

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр им.  
В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*на правах рукописи*

Зубарев Степан Владимирович

НЕИНВАЗИВНОЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ КАРТИРОВАНИЕ ПРИ  
ПОЛНОЙ БЛОКАДЕ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА И РАЗЛИЧНЫХ  
РЕЖИМАХ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –  
доктор медицинских наук, профессор РАН  
Лебедев Д.С.

Санкт-Петербург – 2018

## Содержание

Введение.....	5
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	11
1.1 Эпидемиология и роль блокады левой ножки пучка Гиса.....	11
1.2 Возможности 12 канальной электрокардиографии при ресинхронизирующей терапии.....	15
1.3 Возможности эхокардиографии в оценке диссинхронии и оптимизации ресинхронизирующих устройств.....	20
1.4 Неинвазивное электрофизиологическое картирование.....	24
1.4.1 Трансляция метода от теории в практику.....	24
1.4.2 Картирование при блокаде левой ножки пучка Гиса.....	27
1.4.3 Картирование при изолированной стимуляции правого желудочка.....	31
1.4.4 Картирование при изолированной стимуляции левого желудочка.....	33
1.4.5 Картирование при бивентрикулярной стимуляции.....	37
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	44
2.1 Дизайн исследования.....	44
2.2 Клиническая характеристика обследованных больных.....	46
2.2.1 Предоперационная группа с проведенной контрастной магнитно-резонансной томографией.....	46
2.2.2 Группа с имплантированными СРТ устройствами и проведенной послеоперационной компьютерной томографией.....	47
2.3 Методики исследований.....	48
2.3.1 Этапы проведения неинвазивного электрофизиологического картирования.....	48
2.3.2 Многоканальное электрокардиографическое исследование.....	49
2.3.3 Мультиспиральная компьютерная томография.....	51
2.3.4 Магнитно-резонансная томография.....	57
2.3.5 Анализ данных неинвазивного картирования.....	61
2.3.6 Эхокардиография.....	70

2.4 Методы статистической обработки.....	72
ГЛАВА 3. Результаты исследования..... 73	
3.1 Паттерн активации при полной блокаде левой ножки пучка Гиса.....	73
3.2 Предоперационная группа с проведенной контрастной магнитно-резонансной томографией.....	74
3.2.1 Оценка структурных изменений миокарда ЛЖ.....	74
3.2.2 Сравнение электрических и механических зон поздней активации при полной блокаде левой ножки пучка Гиса.....	79
3.2.3 Сопоставление структурных изменений миокарда ЛЖ с зонами поздней активации по данным неинвазивного картирования и тканевой эхокардиографии.....	81
3.2.4 Результаты наблюдения за пациентами.....	82
3.3 Группа с имплантированными СРТ устройствами и проведенной послеоперационной контрастной компьютерной томографией.....	84
3.3.1 Изолированная правожелудочковая стимуляция.....	84
3.3.2 Изолированная левожелудочковая стимуляция.....	86
3.3.3 Качественная оценка внутрижелудочковой диссинхронии при бивентрикулярной стимуляции по данным неинвазивного картирования.....	87
3.3.4 Количественная оценка внутрижелудочковой диссинхронии при бивентрикулярной стимуляции по данным неинвазивного картирования. Сравнение с 12-канальной ЭКГ .....	91
3.3.5 Сопоставление меж- и внутрижелудочковой диссинхронии до и после операции методами неинвазивного картирования и эхокардиографии.....	94
3.3.6 Оценка эффекта от СРТ у пациентов.....	96
3.3.7 Сравнение электрических и механических зон поздней активации при полной блокаде левой ножки пучка Гиса.....	97
3.3.8 Оценка расстояния от стимулирующего полюса ЛЖ электрода до зоны поздней активации при полной блокаде левой ножки пучка Гиса.....	98
3.3.9 Межжелудочковые электродные расстояния.....	101

3.3.10 Возможность использования бесконтрастной томографии.....	101
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов.....	103
Выводы.....	110
Практические рекомендации.....	111
Список сокращений.....	112
Список литературы.....	114

## Введение

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Начало 21 века связано с прорывом в разработках эффективных методов диагностики и лечения сердечно - сосудистых заболеваний. Одной из до конца нерешенных проблем в кардиологии остается лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН). По данным исследований известно, что в США ХСН страдает 5 млн. человек (2,5% населения) и их количество достигнет 8,5 млн. к 2030 году [1]. В Европе приблизительно 2% взрослого населения страдают ХСН [2]. В России по результатам исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН известно, что распространенность в популяции ХСН I-IV функционального класса (ФК) составляет 7% (7,9 млн. человек) [3].

15% из всей популяции пациентов с ХСН имеют внутрижелудочковые нарушения проводимости [4, 5]. При анализе только группы с ХСН III-IV ФК внутрижелудочковые нарушения проводимости отмечались более чем у 30% больных [6, 7]. На фоне расширения QRS комплекса за счет внутрижелудочковых блокад возможно формирование диссинхронии, что в конечном итоге приводит к нарушению систолической и/или диастолической функций, митральной и трикуспидальной регургитации, лежащих в основе патогенеза ХСН. В исследовании IN-CHF registry было показано, что именно полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ), а не полная блокада правой ножки пучка Гиса является независимым предиктором смерти у больных ХСН в течение года [8]. В связи с этими данными наибольшее количество научных работ посвящено изучению именно ПБЛНПГ и выявлению диссинхронии на ее фоне.

Существует ряд методик оценки диссинхронии — от 12-ти канальной электрокардиографии (ЭКГ) до сложных инструментальных методов [9,10,11,12,13].

Одним из ведущих способов коррекции диссинхронии является метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Мета-анализ 5 рандомизированных многоцентровых исследований подтвердил достоверное

влияние СРТ: на общую смертность (уменьшение на 29%), на смертность вследствие прогрессии СН (снижение на 38%) [14]. Несмотря на использование в практике современных международных рекомендаций по отбору пациентов на СРТ, треть из них не отвечает на данный вид лечения даже при условии оптимальной медикаментозной терапии [2,15]. Причинами низкого ответа на СРТ могут являться: обширные рубцовые поля, отсутствие межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии (МЖД и ВЖД) на фоне исходного ритма, отсутствие целевой вены коронарного синуса, неоптимальные параметры электрокардиостимуляции [2,16,17,18,19,20]. Несомненный вклад в ответ на СРТ оказывает взаимное расположение стимулирующего полюса имплантированного левожелудочкового электрода (ЛЖЭ) и зоны поздней активации левого желудочка (ЛЖ) [10]. Кроме того, малая дистанция между правожелудочковым электродом (ПЖЭ) и ЛЖЭ вносит негативный вклад на эффект СРТ [21,22]. Вышеперечисленные факторы могут приводить к недостаточному ответу на СРТ терапию, что в свою очередь приводит к увеличению расходов на лечение данных пациентов с уже имплантированными дорогостоящими устройствами.

Одним из новых направлений кардиологии в поиске предикторов недостаточного ответа и оптимальной коррекции диссинхронии является неинвазивное электрофизиологическое картирование (НЭФК) сердца. В ряде работ показана гетерогенность локализации зоны поздней активации при ПБЛНПГ [23,24]. Однако не проведено сопоставление данных зон со структурными изменениями миокарда ЛЖ. На малой выборке пациентов продемонстрировано изменение паттерна активации сердца при изолированной и бивентрикулярной электрокардиостимуляции [13,24]. При этом не показана динамика возбуждения при различных задержках бивентрикулярной стимуляции. По данным литературы также не проводилось количественного сопоставления зоны поздней активации с положением ЛЖЭ. Кроме того, не выявлены работы, демонстрирующие сравнение результатов НЭФК и тканевой эхокардиографии. Таким образом, в настоящее время неинвазивное электрофизиологическое картирование изучено не в полной мере.

## **Цель исследования**

Оценка информативности неинвазивного электрофизиологического картирования для прогнозирования места имплантации левожелудочкового электрода и оптимизации бивентрикулярной электрокардиостимуляции.

## **Задачи исследования**

1. Оценить по сегментам зону поздней активации эпикарда левого желудочка при полной блокаде левой ножки пучка Гиса.
2. Сопоставить зону поздней активации со структурными изменениями миокарда и позицией левожелудочкового электрода.
3. Качественно и количественно методом неинвазивного электрофизиологического картирования оценить меж- и внутрижелудочковую диссинхронию левого желудочка при исходном ритме и различных задержках бивентрикулярной стимуляции.
4. Сопоставить результаты неинвазивного электрофизиологического картирования по диссинхронии желудочков с данными электрокардиографии и тканевой допплер эхокардиографии.

## **Научная новизна**

1. Выявлена взаимосвязь между расстоянием от стимулирующего полюса левожелудочкового электрода до зоны поздней активации при полной блокаде левой ножки пучка Гиса. При расстоянии, значимо превышающем ширину одного сегмента левого желудочка, наблюдается отсутствие эффекта от сердечной ресинхронизирующей терапии.
2. Определено, что при неинвазивном электрофизиологическом картировании зона поздней активации занимает меньшее количество сегментов левого желудочка при сравнении с данными тканевой допплер эхокардиографии.

3. Выявлена возможность качественной и количественной оценки внутрижелудочковой диссинхронии левого желудочка на различных режимах бивентрикулярной стимуляции с помощью неинвазивного электрофизиологического картирования.
4. Использование трехмерной модели сердца дает возможность точного измерения расстояния между стимулирующими полюсами желудочковых электродов.

