;11,7]	0,047	0,1 [0;0,15]	0	
Серая (гетерогенная) зона - % к общему объему миокарда, Me [IQR]	10,2 [1,5;18,7]	11,3 [3,1;32,4]	0,459	0,8 [0; 1,8]	1,6 [0;1,9]	0,897
Общая доля фиброза миокарда (%), Me [IQR]	14,3 [6,6;47,1]	14,6 [1,5;25,0]	0,444	0,8 [0; 1,9]	1,6 [0;1,9]	0,789
ИДК, M (SD)	0,73 (0,15)	0,69 (0,1)	0,522	0,54 (0,09)	0,34 (0,1)	<0,001

Примечания: МРТ- магнитно-резонансная томография, ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия, МЖП- межжелудочковая перегородка, БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, ИДК – индекс диффузного контрастирования, ЗД – здоровые добровольцы; NA - не применимо. [Опубликовано в 182].

«Проведенный анализ продемонстрировал преобладание плотной рубцовой ткани в структуре миокарда ЛЖ (табл. 10, рис. 27) у пациентов группы ДКМП без БЛНПГ (4,0 [1,6; 11,7] % объема миокарда ЛЖ против 1,4 [0,1; 8,5] % у пациентов

ДКМП-БЛНПГ, $p=0,047$). При сравнении объемной доли серой зоны в анализируемых группа статистически значимых различий не выявлено. Значительное преобладание объема рубцовой ткани у пациентов с ДКМП без БЛНПГ, вероятно, отражает исход активного воспалительного процесса в миокарде этих больных. В то же время, объемная доля серой зоны и плотного рубца у пациентов с И-БЛНПГ была крайне низкой и не отличалась от ее количества у ЗД. И при корреляционном анализе связь между длительностью комплекса QRS и объемной долей плотной и гетерогенной рубцовой ткани отсутствовала ($r=0,16, 0,23, 0,21, 0,18$ соответственно).» [Опубликовано в 182].

Результаты этого раздела свидетельствовали о том, что как диффузный, так и очаговый фиброз миокарда ЛЖ не является фактором, ответственным за наличие БЛНПГ у больных с ДКМП и лиц без структурного поражения миокарда.

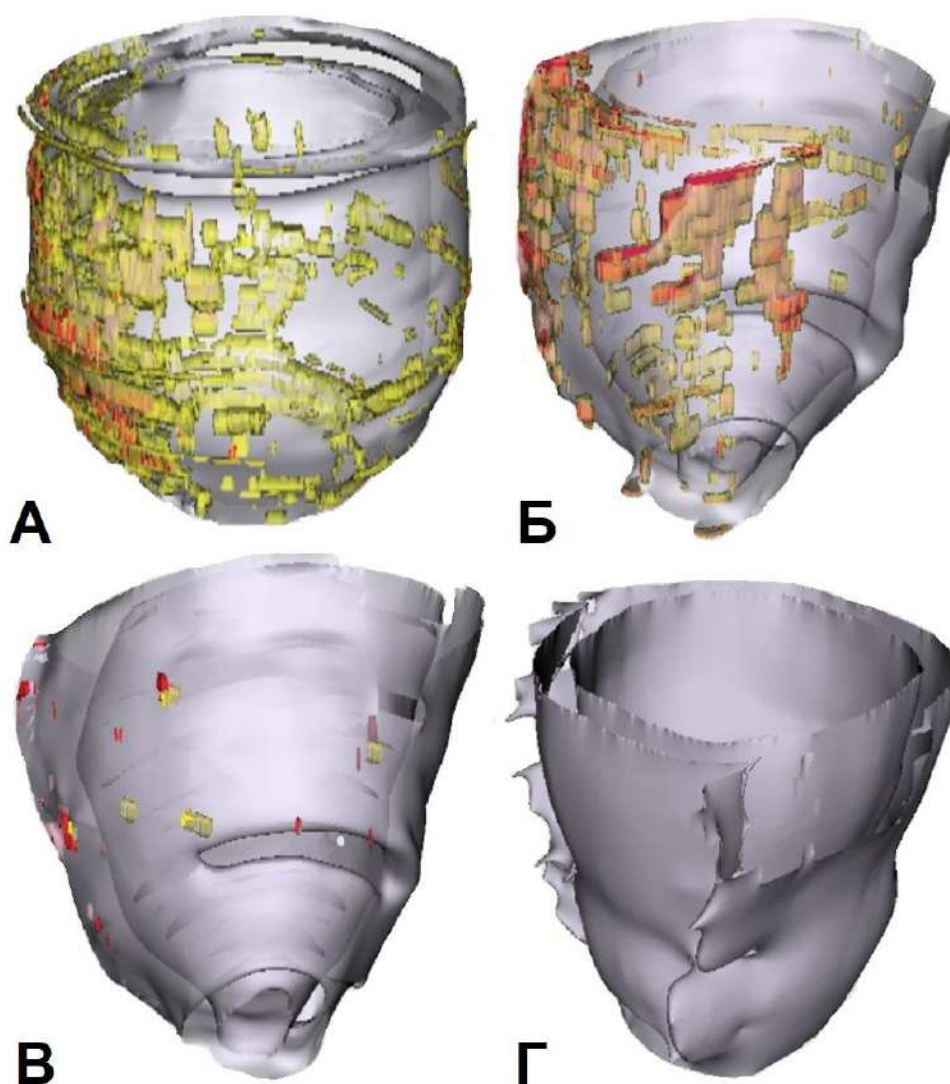


Рисунок 27. Примеры 3D реконструкций ЛЖ, полученных при обработке МР-изображений с ОК у пациентов из различных групп.

А – Пациент группы ДКМП без БЛНПП, Б – пациент группы ДКМП-БЛНПП, В – пациент группы И-БЛНПП, Г – ЗД. Красным обозначены участки плотного рубца, желтым – серой зоны.

3.2.6 Разработка нового метода оценки диффузного фиброза и его применение у пациентов подгрупп дилатационной кардиомиопатии и идиопатической блокады левой ножки пучка Гиса

Учитывая тот факт, что диффузный фиброз, определяемый как объемная доля коллагена в образцах ЭМБ может не отражать состояния всего миокарда ЛЖ, была предпринята попытка проанализировать его значение на изображения ОК МРТ. С этой целью был разработан новый показатель – индекс диффузного контрастирования (ИДК) (рис 28А), рассчитанный по формуле:

$$\text{ИДК} = \frac{\text{Средняя интенсивность сигнала миокарда ЛЖ}}{\text{Средняя интенсивность сигнала крови}}$$

Таким образом, ИДК отражает среднюю интенсивность сигнала МРТ изображений за пределами зон локального накопления контрастного препарата, т.е. серой зоны и зоны плотного рубца.

В общей когорте больных ДКМП значение ИДК составило $0,71 \pm 0,13$, в то время как у ЗД оно составило $0,34 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Валидация значения ИДК была произведена на основании сопоставления значения этого показателя с объемной долей коллагена. Значение объемной доли коллагена в образцах ЭМБ, полученных из апикально-средних сегментов межжелудочковой перегородки со стороны ПЖ, составило $8,2 [4,6;10,8] \%$. Значение ИДК на МР-изображениях с ОК в тех же участках МЖП составило $0,71 \pm 0,13$. Корреляционный анализ установил прямую сильную связь между объемной долей коллагена в образцах ЭМБ и ИДК ($r=0,66$, $p < 0,001$ (Рис. 28Б, опубликовано в [182])). Таким образом, был разработан удобный и приемлемый маркер диффузного фиброза в миокарде, позволяющий на основании МР-изображений с ОК судить о диффузном фиброзе в миокарде ЛЖ в тех случаях, когда ЭМБ не может быть выполнена.

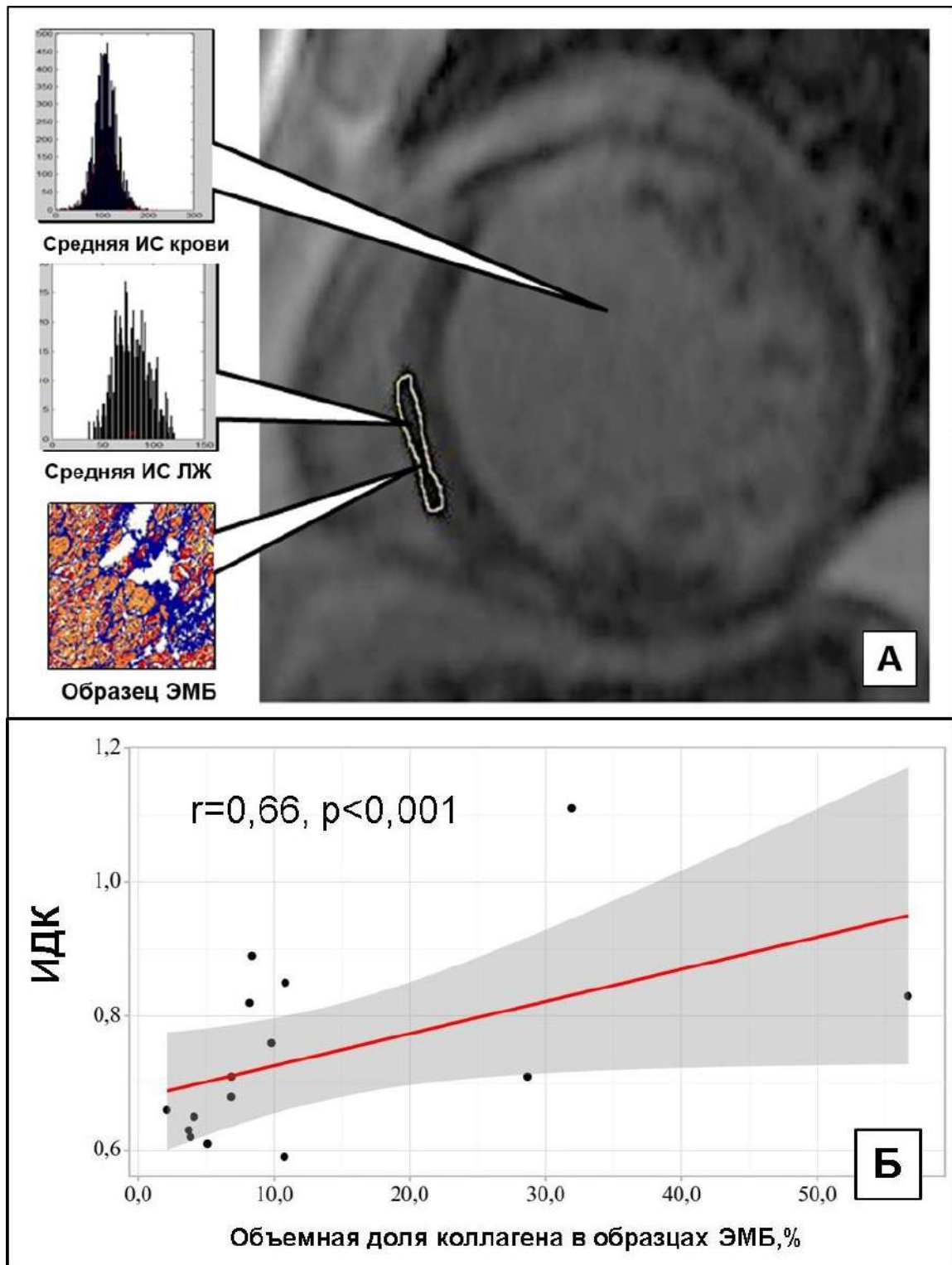


Рисунок 28. Валидация индекса диффузного контрастирования (ИДК).

А – пример участка, выбранного на МР-изображении с отсроченным контрастированием (поперечный срез) для расчёта ИДК и сопоставления его значения со значением объемной доли коллагена в образце ЭМБ. Б- График линейной регрессии, характеризующий зависимость значения ИДК от объемной доли коллагена в образце ЭМБ. ИС – интенсивность сигнала; ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия. Опубликовано в [182].

«Для того, чтобы оценить возможную роль диффузного интерстициального фиброза в формировании БЛНПГ, значение ИДК было проанализировано в группах ДКМП-БЛНПГ, ДКМП без БЛНПГ и И-БЛНПГ. Пациенты группы И-БЛНПГ продемонстрировали статистически более высокое значение ИДК по сравнению с ЗД, ($0,54 \pm 0,09$ против $0,34 \pm 0,1$, $p < 0,001$)» [182]. Это наблюдение может указывать на диффузный процесс в миокарде пациентов этой группы и дает основание полагать, что БЛНПГ может быть первым проявлением этого процесса.

При анализе значений ИДК во всей совокупности больных ДКМП, было обнаружено отсутствие связи с длительностью комплекса QRS ($r=0,046$, $p=0,739$), при этом значения ИДК в подгруппах ДКМП-БЛНПГ и ДКМП без БЛНПГ были сопоставимыми ($0,73 \pm 0,15$ против $0,69 \pm 0,1$, $p = 0,840$, табл. 11). Дополнительно проведенный анализ значений ИДК в МЖП у больных ДКМП не обнаружил значительной разницы между группами с наличием и отсутствием БЛНПГ, ($0,73 \pm 0,18$ против $0,69 \pm 0,11$, $p = 0,359$).

Можно заключить, что БЛНПГ не имеет прямой связи с наличием диффузного интерстициального фиброза. А факт выявления повышенного диффузного фиброза среди пациентов И-БЛНПГ позволяет предполагать, что блокада проведения по левой ножке пучка Гиса является ранним проявлением того же патологического процесса, который в дальнейшем приводит к развитию ДКМП.

3.2.7. Результаты исследование уровня трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ у пациентов дилатационной кардиомиопатией с отсутствием и наличием блокады левой ножки пучка Гиса и идиопатической блокадой левой ножки пучка Гиса

«С учетом известной роли ТРФ- $\beta 1$ в регуляции фибротических процессов нами было проведена попытка выявить взаимосвязь между повышением его концентрации в периферической крови и фиброзом миокарда. Значение ТРФ- $\beta 1$ была определена у 41 пациента группы ДКМП-БЛНПГ, 32 пациентов группы ДКМП без БЛНПГ и 15 пациентов И-БЛНПГ. При анализе уровня этого цитокина (рис. 30) наибольший процент пациентов со значительным превышением

референсных значений был обнаружен у больных с И-БЛНПГ – 73,3% (11 случаев). Частота выявления пациентов с уровнем ТРФ- β 1, превышающем референсные значения, составила 14,6% (6 случаев) среди пациентов ДКМП-БЛНПГ и 12,5% (4 случая) в группе ДКМП без БЛНПГ, что достоверно реже, чем у пациентов И-БЛНПГ ($p=0,024$ и $0,019$ соответственно, рис. 29). Проведенный анализ продемонстрировал отсутствие связи между повышенным уровнем ТРФ- β 1 в сыворотке крови как с фактом наличия фиброза по данным МРТ с ОК, так и с его объемной долей по данным МРТ ОК ($r=0,15$, $0,22$ соответственно). Повышение уровня ТРФ- β 1 в сыворотке крови у больных И-БЛНПГ, может соответствовать повышенному уровню ИДК и отражать диффузный интерстициальный фиброз миокарда» [Опубликовано в 178].

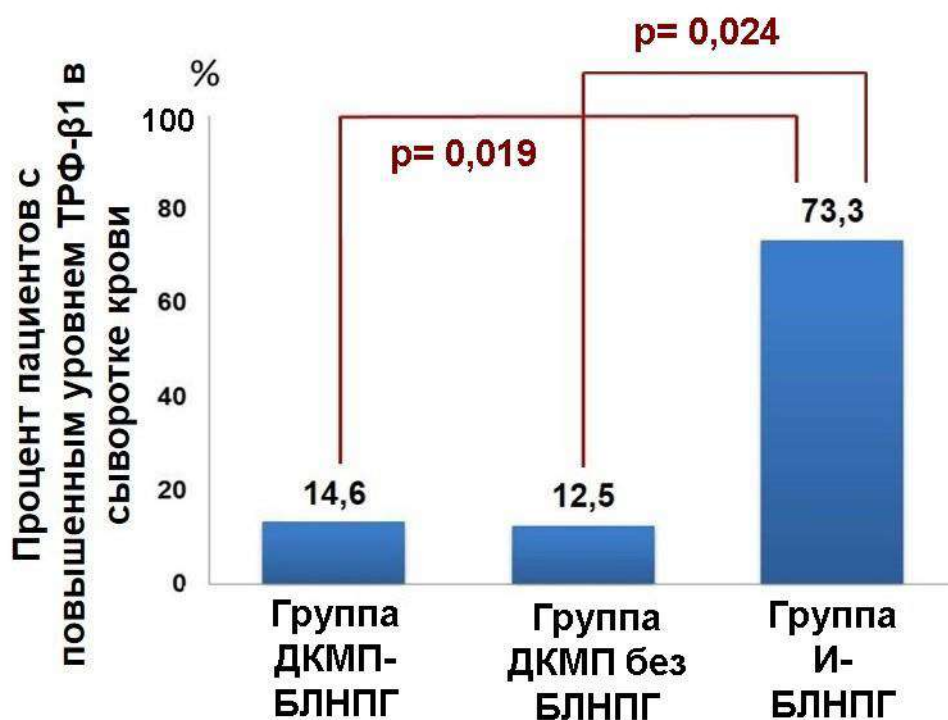


Рисунок 29. «Процент пациентов с уровнем ТРФ- β 1, превышающим референсные значения в исследуемых группах. Примечания: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ТРФ- β 1 – трансформирующий ростовой фактор β 1. Значение $p<0,05$ считалось статистически значимым». [Опубликовано в 178].

3.3 Результаты магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием у пациентов, имеющих показания к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии

На следующем этапе работы у 101 пациентов, имеющих показания к проведению СРТ, с помощью МРТ с ОК были изучены характер и выраженность структурных изменений миокарда ЛЖ. Исследование было выполнено перед имплантацией устройств у 101 пациента (79,5% от общей выборки).

На следующем этапе работы МРТ с ОК для изучения характера и выраженности структурных изменений миокарда ЛЖ была проведена у 101 пациента, имеющих показания к проведению СРТ (79,5% от всей группы СРТ). Все обнаруженные участки ОК подверглись детальному топографическому, качественному и количественному анализу. Накопление контрастного препарата в боковой стенке ЛЖ и интрамурально в МЖП подвергалось дополнительному прицельному анализу с учетом его потенциальной значимости для достижения эффекта от проведения СРТ [71].

На МР-изображениях ОК было выявлено у 52 пациентов (51,5%), при этом частота выявления ОК среди пациентов с ишемической этиологией сердечной дисфункции (84% от общего количества таких пациентов) была выше ($p < 0,001$) чем у пациентов с неишемической этиологией ХСН (41,9% от общего количества таких пациентов рис. 31). Сопоставление клинико-инструментальных характеристик обследованных пациентов свидетельствует, что помимо ишемического генеза сердечной дисфункции, для лиц с наличием ОК была характерна большая выраженность признаков ХСН ($p < 0,001$), меньшее значение ФВ ЛЖ ($p < 0,001$) и большие значения КДО и КСО ЛЖ ($p = 0,002$ и $p < 0,001$, табл. 12).

Таблица 12. Клинико-инструментальная характеристика пациентов группы СРТ, демонстрирующих наличие или отсутствие ОК по данным МРТ.

Показатели		Наличие ОК		p
		нет ОК	Есть ОК	
Возраст (лет), M (SD)		58,7 (8,2)	62,2 (10)	0,066
Пол, n (%)	Мужчины	29 (59,2%)	32 (61,5%)	0,809
	Женщины	20 (40,8%)	20 (38,5%)	
Этиология ХСН, n (%)	Ишемическая	5 (8,5%)	21 (40,4%)	< 0,001*
	Неишемическая	44 (91,5%)	31 (59,6%)	
ФК ХСН (NYHA), n (%)	II ФК	33 (67,3%)	16 (30,8%)	< 0,001*
	III ФК	16 (32,7%)	36 (69,2%)	
ФВ ЛЖ (%), M (SD)		28,4 (5,0)	24,84 (5,35)	< 0,001*
КДО ЛЖ (мл), Me [IQR]		230[190; 271]	280[228; 342]	0,002*
КСО ЛЖ (мл), Me [IQR]		159 [127;198]	203 [173; 274]	< 0,001*
Длительность QRS (мс), Me [IQR]		170[160; 182]	174 [160; 192]	0,218
Критерии Strauss D.G., n (%)	нет	10 (20,8%)	12 (22,6%)	1,000
	Да	38 (79,2%)	41 (77,4%)	

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ОК – отсроченной контрастирование; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Среди всей группы СРТ интрамурального накопление контрастного препарата в МЖП по типу «стрии» было одним из наиболее распространенных паттернов. Подобный тип фиброза встречался у 23 пациентов (22,7% от всей группы СРТ), в том числе у 6 пациентов с ишемической этиологией сердечной дисфункции (рис. 31А). Необходимо отметить, что частота выявления этого феномена в подгруппах с разной этиологией ХСН была сопоставимой ($p=0,767$, рис 31Г).

Вторым по распространенности типом накопления контрастного препарата было поражение боковой стенки ЛЖ. Подобные очаги ОК выявлялись у 19 (18,8%) больных: 10 пациентов с ишемической и 9 пациентов с неишемической этиологией ХСН (рис. 30, Б, В, Д $p=0,008$). У пациентов с ишемической этиологией поражения боковой стенки накопление контрастного препарата распространялось от субэндокардиальных отделов и соответствовало бассейну кровоснабжения огибающей артерии (рис. 30, Б). У пациентов с неишемической кардиомиопатией

поражение боковой стенки распространялось от субэпикардиальных отделов (рис. 31, В).

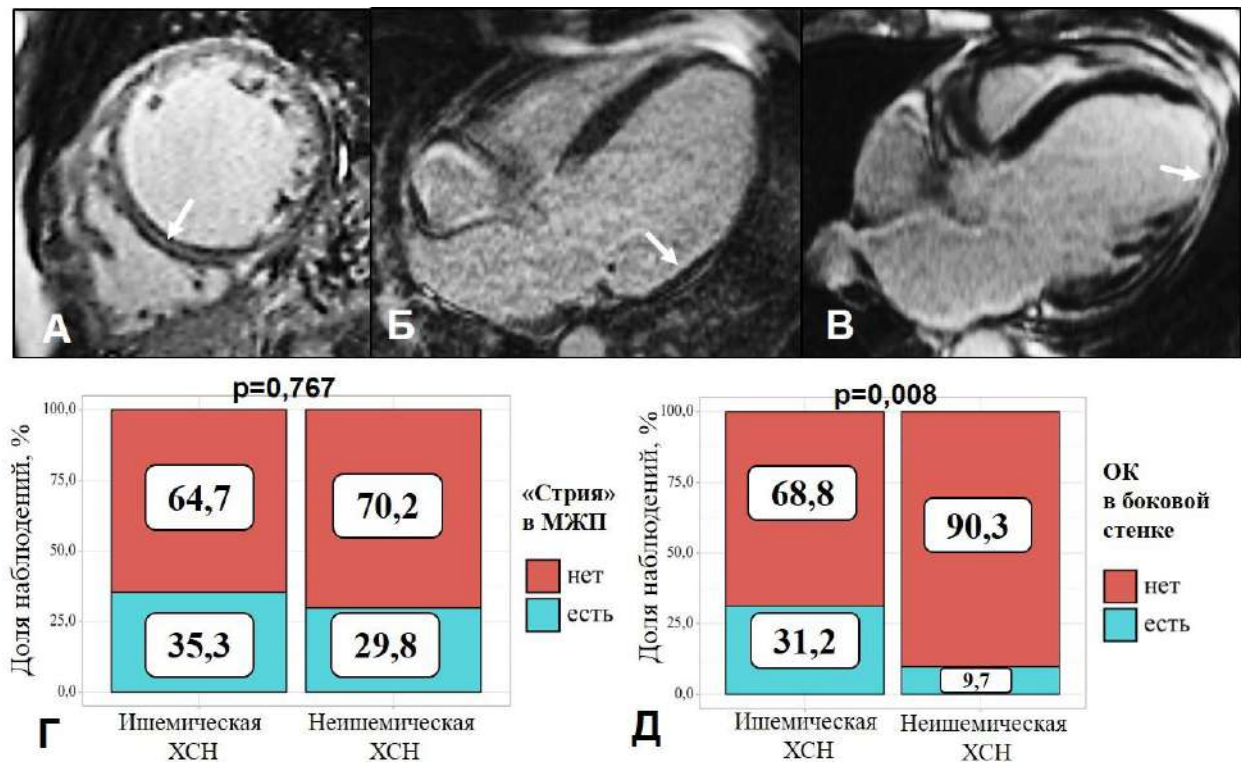


Рисунок 30. А-В – примеры МР-изображений сердца с отсроченным контрастированием миокарда пациентов группы СРТ. А – пациент с интрамуральным фиброзом межжелудочковой перегородки («стрией») с ишемической этиологией ХСН (короткая ось левого желудочка). Б – субэндокардиальный фиброз боковой стенки ЛЖ у пациента с ишемической этиологией ХСН, постинфарктным кардиосклерозом (длинная ось левого желудочка). В – пациент с дилатационной кардиомиопатией с субэпикардиальным поражением боковой стенки ЛЖ. Участки ОК указаны стрелкой. Г, Д – соотношение пациентов с обнаруженным феноменом «стрии» в МЖП (Г) и отсроченного контрастирования в боковой стенке (Д) у пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН.

Количественный анализ полученных МР-изображений с ОК позволил установить, что для всей исследуемой группы характерен значимый объем так называемой «серой зоны», гетерогенной ткани с промежуточной интенсивностью сигнала. Подобным участкам «серой зоны», как правило соответствуют участки, где фиброзно измененный миокард чередуется с сохранным. Доля «серой зоны» в структуре миокарда у этих пациентов значительно превышала долю плотного рубца, соответствующую необратимо измененному миокарду (6,15[1,5;12,1]%

против 2,0 [0,1-6,6]%, $p < 0,001$). Кроме того, пациент группы СРТ характеризовались значительно повышенным ИДК, показателем, отражающим диффузный фиброз в миокарде за пределами зон локального накопления контрастного препарата. При количественном сравнении характеристик фиброза, а также значения ИДК у пациентов с ишемической и неишемической природой сердечной дисфункции значимых различий обнаружить не удалось (табл. 13).

Таблица 13. Результаты сопоставления количественных показателей фиброза миокарда по данным МР-изображений с ОК у пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН и показаниями к СРТ.

Показатели	Этиология ХСН		p
	Ишемическая (n=26)	Неишемическая (n=75)	
Наличие ОК на МР-изображениях, n (%)	21 (80,8%)	31 (41,3%)	< 0,001*
Доля серой зоны в структуре миокарда %, Me [IQR]	6,1 [1,4; 11]	6,2 [2; 12,4]	0,890
Доля плотного рубца в структуре миокарда, %, Me [IQR]	2,7 [0,78; 7,95]	1,8 [0,1; 5,3]	0,325
Общая доля фиброзной ткани, %Me [IQR]	11,6 [2,5; 19]	9,4 [2,3; 21,9]	0,643
ИДК, М (SD)	0,60 (0,15)	0,61 (0,13)	0,684

Примечание: ИДК – индекс диффузного контрастирования; МР – магнитно-резонансных; ОК – отсроченное контрастирование; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Корреляционный анализ установил, что объемная доля серой зоны и плотного рубца напрямую взаимосвязана с ФВ ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ ($r = -0,303$ $p = 0,008$; $r = 0,248$ $p = 0,031$; $r = 0,291$, $p = 0,011$ и $r = -0,319$ $p = 0,005$; $r = 0,305$ $p = 0,007$; $r = 0,334$, $p = 0,003$, соответственно). Так, с увеличением объемной доли серой зоны на 1% отмечалось уменьшение ФВ ЛЖ на 0,09 %, увеличение КДО ЛЖ на 0,71 мл, а КСО ЛЖ – на 0,83 мл. А с увеличением объемной доли плотного рубца на 1% ФВ ЛЖ уменьшалась на 0,1 %, КДО увеличивалось на 2,26, а КСО ЛЖ на 2,14 мл.

Результаты этого раздела свидетельствуют о том, что фиброзное поражение миокарда ЛЖ выявляется более чем у половины пациентов с показаниями к СРТ вне зависимости от этиологии ХСН и, вероятно, вносит определенный вклад в

формирование сердечной дисфункции за счет увеличения объемов ЛЖ и снижения его ФВ.

3.4 Результаты анализа показателей продольной деформации и работы миокарда, как проявления механической диссинхронии при блокаде левой ножки пучка Гиса

Параметры работы миокарда были рассчитаны у 173 пациентов, представляющих все 5 групп исследования. В этот раздел исследования вошли 17 пациентов группы И-БЛНПГ, 25 пациентов группы TAVI-БЛНПГ, 47 пациентов группы ДКМП-БЛНПГ, 30 пациентов группы ДКМП без БЛНПГ и 54 пациента группы ЭСПЖ. У пациентов групп TAVI-БЛНПГ и ЭСПЖ по данным предварительно проведенной ЭхоКГ подтверждена нормальная систолическая функция ЛЖ, отсутствовали зоны нарушения локальной сократимости и анамнестические указания на перенесенный инфаркт миокарда. Кроме того, группу контроля составили 20 ЗД сопоставимых по поло-возрастным характеристикам с пациентами группы И-БЛНПГ. В таблице 14 представлены исходные клинико-инструментальные показатели обследованных пациентов и ЗД.

Таблица 14. Клинико-инструментальные характеристики больных, включенных в анализ продольной деформации и работы миокарда.

Показатели	Группа					
	ЗД n=20	И- БЛНПГ n=17	TAVI- БЛНПГ n=25	ДКМП- БЛНПГ n=47	ДКМП без БЛНПГ n=30	ЭСПЖ n=54
Мужской пол, n (%)	16 (80%)	4 (23,5%)	10 (40%)	26 (55,3%)	23 (77%)	25 (46,3%)
Возраст, лет Me [IQR]	30 [27; 36,5]	44 [39; 50]	75 [73; 81]	60 [53; 66]	55,5 [43,8; 61,8]	64,5 [54;76]
Соответствие критериям Strauss D., n (%)	-	14(82%)	25(100%)	44(94%)	-	-
Длительность QRS (мс), Me [IQR]	80 [80; 90]	140 [140; 141]	142 [140; 149]	174 [157; 184]	100 [98; 110]	160 [140; 180]
ФВ ЛЖ (%), Me [IQR]	60 [60;60]	55 [53,5; 60]	60 [60; 60]	28,5 [23,5; 32]	25,8 [23,4; 27]	60 [60; 60]
КДО ЛЖ (мл), Me [IQR]	109 [100;120]	158 [154; 161]	111 [105; 135]	236 [184;313]	231 [212; 277]	117 [107; 127]
КСО ЛЖ (мл), Me [IQR]	50 [40; 58]	73 [71; 76]	48 [33; 52]	161 [127; 220]	171 [155; 205]	56 [46; 65]
КДР ЛЖ (см), Me [IQR]	4,8 [4,6; 5,1]	5,7 [5,1; 5,8]	5,2 [4,9; 5,5]	6,8 [6,4; 7,3]	7,1 [6,6; 7,5]	5,1 [4,9; 5,4]
КСР ЛЖ (см), Me [IQR]	3,5 [3,3; 4,4]	3,8 [3,4; 4,2]	3,2 [3,1; 3,5]	6,1 [5,5; 6,4]	6,1 [5,8; 6,7]	3,3 [3,0; 3,6]

Примечания: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ДКМП- дилатационная кардиомиопатия; ЗД – здоровые добровольцы; И – идиопатическая; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭСПЖ – электростимуляция правого желудочка; TAVI - транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation). Опубликовано в [198]

«При сопоставлении значений исследуемых показателей между собой в обследованных группах были обнаружены следующие результаты (табл. 15, рис. 31):

1. Значения GLS, GWI и GCW в группе TAVI-БЛНПГ были статистически значимо ниже ($p = 0,045, 0,006, 0,025$ соответственно) значения этих

показателей в группе ЗД, при этом значения GWI и GCW в группах И-БЛНПГ и ЭСПЖ оказались сопоставимыми с группой ЗД [181].

2. В обеих группах пациентов с ДКМП, при наличии или отсутствии БЛНПГ, показатели GLS, GWI и GCW были значительно ниже, чем в группе ЗД ($p < 0,001$ для всех трех показателей), при этом между собой подгруппы пациентов ДКМП по этим показателям не отличались [181].

3. Пациенты групп И-БЛНПГ, TAVI-БЛНПГ, ДКМП-БЛНПГ и ЭСПЖ отличались от ЗД существенно и достоверно большими значениями утраченной работы GWW (табл. 15, рис. 31). При этом значение утраченной работы в группе больных ДКМП-БЛНПГ было наибольшим и достоверно превосходило значение утраченной работы у больных ДКМП без БЛНПГ ($p = 0,001$) [181].

4. Больные группы ДКМП-БЛНПГ обнаружили наибольшее 13[8;14] количество сегментов миокарда ЛЖ с утраченной работой (рис. 31). При этом, наименьшие значения GWI -225,0 [-418,0;-52,0] mmHg% обнаружены в сегментах с утраченной работой, а в сегментах с максимальной работой значение GWI составило 1528[1073;1630] mmHg% (рис. 29) [181].

5. Значительный объем утраченной работы отразился на значении глобальной эффективности работы миокарда (GWE, рис. 31, 32) и привел к достоверным отличиям этого показателя в группах TAVI-БЛНПГ, ЭСПЖ и ДКМП-БЛНПГ по сравнению с ЗД (различия статистически значимы для всех сравнений) [179].

Корреляционный анализ данных всей совокупности больных, включенных в исследование обнаружил наличие связи между длительностью комплекса QRS и показателями GWW и GWE ($r=0,356$, $p<0,001$ и $r=-0,343$ $p<0,001$, соответственно рис. 33 А, Б). Также выявлена зависимость GWE от возраста пациентов ($r=-0,355$ $p<0,001$, рис. 33 В)» [Опубликовано в 181].

Таблица 15. Результаты оценки глобальной продольной деформации (GLS) и показателей работы миокарда у пациентов исследуемых групп.

Показатели	Группа						p
	ЗД n=20	И- БЛНПГ n=17	TAVI- БЛНПГ n=25	ДКМП- БЛНПГ n=47	ДКМП без БЛНПГ n=30	ЭСПЖ n=54	
GLS (%), Me [IQR]	-17,5 [-18,8; -17]	-14,5 [-15,8; -13,2]	-11,5 [-13; -10,2]	-6 [-7; -5]	-6,5 [-7,8; -4]	-13 [-15,8; -11]	< 0,001*
GWI (mmHg%), Me [IQR]	1588 [1402; 1746]	1125 [1012; 1424]	929 [818; 1059]	433 [339; 592]	498 [336; 739]	1139 [930; 1570]	< 0,001*
GCW (mmHg%), Me [IQR]	1909 [1736; 2114]	1541 [1408; 1850]	1374 [1131; 1418]	701 [577; 908]	620 [439; 957]	1742 [1354; 2087]	< 0,001*
GWV (mmHg%), Me [IQR]	108 [74; 137]	261 [204; 292]	273 [185; 385]	327 [204; 438]	178 [108; 204]	310 [207; 433]	< 0,001*
GWE (%), Me [IQR]	94 [93; 95]	84 [82; 88]	81 [76,5; 87,8]	66 [57; 73]	86 [85; 87]	82 [77,3; 88]	< 0,001*
Min значение GWI (mmHg%), M (SD)	-	328 [152; 386]	-81 [-242; 369]	-225 [-418; -52]	-44 [-186; -4]	322,5 [-95; 511]	0,029*
Max значение GWI, M (SD)	-	1839 [1571; 2150]	1828 [1518; 2012]	1528 [1073; 1630]	969 [816; 1299]	2203 [1663; 2413]	< 0,001*
Количество сегментов с GWV, Me [IQR]	0 [0; 1]	5 [4; 9]	4,5 [3,8; 5,5]	13 [8; 14]	3,3 [2,5; 11,5]	3 [2; 4,5]	< 0,001*

Примечания: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ДКМП- дилатационная кардиомиопатия; ЗД – здоровые добровольцы; И – идиопатическая; ЭСПЖ – электростимуляция правого желудочка; GLS - глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ (global longitudinal strain); GCW – конструктивная работа миокарда (global constructive work); GWV – утраченная работа миокарда (global wasted work); GWI – индекс глобальной работы миокарда (global work index); GWE – эффективность глобальной работы (global work efficiency); TAVI - транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation). * - значение p отражает статистическую значимость множественных сравнений между группами по данным критерия Краскела-Уоллиса. Опубликовано в [181]/

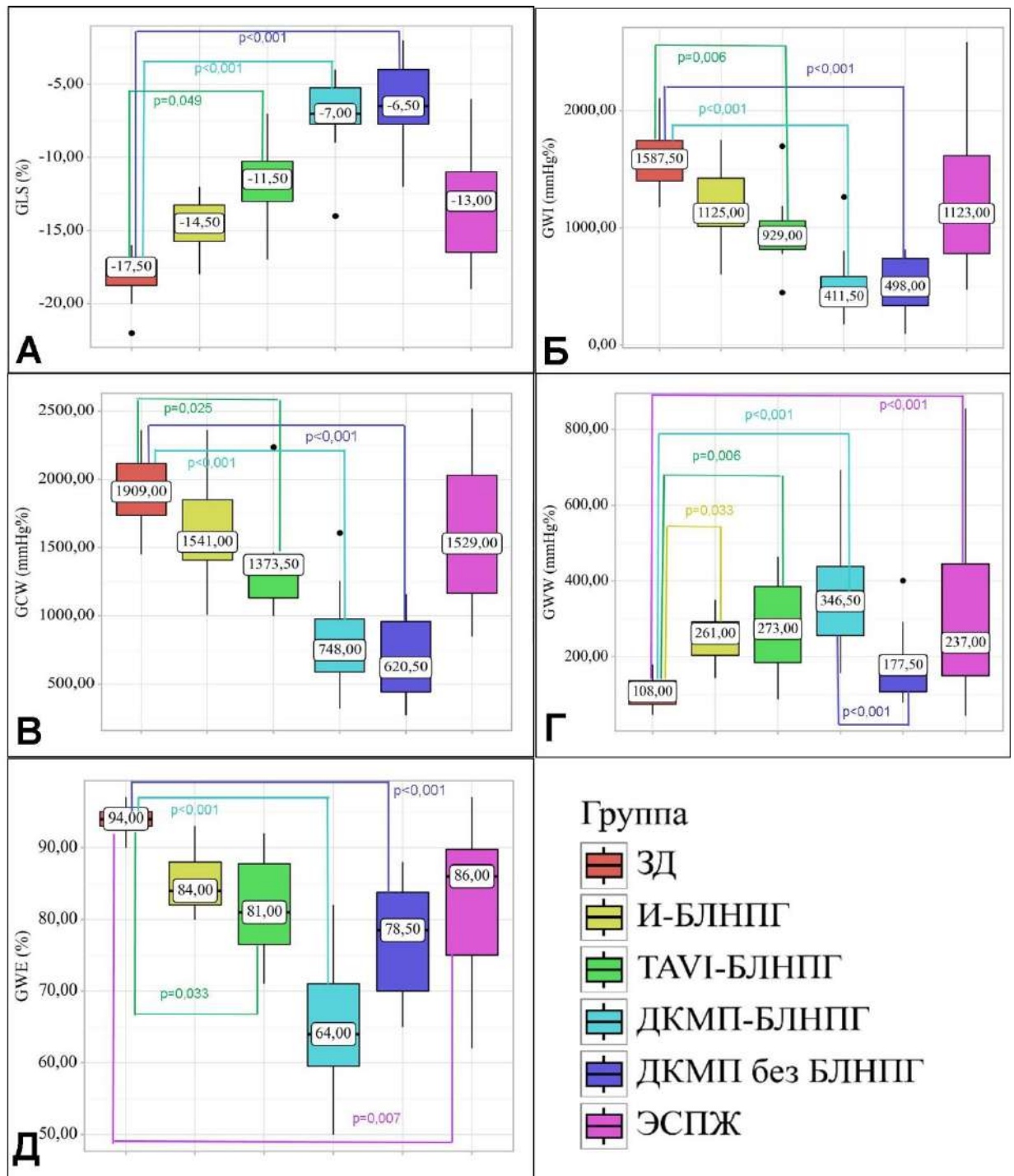


Рисунок 31. Значения GLS (А), GWI (Б), GCW (В), GWW (Г) и GWE (Д) в исследуемых группах.

Примечания: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ДКМП-дилатационная кардиомиопатия; ЗД – здоровые добровольцы; И – идиопатическая; ЭСПЖ – электростимуляция правого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ (global longitudinal strain); GCW – конструктивная работа миокарда (global constructive work); GWW – утраченная работа миокарда (global wasted work); GWI – индекс глобальной работы миокарда (global work index); GWE – эффективность глобальной работы (global work

efficiency); TAVI - транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation). Опубликовано в [181].

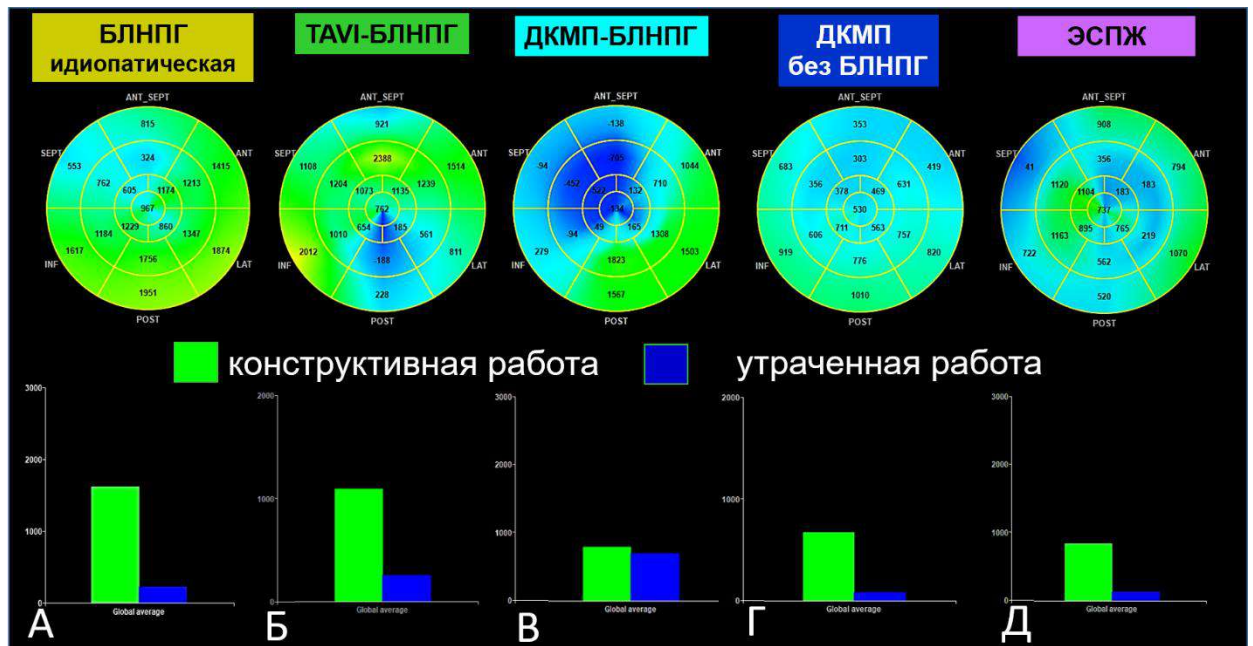


Рисунок 32. Репрезентативные примеры соотношения конструктивной и утраченной работы миокарда ЛЖ, а также посегментарного распределения минимальной и максимальной работы миокарда ЛЖ на диаграммах «бычий глаз».

A – пациент группы И-БЛНПГ. GCW=1620, GWW=217 mmHg%. Отмечается некоторое уменьшение конструктивной работы миокарда в перегородочных сегментах по сравнению с боковой стенкой. Б – пациент группы TAVI-БЛНПГ. GCW = 1091, GWW=254 mmHg%. Сегменты с преобладанием утраченной работы расположены в задней стенке. В – пациент группы ДКМП-БЛНПГ, GCW=795, GWW=693 mmHg%. Классическое топографическое расположение сегментов с преобладающей утраченной работой в перегородочных сегментах, компенсаторное повышение конструктивной работы в боковой стенке. Г – пациент группы ДКМП без БЛНПГ. GCW=665, GWW=79 mmHg%. Отсутствие выраженной асимметрии в работе миокарда, относительно равномерное снижение конструктивной работы миокарда, отсутствие значимого вклада утраченной работы. Д – пациент группы ЭСПЖ. GCW=848, GWW=129 mmHg%. Мозаичное расположение зон максимальной и минимальной работы миокарда. Конструктивная работа указана зеленым, утраченная синим.

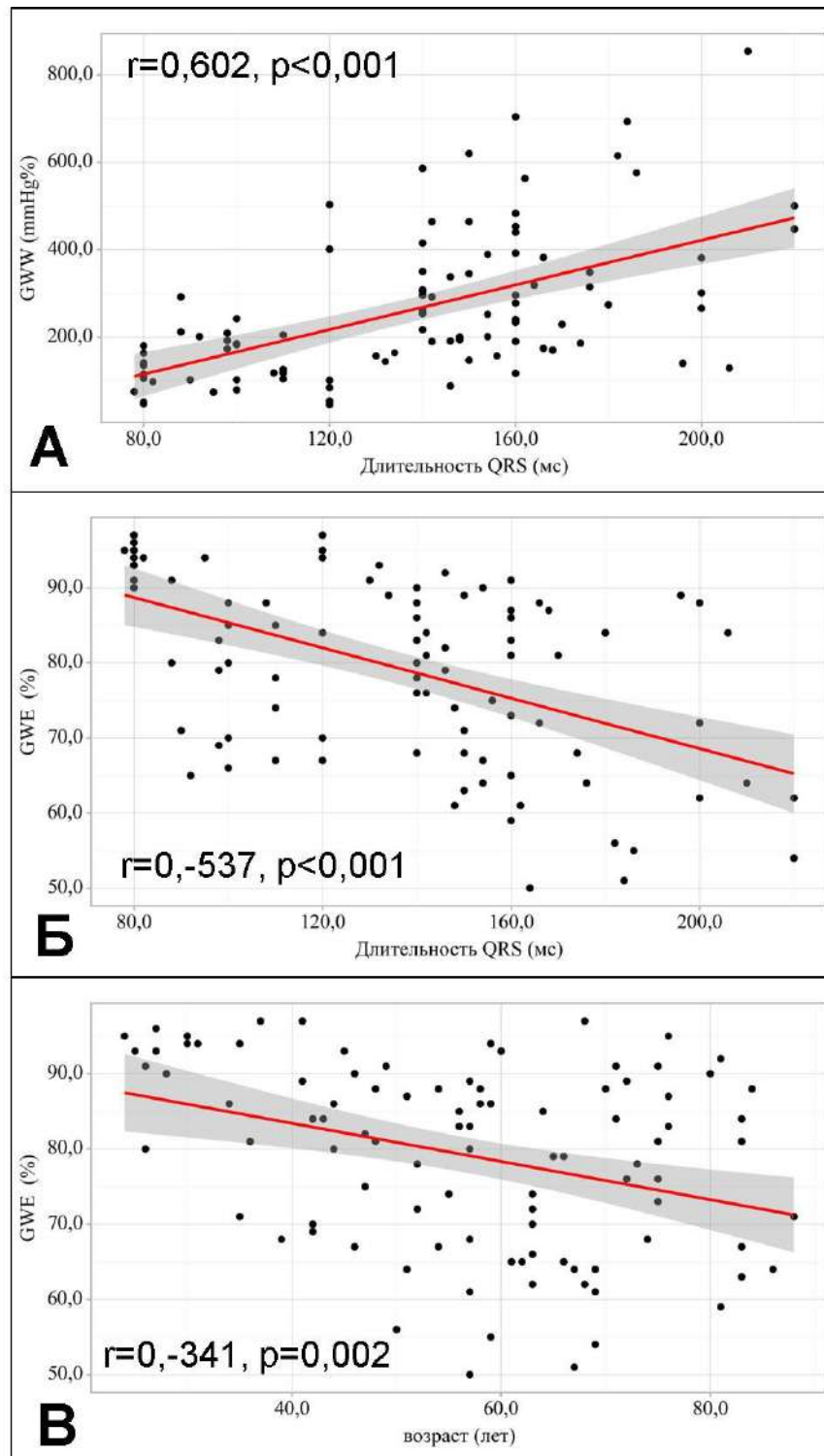


Рисунок 33. График регрессионных зависимостей, характеризующих связь между длительностью комплекса QRS и GWW (А), длительностью комплекса QRS и GWE (Б), а также возрастом и GWE (В).

GWW – утраченная работа миокарда (global wasted work); GWE – эффективность глобальной работы (global work efficiency). Опубликовано в [181].

3.4.1 Результаты анализа топографии зон преобладающей утраченной и конструктивной работы миокарда у пациентов исследуемых групп

Принимая во внимание опубликованные ранее данные о последовательности распространения электрического сигнала у пациентов с БЛНПГ [125, 118, 125] и данные о характере работы миокарда у пациентов с идиопатической БЛНПГ и ДКМП с БЛНПГ [7, 189], было сформулировано предположение о том, что локализация сегментов с максимальной конструктивной работой миокарда должна топографически соответствовать зоне поздней электрической активации миокарда и располагаться в заднебоковой стенке ЛЖ (сегменты 5,6,11,12). Соответственно, зона минимальной, в значительной степени, утраченной работы миокарда должна приходиться на перегородочные и переднеперегородочные сегменты (сегменты 2,3,8,9), как это и представлено на примере пациента с ДКМП и БЛНПГ (рис. 34) [181].

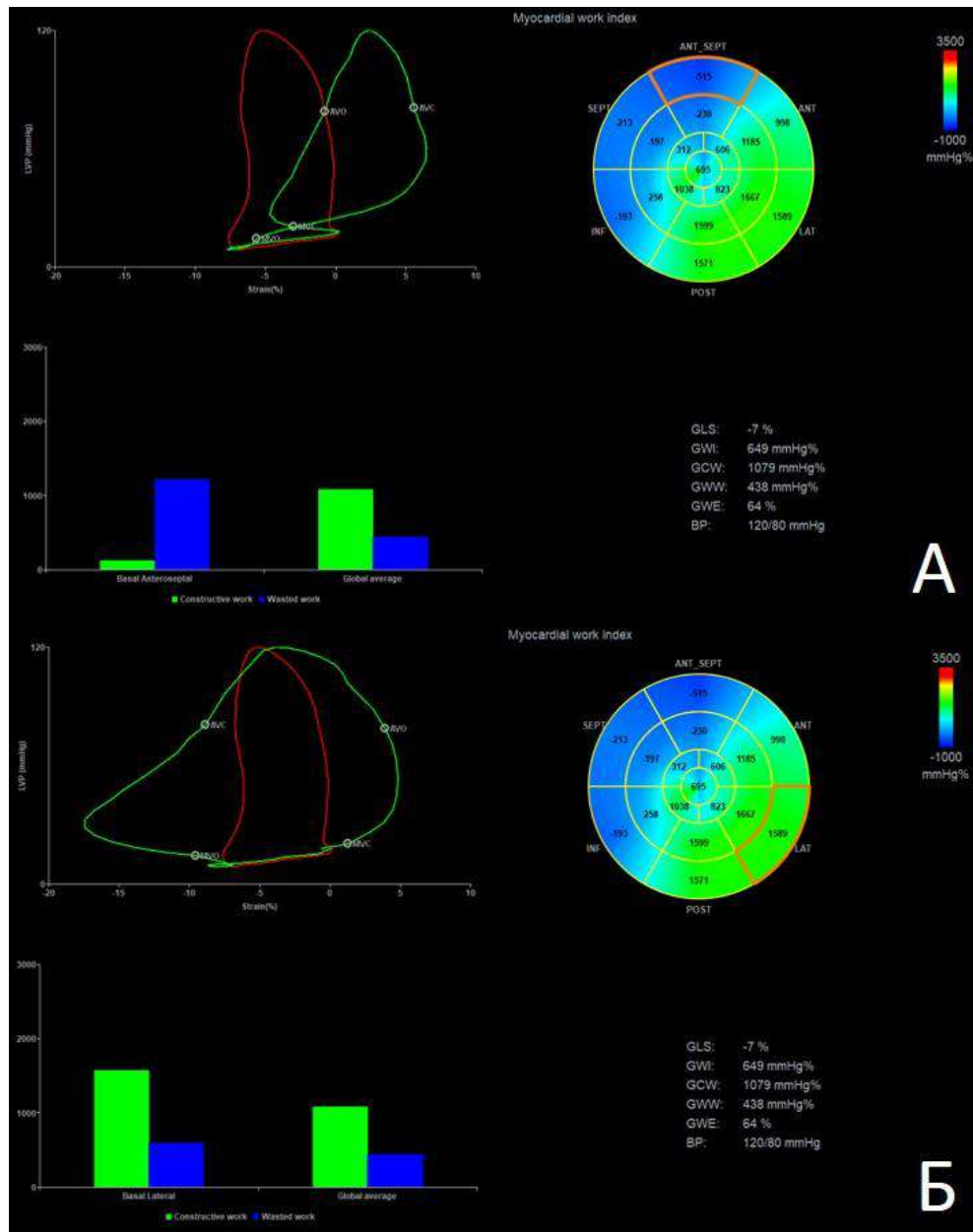


Рисунок 34. Пример работы миокарда у пациента группы ДКМП-БЛНПГ.

А – петля «деформация-давления», характеризующая уменьшенную (неэффективную или утраченную) работу миокарда в базальном переднеперегородочном сегменте (зеленая кривая), по сравнению с глобальной работой всего миокарда (красная кривая). Отмечается преобладание утраченной работы (синий столбик). Б – тот же пациент. Петля «деформация-давления», характеризующая избыточную петлю работы миокарда в базальном боковом сегменте (зеленая кривая), по сравнению с глобальной работой всего миокарда (красная кривая). Преобладает конструктивная работа (зеленый столбик). Опубликовано в [181].

«В рамках этой гипотезы мы проанализировали значение GWI посегментарно у пациентов всех исследуемых групп. В то время, как у практически всех пациентов с ДКМП и БЛНПГ отмечалось типичное расположение зон с максимальной и

минимальной величиной GWI (рис. 32, рис. 34), а именно зона утраченной работы приходилась на перегородочные сегменты, зона максимальной конструктивной – на заднебоковые сегменты. В то же время, локализация зон с максимальными и минимальными значениями GWI у пациентов других групп носила переменный характер. Наиболее разнообразную локализацию зон максимальной и минимальной работы миокарда обнаружили пациенты группы ЭСПЖ (рис. 35). В этой группе больных локализация зон максимальной и минимальной работы миокарда, типичная для пациентов ДКМП-БЛНПГ встречалась в этой группе значительно реже, чем у последних ($p=0,034$ и $0,003$)

Несмотря на так называемый «истинный» характер БЛНПГ в группах И-БЛНПГ и TAVI-БЛНПГ, что подтверждалось высоким соответствием ЭКГ критериям Strauss D.G. [18], параметры работы миокарда этих двух групп пациентов отличались друг от друга. Если больные И-БЛНПГ по этим показателям в большей степени приближались к больным ДКМП-БЛНПГ, то пациенты группы TAVI-БЛНПГ существенно от них отличались расположением зон максимальной и минимальной работы миокарда (рис 32, 35).

Пациенты ДКМП без БЛНПГ характеризовались внутри группы меньшими различиями в посегментарной работе миокарда и переменным расположением сегментов с максимальной и минимальной работой (рис. 35).

Таким образом, распределение сегментов миокарда ЛЖ с максимальной и минимальной работой миокарда, соответствующее электрической активации ЛЖ при типичной или «истинной» БЛНПГ, наиболее часто наблюдалось у пациентов ДКМП-БЛНПГ. Пациенты групп И-БЛНПГ, TAVI-БЛНПГ, и особенно ЭСПЖ отличались переменным расположением сегментов максимальной и минимальной работы миокарда, что вполне вероятно обусловлено особенностями электрической диссинхронии миокарда у каждой из этих групп» [Опубликовано в 181].

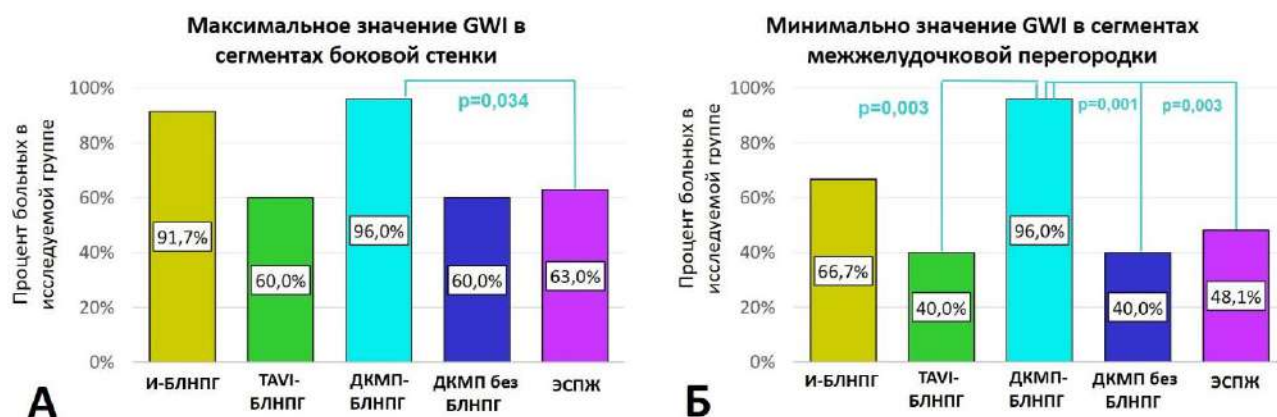


Рисунок 35. «Процент больных в исследуемых группах с максимальным значением GWI в сегментах боковой стенки (А) и минимальным значением GWI в сегментах МЖП (Б)». [Опубликовано в 181].

Таким образом, все пациенты, ЭКГ которых соответствует БЛНПГ, характеризуются значительным объемом утраченной работы миокарда. Вместе с тем, вклад ее в глобальную работу миокарда проявляется только у пациентов с тяжелым структурным поражением миокарда – пациентов ДКМП. У пациентов с идиопатической БЛНПГ и пациентов с ЭСПЖ и исходно нормальной систолической функцией ЛЖ факт наличия утраченной работы миокарда не приводит к снижению глобальной работы миокарда.

3.5 Результаты неинвазивного активационного картирования сердца у пациентов исследованных групп

Анализ распространения электрической волны возбуждения по миокарду желудочков был выполнен с помощью НИАК у 20 пациентов TAVI-БЛНПГ, 15 пациентов И-БЛНПГ, 60 больных группы СРТ, 30 пациентов группы ЭСПЖ и 10 ЗД. Прежде всего, необходимо отметить, что пациентов группы СРТ от остальных групп отличала наибольшая продолжительность комплекса (QRS 176 [166; 191] мс (рис. 17А, $p<0,001$ для всех сравнений)

При качественном анализе последовательности активации различных отделов миокарда было обнаружено, что пациенты всех групп с конфигурацией комплексов QRS по типу БЛНПГ характеризовались медленным распространением

волны возбуждения имеющую одинаковую направленность от свободной стенки ПЖ к латеральной стенке ЛЖ. Таким образом, вопреки наличию тяжелого органического поражения миокарда в группе пациентов с СРТ и отсутствие клинико-инструментальных признаков структурного заболевания сердца у пациентов с И-БЛНПГ, характер и последовательность распространения электрической волны в этих полярно различных группах больных сходен.

3.5.1 Параметры количественных показателей неинвазивного активационного картирования сердца

При анализе эпи- и эндокардиальных моделей активации желудочков между обследованными группами больных были обнаружены следующие отличия (табл. 16, рис. 36):

1) Значение времени активации (ВА) ПЖ, рассчитанное на эндокардиальных активационных картах, не различалось между исследуемыми группами, но статистически значимо отличалось от значения в группе ЗД (рис. 37, Б);

2) Пациенты группы СРТ по сравнению с пациентами других групп и ЗД отличались наибольшим значением ВА ЛЖ на эндокардиальных картах (табл. 16, рис. 36 В). При этом на эпикардиальных картах значение ВА ЛЖ не только группы СРТ, но и ЭСПЖ статистически отличалось от значения в группе ЗД;

3) Значение разницы времени активации (РВА) на эндокардиальных картах превышало величину 50 мс у всех (100%) пациентов группы И-БЛНПГ, у 15 (75%) пациентов группы ТАВИ-БЛНПГ, у 46 (76,6%) пациентов группы СРТ и лишь у 12 (40%) группы ЭСПЖ. Но только пациенты группы СРТ по этому показателю статистически значимо отличались от ЗД рис. 36Г.

Таблица 16. Параметры активации ПЖ и ЛЖ у больных обследованных групп.

Показатели	Группа					p
	ЗД (n=10)	И- БЛНПГ N=15	TAVI- БЛНПГ (n=20)	СРТ (n=60)	ЭСПЖ (n=30)	
Длительность комплекса QRS (мс), Me [IQR]	80 [80; 86]	140 [140; 150]	140 [139; 143]	176 [166; 191]	157 [137,5; 171]	< 0,001* p _{СРТ-ЗД} < 0,001 p _{СРТ-И-БЛНПГ} = 0,015 p _{СРТ-TAVI-БЛНПГ} = 0,001 p _{СРТ-ЭСПЖ} < 0,001
ВА ПЖ эндо (мс), Me [IQR]	37 [36; 44]	66 [64; 66]	78 [73; 86]	82 [70; 98]	78 [62; 94]	0,002* p _{СРТ-ЗД} = 0,009 p _{ЭСПЖ-ЗД} = 0,016 p _{И-БЛНПГ-ЗД} = 0,005 p _{TAVI-БЛНПГ-ЗД} = 0,019
ВА ПЖ эпи (мс), M (SD)	60 (13)	51 (7)	75 (20)	87 (21)	83 (22)	0,001* p _{И-БЛНПГ-СРТ} = 0,003 p _{И-БЛНПГ-ЭСПЖ} = 0,016
ВА ЛЖ эндо (мс), M (SD)	50 (10)	61 (11)	73 (17)	93 (18)	77 (23)	< 0,001* p _{TAVI-БЛНПГ-СРТ} = 0,041 p _{ЗД-СРТ} < 0,001 p _{И-БЛНПГ-СРТ} = 0,004 p _{СРТ-ЭСПЖ} = 0,005
ВА ЛЖ эпи (мс), M (SD)	55 (7)	73 (13)	90 (18)	111 (22)	94 (28)	< 0,001* p _{ЗД-СРТ} < 0,001 p _{ЗД-ЭСПЖ} = 0,015 p _{И-БЛНПГ-СРТ} = 0,006 p _{СРТ-ЭСПЖ} = 0,019
PBA эндо (мс), Me [IQR]	16 [10; 18]	54 [53; 55]	42 [19; 54]	52 [40; 58]	32 [12; 52]	0,005* p _{СРТ-ЗД} = 0,048
PBA эпи (мс), Me [IQR]	-1 [-3; 3]	16 [14; 20]	12 [9; 17]	13 [6; 28]	-8 [-22; 6]	< 0,001* p _{ЭСПЖ-TAVI-БЛНПГ} = 0,024 p _{ЭСПЖ-СРТ} < 0,001

Примечание: ВА – время активации; И – идиопатическая; ЗД – здоровые добровольцы; PBA – разница времени активации; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ЭСПЖ – электростимуляция правого желудочка. TAVI – транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation)
*Сопоставление между группами осуществлялось критерием Краскела–Уоллиса.

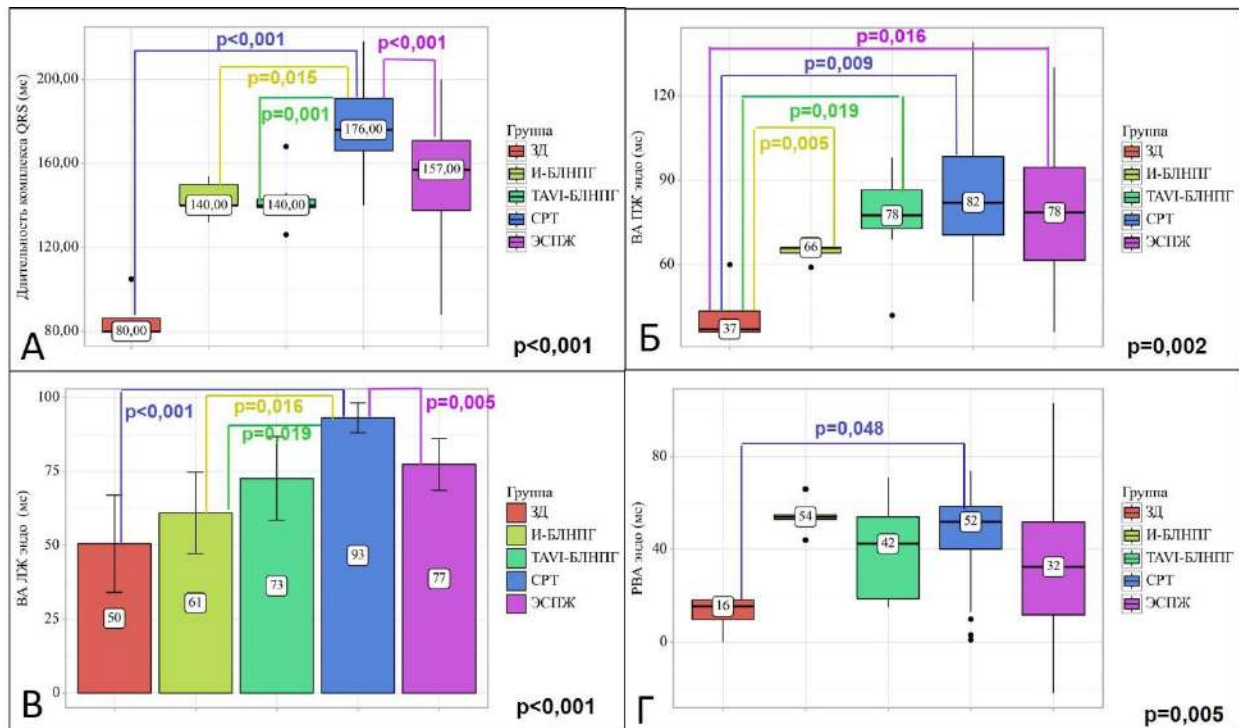


Рисунок 36. Сопоставление значений величины комплекса QRS (А) и показателей активации – ВА ПЖ эндо (Б), ВА ЛЖ эндо (В) и PBA (Г) в группах исследования.

*Примечание: ВА – время активации; И – идиопатическая; ЗД – здоровые добровольцы; PBA – разность времени активации; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, ЭСПЖ – электростимуляция правого желудочка. TAVI - транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation) *Сопоставление между группами осуществлялось критерием Краскела–Уоллиса.*

Таким образом, результаты НИАК соответствуют результатам сопоставления длительности комплекса QRS у пациентов разных групп. Пациенты группы СРТ, с наибольшей продолжительностью комплекса QRS, отличаются значимо большим ВА ЛЖ, чем пациенты групп И-БЛНПГ, TAVI-БЛНПГ и ЭСПЖ. Можно полагать, что большая длительность комплексов QRS и ВА ЛЖ у больных этой группы частично обусловлена и существенным диффузным изменением миокарда ЛЖ, приводящим к нарушению межклеточного сопряжения, что дополнительно способствует замедлению распространения электрической волны возбуждения по мышце сердца.

3.5.2 Топография линий блока проведения (ЛБП) волны возбуждения

«Изохронных картах распространения волны возбуждения по миокарду и карты ARI пациентов всех групп оценивались на наличие линий блока проведения (ЛБП). Под ЛБП подразумевается участок электрически невозбудимого миокарда, который располагается вдоль длинной оси ЛЖ, параллельно МЖП от основания к верхушке ЛЖ. На изохронной карте участок блока проведения возбуждения соответствуют области, где время активации миокарда различается более чем на 50 миллисекунд. Наличие этой линии необходимо для формирования характерной для БЛНПГ «U-образной» формы распространения волны активации по миокарду ЛЖ [115-119].

У всех пациентов, вошедших в группы И-ДКМП и TAVI-БЛНПГ были выявлены три основных варианта расположения ЛБП. В этих двух группах локализация ЛБП была передне-перегородочной у 6 (40%) и 8 (40%) пациентов, соответственно (рис. 37А, В) и задне-перегородочной - у 3 (20%) и 10 (50%) пациентов (рис. 37Б) соответственно. Кроме того, сочетание передне-перегородочной и задне-перегородочной ЛБП определялись у еще 6 (40%) пациентов группы И-БЛНПГ и 2 (10%) пациентов группы TAVI-БЛНПГ» [Опубликовано в 116, 117].

В группах СРТ и ЭСПЖ были получены более разнородные результаты. Среди пациентов группы СРТ передне-перегородочная локализация ЛБП обнаруживалась у 21 (35%) больного (рис. 37Г), задне-перегородочная локализация – у 20 (33,3%, рис. 37Д) и их сочетание – у 5 (8,3%) пациентов. Кроме того, ЛБП располагалась в боковой области ЛЖ у 5 (8,3%) пациентов (рис. 37Е) и в задне-боковой – у 1 (1,7%) пациентов. И, наконец, в 7 случаях (11,7%) ЛБП отсутствовала вовсе (рис. 37Ж).

У пациентов группы ЭСПЖ ЛБП обнаруживалась во всех случаях. Ее локализация была передне-перегородочной в 10 (33% случаях), задне-боковой – в 9 (30% случаев), боковой – в 3 (10% случаях) и задне-перегородочной – в 8 (26,7%) случаях (рис. 37 И,К).

Можно заключить, что пациенты групп И-БЛНПГ и ТАВИ-БЛНПГ в 100% случаях характеризуются наличием ЛБП, типичной для «истинной» БЛНПГ локализации. Топография ЛБП у пациентов групп СРТ и отличается большим разнообразием.

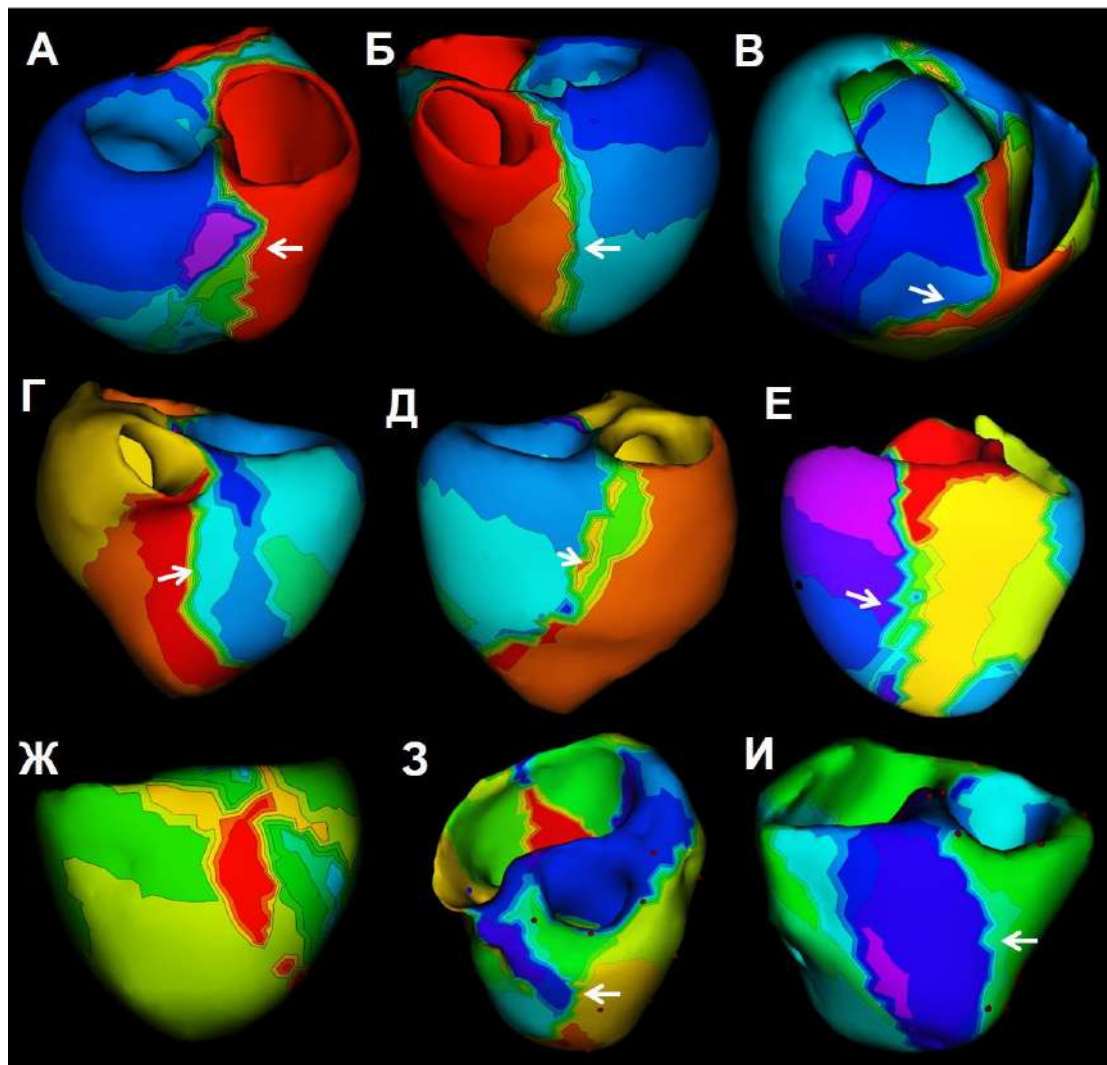


Рисунок 37. Примеры различной локализации ЛБП (обозначена стрелками) у пациентов обследованных групп.

А, Б – передне-перегородочная (А) и заднеперегородочная у пациентки группы И-БЛНПГ;

В – передне-перегородочная у пациентки группы ТАВИ-БЛНПГ

Г, Д – типично расположенные ЛБП в передне-перегородочной области (Г) и задне-перегородочной области у пациента группы СРТ

Е – пример атипичного расположения ЛБП в боковой стенке ЛЖ у пациентки группы СРТ.

Ж – полное отсутствие ЛБП у пациента группы СРТ. З – пример атипичного бокового расположения ЛБП у пациента группы ЭСПЖ, И – пример типичного задне-перегородочного расположения ЛБП у пациентки группы ЭСПЖ.

3.5.3 Топография точки поздней активации миокарда левого желудочка

Определение локализации точки наиболее поздней активации (тПА) миокарда ЛЖ явилось еще одним фрагментом данного раздела работы. Область наиболее ПА миокарда определялась на изохронной карте, как участок окрашенный в сине-фиолетовый цвет (рис. 19). Ее топография оценивалась в соответствии с моделью сегментирования ЛЖ, предложенной Американской Ассоциацией Сердца [184].

«При анализе изохронных карт пациентов групп TAVI-БЛНПГ и И-БЛНПГ было выявлено сходное расположение зоны, соответствующей тПА миокарда ЛЖ. У всех пациентов этих групп тПА приходилась на зону, состоящую из 4 сегментов: базальных, заднего или бокового, или средних, заднего и бокового (сегменты 5,6,11,12). Именно эта зона описана как «типичная» для БЛНПГ.» [Опубликовано 122]

Локализация тПА у пациентов групп СРТ и ЭСПЖ отличалась большим разнообразием. Характерной локализацией тПА в сегментах 5,6,11,12 отличались 40 (67%) пациентов группы СРТ и у 9 (30%) пациентов группы ЭСПЖ. У остальных пациентов этих двух групп тПА локализовалась в различных других сегментах миокарда ЛЖ (рис. 38 А, Б).

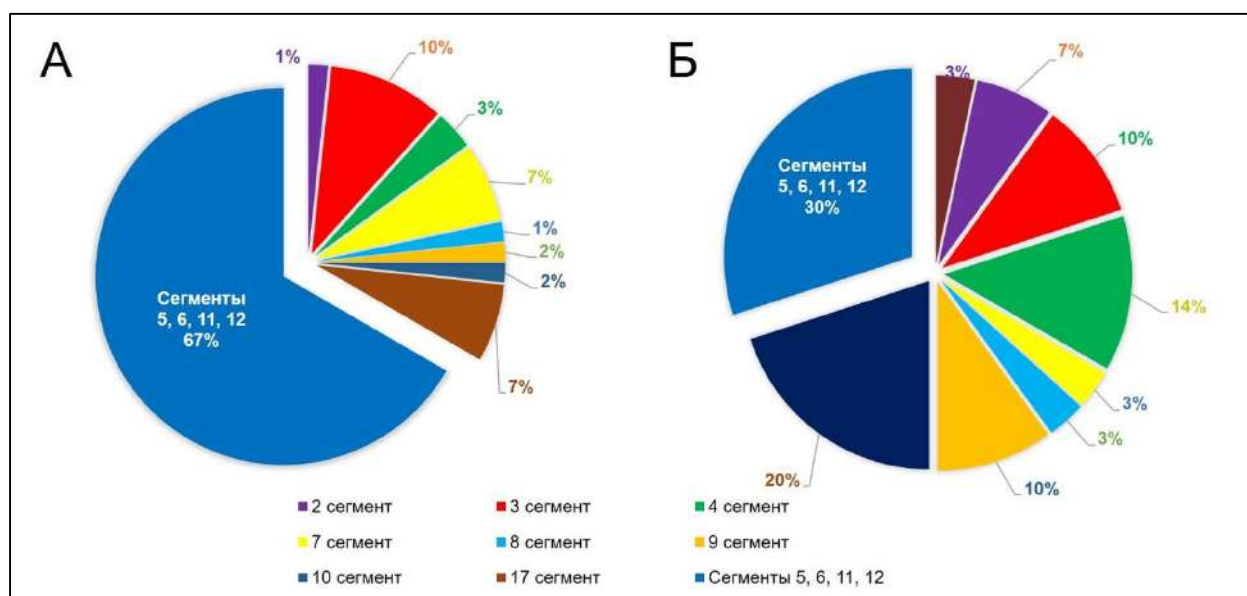


Рисунок 38. Локализация точки поздней активации у пациентов группы СРТ (А) и пациентов группы ЭСПЖ (Б).

3.5.4 Диагностические критерии проксимального варианта блокады левой ножки пучка Гиса

«Совокупный анализ данных стандартной ЭКГ в 12 отведениях, а также анализ результатов НИАК у обследованных больных ТАВИ-БЛНПГ позволили выделить ряд признаков, которые могут рассматриваться в качестве диагностических критериев проксимальной БЛНПГ. Первую группу признаков формируют три ЭКГ-критерия, предложенные ранее Strauss D.G.[67]:

- (1) расширение комплекса QRS более 130 мс у женщин и 140 мс у мужчин,
- (2) конфигурация комплекса QRS, соответствующую QS или rS в отведении V1,
- (3) наличие зазубрины в двух и более боковых (I, aVL, V5, V6) отведениях.

Полученные нами и представленные выше результаты НИАК, выполненной у пациентов ТАВИ-БЛНПГ, формируют еще 2 дополнительных критерия:

- (4) наличие ЛБП в передне-перегородочной или задне-перегородочной области;
- (5) локализация тПА на базальном или среднем уровне задне-боковой стенки ЛЖ.

Использование разработанных 5 критериев свидетельствует о наличии БЛНПГ проксимального типа у 100% больных группы И-БЛНПГ и у 46 (76,7%) больных группы СРТ» [Опубликовано в 122].

Описанные в литературе по данным НИАК признаки полной БЛНПГ несколько отличаются от предложенных нами. Принято считать, что БЛНПГ проявляется на НИАК одновременным присутствием трех признаков: «1) наличие ЛБП возбуждения, располагающихся параллельно МЖП от основания ЛЖ к верхушке; 2) локализация тПА ЛЖ в проекции базальных сегментов задне-боковой стенки и 3) межжелудочковое электрическое разобщение или разница времени активации (РВА) ПЖ и ЛЖ более 50мс. [Опубликовано в 67, 115, 117, 118, 119]. Все пациенты, включенные в исследование, были проанализированы на наличие всех трех указанных феноменов (табл. 17).

Таблица 17. «Частота регистрации ранее принятых критериев БЛНПГ по данным НИАК в исследуемых группах пациентов

Критерий	Группа				p
	И-БЛНПГ N=15	TAVI-БЛНПГ (n=20)	CPT (n=60)	ЭСПЖ (n=30)	
1) Локализация тПА в базальных или средних сегментах задне-боковой стенки, n (%)	15 (100)	20 (100)	41 (68,3)	9 (30)	$< 0,001^*$ $p_{\text{И-БЛНПГ} - \text{ЭСПЖ}} = 0,010$ $p_{\text{TAVI-БЛНПГ} - \text{ЭСПЖ}} = 0,002$ $p_{\text{CPT} - \text{ЭСПЖ}} < 0,001$
2) Характерная (передне-перегородочная и/или задне-перегородочная) локализация ЛБП, n (%)	15 (100)	20 (100)	46 (76,7)	18 (60)	$0,006^*$ $p_{\text{CPT} - \text{ЭСПЖ}} = 0,021$
3) РВА ПЖ и ЛЖ > 50 мс, n (%)	15 (100)	15 (75)	46 (76,6)	12 (40)	$< 0,001^*$ $p_{\text{CPT} - \text{ЭСПЖ}} = 0,010$
Наличие всех трех НИАК критериев БЛНПГ, n (%)	15 (100)	15 (75)	32(53,3)	3(10)	$< 0,001^*$ $p_{\text{РЗД} - \text{И-БЛНПГ}} = 0,019$ $p_{\text{И-БЛНПГ} - \text{ЭСПЖ}} < 0,001$ $p_{\text{TAVI-БЛНПГ} - \text{ЭСПЖ}} = 0,015$ $p_{\text{CPT} - \text{ЭСПЖ}} < 0,001$
Соответствие критериям проксимальной БЛНПГ, n (%)	15 (100)	20 (100)	46 (76,7)	-	

Примечание: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; И – идиопатическая; ЛБП – линия блока проведения; ЛЖ – левый желудочек; НИАК – неинвазивное эндо-эпикардальное активационное картирование; ПЖ – правый желудочек; CPT – сердечная ресинхронизирующая терапия, РВА – разница времени активации; тПА – точка поздней активации; ЭСПЖ – электростимуляция правого желудочка. TAVI - транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation) *Сопоставление между группами осуществлялось критерием Краскела–Уоллиса». [Таблица опубликована в 120]

Анализ данных, представленных в таблице 17, свидетельствует о том, только все без исключения пациенты И-БЛНПГ характеризуются РВА, превышающей 50 мс. В меньшей степени этот признак характерен для пациентов других исследуемых групп.

Итоговые результаты НИАК свидетельствуют о том, что совокупное наличие всех трех признаков, соответствующих критериям БЛНПГ, было выявлено у всех больных группы И-БЛНПГ, 15 (75%) больных группы TAVI-БЛНПГ, 32 (53,3%) больных группы СРТ и только 3 (10%) пациентов группы ЭСПЖ. Таким образом, в наибольшей степени электрофизиологическим диагностическим критериям БЛНПГ по данным НИАК в наибольшей степени соответствуют пациенты групп И-БЛНПГ и TAVI-БЛНПГ, наглядно иллюстрируя распространение электрического возбуждения по окружности ЛЖ. Несмотря на схожую электрокардиографическую картину у пациентов с истинной БЛНПГ и у больных с имплантированным ЭКС, характеристики электрической диссинхронии, определенные с помощью НИАК существенно отличаются, что, вероятно, обусловлено распространением электрической активации миокарда у пациентов ЭКС от верхушки сердца, где установлен электрод к его основанию.

Обращает на себя внимание, парадоксальный факт, что лишь 53,3% пациентов группы СРТ соответствовали принятым ранее для НИАК критериям БЛНПГ. Но при этом 76,7% больных этой группы соответствовали критериям проксимальной блокады. Принимая во внимание высокое этиологическую неоднородность в этой группы и значительную долю среди них пациентов с ИБС, включая пациентов с перенесенным инфарктом, было сформулировано предположение о зависимости феноменов электрической диссинхронии миокарда желудочков от структурного состояния мышцы сердца по данным МРТ.

3.5.5 Отдельный анализ влияния структурных изменений миокарда левого желудочка по данным магнитно-резонансной томографии на параметры электрической активации у пациентов группы сердечной ресинхронизирующей терапии

Результаты предыдущего этапа исследования продемонстрировали значительную вариабельность характера распространения электрического сигнала по миокарду желудочков у пациентов группы СРТ, а также существенно более высокие значения длительности комплекса QRS и ВА ЛЖ на

эндокардиальных и эпикардиальных картах по сравнению с пациентами других групп и ЗД (рис. 36). Наличие значимых структурных изменений миокарда у пациентов этой группы (глава 3.2), позволяет предположить, что рубцовые изменения мышцы сердца вносят дополнительный вклад как в увеличение длительности распространения электрической волны возбуждения, так и ее последовательность. Для проверки этого предположения был выполнен корреляционный анализ показателей НИАК и МРТ с ОК. Его результаты продемонстрировали отсутствие зависимости длительности комплекса QRS от наличия ОК на МРТ изображениях ($r=0,015$, $p=0,218$), от процентной доли плотного рубца ($r=0,086$, $p=0,46$), от объема серой зоны ($r=-0,032$, $p=0,786$) и от величины общей доли фиброза миокарда ($r=0,03$, $p=0,801$). Более того, наличие ОК, его доля в структуре миокарда не оказывали влияния на ВА ПЖ, ВА ЛЖ и РВА, рассчитанные при НИАК на эндокардиальных и эпикардиальных картах. Пациенты, продемонстрировавшие при МРТ сердца наличие ОК, по сравнению с теми, у кого этот феномен отсутствовал, обнаружили на эпикардиальных картах лишь несколько более высокие значения ВА ПЖ 95 ± 22 против 82 ± 18 мс, $p=0,064$) а также ВА ЛЖ (117 ± 22 против 105 ± 20 мс, $p=0,069$), при отсутствии статистической достоверности отличий.

В то же время, характер структурных изменений миокарда по результатам МРТ сердца нашел свое отражение на изохронных картах в топографии тПА и ЛБП. Наличие фиброзных изменений в миокарде, определяемых как любой тип ОК по данным МРТ (рис. 39), а также наличие интрамурального ОК по типу «стрии» в МЖП приводило к резкому снижению частоты выявления тПА в типичной локализации, приходящейся на сегменты 5,6,11,12 ($p=0,013$ и $0,014$, рис. 39, 40). При отсутствии феномена ОК на МРТ сердца вероятность типичной локализации тПА была выше в 1,583 раза. (OR = 0,632; 95% ДИ: 0,445 – 0,896). При этом локализация тПА не была связана с наличием ОК в боковой стенке (VKрамера = 0,18, $p=0,109$), а также процентной долей плотного рубца (AUC = 0,518; 95% ДИ: 0,324 – 0,712, $p=0,856$) и серой зоны (AUC = 0,586; 95% ДИ: 0,389 – 0,783, $p=0,388$).

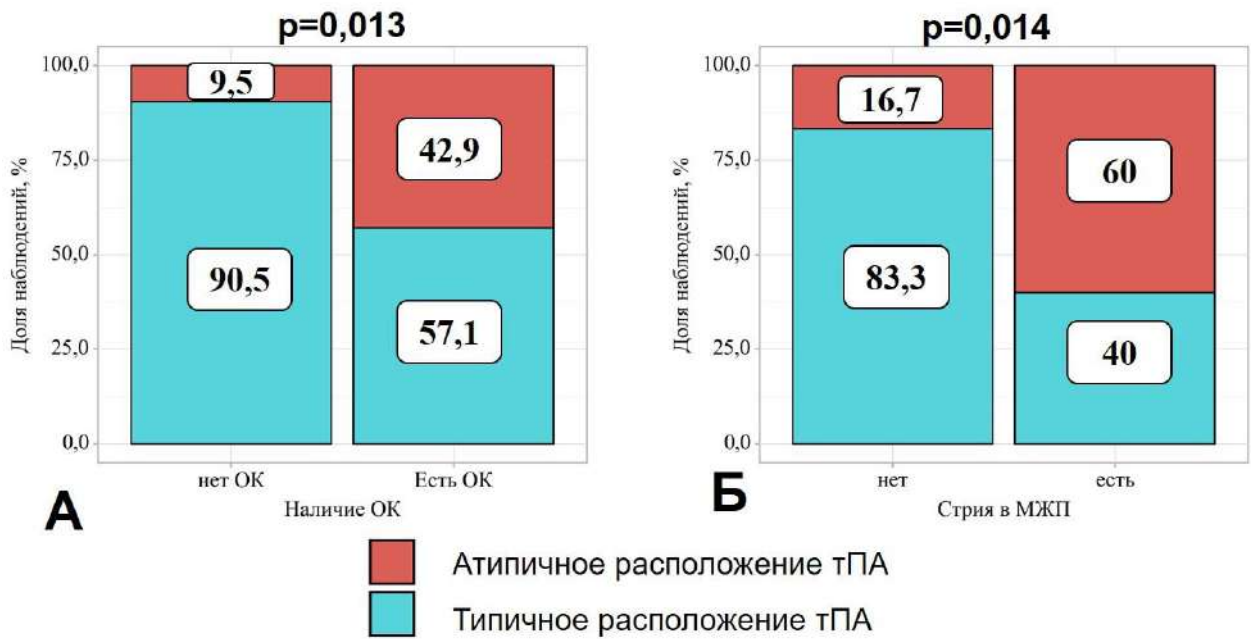


Рисунок 39. Влияние наличия феномена ОК (А) и интрамурального фиброза в МЖП («стрии») по данным МРТ на локализацию тПА по данным НИАК. «Типичным» расположением тПА считается расположение в 5,6,11,12 сегментах ЛЖ [127, 200]. ОК – отсроченное контрастирование, тПА – точка поздней активации, МЖП – межжелудочковая перегородка

На рисунке 40 представлены примеры пациентов с различной топографией тПА при наличии и отсутствии фиброза миокарда по данным МРТ сердца.

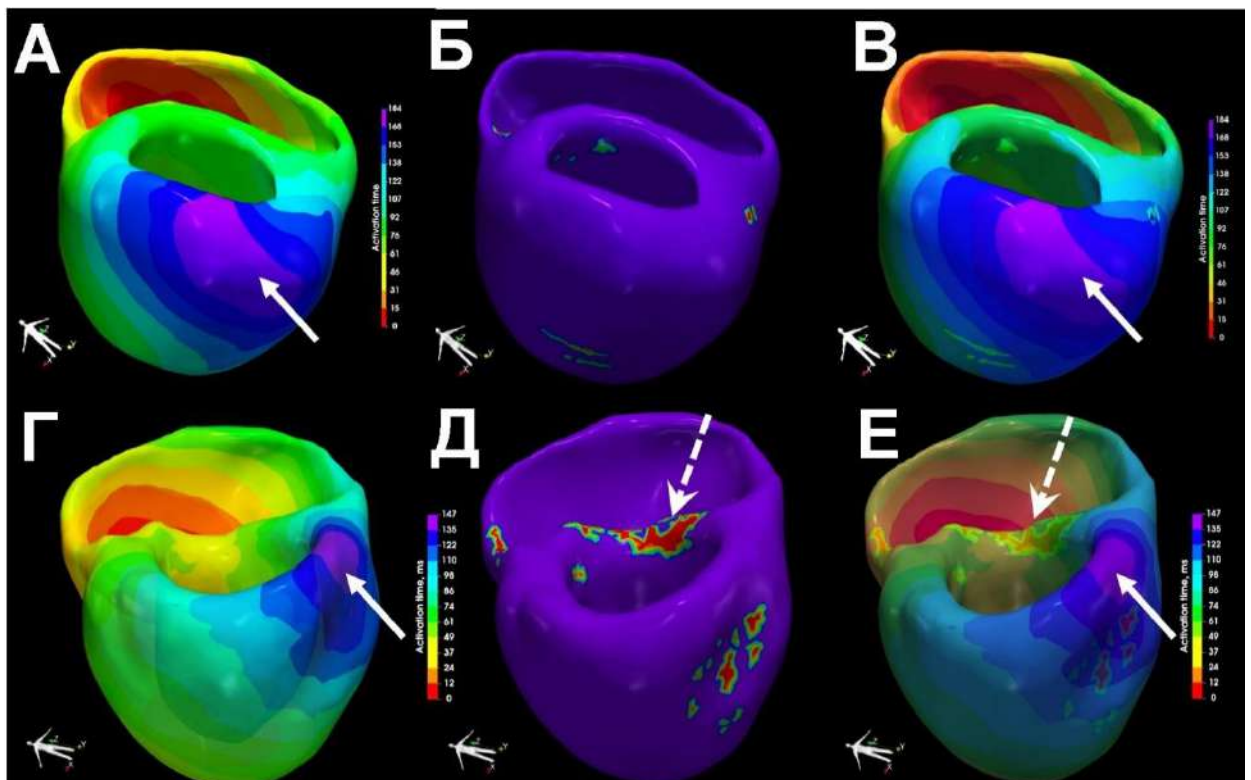


Рисунок 40. 3D модели сердца пациентов группы СРТ.

А-В – пациент с практически полным отсутствием ОК и типичной локализацией тПА в базальном боковом сегменте ЛЖ (сегмент 6). *Г-Е* – пациентка с интрамуральным фиброзом в МЖП («стрией») и атипичной локализацией тПА в базальном передне-перегородочном сегменте ЛЖ (сегмент 1). *А, Г* – карты активации. *Б, Д* – пиксельные карты фиброза. *В, Е* – сопоставление карт активации и фиброза. тПА обозначена стрелкой, зона фиброза обозначена пунктирными стрелками

Вторым феноменом, обнаруженным НИАК и напрямую связанным с фиброзными изменениями миокарда, оказалась топография ЛБП. Наличие в миокарде зон ОК, а также их локализация в боковой стенке ЛЖ приводили к смещению ЛБП от типичной локализации, характерной для БЛНПГ (V Крамера = 0,31, $p=0,045$, V Крамера = 0,34, $p=0,03$). Кроме того, пациенты с атипичной локализацией ЛБП или ее отсутствием характеризовались существенно большей объемной долей плотной рубцовой ткани (9,5[5,9-11,3] против 1,8 [0,6-5,3], $p=0,011$), серой зоны (9,4 [6,9; 42,1] против 4,0 [1,3-9,9], $p=0,024$) и суммарной объемной долей всего фиброза миокарда ЛЖ (23,4 [18,9; 48,8] против 5,6 [1,8-16], $p=0,008$ рис. 41).

Можно полагать, что нехарактерная для БЛНПГ топография тПА и ЛБП у пациентов из группы СРТ, при наличии у них зон ОК, свидетельствует о том, что фиброза, как электрически инертная ткань создает дополнительные препятствия распространению волны возбуждения, что находит свое отражение на изохронных картах в виде смещения тПА и ЛБП.

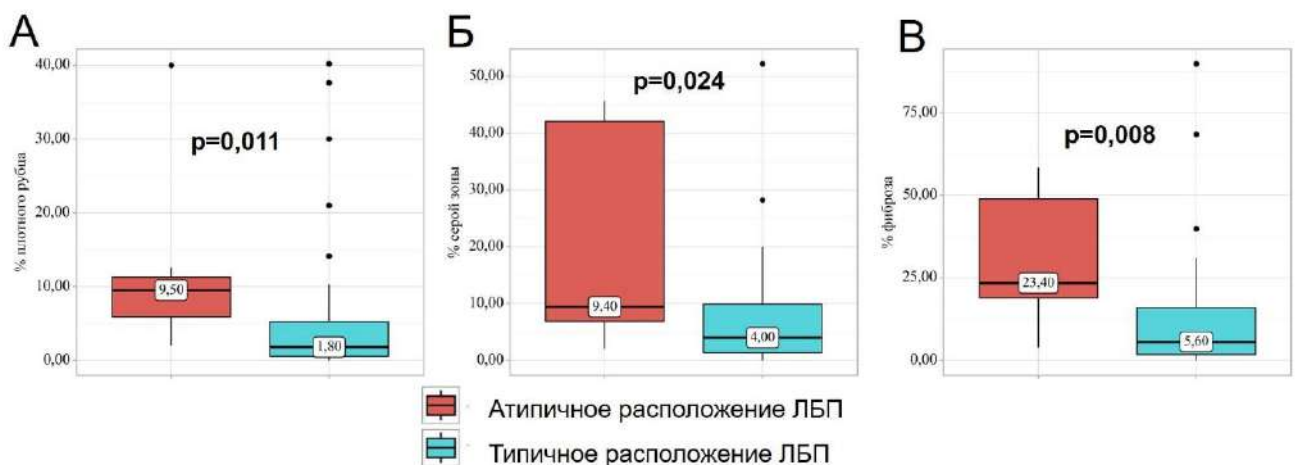


Рисунок 41. Сопоставление объемной доли плотного рубца (А), объемной доли серой зоны (Б) и общей объемной доли фиброза (В) у пациентов с типичным и атипичным расположением ЛБП.

«Типичной» для БЛНПГ считается локализация ЛБП в передне-перегородочной или задне-перегородочной области [115]. ЛБП – линия блока проведения.

3.5.6 Результаты посегментарного анализа количественных характеристик распространения электрической волны возбуждения у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса с систолической дисфункцией и без нее при наличии и отсутствии фиброза миокарда и у здоровых лиц.

Отсутствие связи между длительностью комплекса QRS и объемной долей фиброза в миокарде ЛЖ (см. раздел 3.2), а также результаты предыдущего раздела послужили основанием для проведения анализа характера распространения возбуждения электрического возбуждения у пациентов с БЛНПГ и структурным поражением миокарда, у пациентов с БЛНПГ, при отсутствии признаков органического заболевания миокарда в сравнении со ЗД. Для этого был использован специально разработанный метод, основанный одновременном неинвазивном анализе структурных и электрофизиологических параметров с использованием трехмерных моделей сердца [190].

Для выполнения данного раздела работы были специально отобраны 5 ЗД (все мужчины, средний возраст 35 ± 6 лет), 5 пациентов из группы И-БЛНПГ (1 мужчина, 4 женщины, средний возраст 32 ± 8 лет) и 15 пациентов из группы СРТ (характеристики пациентов приведены в табл. 18), 5 пациентов группы И-БЛНПГ и 5 ЗД. Этиология сердечной дисфункции у 12 (80%) пациентов группы СРТ была определена как неишемическая. У двоих из трех пациентов с ишемической этиологией сердечной дисфункции имелись признаки перенесенного ОИМ.

Таблица 18. Характеристики пациентов группы СРТ (n=15), включенных в исследование

Показатели		Значение
Возраст (лет), М (SD)		59,1 ± 9,8
Мужчины, n (%)		7(46,7)
Женщины, n (%)		8(53,3)
Ишемическая этиология ХСН, n (%)		3(20)
Неишемическая этиология ХСН, n (%)		12 (80)
Исходная длительность комплекса QRS (мс), Ме [IQR]		180[164;189]
ФК ХСН (NYHA), n (%)	II	61(73,3)
	III	4 (26,7)
КДО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		248[184;317]
КСО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		164[130; 231]
ФВ ЛЖ (%), Ме [IQR]		28.8[25,6; 30,3]

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

На рисунке 42 (А-В) представлены ЭКГ трех репрезентативные представителей каждой из рассматриваемых групп и соответствующие им изохронные карты распространения электрической волны возбуждения (Г-Е). В норме, при отсутствии признаков БЛНПГ (рис. 43 А, Г) зоной наиболее ранней активации является МЖП (зона ранней активации указана красным), откуда электрическая волна возбуждения распространяется синхронно на оба желудочка. При БЛНПГ, как при наличии органического поражения миокарда (рис. 43 В, Е), так и при его отсутствии (рис. 43 Б, Д) наиболее рано активируется свободная стенка ПЖ, а позднее всего – боковая стенка ЛЖ (зона ПА указана на рис. 43 сине-фиолетовым). Несмотря на внешнее сходство характера распространения электрической волны возбуждения в группах СРТ и И-БЛНПГ, количественный анализ трехмерных эпикардальных и эндокардиальных моделей электрической активации сердца, выполненный для обеих групп и 3Д позволил выявить существенные отличия (табл. 19).