### **Практическая значимость**

1. Разработан метод комбинированного выполнения магнитно-резонансной томографии сердца и неинвазивного электрофизиологического картирования.
2. Предложен способ предоперационного сегментарного сопоставления зоны поздней активации и структурных изменений миокарда левого желудочка при полной блокаде левой ножки пучка Гиса.
3. Установлено, что неинвазивное электрофизиологическое картирование позволяет оценить электрический ответ на сердечную ресинхронизирующую терапию путем качественного и количественного анализа данных до и после операции.
4. Усовершенствована методика использования неинвазивного электрофизиологического картирования как с контрастной, так и с бесконтрастной компьютерной томографией.

### **Методология и методы исследования**

В диссертационной работе проведен анализ данных обследования 61 пациента. В работе использованы: неинвазивное электрофизиологическое картирование, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, эхокардиография с тканевой допплерографией, программаторы для ресинхронизирующих устройств.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Качественные и количественные результаты неинвазивного электрофизиологического картирования детализируют диссинхронию и динамику ее изменений после имплантации ресинхронизирующих устройств.
2. Комбинированный метод неинвазивного электрофизиологического картирования и магнитно-резонансной томографии позволяет сопоставить электрические и структурные изменения левого желудочка при полной блокаде левой ножки пучка Гиса.
3. Положительный эффект сердечной ресинхронизирующей терапии зависит от совпадения зоны поздней электрической активации с местом имплантации левожелудочкового электрода.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Материалы диссертации доложены на II Международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине» (26-28 октября 2011 г., Санкт-Петербург), X Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (16-18 февраля 2012 г., Санкт-Петербург), V всероссийском съезде аритмологов (13-15 июня 2013г., Москва), XI Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (27 февраля – 1 марта 2014г., Санкт-Петербург), III Школе практической аритмологии (15-19 сентября 2014г., Санкт-Петербург), IV Школе практической аритмологии (3-9 сентября 2015г., Санкт-Петербург), Санкт-Петербургском аритмологическом форуме (23-25 июня 2016 года), международном конгрессе кардиологов «ESC Congress 2016» (27–31 августа 2016 г., Рим), V Школе практической аритмологии (14-16 сентября 2016г., Санкт-Петербург), VII Всероссийском съезде аритмологов (1-3 июня 2017г., Москва), международном конгрессе «EHRA Europace 2017» (18-

21 июня 2017г., Вена), международный конгресс «EHRA Europace 2018» (18-20 марта 2018г., Барселона).

### **Внедрение**

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены и используются на практике в отделениях рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 13 тезисов как в отечественных (6), так и в зарубежных (7) сборниках трудов научных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 130 страницах, состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 136 источников, из них 19 отечественных и 117 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 38 рисунками и 12 таблицами.

## ГЛАВА 1. Обзор литературы

### 1.1 Эпидемиология и роль блокады левой ножки пучка Гиса

В эпидемиологических исследованиях частота встречаемости блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) в общей популяции составляла от 0,1 до 0,8% [25,26,27].

В 1979 году были опубликованы результаты Фрамингемского 18-летнего исследования. У 55 человек за период наблюдения возникла БЛНПГ. В основном это были лица с предшествовавшей гипертензией, увеличением сердца, ишемической болезнью сердца, или их комбинацией. Одновременно с или после развития БЛНПГ, 48% больных имели впервые развернутую клиническую картину ишемической болезни сердца или сердечной недостаточности. Спустя 10 лет от выявления БЛНПГ, смертность была 50%. Через 18 лет наблюдений только 11% лиц с блокадой ножки не имели сердечно-сосудистых нарушений [28].

В работе Fahy GJ et al. на большой выборке пациентов в группе с БЛНПГ частота развития сердечно-сосудистых заболеваний была выше, чем в группе контроля (21% против 11%) [29].

В исследовании Rowlands DJ был проведен метанализ исследований относительно различных внутрижелудочных нарушений проводимости. Автор сделал вывод, что только БЛНПГ имеет влияние на риск смертности. При этом риск повышается в 10 раз при возникновении данной блокады после 45 лет [30].

В статье Baldasseroni S et al. 25,2% больных с ХСН имели ПБЛНПГ; 6,1% — ПБПНПГ; 6,1% — другие виды внутрижелудочных нарушений. Основной вывод работы был в том, что только ПБЛНПГ у пациентов с ХСН ассоциировалась с 1-летним увеличением риска внезапной и общей смертности [8].

Интересен факт, что у пациентов даже при стабильном течении ХСН из года в год происходит возникновение новых случаев ПБЛНПГ. Так, в работе Clark et al. за 3 года в группе наблюдения на 8,3% возросло число лиц с ПБЛНПГ [31]. Это

свидетельствует о том, что пациенты с ХСН требуют ежегодного наблюдения с ЭКГ.

На фоне уширения QRS комплекса за счет БЛНПГ формируется диссинхрония. Диссинхрония — это временная рассогласованность функционирования различных участков миокарда вследствие нарушений проведения электрического импульса. Различают электрическую и механическую диссинхронии. Среди механической диссинхронии следует выделить внутрижелудочковую, межжелудочковую и атриовентрикулярную. Механическая диссинхрония может быть первичной на фоне обширных рубцов, но без детектируемых нарушений электрической проводимости или вторичной, как физическое проявление электрической диссинхронии [32]. Временная рассогласованность сегментов миокарда приводит к серьезным сдвигам.

В норме по фазам сердечного цикла систолические и диастолические события в ЛЖ или предшествуют или появляются одновременно с событиями правого желудочка (ПЖ) (рис. 1А). Пациенты с БЛНПГ имеют обратную картину. При этом систолические и диастолические события в ПЖ значительно опережают аналогичные события ЛЖ (рис. 1Б).

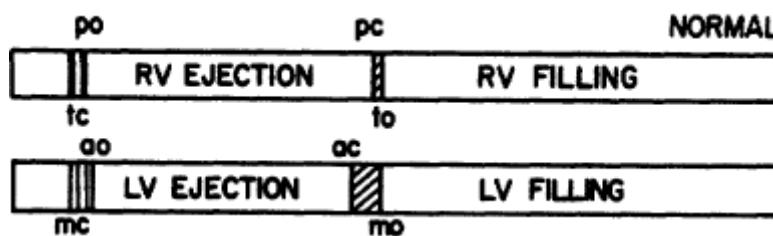


рис 1А

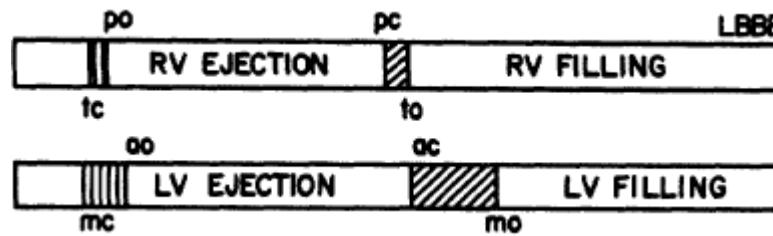


рис 1Б

Рисунок 1 — Взаимосвязь между событиями сердечного цикла в норме (рис. 1.А) и при блокаде левой ножки пучка Гиса (рис. 1Б). po, to, ao, mo — время открытия пульмонального, трикуспидального, аортального, митрального клапана. pc, tc, ac,

mc — время закрытия пульмонального, триkuspidального, аортального, митрального клапана. Рисунок из статьи Grines CL et al [33].

В норме и при БЛНПГ момент закрытия митрального клапана остается неизменным при условии сохранности атриовентрикулярного проведения. При БЛНПГ фаза изоволюмического сокращения ЛЖ (от момента закрытия митрального до открытия аортального клапана) удлиняется. Также удлиняется фаза изоволюмического расслабления ЛЖ (от момента закрытия аортального до открытия митрального клапана). Это приводит к укорочению времени диастолического наполнения ЛЖ [33].

За счет БЛНПГ имеется постоянный временной сдвиг по фазам сердечного цикла, что приводит к формированию МЖД. На этом фоне снижается вклад межжелудочковой перегородки (МЖП) в осуществление насосной функции ЛЖ. Из-за парадоксального движения МЖП уменьшается фракция укорочения, что приводит к увеличению конечно-sistолического размера (КСР) ЛЖ [33]. С точки зрения гемодинамики, снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ обусловлено рядом моментов. Во-первых, временной разницей между подъёмом sistолического давления в ЛЖ и ПЖ. Во-вторых, снижением сжимаемости, проявляющегося в уменьшении скорости изменения давления ЛЖ в фазу изоволюмического сокращения ( $LV +dp/dt_{max}$ ) и уменьшении ударной работы (площадь с петлей давление ЛЖ - ударный объем ЛЖ) [34].