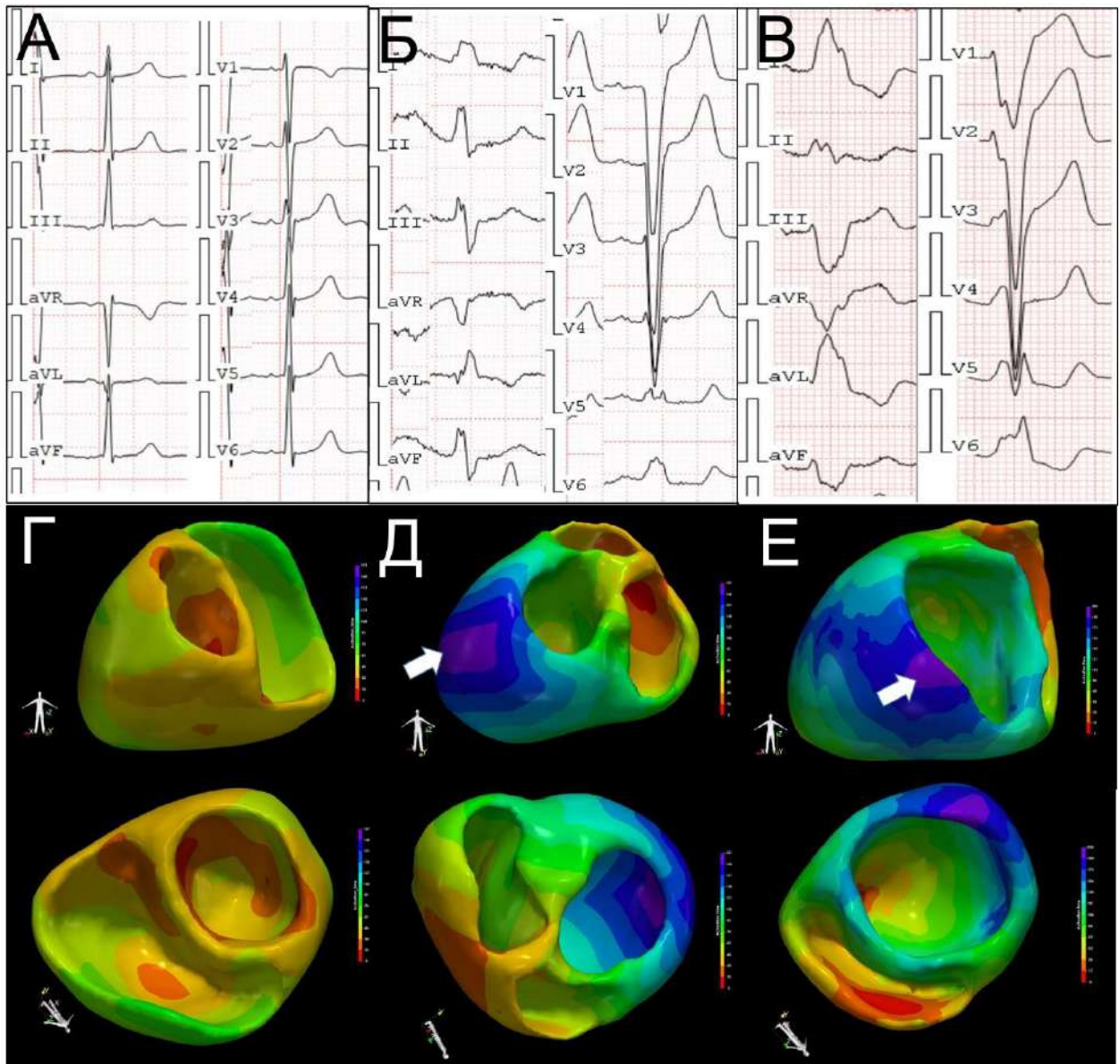


Рисунок 42. А-В ЭКГ репрезентативных представителей группы 3Д (А), И-БЛНПГ (Б) и СРТ (В). Г-Е - трехмерные НИАК модели пациентов, чьи ЭКГ представлены на рис. А-В, иллюстрирующие распространение электрической активации.

Стрелками указана mPA у пациентов с БЛНПГ, располагающаяся в базальном сегменте боковой стенки (6 сегмент).

Рассчитанные значения ВА ЛЖ и ВА ПЖ были существенно выше в группе СРТ по сравнению как с пациентами И-БЛНПГ, так и со 3Д. Значение РВА, рассчитанное на эндокардиальных картах в группах И-БЛНПГ и СРТ имело близкие величины и значительно превышало таковое в группе 3Д. Кроме того, при анализе данных пациентов группы СРТ обращал на себя внимание отличались

высокий разброс значений РВА эндо, в то время, как у пациентов И-БЛНПГ значения РВА эндо находились в достаточно узком диапазоне, превышающем 50 мс. Подробный список рассчитанных параметров представлен в таблице 19.

Таблица 19. Результаты дополнительного анализа параметров активации миокарда.

	Группа			p
	ЗД (n=5)	И-БЛНПГ (n=5)	СРТ (n=15)	
Общее ВА желудочков = длительность комплекса QRS (мс), М (SD)	94 (16)	148 (10)	176 (18)	< 0,001* p _{СРТ-ЗД} < 0,001 p _{СРТ-И-БЛНПГ} < 0,001 p _{ЗД-И-БЛНПГ} < 0,001
ВА ЛЖ эпи (мс), М (SD)	53 (20)	73 (13)	110 (22)	< 0,001* p _{СРТ-ЗД} < 0,001 p _{СРТ-И-БЛНПГ} = 0,002
ВА ЛЖ эндо, (мс), М (SD)	70 (26)	61 (11)	92 (18)	< 0,001* p _{СРТ-И-БЛНПГ} = 0,002
ВА ПЖ эпи, (мс)М (SD)	65(9)	65 (9)	88 (22)	0,086
ВА ПЖ эндо, (мс)М (SD)	63 (17)	65 (4)	85 (23)	0,037*
РВА, эндо (мс), М (SD)	2 [-7; 14]	54 [53; 55]	53 [38; 59]	0,010* p _{И-БЛНПГ-ЗД} = 0,016 p _{СРТ-ЗД} = 0,010
РВА, эпи, (мс), М (SD)	-17 [-23; -6]	16 [14; 20]	13 [7; 28]	0,046* p _{СРТ-ЗД} = 0,040
Время эндо-эпикардиальной (трансмуральной) активации ЛЖ (мс), М (SD)	79 (22)	128 (27)	145 (33)	0,004* p _{СРТ-ЗД} = 0,003
Время эндо-эпикардиальной (трансмуральной) активации ПЖ (мс)М (SD)	73(16)	104 (7)	100 (22)	0,028* p _{ЗД-И-БЛНПГ} = 0,048

*Примечание: ВА – время активации; И – идиопатическая; ЗД – здоровые добровольцы; РВА – разница времени активации; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; эндо – эндокардиальное; эпи – эпикардиально. * - Сопоставление между группами осуществлялось критерием Краскела–Уоллиса.*

Увеличение общего ВА желудочков и ВА ЛЖ, зарегистрированное в обеих группах больных с БЛНПГ, несомненно свидетельствует о нарушениях процесса проведения возбуждения, влекущих за собой увеличение периода времени, необходимого для завершения процесса деполяризации всей массы миокарда ЛЖ. Однако эти данные не позволяют судить о локальных изменениях проведения, которые могут существенно влиять и на длительность комплекса QRS и на

последовательность активации миокарда желудочков при БЛНПГ. Это послужило поводом к построению детальных посегментарных карт активации ЛЖ. Для выявления возможных специфических особенностей нарушения проведения и оценки локальных нарушений распространения электрической волны возбуждения у пациентов групп СРТ и И-БЛНПГ был выполнен анализ величин эндокардиальных, эпикардиальных и трансмуральных ВА в каждом из 17 сегментов. Рассчитанные значения были сопоставлены с условной «нормой» эндокардиального, эпикардиального и трансмурального ВА, рассчитанной для каждого сегмента ЛЖ у ЗД (рис. 44).

При сравнении величин времени активации по сегментам были получены следующие ключевые результаты (рис. 44):

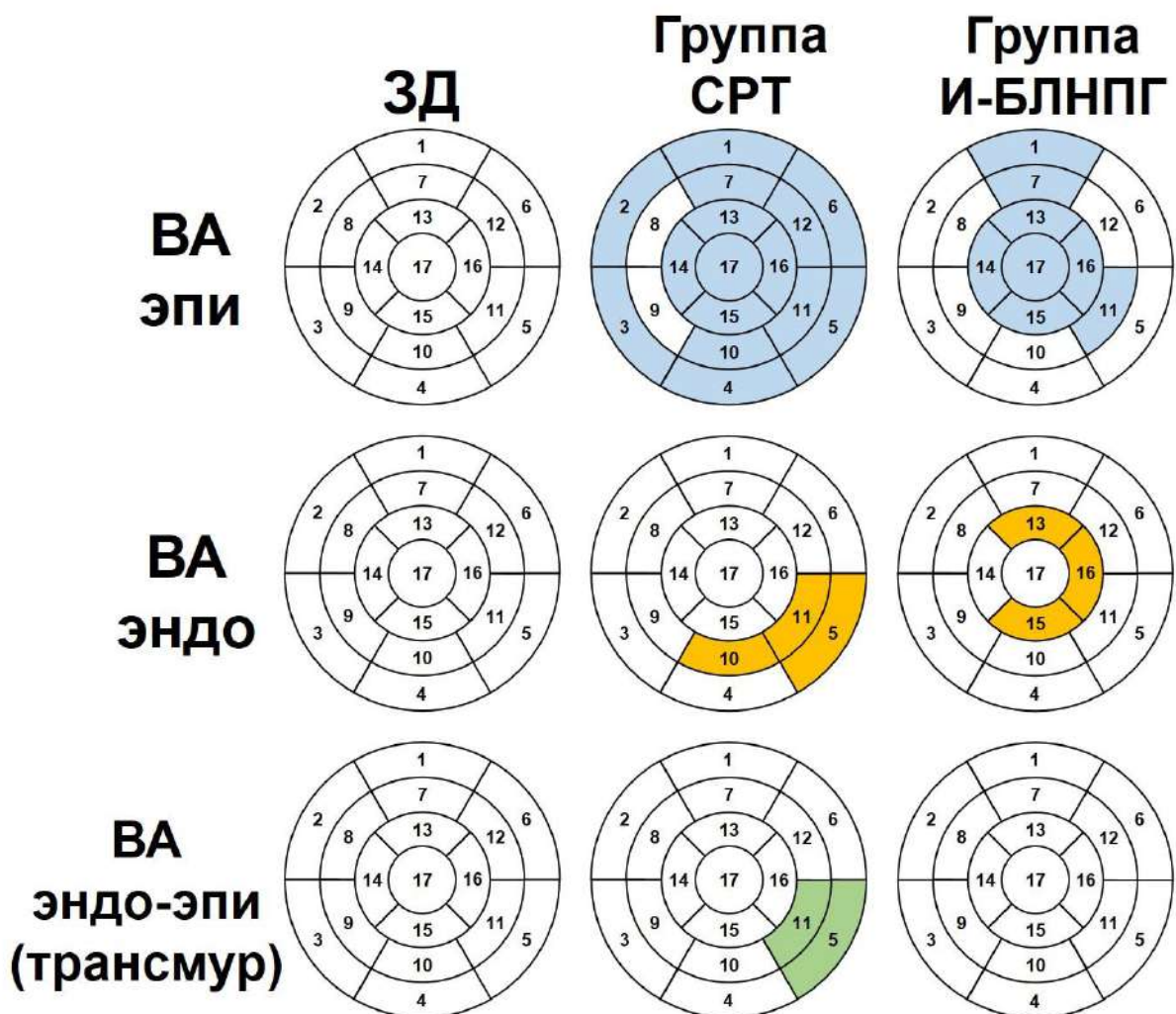


Рисунок 43. Посегментарное сопоставление эпикардиальных, эндокардиальных и трансмуральных (эндо-эпикардиальных) значений ВА ЛЖ у

пациентов группы И-БЛНПГ и СРТ со значениями ЗД. Сегменты со статистически значимыми различиями в значениях ВА по сравнению со ЗД ($p < 0,05$) выделены цветом.

Примечание: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ВА – время активации; И – идиопатическая; ЗД – здоровые добровольцы; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия.

1) Пациенты группы СРТ характеризовались значительно большим по сравнению со ЗД временем эпикардиальной активации всех сегментов за исключением двух – сегментов 8 и 9. В то же время, значения ВА на эндокардиальной поверхности ЛЖ почти во всех сегментах, за исключением трех (сегменты 5, 10, 11), были сопоставимы с значениями у ЗД. Это свидетельствует о замедленном проведении возбуждения в эпикардиальных слоях ЛЖ по сравнению с эндокардиальными у пациентов группы СРТ и указывает на трансмуральную неоднородность процессов проведения у этой категории больных.

2) У пациентов группы И-БЛНПГ также наблюдалось замедление проведения в эпикардиальных слоях ЛЖ по сравнению со ЗД. Однако количество сегментов с задержкой проведения в этой группе было меньше, чем у пациентов группы СРТ (7 против 15 сегментов). Задержка проведения в эпикардиальных слоях ЛЖ у пациентов группы И-БЛНПГ локализовалась в передней стенке и верхушке (сегменты 1,7,11, 13-17). На эндокардиальной поверхности только три апикальных сегмента (сегменты 13, 15, 16) отличались замедлением проведения по сравнению со ЗД. Таким образом, несмотря на отсутствие признаков структурного заболевания сердца, пациенты из групп И-БЛНПГ также демонстрируют неоднородность процессов электрической активации в эндокардиальных и эпикардиальных слоях ЛЖ, но она менее выражена, чем у пациентов с СРТ.

3) Для оценки времени эндо-эпикардиального (трансмурального проведения) был использован параметр, представляющий разницу между максимальным сегментарным эпикардиальным ВА и минимальным сегментарным эндокардиальным ВА. Посегментарное сопоставление этого

показателя в группе И-БЛНПГ со значениями у ЗД не выявило отличий. У пациентов группы СРТ по сравнению со ЗД выявлены отличия времени трансмурального проведения в двух сегментах (сегмент 5 и 11), что указывает на локальное разобщение трансмуральной активации, характерное для пациентов СРТ.

Полученные данные свидетельствуют о неоднородности процессов электрической активации миокарда в эпикардальных и эндокардиальных слоях ЛЖ у пациентов с БЛНПГ. Такая неоднородность более выражена у пациентов группы СРТ и менее выражена у пациентов И-БЛНПГ.

Результаты предыдущих этапов исследования (глава 3.2) свидетельствуют о высокой степени выраженности фиброзных изменений в миокарде у больных с показаниями к СРТ и отсутствии значимого фиброза у больных И-БЛНПГ. Приведенные выше данные (раздел 3.3) указывают на то, что у пациентов с показаниями к СРТ степень выраженности фиброзных изменений миокарда значимы, как для формирования длительности периода деполяризации миокарда в целом, так и для характера распространения волны возбуждения по миокарду, что нашло свое отражение в изменении топографии ЛБП и тПА (см рис 40-42). В связи с этим был проведен анализ возможной роли фиброза в формировании эпи-эндокардиальной электрической неомогенности сердца. Для выполнения этого этапа исследования был специально разработан метод совмещения трехмерных моделей карт активации и трехмерных моделей фиброза, полученных путем преобразования данных МРТ об ОК. Этапы формирования пиксельной карты проекций фиброзных участков на эпикардальную и эндокардиальную поверхности сердца представлены на рис. 44).

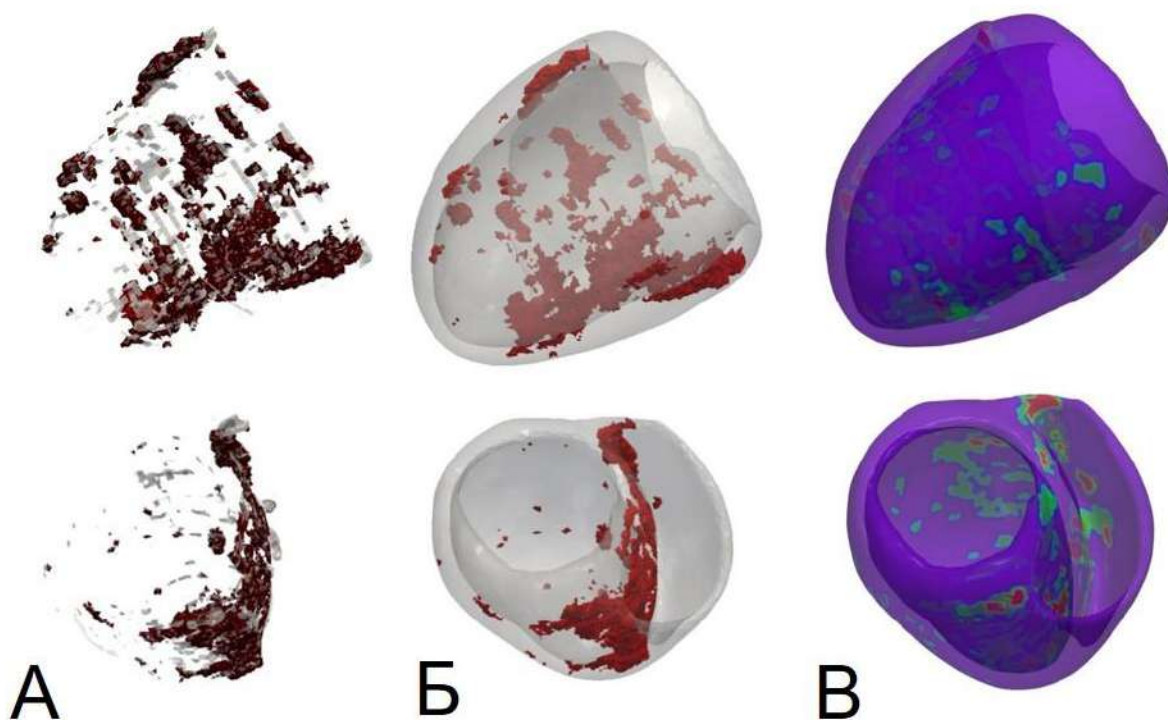


Рисунок 44. Этапы формирования пиксельной карты фиброза на основании последовательного преобразования МР-данных ОК.

А – трехмерная модель фиброза, полученная с помощью LGE HeartAnalyzer. Б – совмещение трехмерной модели фиброза с трехмерной моделью ЛЖ, полученной при преобразовании данных МСКТ. В – преобразование тетраэдрического фиброза в пиксельную карту проекций фиброза на эндокардиальную и эпикардиальную поверхность сердца.

Кроме того, был разработан и применен метод автоматического сегментирования полученных моделей, обеспечивший возможность посегментарного сопоставления объема фиброзной ткани и ВА у пациентов группы СРТ (репрезентативные примеры пациентов группы СРТ представлены на рис. 45)

При анализе МР-изображений в отобранной группе пациентов СРТ различные варианты ОК были обнаружены в 13 из 15 (86,7%) случаев. Общий объем фиброза ЛЖ составил 17,4 [7,3; 53,7] см³ (диапазон значений: 0,09–106,2 см³), а доля фиброзной ткани относительно общего объема ЛЖ (индекс фиброза) составил 0,05 [0,04; 0,22] (диапазон значений: 0–0,45). Пациенты отличались высокой вариабельностью объема фиброзной ткани и его топографического распределения в ЛЖ. Важно отметить, что результаты этого анализа, как и

предыдущих этапов исследования подтвердили, что основная часть фиброзной нагрузки в большинстве случаев была локализована преимущественно в нижнелатеральной стенке ЛЖ и МЖП (рис. 45 А, Б, В).

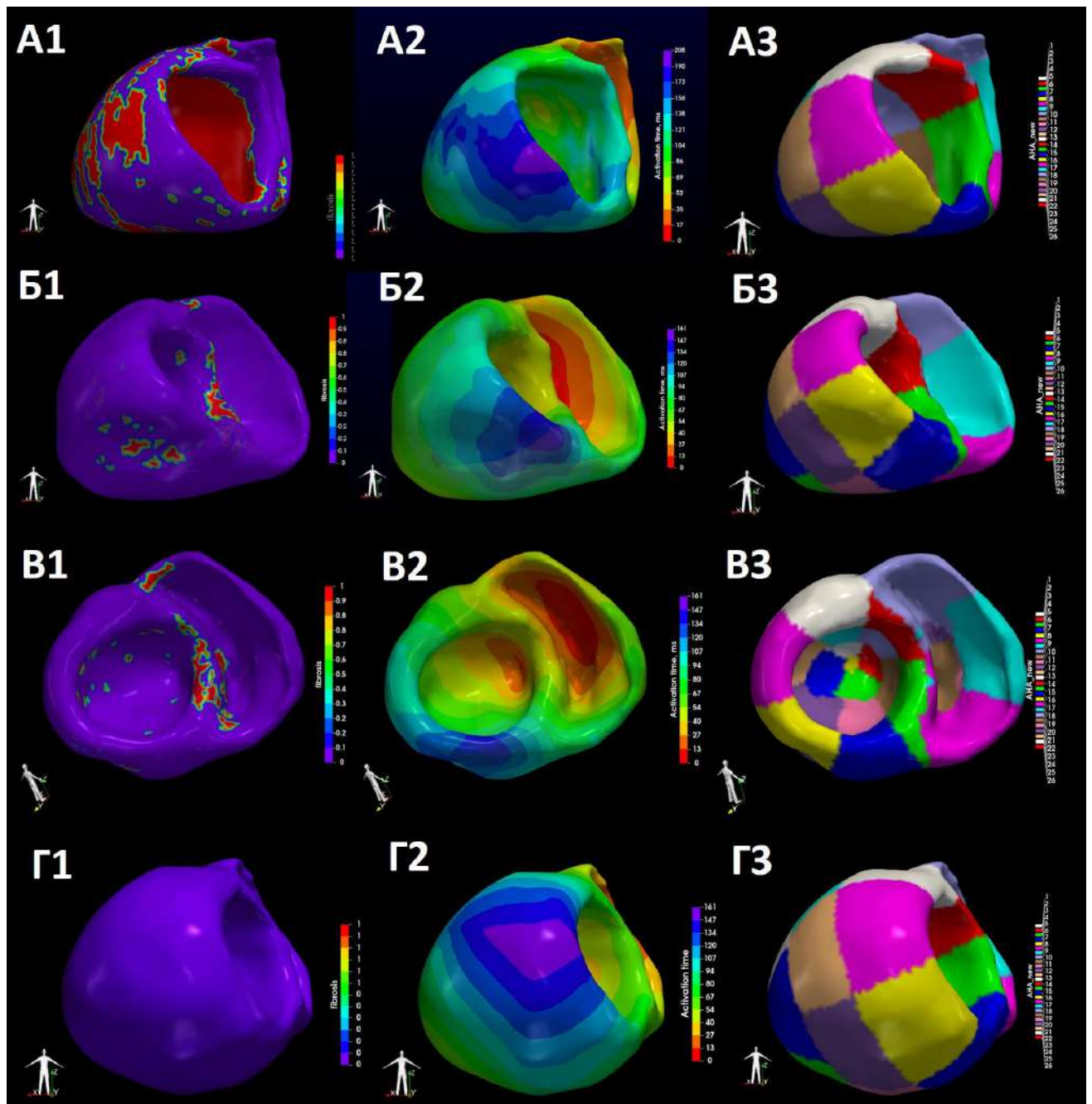


Рисунок 45. А1, В1, V1, Г1 – трехмерные карты фиброз миокарда желудочков, полученные преобразованием изображений. Фиброз обозначен красным

А2, В2, V2, Г2 – трехмерная карта эпи- и эндокардиальной электрической активации желудочков. Красный цвет соответствует зонам ранней активации, сине-фиолетовый – зонам поздней активации А А3, В3, V3, Г3 – автоматическая сегментация трехмерных эпи-эндокардиальных моделей согласно рекомендациям Американской Ассоциации Сердца [190].

А – пример пациента группы СРТ с ДКМП и расширением комплекса QRS до 218 мс. Отмечаются большие участки рубцовых изменений субэндокардиальной, трансмуральной и субэпикардиальной локализации (А1).

Б, В – пример пациента группы СРТ с ДКМП и расширением комплекса QRS до 180 мс в разных проекциях. Отмечается интрамуральный фиброз МЖП («стрия» - B1 и B1)

Г – пример пациента группы СРТ с ДКМП и расширением комплекса QRS до 150 мс без признаков рубцового изменения миокарда.

3.5.6.1. Связь параметров НИАК с фиброзом миокарда.

Отсутствие фиброза миокарда у пациентов с И-БЛНПГ и меньшее общее ВА обоих желудочков в этой группе пациентов позволяет предположить, что расширение комплекса QRS и формирование его морфологии, соответствующей БЛНПГ, у этих больных связано в первую очередь с блокадой распространения волны возбуждения на уровне проксимальных отделов проводящей системы сердца, а именно, на уровне пучка Гиса или начального отдела (до разветвления) его левой ветви, как было описано в работе Upadhyay G. и соавт. [22]. Такой тип блокады сам по себе способен грубо нарушить распространение электрического возбуждения и при отсутствии каких-либо структурных изменений миокарда. Напротив, наличие значительных фиброзных изменений миокарда у пациентов группы СРТ, существенно отличающихся от случая к случаю по своим качественным и количественным проявлениям, может быть дополнительной причиной расширения и изменения морфологии комплекса QRS, когда наряду с проксимальной блокадой проведения нарушается распространение электрического сигнала на уровне структурно измененного рабочего миокарда ЛЖ.

Для проверки гипотезы о том, что фиброз миокарда и степень выраженности могут прямо влиять на формирование значений ВА, был проведен корреляционный анализ. Его результаты не выявили зависимости общего ВА ЛЖ от объема фиброза ($r = -0,159$, $p = 0,571$), а также от индекса фиброза ($r = -0,187$, $p = 0,504$). Аналогично, эпикардальные и эндокардальные значения ВА ЛЖ не показали зависимости от объема фиброза ($r = 0,368$, $p = 0,177$ и $r = 0,392$, $p = 0,149$) или от индекса фиброза ($r = 0,403$, $p = 0,137$ и $r = 0,388$, $p = 0,153$). И наконец, следует особо отметить, что общее ВА и ВА ЛЖ не зависели от объема миокарда ЛЖ.

Эти данные свидетельствуют о том, что, фиброз миокарда столь характерный для пациентов группы СРТ, а также его объем не оказывает прямого влияния на

основные параметры ВА. Можно полагать, что связь между структурным ремоделированием сердца и процессами проведения волны возбуждения в пораженном миокарде носит более сложный характер.

3.5.6.2. Результаты посегментарного анализа фиброза миокарда и ВА ЛЖ в группе СРТ.

Отсутствие прямой связи между ВА ЛЖ и объемом фиброза миокарда послужили мотивом к проведению детального сегментарного анализа этих двух показателей. На совмещенных моделях для каждого из 255 сегментов ЛЖ 15 пациентов группы СРТ были рассчитаны эндокардиальные, эпикардиальные ВА, а также значения объема фиброза и его индекса. Необходимо отметить, что показатели фиброза (рис. 46 А, Б), как и показатели активации (рис. 46 В, Г) имели широкий разброс величин. Сопоставив рассчитанные значения была обнаружена умеренная прямая связь между сегментарным объемом фиброза и эпикардиальным, а также эндокардиальным ВА ($r = 0,37$, $p < 0,001$, рис. 48А; и $r = 0,307$, $p < 0,001$, рис. 47 Б, соответственно). Более слабая связь выявлена между значениями сегментарных индексов фиброза и эпикардиальным, а также эндокардиальным ВА ($r = 0,27$, $p < 0,001$; рис. 47 В и $r = 0,211$, $p < 0,001$; рис. 47Г соответственно).

Эти результаты свидетельствуют о том, что фиброз распределённый по миокарду неравномерно не оказывает прямого влияния на общие показатели ВА или ВА ЛЖ, но при этом существенно влияет на локальные значения ВА, что подтверждается при сегментарном анализе. Таким образом, миокардиальный фиброз усугубляет локальную электрическую неоднородность в отдельных сегментах миокарда, но этого эффекта недостаточно для изменения глобального времени проведения возбуждения по всей массе миокарда.

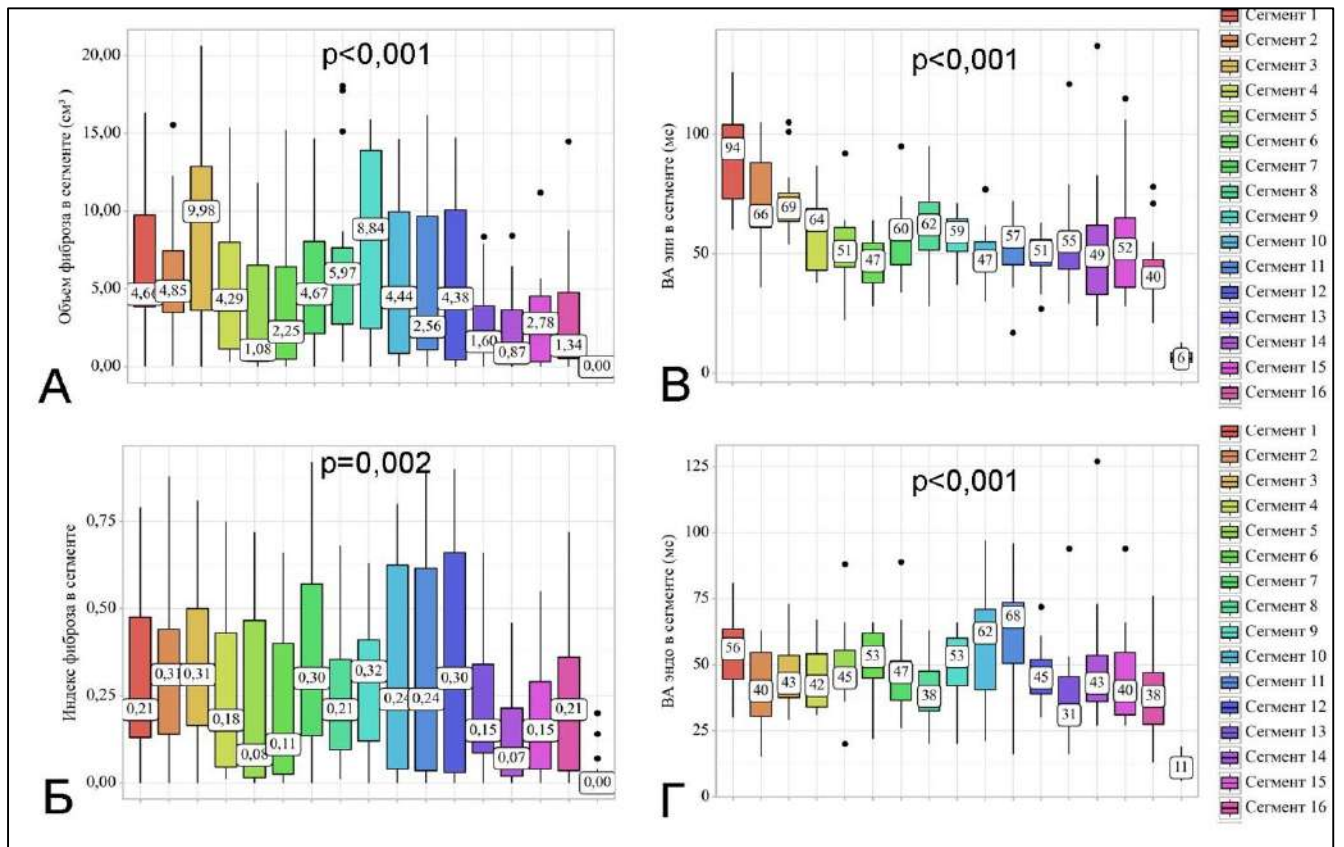


Рисунок 46. Гистограммы, отражающие объемную долю фиброза (А), индекс фиброза (Б), ВА эпи (В), ВА эндо (Г) в сегментах 15 больных группы СРТ.

ВА – время активации, Эпи- эпикардальное, эндо – эндокардильное.

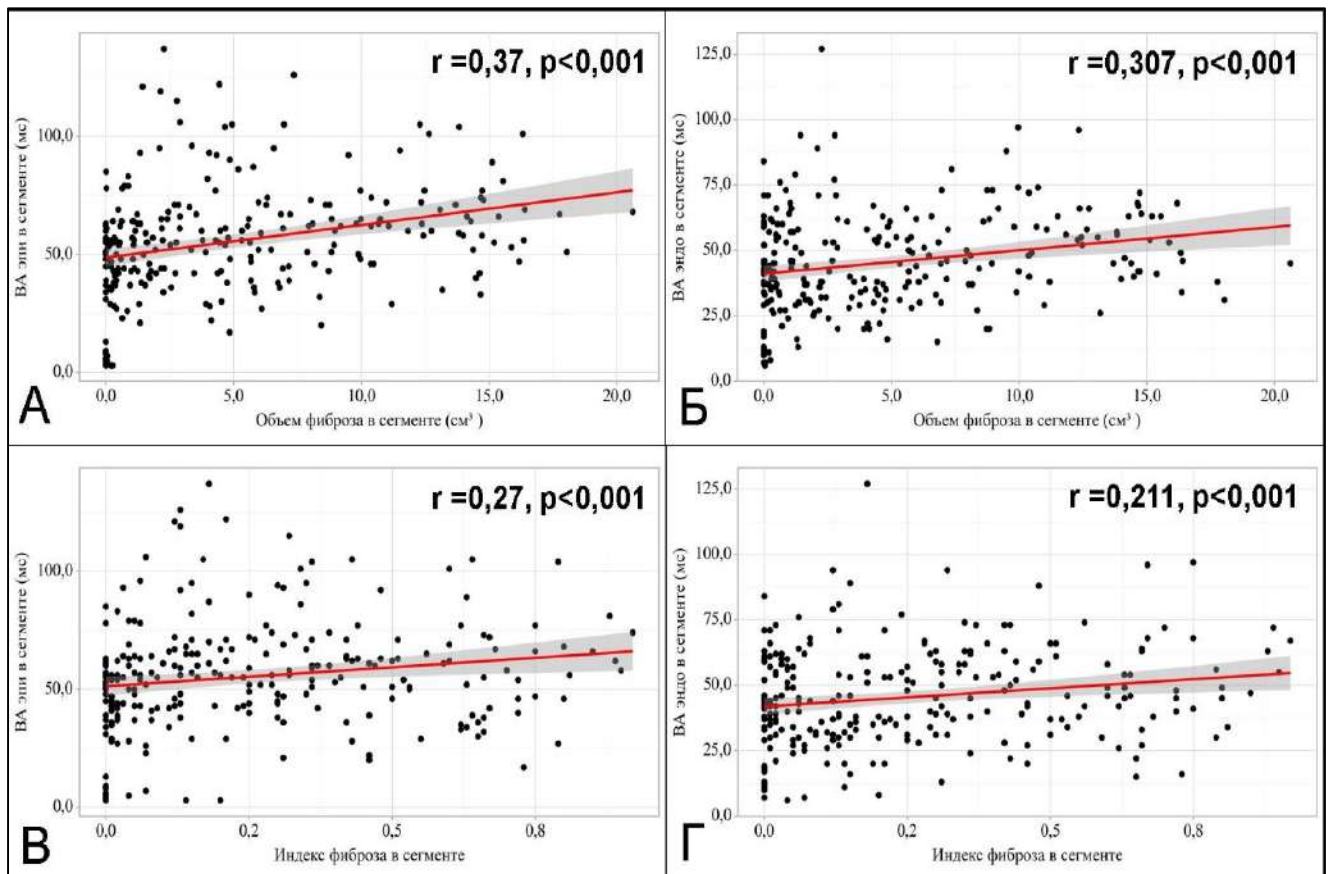


Рисунок 47. Зависимость ВА эпи (А, В) и ВА эндо (Б,Г) от объема фиброза (А, Б) и индекса фиброза (В, Г) в каждом сегменте 15 пациентов группы СРТ.

ВА – время активации; эпи- эпикардимальное, эндо – эндокардильное.

Можно заключить, что при отсутствии значимого структурного повреждения миокарда БЛНПГ является результатом блока проведения в проксимальном отделе проводящей системы сердца, как это продемонстрировали пациенты группы И-БЛНПГ. В то же время, расширение комплекса QRS у пациентов группы СРТ является результатом более сложного механизма, включающего в себя как проксимальную блокаду, так и нарушение проведения электрической волны возбуждения преимущественно в субэпикардимальных слоях мышцы сердца в связи с фиброзом миокарда ЛЖ и его структурным ремоделированием.

3.6. Результаты проведения сердечной ресинхронизирующей терапии и факторы на нее влияющие.

Из 127 пациентов группы СРТ 17 (13,4%) были исключены из данного раздела исследования. Причинами исключения послужили:

- 1) смерть пациента до имплантации устройства для СРТ – в двух (1,6%) случаях;
- 2) отказ пациента от имплантации устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии – в двух (1,6%) случаях;
- 3) быстрое прогрессирование ХСН, потребовавшее в двух (1,6%) случаях – проведения ортотопической трансплантации сердца, в одном (0,8%) случае имплантации механического вспомогательного устройства левого желудочка (left ventricular assist device, LVAD);
- 4) отказ от проведения традиционной СРТ с использованием электрода для стимуляции ЛЖ, установленного эпикардially через просвет коронарного синуса в пользу модифицированного варианта СРТ со стимуляцией проводящей системы сердца – в двух (1,6%) случаях;
- 5) Исчезновение показаний к проведению СРТ в связи с улучшением клинико-инструментальных показателей на фоне оптимальной медикаментозной терапии (повышение ФВ ЛЖ выше 35%) – в двух (1,6%) случаях;
- 6) безуспешные попытки при имплантации электрода для стимуляции ЛЖ, обусловленные индивидуальными особенностями анатомии в шести случаях (3,9%): наличие клапана Тебезия (два пациента), отсутствие оптимальных венозных ветвей в целевой зоне имплантации (у четырех пациентов).

Таким образом, имплантация бивентрикулярного ЭКС (БВ-ЭКС) для проведения РТ была успешно осуществлена в 110 (86,6%) случаях. Все имплантированные устройства наделены функцией дефибриллятора.

3.6.1. Локализация электрода для стимуляции левого желудочка и характеристики результирующего бивентрикулярного комплекса QRS

В ходе имплантации БВ-ЭКС для проведения СРТ электрод для стимуляции ЛЖ (ЛЖЭ) удалось успешно имплантировать в целевую позицию, а именно в заднюю, боковую или заднебоковую ветви коронарного синуса в 79 (71,9%) случаях. Малый калибр или острый угол отхождения целевой вены в 25 (22,3%) случаях послужили препятствием для оптимального позиционирования этого электрода. У этих пациентов веной, пригодной для имплантации, оказалась переднебоковая ветвь – в 25 (22,3%) случаях и передняя вена сердца – в 6 (5,5%) случаях.

Позиции электрода для стимуляции ЛЖ нашли свои проявления в формировании нескольких конфигураций БВ стимулированных комплексов QRS и в их ширине.

Послеоперационная морфология навязанного БВ комплекса QRS в отведении V1 соответствовала Rs/RS в 18(16,4%) случаях (рис. 48А), rSr'/rS – в 38 (34,5%) случаях (рис. 48Б) и QS в 54 (49%) случаях (рис. 48В).



Рисунок 48. ЭКГ-примеры результирующей морфологии бивентрикулярного комплекса QRS на фоне проводимой СРТ терапии.

А – ширина комплекса 140 мс, морфология комплекса QRS в отведении V1 - Rs; Б – ширина комплекса 136 мс, морфология комплекса QRS в отведении V1 - rS; В – ширина комплекса 160 мс, морфология комплекса QRS в отведении V1 – QS.

Проведенный статистический анализ подтвердил зависимость морфологии комплекса QRS от локализации ЛЖЭ. Так, появление зубца R в отведении V1 (конфигурация комплекса Rs/RS или rSr'/rS) оказалось напрямую связано с задней/боковой/заднебоковой локализацией электрода (V Крамера = 0,32, $p=0,011$). Шансы задней/боковой/заднебоковой локализации электрода в группе появления зубца R в отведении V1 оказались в 4,533 раза выше по сравнению с пациентами с морфологией комплекса QS. Различия между шансами являлись статистически значимыми (95% доверительный интервал 1,527–13,513). Дополнительно проведенный анализ установил, что появление зубца R в отведении V1 было ассоциировано с наиболее выраженным уменьшением длительности комплекса QRS (140[130; 153] мс против 151 [140; 161] мс у пациентов с морфологией

комплекса QS, $p=0,005$; рис. 49 Б), что характеризует эту конфигурацию комплекса QRS как наиболее выгодную.

Проведение СРТ привело к уменьшению длительности комплекса QRS на 2 до 142 [130; 160] мс ($p<0,001$; рис. 49 А). При этом, степень укорочения комплекса QRS при разных вариантах его морфологии отличалась (рис. 50 Б).

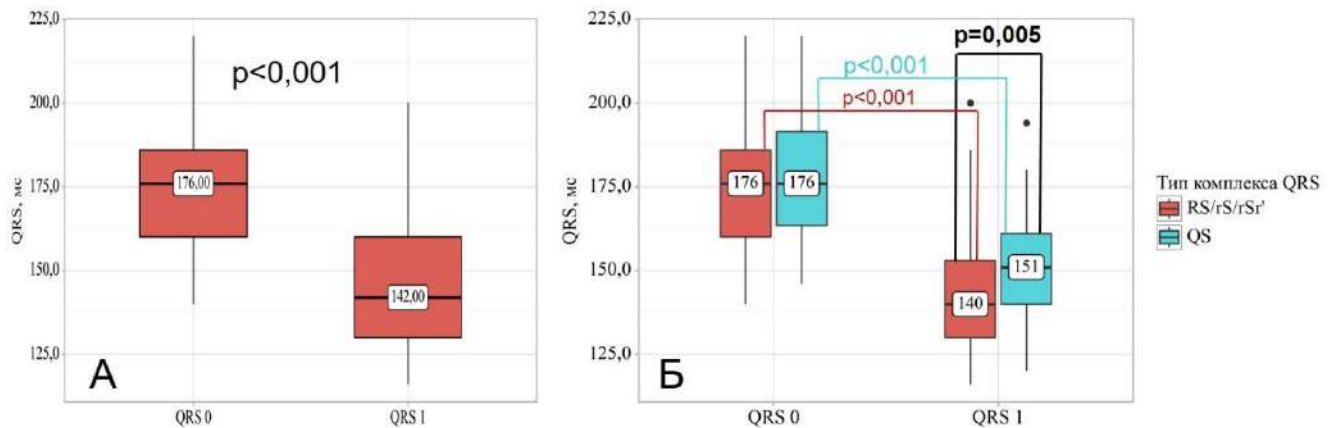


Рисунок 49. А – динамика длительности комплекса QRS во всей совокупности пациентов группы СРТ. Б – динамика длительности комплекса QRS у пациентов с различной морфологией комплекса QRS.

QRS 0 – исходная продолжительность комплекс QRS до начала проведения СРТ. *QRS 1* – длительность комплекса QRS на фоне СРТ.

Принимая во внимание тот факт, что позиционирование ЛЖЭ максимально близко к зоне поздней электрической активации ЛЖ имеет принципиально важное значение для достижения эффективности СРТ, данные о локализации электрода и данные о топографии тПА, полученные у 60 пациентов по результатам НИАК, были сопоставлены. Совпадением локализаций считалось расположение головки стимулирующего электрода в сегменте, где расположена тПА, или смежном с тПА сегменте. По результатам этого сопоставления удалось обнаружить совпадение локализаций электрода и тПА в 45 (75%) случаях (рис. 50 А, Б), несовпадение – в 15 (25% случаях, рис. 50 В). При достигнутом совпадении этих двух точек обнаружено более выраженное укорочение стимуляционных комплексов QRS (на 34 ± 24 мс), чем при отсутствии такого совпадения (19 ± 21 мс), однако, различия были статистически незначимы ($p=0,07$). Не было обнаружено и достоверных отличий в конфигурации комплексов QRS ($p=0,311$).

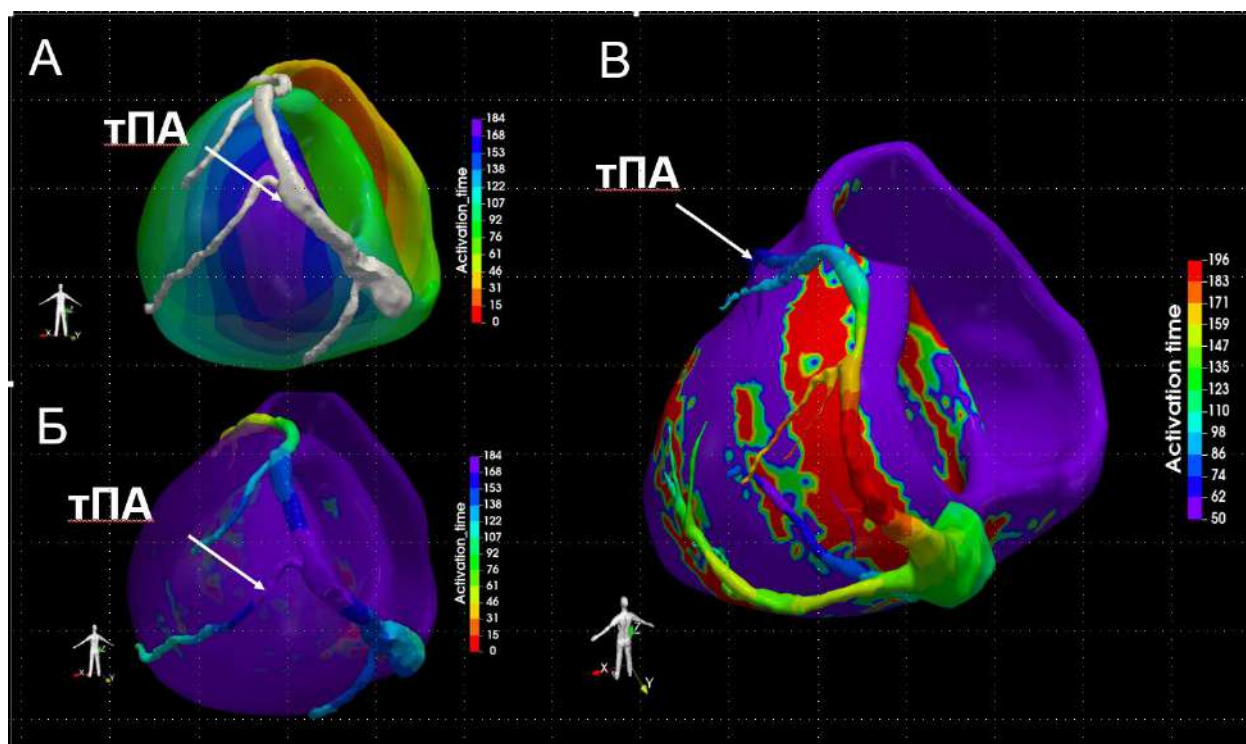


Рисунок 50. Трехмерные реконструкции моделей ЛЖ, полученные при преобразовании и интеграции данных НИАК и данных МРТ с ОК.

А, Б – пример пациента с удовлетворительной анатомией венозного русла (А) и типичной локализацией точки поздней активации в боковой стенке ЛЖ. Б – проекция карты активации на модель коронарного синуса и модель, полученную при преобразовании данным МРТ с ОК. В – пример пациента с неудовлетворительной анатомией коронарного русла, атипичной локализацией тПА и обширной фиброзной зоной в проекции боковой стенки ЛЖ (тПА указана сине-фиолетовым, фиброз – красным).

3.6.2. Динамика клинического состояния и эхокардиографических показателей пациентов на фоне проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. Результаты 6 месяцев наблюдения.

В течение 6 месяцев наблюдения на фоне проводимой терапии трое из 110 пациентов скончались: двое – от прогрессирования ХСН, один – от непрерывного рецидивирования желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков. Из оставшихся 107 больных у двух пациентов на этапе 6-месячного визита выявлен низкий процент БВ стимуляции. В одном случае в связи с тахисистолой желудочков на фоне фибрилляции предсердий, во втором случае – в связи с

дислокацией электродов - синдромом Твиддлера (Twiddler's syndrome, рис. 51), потребовавшего репозиции электродов. Судьба еще 3 пациентов неизвестна. Таким образом, спустя 6 месяцев после имплантации БВЭКС параметры клинко-инструментального статуса удалось оценить у 102 из 110 пациентов (92,7%), у которых на протяжении всего этого периода удалось обеспечить проведение устойчивой СРТ. По данным интеррогирования устройств у всех этих пациентов отмечался достаточный процент БВ стимуляции – 99 [98;100]%.

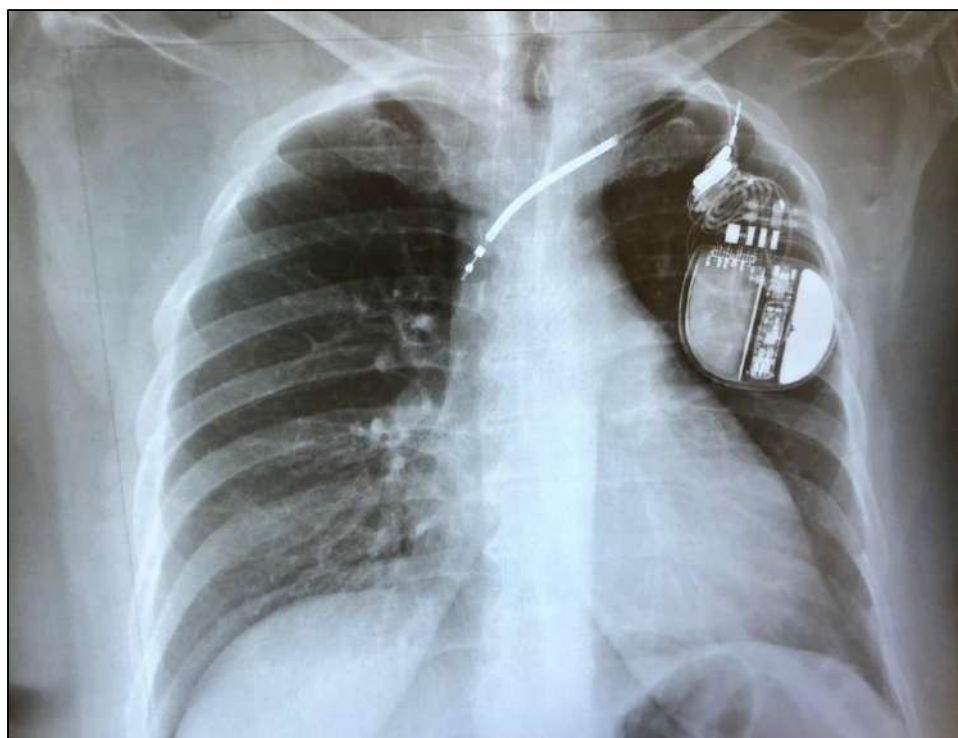


Рисунок 51. Дислокация электродов СРТ-Д (синдром Твиддлера) у пациентки, выбывшей из исследования и потребовавшей репозиции электродов.

По результатам клинко-инструментального обследования спустя 6 месяцев после имплантации устройства для СРТ была отмечена существенная, статистически значимая положительная динамика в виде снижения ФК ХСН (рис. 52А), снижения КДО (рис. 52Б) и КСО ЛЖ (рис. 52В), повышения ФВ ЛЖ (рис. 52Г).

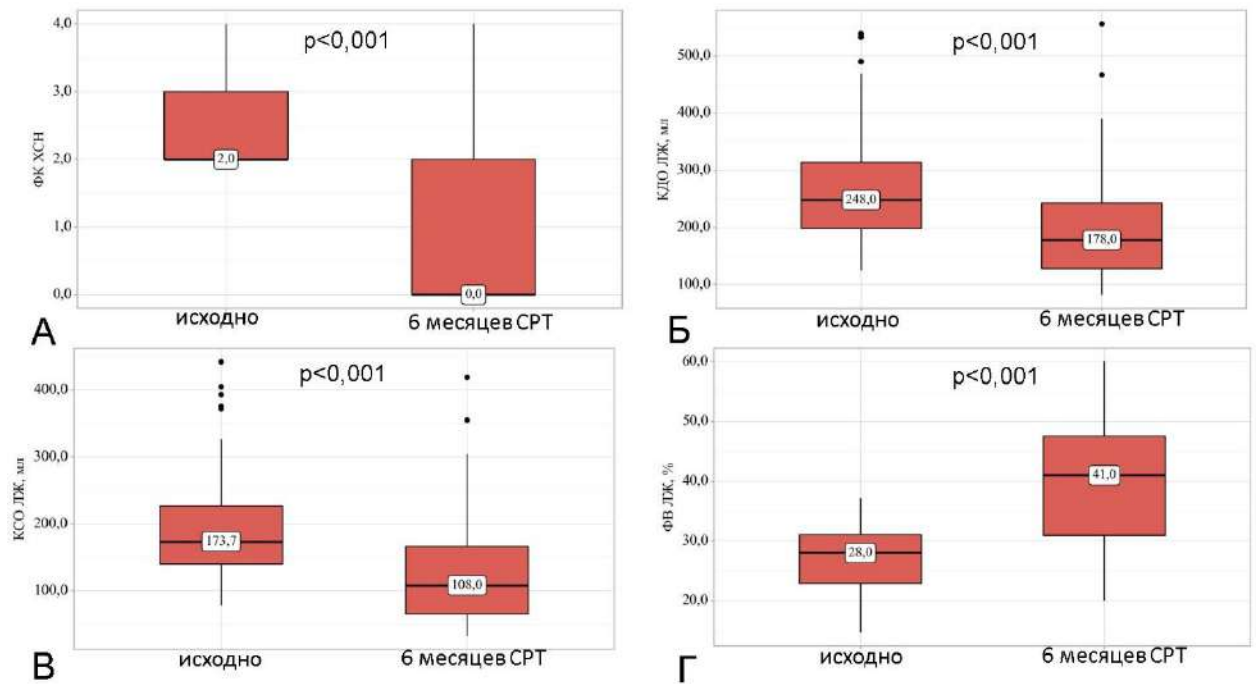


Рисунок 52. Показатели ФК ХСН (А), КДО ЛЖ (Б), КСО ЛЖ (В) и ФВ ЛЖ (Г) исходно и спустя 6 месяцев СРТ.

Как было указано выше (гл. Материалы и методы), ключевым критерием по данным ЭхоКГ, достигнутой положительной динамики, или «ответа» на проведение СРТ было избрано уменьшение КСО ЛЖ на 15% и более, свидетельствующее об обратном ремоделировании ЛЖ (рис. 53).

В рамках настоящего исследования через 6 месяцев наблюдения среднее уменьшение КСО ЛЖ составило $34 \pm 27,3\%$ от исходных значений.



Рисунок 53. Схема, иллюстрирующая варианты «ответа» на СРТ и распределение пациентов по типу ответа на проведение СРТ в течение 6 месяцев.

3.6.3. Результаты поиска возможных факторов, влияющих на эффективность СРТ

Анализ динамики параметров ЭХОКГ и проявлений ХСН в ответ на проведение СРТ позволил разделить пациентов на 2 группы (рис. 54). В первую группу с положительным «ответом» на СРТ вошли 75 (71,4%) пациента, у которых было зарегистрировано обратное ремоделирование сердца, проявившееся уменьшением КСО ЛЖ на 15% и более, повышением ФВ ЛЖ на 5 и более процентов и снижением ФК ХСН. Во вторую группу вошли 30 (28,6%) пациентов с отсутствием положительной динамики показателей ЭХОКГ и ФК ХСН. Для выявления возможных факторов влияния на результаты проводимой СРТ пациенты с отсутствием «ответа» и с положительным «ответом» были сопоставлены по исходным клинико-инструментальным параметрам. Результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20. Сопоставление основных клинико-инструментальных показателей в зависимости от наличия ответа на СРТ

Показатели		Ответ на СРТ		p
		Отсутствие «ответа» n=30	Положительный «ответ» n=75	
Возраст (лет), M (SD)		60,8 (10,1)	60,3(9,4)	0,793
Пол, мужчины, n (%)		21 (70%)	41 (54,6%)	0,129
Ишемическая этиология ХСН, n (%)		9 (30%)	18 (24,0%)	0,621
Перенесенный ОИМ в анамнезе n (%)		8 (26,7%)	9 (12%)	0,082
ФК ХСН (NYHA), Me [IQR]		3,0 [3,0; 3,0]	2,0[2,0; 3,0]	< 0,001*
ФВ ЛЖ (%), M (SD)		25,1 (5,1)	27,2 (5,5)	0,052
КДО ЛЖ (мл), Me [IQR]		272 [221; 352]	240 [195; 295]	0,049*
КСО ЛЖ (мл), Me [IQR]		195[158; 275]	172 [137; 222]	0,033*
Исходная длительность QRS (мс), M (SD)		173 (19)	174 (17)	0,717
Положительные критерии Strauss D.G., n (%)		18 (60%)	65 (86,7%)	< 0,001*
Бок/задн/задн-бок положение ЛЖЭ, n (%)		15 (50%)	47 (62,7%)	0,216
RS/rS/rSr' тип БВ комплекса QRS, n (%)		10 (33,3%)	41 (54,7%)	0,068
Параметры НИАК ¹	ВА ПЖ эндо (мс), M (SD)	77 (19)	89 (21)	0,043*
	ВА ПЖ эпи (мс), M (SD)	84 (21)	89 (21,3)	0,406
	ВА ЛЖ эндо (мс), M (SD)	96 (21)	92 (16)	0,413
	ВА ЛЖ эпи (мс), M (SD)	117 (22)	108 (22)	0,167
	РВА эндо, (мс) Me [IQR]	36 [14; 49]	55 [51; 59]	0,001*
	Положительные критерии ПБЛНПГ НИАК, n (%)	1 (6,7%)	32 (71,1%)	< 0,001*
	Совпадение тПА и позиции ЛЖ электрода, n (%)	2 (13,3%)	38 (84,4%)	< 0,001*
Параметры МРТ ²	Наличие ОК, n (%)	20 (80%)	28 (40%)	< 0,001*
	Наличие «стрии» в МЖП, n (%)	12 (48,0%)	12 (17,1%)	0,015*
	ОК в боковой стенке, n (%)	9 (36,0%)	6 (85,7%)	0,010*
	% серой зоны, Me [IQR]	7,6[5,1; 20,0]	3,8 [1,4; 10,9]	0,052
	% плотного рубца, Me [IQR]	4,4[2,6; 6,7]	1,23 [0; 4,8]	0,013*
	% фиброза, Me [IQR]	15,9[7,9; 28,7]	5,5 [1,5; 17,7]	0,040*
	ИДК, M (SD)	0,65 (0,12)	0,59 (0,13)	0,099
Параметры работы миокарда ³	GLS, Me [IQR]	-6,0 [-6,0; -5,0]	-7,0 [-7,0; -5,3]	0,239
	GWI (mmHg%), Me [IQR]	394 [337; 544]	409 [303; 576]	0,802
	GCW (mmHg%), M (SD)	651 (199)	748 (262)	0,175
	GWV (mmHg%), M (SD)	274 (123)	351 (142)	0,057
	GWE (%), M (SD)	65,4 (9,2)	63,9 (8,8)	0,560

¹ Данные НИАК были проанализированы у 60 пациентов группы СРТ, из них 15 оказались в группе отсутствия «ответа», 45 в группе положительного «ответа»

² Данные МРТ были проанализированы проанализированы у 95 пациентов группы СРТ, из них 25 оказались в группе отсутствия «ответа», 70 в группе положительного «ответа»

³ Параметры работы были проанализированы у 60 пациентов группы СРТ, из них 15 оказались в группе отсутствия «ответа», 45 в группе положительного «ответа»

Примечание: БВ – бивентрикулярный; ВА – время активации; ИДК – индекс диффузного контрастирования; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ЛЖЭ – электрод для электростимуляции левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; НИАК – неинвазивное электроанатомическое эпи-эндокардиальное картирование; ОИМ – острый инфаркт миокарда; РВА – разница времени активации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; GLS – глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ (global longitudinal strain); GCW – конструктивная работа миокарда (global constructive work); GWW – утраченная работа миокарда (global wasted work); GWI – индекс глобальной работы миокарда (global work index); GWE – эффективность глобальной работы (global work efficiency).

Как видно из таблицы 20, показателями, ассоциированными с достижением положительного ответа, были меньшие исходные объемы левого желудочка и меньший ФК ХСН, что свидетельствует о менее тяжелом исходном состоянии пациентов. Кроме того, наличие патологического накопления контрастного препарата по данным МРТ препятствовало достижению эффекта. Так, вероятность положительного «ответа» на СРТ у пациентов с признаками ОК и «стрии» в МЖП были ниже в 1,588 и 1,857 раза, соответственно, по сравнению с пациентами без признаков этих патологических феноменов по данным МРТ, различия рисков были статистически значимыми (ОР = 0,630; 95% ДИ: 0,468 – 0,847 и ОР = 0,538; 95% ДИ: 0,322 – 0,900 соответственно). Данные таблицы также свидетельствуют о том, что пациенты с достигнутым эффектом СРТ отличались меньшей объемной долей плотного рубца, меньшей общей объемной долей фиброза ($p=0,013$, 0,04), а также недостоверной, но отчетливой тенденцией к меньшим значениям объемной доли серой зоны ($p=0,052$ соответственно). Дополнительно проведенный ROC-анализ установил, что и объемная доля плотного рубца и общая доля фиброза являются статистически значимыми факторами достижения положительного ответа на СРТ (AUC % плотного рубца = 0,685; 95% ДИ: 0,544 – 0,827, $p=0,013$, рис. 54А, и AUC для % фиброза = 0,657; 95% ДИ: 0,510 – 0,805, $p=0,040$, рис. 54В). При этом пороговые значения отрезной точки, которым соответствовали наивысшие значения индекса Юдена, составили 2,6% для объемной доли плотного рубца и

6,7% – для общей доли фиброза, соответственно. Положительный «ответ» на СРТ достигался при значениях показателей фиброза ниже этих величин. Чувствительность и специфичность полученных моделей составили 67,3% и 76,2% (рис. 54Б) для объемной доли плотного рубца и 52,9% и 80,0% для общей доли фиброза (рис. 54Г), соответственно. Таким образом, фиброз ЛЖ является существенным фактором, препятствующим достижению эффекта от СРТ.

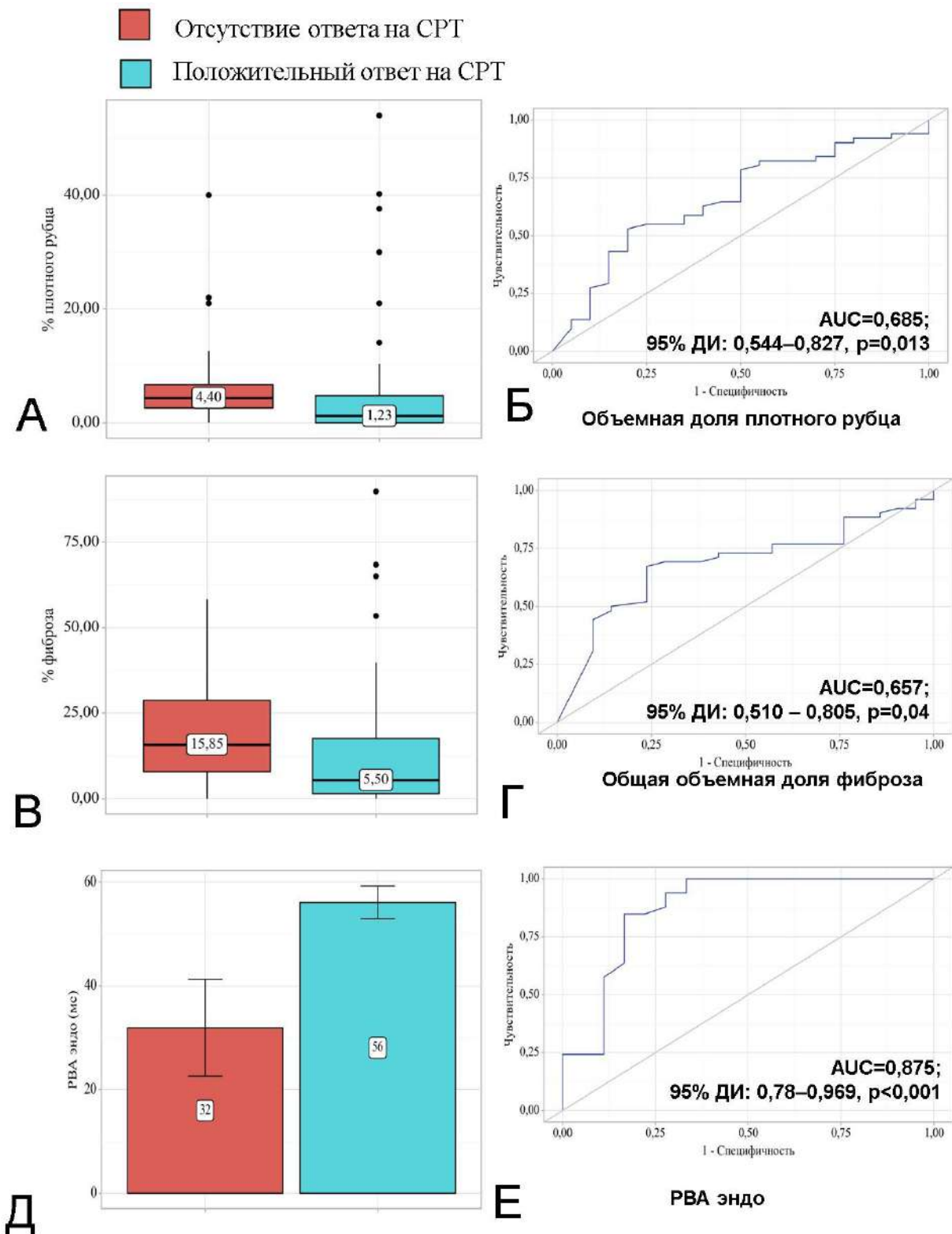


Рисунок 54. Объемные доли плотного рубца (А), общей объемной доли фиброза по данным МРТ (В) и показателя разницы времени активации на эндокардиальной поверхности (РВА эндо) по данным НИАК (Д) у пациентов с положительным эффектом и его отсутствием спустя 6 месяцев СРТ. Б,Г,Е – ROC-кривые, соответствующие этим показателям.

Однако гораздо более высокой предсказательной способностью по данным ROC-анализа обладал РВА, измеренный на эндокардиальной поверхности сердца (РВА эндо) по данным НИАК (рис. 54Д). РВА эндо оказался статистически значимым фактором достижения положительного ответа на СРТ ($AUC = 0,875$; 95% ДИ: 0,780 – 0,969, $p < 0,001$). Положительный ответ достигался при значениях РВА эндо ≥ 50 мс. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 84,8% и 83,3%, соответственно (рис. 54Е). Необходимо отметить, что показатель НИАК РВА эндо является одним из критериев БЛНПГ для этого метода, которые, наряду с ЭКГ-критериями Strauss D.G. продемонстрировали возможность с высокой вероятностью предопределять положительный эффект от СРТ ($OR = 2,315$ 95% ДИ: 1,416 – 3,785 для критериев НИАК и $OR = 2,792$ ДИ: 1,397 – 5,579 для ЭКГ-критериев Strauss D.G.).

Еще одним очень существенным показателем, полученным на основе данных НИАК и предопределяющим положительный эффект от СРТ, оказалось совпадение тПА и положения ЛЖЭ. 38 из 45 пациентов (84,4%) с совпадением этих двух точек положительно ответили на СРТ ($p < 0,001$). Корреляционный анализ установил относительно сильную связь этого критерия с положительным «ответом» на СРТ (V Крамера = 0,52). Вероятность положительного «ответа» в группе пациентов, продемонстрировавших совпадение этих двух точек выше в 3,072 раза, по сравнению с теми, у кого позиция электрода не совпала с тПА. Различия рисков были статистически значимыми (95% ДИ: 1,158 – 8,148).

Можно заключить, что факторами, значимыми для достижения положительного эффекта от СРТ, определяемого как снижение КСО ЛЖ на 15 и более %, являются меньшая степень выраженности структурных изменений сердца на момент имплантации БВЭКС, характеризующаяся меньшими исходными значениями КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, наличием ОК по данным МРТ и его меньшая процентная доля, а также параметры НИАК, демонстрирующие признаки электрической диссинхронии и наиболее точно характеризующие БЛНПГ, учет которых весьма значим на этапе имплантации электрода для стимуляции ЛЖ в поисках позиции, максимально приближенной к тПА.

Необходимо отметить, что в ряду пациентов с положительным эффектом СРТ наиболее ярко выделилась подгруппа из 29 (27,6%) пациентов, у которых за 6 месяцев терапии обнаружилось полное восстановление сократительной функции ЛЖ и нормализация его объемов с исчезновением симптомов ХСН. В этой подгруппе к 6 месяцу наблюдения ФВ составила 52[49;56]%, КДО ЛЖ - 131 ± 28 мл, КСО ЛЖ 63 ± 16 мл. Отдельно проведенный статистический анализ позволил установить, что факторами предопределяющими реализацию подобного максимально выраженного эффекта от СРТ или «супер-эффекта», помимо исходно меньших объемов ЛЖ и большей величины ФВ ЛЖ являются неишемическая этиология ХСН (ОР = 1,435 95% ДИ: 1,181 – 1,744 , $p=0,003$), отсутствие признаков ОК по данным МРТ (ОР = 3,325 95% ДИ: 1,479 – 7,472 $p<0,001$), положительные критерии БЛНПГ по данным НИАК (ОР = 1,435 95% ДИ: 1,423 – 3,276 $p=0,006$) и согласно ЭКГ-критериям Strauss D.G. (ОР = 1,289 раза, 95% ДИ: 1,090 – 1,525, $p=0,018$), а также морфология результирующего БВ комплекса QRS, соответствующая RS/rS/rSr' (ОР = 1,882; 95% ДИ: 1,014– 3,484). Кроме того, пациенты с «супер-эффектом» на СРТ отличались от всех остальных пациентов большими значениями таких показателей работы миокарда, как GWW и GCW (423 ± 119 против 299 ± 137 mmHg%, $p=0,004$ и 867 ± 282 против 665 ± 206 mmHg%, $p=0,005$). Учитывая, что GCW отражает конструктивную работу миокарда, а GWW – утраченную, более высокие значения этих показателей указывают на значительный функциональный резерв миокарда у этой подгруппы пациентов. Обнаруженные различия побудили к проведению ROC-анализа, который подтвердил высокую значимость GWW и GCW в предопределении «супер-эффекта» (AUC = 0,768; 95% ДИ: 0,611 – 0,925, $p = 0,003$; AUC = 0,726; 95% ДИ: 0,561 – 0,891, $p = 0,012$, соответственно). При этом пороговое значение GWW для достижения «супер-эффекта» СРТ составило 319 mmHg% (чувствительность 92,9%, специфичность 62,8%), а для GCW – 679 mmHg% (чувствительность 86,7% и специфичность 57,1%). Эти данные еще раз иллюстрируют значимость структурного и функционального миокардиального резерва для достижения эффекта от СРТ.

Рядом исследователей достижение полного обратного ремоделирования при СРТ или «супер-эффекта» считается свидетельством существования кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ (КИБ). Если принять это положение, то исходя из результатов данного раздела работы, именно такой генез кардиомиопатии можно предположить у 29 (27,6%) пациентов. В этом контексте, связь развития «супер-эффекта» с наличием «истинной» БЛНПГ по данным ЭКГ и НИАК при относительной сохранности структурно-функционального состояния сердца по данным ЭхоКГ и МРТ выглядит закономерной. А представленные выше факторы, достижения максимального ответа на СРТ можно рассматривать как дополнительные потенциальные признаки этиологической роли БЛНПГ в развитии сердечной дисфункции.

Анализ той части пациентов, у которой не было зарегистрировано положительной динамики параметров ЭхоКГ в ответ на СРТ обнаружил, что и эта группа также неоднородна. В ее составе можно было выделить пациентов (n=19), у которых в отсутствии динамики ФВ ЛЖ отмечалось снижение ФК ХСН и, кроме того, в течение 6 месяцев отсутствовала необходимость в госпитализации в связи с декомпенсацией СН. Это наблюдение дало основание выделить в структуре пациентов с отсутствием ответа на СРТ подгруппу «**клинической стабилизации**» (рис. 55).

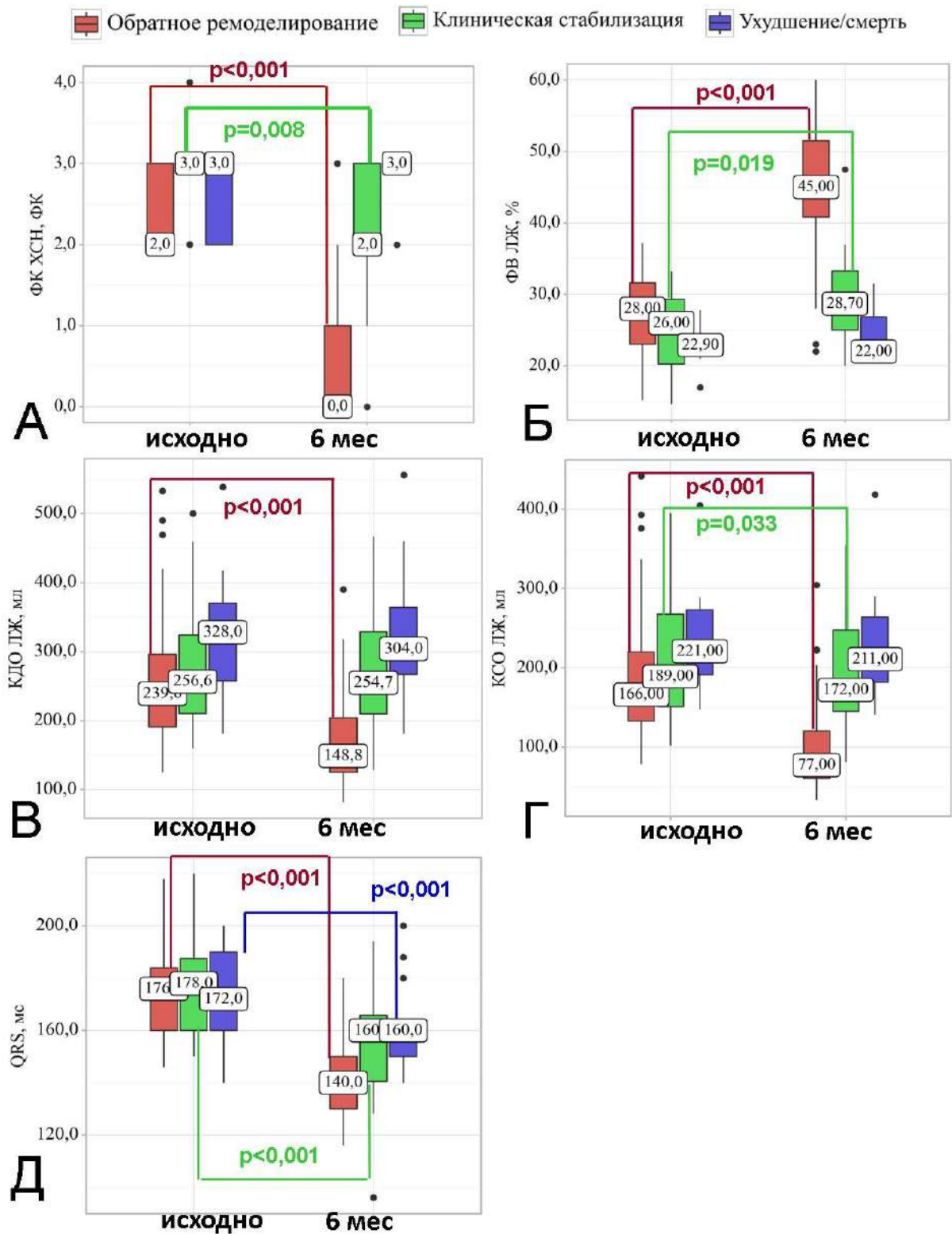


Рисунок 55. Динамика ФК ХСН (А), ФВ ЛЖ (Б), КДО ЛЖ (В), КСО ЛЖ (Г) и длительность QRS (Д) на фоне проводимой СРТ в группах «обратное ремоделирование», «клиническая стабилизация» и «ухудшение/смерть».

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса

левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Только у 11 (10,5%) пациентов отмечалось ухудшение состояния, как по результатам клинического наблюдения, так и показателям ЭхоКГ (рис. 56). В эту же группу были отнесены и случаи смерти. Суммарные данные 6-месячной динамики параметров ЭхоКГ и длительность QRS в условиях СРТ, обнаруженные в подгруппах пациентов, продемонстрировавших «обратное ремоделирование» сердца, «клиническую стабилизацию» и «ухудшением состояния» представлены на рис. 57.

Клинико-инструментальные данные пациентов групп «клинической стабилизации» и «ухудшения/смерти» были сопоставлены с данными пациентов, положительно ответивших на СРТ. В результате обнаружено, что пациенты с ухудшением состояния или летальным исходом, характеризовались большей объемной долей рубцовой ткани и большим значением ИДК по данным МРТ сердца (рис. 56 А, Б), а также отсутствие критериев БЛНПГ по данным НИАК при наличии признаков БЛНПГ на ЭКГ. ROC-анализ удалось установить пороговые значения объемной доли плотного рубца и ИДК, которые определяют неблагоприятный исход применения СРТ. Ими оказались 4,5% для объемной доли плотного рубца ($AUC = 0,784$; 95% ДИ: 0,599 – 0,969, $p = 0,006$, рис. 56 В) и 0,62 для ИДК ($AUC = 0,775$; 95% ДИ: 0,587 – 0,962, $p = 0,008$ рис. 56 Г). Неблагоприятные исходы СРТ были предопределены при значениях выше данных величин или равных им с чувствительностью и специфичностью 77,8% и 72,1% для объемной доли плотного рубца и 88,9% и 64,9% для ИДК.

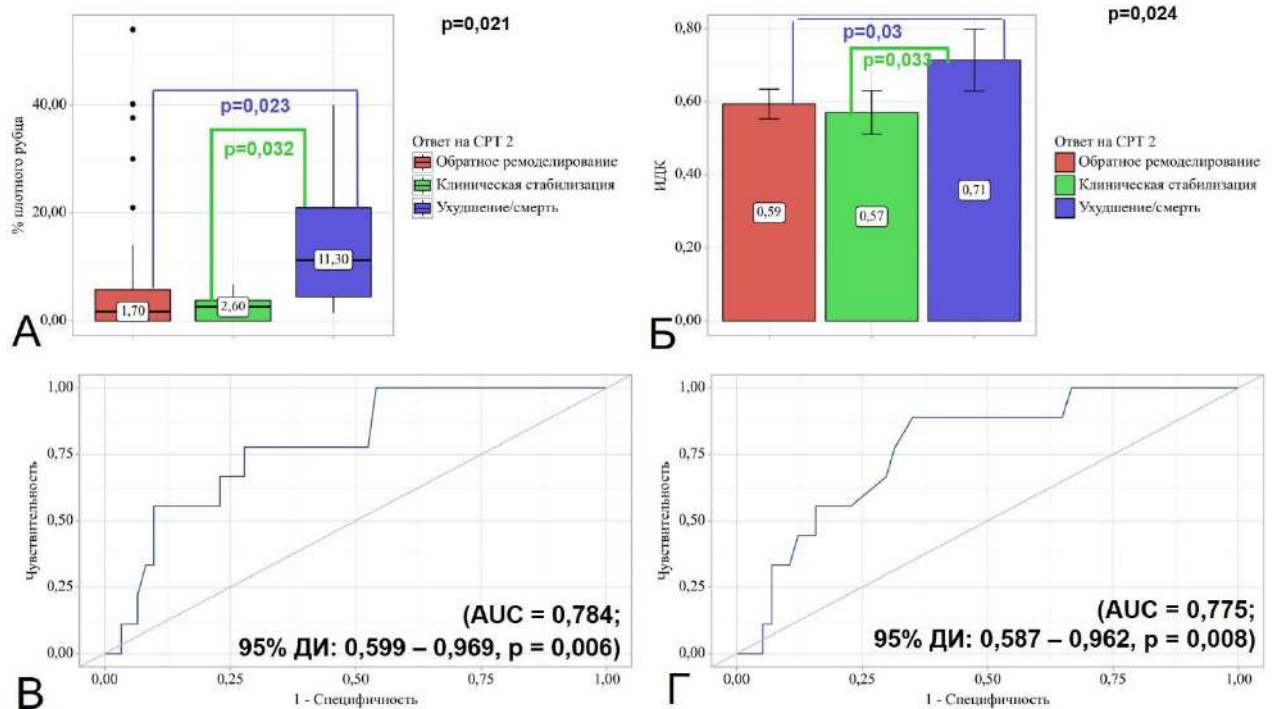


Рисунок 56. Соотношение объемной доли плотного рубца (А) и ИДК (Б) в группах с обратным ремоделированием, клинической стабилизацией и ухудшением/смертью. В, Г – ROC-кривые, иллюстрирующие роль объемной доли плотного фиброза (В) и ИДК (Г) в предопределении неблагоприятного исхода СРТ.

ИДК – индекс диффузного контрастирования; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия.

Таким образом, общие результаты этого раздела работы указывают на значимость степени выраженности структурных изменений миокарда ЛЖ и наличия критериев БЛНПГ по данным НИАК для достижения положительного эффекта СРТ. Так, если объемная доля плотного рубца не достигает 2,6%, а общая доли фиброза составляет менее 6,7%, и при том НИАК демонстрирует положительные критерии БЛНПГ, то вероятность положительного эффекта СРТ весьма высока. Наряду с этим, значения GWW и GCW выше 319 и выше 679 mmHg%, соответственно, свидетельствующие о сохранности функционального резерва миокарда ЛЖ, указывают на высокую вероятность достижения максимально выраженного эффекта СРТ и полного обратного ремоделирования. Вместе с тем, неблагоприятные исходы при применении СРТ наиболее ожидаемы

при отсутствии критериев БЛНПГ по данным НИАК, при величине объемной доли плотного рубца, превышающей 4,5% и значениях ИДК, превышающих 0,62.

3.6.4. Динамика показателей электрической диссинхронии по данным неинвазивного активационного эпи-эндокардиального картирования на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии.

Из 60 пациентов с первичными данными НИАК, полученными до имплантации БВЭКС, у 50 больных это исследование выполнено повторно, через 6 месяцев.

Применение СРТ привело к статистически значимому снижению ВА ПЖ, ВА ЛЖ и РВА, рассчитанной на эндокардиальной поверхности миокарда. При этом эпикардиальные значения ВА ПЖ и РВА существенно не изменились (табл. 21).

Таблица 21. Сопоставление основных параметров НИАК до имплантации БВЭКС и спустя 6 месяцев после (n=50).

Показатель	Исходно	6 месяцев СРТ	p
ВА ПЖ эндо, М ± SD, (мс)	86 ± 23	76 ± 24	0,036*
ВА ПЖ эпи, М ± SD, (мс)	87 ± 22	79 ± 21	0,041*
ВА ЛЖ эндо, М ± SD, (мс)	91 ± 17	81 ± 24	0,023*
ВА ЛЖ эпи, М ± SD, (мс)	109 ± 22	98 ± 27	0,085
РВА эндо, Ме [IQR]	54 [39; 59]	25 [12; 36]	< 0,001*
РВА эпи, Ме [IQR]	13 [6; 27]	14[7;23]	1,0

Примечание: ВА – время активации; РВА – разница времени активации; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; РВА – разница времени активации; эндо – эндокардиальное; эпи – эпикардиальное.

СРТ привела полному исчезновению ранее существующих ЛБП у 20 (40%) пациентов. У остальных 30 пациентов ЛБП по-прежнему определялись, однако изменили свою локализацию в 27 (54%) случаях. Локализация тПА также претерпела изменения. У большинства (26, 52%) пациентов тПА сместилась в сторону верхушки ЛЖ и ПЖ. Ее типичное расположение по-прежнему регистрировалось в 24 (48%) случаев. Исчезновение ЛБП, свидетельствующее о достижении однородного характера процессов электрической активации миокарда желудочков и об устранении или нивелировании явлений электрической

диссинхронии, характерных для БЛНПГ, могут рассматриваться как факторы положительного влияния на СРТ. В то же время, сохранение типичной локализации тПА в части случаев может указывать на неполноту эффекта. Вместе с тем, при сопоставлении показателей НИАК с наличием или отсутствием положительного эффекта от проведения СРТ не было обнаружено различий в топографии тПА и ЛБП ($p=0,281$, $p=0,132$, соответственно). При этом сопоставление количественных показателей активации миокарда позволило обнаружить следующие тенденции: несмотря на исходную сопоставимость групп с положительным ответом на СРТ и отсутствием ответа на СРТ по показателям НИАК, только пациенты группы положительного ответа на СРТ отличаются динамикой ВА ПЖ на эндокарде ($p=0,003$), ВА ПЖ на эпикарде ($p=0,003$) и ВА ЛЖ на эндокарде ($p=0,017$). При этом значение ВА ЛЖ, рассчитанное на эпикардимальной поверхности, на фоне СРТ существенно не менялось ($p=0,085$), что соотносится с результатами предыдущих разделов работы, свидетельствующих о увеличении времени проведения в эпикардимальных слоях у пациентов группы СРТ, вероятно, связанным со структурными изменениями миокарда.

3.6.5. Динамика показателей механической диссинхронии, определяемых как показатели работы миокарда на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии.

Спустя 6 месяцев после имплантации БВ ЭКС параметры работы миокарда в условиях проводимой СРТ были проанализированы у 60 пациентов. Исходные характеристики пациентов, а также данные о топографии электрода для стимуляции ЛЖ и о морфологии стимулированного комплекса QRS представлены в таблице 22.

Таблица 22. Исходные характеристики включенных в исследование пациентов, а также данные о топографии электрода для стимуляции ЛЖ, морфологии и длительности стимулированного комплекса QRS (n=60).

Показатели		Значение
Возраст (лет), М (SD)		61±10
Мужчины, n (%)		36 (60)
Женщины, n (%)		24 (40)
Ишемическая этиология ХСН, n (%)		17 (28,3)
Нешемическая этиология ХСН n (%)		43 (71,7)
Перенесенный ОИМ, n (%)		14 (23,3)
Исходная длительность комплекса QRS (мс), М (SD)		176±18
ФК ХСН, Ме [IQR]		2 [2; 3]
КДО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		252 [208; 319]
КСО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		175 [140; 232]
ФВ ЛЖ (%), Ме [IQR]		28 [23; 31]
GLS, Ме (%)		-6 [-7; -5]
GWI, Ме (mmHg%)		426 [316; 575]
GCW, М±SD (mmHg%)		727,2±247,
GWW, М±SD (mmHg%)		335±151
GWE, М±SD (%)		64,5±8,8
Max-Min WI, М±SD (mmHg%)		1227,6±520,4
Длительность БВ комплекса QRS (мс), Ме [IQR]		140 [130; 160]
Морфология БВ комплекса QRS (отведение V1) при, n (%)	QS	30 (50)
	Rs/RS	10 (16,7)
	rSr'/rS	20 (33,3)
Топография электрода для стимуляции ЛЖ, n(%)	Задняя/боковая/заднебоковая	42(70)
	Переднебоковая	13 (23,3)
	Передняя	4 (6,7)

Примечание: БВ– бивентрикулярный; ОИМ – острый инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, ФК ХСН (NYHA)– функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации New York Heart Association; КДО– конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО – конечно-систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, GLS - глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ (global longitudinal strain); GCW – конструктивная работа миокарда (global constructive work); GWW – утраченная работа миокарда (global wasted work); GWI – индекс глобальной работы миокарда (global work index); GWE – эффективность глобальной работы (global work efficiency); Max-Min WI – разница значения индекса работы между сегментами с максимальной и минимальной работой.

Как видно из таблицы 22, эти пациенты характеризовались пониженными значениями GLS и GCW, высокими значениями GWW, что вносило свой вклад в снижение GWI и GWE. Аналогично пациентам ДКМП-БЛНПГ (раздел 3.4), пациенты всей группы с показаниями к СРТ при посегментарном анализе работы

миокарда отмечалась разнородность значений GWI с наличием анатомических зон преобладающей утраченной работы миокарда (рис. 57 А). Неэффективная работа этих сегментов компенсировалась интенсивной работой контрлатеральных сегментов, расположенных в большинстве случаев в заднебоковой стенке (сегменты 5, 6, 11). В ряде случаев отмечалось смещение зоны максимальной работы в сторону нижней стенки ЛЖ (4-й сегмент) или передней стенки ЛЖ (1-й сегмент). Остальные 3 случая атипичного расположения приходились на 7, 10 и 13-й сегменты. С учетом того, что разница значений индекса работы в сегментах с максимальной и минимальной работой (Max-Min WI) может соответствовать функциональному резерву миокарда [153], ее значение было сопоставлено с величиной изменения ФВ ЛЖ на фоне СРТ. Проведенный анализ выявил умеренной тесноты связь между этими показателями ($r=0,336$; $p=0,017$; рис. 58, что делает Max-Min WI можно считать одним из факторов, предопределяющих обратное ремоделирование на фоне применения СРТ.

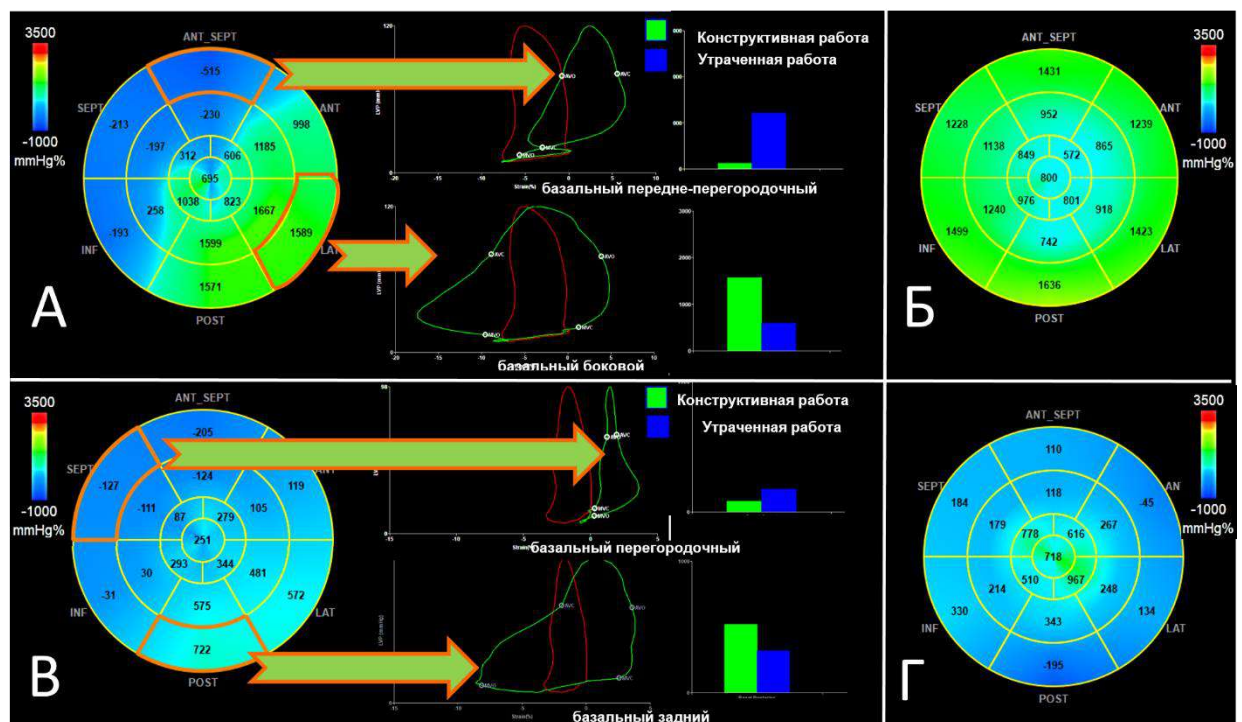


Рисунок 57. Примеры диаграмм «бычий глаз», иллюстрирующих работу миокарда исходно (А, В), через 6 мес после имплантации СРТ (Б, Г).

А, Б – пример пациента неишемической ХСН, с диагностированным обратным ремоделированием на фоне СРТ; в, В – пример пациента неишемической ХСН с клиническим ухудшением на фоне СРТ: классическое расположение сегментов с преобладающей утраченной работой в области МЖП (отмечены синим) и сегментов с преобладающей конструктивной

работой в контрлатеральных сегментах заднебоковой стенки (отмечено зеленым). Зеленая кривая иллюстрирует петлю «давление–деформация» отдельно взятого передне-перегородочного базального (преобладание утраченной работы продемонстрировано синим столбиком) и бокового базального сегментов (преобладание конструктивной работы продемонстрировано зеленым столбиком). Красная петля «давление–деформация» иллюстрирует суммарную работу, выполняемую всем миокардом; Б – нормализация показателей работы миокарда с равномерным распределением конструктивной работы по всему миокарду; В – аналогичное примеру «а» распределение сегментов с максимальной и минимальной (утраченной) работой, однако низкие значения конструктивной работы в заднебоковых сегментах; Г – отсутствие значимой положительной динамики работы миокарда на фоне СРТ. Опубликовано в [191].

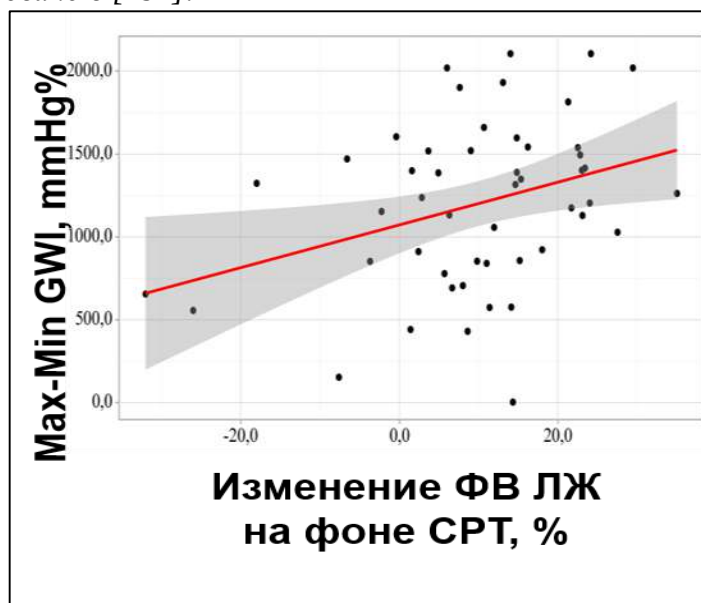


Рисунок 58. График регрессионной функции, характеризующий зависимость индекса работы между сегментами с максимальной и минимальной работой (Max-Min WI) от изменения ФВ ЛЖ на фоне 6 месяцев СРТ. Опубликовано в [199].

Применение СРТ привело к статистически значимой положительной динамике показателей GLS, GWI, GCW, GWW и GWE у пациентов с диагностированным полным обратным ремоделированием миокарда. Пример нормализации посегментарной работы миокарда у пациента этой группы приведен на рис. 57 А, Б. Положительная динамика отдельных показателей работы миокарда отмечалась и в группе клинической стабилизации. Через 6 месяцев СРТ у пациентов с этим вариантом «ответа» на СРТ отмечалось значительное уменьшение утраченной работы (рис. 59, Г) и за счет этого повышение GWE и GWI (рис. 60 Б, Д). При этом, существенного повышения конструктивной работы миокарда у этих пациентов не отмечалось (рис. 59 Б).

Пациенты с ухудшением состояния за 6 месяцев наблюдения отличались минимальным уменьшением GWW на фоне СРТ по сравнению с группами, характеризующимися иными вариантами клинико-инструментального «ответа» динамики (рис. 59 Г). Можно заключить, что отсутствие значимой динамики GWW на фоне СРТ может соответствовать отсутствию эффекта от этой методики лечения [191].

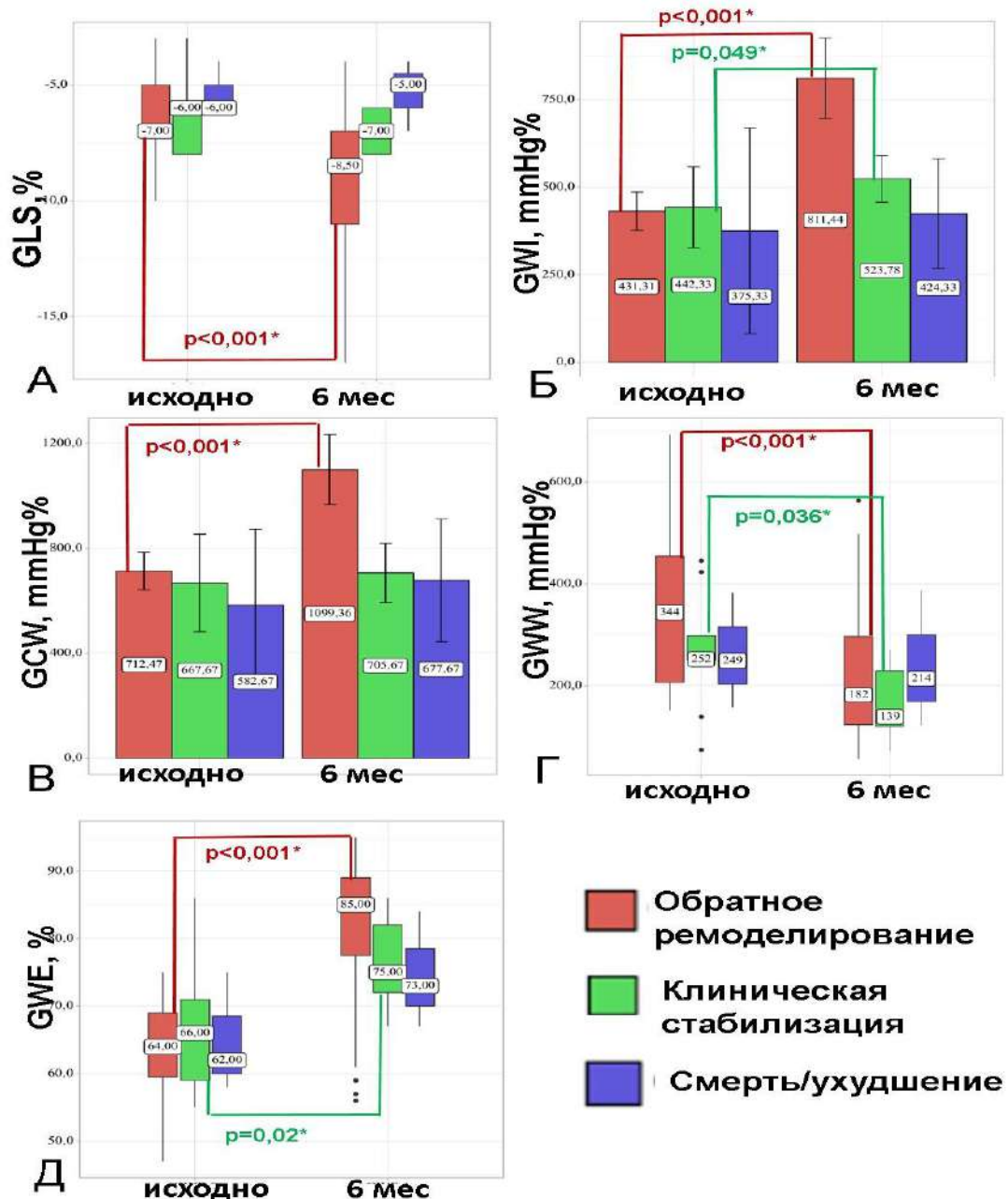


Рисунок 59. Динамика GLS (А), GWI (Б), GCW (В), GWW (Г) и GWE (Д) на фоне 6 месяцев СРТ в подгруппах больных с различными вариантами динамики клинико-инструментальных показателей.

Примечание: GCW – конструктивная работа миокарда (global constructive work); GWW – утраченная работа миокарда (global wasted work); GWI – индекс глобальной работы миокарда (global work index); GWE – эффективность глобальной работы (global work efficiency). Опубликовано в [191].

Имплантация электрода для стимуляции ЛЖ была успешно выполнена в ветвь коронарного синуса, соответствующую сегментами максимальной работы в 40 (66,7%) случаев. Несмотря на то, что совпадение зоны максимальной работы миокарда и позиции ЛЖЭ не оказывало влияния на вариант «ответа» на СРТ ($p=0,335$), совпадение этих двух точек оказалось определяющим для величины послеоперационной GWW. Успешная имплантация ЛЖЭ в заднюю/боковую/заднебоковую ветви коронарного синуса позволяла достичь существенно более низкого значения GWW (145 [122 ;219] mmHg%), чем имплантация в переднебоковую или переднюю вены (250 [132; 363] mmHg% и 417 [356; 458] mmHg, критерий *Краскела–Уоллиса*=0,022). Таким образом, локализация ЛЖЭ является существенным фактором, предопределяющим значение утраченной работы на фоне БВ-стимуляции, и, следовательно, связанным с эффективностью применения СРТ.

3.6.6. Летальный исход пациентов с проводимой сердечной ресинхронизирующей терапией, и факторы значимые для его развития.

На следующем этапе исследования все пациенты, которым проводилась СРТ были включены в длительное проспективное наблюдение. Средний срок наблюдения составил 32 [18-84] (диапазон значений 12-180) месяца. За время наблюдения умерли 20 пациентов, что составило 19,0% от общей выборки пациентов. С целью определения факторов, значимых для наступления смерти у этой категории больных были проанализированы все исходные исследуемые клиничко-инструментальные характеристики пациентов. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 23.

Таблица 23. Исходные клинико-инструментальная характеристика выживших и умерших пациентов с проводимой СРТ.