На ЛЖ БЛНПГ оказывает выраженное значение, приводя к формированию ВЖД. При этом различные области ЛЖ отличаются не только во времени, но и в характере активации. Сокращение областей с ранней активацией вызывает растяжение еще не возбужденных удаленных отделов ЛЖ. Это растяжение далее задерживает укорочение этих поздно активирующихся областей и увеличивает силу их локального сокращения по механизму Франка-Старлинга (увеличенная локально преднагрузка). Позднее sistолическое сокращение отсроченных участков идет против высокого давления в ЛЖ (увеличенная локально постнагрузка). Это накладывает нагрузку на ранее возбужденные участки,

которые будут испытывать парадоксальное систолическое растяжение. Возвратно-поступательное растяжение вызывает менее эффективное и энергетически затратное сокращение ЛЖ. С точки зрения гемодинамики это проявляется уменьшением сжимаемости и расслабления ЛЖ. Понижение сжимаемости проявляется уменьшением ударного объема и работы, уменьшением  $LV +dp/dt_{max}$ . Отмечается сдвиг вправо конечно-систолического отношения (давление-объем) ЛЖ, что свидетельствует об увеличении конечно - систолического и конечно - диастолического объемов (КСО и КДО) ЛЖ [34].

Преждевременная релаксация в ранних участках активации и отсроченное сокращение в остальных отделах ЛЖ также вызывает ненормальное расслабление. Это проявляется в уменьшении скорости падения давления в ЛЖ во время изоволюмического расслабления (показатель  $LV -dp/dt$ ). Амплитуда пика Е (отражает раннее диастолическое наполнение ЛЖ) также снижается. Сниженное время диастолического наполнения ЛЖ ведет к уменьшению преднагрузки.

Биомеханический стресс из-за хронической асинергии ЛЖ при БЛНПГ способствует ремоделированию желудочка. Миокард областей с поздним возбуждением подвержен большему напряжению. Развивается локальная гипертрофия миоцитов, сопровождаемая молекулярными отклонениями: снижение в саркоплазматическом ретикулуме кальция, аденоэозинтрифосфатазы, фосфоламбана. Хроническое перераспределение механической нагрузки в пределах ЛЖ приводит к прогрессирующей дилатации ЛЖ [34].

Кроме того, на фоне задержки проведения по ЛЖ формируется дисфункция папиллярных мышц, приводящая к развитию функциональной митральной регургитации [35].

Подводя итог, стоит сказать, что БЛНПГ оказывает значительное патогенетическое влияние на сердце, приводя в дальнейшем к развитию ХСН. В связи с этим данная блокада продолжает оставаться в фокусе изучения различными методиками исследований.

## **1.2 Возможности 12 канальной электрокардиографии при ресинхронизирующей терапии**

В настоящее время метод 12 канальной ЭКГ является наиболее часто выполняемым исследованием в рутинной клинической практике кардиолога. Это можно объяснить рядом факторов: большой диагностической информативностью, простотой выполнения и низкой стоимостью затрат на исследование, что позволило использовать ЭКГ повсеместно.

### **ЭКГ перед ресинхронизирующей терапией**

В современные рекомендации по классу и уровню доказательности отбора пациентов на СРТ включены ЭКГ критерии (ритм сердца, ширина и морфология QRS).

По рекомендациям 2016 года нижняя граница ширины QRS для отбора составляет 130 мс [36]. Данная величина была обоснована в ряде работ [37,38]. В классе IA для отбора прописан ряд критериев: синусовый ритм, симптомы ХСН при оптимальной медикаментозной терапии, QRS с морфологией ПБЛНПГ и значение ширины  $QRS \geq 150$  мс. При анализе рандомизированных исследований было установлено, что СРТ эффективно снижает клинические проявления ХСН у пациентов с исходной величиной  $QRS \geq 150$  мс [39,40].

Роль ЭКГ в оценке морфологии QRS также бесспорна. Доказано, что именно исходный паттерн по типу ПБЛНПГ сопряжен с большей вероятностью эффекта от СРТ [41,42]. На сегодняшний день для постановки ПБЛНПГ определен ряд ЭКГ характеристик [43,44,45].

Существуют также дополнительные ЭКГ показатели, не прописанные в рекомендациях, но применяемые на практике различными исследователями. Таковыми являются: время активации ЛЖ, оценка размера рубцового поля ЛЖ в процентах с помощью подсчета QRS баллов по методике Selvester, интервал RS (от пика до пика) в V1, расчет QRS площади по данным векторкардиографии, расчет площади Т волны по данным векторкардиографии.

Время активации ЛЖ представляет собой интервал от первой зазубрины после 40 мс от начала QRS комплекса и до окончания QRS при ПБЛНПГ [46]. Зазубрина на QRS отражает время перехода активации с ПЖ на ЛЖ. По мнению ряда авторов, считается, что для истинной БЛНПГ время транссептального перехода с ПЖ на ЛЖ больше 40мс [47]. Этим объясняется, почему идет отсчет только от зазубрины после 40 мс. Время активации ЛЖ рассчитывается во всех 12 отведений и выбирается максимальное значение. В работе Sweeney MO et al. показано, что увеличение времени активации ЛЖ при ПБЛНПГ ассоциировалось с большей вероятностью обратного ремоделирования объемов ЛЖ после СРТ [9]. В статье Eitel C et al. время активации ЛЖ $\geq$ 125 мс ассоциировалось со значимым снижением риска смерти или пересадки сердца после СРТ у больных без предшествующей изолированной стимуляции ПЖ [48]. С другой стороны, в работе Ploux S et al. время активации ЛЖ не продемонстрировало преимущества перед шириной QRS в предсказании клинического ответа на СРТ [23]. Кроме того, стоит отметить, что расчет времени активации ЛЖ применим только к тем пациентам, у кого зазубрина на QRS отчетлива.

Существует оценка размера рубцового поля ЛЖ в процентах с помощью подсчета QRS баллов 12 канальной ЭКГ по Selvester. Данная методика коррелирует с результатами контрастной магнитно-резонансной томографии [49,50]. При ПБЛНПГ увеличение QRS баллов может предсказывать большую вероятность отсутствия обратного ремоделирования объемов ЛЖ [9]. Это обусловлено тем, что большее количество баллов соответствует большему проценту рубца ЛЖ.

Интервал RS (от пика до пика) в V1 $\geq$ 45 мс при ПБЛНПГ и уменьшение интервала RS в V1 $\geq$ 10мс (после имплантации) ассоциировались с ответом на СРТ [51].

Расчет QRS площади по данным векторкардиографии был продемонстрирован в работе van Deursen CJ et al. Увеличение QRS площади ассоциировалось с увеличением шанса на СРТ ответ (по показателю КСО ЛЖ). Показатель площади QRS был больше при ПБЛНПГ в сравнении с паттерном

неспецифического внутрижелудочкового нарушения проведения. Кроме того, показатель был меньше у ишемических больных, что обусловлено наличием непроводящей фиброзной ткани [52].

Оценка значения площади Т волны по данным векторкардиографии была продемонстрирована в работе Végh EM et al. В подгруппе с большей площадью Т волны и ПБЛНПГ меньший процент пациентов достиг первичной конечной точки в сравнении с другими подгруппами. За первичную конечную точку принималась комбинация показателей: госпитализация по поводу ХСН, пересадка сердца, установка устройств, поддерживающих ЛЖ, смерть в течение 3-х летнего наблюдения. Авторы сделали вывод, что оценка площади Т волны может являться дополнительным маркером в отборе пациентов на СРТ [53].

### **ЭКГ для оптимизации местоположения левожелудочкового электрода**

В работе Singh JP et al. интраоперационно оценивалось значение Q-LV sense на собственном комплексе. В данной работе показатель отражает временной интервал от начала QRS до начала электрограммы чувствительности с ЛЖЭ. При этом стоит сказать, что чем больше процентное соотношение Q-LV sense по отношению к ширине QRS, тем ближе к поздней зоне электрической активации был имплантирован ЛЖЭ. В данной работе получилось, что при значении Q-LV sense $<50\%$  ширины QRS наблюдался более плохой клинический ответ на СРТ [54].

При вторичном анализе многоцентрового SMART-AV исследования было установлено, что при увеличении интервала Q-LV sense $>95\text{мс}$  наблюдается значимое обратное ремоделирование. В данной работе Q-LV sense измерялся от начала QRS до первого большого пика электрограммы чувствительности с ЛЖЭ [55].

В исследовании Kandala J et al. показатель Q-LV sense измерялся также до пика чувствительности с ЛЖЭ. При соотношении Q-LV sense $>50\%$  QRS в группах, как с ПБЛНПГ, так и без нее, наблюдалось улучшение клинического

эффекта от СРТ. Максимально низкая частота госпитализаций была выявлена у больных при сочетании ПБЛНПГ и значением Q-LV sense $>50\%$  QRS. Авторы сделали вывод, что интраоперационно с помощью ЭКГ можно подобрать оптимальную позицию ЛЖЭ в зону поздней активации и таким образом добиться лучшего ответа [56].

В работе Mafi RM et al. показана возможность интраоперационной оценки поздней зоны электрической активации ЛЖ с помощью электроанатомического картирования на системе EnSite NavX из разных ветвей КС. Кроме того, с помощью векторкардиографии у этих больных был измерен показатель площади QRS. При его величине $> 69 \mu\text{Vs}$ , диагностировалась задержка активации ЛЖ с чувствительностью 87% и специфичностью 92%. Авторы сделали вывод, что площадь QRS является неинвазивным альтернативным измерением электрической активации [57].

### ЭКГ после ресинхронизирующей терапии

В работе Coppola G et al. оценивался Q индекс ((QRS собственного ритма – QRS при СРТ)/ QRS собственного ритма) в процентах. Наилучшие показатели обратного ремоделирования ЛЖ через 6 месяцев после СРТ были получены при Q индексе $\geq 12,5\%$  (чувствительность=63.6%, специфичность=57.1%) [58].