Показатели			Исход		p
			Выживший n=85	Умерший n=20	
Возраст (лет), M (SD)			60,7 (9,1)	59,7(11,8)	0,692
Пол, мужчины, n (%)			51 (60%)	12 (60%)	1,0
Ишемическая этиология ХСН, n (%)			22 (25,9)	5 (25)	1,0
Перенесенный ОИМ в анамнезе, n (%)			15 (17,6)	2 (10)	0,516
ФК ХСН (NYHA), Me [IQR]			3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,341
ФВ ЛЖ (%), M (SD)			26,4 (5,3)	26,5 (5,5)	0,926
Длительность комплекса QRS, (мс), M (SD)			174 (18)	176 (20)	0,576
КДО ЛЖ (мл), Me [IQR]			250 [201;314]	268 [230; 329]	0,157
КСО ЛЖ (мл), Me [IQR]			180 [141;251]	181 [158; 250]	0,285
RS/rS/rSr' тип БВ комплекса QRS, n (%)			42 (51,2)	10 (50)	1,0
Бок/задн/задн-бок положение ЛЖ электрода, n (%)			55 (67)	14 (70)	0,85
Данные МРТ ⁴	Наличие ОК, n (%)		33 (40,7)	13 (65)	0,063
	Наличие «стрии» в МЖП, n (%)		12 (14,8)	7 (35)	0,098
	ОК в боковой стенке ЛЖ	наличие, n (%)	8 (9,9)	8 (40)	0,002*
		отсутствие, n (%)	73 (90,1)	12 (60)	
	% серой зоны, Me [IQR]		6,2 [1,5; 11,6]	7,5 [3,0; 18]	0,329
	% плотного рубца, Me [IQR]		1,9 [0; 6,6]	2,3 [1,3; 14,7]	0,287
	% фиброза, Me [IQR]		11,3 [2,1; 19]	11,1 [4,8; 39,2]	0,295
	ИДК, Me [IQR]		0,58[0,53;0,65]	0,61 [0,51; 0,77]	0,745
Показатели НИАК ⁵	Положительные критерии БЛНПГ, n (%)		26(57,7)	6 (40)	0,119
	ВА ПЖ эндо (мс), M (SD)		87 (20)	80 (23)	0,252
	ВА ПЖ эпи (мс), M (SD)		89 (22)	85 (22)	0,509
	ВА ЛЖ эндо (мс), M (SD)		93 (18)	95 (19)	0,733
	ВА ЛЖ эпи (мс), M (SD)		109 (23)	115 (20)	0,451
	РВА эндо (мс), Me [IQR]		54 [50; 58]	35 [20; 59]	0,068
	РВА эндо	> 50 мс, n (%)	41 (91,1)	5 (33,3)	< 0,001*
		< 50 мс, n (%)	4 (8,9)	10 (66,7)	
	Локализация тПА и ЛЖЭ	совпадение, n (%)	38 (84,4)	7 (46,7)	0,014*
		несовпадение, n (%)	7 (15,6)	8 (53,3)	
Параметры работы миокарда ⁶	GLS, Me [IQR]		-6,0 [-7,0; -5,0]	-7,0 [-8,0; -5,5]	0,370
	GWI (mmHg%), Me [IQR]		398 [296; 560]	394 [328; 564]	0,913
	GCW (mmHg%), M (SD)		725 (253)	670 (211)	0,452
	GWW (mmHg%), M (SD)		348 (129)	286 (163)	0,142
	GWE (%), M (SD)		62,9 (8,4)	66,8 (9,2)	0,134

⁴ Данные МРТ были проанализированы у всех 20 умерших пациентов и 81 выжившего пациента

⁵ Данные НИАК были проанализированы у 60 пациентов группы СРТ, из них 45 оказались в группе выживших, 15 в группе умерших

⁶ Показатели работы миокарда проанализированы у 60 пациентов группы СРТ, из них 45 оказались в группе выживших, 15 в группе умерших

Примечание: БВ – бивентрикулярный; БЛНПП – блокада левой ножки пучка Гиса; ВА – время активации; ИДК – индекс диффузного контрастирования; ФК ХСН (NYHA) – функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации New York Heart Association; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; МРТ – магнитно-резонансная томография; НИАК – неинвазивное активационное эпи-эндокардиальное картирование; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОК – отсроченное контрастирование; ПЖ – правый желудочек; тПА – точка поздней активации; РВА – разница времени активации; ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ; GLS – глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ (global longitudinal strain); GCW – конструктивная работа миокарда (global constructive work); GWW – утраченная работа миокарда (global wasted work); GWI – индекс глобальной работы миокарда (global work index); GWE – эффективность глобальной работы (global work efficiency).

Таблица 24. Влияние выявленных факторов риска на вероятность летального исхода больных, которым проводится СРТ.

Фактор риска	Нецензурируемое значение		Цензурируемое значение	
	ОР; 95% ДИ	р	ОР; 95% ДИ	р
Наличие ОК в боковой стенке ЛЖ	12,246; 2,368 – 63,336	0,003*	7,573; 1,380 – 41,561	0,020*
Несовпадение локализации тПА и электрода для стимуляции ЛЖ	3,682; 1,225 – 11,111	0,020*	3,682; 1,225 – 11,111	0,020*
РВА < 50 мс	9,259; 2,179 – 38,461	0,003*	5,649; 1,239 – 25,641	0,025*

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ЛЖ – левый желудочек; ОК – отсроченное контрастирование; ОР – отношение рисков; тПА – точка поздней активации; РВА – разница времени активации; * - влияние фактора статистически значимо ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 23, различия были обнаружены лишь по трем признакам: 1) наличие/отсутствие ОК в боковой стенке ЛЖ на МРТ-изображениях; 2) РВА, рассчитанное на эндокардиальных картах НИАК и превышающее 50 мс или менее 50 мс; а также 3) совпадение/несовпадение локализации тПА и электрода для стимуляции ЛЖ. Прогностическая сила этих показателей была дополнительно оценена при анализе выживаемости пациентов, проведенному по методу регрессии Кокса. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 24, кривые выживаемости на рис 60.

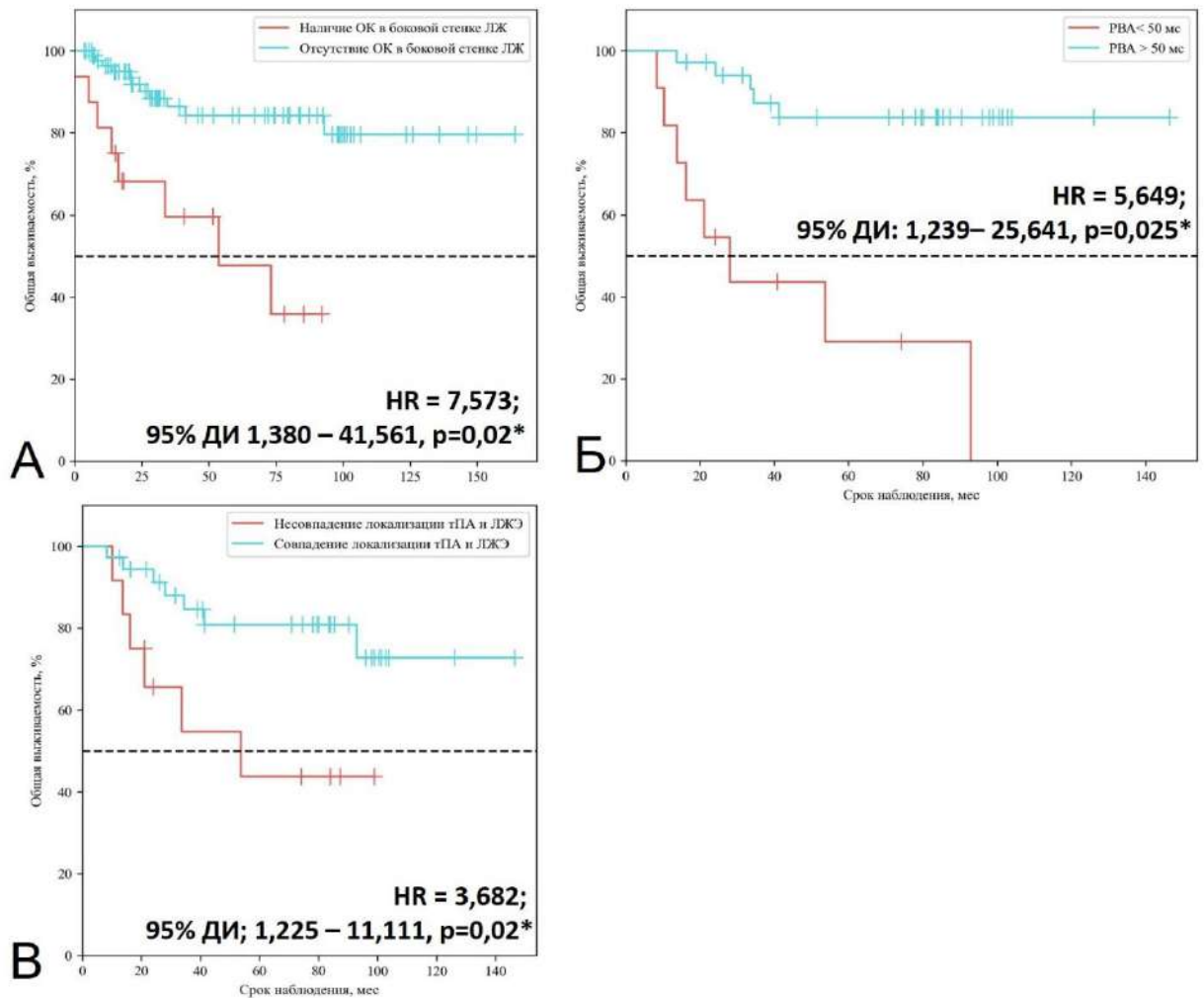


Рисунок 60. Кривые выживаемости, построенные по методу регрессии Кокса, иллюстрирующие влияние наличие ОК в боковой стенке ЛЖ (А), РВА менее 50 мс (Б) и совпадения локализации тПА и электрода для стимуляции ЛЖ на риск смерти пациентов группы СРТ.

*ДИ – доверительный интервал; ЛЖ – левый желудочек; ОК – отсроченное контрастирование; ОР – отношение рисков; тПА – точка поздней активации; РВА – разница времени активации; * - влияние фактора статистически значимо ($p < 0,05$).*

Как следует из приведенной таблицы 24 и рис. 60, при РВА > 50 мс риск летального исхода уменьшался в 5,649 при совпадении локализации тПА и электрода для стимуляции ЛЖ - 3,682 раза, а при отсутствии признаков ОК в боковой стенке ЛЖ по данным МРТ сердца - в 7,573 раза.

3.7. Результаты проспективного наблюдения за пациентами с идиопатической блокадой левой ножки пучка Гиса.

После исходно проведенного обследования пациенты группы И-БЛНПГ были включены в проспективное наблюдение. Длительность наблюдения составила $8,5 \pm 1,3$ лет. Итоговое обследование после завершения наблюдения удалось провести у 15 из 18 пациентов (83%). Во всех случаях на ЭКГ сохранялась БЛНПГ без существенной динамики в ширине комплекса QRS, которая составила 147 ± 11 мс. У двоих (13,3%) пациенток за прошедшее время были диагностированы признаки артериальной гипертензии, что потребовало назначения терапия иАПФ и БРА в комбинации с диуретиком. В одном случае у пациентки была диагностирована пароксизмальная форма ФП, и была назначена терапия антикоагулянтами. При сопоставлении исходных и итоговых показателей ЭХОКГ, было зафиксировано достоверное увеличение КДР ЛЖ (рис. 61 А) и КСР ЛЖ (рис. 61, Б).

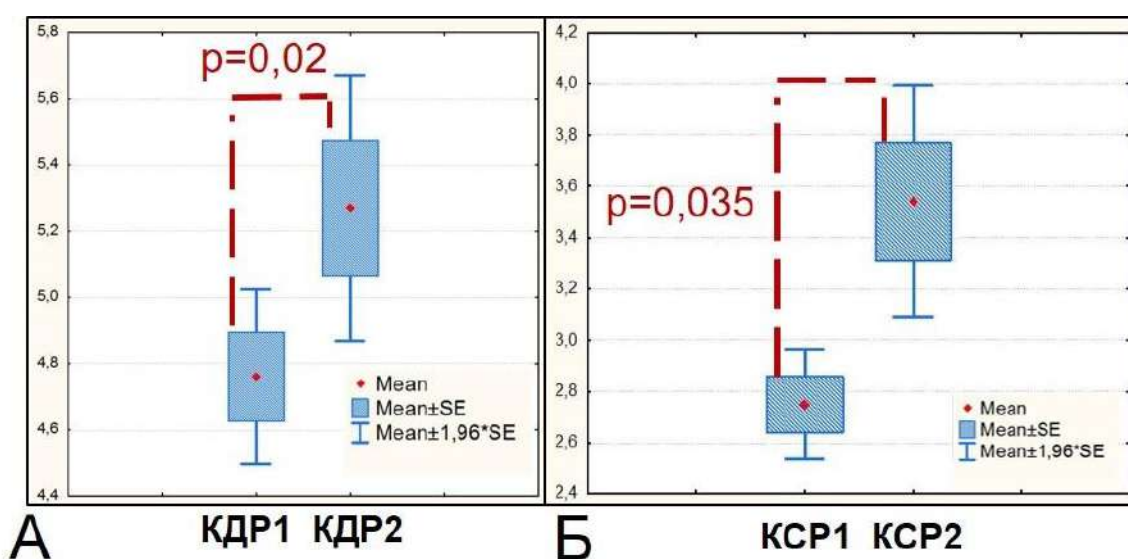


Рисунок 61. Динамика показателей КДР ЛЖ (А) и КСР ЛЖ (Б).

КДР1 и КСР1 соответствует исходным значениям исследуемых показателей; КДР2 и КСР2. Примечание: КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер.

Снижение ФВ ниже уровня 50% было зарегистрировано у лишь троих (20%) пациентов. На рис. 62 представлен пример динамического наблюдения за

постепенным развитием сердечной дисфункции со снижением ФВ ЛЖ, и расширением полости ЛЖ, не смотря на проводимую терапию иАПФ, бета-блокаторами и спиронолактоном.

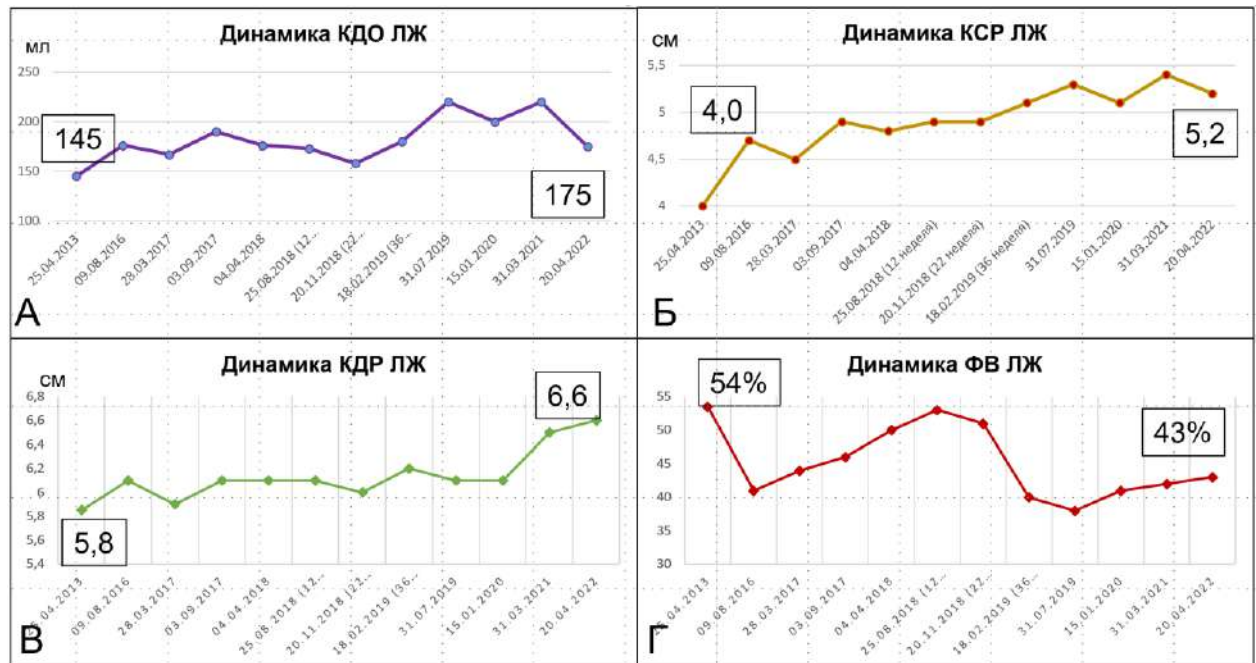


Рисунок 62. Пример динамики ЭХОКГ показателей – КДО ЛЖ (А), КСР ЛЖ (Б), КДР ЛЖ (В), ФВ ЛЖ (Г) пациентки С. группы И-БЛНПГ с длительно существующей БЛНПГ (9 лет наблюдения).

Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Эти наблюдения свидетельствуют о том, что при длительном наблюдении у части (20%) пациентов с идиопатической БЛНПГ может наблюдаться постепенное развитие сердечной дисфункции. При этом в отсутствии органического поражения миокарда электромеханическая диссинхрония, связанная исключительно с БЛНПГ в большей части случаев длительное время хорошо переноситься пациентами.

3.8. Сердечная дисфункция у пациентов с постоянной электростимуляцией правого желудочка и факторы, на нее влияющие.

3.8.1. Локализация электрода для стимуляции правого желудочка.

У всех пациентов этой группы (n=60) была определена локализация электрода ПЖ исходя из данных рентгенографии органов грудной клетки. Выделялось три уровня локализации согласно [205] (рис. 64):

- 1) «высокая» - верхнесептальная локализация и локализация в выносящем тракте правого желудочка (ВТПЖ);
- 2) «средняя» - среднесептальная;
- 3) «низкая» - нижнесептальная или апикальная позиция (рис. 64).

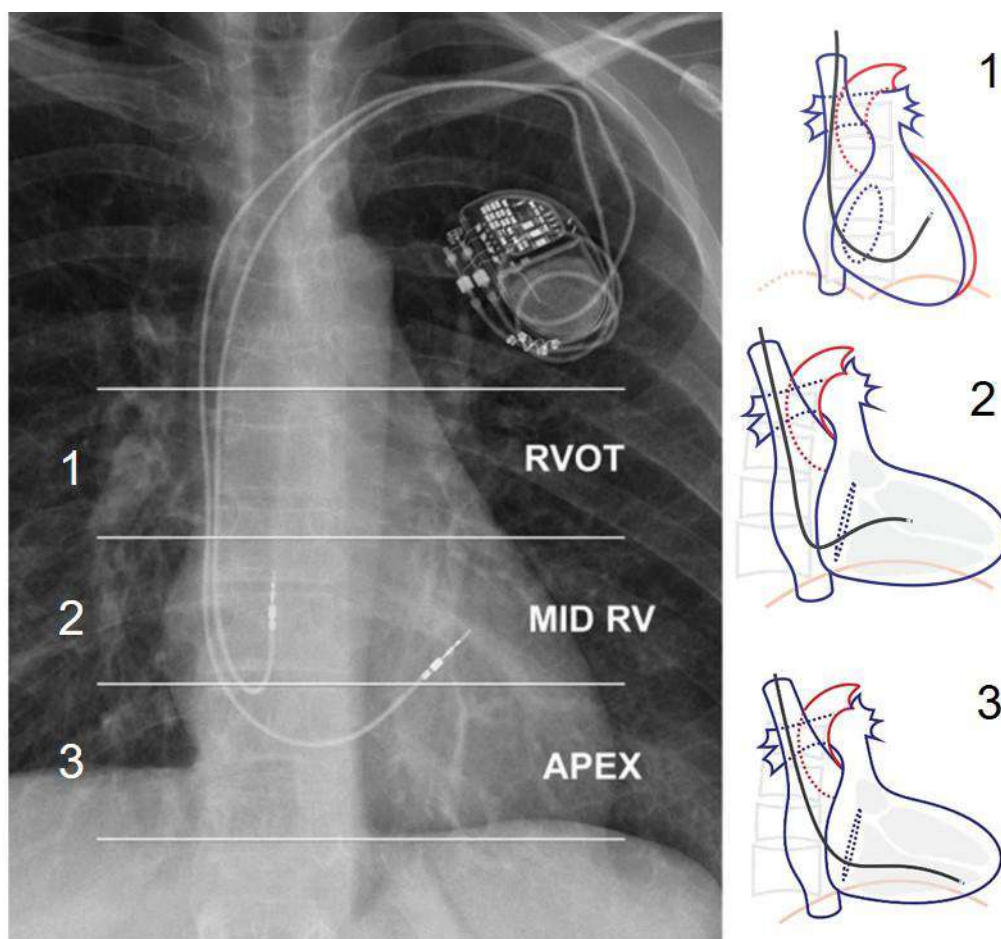


Рисунок 63. Схема определения уровня локализации электрода: 1 – «высокая» позиция электрода в ВТПЖ, 2 – «средняя» средне-септальная позиция, 3 – «низкая» - нижнесептальная позиция.

Согласно схеме на рис. 63 в структуре обследованных пациентов позиция электрода для стимуляции ПЖ была определена как «верхняя» - у 23 (38,3%) больных, «средняя» - у 14 (23,3%) больных и «нижняя» - у 23 (38,3%) больных. Пациенты с различной локализацией электродов были сопоставимы по полу, возрасту, исходным эхокардиографическим показателям (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ), длительности периода постоянной электростимуляции ПЖ ЭСПЖ, продолжительности стимулированного комплекса QRS и сопутствующей патологии (табл. 25).

Таблица 25. Основные клинико-инструментальные показатели у пациентов с различной локализацией электрода для постоянной стимуляции ПЖ (n=60).

Показатели		Локализация электрода			p
		«верхняя» n=23	«средняя» n=14	«нижняя» n=23	
Возраст (лет), М (SD)		64 (13)	70 (10)	60 (19)	0,119
ИМТ (кг/м ²), М (SD)		29 (4)	27 (3)	30 (5)	0,380
Пол, n (%)	Женский	11 (47,8%)	9 (64,3%)	13 (56,5%)	0,501
	Мужской	12 (52,2%)	5 (35,7%)	10 (43,5%)	
Гипертоническая болезнь, степень АГ, Ме [IQR]		2 [0; 3]	2 [2; 3]	2 [0; 3]	0,468
СКФ (СКФ-ЕП), М (SD)		78,1 (18,6)	74,5 (14,2)	80 (25)	0,814
Наличие ФП в анамнезе, n (%)	нет	16 (69,6%)	13(92,8%)	15 (65,2%)	0,309
	есть	7 (30,4%)	1 (7,2%)	8 (36,4%)	
Наличие ИБС в анамнезе, n (%)	нет	21 (91,3%)	9 (90,0%)	21 (95,5%)	0,810
	есть	2 (8,7%)	1 (10,0%)	1 (4,5%)	
Наличие сахарного диабета в анамнезе, n (%)	нет	20 (87,0%)	13(92,8%)	21 (91,3%)	0,909
	есть	3 (13,0%)	1 (7,2%)	2 (8,7%)	
ФК ХСН после имплантации, n (%)	I	20 (87 %)	14 (100%)	16 (68,2%)	0,216
	II	1 (4,3%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
	III	2 (8,7%)	0 (0,0%)	2 (9,1%)	
	IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (18,2%)	
%ЭСПЖ (%), Ме [IQR]		100 [98; 100]	100 [100; 100]	100 [99; 100]	0,112
Длительность стимулированного комплекса QRS (мс), М (SD)		155 (33)	166 (22)	158 (24)	0,567
Давность ЭСПЖ (дней), Ме [IQR]		2309 [1021; 3584]	3306 [1761; 3733]	3602 [499; 6193]	0,427
ФВ ЛЖ (%), Ме [IQR]		60 [60; 60]	60 [60; 60]	60 [60,; 60,]	0,971
КДР ЛЖ (см), Ме [IQR]		5,1 [4,8; 5,4]	5,2 [4,9; 5,5]	5,1 [4,7; 5,4]	0,668
КСР ЛЖ (см), Ме [IQR]		3,2 [3,1; 3,7]	3,2 [3,1; 3,7]	3,3 [2,9; 3,6]	0,570

Примечания: АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; ФП – фибрилляция предсердий; ЭСПЖ – электростимуляция правого желудочка.

3.8.2. Показатели работы и электрической диссинхронии у пациентов с постоянной электростимуляцией ПЖ.

Как было представлено в разделах 1.4 и 1.5, пациенты с постоянной ЭСПЖ характеризуются широкой вариабельностью значений как показателей электрической диссинхронии по данным НИАК, так и показателей работы миокарда и у пациентов группы ЭСПЖ. В связи с этим возникла необходимость проверки предположения о влиянии локализации электрода для электростимуляции ПЖ на формирование данных показателей. Проведенный сравнительный анализ подтвердил это предположение. Пациенты с «низкой» локализацией электрода имеют статистически меньшие значения GWI и GCW, чем больные с «высоким» расположением электрода (1042 ± 309 против 1430 ± 514 mmHg%, $p = 0,049$ и $1457 [1256; 1766]$ против $2089 [1831; 2186]$ mmHg%, $p=0,04$ рис. 64 А,Б). Кроме того, пациенты с «низкой» локализацией электрода продемонстрировали наименьшие показатели максимальной конструктивной работы (Max) и максимальной утраченной работы (Min). Таким образом, можно сделать вывод, что наименее эффективное сердечное сокращение наблюдалось у больных из групп «нижней» локализации электрода. Больные с электродами более «высокого» расположения (верхне-септальное, ВТПЖ) демонстрируют более благоприятные показатели механики сердечного сокращения. Необходимо отметить, что несмотря на существенные различия в показателях работы миокарда у пациентов с различной локализацией электрода для ЭСПЖ, показатели электрической активации миокарда продемонстрировались минимальные отличия. Единственным статистически значимым отличием, характеризующим пациентов с «низким» расположением электрода для ЭСПЖ, оказалось минимальное значение

РВА, измеренной на эндокардиальной поверхности (рис. 64В), что полностью соответствует характерной для этих пациентов активации от верхушки сердца к основанию. Это еще одно свидетельство того, что последовательность активации миокарда у пациентов с «низкой» локализацией электрода для ЭСПЖ принципиально отличается от последовательности активации при БЛНПГ и еще раз подчеркивает разницу механизмов диссинхронии в этих двух клинических ситуациях, сходных по ЭКГ-проявлениям.

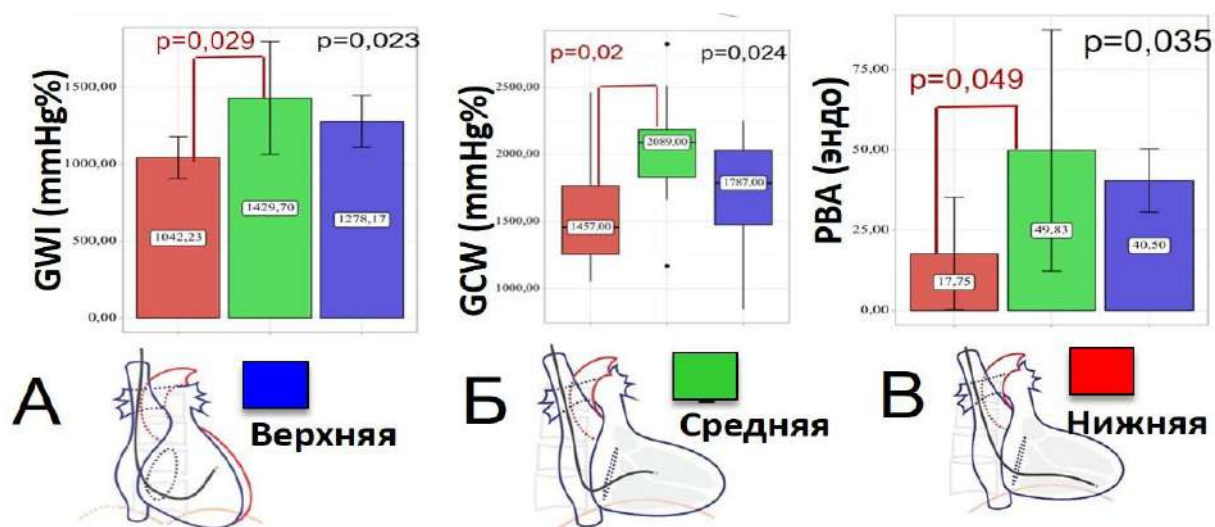


Рисунок 64. Значения GWI (А), GCW (Б) и РВА ПЖ и ЛЖ (В) при различной локализации электрода для стимуляции ПЖ. Пациенты с «нижней» локализацией электрода для ЭСПЖ демонстрируют наиболее низкие показатели работы миокарда и меньшие значения РВА ПЖ и ЛЖ.

3.8.3. Проявления сердечной дисфункции у пациентов с постоянной длительной стимуляцией правого желудочка.

Как уже было указано выше, на момент включения в исследование продолжительность периода ЭСПЖ составила 95,5 [33,5; 126,7] месяцев. По данным ЭхоКГ проведенного на фоне длительной ЭСПЖ у 10 (18,2%) пациентов было зарегистрировано снижение ФВ ЛЖ ниже 50% от первоначально нормальных значений. У 5 из этих пациентов (50%) из них были зарегистрированы признаки ХСН II-III ФК (рис. 65А). Эти же пациенты, помимо снижения ФВ ЛЖ, характеризовались большими размерами ЛЖ, статистически значимо большей

длительностью стимулированного комплекса QRS, а также наличием ИБС в анамнезе. Проведенный ROC- анализ продемонстрировал, что длительность комплекса QRS больше или равная 180 мс может считаться ассоциированной со снижением ФВ ЛЖ на фоне длительной ЭСПЖ (AUC = 0,772, чувствительность- 70%, специфичность - 80%). Необходимо отметить, что длительность комплекса QRS не зависела от локализации электрода для стимуляции ПЖ ($p=0,373$). Вполне вероятно, что на длительность комплекса QRS при ЭСПЖ могут дополнительно влиять иные причины, такие, как исходное состояние миокарда ЛЖ, дистальные нарушения проводимости сердца.

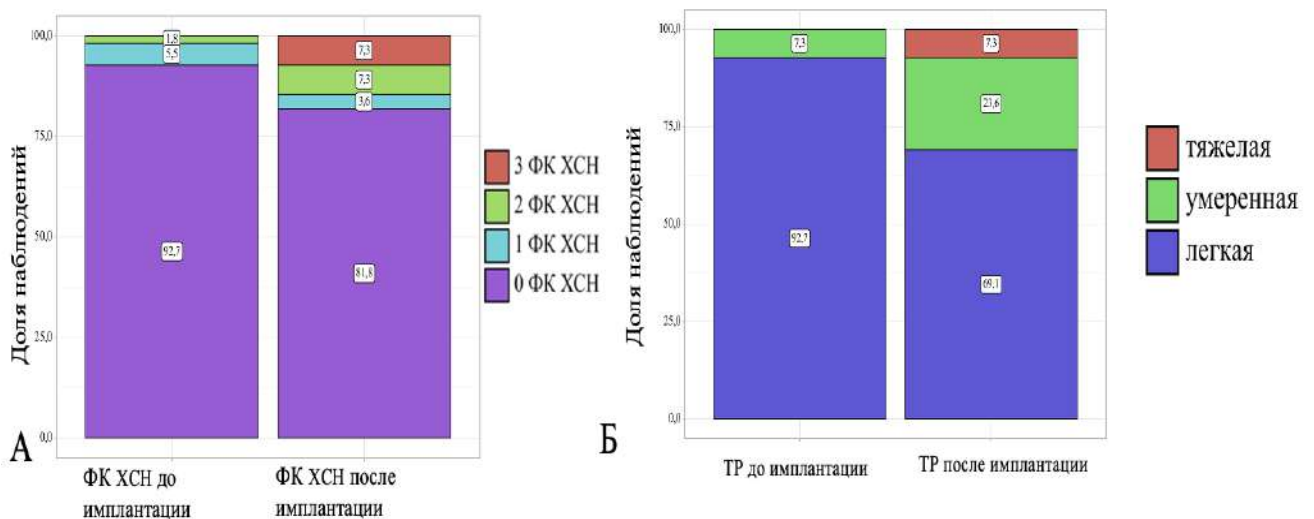


Рисунок 65. А. Динамика функционального класса хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) на фоне ЭСПЖ. Б. Доли пациентов с разной степенью трикуспидальной регургитации (ТР).

Еще одним проявлением сердечной дисфункции у пациентов группы ЭСПЖ оказалась динамика степени трикуспидальной регургитации (ТР). По данным ретроспективного анализа наблюдалось статистически значимое усугубление степени ТР на фоне ЭСПЖ ($p<0,001$). Согласно полученным данным, количество больных с умеренной ТР возросло на 16,3%, у 7,3% пациентов степень ТР была определена как тяжелая (рис. 65 Б). В общей сложности увеличение степени ТР было обнаружено у 16 (29,9%) больных. При сравнении этих пациентов с пациентами с отсутствием нарастания степени клапанной недостаточности, каких-

либо отличительных особенностей обнаружено не было. Отдельно было проанализировано потенциальное влияние локализации электрода для стимуляции ПЖ на динамику степени ТР. Однако, «низкая» локализация электрода для стимуляции ПЖ не была ассоциирована как с негативной динамикой ТР, так и ФВ ЛЖ.

Учитывая, что электрод, установленный в ПЖ, механически взаимодействует со створками трикуспидального клапана и потенциально может нарушить его работу, во всех случаях значимого усугубления ТР было выполнено ЧПЭхоКГ. По его результатам не было выявлено ни одного случая перфорации створок клапана электродом или их фиксации в результате сдавления электродом.

Можно заключить, что сердечная дисфункция у пациентов с ЭСПЖ имеет отличный от БЛНПГ-индуцированной сердечной дисфункции клинико-инструментальный «портрет». В ее основе лежат механизмы электромеханической диссинхронии, отличны от характерных для «классической» или «типичной» БЛНПГ. Вследствие этого ее проявления в меньшей степени затрагивают левые отделы сердца. Однако неизменным остается факт ее развития у пациентов с наличием серьезными органическими заболеваниями сердца, такими, как ИБС. В условиях сохранного структурного состояния, электромеханическая диссинхрония, как вследствие БЛНПГ, так и вследствие ЭСПЖ может длительно компенсироваться миокардом и не вызывать сердечной дисфункции.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), осложняющая течение различных форм сердечной патологии остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Она характеризуется широкой распространенностью, неблагоприятным прогнозом и значительными экономическими затратами на лечение. Нарушения ВЖ проводимости, в частности БЛНПГ, часто сопровождают ХСН и являются дополнительными независимыми факторами отрицательного влияния на прогноз здоровья и жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией. У пациентов с БЛНПГ в 10 раз выше риск внезапной сердечной смерти и в 3 с лишним раза выше риск смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности [192].

БЛНПГ, возникнув на фоне имеющихся проявлений ХСН, оказывает дополнительное негативное влияние на прогноз, а предшествуя проявлениям ХСН может играть как этиологическую, так и патогенетическую роль дисфункции ЛЖв развитии НеИКМП [191]. Взаимосвязь БЛНПГ и сердечной дисфункции крайне сложна. Ее признаки можно обнаружить у 31% пациентов с НеИКМП. В то же время среди пациентов с установленным диагнозом БЛНПГ признаки НеИКМП диагностируется только у 21% пациентов [159, 194]. Введение в широкую клиническую практику лечения ХСН метода СРТ продемонстрировало наличие возможностей для полного или частичного восстановления функции ЛЖ у пациентов с НеИКМП и БЛНПГ, что предопределило необходимость тщательного изучения лежащей в основе этих двух состояний причинно-следственной связи.

Несмотря на высокий интерес в современной литературе к феномену БЛНПГ, ее первичная причина ее возникновения остается неясной. Долгое время роль этиологического фактора развития БЛНПГ отводилась фиброзу, который может вовлекать как рабочий миокард, способствуя дистальному замедлению ВЖ проводимости, так и волокна проводящей системы сердца, вызывая блокаду проведения на проксимальном. Высокая распространенность рубцовых изменений миокарда в популяции пациентов с показаниями к СРТ (52% пациентов этой категории, включенных в настоящую работу, демонстрировали на МРТ признаки

ОК) привлекает к этой версии. Для проверки этой гипотезы были специально отобраны пациенты с неишемической этиологией сердечной дисфункцией (ДКМП-БЛНПГ), чьи данные ЭМБ и МРТ с ДКМП-БЛНПГ были сопоставлены с данными пациентов ДКМП без БЛНПГ. Кроме того, были проанализированы данные МРТ 18 пациентов И-БЛНПГ и сопоставлены с данными контрольной группы ЗД. Качественный анализ очагов ОК у пациентов исследуемых групп продемонстрировал, что ни их наличие, ни их локализация не связаны с БЛНПГ. Более того, был проведен прицельный анализ возможного значения интрамурального фиброза МЖП по типу «стрии», наиболее типичного для ДКМП типа ОК, в развитии БЛНПГ. Подобный тип накопления контрастного препарата был весьма распространен в группе пациентов с показаниями к СРТ, встречаясь в 23 (22,7%) случаях. Проведенное исследование обнаружило сопоставимую частоту выявления этого МР-феномена в подгруппах ДКМП с и без БЛНПГ. На основании этих результатов был сделан вывод, о том, что фиброзное поражение МЖП не является необходимым условием для формирования БЛНПГ. Этот факт согласуется с результатами Becker M. и соавт. [195], которые, проанализировав данные МРТ у 165 пациентов с ДКМП, пришли к выводу о том, что у пациентов с ДКМП удлинение комплексов QRS и интрамуральный фиброз МЖП часто сосуществуют, но не коррелируют друг с другом. Необходимо отметить, что среди наших пациентов фиброзное поражение МЖП по типу «стрии» было выявлено у 23% пациентов группы СРТ с ишемической этиологией ХСН. Интрамуральное накопление контрастного препарата по типу «стрии» в МЖП – не редкость для пациентов ИКМП. Результаты аналогичных исследований свидетельствуют о сопоставимой доле пациентов ИБС (19%) с подобным типом МР-изменений [196].

Наличие интрамуральных рубцовых изменений в МЖП, в том числе, у больных ИКМП заставляет задуматься о патогенетических механизмах их формирования. Так, остается неясным, является ли интрамуральный фиброз МЖП общим патофизиологическим исходом различных заболеваний миокарда или отражает смешанную патологию, при которой неишемическое повреждение

сосуществует с ишемическим. Можно лишь достоверно утверждать, что этот тип фиброза не связан с наличием и объемом перенесенного ишемического повреждения, что исключает его роль как маркера тяжести коронарной патологии [196]. Вместе с тем, обнаруженная ассоциация с КДО ЛЖ и индексом сферичности ЛЖ подтверждает гипотезу о связи данного феномена с процессами неблагоприятного ремоделирования [197] и делает объяснимой отсутствие «стрии» у пациентов без структурного ремоделирования сердца группы И-БЛНПГ. На связь этого МР-феномена с патологическим ремоделированием в условиях сердечно-сосудистых заболеваний также могут указывать результаты недавней работы Liu X и соавт. (2024) [198]. Они, на первый взгляд, противоречат результатам, полученным в ходе настоящего исследования. Авторы продемонстрировали высокую распространенность интрамурального фиброза в МЖП у пациентов с БЛНПГ и сохранной ФВ ЛЖ. Разница полученных результатах могут быть объяснены различиями в изучаемых группах. Настоящее исследование проводилось у пациентов И-БЛНПГ с исключенной сердечно-сосудистой патологией во всех случаях, тогда как Liu X. и соавт. [198] обследовали госпитализированных пациентов, большинство из которых имели сердечно-сосудистые заболевания, которые в свою очередь могли быть причиной ремоделирования сердца и повлиять на результаты МРТ. Совокупность этих данных еще раз подчеркивает значимость фиброзных изменений, как компонента патологического ремоделирования миокарда.

Рубцовые изменения при НеИКМП имеют преимущественно нетрансмуральный характер и менее плотную структуру ткани, характеризующуюся меньшей ИС на изображениях с ОК [199], что может служить причиной недооценки значимости фиброза для формирования БЛНПГ. Как правило, неишемические фиброзные изменения существенно отличаются от типичных постинфарктных рубцов, что значительно ограничивает возможности их точной визуализации и детекции. Для преодоления существующих ограничений метода МРТ для больных НеИКМП и повышения его чувствительности при выполнении данной работы, порог для детекции фиброзных изменений миокарда

был понижен. Основываясь на плотности фиброза на МР-изображениях с ОК были вычислены объемные доли плотного рубца и серой зоны [200]. Кроме того, для оценки интерстициальных фиброзных изменений миокарда при БЛНПГ впервые был выполнен количественный анализ объемной доли коллагена в образцах ЭМБ пациентов обеих групп ДКМП. «Вопреки нашим ожиданиям, значительное увеличение объема плотной рубцовой ткани, оказалось характерным явлением для пациентов с ДКМП без БЛНПГ, что, вероятно, отражает исход активного воспалительного процесса в миокарде этих пациентов. В пользу этого предположения свидетельствует диагностированная по данным ЭМБ большая степень выраженности воспалительного процесса в миокарде, проявляющаяся очаговыми клеточными инфильтратами с высоким содержанием в них CD3+ Т-клеток [178, 182, 188]. Кроме того, именно у пациентов с ДКМП без БЛНПГ чаще выявлялись положительные Лейк-Луизские МР-критерии воспаления [176]. Однако воспалительные процессы в миокарде оказались значимыми и для пациентов ДКМП с БЛНПГ. Несмотря на то, что по данным ЭМБ клеточная инфильтрация имела диффузный характер без классических очаговых клеточных скоплений, в 46,7% случаев больных этой группы ее выраженность соответствовала критериям активного миокардита [203]. Подобный тип клеточной инфильтрации может указывать на хронический характер воспалительного процесса в миокарде, который может приводить к формированию рубцовых изменений, прогрессирующему структурному ремоделированию миокарда, дилатации ЛЖ и сердечной дисфункции. К подобному же заключению пришел в своей работе Angelini A. и соавт. [202], продемонстрировав, что блокады ножек пучка Гиса встречаются чаще (31% случаев) среди пациентов с пограничным миокардитом (в соответствии с Далласскими гистологическими критериями), чем с активным миокардитом (8% случаев). Помимо меньшей степени выраженности воспалительной инфильтрации миокарда, эти пациенты отличались более высокими значениями КДО ЛЖ, меньшим отношением массы миокарда к объему ЛЖ, а также большей длительностью периода между началом заболевания и моментом выполнения ЭМБ [200]. Все эти факты могут указывать на хронический

воспалительный процесс в миокарде больных БЛНПГ, поддерживающий прогрессирующее патологическое ремоделирование. Необходимо отметить, что в рамках нашего исследования среди больных ДКМП с БЛНПГ признаки миокардита по данным МРТ выявлялись всего лишь в 12,2% случаев, что гораздо реже, чем по данным ЭМБ (46,7% случаев). Относительно небольшая потеря клеток сердца за счет апоптоза и некроза [84, 87, 176] при ограниченной распространенности патологического процесса рамками проводящей системы сердца, а также диффузный характер воспалительного процесса в миокарде, как свидетельствуют полученные нами результаты, являются, скорее всего, причинами ограниченных диагностических возможностей МРТ в таких случаях» [180].

Полученные нами результаты оценки объемной доли коллагена в эндомиокардиальных биоптатах свидетельствуют об отсутствии разницы в выраженности интерстициального фиброза между обеими подгруппами ДКМП. С учетом ограничения чувствительности ЭМБ и невозможности экстраполировать ее результаты на состояние всего миокарда, мы обратились к разработке показателя, способного отражать диффузный фиброз в полученных МР изображениях с ОК. Таким показателем оказался ИДК, который представляет собой среднюю интенсивность сигнала миокарда, нормализованную к ИС крови и отражает диффузный фиброз за пределами зоны ОК. Разработанный показатель оказался точным и удобным способом измерения и оценки интерстициального фиброза, что подтверждено его корреляцией с локальной объемной долей коллагена, измеренной в образцах ЭМБ ($r=0,66$, $p<0,001$). Ретроспективная оценка этого показателя у пациентов с И-БЛНПГ позволила выявить повышенное значение интерстициального фиброза у пациентов этой группы. Это наблюдение хорошо согласуется с предыдущими исследованиями, которые считали БЛНПГ первым проявлением скрытого диффузного процесса в миокарде, неумолимо ведущего к развитию ДКМП, и может служить дополнительным аргументом в пользу концепции кардиомиопатии, вызванной БЛНПГ [16-18, 23, 151].

«Примечательно, что именно в группе больных И-БЛНПГ нами был зарегистрирован наибольший процент пациентов со значительным превышением

референсных значений уровня профибротического цитокина ТРФ $\beta 1$. Поводом для оценки взаимосвязи повышенной концентрации ТРФ $\beta 1$ в периферической крови и выраженности фиброза миокарда стала его хорошо известная роль в регуляции фибротических процессов. ТРФ- $\beta 1$ является регулятором многих процессов миокардиального ремоделирования, включая клеточный рост, апоптоз, дифференцировку клеток и их миграцию, а также продукцию внеклеточного матрикса [203]. Его повышенный уровень определяет обусловленный воспалением фиброз [204]. Подавление активности ТРФ- $\beta 1$ блокирующими антителами предотвращает развитие поствоспалительного фиброза и формирование воспалительной кардиомиопатии [205]. Несмотря на значимость этого цитокина в регуляции фибротических процессов, сопоставление уровня в периферической крови с количественными проявлениями интерстициального фиброза у пациентов подгрупп ДКМП не обнаружило каких-либо корреляционных взаимосвязей. Можно предположить, что обнаруженное нами повышение ТРФ- $\beta 1$ у больных с идиопатической БЛНПГ может служить периферическим маркером диффузного интерстициального фиброза в миокарде этих больных.

Таким образом, результаты этого раздела работы полностью опровергли гипотезу об этиологической роли фиброза в формировании БЛНПГ. Ни очаговый фиброз, в том числе локализованный в МЖП, ни интерстициальный фиброз миокарда ЛЖ не были связаны с развитием БЛНПГ как у больных с уже имеющейся систолической дисфункцией ЛЖ, так и у больных с сохранной насосной функцией сердца. Возможной причиной фиброзного поражения миокарда у пациентов с НеИКМП, ассоциированной с БЛНПГ, является диффузный воспалительный процесс, который в свою очередь может способствовать прогрессированию систолической дисфункции, но не является причиной формирования БЛНПГ. Повышенное значение интерстициального фиброза и повышенная концентрация ТРФ- $\beta 1$ в сыворотке крови у пациентов с И-БЛНПГ может отражать латентный диффузный процесс в миокарде, ведущий к развитию систолической дисфункции, и свидетельствует в пользу возможности возникновения у ряда пациентов кардиомиопатии, вызванной БЛНПГ» [178].

Данные, полученные при электрофизиологическом картировании проводящей системы, свидетельствуют о том, что популяция пациентов с БЛНПГ и систолической дисфункцией не является однородной. По топографическому уровню блокады проведения в системе Гиса-Пуркинье этих пациентов можно разделить на две подгруппы: 1) пациенты с блокадой проксимального характера, обычно затрагивающей пучок Гиса или начальный сегмент левой ножки пучка Гиса, 2) пациенты с дистальной блокадой, при которой регистрируется нормальная активация системы Пуркинье, а задержка или блок проведения электрического импульса возникает в разветвлениях волокон Пуркинье в измененном миокарде. Кроме того, было предположено, что блокада проксимального характера предопределяет возможность нормализации комплекса QRS при проведении СРТ и обуславливает эффективность СРТ, а дистальная блокада в большей степени ассоциирована с структурным поражением рабочего миокарда, что предрасполагает к низкой эффективности бивентрикулярной стимуляции. Наиболее подходящим кандидатом на роль фактора, предрасполагающего к формированию дистальных нарушений проводимости, считался фиброз. Несмотря на то, что, как показывает нами проведенное исследование, фиброз не является прямым этиологическим фактором БЛНПГ, этот значимый компонент структурного ремоделирования сердца может иметь существенное влияние на процессы электрической активации миокарда. В связи с тем, что степень фиброза и его распределение могут потенциально служить причиной дистальных нарушений проводимости [70] его количественные и качественные характеристики были соотнесены нами с особенностями распространения электрической волны возбуждения по данным НИАК. Результаты проведенного исследования свидетельствует об отсутствии прямой связи между объемной долей фиброза в миокарде ЛЖ и длительностью комплекса QRS. Тем не менее, наличие ОК может влиять на локализацию основных электрофизиологических феноменов, характеризующих БЛНПГ – тПА и ЛБП. В рамках настоящей работы проведено детальное сопоставление изменений структуры миокарда и процессов распространения электрической волны возбуждения. Для выполнения этого

анализа с помощью искусственного интеллекта была специально разработана принципиально новая технология, позволяющая интегрировать данные трехмерного электроанатомического картирования и трехмерных моделей МРТ с ОК. Подобный мультимодальный подход ранее продемонстрировал перспективность в идентификации зон замедленного проведения у пациентов с желудочковой тахикардией [206] и позволил Sohns С. и соавт. оценить наличие взаимосвязи между роторной активностью и фиброзом при фибрилляции предсердий [190]. Интеграция 3D-моделей у 5 пациентов группы И-БЛНПГ и 15 пациентов группы СРТ, выполненная нами, позволила визуализировать пространственное распределение миокардиального фиброза относительно процессов электрической активации миокарда желудочков, а также рассчитать ключевые параметры: объем сегментарного фиброза, индекс фиброза миокарда, ВА на эпикарде и на эндокарде, различия в эндо-эпикардиальном времени распространения возбуждения. Ключевой находкой этого раздела исследования оказалась устойчивая асимметрия времен активации эпикардиальной и эндокардиальной поверхности миокарда, характеризующая всех пациентов с БЛНПГ. Проведенное исследование продемонстрировало, что в группе СРТ эпикардиальный слой ЛЖ во всех сегментах, за исключением двух среднеперегородочных сегментов, проводит импульсы медленнее, чем у ЗД. Аналогичную тенденцию продемонстрировали пациенты группы И-БЛНПГ, у которых также регистрировалось замедление эпикардиальной проводимости по сравнению с ЗД, но в меньшем количестве сегментов, чем у пациентов группы СРТ. При этом, зоны замедленного проведения у пациентов И-БЛНПГ были ограничены апикальными и передними сегментами, что может отражать внутренние нарушения проводимости в условиях отсутствия значительного структурного поражения, и отличать пациентов И-БЛНПГ от пациентов группы СРТ, у которых наблюдается более выраженное распространение зоны эпикардиальной задержки проведения вследствие диффузного фиброза. В противоположность эпикардиальным изменениям, эндокардиальное распространение возбуждения во всех сегментах, кроме двух латеральных, у всех пациентов с БЛНПГ было сопоставимым с ЗД.

Значительное замедление эпикардального проведения может отражать влияние структурного ремоделирования и диффузного фиброза, наблюдаемых у пациентов группы СРТ. Фиброз нарушает нормальные пути проведения, особенно в эпикарде, где проведение импульсов в большей степени зависит от миокардиальной ткани, а не от специализированных волокон Пуркинье. Это приводит к замедленному и гетерогенному распространению волны возбуждения. В отличие от эпикарда, эндокардиальное проведение может оставаться более сохранным благодаря наличию быстропроводящих волокон Пуркинье, которые продолжают выполнять свою функцию даже на фоне фиброза, не затрагивающего эндокард.

Единственной областью замедленного проведения на эндокардиальной поверхности пациентов группы СРТ оказалась латеральная стенка на среднем и базальном уровнях. Аналогичная область снижения эндокардиального проведения была обнаружена в экспериментах на животных, с искусственно созданной БЛНПГ [205]. Напротив, у пациентов группы И-БЛНПГ нарушения эндокардиального проведения ограничивались апикальными сегментами. Указанные различия могут объясняться более продвинутой стадией заболевания у пациентов СРТ, характеризующейся выраженным электрическим и структурным ремоделированием с преимущественным вовлечением латеральной стенки [208]. В отличие от них, группа И-БЛНПГ может представлять собой раннюю фазу патологического процесса с минимальными структурными изменениями. Экспериментальные исследования подтверждают эту гипотезу: индуцированная БЛНПГ приводит к прогрессирующему накоплению коллагена в различных участках миокарда. Как показали Wang et al., в течение 12 месяцев после индукции БЛНПГ коллагеновые волокна формируются в базальных и срединных септальных участках, а также в апикальной области эндокарда, тогда как в средних слоях миокарда они концентрируются в средней части боковой стенки и верхушке [73]. Постепенное фибротическое ремоделирование, вероятно, способствует замедлению скорости проведения, наблюдаемому у наших пациентов группы СРТ.

Вполне вероятно, что обнаруженное в ходе этого этапа исследования замедленное эпикардальное проведение приводит к формированию участков

электрически невозбудимого миокарда вдоль длинной оси ЛЖ, определяемых при НИАК, как ЛБП. Собственные результаты свидетельствуют о наличии ЛБП у 88,3% больных группы СРТ, при этом в 76,7% случаев ЛБП имели типичную локализацию в передне-перегородочной или задне-перегородочной области. Наличие аналогичных ЛБП при БЛНПГ фиксировалось в сопоставимом проценте случаев целым рядом исследователей [30, 121, 209]. В частности, Arnold A. и соавт. [209] продемонстрировал, что для БЛНПГ характерны два различных варианта активации ЛЖ. К первому из них относятся 83,3% пациентов, у которых отмечаются области блока эпикардального проведения, проявляющиеся в виде четких «линий блока», где фронт волны возбуждения одновременно останавливался вдоль линии. За пределами линии блока эпикард активировался из другого направления, отличного от первоначального фронта распространения. Это направление не обязательно было противоположным. Волны могли быть ортогональными, что приводило к формированию активации в форме буквы «U». Подобный тип активации Arnold A. и соавт. [209] описывают как «прерывистость проведения» (propagation discontinuities). У оставшихся пациентов прерывистость эпикардального проведения проявлялась как «зоны замедленного проведения», где активация эпикарда за линией блока происходила с задержкой, но в том же направлении, что и первоначальный фронт волны возбуждения. Авторы предполагают, что формирование участков «прерывистости проведения» или ЛБП связано с тем, что НИАК визуализирует активацию миокарда, которая вторична по отношению к активации проводящей системы. Таким образом, прерывистость эпикардального проведения является проявлением блока проводящей системы на уровне миокарда. Невозможность зарегистрировать ЛБП или «прерывистость проведения» по A. Arnold при прямом эндокардиальном картировании [30] вызывает определенный скепсис в трактовке этих феноменов. Зачастую ЛБП относят к артефактам неинвазивного картирования, основанного на решении обратной задачи ЭКГ. В то же время, возможности инвазивного эндокардиального картирования существенно ограничены в связи с невозможностью оценивать распространения электрической активации на эпикардиальной поверхности.

Доказанная проведенным исследованием эпи-эндокардиальная анизотропия, возможно, послужит дополнительным доказательством в пользу существования ЛБП.

Наличие ЛБП в передне-перегородочной или задне-перегородочной области по данным НИАК оказалось значимым феноменом, включенным в разработанные в текущем исследовании критерии проксимальной блокады. Результаты ряда работ [121, 148] позволили предположить, что именно этот тип БЛНПГ может предопределять возможность нормализации комплекса QRS, обратного ремоделирования сердца и полного устранения явлений ХСН при применении СРТ или методик стимуляции проводящей системы сердца. Так, например, отсутствие ЛБП в работе Arnold A. [209] было расценено как дистальное нарушение проводимости и сопровождалось отсутствием эффекта от методик стимуляции проводящей системы сердца.

«Потенциально высокая предопределяющая роль критериев проксимальной БЛНПГ в достижении положительных результатов СРТ блокады побудила нас и ряд других исследователей [2010, 211] к их разработке. Для формирования собственных критериев БЛНПГ проксимального типа был выполнен анализ данных поверхностной ЭКГ и НИАК, выполненных больным с БЛНПГ, заведомо проксимального типа - возникшей после операции TAVI. Среди характерных признаков НИАК, помимо феномена ЛБП, в предложенные нами критерии была включена локализация тПА на базальном или среднем уровне задне-боковой стенки ЛЖ.

Необходимо отметить, что эти признаки были обнаружены и описаны S. Ploux [121] как критерии «истинной» или «типичной» БЛНПГ, коррекция которой при помощи СРТ приводит к максимальному эффекту. Необходимо отметить, что еще одним признаком «истинной» или «типичной» БЛНПГ по S. Ploux [121] считается РВА, превышающая 50 мс. Однако в рамках настоящего исследования у пациентов с изолированной проксимальной блокадой группы TAVI-БЛНПГ этот признак встречался далеко не во всех случаях, в связи с чем он не был включен в разработанные критерии.

Помимо двух НИАК критериев, согласно нашим данным у 100% больных группы «TAVI» на ЭКГ были выявлены критерии БЛНПГ D. Strauss [67]. Данные целого ряда работ, продемонстрировали высокую прогностическую ценность критериев Strauss D. в достижение эффекта СРТ [212], что послужило поводом для усиления ими разработанных критериев.

Необходимо отметить, что работа, выполненная нами в этом направлении далеко не первая попытка разработать критерии проксимальной блокады. Так, работе Calle S. и соавт. [220] опубликованной в 2021г. для достижения этой цели впервые были обследованы пациенты с БЛНПГ, возникшей после операции TAVI. В результате анализа данных поверхностной ЭКГ в 12ти отведениях, исследователями было сформулировано 4 основных и 1 вспомогательный критерий проксимальной БЛНПГ, которые включали ширину комплекса QRS более 120 мс, форму комплекса QRS в виде QS или rS в отведении V1 и отсутствие зубца Q в отведениях V5-V6, а также наличие расщепленного или сглаженного комплекса QRS в 2 и более боковых отведениях при направлении оси сердца влево или вверх. В 2022г. группой отечественных исследователей была предпринята еще одна попытка разработки ЭКГ-критериев проксимальной блокады уже на группе пациентов с БЛНПГ, возникшей после септальной миоэктомии по поводу обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии. В качестве критериев проксимальной блокады авторы предложили наличие зазубрины/сглаженности в середине комплекса QRS как минимум в двух из отведений I, aVL, V1-V2, V5-V6, отсутствие зубца q в отведениях V5-V6 и дискордантный зубец Т как минимум в двух из отведений I, aVL, V5, V6, а также ширину комплекса QRS ≥ 120 мс. [221]. Однако результаты обследования пациентов группы TAVI в нашем исследовании свидетельствуют о существенно большей продолжительности комплекса QRS, Кроме того, продолжительность комплекса QRS, превышающая 120 мс, сформулированная в критериях указанных авторов [210, 221] вызывает безусловное сомнение в ее пригодности для прогнозирования эффективности СРТ. Результаты крупных исследований [20] неоспоримо свидетельствуют о

возможности достижения максимального эффекта от СРТ лишь при ширине комплекса QRS 150 мс и более.

Оценка данных НИАК и ЭКГ в 12ти отведениях пациентов с позиции разработанных нами критериев проксимальной блокады ЛНПГ свидетельствуют о том, что им соответствует 100% больных И-БЛНПГ. Кроме того, пациенты И-БЛНПГ демонстрировали отсутствие признаков ОК по данным МРТ, локализованные задержки эпикардального проведения (преимущественно в передних и апикальных сегментах) и сходное со здоровыми лицами трансмуральное (эндо-эпикардальное) время проведения. Вполне вероятно, что все эти характеристики присущи БЛНПГ проксимального характера, в тех случаях, когда замедление проведения вне проводящей системы не имеет существенного значения для формирования длительности комплекса QRS» [122].

Напротив, в отличие от пациентов с проксимальной блокадой ЛНПГ групп ТАВИ-БЛНПГ и И-БЛНПГ, пациенты группы СРТ в нашем исследовании характеризовались существенно большей длительностью комплекса QRS (176 ± 18 мс против 148 ± 10 мс, $p < 0,001$). Этот факт можно объяснить значительной дилатацией полости ЛЖ в этой группе. Литературные данные, свидетельствуют о том, что длительность интервала QRS увеличивается с прогрессированием дилатации левого желудочка, что подтверждает ЭКГ-динамика у пациентов с идиопатической ДКМП, подвергшихся аутопсии [213, 214]. Прогрессирующая дилатация полости ЛЖ может сопровождаться другими феноменами тканевого ремоделирования. Несмотря на то, что 76,7% пациентов с показаниями к СРТ соответствовали разработанным критериям проксимальной блокады ЛНПГ, большая длительность комплекса QRS наряду со значимыми структурными изменениями миокарда заставляют задуматься о более сложном механизме формирования БЛНПГ в этой группе.

Рассматривая результаты проведенного исследования с точки зрения гипотезы о проксимальном и дистальном происхождении БЛНПГ, выдвинутой G. Upadhyay [22], можно прийти к выводу, что совокупно обнаруженные у пациентов группы СРТ феномены, такие как распространённый миокардиальный фиброз по

данным МРТ вместе с генерализованной задержкой эпикардального проведения, а также увеличенным временем трансмурального проведения в отдельных сегментах сердца (например, базальный инферолатеральный сегмент) – могли бы в полной мере отнесены к дистальной блокаде, при которой замедление проведения усугубляется структурным ремоделированием миокарда. Однако подробный посегментарный анализ выявил лишь умеренные корреляции между объёмом фиброза и эпикардиальными/эндокардиальными значениями ВА. Эти данные позволяют предположить, что фиброз оказывает определенное влияние на региональное замедление проведения, однако не является единственным фактором, определяющим характер электрической активации миокарда, в целом. В пользу этого предположения свидетельствует, универсальная, характерная для БЛНПГ последовательность электрической активации в обеих исследованных группах – СРТ и И-БЛНПГ.

Синтез полученных данных позволяет заключить, что формирование БЛНПГ в группе СРТ происходит вследствие комбинации факторов: проксимального нарушения проведения на уровне пучка Гиса или начального сегмента ЛНПГ, а также замедления проведения, вызванного миокардиальным фиброзом и структурным ремоделированием в дистальных отрезках пути проведения. Однако кроме изменений на тканевом уровне значимым компонентом патологического ремоделирования миокарда, как было показано в нашей работе является ультраструктурное изменение самих кардиомиоцитов, вовлекающее преимущественно их межклеточные контакты. Вполне вероятно, что нарушение межклеточных контактов кардиомиоцитов как рабочего миокарда, так и проводящей системы является еще одним слагаемым дистального нарушения проведения электрического сигнала. В пользу этого предположения свидетельствуют продемонстрированная в нашем исследовании латерализация и снижение экспрессии белка щелевых контактов коннексина 43 (Cx43), в норме располагающегося на вставочном диске, структуре, соединяющей соседние кардиомиоциты. Латерализация коннексина 43 является унифицированной патологической реакцией миокарда на патологические стимулы любой этиологии.

Однако результаты проведенного исследования подчеркивают более выраженное снижение его экспрессии в эндомиокардиальных биоптатах у пациентов с БЛНПГ. Аналогичное перераспределение экспрессии Cx43, сопровождающееся снижением скорости эндокардиального проведения по системе Гиса–Пуркинье, продемонстрировано в эксперименте на животных с индуцированной БЛНПГ. Латерализация коннексина 43 изменяет направленное проведение импульса, увеличивая резистивность контактов на 30-40%, что в экспериментах на моделях сердечной недостаточности у собак коррелирует с увеличением длительности комплекса QRS до 140 мс [73]. Интересно, что в норме существует естественный градиент экспрессии Cx43 с преобладанием в эпикардиальных слоях, однако при сердечной недостаточности этот градиент нивелируется из-за диффузного снижения белка в обоих слоях, что коррелирует с замедлением скорости проведения как в эпикарде, так и в эндокарде. Все эти данные позволяют предположить, что изменение экспрессии щелевых контактов может быть одним из факторов снижения электрического сопряжения между кардиомиоцитами и замедления ВЖ проводимости.

«Помимо хорошо известного перераспределения щелевых контактов в условиях патологии, возникают вторичные изменения, вызванные местной воспалительной реакцией. Вследствие некроза кардиомиоцитов также происходит разобщение плотных контактов. В этой связи в ряду белков плотных контактов наибольший интерес вызывает Коксаки-аденовирусный рецептор (КАР). Экспериментальные данные, полученные на животных, свидетельствуют об участии КАР в развитии нарушений АВ проводимости сердца [99, 103]. Этот факт, а также сведения о непосредственном участии этого рецептора в развитии воспалительного поражения сердца [215] позволили нам предположить, что он играет определенную роль и в развитии нарушений ВЖ проводимости. Иммуногистохимический анализ продемонстрировал аналогичное коннексину 43 перераспределение этого рецептора, в норме, расположенного на вставочных дисках кардиомиоцитов, на боковые клеточные мембраны. При этом пациентов без БЛНПГ характеризовались большей интенсивностью экспрессии КАР, наиболее

выраженной в местах контактов с внеклеточным матриксом. Принимая во внимание, что именно у пациентов подгруппы без БЛНПГ чаще выявлялись очаговые воспалительные инфильтраты, можно предположить, что подобной заменой необходимых для синхронного сокращения кардиомиоцитов белков щелевых контактов, коннексинов, на белки плотных контактов, определяется диффузное снижение контрактильной функции миокарда ЛЖ у больных ДКМП, участвовавших в нашем исследовании. Вероятно, что обнаруженное усиление экспрессии КАР может отражать попытку организма восстановить межклеточные контакты в пораженном миокарде с прогрессирующей дилатацией, а использование в этих целях белка плотных контактов обусловлено необходимостью отграничения еще неповрежденных клеток от продуктов некротического лизиса (рис. 66).

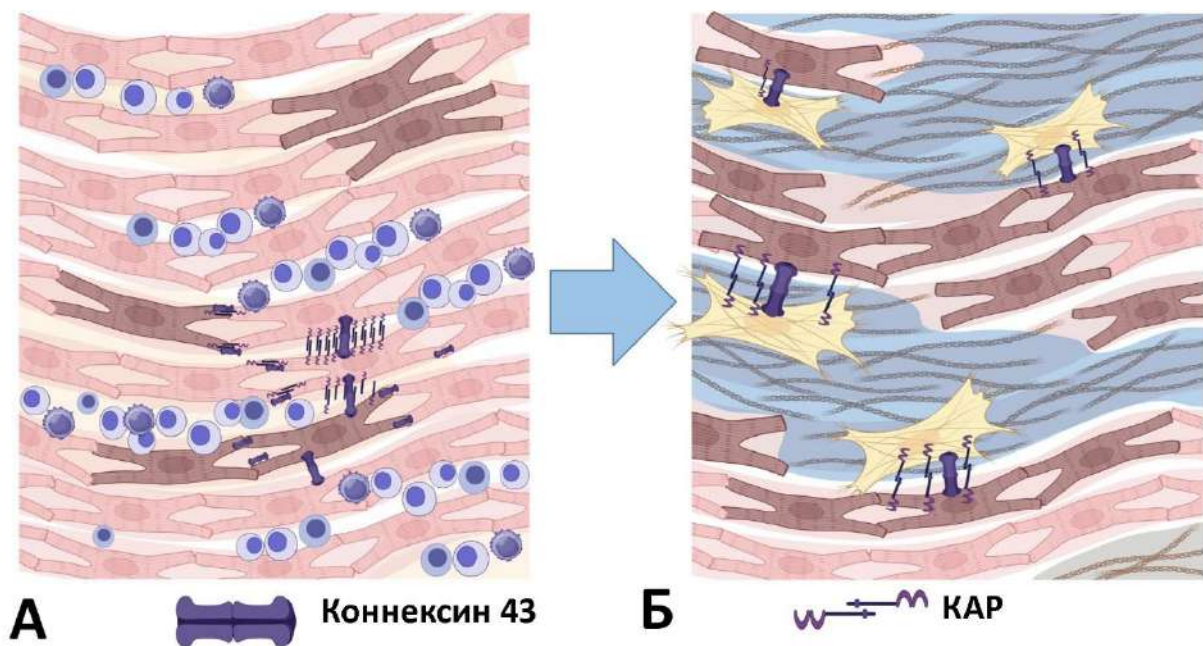


Рисунок 66. Динамика перераспределения межклеточных контактов на различных стадиях воспаления. А – инфильтративная стадия. Инфильтрация миокарда клетками воспаления, некроз отдельных кардиомиоцитов, перераспределение КАР и Cx43 со вставочного диска на боковые мембраны кардиомиоцитов, выраженная экспрессия КАР на боковых мембранах. Б – стадия фиброзных изменений, повышенная экспрессия КАР на боковых структурах кардиомиоцитов, взаимодействующих с компонентами экстраклеточного матрикса. Схема автора.

Наше исследование продемонстрировало, что для больных с более низкой КАР-экспрессией существует хоть и слабая, но достоверная обратная корреляционная взаимосвязь с шириной комплекса QRS ($r=-0,44$, $p<0,05$)» [199]. Полученные данные позволяют предположить, что данный структурный белок межклеточных контактов может опосредованно влиять на электрофизиологические свойства миокарда желудочков, уменьшая скорость распространения потенциала действия, а значит, являться еще одним компонентом нарушения проводимости дистального характера. Подобное предположение находит отражение в новейших научных данных, свидетельствующих ключевой роли КАР в регуляции коннексинов. Не взаимодействуя напрямую с Cx43, КАР опосредует его функциональную интеграцию через связь с такими белками плотных контактов, как ZO-1. Дефицит КАР приводит к ремоделированию коннексинов: уменьшению общего количества Cx43-кластеров при увеличении их размеров [99, 104, 216]. В эмбриональных кардиомиоцитах это усиливает межклеточный перенос красителя, улучшая электрическую связь, но у взрослых животных вызывает снижение экспрессии Cx43 и Cx45, что замедляет проведение и увеличивает QRS. Еще одной точкой приложения регуляторных свойств этого белка являются натриевые каналы. КАР опосредует кластеризацию натриевых каналов Nav1.5 (SCN5A) в перинексусе — нанодомене вокруг щелевых контактов. Дефицит КАР нарушает организацию перинексуса, увеличивая межмембранное расстояние и снижая плотность Nav1.5, что замедляет деполяризацию и удлиняет QRS [215].

Таким образом, с одной стороны усиление экспрессии КАР может отражать компенсаторную попытку восстановить межклеточную адгезию в условиях прогрессирующего фиброза и некроза, в то же время, снижение уровня КАР парадоксальным образом ассоциировано с замедлением проведения, что проявляется удлинением комплекса QRS. Этот феномен можно объяснить двойственной ролью этого белка: с одной стороны, его участие в организации натриевых каналов Nav1.5 в перинексусе критично для быстрой деполяризации, с другой — избыточная экспрессия при хроническом ремоделировании может

нарушать баланс между адгезивными и щелевыми контактами. Генетические исследования подчеркивают клиническую значимость этих механизмов, демонстрируя связь полиморфизмов гена КАР с риском фибрилляции желудочков в остром периоде инфаркта. Примечательно, что в экспериментальных моделях частичный дефицит КАР не только снижает скорость проведения, но и улучшает ремоделирование после ишемии, уменьшая зону рубцовых изменений, возможно, за счет модуляции воспалительного ответа и активности щелевых контактов [218]. Напротив, усиление экспрессии КАР, вероятно, усиливает процесса патологического ремоделирования и увеличивает синтез внеклеточного матрикса, о чем, вероятно свидетельствует повышенная концентрация КАР в местах взаимодействия с межклеточным матриксом и связь интенсивности его экспрессии с площадью интерстициального фиброза в миокарде в проведенном исследовании.

Таким образом, динамическое взаимодействие между КАР и Cx43 представляет собой тонко сбалансированную систему, где как избыток, так и недостаток этих компонентов межклеточных контактов способны нарушать электрический гомеостаз, замедляя проведение по рабочему миокарду и создавая основу для аритмогенеза.

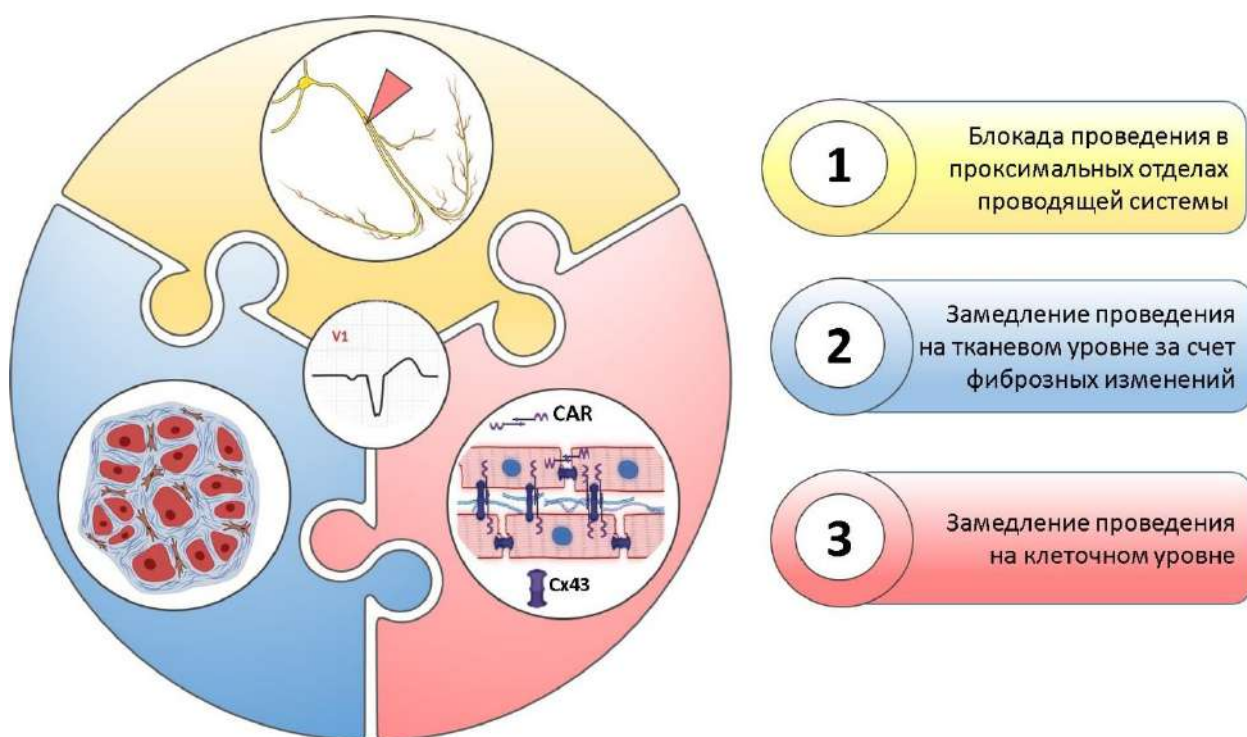


Рисунок 67. Слагаемые расширения комплекса QRS у пациентов с показаниями к СРТ: блокада проведения в проксимальных отделах проводящей

системы сердца; замедление проведения на тканевом уровне за счет фиброзных изменений и замедление проведения на клеточном уровне за счет перераспределения межклеточных контактов, изменяющих свойства самих кардиомиоцитов.

CAR- коксаки-аденовирусный рецептор; Сх43 – коннексин 43. Схема автора

Таким образом, результаты нашей работы свидетельствуют о том, многофакторном механизме формирования БЛНПГ у пациентов с показаниями к СРТ, включающем три компонента (рис. 67): блокада проведения в проксимальных отделах проводящей системы сердца, а также два дистальных компонента – замедление проведения на тканевом уровне за счет фиброзных изменений и замедление проведения на клеточном уровне за счет перераспределения межклеточных контактов, изменяющих свойства самих кардиомиоцитов. При этом каждый из звеньев этой патогенетической цепи может способствовать развитию других звеньев.

Можно сделать вывод о том, что проксимальная и дистальная БЛНПГ представляют собой континуум электрических и структурных изменений, где глубина блока проведения определяет риск развития необратимой кардиомиопатии. При этом, проксимальная БЛНПГ является основной характеристикой кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ (КИБ), обратимой кардиомиопатии, при которой дисфункция ЛЖ обусловлена преимущественно электрическими, а не структурными изменениями. Прогрессирование заболевания приводит к присоединению и нарастанию значимости элементов дистального нарушения проводимости сердца, и КИБ трансформируется в кардиомиопатию, ассоциированную с БЛНПГ (КАБ) (рис. 68). Двойной механизм расширения комплекса QRS у таких пациентов отражает сложность электрического ремоделирования и потенциально может снижать эффективность терапии, направленной на коррекцию проксимального нарушения проведения. «Определяемая с помощью разработанных нами критериев проксимальная БЛНПГ может маскировать на ЭКГ значимые структурные изменения миокарда, которые в свою очередь видоизменяют процессы распространения возбуждения в миокарде, вносят вклад с расширение комплекса QRS и препятствуют достижения успеха от

проведения СРТ» [122]. Это делает весьма актуальным поиск особенностей, позволяющих отличить одно состояние от другого.



Рисунок 68. Динамика развития заболевания от кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ (КИБ), характеризующейся наибольшим вкладом в расширение комплекса QRS изменений проксимальных отделов проводящей системы, до кардиомиопатии, ассоциированной с БЛНПГ (КАБ), состояния, при котором изменения дистального характера превалируют над сохраняющимися изменениями проксимального характера. *Схема автора.*

Полученные нами результаты МРТ сердца свидетельствуют об отсутствии признаков очагового фиброза у 49 (48,5%) пациентов группы СРТ. При этом у преобладающего большинства этих пациентов (44 пациента) этиология ХСН была определена как неишемическая. В то же время, у 31 пациента с НеИКМП группы СРТ характеризовались разнообразными по объему и локализации очагами ОК. Подобное разнообразие структурных характеристик внутри группы НеИКМП указывает на высокую гетерогенность и полиэтиологичность сердечной дисфункции у этих пациентов. Вполне вероятно, что среди пациентов с НеИКМП и БЛНПГ можно выделить пациентов с КАБ [193] и КИБ [139, 217], при которой блокада сама по себе является первопричиной дисфункции сердца. Большая часть исследователей сходится во мнении, что достоверным признаком, ретроспективно

позволяющим установить КИБ, является полное обратное ремоделирование вследствие применения СРТ [22, 149-152, 219]. Руководствуясь этим предположением, мы поставили себе целью выделить признаки, которые достоверно позволяют судить о наличии КИБ. Для этого среди больных, положительно ответивших на СРТ, были выделены 29 пациентов (28,4% от общей когорты СРТ), у которых за 6 месяцев терапии отмечалось полное восстановление сократительной функции ЛЖ, нормализация его объемов и исчезновение симптомов ХСН. Факторами, связанными с достижением полного обратного ремоделирования, помимо неишемической этиологии ХСН, оказались уже описанные ранее [147-150, 217] отсутствие признаков ОК по данным МРТ (OR = 3,325 95% ДИ: 1,479 – 7,472 $p < 0,001$), положительные НИАК- критерии БЛНПГ (OR = 1,435 95% ДИ: 1,423 – 3,276 $p = 0,006$) и критерии БЛНПГ Strauss D.G. (OR = 1,289 раза, 95% ДИ: 1,090 – 1,525, $p = 0,018$). Однако проведенное исследование впервые продемонстрировало, что существенным фактором, позволяющим предположить полное обратное ремоделирование сердца, оказалась морфология типа RS/rS/rSr' результирующего БВ комплекса QRS (OR = 1,882; 95% ДИ: 1,014–3,484). Аналогичная конфигурация БВ комплекса QRS оказалась значимой для достижения гемодинамического эффекта в исследовании Sweeney M.O., которое продемонстрировало, что «увеличение амплитуды R волны (в 4,5 раза от исходной) в V1 через V2 и сдвиг фронтальной оси QRS слева направо на фоне БВ стимуляции являются позитивными индикаторами обратного ремоделирования ЛЖ» [186]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что подобная морфология комплекса QRS достигается при удачном позиционировании электрод для стимуляции ЛЖ в наиболее оптимальные для имплантации задне-боковую/боковую/заднюю вены. Таким образом, эту отличительную особенность пациентов с полным обратным ремоделированием нельзя считать в полной мере соответствующей КИБ.

Помимо аспектов имплантационного этапа, достижение подобной морфологии комплекса QRS, соответствующей нормализации электрического возбуждения МЖП (устранение ее двойного сокращения), возможно только при

условии не только структурно, но и функционально сохранного миокарда. Проведенный в настоящем исследовании ROC-анализ наглядно продемонстрировал значимость в предсказании максимальной эффективности СРТ показателей, характеризующих сохранное функциональное состояние миокарда ЛЖ – GWW и GCW. Согласно выполненному анализу, «супер-эффект» от СРТ можно прогнозировать при значении утерянной работы миокарда (GWW) ≥ 319 mmHg% (чувствительность 92,9%, специфичность 62,8%) и значении конструктивной работы миокарда (GCW) ≥ 679 mmHg% (чувствительность 86,7% и специфичность 57,1%). Проведенное в ходе нашего исследования сопоставление показателей работы миокарда в различных группах (пациенты ДКМП, осложненной и неосложненной БЛНПГ, пациенты групп TAVI-БЛНПГ, И-БЛНПГ и ЭСПЖ) продемонстрировало, что наибольшим значением утерянной работы характеризуются именно пациенты ДКМП-БЛНПГ. Для этих пациентов был также характерен максимальный разброс значений посегментарной работы от боковой стенки к межжелудочковой перегородке. Можно предположить, что высокая значимость утерянной работы миокарда у этих пациентов объясняется в первую очередь наибольшей шириной комплекса QRS. В пользу этого свидетельствует обнаруженная прямая связь между объемом утерянной работы и шириной комплекса QRS. «Внося значимый вклад в снижение глобальной работы миокарда и снижение выброса ЛЖ, именно эта утерянная работа служит мишенью для применения СРТ, подразумевая наличие жизнеспособного миокарда и, соответственно, сократительного резерва» [7].

В противоположность пациентам ДКМП-БЛНПГ, пациентов контрольной группы ДКМП без БЛНПГ, с узким комплексом QRS, характеризует равномерное посегментарное снижение показателей конструктивной работы и отсутствие существенной утерянной работы, что вероятно, свидетельствует о диффузном поражении миокарда у этой категории пациентов и указывает на отсутствие мишени для СРТ.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют предположить наличие КИБ у 28,4% пациентов, достигших полного обратного

ремоделирования на фоне СРТ. А факторами, ее предопределяющими являются: отсутствие признаков ОК по данным МРТ, неишемическая этиология ХСН, признаки «типичной» или «истинной» БЛНПГ по данным НИАК, а также, показатели, отражающие функциональную сохранность миокарда - значение $GW\bar{W} \geq 319$ mmHg% и значение $GCW \geq 679$ mmHg%. Процент пациентов с предполагаемой КИБ по результатам проведенного исследования несколько выше, чем, например, по данным многоцентрового исследования CLIMB, в котором диагноз КИБ, был установлен лишь у 7% больных ДКМП [152]. У остальных больных, наиболее вероятно, имеет место кардиомиопатия, ассоциированная с БЛНПГ (КАБ), где сердечная дисфункция формируется вследствие уже существующей патологии, а БЛНПГ играет роль дополнительного модифицирующего фактора. Авторы новейших исследований рассматривают КИБ и КАБ, как два тесно связанных между собой состояния со схожими клиническими проявлениями, но принципиально отличающиеся по этиологии и патогенезу: при КАБ БЛНПГ является вторичным фактором на фоне существующей патологии миокарда, тогда как сама блокада ЛНПГ, как первопричина, инициирует патологический процесс при КИБ [193].

Однако ни литературные данные, ни результаты собственного исследования не позволяют определить, где пролегает граница между этими двумя состояниями. Более того, не существует ответа на вопрос, являются ли КИБ и КАБ последовательными стадиями развития патологического процесса в миокарде или самостоятельными заболеваниями. Исследования на животных моделях и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что хроническая БЛНПГ вызывает неравномерное распределение нагрузки на стенки ЛЖ, что приводит к локальному перерастяжению миокарда и активации механочувствительных сигнальных путей. Например, в эксперименте с живыми срезами миокарда человека и крыс патологическая механическая нагрузка (удлинение саркомеров до 2,4 мкм) приводит к транслокации YAP (Yes-associated protein) в ядро и повышению экспрессии ТРФ- β , что сопровождается накоплением коллагена I типа и снижением сократимости [220]. Эти экспериментальные данные согласуются с

клиническими наблюдениями, где хроническая БЛНПГ ассоциировалась с прогрессирующим фиброзом эндокарда и среднего слоя миокарда, выявленным при гистологическом анализе, а также снижением экспрессии Cx43 в волокнах Пуркинье, усугубляющим электрическую диссинхронию [73].

Еще одним важным механизмом, способствующим развитию фиброза при БЛНПГ является ишемия, вызванная нарушением перфузии в зонах поздней активации миокарда. У собак с искусственно индуцированной БЛНПГ возникает снижение кровотока в межжелудочковой перегородке и боковой стенке ЛЖ, соответствующее участкам фиброза, выявленными при помощи МРТ [73]. Гипоперфузия активирует ангиотензин II-зависимые пути, стимулируя дифференцировку фибробластов в миофибробласты и синтез внеклеточного матрикса. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) подтверждается экспериментами, где блокада ТРФ- β рецепторов предотвращала фиброз и улучшала сократимость даже при механической перегрузке [220].

Электрофизиологические изменения, свойственные БЛНПГ, также вносят свой вклад в фиброгенез. Нарушение проведения импульса через левую ножку пучка Гиса приводит к гетерогенной активации кардиомиоцитов, что способствует их перегрузке кальцием и оксидативному стрессу. Эти процессы стимулируют апоптоз кардиомиоцитов и высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-11, который усиливает синтез коллагена независимо от механической нагрузки [220].

Таким образом, фиброз при БЛНПГ формируется через комбинацию механотрансдукции, ишемии, нейрогуморальной активации и воспаления. Эти процессы создают порочный круг: фиброз усиливает электрическую и механическую диссинхронию, которые, в свою очередь, усугубляет ремоделирование миокарда.

Независимо от того, являются ли КИБ и КАБ последовательными стадиями развития единого процесса или независимыми состояниями, применение СРТ позволяет добиться существенных положительных результатов лечения в обоих случаях – уменьшения объемов ЛЖ, повышения ФВ ЛЖ и, если не полного

устранения, то значительного уменьшения явлений ХСН. Такой результат применения СРТ был достигнут в проведенном нами исследовании у 73,3% пациентов, что соответствует данным многих аналогичных исследований [7, 12, 21, 116]. В то же время, отсутствие положительной эхокардиографической динамики характеризовало оставшихся 26,7% пациентов. Однако, и среди них можно выделить определенную часть пациентов, у кого применение СРТ привело к клиническому улучшению, соответствующему клинической стабилизации. В этой связи проведенное нами исследование – одно из немногих, которое руководствуется при анализе результатов отходом от довольно грубого разделения пациентов по принципу наличия или отсутствия эффекта от СРТ (парадигмы «респондеров» и «нереспондеров») [222]. Достижение клинической стабилизации может быть значимым результатом лечения ХСН и влиять на прогноз жизни пациентов, как это показано в рандомизированных исследованиях [20]. СРТ способствует уменьшению GWW, за счет чего увеличивается GWE и GWI как в группе обратного ремоделирования, так и в группе клинической стабилизации. Однако уменьшение утраченной работы у этих пациентов не сопровождается повышением конструктивной работы и улучшением показателей GLS в отличие от пациентов с обратным ремоделированием сердца, отличающихся статистически значимым увеличением GCW и GLS на фоне СРТ. Помимо этого, согласно результатам нашего исследования, чем больше выраженность асимметрии между сегментами ЛЖ на предшествующем имплантации СРТ-Д этапе (разница между максимальной и минимальной работой Max-Min WI), тем большего увеличения ФВ ЛЖ на фоне СРТ удастся достичь. Можно предположить, что минимальное значение в сегменте (MinWI) – это отражение вклада электрической диссинхронии, как таковой, в сердечную дисфункцию, а значение Max WI отражает способность остального миокарда ее компенсировать, что обусловлено исходным структурным состоянием миокарда. Эти данные согласуются с результатами J. Aalen и соавт., продемонстрировавшим ассоциацию аналогичного предложенному нами Max-Min WI показателя LW-S (разницы между работой боковой и септальной стенок) с динамикой клинико-инструментального статуса пациентов в ответ на СРТ [171].

Необходимо отметить, что значение показателя LW-S, предложенное в работе J. Aalen и соавт. [171], не всегда отражает разницу между сегментами с максимальной и минимальной работой. Проведенное нами исследование продемонстрировало, что зона максимальной работы миокарда может смещаться от заднебоковой стенки, что соответствует как литературным [118], так и собственным данным о возможности смещения зоны поздней активации ЛЖ у пациентов группы СРТ [122]. Смещение оси электромеханической диссинхронии от типичной, проходящей через боковую стенку и перегородку, может объяснить возможность достижения обратного ремоделирования при проведении СРТ в тех отдельных случаях, когда электрод для стимуляции ЛЖ имплантируется в переднюю или переднебоковую вену, как показано в нашем исследовании. Но тем не менее, необходимо подчеркнуть, что расположение этого электрода в оптимальной позиции (в проекции заднебоковых сегментов) приводит к наиболее выраженному уменьшению значения GWW после операции, что может иметь решающее значение для достижения клинической стабилизации.

Функциональные возможности миокарда напрямую определяются сохранностью его структурного состояния. Проведенное исследование продемонстрировало, что пациенты группы СРТ с признаками ОК отличаются существенно меньшими показателями GCW и тенденциями к меньшим значениям GLS и GWI. Проведенное исследование уверенно продемонстрировало, что объемная доля фиброза миокарда, отражающая степень его структурного ремоделирования, является существенным фактором, препятствующим развитию положительных эффектов СРТ. Уменьшение КСО ЛЖ на 15 и более %, соответствующее обратному ремоделированию сердца можно ожидать при объемной доле плотного рубца менее 2,6%, общей доле фиброза ЛЖ менее 6,7%, а также при наличии положительных критериях БЛНПНГ по данным НИАК. А объемная доля плотного рубца, превышающая 4,5%, ИДК, превышающий 0,62 и отсутствие критериев истинной БЛНПГ по данным НИАК связаны с малой вероятностью достижения эффекта от СРТ. «Эти результаты еще раз свидетельствуют о том, что помимо «типичной» БЛНПГ, необходимым условием

достижения обратного ремоделирования сердца является наличие достаточного объема жизнеспособного миокарда. В этой связи, наличие фиброзной ткани, ее объем и локализация являются важными детерминантами, предопределяющие эффективность СРТ. Результаты международных исследований разнятся в определении порогового значения объемной доли фиброза, препятствующей эффективности СРТ, однако все существующие исследования подтверждают наличие прямой связи между процентным отношением фиброзной ткани к общему объему миокарда и возможностями достижения положительной динамики ФВ ЛЖ и ФК СН в условиях проведения СРТ» [223].

«Гетерогенность ткани миокарда ЛЖ, возникающая за счет рубцовых изменений любой этиологии, искажает характер распространения электрической волны возбуждения, что убедительно продемонстрировало и наше исследование. Рубцовое поражения миокарда драматически меняет локализацию ЛБП и тПА. При этом смещение тПА от целевой позиции электрода для стимуляции ЛЖ в заднебоковой зоне предопределяет заведомый неуспех СРТ, что убедительно продемонстрировало проведенное нами проспективное наблюдение за пациентами СРТ» [122]. Несовпадение локализации тПА и электрода для стимуляции ЛЖ (ЛЖЭ) является статистически значимым фактором повышения вероятности летального исхода (ОР=3,682 ДИ;1,225–11,111, $p=0,020$). Оптимальное размещение ЛЖЭ играет ключевую роль в обеспечении эффективности СРТ, так как стимуляция именно в зоне ПА позволяет «опережать» противоестественное, характерное для БЛНПГ распространение возбуждения по миокарду и достигать более физиологичного и синхронного сокращения желудочков. В этой связи существенное значение в предопределении эффективности СРТ приобретает не только общая структурная сохранность миокарда, но и сохранность боковой стенки ЛЖ, в проекции которой обычно располагается ЛЖЭ. Результаты проспективной части проведенного нами исследования указывают на то, что наличие признаков ОК в боковой стенке является самым значимым фактором, препятствующим достижению положительного эффекта от применения этой методики (ОР=7,573; ДИ: 1,380 – 41,561, $p=0,02$). Выявляясь у 21% больных фиброз боковой стенки ЛЖ,

особенно заместительного типа, создает зоны электрической изоляции, препятствуя распространению импульса от стимулирующего электрода [224]. Моделирование на основе пациент-специфичных данных демонстрирует, что наличие даже небольшой объемной доли фиброза в боковой стенке (5-10% массы ЛЖ) увеличивает время активации ЛЖ на 20-30 мс, что критично для достижения эффекта БВ стимуляции [225].

Полученные в текущем исследовании данные о значимости локализации тПА не согласуются с результатами крупного мета-анализа, продемонстрировавшего отсутствие влияния на конечные точки применения СРТ при имплантации ЛЖЭ, направляемой данными визуализирующих методов исследования или НИАК [224]. Вполне вероятно, что существенное влияние на результаты мета-анализа могли оказать более короткие (24 месяца) сроки наблюдения за пациентами, в то время как медиана срока наблюдения в нашем исследовании составила 32 месяца при диапазоне значений 12-180 месяцев. Несмотря на то, что такой срок был использован во многих РКИ, можно предположить, что 24 месяца наблюдения является недостаточным сроком для оценки показателей выживания этой категории больных, так как клиническая стабилизация, возникающая у ряда пациентов на фоне проведения СРТ, может препятствовать развитию неблагоприятного исхода и отодвигать его во времени. Кроме того, разница в результатах крупного метанализа и нашего исследования, может быть обусловлена, разницей в используемых методиках определения локализации тПА. В то время, как наше исследование оценивало локализацию тПА с помощью НИАК, Fyenbo DB и соавт. [226] в определении локализации опирались на данные ЭхоКГ спекл-треккинга. При этом данные двух методов могут несколько отличаться между собой, так как первый метод ориентируется на электрическую активацию миокарда, второй – на данные о механике сокращения сердца.

Как установило проведенное исследование, еще одним фактором, способствующим достижению положительного эффекта от СРТ оказалось исходное соответствие ЭКГ-изменений НИАК критериям БЛНПГ, в которые входит типичная локализация ЛБА и тПА, а также РВА, превышающая 50 мс.

Примечательно, что в разработанные нами критерии проксимальной блокады показатель РВА не был включен. Однако именно значение этого показателя количественно отражает выраженность электрической диссинхронии, которая является мишенью для СРТ. Результаты выполненного исследования свидетельствуют, что значение РВА менее 50 мс позволяет с уверенностью ожидать развития летального исхода при применении СРТ (ОР=5,649; ДИ: 1,239–25,641, $p=0,025$). Аналогичные работы подчёркивают нелинейный характер зависимости эффекта СРТ от РВА. При значениях 30-50 мс каждая 1 мс увеличения РВА даёт 4,7% прироста фракции выброса ЛЖ, тогда как при РВА >60 мс этот показатель снижается до 1,2% [227]. Этот факт может быть объяснен развитием необратимого интерстициального фиброза, который регистрируется у 68% пациентов с длительностью QRS >150 мс и РВА >55 мс [228] и препятствует полной реализации эффектов СРТ.

Результаты проведенного исследования убедительно демонстрируют, что ключевыми детерминантами успешности СРТ при БЛНПГ выступают три взаимосвязанных компонента: выраженность РВА, топографическое соответствие зоны имплантации ЛЖЭ участкам поздней активации, и структурная сохранность миокарда в области стимуляции ЛЖ. Полученные данные опираются на совокупную оценку результатов НИАК с МСКТ и МРТ с контрастным усилением, что делает разработанный в настоящей работе метод интеграции данных различных визуализирующих методик, весьма актуальным и практически значимым. Подобный подход позволяет создавать персонализированные трехмерные карты («дорожные карты СРТ»), объединяющие параметры электрической диссинхронии, ангиоархитектонику коронарных вен и зоны фиброзного замещения. Применение аналогичного мультимодального подхода в пилотном проспективном исследовании Nguyen et al. (2019) продемонстрировало возможность идентификации оптимальных точек стимуляции ЛЖ вне зон заместительного фиброза и обеспечить успешную имплантацию ЛЖЭ в 69% наблюдений [229]. В совокупности эти данные подчеркивают критическую важность предоперационного комплексного подхода, сочетающего

количественную оценку фиброзного ремоделирования с динамическим анализом процессов электрической активации миокарда.

Критическая роль структурно-функциональной сохранности миокарда в достижении положительного эффекта от СРТ придает особую значимость результатам долгосрочного наблюдения за пациентами И-БЛНПГ. С учетом потенциальной возможности развития КИБ судьба этих пациентов была проанализирована в ходе проспективного исследования. Его результаты выявили развитие систолической дисфункции ЛЖ у 20% пациентов в течение 9-летнего периода, что соответствует ретроспективным данным Sze E. и соавт., демонстрировавших 3.78-кратное увеличение риска снижения ФВ ЛЖ $<45\%$ при БЛНПГ [19]. Приведенные наблюдения подчеркивают двустороннюю взаимосвязь между электрическим ремоделированием при БЛНПГ и развитием индуцированной этой блокадой кардиомиопатии. Данная взаимосвязь проявляется в двух ключевых аспектах. Прежде всего, прогрессирующее электрическое ремоделирование функционирует как первичный триггер патологического процесса, запуская каскад негативных изменений в миокарде. Одновременно с этим, оно же становится важнейшей терапевтической мишенью для СРТ, что демонстрируют результаты этого и ряда других исследований [22, 162]. Своевременно примененная СРТ способна не только замедлить патологический процесс в миокарде, но и обеспечить полное восстановление сократительной функции ЛЖ, что повышает значимость предвестников предикторов ее эффективности – объемной доли фиброза миокарда $< 6,7\%$ и PBA > 50 мс. Их интеграция в алгоритмы долгосрочного мониторинга за пациентами с БЛНПГ позволит не только оптимизировать момент вмешательства, но и предотвратит развитие необратимых изменений миокарда, что особенно актуально учитывая нелинейную динамику прогрессирования интерстициального фиброза при электрической диссинхронии.

Накопленные данные, включая результаты настоящего исследования и работы Sanna G.D. и соавт. [152] и Vaillant C. и соавт. [18], подтверждают существенную вариабельность клинических исходов преимущественно молодых

лиц идиопатической БЛНПГ. Сердечная дисфункция развивается далеко не у всех пациентов. У значительной части из них она либо не развивается вовсе, либо манифестирует лишь спустя продолжительный период наблюдения (в среднем 10 лет. Вполне вероятно, что исходный молодой возраст, отсутствие сопутствующих кардиологических заболеваний и структурная сохранность миокарда позволяет длительное время компенсировать негативные проявления электромеханической диссинхронии. Подобное объяснение совпадает с концепцией "резерва адаптации", при котором интактный миокард способен длительно нивелировать последствия аномального распространения возбуждения.

Несмотря на выраженный адаптационный резерв миокарда у большинства пациентов с И-БЛНПГ, клинически значимая дисфункция, соответствующая КИБ, все же развивается у 20% больных этой группы. Накопленные данные позволяют включить КИБ в категорию обратимых сердечных дисфункций, индуцированных нарушением проведения электрического сигнала (Abnormal conduction-induced cardiomyopathies) или кардиомиопатий, развитие которых обусловлено аномальной последовательностью распространения электрического возбуждения по миокарду [230, 231]. Ряд исследователей в эту группу также относят и кардиомиопатию, индуцированную хронической правожелудочковой стимуляцией (КИПЖС). Потенциальная обратимость сердечной дисфункции и аналогичные ЭКГ-проявления этих двух состояний заставляют задуматься о сходных для КИПЖС и КИБ характеристиках электрической и механической диссинхронии. Результаты нами проведенного исследования свидетельствуют о высоком вкладе GWW, статистически значимом снижении показателей GCW, GWI и GWE у пациентов группы ЭСПЖ. Неэффективная работа миокарда у пациентов с ЭСПЖ также как у пациентов с БЛНПГ может являться фактором, способствующим прогрессированию сердечной дисфункции и у этой категории пациентов. Кроме того, результаты проведенного анализа свидетельствуют о выраженной асинхронности работы различных сегментов ЛЖ, напоминающей асинхронную работу при БЛНПГ, однако более вариабельную по их топографии [202]. Учитывая, что вариабельность показателей работы и электрической диссинхронии может

быть связана с позицией электрода для стимуляции ПЖ (ПЖЭ), ее влияние было оценено в ходе дополнительного анализа. Проведенный сравнительный анализ показателей работы миокарда и электрической диссинхронии у пациентов с разной локализацией электрода подтвердил это предположение. Несмотря на сопоставимые показатели утраченной работы миокарда во всей совокупности этих пациентов, пациенты с «низкой» локализацией электрода (верхушка ПЖ и нижняя треть МЖП) имеют меньшие значения GW_i и GCW по сравнению с больными с «высоким» расположением электрода (выносящий тракт ПЖ, верхняя треть МЖП $1042,23 \pm 308,85$ против 1430 ± 514 mmHg%, $p = 0,049$ и 1457 [1256; 1766] против 2089 [1831; 2186] mmHg%, $p=0.04$). Таким образом, можно сделать вывод, что «нижняя» локализация ПЖЭ приводит к наименее эффективному сокращению ЛЖ, что иллюстрирует еще одно патогенетическое объяснение отрицательному влиянию апикальной локализации ПЖЭ на прогноз пациентов с постоянной ЭКС [230-233]. Низкие показатели конструктивной и глобальной работы могут быть первым сигналом о развитии сердечной дисфункции и вносить существенный вклад в ее прогрессирование и клинические проявления у этой категории больных.