В статье Sweeney MO et al. показано, что после СРТ увеличение амплитуды R волны (в 4,5 раза от исходной) в V1 через V2 и сдвиг фронтальной оси QRS слева направо являются позитивными индикаторами обратного ремоделирования ЛЖ [9].

В работе Barold SS et al. с помощью 12 канальной ЭКГ показан алгоритм интерпретации QRS при бивентрикулярной стимуляции с установлением возможных причин изменения формы комплекса. Кроме того, показана возможность оценки положения желудочковых электродов [59].

В исследовании Ganière V et al. представлен ЭКГ алгоритм под названием Женевский, для диагностики потери захвата ЛЖ стимуляции при СРТ [60].

С помощью 12 канальной ЭКГ возможно проведение оптимизации атриовентрикулярной задержки (АВЗ) после имплантации СРТ. На основе доступных данных литературы стоит отметить наиболее простой в воспроизведении способ, разработанный в ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова [61]. Оптимальной АВЗ в данном способе считалась при интервале от начала зубца Р до спайка желудочкового стимула с наличием симметричного законченного зубца Р без последующей изолинии в отведении с наилучшей визуализацией.

Использование ЭКГ также позволяет проводить подбор оптимальной межжелудочковой задержки (МЖЗ), основанный на выборе максимально узкого стимулированного QRS комплекса. При сопоставлении данных ЭКГ и прямого инвазивного измерения было выявлено, что сужение QRS коррелирует с увеличением  $dp/dt$  ЛЖ [62]. Этот факт говорит в пользу необходимости оптимизации МЖЗ. Мета-анализ 12 работ продемонстрировал, что сужение QRS комплекса после СРТ ассоциировано с клиническим и эхокардиографическим ответом [63]. Кроме того, выявлено, что в группе с подбором МЖЗ по ЭКГ процент респондеров по показателям обратного ремоделирования был даже выше, чем в группе с подбором по тканевой эхокардиографической методике [64].

Говоря о несомненных плюсах, стоит коснуться и ограничений 12 канальной ЭКГ.

У разных больных ПБЛНПГ может иметь различную зону поздней активации и определение ее только по ЭКГ на дооперационном этапе невозможно [12,13].

Оценить время перехода активации с ПЖ на ЛЖ на собственном ритме возможно только при наличии зазубренности QRS комплекса.

Точное положение стимулирующих полюсов желудочковых электродов далеко не всегда возможно определить с помощью данных ЭКГ, что обусловлено целым рядом анатомических факторов. В работе Sommer A et al. сопоставлены 12-ти канальные электрокардиограммы при стимуляции ЛЖ и ПЖ с позицией электродов по данным компьютерной томографии (КТ). Авторы не выявили

характеристик стимулированных QRS комплексов, которые бы надежно подтверждали специфичное местоположение желудочковых электродов при СРТ [65].

После подбора оптимальной АВЗ и МЖЗ с формированием максимально узкого стимулированного QRS комплекса ряд пациентов остаются нереспондерами. Получить дополнительную информацию о возможных причинах отсутствия ответа невозможно в связи с тем, что ЭКГ не является объемной визуализирующей методикой.

### **1.3 Возможности эхокардиографии в оценке диссинхронии и оптимизации ресинхронизирующих устройств**

#### **Эхокардиография без тканевых режимов в оценке диссинхронии и оптимизации ресинхронизирующих устройств**

В работе Pitzalis MV et al. оценивалась ВЖД по показателю SPWMD с помощью М режима эхокардиографии (ЭХОКГ) как время задержки пика систолического движения задней стенки ЛЖ по отношению к пику систолического движения перегородки. Величина  $SPWMD \geq 130$  мс имела специфичность 63%, точность в 85% и 80% положительное предсказательное значение ответа на СРТ [66]. Однако данный показатель имеет ряд недостатков: характеризует задержку только между двумя стенками ЛЖ, трудно выделить пики систолического движения при выраженной гипокинезии миокарда. Кроме того, его невозможно определить при парадоксальном движении перегородки с наличием многофазных пиков [67].

Время предизнания ЛЖ также считается показателем ВЖД. Рассчитывается от начала комплекса QRS до начала допплеровского спектра скорости выброса крови в выходной тракт ЛЖ (ВТЛЖ) на уровне аортального клапана. Значение  $> 140$  мс является предиктором систолической диссинхронии

ЛЖ в целом [68]. Недостаток показателя в том, что не позволяет определить стенки ЛЖ с максимальным запаздыванием.

Механическая МЖД считается как разница в продолжительности периодов предизгнания ЛЖ и ПЖ с помощью импульсного допплеровского режима ЭХОКГ. Задержка сокращения ЛЖ по отношению к ПЖ  $>40$  мс считается критерием наличия МЖД [69,70]. Однако в ряде других исследований было продемонстрировано, что данный показатель не является специфическим критерием оценки ответа на СРТ [71].

Время диастолического наполнения (dFT) ЛЖ используется для оценки атриовентрикулярной диссинхронии (АВД) у пациентов на синусовом ритме. Время считается как интервал от начала волны Е до окончания волны А при записи трансмитрального кровотока импульсным допплером. При значении dFT на синусовом ритме менее 40-45% от продолжительности соответствующего QRS комплекса считается, что имеет место значимая АВД, требующая коррекции [68,72].

После имплантации СРТ устройств показан подбор оптимальной АВЗ (кратчайшей задержки, позволяющей завершиться волне А). Обоснованием является то, что окончание волны А трансмитрального кровотока свидетельствует о максимальном заполнении ЛЖ в след за которым сразу же происходит сокращение желудочков. Это позволяет увеличить ударный объем и минимизировать пресистолическую митральную регургитацию. Разработан ряд подходом подбора АВЗ [20,73,74] в режиме записи трансмитрального кровотока импульсным допплером ЭХОКГ. Однако анализ данных литературы свидетельствует о дискутабельности необходимости подбора АВЗ с помощью ЭХОКГ, так как не выбран идеальный подход [10].

Существует способ оптимизации МЖЗ после СРТ, используя измерение VTI (интеграл линейной скорости кровотока) в ВТЛЖ на уровне аортального клапана. Показатель VTI записывается на различных задержках с преактивацией ПЖ и ЛЖ. Далее в качестве оптимальной МЖЗ выбирается режим с максимальным VTI [20]. В исследовании InSync III данный способ оптимизации

МЖЗ сравнивался с контрольной группой из исследования MIRACLE без оптимизации [75]. Группа с подбором продемонстрировала увеличение ударного объема, увеличение расстояния в 6 минутном тесте. Однако не было разницы в изменении ФК ХСН и качества жизни. В связи с этим целесообразность подбора МЖЗ по ЭХОКГ дискутабельна.

### **Эхокардиография с тканевыми режимами в оценке диссинхронии**

Выделяют импульсный, цветовой одномерный (М) и цветовой двухмерный тканевые режимы ЭХОКГ. В их основе лежит принцип аналогичный допплеровскому исследованию кровотока. При отражении от движущейся ткани миокарда происходит изменение частоты допплеровского сигнала [76].

Одномерный цветовой М-режим оценивает разницу систолических пиков МЖП и задней стенки ЛЖ. При значении  $\geq 130$  мс считается, что есть ВЖД. По сути, данный способ аналогичен простому М-режиму [10]. Поэтому все недостатки похожи и были перечислены выше.

Импульсный допплеровский режим тканевой ЭХОКГ имеет ряд технических трудностей. В настоящее время применяется для оценки диастолической функции ЛЖ и глобальной сократимости ПЖ.

Наибольшее количество научных работ посвящено режиму с использованием цветной двухмерной тканевой допплер ЭХОКГ (ТДЭХОКГ). С помощью ТДЭХОКГ оценивается ВЖД по сегментам ЛЖ. Наиболее продвинутым способом считается расчет ВЖД по 12 сегментам ЛЖ (6 базальных и 6 срединных) [10,77,78]. В работах Yu CM et al. время электромеханической задержки сегмента ЛЖ считалось от начала комплекса QRS до пика продольного систолического движения миокарда. Обозначалось время как  $T_s$  для каждого из 12 сегментов ЛЖ. Далее считалась ВЖД как разница между двумя сегментами, один из которых имел максимальную задержку ( $T_s$  макс), а другой — минимальную ( $T_s$  мин). Значение ВЖД  $\geq 100$  мс предсказывало ответ от СРТ. Вторым показателем диссинхронии считалось время стандартного отклонения

активации 12 сегментов ЛЖ (SD 12). Значимой считалась ВЖД при значении  $SD \geq 33$  [77,78].

Однако по результатам исследования PROSPECT показатель SD12 продемонстрировал более низкую значимость и вариабельность в сравнении с другими более простыми подходами измерения [79].

Как усовершенствование ТДЭХОКГ была разработана технология тканевой синхронизации изображений (TSI) [80]. По данной методике ВЖД считалась при значении  $SD12 \geq 34,4$ . Кроме того рассчитывался ряд дополнительных измерений. Однако все параметры по TSI продемонстрировали более низкую предсказательную способность, чем с кривых отражающих изменение скорости движения ткани во времени.

По результатам исследования PROSPECT был сделан вывод, что нет ни одного изолированного ЭХОКГ измерения диссинхронии, которое можно рекомендовать для улучшения отбора пациентов на СРТ. Все показатели обладают умеренной чувствительностью и специфичностью [79].

По мере изучения тканевых методик стало ясно, что оценка функции сегмента ЛЖ на основании измерения скорости его движения не является идеальной. В связи с этим была изучена оценка деформации (strain) сегмента. Существует продольная и радиальная деформация. В исследовании TARGET предсказывалась поздняя зона механической задержки без наличия рубцовой ткани в ней. Оценивалась радиальная деформация методикой speckle tracking (отслеживание движения пятен) с целью поиска лучшего местоположения ЛЖЭ. Авторы сделали вывод, что положение ЛЖЭ в соответствии с диссинхронией и отсутствием рубца в этой зоне ассоциировалось с улучшением результатов от СРТ [81].

В исследовании STARTER поздняя зона методом speckle tracking проецировалась на флюороскопическое изображение анатомии ветвей КС. Был сделан вывод, что данная стратегия имплантации ЛЖЭ приводит к повышению клинического ответа на СРТ по ряду показателей [82].

Хотелось бы отметить, что в современные рекомендации отбора пациентов по ЭХОКГ на СРТ включен лишь показатель ФВ ЛЖ $\leq$ 35%. Ни один из показателей, разработанных в многочисленных публикациях по возможностям ЭХОКГ с тканевыми режимами и без них в оценке диссинхронии, не вошел в гайдлайны как критерий отбора [2,36]. Это можно объяснить значимой разницей в точности воспроизведения измерений как между одним, так и между разными исследователями. Кроме того, при низкой визуализации невозможно их использовать. В конце заключения стоит сказать, что на практике ЭХОКГ методы оценки диссинхронии продолжают использоваться как дополнение к стандартному протоколу ультразвукового исследования сердца. Разработки в улучшении визуализации, вероятно, откроют новые перспективы в области ЭХОКГ.

## **1.4 Неинвазивное электрофизиологическое картирование**

### **1.4.1 Трансляция метода от теории в практику**

В основе методики НЭФК лежит принцип решения обратной задачи ЭКГ, то есть вычислительная реконструкция электрофизиологических процессов в сердце путем математической обработки данных многоканальной ЭКГ с поверхности тела. Теоретическое обоснование обратной задачи ЭКГ было предложено R. Plonsey [83], R.C. Barr [84], B. Taccardi [85] еще в 60-70-е годы прошлого столетия. Обратная задача ЭКГ известна в нескольких постановках, однако работоспособным является алгоритм решения в форме потенциалов. В 1981 году советский ученый В.В. Шакин первым в мире предложил работающий алгоритм в форме эпикардиальных потенциалов [86]. В последующие годы именно алгоритм в виде потенциалов и нашел свое практическое применение в становлении методики НЭФК. Таким образом, говоря об обратной задаче ЭКГ в форме эпикардиальных потенциалов, имеется в виду вычислительная реконструкция потенциала электрического поля на эпикардиальной поверхности сердца по

измеренному потенциалу на поверхности грудной клетки [87]. Однако внедрить методику в практику удалось лишь в начале 21 века по мере развития компьютерных технологий, включая визуализирующие методики.

В 2004 в журнале “Nature medicine” была опубликована статья под руководством Y.Rudy из Cardiac Bioelectricity Research and Training Center Washington University [88]. В их варианте методика неинвазивного картирования называлась “Noninvasive ElectroCardioGraphic Imaging” (ECGI). Авторы регистрировали до 224 униполярных отведений ЭКГ с торса человека. Данная работа может являться точкой отсчета использования методики в мировой клинической медицинской практике. После подробной верификации точности расчета на эпикардиальных моделях сердца [89] за рубежом была создана система «ECVUE» (Cardioinsight technologies inc., USA). К настоящему времени область применения данной системы лежит в картировании различных тахиаритмий, включая фибрилляцию предсердий, и использование в направлении СРТ терапии. Однако у системы «ECVUE» есть ряд ограничительных особенностей. Так, в качестве визуализирующей технологии используется только мультиспиральная КТ, а расчет производится только на эпикарде сердца.

Говоря о зарубежных достижениях в данном направлении, стоит отметить вклад еще нескольких групп.

Научная группа из Австрии T. Berger в своих работах применяла методику неинвазивного картирования для выявления дополнительных путей проведения при синдроме WPW и в направлении СРТ [24,90,91,92]. В их варианте методика называлась “Noninvasive imaging of cardiac electrophysiology” (NICE) с регистрацией сигналов от 65 равномерно распределенных на торсе униполярных электродов ЭКГ. В качестве визуализирующей технологии использовалась магнитно-резонансная томография (МРТ), что является несомненным плюсом, так как МРТ не сопряжена с лучевой нагрузкой. Кроме того, оценка конечных результатов картирования исследователями проводилась как на эпикардиальных, так и на эндокардиальных моделях сердца человека.

Научная группа из Нидерландов под руководством Adriaan van Oosterom применяла методику для картирования здоровых пациентов, а также с наличием WPW синдрома и синдрома Бругада [93]. Регистрировались сигналы от 64 равномерно распределенных на торсе униполярных электродов ЭКГ. Локальные трансмембранные потенциалы использовались для оценки временных процессов деполяризации и реполяризации на эпи-эндокардиальных моделях сердца. В качестве визуализирующей технологии использовалась МРТ.

В работах Bin He методика неинвазивного картирования называлась “three-dimensional cardiac electrical imaging” (3DCEI). В серии работ как на человеке [93], так и на животных (кроликах и свиньях) *in vivo* [95,96,97] оценивалась точность неинвазивной диагностики на фоне желудочковых стимуляций сердца через имплантированные электроды. Кроме того, полученные данные на животных [95,96,97] были сопоставлены с интракардиальным картированием. Все результаты продемонстрировали достаточно высокую точность неинвазивного картирования. В работах использовалась регистрация сигналов от 150 униполярных отведений ЭКГ с торса человека и от 40 до 100 отведений — с туловища животного. В качестве визуализирующей технологии использовалась мультиспиральная КТ и МРТ. Оценка конечных результатов картирования исследователями проводилась как на эпикардиальных, так и на эндокардиальных моделях сердца.

Подводя черту под наиболее известные зарубежные исследования, стоит сказать, что лишь в США на основе работ группы Y.Rudy, удалось создать систему для практического применения. Достижения других известных групп не привели к созданию клинически применимых систем неинвазивного картирования.

В России в 2006 году на базе «НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» (Москва) был создан, а позднее верифицирован по точности отечественный прибор для неинвазивного картирования «Amuscard 01С EP Lab» [98,99,100,101]. С помощью данного прибора регистрируется до 240 униполярных отведений ЭКГ с торса человека. В качестве визуализирующей технологии используется как КТ, так и МРТ [101,102,103]. Оценка конечных результатов картирования возможна как на

эпикардиальных, так и на эндокардиальных моделях сердца. К настоящему времени область применения отечественной системы многогранна и включает в себя картирование различных видов тахиаритмий, синдрома WPW, синдрома Бругада и, безусловно, использование в направлении СРТ [102,104,105,106,107,108,109].

#### **1.4.2 Картирование при блокаде левой ножки пучка Гиса**

На эпикардиальных моделях активация ПЖ начиналась через  $29\pm7$  мс [110],  $24\pm8$  мс [23],  $34\pm13$  мс [111] от начала QRS комплекса при БЛНПГ. От точки прорыва на эпикарде ПЖ возбуждение распространялось радиально. Заканчивалась активация ПЖ в базальных отделах, преимущественно боковой стенки. Время эпикардиальной активации всего ПЖ составляло  $61\pm28$  мс [23]. Возбуждение ЛЖ было более разнообразно, с областями задержки или отсутствия проведения. Время задержки от ПЖ до ЛЖ при БЛНПГ составляло в среднем  $76\pm24$  мс [110],  $83\pm34$  мс [111]. При этом для сравнения у здоровых взрослых лиц нормой проведения считается задержка менее 40 мс от момента активации эпикарда ПЖ до начала возбуждения эпикарда ЛЖ [112]. ЛЖ активировался через МЖП [23]. Область поздней активации эпикарда ЛЖ наиболее часто выявлялась в базальных отделах боковой и задней стенок ЛЖ, реже имели место быть другие локализации [23,110,111].

В работе Berger T et al. оценивалась уже как эпикардиальная, так и эндокардиальная активация у пациентов с ХСН и ПБЛНПГ ( $n=10$ ) и у здоровых лиц контрольной группы ( $n=10$ ) [24]. В обеих группах ранее возбуждение наблюдалось на свободной стенке ПЖ со стороны эндокарда. Активация левой части МЖП в контрольной группе начиналась в срединном отделе в 8 случаях, у остальных в верхушечном отделе. Далее возбуждался эндокард ЛЖ и срединный отдел МЖП со стороны ПЖ. Эпикардиальная активация наблюдалась в обоих желудочках сразу после эндокардиальной. Базальные отделы ПЖ возбуждались в последнюю очередь в обеих группах.

Активация МЖП при ПБЛНПГ изначально начиналась с правой стороны из верхушечной локализации в пяти случаях, остальные имели зону прорыва в срединном отделе. В 8 случаях левая часть МЖП возбуждалась в срединном отделе, в двух других — верхушечный и базальный отделы.

Время транссептальной активации была значимо больше в группе с ПБЛНПГ. Это может вызывать дополнительную диссинхронию папиллярных мышц и таким образом увеличивать степень митральной регургитации.