Наблюдаемые в этой группе особенности показателей работы миокарда находились в соответствии с данными о характере распространения электрической активации сердца. Пациенты группы ЭСПЖ характеризовались разнообразной локализацией тПА и ЛБП. В данной группе пациентов типичная локализация данных двух феноменов НИАК обнаруживалась у 60% и 30% больных ЭСПЖ, соответственно. Сходные данные о высоком разнообразии от пациента к пациенту вариантов распространения электрической активации сердца при ЭСПЖ описывал в своем исследовании Varma N. et al. [119]. По наблюдениям этих исследователей, отличительной особенностью характера распространения электрического сигнала по миокарду ЛЖ может являться формирование новых ЛБП которые в отдельных случаях увеличивают долю миокарда с наиболее поздней активацией [119]. В рамках настоящего исследования значения времен активации ПЖ и ЛЖ у пациентов ЭСПЖ оказались сопоставимы со значениями, полученным в других группах пациентов со структурно сохранным миокардом (И-БЛНПГ и TAVI-

БЛНПГ) и статистически значимо отличались от ЗД в большую сторону, а от пациентов группы СРТ – в меньшую. Эндокардиальная РВА лишь у 40% больных превышала 50 мс, при этом наименьшие значения этого показателя характеризовали пациентов с «низким» расположением электрода для ЭСПЖ. Положительные критерии БЛНПГ по данным НИАК выявлялись лишь у 10% пациентов группы ЭСПЖ. Все эти данные указывают на то, что несмотря на сходство ЭКГ-проявлений, электромеханическая диссинхрония, возникающая вследствие стимуляции ПЖ, существенно отличаются от электромеханической диссинхронии, возникающей при БЛНПГ. А значит могут существенно отличаться и клинико-инструментальные характеристики сердечной дисфункции, возникающей при КИПЖС.

В отличие от КИБ для пациентов с постоянной стимуляцией ПЖ, медиана продолжительности которой на момент проведения исследования составила 95,5 месяцев, не было характерно значительного снижения глобальной сократимости ЛЖ. Анализ клинико-инструментальных характеристик показал лишь незначительное снижение ФВ ЛЖ до 55% [53,5; 55,8] и появление симптомов ХСН лишь в 18,2% случаев. При этом существенную роль в развитии отрицательной динамики ФВ ЛЖ играла ширина комплекса QRS на фоне ЭСПЖ превышающая 180мс, а также наличие у пациента ИБС. Несмотря на то, что пациенты с перенесенным ОИМ в данный раздел исследования не включались, появление признаков сердечной дисфункции у пациентов с предсуществующим заболеванием сердца, указывает на высокую значимость исходного структурного состояния миокарда в развитии этого патологического феномена. Примечательно, что на значимость структурного состояния миокарда указывают также результаты крупного ретроспективного исследования Khurshid S. [236], продемонстрировавшего, что одним из предикторов развития КИПЖС является ширина нативного (нестимулированного) комплекса QRS. По результатам этого ретроспективного исследования снижение ФВ ЛЖ наблюдалось в аналогичном проценте случаев (19,5%), однако было более выраженным (с 62,1% до 36,2% за 3,3 года наблюдения), чем в настоящем исследовании (с более 60% до 55%). Вполне

вероятно, это различие связано с исходными характеристиками включённых пациентов: меньшим средним возрастом (63 года против 76 лет), меньшей долей больных ИБС (6,7% против 42% среди пациентов с КИПЖС, и 35,7% среди пациентов без признаков КИПЖС), а также меньшим процентом пациентов с «низкой» позицией ПЖЭ (38,3% в проведенном исследовании против 70% в подгруппе с ретроспективно диагностированной КИПЖС и 80% без нее).

Весьма существенным проявлением сердечной дисфункции при ЭСПЖ оказалось нарастание степени ТР, зарегистрированное у 18,2% пациентов в отсутствии признаков повреждения клапана или структур подклапанного аппарата. Необходимо отметить, что возникновение ТР в отсутствии существенной систолической дисфункции ЛЖ является существенным отличием КИЖС от КИБ. Причины развития/усугубления ТР у больных с преобладающей стимуляцией ПЖ дискуссионны. Часть исследователей полагают, что решающая роль отводится непосредственно наличию стимулирующего электрода в просвете кольца трикуспидального клапана [237-238]. Этой гипотезе противоречат результаты нашего исследования, а также крупного мета-анализа [239]. Вполне вероятно, что именно особенности электромеханической диссинхронии, возникающие при распространении электрической волны возбуждения от верхушки к основанию сердца, приводят у пациентов с ЭСПЖ к изменению механики сердечного сокращения и в последующем к появлению и увеличению степени ТР [240].

Таким образом сходные ЭКГ-изменения при БЛНПГ, как таковой, и при ЭСПЖ соответствуют принципиально различным вариантам электромеханической диссинхронии, и, соответственно, которые существенно отличаются по своим клиническим «портретам» сердечной дисфункции. Общим для БЛНПГ и ЭСПЖ остается одно: рождаемая этими состояниями диссинхрония в большей степени отражается на миокарде, уже измененном вследствие иных исходных причин. Одной электрической диссинхронии может быть недостаточно для существенного снижения работы, производимой миокардом в условиях стимуляции ПЖ. Утраченная работ миокарда, возникающая вследствие нарушения распространения электрической активации сердца у этой категории больных, способна

компенсироваться здоровым миокардом, однако приобретает критическое значение для развития дисфункции миокарда при его исходно измененной структуре и свойствах.

Еще одним существенным патогенетическим фактором развития сердечной дисфункции является возраст. Для пациентов БЛНПГ различной этиологии и больных с постоянной ЭСПЖ регистрировалась обратная корреляционная связь между глобальной эффективностью работы миокарда (GWE) и возрастом ($r=-0,355$; $p<0,001$). Этот немодифицируемый фактор риска может усиливать влияние утраченной работы на снижение сердечного выброса и способствовать развитию сердечной дисфункции у пациентов с электрической диссинхронией сердца [241].

Заключение

Проведенное исследование было направлено на всесторонний анализ этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе БЛНПГ и ее влияния на развитие сердечной дисфункции. Его результаты позволили охарактеризовать «портрет» БЛНПГ одновременно на трех уровнях – уровне проводящей системы, тканевом и клеточном уровне. На основании данных поверхностной ЭКГ и данных неинвазивного активационного картирования сердца пациентов БЛНПГ, возникшей после операции TAVI, были разработаны критерии проксимальной блокады, которым, как было показано, полностью соответствуют пациенты с идиопатической БЛНПГ. В то же время, ширина комплекса QRS у пациентов с показаниями к СРТ обусловлена не только проксимальной блокадой, но и нарушением проводимости дистального характера, существенным вклад в которое вносит диффузный фиброз миокарда, и, ремоделирования миокарда на клеточном уровне.

В ходе работы была отвергнута гипотеза об основной этиологической роли фиброза в формировании БЛНПГ. Однако высокая распространённость очагов отсроченного контрастирования по данным МРТ в популяции пациентов с показаниями к СРТ и обнаруженные корреляционные связи с временами эпикардиальной и эндокардиальной активации при посегментарном анализе

свидетельствуют о том, что фиброз миокарда также вносит существенный вклад в замедление внутрижелудочковой проводимости.

Установить еще один фактор, потенциально влияющий на проведение электрической волны возбуждения по миокарду желудочков, позволил подробный анализ эндомиокардиальных биоптатов. Исследование белков межклеточных контактов – коксаки-аденовирусного рецептора и коннексина 43 обнаружило снижение их экспрессии и перераспределение на боковые мембраны кардиомиоцитов, что может вносить существенный вклад в уменьшение сопряжения между кардиомиоцитами и снижать скорость проведения возбуждения по рабочему миокарду.

Результаты работы, к сожалению, не дают ответ на вопрос, является ли патологическое ремоделирование миокарда первичным, появившимися вследствие нарушения последовательности активации различных отделов сердца при БЛНПГ или вторичным по отношению к БЛНПГ. Однако, не вызывает сомнения, что, однажды возникнув, патологические изменения миокарда на тканевом и клеточном уровне будут способствовать формированию и прогрессированию кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ. В подтверждение этого в ходе работы были обнаружены начальные признаки структурной дезорганизации миокарда у пациентов с идиопатической БЛНПГ. Интерстициальный фиброз и повышенная периферическая концентрация ТРФ- $\beta 1$ могут указывать на латентный диффузный процесс в миокарде, способствующий развитию систолической дисфункции, как проявления кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ.

Широкая распространенность ХСН в общей популяции, общемирового тенденция к существенному увеличению количества таких больных за последние десятилетия в связи со старением населения, делает особенно актуальной разработку критериев, позволяющих своевременно диагностировать потенциально обратимые варианты сердечной дисфункции – кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, и кардиомиопатии, индуцированной желудочковой стимуляцией. Ретроспективно заподозрить наличие кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, можно на основании полного обратного ремоделирования при применении

сердечной ресинхронизирующей терапии у пациента с неишемической кардиомиопатией. Полученные результаты указывают, что достижение подобного результата лечения основано на структурно и функционально сохранном состоянии миокарда и при наличии критериев "типичной" БЛНПГ. Именно эти характеристики в совокупности могут быть отнесены к критериям кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ. Напротив, тяжелое повреждение миокарда ЛЖ лежит в основе факторов, препятствующих развитию положительных эффектов сердечной ресинхронизирующей терапии, и связано с неблагоприятным исходом. Эти данные позволяют сделать вывод о многофакторной природе формирования БЛНПГ и развития ассоциированной с ней сердечной дисфункции – кардиомиопатии, ассоциированной с БЛНПГ.

Установлено, что особенности электромеханической диссинхронии, равно как и клинико-инструментальный «портрет» сердечной дисфункции при ЭСПЖ существенно отличаются от БЛНПГ. Однако, общим в развитии кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, и кардиомиопатии, индуцированной желудочковой стимуляцией, остается одно: для их развития требуется участие дополнительных факторов, модифицирующими влияние электрической диссинхронии на функцию миокарда, таких как возраст и коморбидность.

К сожалению, проведенное исследование не позволяет однозначно ответить на вопрос, являются ли идиопатическая БЛНПГ, кардиомиопатия, индуцированная БЛНПГ, и кардиомиопатия, ассоциированная с БЛНПГ, последовательными стадиями развития одного заболевания или представляют собой три различных состояния. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для более глубокого изучения роли сопутствующих факторов развития этих состояний. Однако основу их своевременной диагностики заложило настоящее исследование.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с БЛНПГ и признаками систолической дисфункции как ишемической, так и неишемической этиологии очаговый фиброз миокарда выявляется при МРТ в 51,5% случаев и не встречается у пациентов с идиопатической БЛНПГ. Пациенты с идиопатической БЛНПГ характеризуются высоким индексом диффузного контрастирования миокарда, равным $0,54 \pm 0,09$. Ни очаговый, ни интерстициальный фиброз миокарда левого желудочка, не являются определяющими факторами развития БЛНПГ.

2. У больных с БЛНПГ и показаниями к сердечной ресинхронизирующей терапии в формировании комплекса QRS принимают участие нарушение проведения как на проксимальном уровне (пучок Гиса, левая ножка пучка Гиса), так и на дистальном уровне. Компонентами дистальной блокады являются нарушение проведения на тканевом уровне (фиброз миокарда) и на клеточном уровне (нарушение экспрессии белков межклеточных контактов).

3. У пациентов с БЛНПГ, возникшей после операции транскатетерной имплантации аортального клапана, и у больных с идиопатической БЛНПГ типичная локализация точки поздней активации миокарда, как и линий блока проведения левого желудочка, обнаруживается в 100% случаев. У пациентов с БЛНПГ и показаниями к сердечной ресинхронизирующей терапии данные признаки встречаются только в 68,3% и 76,7% случаев, соответственно, а при электростимуляции правого желудочка – лишь в 30% и 60% наблюдений.

4. Пациенты с БЛНПГ характеризуются увеличенным временем активации миокарда на эпикардимальной поверхности сердца при отсутствии значимых нарушений времени активации на эндокардимальной. Эти различия наиболее ярко появляются у пациентов с БЛНПГ и показаниями к сердечной ресинхронизирующей терапии и менее выражены у пациентов с идиопатической БЛНПГ.

5. Все пациенты, ЭКГ которых соответствует БЛНПГ, характеризуются значительным объемом утраченной работы миокарда, что находит свое отражение в изменениях глобальной работы миокарда только у пациентов с тяжелым

структурным поражением сердца. У пациентов с идиопатической БЛНПГ и пациентов с ЭСПЖ при исходно нормальной систолической функции ЛЖ наличие значительной утраченной работы миокарда не приводит к уменьшению глобальной работы миокарда.

6. Положительный результат применения СРТ реализуется при наличии критериев истинной проксимальной БЛНПГ по данным неинвазивного активационного картирования сердца, объемной доле плотного рубца менее 2,6% и общей доле фиброза менее 6,7% по данным МРТ. Отсутствие эффекта от СРТ предопределяется высокой долей плотного рубца ($>4,5\%$), высоким индексом диффузного контрастирования ($>0,62$) и отсутствием критериев БЛНПГ по данным неинвазивного активационного картирования сердца.

7. Пациенты с зарегистрированным летальным исходом на фоне проведения СРТ, характеризуются разницей времени активации правого и левого желудочка менее 50 мс ($OR = 7,5736$ $p=0,025$), несовпадением локализации точки поздней активации и позиции электрода для стимуляции левого желудочка ($OR = 3,682$, $p=0,02$) и наличием признаков отсроченного контрастирования в боковой стенке ЛЖ по данным МРТ сердца ($OR = 5,636$, $p=0,02$).

8. Отличительными признаками кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, являются: неишемическая этиология ХСН ($OR = 1,435$, $p=0,003$), отсутствие признаков отсроченного контрастирования по данным МРТ ($OR = 3,325$ $p<0,001$), наличие положительных критериев БЛНПГ по данным неинвазивного активационного картирования ($OR = 1,435$ $p=0,006$) и ЭКГ- критериев Strauss D.G. ($OR = 1,289$ раза, $p=0,018$), а также значение утраченной работы более 319 mmHg% (чувствительность 92,9%, специфичность 62,8%) и значение конструктивной работы более 679 mmHg% (чувствительность 86,7% и специфичность 57,1%).

9. У пациентов с идиопатической БЛНПГ развитие сердечной дисфункции, соответствующей кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, происходит в 20% случаев при сроках наблюдения $8,5 \pm 1,3$ лет.

10. У пациентов с постоянной электростимуляцией правого желудочка фактором, влияющим на показатели электрической и механической диссинхронии,

является положение стимулирующего электрода. Отличительным проявлением сердечной дисфункции у этих пациентов является появление и усугубление трикуспидальной регургитации в отсутствие признаков снижения ФВ ЛЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с впервые выявленной БЛНПГ, не имеющих признаков иной сердечно-сосудистой патологии рекомендовано динамическое наблюдение для своевременной диагностики сердечной дисфункции, обусловленной БЛНПГ, и принятия решения о необходимости проведения СРТ.

2. При отборе пациентов для проведения СРТ рекомендовано выполнение ЭхоКГ с оценкой показателей работы миокарда, МРТ сердца с отсроченным контрастированием и неинвазивного активационного картирования сердца. Совокупность данных этих методов обследования позволят дать предварительную индивидуальную оценку вероятности достижения эффекта от проведения СРТ.

3. Для достижения максимально возможного эффекта СРТ при выполнении операции по имплантации БВ ЭКС целевая позиция электрода для стимуляции ЛЖ должна быть топографически максимально приближена к точке поздней активации ЛЖ по данным неинвазивного активационного картирования.

4. При выборе позиции электрода сердца для стимуляции правого желудочка рекомендовано избегать «нижней» (верхушка правого желудочка, нижняя треть межжелудочковой перегородки), так как она ассоциирована с худшими показателями работы миокарда в условиях постоянной ЭКС. Предпочтительно позиционирование электрода в верхнесептальной и среднесептальной области с целью уменьшения риска развития сердечной дисфункции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eppinger H. Zur Analyse des Elektrokardiograms / H. Eppinger, J. Rothberger. // Wien Klin Wschnschr. – 1909. – vol. 22.- p. 1091–1098
2. Pujol-López M. Left Bundle Branch Block: Characterization, Definitions, and Recent Insights into Conduction System Physiology. / M. Pujol-López, J.M. Tolosana, G.A. Upadhyay, L. Mont, R. Tung. // Card Electrophysiol Clin. - 2021 Dec. - Vol. 13(4). - P. 671-684.
3. Faroux L. Late Electrocardiographic Changes in Patients With New-Onset Left Bundle Branch Block Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. / L. Faroux, G. Muntané-Carol, M. Urena, L. Nombela-Franco, I. Amat-Santos, N. Kleiman, A. Munoz-Garcia, F. Atienza, V. Serra, M.W. Deyell, G. Veiga-Fernandez, J.B. Masson, V. Canadas-Godoy, D. Himbert, Q. Fischer, J. Castrodeza, J. Elizaga, J.F. Pascual, J.G. Webb, J.M. de la Torre, L. Asmarats, E. Pelletier-Beaumont, M. Alméndarez, T. Couture, F. Philippon, J. Rodes-Cabau. // Am J Cardiol. - 2020 Mar 1. - Vol. 125(5). - P. 795-802.
4. Sweeney M.O. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. / M.O. Sweeney, A.S. Hellkamp, K.A. Ellenbogen, A.J. Greenspon, R.A. Freedman, K.L. Lee, G.A. Lamas. // Circulation. - 2003. - Vol. 107. P. 2932–7.
5. Yu C. M. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction / C.M. Yu, J.Y. Chan, Q. Zhang, R. Omar, G.W. Yip, A. Hussin, F. Fang, K.H. Lam, J.W. Fung // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361, № 22. – P. 2123-2134.
6. Smiseth OA. Mechanism of harm from left bundle branch block. / O.A. Smiseth, J.M. Aalen // Trends Cardiovasc Med. – 2019 Aug. - vol. 29(6). - p. 335-342.
7. Russell K. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. / K. Russell, M. Eriksen, L. Aaberge, N. Wilhelmsen, H. Skulstad, O. Gjesdal, T. Edvardsen, O.A. Smiseth. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2013 Oct 1. - Vol. 305(7). P. H996-1003.

8. Cazeau S. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. / S. Cazeau, P. Ritter, S. Bakdach, A. Lazarus, M. Limousin, L. Henao, O. Mundler, J.C. Daubert, J. Mugica. // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1994 Nov. - vol. 17(11 Pt 2). - p. 1974-9.
9. McAlister FA. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. / F.A. McAlister, J.A. Ezekowitz, N. Wiebe, B. Rowe, C. Spooner, E. Crumley, L. Hartling, T. Klassen, W. Abraham // *Ann Intern Med.* - 2004 Sep 7. - vol. 141(5). - p. 381-90.
10. Hsu J. C. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome. / J.C. Hsu, S.D. Solomon, M. Bourgoun, S. McNitt, I. Goldenberg, H. Klein, A.J. Moss, E. Foster // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2012. - vol. 59(25). - p. 2366–2373.
11. Killu A. M., Predictors and outcomes of “super-response” to cardiac resynchronization therapy. / A.M. Killu, A. Grupper, P.A. Friedman, B.D. Powell, S.J. Asirvatham, R.E. Espinosa, D. Luria, G. Rozen, J. Buber, Y.H. Lee, T. Webster, K.L. Brooke, D.O. Hodge, H.J. Wiste, M. Glikson, Y.M. Cha // *Journal of Cardiac Failure.* – 2014. - vol. 20(6). - p. 379–386.
12. Steffel J. Characteristics and long-term outcome of echocardiographic super-responders to cardiac resynchronisation therapy: “real world” experience from a single tertiary care centre. / J. Steffel, G. Milosevic, A. Hürlimann, N. Krasniqi, M. Namdar, F. Ruschitzka, T.F. Lüscher, F. Duru, J. Holzmeister, D. Hürlimann // *Heart.* – 2011. - vol. 97(20). - p. 1668–1674
13. van der Heijden A.C. Long-term echocardiographic outcome in super-responders to cardiac resynchronization therapy and the association with mortality and defibrillator therapy. / A.C. van der Heijden, U. Höke, J. Thijssen, C.J. Willem Borleffs, R. Wolterbeek, M.J. Schalij, L. van Erven // *Am J Cardiol.* - 2016. - vol. 118. - p. 1217–1224
14. Proclemer A. What we can learn from “super-responders”. / A. Proclemer, D. Muser, D. Facchin. // *Heart Fail Clin.* – 2017. - vol. 13. - p. 225–232.
15. Blanc J.J. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left

ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. / Blanc JJ, Fatemi M, Bertault V, Baraket F, Etienne Y. // *Europace*. - 2005. - vol. 7. - p. 604-610.

16. Vernooy K. Cardiac resynchronization therapy cures dyssynchronopathy in canine left bundle-branch block hearts. / K. Vernooy, R.N. Cornelussen, X.A. Verbeek, W.Y. Vanagt, A. van Hunnik, M. Kuiper, T. Arts, H.J. Crijns, F.W. Prinzen. // *Eur Heart J*. - 2007. – Vol. 28. - P. 2148–55.

17. Curtius J. M. Echocardiographic follow-up in latent cardiomyopathy. / J. M. Curtius, V. Stechern, H. Kuhn, F. Loogen. // *Zeitschrift für Kardiologie*. – 1984. - Vol. 73(11). - P. 695–700

18. Vaillant C. Resolution of left bundle branch block-induced cardiomyopathy by cardiac resynchronization therapy. / C. Vaillant, R.P. Martins, E. Donal, C. Leclercq, C. Thébault, N. Behar, P. Mabo, J.C. Daubert. // *J Am Coll Cardiol*. - 2013 Mar 12. - Vol. 61(10). P. 1089-95.

19. Sze E. Left bundle branch block-induced left ventricular remodeling and its potential for reverse remodeling. / E. Sze, J.P. Daubert // *J Interv Card Electrophysiol*. - 2018 Aug. - Vol. 52(3). - P. 343-352.

20. Zareba W. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). / W. Zareba, H. Klein, I. Cygankiewicz, W.J. Hall, S. McNitt, M. Brown, D. Cannom, J.P. Daubert, M. Eldar, M.R. Gold, J.J. Goldberger, I. Goldenberg, E. Lichstein, H. Pitschner, M. Rashtian, S. Solomon, S. Viskin, P. Wang, A.J. Moss; MADIT-CRT Investigators. // *Circulation*. - 2011 Mar 15. - vol. 123(10). - p. 1061-72.

21. Naqvi S.Y. Non-response to Cardiac Resynchronization Therapy. / S.Y. Naqvi, A. Jawaaid, I. Goldenberg, V. Kutiyfa. // *Curr Heart Fail Rep*. - 2018 Oct. - vol. 15(5). - p. 315-321.

22. Upadhyay G. A. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. / G.A. Upadhyay, T. Cherian, D.Y. Shatz, A.D. Beaser, Z. Aziz, C. Ozcan, M.T. Broman, H.M. Nayak, R. Tung // *Circulation*. - 2019 Apr 16. - Vol.139(16). - P. 1876-1888.

23. Римская Е.М. Блокада левой ножки пучка Гиса – дилатационная кардиомиопатия – сердечная недостаточность: общие звенья замкнутой цепи патогенеза / Е.М. Римская, Н.А. Миронова, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Кардиология. – 2023. - vol. 63(2). - p. 68-76.
24. Imanishi R. Prognostic significance of incident complete left bundle branch block observed over a 40- year period. / R. Imanishi, S. Seto, S. Ichimaru, E. Nakashima, K. Yano, M. Akahoshi // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 98. - P. 644–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.03.044.
25. Eriksson P. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. / P. Eriksson, P.O. Hansson, H. Eriksson, M. Dellborg. // Circulation. - 1998. – Vol. 98. - P. 2494–500
26. Berkowitz, W. D. The use of His bundle recordings in the analysis of unilateral and bilateral bundle branch block. / W. D. Berkowitz, S. H. Lau, R. D. Patton, K. M. Rosen, A. N. Damato// American Heart Journal. – 1971. - Vol. 81(3). - P. 340–350.
27. Fleischmann D. His bundle electrograms in patients with intraventricular conduction defects (author's transl). / D. Fleischmann, D. Mathey, W. Bleifeld, W. Irnich, S. Effert. // Klinische Wochenschrift. – 1973. - Vol. 21 (1). - P. 1066–1073.
28. Vera Z. Prolonged His-Q interval in chronic bifascicular block. Relation to impending complete heart block. / Z. Vera, D.T. Mason, R.D. Fletcher, N.A. Awan, R.A. Massumi. // Circulation. – 1976. - Vol. 53(1). - P. 47–55.
29. Kuhn H. Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy (COCM). / H. Kuhn, G. Breithardt, H.J. Knieriem, E. Kohler, B. Losse, L. Seipel, F. Loogen // Postgraduate Medical Journal. – 1978. - vol. 54(633). - p. 451–461.
30. Auricchio A. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle branch block / A. Auricchio, C. Fantoni, F. Regoli, C. Carbucicchio, A. Goette, C. Geller, M. Kloss, H. Klein // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 9. – P. 1133-1139.

31. Smith S. The prognosis of complete left bundle branch block. / S S. Smith, W. L. Hayes // American Heart Journal. – Vol. 70. - P. 157–159
32. Messer A. L. Prognosis in bundle branch block. II. A comparison of right and left bundle branch block with a note on the relative incidence of each. / A.L. Messer, R.P. Johnson, Shreenivas, P.D. White // American Heart Journal. – 1951. - Vol. 41(2). - P. 239–245.
33. Johnson R. P. The significance of bundle-branch block. / R.P. Johnson, A.L. Messer, Shreenivas. // Texas State Journal of Medicine. - Vol. 47 (9). - P. 621–626.
34. Blondeau, M. Complete left branch block with strong left axial deviation of the QRS. I. Clinical study. / M. Blondeau // Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux. – 1974. - Vol. 67(6). P. 662–734.
35. Schneider J. F. Newly acquired left bundle-branchblock: The Framingham study. / J. F. Schneider, H. E. Thomas Jr., B. E. Kreger, P. M. McNamara, W. B. Kannel // Annals of Internal Medicine. – 1979.- Vol. 90(3). - P. 303–310
36. Cui H. Conduction Abnormalities and Long-Term Mortality Following Septal Myectomy in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. / H. Cui, H.V. Schaff, R.A. Nishimura, J.B. Geske, J.A. Dearani, B.D. Lahr, S.R. Ommen // J Am Coll Cardiol. - 2019 Aug 6. - vol. 74(5). - p. 645-655. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.053
37. Layoun H. Aortic Root Anatomy and Impact on New-Onset Left Bundle Branch Block After Transcatheter Aortic Valve Implantation. / H. Layoun, J. Kassab, M.C.E. Helou, J.E. Dahdah, O. Iskandar, M.M.A.M. Saidan, A. Abushouk, T. Isogai, G. Reed, R. Puri, O.M. Wazni, A. Krishnaswamy, S. Harb, S. Kapadia // Catheter Cardiovasc Interv. - 2025 May. - vol. 105(6). - p. 1375-1380.
38. Spirito P. Long-Term Prognostic Implications of Conduction Abnormalities Following Septal Myectomy: What Do We Know? / P. Spirito, I. Fracchioni. // J Am Coll Cardiol. - 2019 Aug 6. - vol. 74(5). - p. 656-658.
39. Li H. Influence of operator volume on early outcomes of septal myectomy for isolated hypertrophic obstructive cardiomyopathy. / H. Li, L. Deng, H. Liu, S. Chen, C. Rao, Y. Tang, S. Wang, S. Liu, H. Sun, Y. Song // J Thorac Dis. - 2021 Feb. - vol. 13(2). - p. 1090-1099.

40. Dorobantu L.F. Transaortic Shallow Septal Myectomy and Cutting of Secondary Fibrotic Mitral Valve Chordae-A 5-Year Single-Center Experience in the Treatment of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. / L.F. Dorobantu, T.A. Iosifescu, R. Ticulescu, M. Greavu, M. Alexandrescu, A. Dermengiu, M.M. Micheu, M. Trofin. // J Clin Med. - 2022 May 30. - vol. 11(11). - p. 3083
41. Roten L. Incidence and predictors of atrioventricular conduction impairment after transcatheter aortic valve implantation. / L. Roten, P. Wenaweser, E. Delacrétaz, G. Hellige, S. Stortecky, H. Tanner, T. Pilgrim, A. Kadner, B. Eberle, M. Zwahlen, T. Carrel, B. Meier, S. Windecker // Am J Cardiol. – 2010. – Vol. 106. - P. 1473–80.
42. Nuis R-J. Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis. / R.J. Nuis, N.M. Van Mieghem, C.J. Schultz, A. Tzikas, R.M. Van der Boon, A.M. Maugenest, J. Cheng, N. Piazza, R.T. van Domburg, P.W. Serruys, P.P. de Jaegere // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32. - P. 2067–74.
43. Houthuizen P. Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death. / P. Houthuizen, L.A. Van Garsse, T.T. Poels, P. de Jaegere, R.M. van der Boon, B.M. Swinkels, J.M. Ten Berg, F. van der Kley, M.J. Schalij, J. Baan Jr, R. Cocchieri, G.R. Brueren, A.H. van Straten, P. den Heijer, M. Bentala, V. van Ommen, J. Kluin, P.R. Stella, M.H. Prins, J.G. Maessen, F.W. Prinzen // Circulation. - 2012. – Vol. 126. - P. 720–8.
44. Martinez-Selles M. Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. / P. Houthuizen, L.A. Van Garsse, T.T. Poels, P. de Jaegere, R.M. van der Boon, B.M. Swinkels, J.M. Ten Berg, F. van der Kley, M.J. Schalij, J. Baan Jr, R. Cocchieri, G.R. Brueren, A.H. van Straten, P. den Heijer, M. Bentala, V. van Ommen, J. Kluin, P.R. Stella, M.H. Prins, J.G. Maessen, F.W. Prinzen// Clin Res Cardiol. - 2015. – Vol. 104. - P. 1–12
45. Poels TT. Transcatheter aortic valve implantation-induced left bundle branch block: causes and consequences. / T.T. Poels, P. Houthuizen, L.A. Van Garsse, J.G. Maessen, P. de Jaegere, F.W. Prinzen // J Cardiovasc Transl Res. - 2014 Jun. - vol. 7(4). - p. 395-405.

46. Nazif TM. New-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement is associated with adverse long-term clinical outcomes in intermediate-risk patients: an analysis from the PARTNER II trial. / T.M. Nazif, S. Chen, I. George, J.M. Dizon, R.T. Hahn, A. Crowley, M.C. Alu, V. Babaliaros, V.H. Thourani, H.C. Herrmann, R.W. Smalling, D.L. Brown, M.J. Mack, S. Kapadia, R. Makkar, J.G. Webb, M.B. Leon, S.K. Kodali // *Eur Heart J.* – 2019. – vol. 40. - p. 2218–27.

47. Eschalier R. New-Onset Left Bundle Branch Block After TAVI has a Deleterious Impact on Left Ventricular Systolic Function. / R. Eschalier, G. Massoulié, Y. Nahli, F. Jean, N. Combaret, S. Ploux, G. Souteyrand, X. Chabin, R. Bosle, C. Lambert, E. Chazot, B. Citron, P. Bordachar, P. Motreff, B. Pereira, G. Clerfond // *Can J Cardiol.* - 2019 Oct. - vol. 35(10). - p. 1386-1393.

48. De Carlo M. Safety of a conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation. / M. De Carlo, C. Giannini, F. Bedogni, S. Klugmann, N. Brambilla, F. De Marco, G. Zucchelli, L. Testa, J. Oreglia, A.S. Petronio // *Am Heart J.* – 2012. – vol. 163. - p. 492–9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.12.009.

49. Miura M. Clinical impact of intraventricular conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation with balloon-expandable valves. / M. Miura, S. Shirai, Y. Uemura, M. Hayashi, H. Takiguchi, S. Ito, M. Yano, T. Kawaguchi, T. Morinaga, A. Isotani, S. Kakumoto, K. Seo, Y. Arai, G. Sakaguchi, K. Ando // *Am J Cardiol.* – 2019. – vol. 123. - p. 297–305.

50. Regueiro A. Impact of new-onset left bundle branch block and periprocedural permanent pacemaker implantation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. / A. Regueiro, O. Abdul-Jawad Altisent, M. Del Trigo, F. Campelo-Parada, R. Puri, M. Urena, F. Philippon, J. Rodés-Cabau // *Circ Cardiovasc Interv.* - 2016. - vol. 9(5):e003635.

51. Massing G.K. Anatomical configuration of the His bundle and bundle branches in the human heart. / G.K. Massing, T.N. James // *Circulation.* - 1976 Apr. - vol. 53(4). - p. 609-21.

52. Cabrera J.Á. Variable Arrangement of the Atrioventricular Conduction Axis Within the Triangle of Koch: Implications for Permanent His Bundle Pacing. J.Á. Cabrera, R.H. Anderson, Y. Macías, J. Nevado-Medina, A. Porta-Sánchez, J.M. Rubio, D. Sánchez-Quintana // JACC Clin Electrophysiol. - 2020 Apr.- vol. 6(4). - p. 362-377.
53. Elizari M.V. The normal variants in the left bundle branch system. / M.V. Elizari // J Electrocardiol. 2017 Jul-Aug;50(4):389-399.
54. Demoulin JC. Histopathological examination of concept of left hemiblock. / J.C. Demoulin, H.E. Kulbertus // Br Heart J. - 1972 Aug. - vol. 34(8). - p. 807-14.
55. Durrer D. Total excitation of the isolated human heart. / D. Durrer, R. T. van Dam, G. E. Freud, M. J. Janse, F. L. Meijler, R. C. Arzbaeher // Circulation. - 1970 Jun. - vol. 41(6). – p. 899-912.
56. Lev M. The pathology of complete atrioventricular block / M. Lev // Prog Cardiovasc Dis. – 1964. - vol. 6. - p.317-326.
57. Lenegre J. Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in relation to complete heart block / J. Lenegre // Prog Cardiovasc Dis. - 1964. - vol. 6. - p.409-444.
58. Royer A. Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenègre's disease: age-related conduction slowing and myocardial fibrosis. / A. Royer, T.A. van Veen, S. Le Bouter, C. Marionneau, V. Griol-Charhbili, A.L. Léoni, M. Steenman, H.V. van Rijen, S. Demolombe, C.A. Goddard, C. Richer, B. Escoubet, T. Jarry-Guichard, W.H. Colledge, D. Gros, J.M. de Bakker, A.A. Grace, D. Escande, F. Charpentier. // Circulation. - 2005 Apr 12. - vol. 111(14). - p. 1738-46.
59. Ono N. Morphological varieties of the Purkinje fiber network in mammalian hearts, as revealed by light and electron microscopy. / N. Ono, T. Yamaguchi, H. Ishikawa, M. Arakawa, N. Takahashi, T. Saikawa, T. Shimada // Arch Histol Cytol. 2009. - vol. 72(3). – p. 139-49.
60. Tadjalli M. Distribution and Structure of Purkinje Fibers in the Heart of Ostrich (*Struthio camelus*). / M. Tadjalli, S. Ghazi, S.M. Ali // International Journal of Zoology. - 2013. - Vol. 2013. Art. 293643.

61. Stephenson R.S. Highresolution 3-Dimensional imaging of the human cardiac conduction system from microanatomy to mathematical modeling. / R.S. Stephenson, A. Atkinson, P. Kottas, F. Perde, F. Jafarzadeh, M. Bateman, P.A. Iaizzo, J. Zhao, H. Zhang, R.H. Anderson, J.C. Jarvis, H. Dobrzynski // *Sci Rep.* - 2017 Aug 3. – vol. 7(1). - p. 7188.
62. Pérez-Riera AR. Left bundle branch block: Epidemiology, etiology, anatomic features, electrovectorcardiography, and classification proposal. / A.R. Pérez-Riera, R. Barbosa-Barros, M.P.C. de Rezende Barbosa, R. Daminello-Raimundo, L.C. de Abreu, K. Nikus.. // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2019 Mar. – vol. 24 №2. - e12572.
63. Zdravkovic M. Coronary Microvascular Dysfunction and Hypertension: A Bond More Important than We Think. / M. Zdravkovic, V. Popadic, S. Klasnja, A. Klasnja, T. Ivankovic, R. Lasica, D. Lovic, D. Gostiljac, Z. Vasiljevic // *Medicina (Kaunas).* – 2023 Dec 11. – vol. 59(12). – p.2149.
64. González A. Myocardial Interstitial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Management. / A. González, B. López, S. Ravassa, G. San José, I. Latasa, J. Butler, J. Díez // *Hypertension.* - 2024 Feb. - vol. 81(2). – p. 218-228.
65. Prinzen FW. LBBB and High Afterload: A Dangerous Liaison? / F.W. Prinzen, E. Willemen, J. Lumens. // *JACC Cardiovasc Imaging.* - 2019 Jun. - vol. 12(6). - p. 978-980.
66. Anghel L. Particularities of coronary artery disease in hypertensive patients with left bundle branch block. / L. Anghel, C. Arsenescu Georgescu // *Maedica (Bucur).* - 2014 Dec. - vol. 9(4). - p. 333-7.
67. Strauss D. G. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy D.G. Strauss, R.H. Selvester, G.S. Wagner // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 107, № 6. – P.927-934.
68. Mazzoleni A. On the relationship between heart weights, fibrosis, and QRS duration. / A. Mazzoleni, M. E. Curtin, R. Wolff, L. Reiner, G. Somes // *J Electrocardiol.* - 1975. – vol. 8. - p. 233 – 6.
69. Yamada T. New approach to the estimation of the extent of myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy: use of signal-averaged

electrocardiography. / T. Yamada, M. Fukunami, M. Ohmori, K. Iwakura, K. Kumagai, N. Kondoh, E. Tsujimura, Y. Abe, T. Nagareda, K. Kotoh, N. Hoki // *Am Heart J.* – 1993. – vol. 126. - p. 626–31.

70. Shamim W. Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure. / W. Shamim, M. Yousufuddin, M. Cicoria, D.G. Gibson, A.J. Coats, M.Y. Henein // *Heart.* – 2002. - vol. 88(1). - p. 47–51

71. Leyva F. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. / F. Leyva, R.J. Taylor, P.W. Foley, F. Umar, L.J. Mulligan, K. Patel, B. Stegeman, T. Haddad, R.E. Smith, S.K. Prasad // *J Am Coll Cardiol.* - 2012 Oct 23. - vol. 60(17). - p. 1659-67.

72. Gulati A. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. / A. Gulati, A. Jabbour, T.F. Ismail, K. Guha, J. Khwaja, S. Raza, K. Morarji, T.D. Brown, N.A. Ismail, M.R. Dweck, E. Di Pietro, M. Roughton, R. Wage, Y. Daryani, R. O'Hanlon, M.N. Sheppard, F. Alpendurada, A.R. Lyon, S.A. Cook, M.R. Cowie, R.G. Assomull, D.J. Pennell, S.K. Prasad // *JAMA.* - 2013 Mar 6. - vol. 309(9). - p. 896-908.

73. Wang X. Beyond conduction impairment: Unveiling the profound myocardial injury in left bundle branch block. / X. Wang, B. Ge, C. Miao, C. Lee, J.E. Romero, P. Li, F. Wang, D. Xu, M. Chen, D. Li, D. Li, M. Li, F. Xu, Y. Li, C. Gong, C.C. Taub, J. Yao // *Heart Rhythm.* - 2024 Aug. - vol. 21(8). - p. 1370-1379.

74. Van Oosterhout MF. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. / M.F. van Oosterhout, F.W. Prinzen, T. Arts, J.J. Schreuder, W.Y. Vanagt, J.P. Cleutjens, R.S. Reneman // *Circulation.* – 1998. – vol. 98. - p. 588–95

75. Van Middendorp LB. Local microRNA-133a downregulation is associated with hypertrophy in the dyssynchronous heart. / L. B. van Middendorp, M. Kuiper, C. Munts, P. Wouters, J. G. Maessen, F. A. van Nieuwenhoven, F. W. Prinzen // *ESC Heart Failure.* – 2017. – vol. 4. - p. 241–51

76. Lin JM. Left ventricular extracellular matrix remodeling in dogs with right ventricular apical pacing. / J.M. Lin, L.P. Lai, C.S. Lin, N.K. Chou, C.Y. Chiu, J.L. Lin. // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2010. – vol. 21. - p. 1142–9.
77. D'Ascia C. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor-alpha expression, and apoptotic death in failing human myocardium. / C. D'Ascia, A. Cittadini, M.G. Monti, G. Riccio, L. Sacca. // Eur Heart J. - 2006. – vol. 27. - p. 201–6.
78. Chakir K. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. / K. Chakir, S.K. Daya, R.S. Tunin, R.H. Helm, M.J. Byrne, V.L. Dimaano, A.C. Lardo, T.P. Abraham, G.F. Tomaselli, D.A. Kass // Circulation. - 2008. – vol. 117. - p. 1369–77.
79. Cvijic M. Timing of myocardial shortening determines left ventricular regional myocardial work and regional remodeling in hearts with conduction delays. / K. Chakir, S.K. Daya, R.S. Tunin, R.H. Helm, M.J. Byrne, V.L. Dimaano, A.C. Lardo, T.P. Abraham, G.F. Tomaselli, D.A. Kass // Eur Heart J Cardiovasc Imag. – 2018. - vol. 19(8). - p. 941–9.
80. Шляхто Е.В. Идиопатические нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения. / Е. В. Шляхто, Т. В. Трешкур, Е. В. Пармон, А. Я. Гудкова, М. А. Овечкина, А. С. Немков, Д. С. Лебедев, Н. А. Митрофанов, Л. Б. Митрофанова, А. Н. Крутиков, Э. Р. Бернгардт, Е. Н. Михайлов // Вестник аритмологии. – 2003. – № 33 – С. 5–11.
81. Новикова Д.С. С-реактивный белок и интерлейкин_6 у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможная роль воспаления в развитии желудочковых аритмий / Д.С. Новикова, М.С. Бекбосынова, С.П. Голицын и др. // Кардиология.– 2004. – № 5. – С. 63–66.
82. Грохотова В.В. Диагностика некоронарогенных заболеваний у пациентов с желудочковыми тахикардиям / В. В. Грохотова, Р. Б. Татарский, Д. С. Лебедев, Л. Б. Митрофанова, Н. К. Митрофанов, А. В. Пахомов, Е. С. Игнатьева, К. Н. Маликов, И. А. Панкова, Л. А. Белякова, О. Бещук // Вестник аритмологии. – 2014. – № 75. – С. 41–48.

83. Гупало Е.М. Роль воспаления в развитии нарушений ритма и проводимости / Е.М. Гупало, Н.А. Миронова, Т.А. Малкина, Т.Ю. Полевая, С.П. Голицын // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30, № 1. – С. 16-21.

84. Гупало Е.М. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в выявлении воспаления у больных с идиопатическими нарушениями проводимости сердца и у больных с клиническим синдромом дилатационной кардиомиопатии / Е.М. Гупало, О.В. Стукалова, Н.А. Миронова, О.Ю. Нарусов, Л.В. Величко, П.В. Чумаченко, А.Н. Самко, С.П. Голицын // Вестник аритмологии. – 2014. – Т. 77. – С. 32-41

85. Стукалова О.В. Роль МРТ сердца с контрастированием в диагностике миокардита с различным клиническим течением / О.В. Стукалова, **Е.М. Гупало**, Н.А. Миронова, Л.Г. Егиазарян, М.Д. Уцумуева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19- №3. - С. 78-85.

86. Гупало Е.М. Возможности МРТ сердца в выявлении воспаления у больных с идиопатическими нарушениями проводимости сердца и у больных с клиническим синдромом дилатационной кардиомиопатии/ Е.М. Гупало, О.В. Стукалова, Н.А. Миронова, О.Ю. Нарусов, Л.В. Величко, П.В. Чумаченко, А.Н. Самко, С.П. Голицын // Вестник Аритмологии – 2014 – №77 – С.32-41

87. Francone M. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. / M. Francone, C. Chimenti, N. Galea, F. Scopelliti, R. Verardo, R. Galea, I. Carbone, C. Catalano, F. Fedele, A. Frustaci // JACC. Cardiovasc Imaging. – 2014. – vol. 7. - p. 254-63.

88. Hegewisch S. TNF-induced cardiomyopathy. / S. Hegewisch, H.J. Weh, D.K. Hossfeld // Lancet. - 1990. – vol. 335. – p. 294– 5.

89. Finkel M.S. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. / M.S. Finkel, C.V. Oddis, T.D. Jacob, S.C. Watkins, B.G. Hattler, R.L. Simmons // Science. - 1992. – vol. 257. - p. 387–9.

90. Blum A. Role of cytokines in heart failure. / A. Blum, H. Miller // Am Heart J. – 1998. – vol. 135. - p. 181–6.

91. Perriard J.C. Dilated cardiomyopathy: A disease of the intercalated disc? / J.C. Perriard, A. Hirschy, E. Ehler // Trends Cardiovasc Med. - 2003. - vol.13. - p. 30-38.
92. Spragg D.D. Abnormal conduction and repolarization in late-activated myocardium of dyssynchronously contracting hearts. / D.D. Spragg, F.G. Akar, R.H. Helm, R.S. Tunin, G.F. Tomaselli, D.A. Kass // Cardiovasc Res. – 2005. – vol. 67. - p. 77–86
93. Josephson M.E. Substrate mapping for ventricular tachycardia assumptions and misconceptions. / M.E. Josephson, E. Anter // JACC Clin Electrophysiol. – 2015. – vol. 1. - p. 341.
94. Osorio J. Genetics: meta-analysis identifies variants in 22 loci associated with QRS duration. / J. Osorio // Nat Rev Cardiol. – 2011. – vol. 8. - p. 63.
95. Ladvall P. Genetic variation at the human connexin 43 locus but not at the connexin 40 locus is associated with left bundle branch block. / P. Ladvall, B. Andersson, M. Dellborg, P.O. Hansson, H. Eriksson, D. Thelle, P. Eriksson. // Open Heart. - 2015. – vol. 2. - e000187.
96. Maguy A. Ion channel subunit expression changes in cardiac Purkinje fibers: a potential role in conduction abnormalities associated with congestive heart failure. / A. Maguy, S. Le Bouter, P. Comtois, D. Chartier, L. Villeneuve, R. Wakili, K. Nishida, S. Nattel // Circ Res.- 2009.- vol. 104. - p. 1113–22
97. Noutsias M. Human coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins $\alpha(v)\beta(3)$ and $\alpha(v)\beta(5)$ on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: Implications for cardiotropic viral infections / M. Noutsias, H. Fechner, H. de Jonge, X. Wang, D. Dekkers, A.B. Houtsmuller, M. Pauschinger, J. Bergelson, R. Warraich, M. Yacoub, R. Hetzer, J. Lamers, H.P. Schultheiss, W. Poller // Circulation. - 2001. - vol.104. - p.275-280.
98. Bergelson J.M. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. / J.M. Bergelson, J.A. Cunningham, G. Droguett, E.A. Kurt-Jones, A. Krithivas, J.S. Hong, M.S. Horwitz, R.L. Crowell, R.W. Finberg // Science. - 1997 Feb 28. - vol.275(5304). - p.1320-3.

99. Lim B. K. Coxsackievirus and adenovirus receptor (car) mediates atrioventricular-node function and connexin 45 localization in the murine heart / B.K. Lim, D. Xiong, A. Dorner, T.J. Youn, A. Yung, T.I. Liu, Y. Gu, N.D. Dalton, A.T. Wright, S.M. Evans, J. Chen, K.L. Peterson, A.D. McCulloch, T. Yajima, K.U. Knowlton // J Clin Invest. - 2008. - vol.118. - p.2758-2770.

100. Knowlton K.U. CVB infection and mechanisms of viral cardiomyopathy. / K.U. Knowlton // Curr Top Microbiol Immunol. – 2008. – vol. 323. - p. 315-35.

101. Yip F. Role of Coxsackievirus B3-Induced Immune Responses in the Transition from Myocarditis to Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. / F. Yip, B. Lai, D. Yang.. // Int J Mol Sci. - 2023 Apr 23. - vol. 24(9). - p. 7717.

102. Kaikkonen K. S. Family history and the risk of sudden cardiac death as a manifestation of an acute coronary event. / K.S. Kaikkonen, M.L. Kortelainen, E. Linna, H.V. Huikuri //Circulation. - 2006. - vol. 114. - p.1462-1467.

103. Bezzina C.R. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction/ C.R. Bezzina, R. Pazoki, A. Bardai, R.F. Marsman, J.S.S.G. de Jong, M.T. Blom, B.P. Scicluna, J.W. Jukema, N.R. Bindraban, P. Lichtner, A. Pfeufer, N.H. Bishopric, D.M. Roden, T. Meitinger, S.S. Chugh, R.J. Myerburg, X. Jouven, S. Kääb, L.R.C. Dekker, H.L. Tan, M.W.T. Tanck, A.A.M. Wilde // Nat Genet. - 2010. - vol.42. - p.688-691.

104. Lisewski U. The tight junction protein car regulates cardiac conduction and cell-cell communication. / U. Lisewski, Y. Shi, U. Wrackmeyer, R. Fischer, C. Chen, A. Schirdewan, R. Jüttner, F. Rathjen, W. Poller, M.H. Radke, M. Gotthardt // J Exp Med. - 2008. - vol.205. - p.2369-2379.

105. Wilson F.N. Bundle branch block and arborization block. / F.N. Wilson, G.R. Herrmann. // Arch Int Med. – 1920. – vol. 26. - p.153–191.

106. P.S. Barker. The excitatory process observed in the exposed human heart. / P.S. Barker, A.G. Macleod, J.A. Alexander. // Am Heart J. – 1930. – vol. 5. - p. 720 – 742.

107. Wilson F.N. Concerning the form of the QRS deflections of the electrocardiogram in bundle branch block. / F.N. Wilson // J Mount Sinai Hosp N Y. – 1941. – vol. 8. - p.1110.