Активация ЛЖ при ПБЛНПГ идет вокруг верхушки и распространяется радиально через нижнюю и переднюю стенки в направлении боковой. Хотя поздняя зона у всех локализовалась эпикардиально, наблюдались индивидуальные особенности ее ориентации (локализация варьировала от боковой стенки до задней стенки).

Суммарное (эпи+эндокардиальное) время охвата ПЖ в обеих группах значимо не различалось. Время эндокардиальной активации ЛЖ было больше в группе ПБЛНПГ по сравнению с группой контрольной —  $46 \pm 19$  мс и  $17 \pm 10$  мс соответственно,  $p < 0,01$ . Время эпикардиального возбуждения ЛЖ также было больше в группе ПБЛНПГ по сравнению с группой контрольной —  $49 \pm 16$  мс и  $10 \pm 8$  мс соответственно,  $p < 0,01$ . Скорость возбуждения ПЖ в обеих группах значимо не различались. А вот скорость возбуждения ЛЖ была ниже в группе с ПБЛНПГ по сравнению со здоровыми лицами —  $1,6 \pm 0,4$  м/с и  $2,1 \pm 0,5$  м/с соответственно,  $p < 0,05$ . Авторы Berger T et al. объясняли это тем, что в группе ХСН субстрат желудочковой диссинхронии локализовался в ЛЖ [24].

Большинство пациентов имеют линии/ регионы замедления или блока проведения на передней стенке ЛЖ, которые предотвращают переход активации с ПЖ на ЛЖ напрямую [110]. Линия/ область блока проведения определяются, если время активации по обе стороны различается более чем на 50 мс. Линии функционального блока и области замедленного проведения на эпикарде не всегда прямо соотносятся со структурными или механическими изменениями в сердцах [13]. Гетерогенность активации ЛЖ на фоне основного заболевания,

вероятно, обуславливается изменениями в специализированной проводящей ткани и замедлением скорости проведения от клетки к клетке [113].

По мере изучения неинвазивного картирования стало ясно, что линий замедленного проведения не одна (на передней стенке ЛЖ), а несколько. Так в работе Ploux S et al. их описано четыре [23]. Данные линии направлены от верхушки к базальным отделам, обычно занимают более 2/3 данной дистанции, в среднем у обследованных пациентов их определялось не менее двух. Линии выявлялись на переднеперегородочной, переднебоковой, заднебоковой, нижнеперегородочной областях ЛЖ. Авторами был сделан вывод, что именно наличие зон замедленного проведения и вызывает удлинение общего времени активации ЛЖ.

Некоторые линии блока проведения не изменяются, то есть остаются фиксированными при изменении точек стимуляции ЛЖ. Это вероятно обусловлено наличием рубцовой или другой ткани, не способной к проведению возбуждения. В других случаях области блока проведения смещались в другие локализации, исчезали или сливалась во время стимуляций, что говорило об их функциональном характере [114].

Оценивался ряд показателей диссинхронии миокарда желудочков сердца. МЖД оценивалась индексом синхронизации (index Esyn) [13]. Изначально считалось среднее время активации эпикарда боковой стенки ПЖ на изохронных картах по данным 50-70 точек. Аналогичное время считалось для эпикарда свободной стенки ЛЖ. И далее считался index Esyn, как разница между средним временем активации ПЖ и ЛЖ. Отрицательный показатель Esyn считался при ранней активации ПЖ, а положительный — при ранней активации ЛЖ. При задержке 0 мс по Esyn, считалось, что межжелудочковой электрической задержки нет.

Помимо расчета МЖД по индексу Esync, возможна и оценка ВЖД по индексу ED (electrical dyssynchrony). Индекс ED рассчитывался как стандартное отклонение активации для 500 точек эпикарда ЛЖ на нативном ритме перед СРТ [115]. Контрольное значение показателя ED в группе из 22 молодых добровольцев

составило  $20\pm4$  мс. ВЖД ЛЖ считалась при показателе  $ED \geq 28$  мс. На исходном ритме в группе респондеров  $ED$  был  $35,5\pm3,9$  мс. Ширина  $QRS > 130$  мс ассоциировалась с  $ED \geq 30$  мс. При ширине  $QRS < 130$  мс показатель  $ED$  имел различные значения (от 28 до 40 мс). По мнению авторов, индексы  $Esyn$  и  $ED$  имеют большую прогностическую значимость, чем ширина  $QRS$ . Так, ширина  $QRS$  является отражением на поверхности тела лишь общей продолжительности желудочковой активации и не демонстрирует электрические меж- и внутрижелудочковые замедления активации [13,115].

В работе Ploux S et al. показатель разницы между средним временем активации ЛЖ и ПЖ в миллисекундах стал называться VEU (ventricular electrical uncoupling) [23]. Позитивная величина индекса отражала замедление активации ЛЖ по отношению к ПЖ. Значение VEU было больше у пациентов с ПБЛНПГ, чем у больных с расширением  $QRS$  за счёт неспецифического замедления внутрижелудочковой проводимости. Оценивалась возможность предсказания позитивного СРТ ответа по трем показателям. С помощью ROC анализа выявлено, что наилучшее пограничное значение для ширины  $QRS$  составило 145 мс, для времени активации ЛЖ — 101 мс, для VEU — 50 мс. В работе было показано, что показатель VEU более 50 мс позволяет выявить респондеров на СРТ с 90% чувствительностью и 82% специфичностью при наличии и даже отсутствии типичной ПБЛНПГ. Так, в статье указано, что трое больных без наличия типичной ПБЛНПГ имели VEU более 50 мс и являлись клиническими респондерами. Ключевым выводом работы Ploux S et al. было то, что показатель VEU может предсказать ответ на СРТ лучше, чем исходная ширина  $QRS$  или время активации левого желудочка, или факт наличия исходной ПБЛНПГ. При этом прогностическая значимость  $QRS$  и времени активации ЛЖ по ROC анализу получилась практически одинаковой.

### 1.4.3 Картирование при изолированной стимуляции правого желудочка

В исследовании Berger T et al. оценивался режим изолированной правожелудочковой стимуляции (изоПЖстим) верхушки в группе ХСН с наличием исходной ПБЛНПГ (n=10) [24]. В контрольной группе здоровых лиц (n=10) без блокады данный режим достигался через 4-х полюсный картирующий электрод, размещенный в верхушку ПЖ, при проведении электрофизиологического исследования. Полученные результаты сравнивались как между группами, так и с ПБЛНПГ. При изоПЖстим самое раннее начало активации регистрировалось в верхушечном отделе ПЖ со стороны эндокарда через 1 мс. Эпикард ПЖ запаздывал от эндокарда на  $15\pm6$  мс. Направление возбуждения МЖП (справа-налево) в обеих группах было аналогичным как при ПБЛНПГ. При изоПЖстим временные значения появления ранних точек активации на правой и левой части МЖП, на эпикарде и эндокарде ЛЖ были схожи с аналогичными показателями при ПБЛНПГ. Времена активации ПЖ и ЛЖ были больше при изоПЖстим, чем при ПБЛНПГ.

Момент активации правой стороны МЖП и общее время активации ПЖ значимо не различались в группах. А вот время активации левой стороны МЖП и общее время активации ЛЖ на фоне изоПЖстим были больше в группе ХСН. Это объяснялось тем, что здоровые лица могли временно компенсировать негативный эффект изоПЖстим на перегородочную и ЛЖ деполяризацию. У больных группы ХСН функциональные резервы были ограничены и негативные эффекты на гемодинамику проявлялись сразу.

Эффект стимуляции на боковую стенку ЛЖ был неоднородным в группе ХСН. У некоторых пациентов характер и места поздней активации были схожи с паттерном исходного ритма. У других паттерн менялся.

В статье Thambo JB et al. у 9 пациентов оценивалась изоПЖстим из трех разных точек имплантации [116]. Исходный ритм был синусовый с ПБПНПГ. Запись проводилась на режиме DDD с АВЗ 100 мс для исключения формирования слияного стимулированного QRS комплекса. При изоПЖстим верхушки поздняя

зона активации выявлялась на боковой стенке ПЖ. При стимуляции верхней части МЖП базальные, передние и боковые сегменты обоих желудочков возбуждались гомогенным образом, и только нижние стенки отставали. При стимуляции боковой стенки наблюдалась желудочковая диссинхрония с поздней зоной в выходном тракте ПЖ (ВТПЖ). ИзоПЖстим на режиме DDD по сравнению с ПБЛНПГ лишь умеренно улучшила ПЖ активацию. При этом стимуляция ассоциировалась с задержкой активации ЛЖ. Индекс внутрижелудочковой диссинхронии ЛЖ (ED index) не уменьшался, так при ПБЛНПГ он составлял  $41\pm7$  мс, при изоПЖстим —  $43\pm8$  мс.

В работе Varma у 64% пациентов при изоПЖстим верхушки по сравнению с ПБЛНПГ время перехода возбуждения с ПЖ на ЛЖ (транссептальное время) уменьшилось с  $83\pm34$  мс до  $62\pm30$  мс ( $p=0,13$ ) [111].

Однако при этом время деполяризации ЛЖ по сравнению с ПБЛНПГ увеличивалось с  $67\pm29$  мс до  $104\pm24$  мс ( $p=0,025$ ). Это объяснялось увеличением количества линий блокад проведения. Так при изоПЖстим их количество достигало уже не четырех, а двенадцати. Следовательно, изоПЖстим негативно увеличивало замедление проведения по ЛЖ. Окончание активации ЛЖ наблюдалось в базальных областях. Однако у 73% пациентов наблюдалось расширение границ поздней зоны активации эпикарда ЛЖ. Количество сегментов ЛЖ, вовлеченных в позднюю зону по изохронным картам, составило  $2,91\pm1,3$  при ПБЛНПГ и  $3,18\pm1,94$  при изоПЖстим. Увеличение же площади миокарда, вовлеченного в позднюю зону активации и замедление времени распространения возбуждения в целом по ЛЖ, как известно, будут являться факторами снижения глобальной сократимости ЛЖ. Суммируя данную работу Varma получается, что изоПЖстим верхушки в сравнении с ПБЛНПГ чаще носит более негативное влияние на миокард ЛЖ.

В работе Eschalier R et al. проводилось сопоставление изменений при ПБЛНПГ и при изоПЖстим верхушки [117]. Общее время активации ПЖ при ПБЛНПГ было меньше и составило  $46\pm21$  мс, при изоПЖстим —  $69\pm17$  мс,  $p<0,001$ . Общее время активации ЛЖ не продемонстрировало значимой разницы.

При этом характер возбуждения был отличен, так при изоПЖстим — от верхушки ЛЖ к базальным отделам, при ПБЛПГ — окружной характер. Показатель VEU, описанный ранее, при ПБЛНПГ был почти вдвое больше, чем при изоПЖстим ( $73\pm12$  мс и  $38\pm21$  мс соответственно,  $p<0,001$ ). При этом показатель VEU на бивентрикулярном режиме был статистически значимо меньше в сравнении со значением VEU при ПБЛНПГ. При сравнении же разницы VEU при изоПЖстим и VEU при СРТ (после апгрейта) статистически значимой разницы не было выявлено. Это может объяснить факт, что эффект от ресинхронизирующей терапии более отчетлив у пациентов с ПБЛНПГ в сравнении с теми, кому был выполнен апгрейт стимулятора до СРТ системы. Менее отчетливый эффект у больных после апгрейта может быть обусловлен исходно высоким процентом изоПЖстим верхушки.

#### **1.4.4 Картирование при изолированной стимуляции левого желудочка**

В работе Jia P et al. у 4 пациентов оценивался эффект СРТ с изолированной ЛЖ стимуляцией (изоЛЖстим) [13]. При сохранном атриовентрикулярном проведении 3 из 4 больных с запрограммированной только ЛЖ стимуляцией продемонстрировали слияние между собственным возбуждением и активацией с ЛЖЭ. Стоит отметить, что все трое, у которых наблюдалось подобная суммация активаций, были респондерами, а четвертый пациент был нереспондером. Степень слияния собственного и стимулированного событий варьировала в зависимости от величины АВЗ. На представленных в статье изображениях на примере одного пациента продемонстрировано изменение степени описанного выше слияния. При АВЗ в 0мс, слияния не было выявлено. В данной ситуации желудочки активируются только за счет изоЛЖстим, так как при 0мс ПЖ не успевает активироваться за счёт собственного проведения. Индекс синхронизации желудочков Esync на АВЗ 0 мс составлял 130 мс, что свидетельствует о значительном запаздывании ПЖ по отношению к ЛЖ. Далее авторы делали серию записей с постепенным увеличением АВЗ и оценивали изменение Esync.

Результаты были таковыми: при АВЗ 65 мс значение Esync — 82мс, при АВЗ 86 мс значение Esync — 54мс, при АВЗ 173 мс значение Esync —минус 18мс. Эти изменения показывают, что при постепенном увеличении АВЗ вклад собственного проведения в суммарную активацию желудочков сердца увеличивается. Как следствие ПЖ активируется за счет собственного атриовентрикулярного проведения (при его сохранности), а ЛЖ активируется за счет изоЛЖстим. Суммарно получается сливной комплекс этих двух активаций. Максимально большая синхронность была получена у пациента при АВЗ 173 мс, при которой разница Esync составила всего 18 мс (идеальная электрическая синхронность при 0 мс). Далее проводилось сравнение изоЛЖстим и бивентрикулярной стимуляции (БиСтим). Исходя из полученных результатов, авторы сделали вывод, что при оптимальной АВЗ у 3 пациентов изоЛЖстим в сравнении с БиСтим продемонстрировала похожий результат электрической синхронизации желудочков. Однако, анализируя статью, стоит отметить, что подобное сходство было выявлено у респондеров с сохранным АВ проведением. При отсутствии же сохранного АВ проведения эффект изоЛЖстим может быть отличным от результатов БиСтим.

В работе Varma N et al. у 14 пациентов с ХСН оценивался эффект от изоПЖстим верхушки, изоЛЖстим и БиСтим [118]. Исходно по данным ЭХОКГ не регистрировалось значимой ПЖ патологии. Общее время эпикардиальной активации ПЖ в группе ХСН не отличалось от контрольной группы (n=7). Это свидетельствовало о том, что свободная стенка ПЖ в группе ХСН возбуждалась нормально за счет сохранного проведения по правой ножке пучка Гиса. При изоПЖстим общее время активации ПЖ увеличивалось до  $78\pm33$  мс, при БиСтим с наличием оптимальной АВЗ —  $76\pm32$  мс. В сравнении с этим при изоЛЖстим общее время активации эпикарда ПЖ снижалось до  $40\pm25$  мс, но при условии сохранения нормального АВ проведения. Был сделан вывод, что быстрая активация ПЖ может быть лучше достигнута при изоЛЖстим, а не при БиСтим. Однако авторы отметили, что данная эффективность изоЛЖстим может уменьшиться в ряде ситуаций: изменение АВ интервала при нагрузке, нарушение

или исчезновение проведения по правой ножке пучка Гиса, нерегулярность проведения при фибрилляции предсердий.

В работе Seger M et al. проводилось неинвазивное эпи-эндокардиальное картирование пациента с системой СРТ-Д и наличием квадриполярного ЛЖЭ (Quartet, St. Jude Medical) [92]. Данный электрод был имплантирован трансвенозным доступом в заднебоковую вену КС. Оценивались различные режимы стимуляции. ИзоЛЖстим была представлена двумя вариантами. Первый вариант включал стимуляцию с вектором от дистального первого полюса до проксимального четвертого полюса (дист1-прокс4). Второй вариант включал стимуляцию со срединного третьего полюса до проксимального четвертого полюса (мид3-прокс4). Схема электродов представлена на рисунке 2.

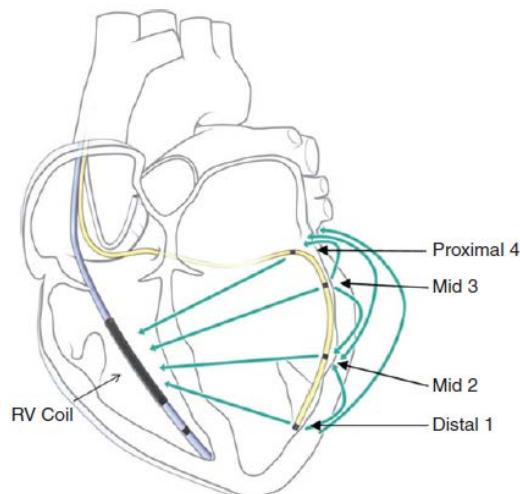


Рисунок 2 — Расположение полюсов и программируемых векторов стимуляции квадриполярного левожелудочкового электрода. Рисунок из статьи Seger M et al [92].

При изоЛЖстим (дист1-прокс4) ранняя зона наблюдалась эпикардиально ближе к верхушке ЛЖ и в базальном отделе боковой стенки ЛЖ. То есть выявлялся двухсайтовый паттерн ранней ЛЖ активации. Время эпи/эндокардиального возбуждения ЛЖ при изоЛЖстим (дист1-прокс4) составляло 94 мс, что было значимо меньше в сравнении с аналогичным временем при ПБЛНПГ (134 мс) и при изоПЖстим (157 мс). Время эпи/эндокардиального возбуждения ПЖ при изоЛЖстим (дист1-прокс4) составляло 139 мс, что было больше в сравнении с

аналогичным временем при ПБЛНПГ (81 мс) и при изоПЖстим (130 мс). Общее время эпи/эндокардиального возбуждения обоих желудочков сердца при изоЛЖстим (дист1-прокс4) составляло 214 мс, что было больше в сравнении с аналогичным временем при ПБЛНПГ (184 мс) и при изоПЖстим (191 мс). Исходя из этого, несмотря на двухсайтовый эффект, изоЛЖстим с вектором (дист1-прокс4) не способствует уменьшению суммарному времени возбуждения желудочков сердца.

При изоЛЖстим (мид3-прокс4) не наблюдалось многосайтового паттерна активации, а выявлялась сливная область ранней активации на эпикарде базально-срединного отдела боковой стенке ЛЖ. Общее время эпи/эндокардиального возбуждения обоих желудочков сердца при изоЛЖстим (мид3-прокс4) составляло 209 мс, что было больше в сравнении с аналогичным временем при ПБЛНПГ (184 мс) и при изоПЖстим (191 мс). Исходя из этого, изоЛЖстим с вектором (мид3-прокс4) не способствует уменьшению суммарному времени возбуждения желудочков сердца.