108. Kanawati J. Contemporary Review of Left Bundle Branch Block in the Failing Heart - Pathogenesis, Prognosis, and Therapy. / Kanawati J. Sy RW. // Heart Lung Circ. - 2018 Mar. - vol. 27(3). - p. 291-300.

109. Curila K. Is it a true left bundle branch block or not?/ K. Curila, P. Jurak, M.G. Chelu, G. Upadhyay, K. Sedlacek, P. Osmancik // J Interv Card Electrophysiol. 2023 Sep. - vol. 66(6). - p. 1329-1331.

110. ESC. «The morphology of the electrocardiogram». / ESC, A. Bayés de Luna, H. Wellens, M. Malik // «The ESC textbook of cardiovascular medicine» 1st ed. UK: Blackwell Publishing Ltd;. - 2005. Chapter 1. - pp1-3

111. Surawicz B. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. / B. Surawicz, R. Childers, B.J. Deal, L.S. Gettes, J.J. Bailey, A. Gorgels, E.W. Hancock, M. Josephson, P. Kligfield, J.A. Kors, P. Macfarlane, J.W. Mason, D.M. Mirvis, P. Okin, O. Pahlm, P.M. Rautaharju, G. van Herpen, G.S. Wagner, H. Wellens // J Am Coll Cardiol. – 2009. – vol. 53. - p. 976 –981

112. Bristow M.R. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. / M.R. Bristow, L.A. Saxon, J. Boehmer, S. Krueger, D.A. Kass, T. De Marco, P. Carson, L. DiCarlo, D. DeMets, B.G. White, D.W. DeVries, A.M. Feldman // N Engl J Med. - 2004 May 20. - vol. 350(21). - p. 2140-50.

113. Wikstrom G. CARE-HF study investigators. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial.

/ G. Wikstrom, C. Blomström-Lundqvist, B. Andren, S. Lönnerholm, P. Blomström, N. Freemantle, T. Remp, J.G Cleland. // Eur Heart J. - 2009 Apr. - vol. 30(7). - p. 782-8.

114. Moss A.J. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. / A. Moss, W. Hall, D. Cannom, H. Klein, M. Brown, J. Daubert, N. Estes 3rd, E. Foster, H. Greenberg, S. Higgins, M. Pfeffer, S. Solomon, D. Wilber, W. Zareba // N Engl J Med. - 2009 Oct 1. - vol. 361(14). - p. 1329-38.

115. van Deursen C.J. The value of the 12-lead ECG for evaluation and optimization of cardiac resynchronization therapy in daily clinical practice. / C.J. van Deursen, Y. Blaauw, M.I. Witjens, L. Debie, L. Wecke, H.J. Crijns, F.W. Prinzen, K. Vernooy // J Electrocardiol. - 2014 Mar-Apr. - vol. 47(2). - p. 202-11.

116. Каштанова С.Ю. Оптимизация отбора пациентов для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии: роль электрокардиографии и эхокардиографии / С.Ю. Каштанова, Н.А. Миронова, **Е.М. Гупало**, В.В. Долгополова, М.А. Саидова, С.П. Голицын // Кардиологический вестник. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 94-101.

117. Каштанова С.Ю. Комплексная оценка электрокардиографических и эхокардиографических параметров у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса в прогнозировании успеха сердечной ресинхронизирующей терапии / С.Ю. Каштанова, Н.А. Миронова, В.Н. Шитов, **Е.М. Гупало**, В.Г. Киктев, М.А. Саидова, С.П. Голицын // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, №12. – С. 76-83.

118. Каштанова С. Ю. Оценка электрической диссинхронии миокарда с помощью неинвазивного активационного картирования и ее роль в достижении успеха проведения сердечной ресинхронизирующей терапии / С.Ю Каштанова, Н.А.Миронова, Е. М. Гупало, С. А. Гаман, Т.А. Малкина, Г.С. Тарасовский, В.В. Слободяник, Саидова М.А., Голицын С. П. // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 4S. – С. 21-32.

119. Varma N. Noninvasive mapping of electrical dyssynchrony in heart failure and cardiac resynchronization therapy / N. Varma, S. Ploux, P. Ritter, B. Wilkoff, R.

Eschaliar, P. Bordachar // Cardiac Electrophysiology Clinics. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 125-134.

120. Varma N. Electrocardiographic imaging of patients with heart failure with left bundle branch block and response to cardiac resynchronization therapy / N. Varma, P. Jia, Y. Rudy // Journal of Electrocardiology. – 2007. – Vol. 40, № 6. – P. 174-178.

121. Ploux S. Noninvasive Electrocardiographic Mapping to Improve Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy / S. Ploux, J. Lumens, Z. Whinnett, M. Montaudon, M. Strom, C. Ramanathan, P. Bordachar // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61, № 24. – P. 2435-2443.

122. Римская Е.М. Работа миокарда при электрической диссинхронии, обусловленной блокадой левой ножки пучка Гиса. / Е.М. Римская, С.В. Добровольская, Е.В. Кухарчук, С.Ю. Каштанова, Н.А. Миронова, Г.С. Тарасовский, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев, М.А. Саидова, С.П. Голицын // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30(2). – с. 5955.

123. Ставцева Ю. В. Основные патогенетические аспекты и клиническое значение механической диссинхронии / Ю. В. Ставцева, С. В. Виллевалде, А. В. Свешников, Ж. Д. Кобалава // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 220-230.

124. Seo Y. Left bundle branch block and echocardiography in the era of CRT / Y. Seo, T. Ishizu, F. Sakamaki, M. Yamamoto, K. Aonuma. // Journal of Echocardiography. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 6-14.

125. Sato T. Diverse QRS morphology reflecting variations in lead placement for left bundle branch area pacing. / T. Sato, I. Togashi, H. Ikewaki, T. Mohri, Y. Katsume, M. Tashiro, N. Nonoguchi, K. Hoshida, A. Ueda, S. Matsuo, K. Soejima // Europace. - 2023 Aug 2. - Vol. 25(9). - euad241

126. Derval N. Distinctive left ventricular activations associated with ECG pattern in heart failure patients. / N. Derval, J. Duchateau, S. Mahida, R. Eschaliar, F. Sacher, J. Lumens, H. Cochet, A. Denis, X. Pillois, S. Yamashita, Y. Komatsu, S. Ploux, S. Amraoui, A. Zemmoura, P. Ritter, M. Hocini, M. Haissaguerre, P. Jaïs, P. Bordachar // CircArrhythm Electrophysiol. – 2017. - Vol. 10

127. Wyndham C. R. Epicardial activation in patients with left bundle branch block. / W.C.R. Wyndham, S.T. Smith, M.K. Meeran, R. Mammanna, S. Levitsky, K.M. Rosen // *Circulation*. - 1980 Apr. - Vol. 61(4). - P. 696-703.

128. Fung J. W. Effect of cardiac resynchronization therapy in patients with moderate left ventricular systolic dysfunction and wide QRS complex: a prospective study. / J.W. Fung, Q. Zhang, G.W. Yip, J.Y. Chan, H.C. Chan, C.M. Yu // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2006. - Vol. 17. - P. 1288–92

129. Prinzen F.W. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. / F.W. Prinzen, W.C. Hunter, B.T. Wyman, E.R. McVeigh. // *J Am Coll Cardiol*. – 1999. - Vol. 33. - P. 1735–42.

130. Auricchio A. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. / A. Auricchio, C. Stellbrink, M. Block, S. Sack, J. Vogt, P. Bakker, H. Klein, A. Kramer, J. Ding, R. Salo, B. Tockman, T. Pochet, J. Spinelli // *Circulation*. - 1999 Jun 15. - Vol. 99(23). - P. 2993-3001.

131. Prinzen FW. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy. / F.W. Prinzen, K. Vernooy, A. Auricchio // *Circulation*. - 2013 Nov 26. - Vol. 128(22). P. 2407-18.

132. Elliott MK. Biventricular endocardial pacing and left bundle branch area pacing for cardiac resynchronization: Mechanistic insights from electrocardiographic imaging, acute hemodynamic response, and magnetic resonance imaging. / M.K. Elliott, M. Strocchi, B.J. Sieniewicz, B. Sidhu, V. Mehta, N. Wijesuriya, J.M. Behar, A. Thorpe, D. Martic, T. Wong, S. Niederer, C.A. Rinaldi // *Heart Rhythm*. - 2023 Feb. - Vol. 20(2). - P. 207-216.

133. Lumens J. Modeling ventricular interaction: a multiscale approach from sarcomere mechanics to cardiovascular system hemodynamics. / J. Lumens, T. Delhaas, B. Kirn, T. Arts. // *Pac Symp Biocomput*. – 2008. P. 378-89. PMID: 18229701.

134. Grines C.L. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. / C.L. Grines, T.M. Bashore, H. Boudoulas, S. Olson, P. Shafer, C.F. Wooley. // *Circulation*. – 1989. – Vol. 79. – P. 845–53.
135. Littmann L. Hemodynamic implications of left bundle branch block. / L. Littmann, J.D. Symanski. // *J Electrocardiol*. – 2000. - Vol. 33(33 Suppl). - P. 115–21
136. Bourassa MG. Hemodynamic studies during intermittent left bundle branch block. / M. Bourassa, G. Boiteau, B.J. Allenstein // *Am J Cardiol*. - 1962 Dec. – Vol. 10. - P. 792-9.
137. Takeshita A. Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance. / A. Takeshita, L.L. Basta, J.M. Kioschos // *Am J Med*. – 1974. - Vol. 56. - P. 251.
138. Grover M. Acute pulmonary edema induced by left bundle branch block. / M. Grover, R.L. Engler // *Am J Cardiol*. - 1983 Sep 1. - Vol. 52(5). - P. 648-9.
139. Littmann L. Apparent bigeminy and pulsus alternans in intermittent left bundle-branch block. / Littmann L, Goldberg JR. // *Clin Cardiol*. – 1999. Vol. 22. - P. 490,
140. Vecera J. Wasted septal work in left ventricular dyssynchrony: a novel principle to predict response to cardiac resynchronization therapy. / J. Vecera, M. Penicka, M. Eriksen, K. Russell, J. Bartunek, M. Vanderheyden, O.A. Smiseth // *Eur Heart J Cardio- vasc Imag*. - 2016. - Vol. 17(6). - P. 624–32.
141. Auffret V. Idiopathic/Iatrogenic Left Bundle Branch Block-Induced Reversible Left Ventricle Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. / V. Auffret, R.P. Martins, C. Daubert, C. Leclercq, H. Le Breton, P. Mabo, E. Donal. // *J Am Coll Cardiol*. - 2018 Dec 18. - Vol. 72(24). - P. 3177-3188
142. Surkova E. Left bundle branch block: from cardiac mechanics to clinical and diagnostic challenges. / E. Surkova, L.P. Badano, R. Bellu, P. Aruta, F. Sambugaro, G. Romeo, F. Migliore, D. Muraru // *Europace*. - 2017 Aug 1. - Vol. 19(8). - P. 1251-1271
143. Bax J. J. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. / J.J. Bax, G.B. Bleeker, T.H. Marwick, S.G. Molhoek,

E. Boersma, P. Steendijk, E.E. van der Wall, M.J. Schalij // J Am Coll Cardiol.- 2004 Nov 2. - Vol. 44(9). - P. 1834-40

144. van Everdingen WM. Echocardiographic Prediction of Cardiac Resynchronization Therapy Response Requires Analysis of Both Mechanical Dyssynchrony and Right Ventricular Function: A Combined Analysis of Patient Data and Computer Simulations. / W.M. van Everdingen, J. Walmsley, M.J. Cramer, I. van Hagen, B.W.L. De Boeck, M. Meine, T. Delhaas, P.A. Doevendans, F.W. Prinzen, J. Lumens, G.E. Leenders // J Am Soc Echocardiogr. - 2017 Oct. - Vol. 30(10). - P. 1012-1020.e2

145. Lumens J. Comparative electromechanical and hemodynamic effects of left ventricular and biventricular pacing in dyssynchronous heart failure: electrical resynchronization versus left-right ventricular interaction. / J. Lumens, S. Ploux, M. Strik, J. Gorcsan 3rd, H. Cochet, N. Derval, M. Strom, C. Ramanathan, P. Ritter, M. Haïssaguerre, P. Jaïs, T. Arts, T. Delhaas, F.W. Prinzen, P. Bordachar // J Am Coll Cardiol. - 2013 Dec 24. - Vol. 62(25). - P. 2395-2403.

146. Li Z. Left bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study. / Z. Li, B. Dahlöf, P.M. Okin, S.E. Kjeldsen, K. Wachtell, H. Ibsen, M.S. Nieminen, S. Jern, R.B. Devereux // J Hypertens. – 2008. – Vol. 26. - P. 1244–9.

147. Aalen J. Afterload hypersensitivity in patients with left bundle branch block. / J. Aalen, P. Storsten, E.W. Remme, P.A. Sirnes, O. Gjesdal, C.K. Larsen, E. Kongsgaard, E. Boe, H. Skulstad, J. Hisdal, O.A. Smiseth // JACC Cardiovasc Imaging. – 2017.

148. Auricchio A. Non-responders to cardiac resynchronization therapy: the magnitude of the problem and the issues. / A. Auricchio, F.W. Prinzen. // J Am Coll Cardiol. – 2004. - Vol. 44(1). - P. 87-97

149. Aleksova A. New-onset left bundle branch block independently predicts long-term mortality in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data from the Trieste Heart Muscle Disease Registry. / A. Aleksova, C. Carriere, M. Zecchin, G.

Barbati, G. Vitrella, A. Di Lenarda, G. Sinagra // *Europace*. - 2014 Oct. - Vol. 16(10). - P. 1450-9.

150. Wang N. C. Myocardial recovery after cardiac resynchronization therapy in left bundle branch block-associated idiopathic nonischemic cardiomyopathy: A NEOLITH II substudy. / N.C. Wang, A. Hussain, E.C. Adelstein, A.D. Althouse, M.S. Sharbaugh, S.K. Jain, A.A. Shalaby, A.H. Voigt, S. Saba. // *Ann Noninvasive Electrocardiol*. - 2019 Mar. - Vol. 24(2). - e12603.

151. Sanna G.D. Left bundle branch block-induced cardiomyopathy: a diagnostic proposal for a poorly explored pathological entity. / G.D. Sanna, M. Merlo, E. Moccia, E. Fabris, S.L. Masia, G. Finocchiaro, G. Parodi, G. Sinagra // *Int J Cardiol*. - 2020 Jan 15. – Vol. 299. - P. 199-205.

152. Sanna G.D. Prevalence, clinical and instrumental features of left bundle branch block-induced cardiomyopathy: the CLIMB registry. / G.D. Sanna, A. De Bellis, M. Zecchin, E. Beccu, P. Carta, E. Moccia, M.E. Canonico, G. Parodi, G. Sinagra, M. Merlo // *ESC Heart Fail*. - 2021 Dec. - Vol. 8(6). - P. 5589-5593.

153. Prinzen FW. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. / F.W. Prinzen, C.H. Augustijn, T. Arts, M.A. Allesie, R.S. Reneman // *Am J Physiol*. – 1990. – Vol. 259. - P. H300–8.

154. Prinzen FW. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. / F.W. Prinzen, M. Peschar. // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2002. - Vol. 25. P. 484–98.

155. Liu WH. Right ventricular apical pacing acutely impairs left ventricular function and induces mechanical dyssynchrony in patients with sick sinus syndrome: a real-time three-dimensional echocardiographic study. / W.H. Liu, M.C. Chen, Y.L. Chen, B.F. Guo, K.L. Pan, C.H. Yang, H.W. Chang // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2008. - Vol. 21. P. 224–9 doi: 10.1016/j.echo.2007.08.045. Epub 2007 Sep 29.

156. Connolly SJ. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. / S.J. Connolly, C.R. Kerr, M. Gent, R.S. Roberts, S. Yusuf, A.M.

Gillis, M.H. Sami, M. Talajic, A.S. Tang, G.J. Klein, C. Lau, D.M. Newman // *N Engl J Med.* – 2000. - Vol. 342. - P. 1385–91.

157. Lamas G. A. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. / G.A. Lamas, K.L. Lee, M.O. Sweeney, R. Silverman, A. Leon, R. Yee, R.A. Marinchak, G. Flaker, E. Schron, E.J. Orav, A.S. Hellkamp, S. Greer, J. McAnulty, K. Ellenbogen, F. Ehlert, R.A. Freedman, N.A. Estes, A. Greenspon, L. Goldman // *The New England Journal of Medicine.* – 2002. Vol. 346(24). P. 1854–1862.

158. Delgado V. Acute effects of right ventricular apical pacing on left ventricular synchrony and mechanics. / V. Delgado, L.F. Tops, S.A. Trines, K. Zeppenfeld, N.A. Marsan, M. Bertini, E.R. Holman, M.J. Schalij, J.J. Bax // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2009. - Vol. 2. P. 135–45.

159. Vassallo J.A. Endocardial activation of left bundle branch block / J.A. Vassallo, D.M. Cassidy, F.E. Marchlinski, A.E. Buxton, H.L. Waxman, J.U. Doherty, M.E. Josephson // *Circulation.* – 1984. – Vol. 69. - P. 914–23.9.

160. Merchant F.M. Pacing induced cardiomyopathy. / F.M. Merchant, S. Mittal. // *J Cardiovasc Electrophysiol.* - 2020 Jan. - Vol. 31(1). - P. 286-292.

161. Lamas G.A. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. / G.A. Lamas, E.J. Orav, B.S. Stambler, K.A. Ellenbogen, E.B. Sgarbossa, S.K. Huang, R.A. Marinchak, N.A. Estes, G.F. Mitchell, E.H. Lieberman, C.M. Mangione, L. Goldman // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 338. - P. 1097–104.

162. Sweeney M. Baseline QRS duration ≥ 120 milliseconds and cumulative percent time ventricular paced predicts increased risk of heart failure, stroke, and death in DDDR-paced patients with sick sinus syndrome in MOST. / M. Sweeney, A. Hellkamp, A. Greenspon // *Pacing Clin Electrophysiol.* - 2002; Vol. 25 (abstr): 690

163. Wilkoff, B. L. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. / B.L. Wilkoff, J.R. Cook, A.E. Epstein, H.L. Greene, A.P. Hallstrom, H. Hsia, S.P. Kutalek, A. Sharma // *Journal of the American Medical Association.* – 2002. - Vol. 288 (24). P. 3115–3123.

164. Khurshid S. Pacing-Induced Cardiomyopathy. / S. Khurshid, D.S. Frankel // Card Electrophysiol Clin. - 2021 Dec. - Vol. 13(4). - P. 741-753.

165. Chung E.S. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. / E.S. Chung, A.R. Leon, L. Tavazzi, J.P. Sun, P. Nihoyannopoulos, J. Merlino, W.T. Abraham, S. Ghio, C. Leclercq, J.J. Bax, C.M. Yu, J. Gorcsan 3rd, M. St John Sutton, J. De Sutter, J. Murillo // Circulation. - 2008 May 20. - Vol. 117(20). - P. 2608-16.

166. Ilardi F. On Behalf Of The Working Group Of Echocardiography Of The Italian Society Of Cardiology Sic. Myocardial Work by Echocardiography: Principles and Applications in Clinical Practice. / F. Ilardi, A. D'Andrea, F. D'Ascenzi, F. Bandera, G. Benfari, R. Esposito, A. Malagoli, G.E. Mandoli, C. Santoro, V. Russo, M. Crisci, G. Esposito, M. Cameli // J Clin Med. - 2021 Sep 29. - Vol. 10(19). - P. 4521.

167. Galli E. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. / E. Galli, C. Leclercq, A. Hubert, A. Bernard, O.A. Smiseth, P. Mabo, E. Samset, A. Hernandez, E. Donal // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. - 2018 Sep 1. - Vol. 19(9). - P. 1010-1018.

168. Wouters PC. Prognostic implications of invasive hemodynamics during cardiac resynchronization therapy: Stroke work outperforms dP/ Wouters PC, Zweerink A, van Everdingen WM, Ghossein MA, de Roest GJ, Cramer MJ, Doevendans PAFM, Vernooy K, Prinzen FW, Allaart CP, Meine M. // dtmax. Heart Rhythm O2. - 2023 Nov 10. - Vol. 4(12). - P. 777-783.

169. Kostyukevich MV. Regional Left Ventricular Myocardial Work Indices and Response to Cardiac Resynchronization Therapy./ M.V. Kostyukevich, P. van der Bijl, N.M. Vo, R.P. Lustosa, S.M. Pio, M. Bootsma, N. Ajmone Marsan, V. Delgado, J.J. Bax // JACC Cardiovasc Imaging. - 2020 Aug. - Vol. 13(8). - P. 1852-1854.

170. Riolet C. Clinical Significance of Global Wasted Work in Patients with Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy. / C. Riolet, A. Menet, A. Mailliet, C. Binda, A. Altes, L. Appert, AL. Castel, F. Delelis, G. Viart, Y. Guyomar, C. Le Goffic, M. Decroocq, PV. Ennezat, P. Graux, C. Tribouilloy, S. Marechaux // J Am Soc Echocardiogr. - 2021 Sep. - Vol. 34(9). P. 976-986.

171. Aalen JM. Imaging predictors of response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular work asymmetry by echocardiography and septal viability by cardiac magnetic resonance. / J.M. Aalen, E. Donal, C.K. Larsen, J. Duchenne, M. Lederlin, M. Cvijic, A. Hubert, G. Voros, C. Leclercq, J. Bogaert, E. Hopp, J.G. Fjeld, M. Penicka, C. Linde, O.O. Aalen, E. Kongsgård, E. Galli, J.U. Voigt, O.A. Smiseth. // Eur Heart J. - 2020 Oct 14. - Vol. 41(39). P. 3813-3823.

172. Tomashitis B. Acute Hemodynamic Effects of Cardiac Resynchronization Therapy Versus Alternative Pacing Strategies in Patients With Left Ventricular Assist Devices. / B. Tomashitis, C.F. Baicu, R.A. Butschek, G.R. Jackson, J. Winterfield, R.J. Tedford, M.R. Zile, M.R. Gold, B.A. Houston // J Am Heart Assoc. - 2021 Mar 16. - Vol. 10(6).- e018127.

173. Marzlin N. Myocardial Work in Echocardiography. / N. Marzlin, A.G. Hays, M. Peters, A. Kaminski, S. Roemer, P. O'Leary, S. Kroboth, D.R. Harland, B.K. Khandheria, A.J. Tajik, R. Jain. // Circ Cardiovasc Imaging. - 2023 Feb. - 16(2). - e014419

174. Friedrich M.G. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC white paper. / M.G. Friedrich, U. Sechtem, J. Schulz-Menger, G. Holmvang, P. Alakija, L.T. Cooper, J.A. White, H. Abdel-Aty, M. Gutberlet, S. Prasad, A. Aletras, J.P. Laissy, I. Paterson, N.G. Filipchuk, A. Kumar, M. Pauschinger, P. Liu // J Am Coll Cardiol.- 2009. – Vol. 53. - P. 1475-87.

175. Chalil S. Effect of posterolateral left ventricular scar on mortality and morbidity following cardiac resynchronization therapy. / S. Chalil, B. Stegemann, S.A. Muhyaldein, K. Khadjooi, P.W. Foley, R.E. Smith, F. Leyva // Pacing Clin Electrophysiol. - 2007 Oct. - Vol. 30(10). - P. 1201-9.

176. McDonagh TA. / ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, R.S. Gardner, A. Baumbach, M. Böhm, H. Burri, J. Butler, J. Čelutkienė, O. Chioncel, J.G.F. Cleland, A.J.S. Coats, M.G. Crespo-Leiro, D. Farmakis, M. Gilard, S. Heymans, A.W. Hoes, T. Jaarsma, E.A. Jankowska, M. Lainscak, C.S.P. Lam, A.R. Lyon, J.J.V. McMurray, A. Mebazaa, R. Mindham, C. Muneretto, S. Price, G.M.C. Rosano, F. Ruschitzka, M.F.

Piepoli, A.K. Skibelund; ESC Scientific Document Group. // Eur Heart J. - 2021 Sep 21. Vol. 42(36). P. 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Dec 21;42(48):4901

177. Галявич А.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач, Ф. Т. Агеев, Д. М. Аронов, Г. П. Арутюнов, Ю. Л. Беграмбекова, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов, М. Г. Бубнова, Ю. А. Васюк, С. В. Виллевальде, Н. Г. Виноградова, А. А. Гарганеева, Г. Е. Гендлин, С. Р. Гиляревский, М. Г. Глезер, С. В. Готье, Ю. И. Гринштейн, Т. В. Довженко, О. М. Драпкина, Д. В. Дупляков, И. В. Жиров, Д. А. Затейщиков, Н. Э. Звартау, О. Б. Иртюга, Ж. Д. Кобалава, Н. А. Козиолова, А. В. Коротеев, Р. А. Либис, Ю. М. Лопатин, В. Ю. Мареев, Ю. В. Мареев, С. Т. Мацкеплишвили, Е. Н. Михайлов, С. Н. Насонова, О. Ю. Нарусов, С. В. Недогода, А. О. Недошивин, А. Г. Овчинников, Я. А. Орлова, Н. Б. Перепеч, Н. В. Погосова, Е. М. Римская, А. Н. Самко, М. А. Саидова, О. В. Сапельников, А. А. Сафиуллина, М. Ю. Ситникова, А. А. Скворцов, В. В. Скибицкий, О. В. Стукалова, Е. И. Тарловская, А. С. Терещенко, А. И. Чесникова, П. А. Федотов, И. В. Фомин, Н. Р. Хасанов, А. О. Шевченко, И. И. Шапошник, М. А. Шария, Е. В. Шляхто, И. С. Явелов, С. С. Якушин // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 251-349.

178. Римская Е.М. Воспаление и фиброз миокарда: есть ли связь с блокадой левой ножки пучка Гиса / Е.М. Римская, О.В. Стукалова, О.П. Апарина, Н.А. Миронова, Т.В. Кузнецова, П.В. Чумаченко, С.П. Голицын // Терапевтический архив. - 2024. - Т. 96. - №1. - С. 22-28.

179. Гупало Е.М. Исследование клинико-инструментальных и морфологических показателей, а также экспрессии Коксаки-аденовирусного рецептора у больных воспалительными заболеваниями миокарда / Е.М. Гупало, Н.А. Миронова, М.М. Рогова, П.В. Чумаченко, Г.А. Ткачев, М.А. Наумова, О.Ю. Нарусов, В.В. Герасимова, С.А. Бакалов, А.Н. Самко, Л.И. Бурячковская, С.Н. Терещенко, С.П. Голицын // Кардиология. – 2014. – Т. 54– №5 – С. 8–15.

180. Lang R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong, L. Ernande, F.A. Flachskampf, E. Foster, S.A. Goldstein, T. Kuznetsova, P. Lancellotti, D. Muraru, M.H. Picard, E.R. Rietzschel, L. Rudski, K.T. Spencer, W. Tsang, J.U. Voigt // *Eur. Hear J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. - Vol. 16. - P. 233–271.

181. Римская Е.М. Работа миокарда при электрической диссинхронии, обусловленной блокадой левой ножки пучка Гиса. / Е.М. Римская, С.В. Добровольская, Е.В. Кухарчук, С.Ю. Каштанова, Н.А. Миронова, Г.С. Тарасовский, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев, М.А. Саидова, С.П. Голицын // *Российский кардиологический журнал.* – 2025. – Т. 30(2). – с. 5955.

182. Rimskaya E. Relationship between myocardial fibrosis and left bundle branch block. Does it exist? / E. Rimskaya, O. Aparina, O. Stukalova, S. Kormilitsyn, N. Mironova, P. Chumachenko, S. Ternovoy, S. Golitsyn // *Cardiovasc Pathol.* - 2025 Mar-Apr. – Vol. 75. – 107713

183. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013661886. LGE Heart Analyzer. / Заявители и правообладатели: Пархоменко Д.В., Апарина О.П., Стукалова О.В. // Реестр программ для ЭВМ РФ 18.12.2013)

184. Cerqueira M.D. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. / L.T. Cooper, K.L. Baughman, A.M. Feldman, A. Frustaci, M. Jessup, U. Kuhl, G.N. Levine, J. Narula, R.C. Starling, J. Towbin, R. Virmani // *Circulation.* – 2002. Vol. 105, № 4. – P.539-542.

185. Миронова Н. А. Результаты неинвазивного активационного картирования сердца у больных с «идиопатическими» желудочковыми аритмиями в сопоставлении со структурными характеристиками миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца / Н. А. Миронова, Л. Г. Егиазарян, О. П.

Апарина, Т. А. Малкина, О. В. Стукалова, С. А. Бакалов, С. Голицын // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 7. – С.32-40.

186. Sweeney M.O. QRS fusion complex analysis using wave interference to predict reverse remodeling during cardiac resynchronization therapy. / M.O. Sweeney, A.S. Hellkamp, R.J. van Bommel, M.J. Schalij, C.J. Borleffs, J.J. Bax // Heart Rhythm. - 2014 May. - Vol. 11(5). - P. 806-13.

187. Chmelevsky M. Clinical Validation of the New 12-Lead ECG Noninvasive Panoramic Epi-endocardial Mapping Technology. / M. Chmelevsky, S. Zubarev, S. Khamzin, A. Dokuchaev, A. Bazhutina, M. Budanova, A. Sinitca, D. Lebedev, A. Auricchio. // Computing in Cardiology. - P. 223-2023

188. Gupalo E.M. Implication of inflammation on Cocksackie virus and Adenovirus receptor expression on cardiomyocytes and the role of platelets in patients with dilated cardiomyopathy. / E.M. Gupalo, L.I. Buryachkovskaya, P.V. Chumachenko, N.A. Mironova, O.Y. Narusov, S.N. Tereschenko, S.P. Golitsyn, M. Othman // Cardiovasc Pathol. - 2022 Sep-Oct. - Vol. 60. - 107452.

189. Gao Y. Myocardial work and energy loss of left ventricle obtained by pressure-strain loop and vector flow mapping: a new perspective on idiopathic left bundle branch block / Y. Gao, Y. Zhang, Y. Tang, H. Wu, F. Xu, J. Hong, D. Xu // Quant Imaging Med Surg. - 2023. - Vol. 13(1). - P. 210-23.

190. Sohns C. First-in-Man Analysis of the Relationship Between Electrical Rotors From Noninvasive Panoramic Mapping and Atrial Fibrosis From Magnetic Resonance Imaging in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. / C. Sohns, C. Lemes, A. Metzner, T. Fink, M. Chmelevsky, T. Maurer, M. Budanova, V. Solntsev, W.H.W. Schulze, W. Staab, S. Mathew, C. Heeger, B. Reißmann, E. Kholmovski, D. Kivelitz, F. Ouyang, K.H. Kuck // Circ Arrhythm Electrophysiol. - 2017 Aug. - Vol. 10(8). - e004419.

191. Римская Е.М. Работа миокарда при сердечной ресинхронизирующей терапии и факторы, значимые для ее положительной динамики / Е.М. Римская, С.Е. Добровольская, Г.С. Тарасовский, С.Ю. Каштанова, В.Н. Шитов, В.В. Слободяник, Н.А. Миронова, М.А. Саидова, С.П. Голицын // Терапевтический архив. - 2025. - Т. 97. - №4. - С. 306-314.

192. Tan NY. Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives. / N.Y. Tan, C.M. Witt, J.K. Oh, Y.M. Cha// *Circ Arrhythm Electrophysiol.* - 2020 Apr. - Vol. 13(4). - e008239.
193. Ponnusamy SS. Left Bundle Branch Block-associated Cardiomyopathy: A New Approach. / S.S. Ponnusamy, P. Vijayaraman, K.A. Ellenbogen // *Arrhythm Electrophysiol Rev.* - 2024 Sep 25. - Vol. 13. - e15.
194. Mahmood M. Prevalence of cardiomyopathy in asymptomatic patients with left bundle branch block referred for cardiovascular magnetic resonance imaging. / M. Mahmood, T.D. Karamitsos, J.J. Suttie, S.G. Myerson, S. Neubauer, J.M. Francis // *Int J Cardiovasc Imaging.* - 2012 Jun. - Vol. 28(5). - P. 1133-40.
195. Becker M.A.J. Correlation between septal midwall late gadolinium enhancement on CMR and conduction delay on ECG in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. / M.A.J. Becker, C.P. Allaart, A. Zweerink, J.H. Cornel, P.M. van de Ven, A.C. van Rossum, T. Germans // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2020. – Vol. 26. – 100474
196. Almeahmadi F. Prevalence of myocardial fibrosis patterns in patients with systolic dysfunction: prognostic significance for the prediction of sudden cardiac arrest or appropriate implantable cardiac defibrillator therapy. / F. Almeahmadi, S.X. Joncas, I. Nevis, M. Zahrani, M. Bokhari, J. Stirrat, N.M. Fine, R. Yee, J.A. White // *Circ Cardiovasc Imaging.* - 2014 Jul. - Vol. 7(4). - P. 593-600
197. Purmah Y. Mid-wall striae fibrosis predicts heart failure admission, composite heart failure events, and life-threatening arrhythmias in dilated cardiomyopathy. / Y. Purmah, A. Cornhill, L.Y. Lei, S. Dykstra, Y. Mikami, A. Satriano, D. Labib, J. Flewitt, S. Rivest, R. Sandomato, M. Seib, A.G. Howarth, C.P. Lydell, B. Heydari, N. Merchant, M. Bristow, L. Kolman, N.M. Fine, J.A. White // *Sci Rep.* - 2022 Feb 2. - Vol. 12(1). - P. 1739.
198. Liu X. Association between left bundle branch block and ventricular septal mid-wall fibrosis in patients with preserved left ventricular ejection fraction. / X. Liu, M. Li, J. Chen, J. Wu, L. Zhang, J. Hu, F. Li, X. Fan, H. Yang, L. Yan, J. Liu / *J Electrocardiol.* – 2024. - Vol. 83. - P. 21–5

199. Glashan C.A. Whole Heart Histology: A Method for the Direct Integration of Histology With Electrophysiological and Imaging Data. / C.A. Glashan, B.J. Tofig, Q. Tao, S.A. Blom, J.C.H. Sørensen, K. Zeppenfeld, S.B. Kristiansen // JACC Clin Electrophysiol. - 2020 Apr. - Vol. 6(4). - P. 461-462.

200. Aparina O. Intensity and distribution of patchy late gadolinium enhancement in left atrium in patients with atrial fibrillation. / O.P. Aparina, O.V. Stukalova, N.A. Mironova, D.V. Parkhomenko, S.K. Ternovoy, S.P. Golitsyn // J Atr Fibrillation. – 2019. - Vol. 12(3). P. 2206.

201. Cooper LT. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the american heart association, the american college of cardiology, and the european society of cardiology. / L.T. Cooper, K.L. Baughman, A.M. Feldman, A. Frustaci, M. Jessup, U. Kuhl, G.N. Levine, J. Narula, R.C. Starling, J. Towbin, R. Virmani // Eur Heart J. - 2007. – Vol. 28(24). P. 3076–93

202. Angelini A. Active versus borderline myocarditis: Clinicopathological correlates and prognostic implications / A. Angelini, M. Crosato, G.M. Boffa, F. Calabrese, V. Calzolari, R. Chioin, L. Daliento, G. Thiene // Heart. - 2002. vol. 87. - p. 210-215.

203. Bujak M. The role of tgf-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. / M. Bujak, N.G. Frangogiannis // Cardiovasc Res. - 2007 May 1. - 7 vol. 4(2). - p. 184-95. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.10.002.

204. Yu Q. Role of t lymphocytes in hypertension-induced cardiac extracellular matrix remodeling. / Q. Yu, K. Horak, D.F. Larson // Hypertension. - 2006 Jul. - vol. 48(1). p. 98-104.

205. Kania G. Heart-infiltrating prominin-1+/cd133+ progenitor cells represent the cellular source of transforming growth factor beta-mediated cardiac fibrosis in experimental autoimmune myocarditis. / G. Kania, P. Blyszczuk, S. Stein, A. Valaperti, D. Germano, S. Dirnhofer, L. Hunziker, C. M. Matter, U. Eriksson // Circ Res. - 2009 Aug 28. - vol. 105(5). p. 462-70.

206. Vázquez-Calvo S. Non-invasive detection of slow conduction with cardiac magnetic resonance imaging for ventricular tachycardia ablation. / S. Vázquez-Calvo, J.

Mas Casanovas, P. Garre, P. Sánchez-Somonte, P.V. Falzone, L. Uribe, E. Guasch, J.M. Tolosana, R. Borrás, R.M. Figueras I Ventura, E. Arbelo, J.T. Ortiz-Pérez, S. Prats, R.J. Perea, J. Brugada, L. Mont, A. Porta-Sanchez, I. Roca-Luque // *Europace*. - 2024 Feb 1. - vol. 26(2). - euae025.

207. Myerburg RJ. The role of canine superficial ventricular muscle fibers in endocardial impulse distribution. / R.J. Myerburg, H. Gelband, K. Nilsson, A. Castellanos, A.R. Morales, A.L. Bassett // *Circ Res*. - 1978 Jan. - vol. 42(1). - p. 27-35.

208. Matsuyama TA. Spatiotemporally Non-Uniform Ca²⁺ Dynamics of Cardiac Purkinje Fibers in Mouse Myocardial Infarct. / T.A. Matsuyama, H. Tanaka, H. Ishibashi-Ueda, T. Takamatsu // *J Histochem Cytochem*. - 2017 Nov. - vol. 65(11). - p. 655-667.

209. Arnold AD. Electrocardiographic predictors of successful resynchronization of left bundle branch block by His bundle pacing. / A.D. Arnold, M.J. Shun-Shin, D. Keene, J.P. Howard, J.J. Chow, E. Lim, S. Lampridou, A.A. Miyazawa, A. Muthumala, M. Tanner, N.A. Qureshi, D.C. Lefroy, M. Koa-Wing, N.W.F. Linton, P. Boon Lim, N.S. Peters, P. Kanagaratnam, A. Auricchio, D.P. Francis, Z.I.J. Whinnett // *Cardiovasc Electrophysiol*. - 2021 Feb. - vol. 32(2). - p. 428-438.

210. Calle S. Aortic valve implantation-induced conduction block as a framework towards a uniform electrocardiographic definition of left bundle branch block. / S. Calle, M. Coeman, A. Demolder, T. Philipsen, P. Kayaert, M. De Buyzere, F. Timmermans, J. De Pooter // *Neth Heart J*. – 2021. - vol. 29(12). - p. 643-53.

211. Малишевский Л. М. Анализ электрокардиографических признаков при гипертрофической кардиомиопатии до и после септальной миозектомии. Новый критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса. / Л.М. Малишевский, С.В. Зубарев, А.В. Гурщенков, В.К. Лебедева, Т.А. Любимцева, Д.С. Малишевская, В.В. Зайцев, М.Л. Гордеев, Д.С. Лебедев // *Российский кардиологический журнал*. - 2022. – Т. 27(7). - с. 5110.

212. Уцумуева М. Д. Топография структурного поражения миокарда левого желудочка и последовательность его электрической активации при различной эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью. / М. Д. Уцумуева, Н. А. Миронова, О. В. Стукалова,

Е. М. Гупало, С. Ю. Каштанова, Т. А. Малкина, В. Г. Киктев, С. П. Голицын // Вестник аритмологии. – 2019. – Т. 26(3). – с. 5-14.

213. Marchandise B., Conduction disorders in aortic valve diseases. / B. Marchandise, F. Piette, C. H. Chalant, R. Kremer // *Acta Cardiologica*. - 1975. - vol. 30(2). - p.111–128.

214. Wilensky R. L. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. / R.L. Wilensky, P. Yudelman, A.I. Cohen, R.D. Fletcher, J. Atkinson, R. Virmani, W.C. Roberts. // *The American Journal of Cardiology*. – 1988. - vol. 62(4). - p. 276–283.

215. Yuen S. The coxsackie-adenovirus receptor induces an inflammatory cardiomyopathy independent of viral infection/ S. Yuen, J. Smith, L. Caruso, M. Balan, M.A. Opavsky // *J Mol Cell Cardiol*. - 2011. - vol.50. - p.826-840.

216. Zhang J. Cardiomyocyte Expression of ZO-1 Is Essential for Normal Atrioventricular Conduction but Does Not Alter Ventricular Function. / J. Zhang, K.P. Vincent, A.K. Peter, M. Klos, H. Cheng, S.M. Huang, J.K. Towne, D. Ferng, Y. Gu, N.D. Dalton, Y. Chan, R. Li, K.L. Peterson, J. Chen, A.D. McCulloch, K.U. Knowlton, R.S. Ross // *Circ Res*. - 2020 Jul 3. - vol. 127(2). - p. 284-297.

217. Marsman R.F. Cocksackie and adenovirus receptor is a modifier of cardiac conduction and arrhythmia vulnerability in the setting of myocardial ischemia./ R.F. Marsman, C.R. Bezzina, F. Freiberg, A.O. Verkerk, M.E. Adriaens, S. Podliesna, C. Chen, B. Purfürst, B. Spallek, T.T. Koopmann, I. Baczko, C.G. Dos Remedios, A.L. George Jr, N.H. Bishopric, E.M. Lodder, J.M. de Bakker, R. Fischer, R. Coronel, A.A. Wilde, M. Gotthardt, C.A. Remme// *J Am Coll Cardiol*. -2014 Feb 18. - vol. 63(6). - p.549-59..

218. Freiberg F. CAR links hypoxia signaling to improved survival after myocardial infarction. / F. Freiberg, M. Thakkar, W. Hamann, J. Lopez Carballo, R. Jüttner, F.K. Voss, P.M. Becher, D. Westermann, C. Tschöpe, A. Heuser, O. Rocks, R. Fischer, M. Gotthardt // *Exp Mol Med*. - 2023 Mar. - vol.55(3). - p.643-652.

219. Ponnusamy S.S. Left Bundle Branch Block-Induced Cardiomyopathy: Insights From Left Bundle Branch Pacing. / S.S. Ponnusamy, P. Vijayaraman // JACC Clin Electrophysiol. - 2021 Sep. – vol. 7(9). - p.1155-1165.

220. Nunez-Toldra R. Mechanosensitive molecular mechanisms of myocardial fibrosis in living myocardial slices. / R. Nunez-Toldra, T. Kirwin, E. Ferraro, F.G. Pitoulis, L. Nicastro, I. Bardi, W. Kit-Anan, J. Gorelik, A.R. Simon, C.M. Terracciano // ESC Heart Fail. - 2022 Apr. - vol. 9(2). - p. 1400-1412.

221. Sipahi I. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. / I. Sipahi, J.C. Chou, M. Hyden, D.Y. Rowland, D.I. Simon, J.C. Fang // Am Heart J. - 2012 Feb. - vol. 163(2). - p. 260-7.e3.

222. Mullens W. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. / W. Mullens, A. Auricchio, P. Martens, K. Witte, M.R. Cowie, V. Delgado, K. Dickstein, C. Linde, K. Vernooy, F. Leyva, J. Bauersachs, C.W. Israel, L.H. Lund, E. Donal, G. Boriani, T. Jaarsma, A. Berruezo, V. Traykov, Z. Yousef, Z. Kalarus, J. Cosedis Nielsen, J. Steffel, P. Vardas, A. Coats, P. Seferovic, T. Edvardsen, H. Heidbuchel, F. Ruschitzka, C. Leclercq. // Eur J Heart Fail. - 2020 Dec. - vol. 22(12). - p. 2349-2369

223. Bazoukis G. The role of cardiac magnetic resonance in identifying appropriate candidates for cardiac resynchronization therapy - a systematic review of the literature. / G. Bazoukis, J.M.H. Hui, Y.H.A. Lee, O.H.I. Chou, D. Sfairopoulos, K. Vlachos, A. Saplaouras, K.P. Letsas, M. Efremidis, G. Tse, V.S. Vassiliou, P. Korantzopoulos // Heart Fail Rev. - 2022 Nov. - vol.27(6). - p.2095-2118.

224. Bisson A. Localization of Left Ventricular Lead Electrodes in Relation to Myocardial Scar in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. / A. Bisson, J. Pucheux, C. Andre, A. Bernard, B. Pierre, D. Babuty, L. Fauchier, N. Clementy // J Am Heart Assoc. - 2018 Nov 6. - vol.7(21). - e009502.

225. S. Khamzin. Influence of Myocardial Fibrosis on Ventricular Activation in LBBB and During Biventricular Pacing: Simulation Study / S. Khamzin, A. Bazhutina and A. Makarov // 2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB), Novosibirsk, Russian Federation. – 2023. - pp. 227-230,

226. Fyenbo D.B. Targeted left ventricular lead positioning to the site of latest activation in cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. / D.B. Fyenbo, H.L. Bjerre, M.H.J.P. Frausing, C. Stephansen, A. Sommer, R. Borgquist, Z. Bakos, M. Glikson, A. Milman, R. Beinart, R. Kockova, K. Sedlacek, D. Wichterle, S. Saba, S. Jain, A. Shalaby, M.B. Kronborg, J.C. Nielsen. // Europace. - 2023 Aug 2. - vol. 25(9). - eua267.

227. Huntjens PR. Electrical Substrates Driving Response to Cardiac Resynchronization Therapy: A Combined Clinical-Computational Evaluation. / P.R. Huntjens, S. Ploux, M. Strik, J. Walmsley, P. Ritter, M. Haissaguerre, F.W. Prinzen, T. Delhaas, J. Lumens, P. Bordachar. // Circ Arrhythm Electrophysiol. - 2018 Apr. - vol. 11(4). - e005647.

228. Haq KT. Adaptive Cardiac Resynchronization Therapy Effect on Electrical Dyssynchrony (aCRT-ELSYNC): A randomized controlled trial. / Haq K.T., Rogovoy N.M., Thomas J.A., Hamilton C., Lutz K.J., Wirth A., Bender A.B., German D.M., Przybylowicz R., van Dam P., Dewland T.A., Dalouk K., Stecker E., Nazer B., Jessel P.M., MacMurdy K.S., Zarraga I.G.E., Beitinjaneh B., Henrikson C.A., Raitt M., Fuss C., Ferencik M., Tereshchenko L.G.. // Heart Rhythm O2. - 2021 Jun 29. - vol. 2(4). pp. 374-381.

229. Nguyễn UC. Integration of cardiac magnetic resonance imaging, electrocardiographic imaging, and coronary venous computed tomography angiography for guidance of left ventricular lead positioning. / U.C. Nguyễn, M.J.M. Cluitmans, M. Strik, J.G. Luermans, S. Gommers, J.E. Wildberger, S.C.A.M. Bekkers, P.G.A. Volders, C. Muhl, F.W. Prinzen, K. Vernooy // Europace. - 2019 Apr 1. – vol. 21(4). - p. 626-635.

230. Lalario A. Abnormal conduction-induced cardiomyopathy: a poorly explored entity. / A. Lalario, M. Rossi, V. Allegro, G. Gagno, M. Perotto, A. De Luca,

M. Merlo, G.D. Sanna, G. Sinagra // Eur Heart J Suppl. - 2024 Apr 17. - vol. 26(Suppl 1). p. i117-i122.

231. Huizar J.F. Abnormal Conduction-Induced Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. / J.F. Huizar, K. Kaszala, A. Tan, J. Koneru, P. Mankad, J. Kron, K.A. Ellenbogen // J Am Coll Cardiol. - 2023 Mar 28. - vol. 81(12). - p. 1192-1200.

232. Yu C.M. Long-term follow-up results of the pacing to avoid cardiac enlargement (PACE) trial. / C.M. Yu, F. Fang, X.X. Luo, Q. Zhang, H. Azlan, O. Razali // Eur J Heart Fail. - 2014 Sep. - vol. 16(9). - p.1016-25.

233. Choi B.J. Impact of right ventricular apical pacing and its frequency on left atrial function. / B.J. Choi, K.I. Cho, S.M. Kim, Y.J. Song, H.G. Lee, T.I. Kim // J Cardiovasc Ultrasound. - 2012 Mar. - vol. 20(1). - p. 42-8.

234. Karpawich P.P. Comparative left ventricular function following atrial, septal, and apical single chamber heart pacing in the young. / P.P. Karpawich, S. Mital // Pacing Clin Electrophysiol. - 1997 Aug. - vol. 20(8 Pt 1). - p. 1983-8

235. Buckingham T.A. Systolic and diastolic function with alternate and combined site pacing in the right ventricle. / B.T.A. Buckingham, C. Candinas, A. Attenhofer, V.H. Van Hoven, R. Hug, O. Hess, R. Jenni, F.W. Amann // Pacing Clin Electrophysiol. - 1998 May. - vol. 21(5). - p. 1077-84.

236. Khurshid S. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. / S. Khurshid, A.E. Epstein, R.J. Verdino, D. Lin, L.R. Goldberg, F.E. Marchlinski, D.S. Frankel // Heart Rhythm. - 2014 Sep. - vol. 11(9). - p. 1619-25.

237. -Bawardy R. Tricuspid regurgitation and implantable devices. / R. Al-Bawardy, A. Krishnaswamy, J. Rajeswaran, M. Bhargava, O. Wazni, B. Wilkoff, E.M. Tuzcu, D. Martin, J. Thomas, E. Blackstone, K. Kapadia // Pacing Clin Electrophysiol. - 2015 Feb. - vol. 38(2). - p. 259-66

238. Lee R.C. Tricuspid Regurgitation Following Implantation of Endocardial Leads: Incidence and Predictors. / R.C. Lee, S.E. Friedman, A.T. Kono, M.L. Greenberg, R.T. Palac// Pacing Clin Electrophysiol. - 2015 Nov. - vol. 38(11). - p. 1267-74.

239. Schleifer J.W. Effect of ventricular pacing lead position on tricuspid regurgitation: A randomized prospective trial. / J.W. Schleifer, S.V. Pislaru, G. Lin, B.D.

Powell, R. Espinosa, C. Koestler, T. Thome, L. Polk, Z. Li, S.J. Asirvatham, Y.M. Cha // Heart Rhythm. - 2018 Jul. - vol. 15(7). - p. 1009-1016.

240. Saito M. PROTECT-PACE investigators. Effect of Right Ventricular Pacing on Right Ventricular Mechanics and Tricuspid Regurgitation in Patients With High-Grade Atrioventricular Block and Sinus Rhythm (from the Protection of Left Ventricular Function During Right Ventricular Pacing Study). / M. Saito, A. Iannaccone, G. Kaye, K. Negishi, W. Kosmala, T.H. Marwick // Am J Cardiol. - 2015 Dec 15. - vol. 116(12). - p. 1875-82.

241. Lee S.A. Paced QRS duration and myocardial scar amount: predictors of long-term outcome of right ventricular apical pacing. / S.A. Lee, M.J. Cha, Y. Cho, I.Y. Oh, E.K. Choi, S. Oh. // Heart Vessels. - 2016 Jul. - vol. 31(7). - p. 1131-9.