Время эпи/эндокардиального возбуждения ЛЖ при изоЛЖстим (дист1-прокс4) составляло 94 мс, что было значимо меньше в сравнении с аналогичным временем при изоЛЖстим (мид3-прокс4) (142 мс). Общее время эпи/эндокардиального возбуждения обоих желудочков сердца при изоЛЖстим (мид3-прокс4) составляло 209 мс, что было незначимо меньше в сравнении с аналогичным временем при изоЛЖстим (дист1-прокс4) (214 мс). Подводя итог статьи Seger M et al. получается, что большее расстояние между полюсами ЛЖЭ приводит к более быстрой активации ЛЖ. Однако в целом изоЛЖстим не способствует уменьшению суммарному времени возбуждения желудочков сердца.

В работе Varga было проведено неинвазивное эпикардиальное картирование трех пациента с имплантированными СРТ-Д системами [119]. Квадрипольные ЛЖЭ (Quartet, St.Jude Medical) были имплантированы трансвенозно. Пациент N1 был с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), на синусовом ритме, ПБЛНПГ, QRS 154 мс, ЛЖЭ имплантирован через заднюю вену. ЛЖ. Пациент N2 — с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), на

синусовом ритме, ПБПНПГ, QRS 144 мс, ЛЖЭ имплантирован через боковую вену. Пациент №3 — с ДКМП, на синусовом ритме, ПБЛНПГ, QRS 140 мс, ЛЖЭ имплантирован через боковую вену. Время активации ЛЖ на исходном ритме у всех составляло менее 50 мс. У каждого из обследованных было записано по 10 конфигураций изоЛЖстим (возможные вектора записи, как образец указаны на рисунке 2). Минимальное время активации ЛЖ было в первом случае на конфигурации дист1-ПЖ спираль (57 мс), во втором случае — на конфигурации мид3-ПЖ спираль (61 мс), в третьем случае — на конфигурации мид3-ПЖ спираль (56 мс).

Максимальное замедление времени активации ЛЖ было в первом случае на конфигурации мид2-ПЖ спираль (88 мс), во втором случае — на конфигурации дис1-ПЖ спираль (98 мс), в третьем случае — на конфигурации мид2-ПЖ спираль (82 мс).

В данной работе кроме численных измерений был описан качественный характер изменения деполяризации желудочков сердца на примере трех векторов (дис1-ПЖ спираль, мид2-ПЖ спираль, мид3-ПЖ спираль). Основной вывод статьи Varma состоит в том, что не существует универсального вектора изоЛЖстим, который подходит всем пациентам [119]. Один и тот же вектор может давать неоднородный паттерн активации ЛЖ у различных больных. Наибольшее замедление активации при изоЛЖстим выявлено у пациента с отсутствием исходной задержки возбуждения ЛЖ. Следовательно, изоЛЖстим может иметь недостаточный или даже негативный эффект при наличии исходного ритма с ПБПНПГ. Использование 4-х полюсного электрода дает больше возможностей в поиске оптимального вектора.

#### **1.4.5 Картирование при бивентрикулярной стимуляции**

Хотя улучшение механических характеристик — это цель терапии, но при этом метод СРТ основан на электрическом подходе, который использует стимуляцию и электрофизиологические принципы для изменения механических

свойств сердца. Эффективность терапии первоначально регулируется электрическими свойствами и, таким образом, может быть ограничена электрической дисфункцией. Таким образом, неспособность достичь ресинхронизации может быть связано, в частности, с ненормальными локальными электрическими свойствами, такими как замедление или полное блокирование проведения, которые, присутствуют у пациентов с заболеваниями ЛЖ. Таким образом, понимание электрофизиологических эффектов СРТ имеет большое значение. Данная информация может быть получена с помощью неинвазивного картирования, имеющего высокую разрешающую способность в отображении электрического желудочкового возбуждения [13].

В работе Jia P et al. у 8 пациентов оценивался эффект БиСтим [13]. Ответ на СРТ считался положительным при 10% улучшении как минимум двух из трех ЭХОКГ измерений (ФВ ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ). Среди трех респондеров и пяти нереспондеров каждый пациент имел индивидуальный паттерн активации.

4 пациента имели ЛЖЭ в передней стенке. Из них при одновременной БиСтим у 3 нереспондеров не отмечалось улучшения по индексу электрической синхронности Esync, у 1 респондера было умеренное улучшение Esync (с -93 до -45 мс). При этом QRS БиСтим у 2 нереспондеров расширился по сравнению с дооперационным значением QRS, а у двух пациентов уменьшился.

4 пациента (2 респондера, 2нереспондера) имели ЛЖЭ в боковой стенке. Все продемонстрировали улучшение Esync. При этом QRS при БиСтим у 2 респондеров уменьшился. У нереспондеров QRS при БиСтим в одном случае уменьшился, а в другом увеличился. Анализируя данную подгруппу, получается, что один нереспондер без структурных изменений в зоне ЛЖЭ имел положительную динамику по Esync и по ширине QRS. Факт отсутствия обратного ремоделирования по ЭХОКГ у него вероятно можно объяснить малым сроком после имплантации (картирование было выполнено через 5 месяцев после имплантации). Исходя из статьи Jia P et al., получилось, что стимуляция передней стенки ЛЖ была менее эффективна, чем стимуляция боковой стенки [13]. Причина этого объяснялась блоком или замедлением проведения по передней

стенке ЛЖ. Так у двух нереспондеров на изохронных картах отчетливо прослеживалось, что ЛЖ стимуляция с передней стенки оказывала большее влияние на активацию ПЖ, а не ЛЖ. Эффективность ЛЖ стимуляции зависела от позиции электрода относительно исходного субстрата. У всех респондеров Esync и QRS при БиСтим уменьшались. У нереспондеров показатели Esync и ORS при БиСтим демонстрировали разнообразное сочетание. Это свидетельствовало о том, что в данной работе ширина стимулированного QRS комплекса и Esync не являлись абсолютными предикторами ответа.

В клиническом наблюдении Varma N et al. описан случай отсутствия эффекта от СРТ [120]. Пациент с ПИКС передней и боковой стенок ЛЖ, ФВ ЛЖ 10%, конечно-диастолический размер (КДР) 82мм. ПЖЭ был имплантирован в верхушку, ЛЖЭ — в базальный отдел передней стенки ЛЖ. Через месяц после имплантации был отмечен клинический эффект (ФК ХСН снизился до второго). Выполнено неинвазивное эпикардиальное картирование, которое показало неэффективность СРТ. Выявлены значимые линии блока проведения с наличием фракционированных электрограмм, что соответствовало рубцовым невозбудимым участкам. Одна из таких линий проходила вдоль базального отдела передней стенки, поэтому активация с ЛЖЭ не могла быстро распространяться назад. Из-за этого возникла обширная зона поздней активации на задней и боковой стенке ЛЖ. В последующие месяцы по ЭХОКГ наблюдалась отрицательная динамика и летальный исход от ХСН. Исходя из данного наблюдения, был сделан ряд выводов. Во-первых, не стоит имплантировать ЛЖЭ в переднюю стенку при наличии там рубцов. Во-вторых, клинический ответ в ранний период может быть не стойким. В-третьих, неинвазивное картирование может помочь в прогнозе эффекта после имплантации СРТ.

В исследование Berger T et al. было включено 10 пациентов с СРТ. ПЖЭ был имплантирован в верхушку [24]. Ранняя активация при БиСтим определялась эпикардиально на боковой стенке ЛЖ. За этим следовал эндокардиальный прорыв возбуждения в верхушечном отделе МЖП со стороны ПЖ.

Время начала активации левой части МЖП значимо не менялось, так при БиСтим оно составляло  $40\pm11$  мс, на синусовом ритме с ПБЛНПГ —  $36\pm13$  мс. Однако начало возбуждения левой части МЖП смещалось со срединного отдела (при ПБЛНПГ) к верхушечному отделу (при БиСтим). Данное смещение точки раннего возбуждения левой половины МЖП может приводить к ресинхронизации работы папиллярной мышцы, створки митрального клапана и уменьшению митральной регургитации.

Время начала активации правой части МЖП было больше при БиСтим ( $30\pm11$  мс), при ПБЛНПГ оно составляло  $17\pm12$  мс. В целом, направление возбуждения МЖП (справа-налево) при БиСтим и ПБЛНПГ было одинаковым. Суммарное время охвата ПЖ при БиСтим ( $108\pm23$  мс) и БЛНПГ ( $102\pm19$  мс) значимо не отличались. А вот суммарное время активации ЛЖ было меньше при БиСтим ( $129\pm16$  мс), при ПБЛНПГ оно составляло  $157\pm28$  мс,  $p<0,05$ . На основании этого авторы сделали вывод, что основной эффект БиСтим при СРТ достигается именно через ЛЖ стимуляцию из поздней зоны, а не путем влияния на возбуждение через собственную проводящую систему. Следовательно, ЛЖЭ должен быть максимально приближен к поздней зоне.

В клиническом наблюдении Varma N et al. описан случай эпикардиального картирования при БиСтим [121]. В расчет брались стимулированные QRS комплексы с предшествующей предсердной стимуляцией или без нее. Режим был DDD с одновременной стимуляцией ПЖ и ЛЖ. АВЗ составляла 140 мс (без компенсаторного времени). ПЖЭ был имплантирован в срединный отдел МЖП, ЛЖЭ — в базальный отдел боковой стенки ЛЖ. При БиСтим с предшествующей предсердной стимуляцией наблюдалась быстрая активация передней стенки ЛЖ. Зона замедленного проведения располагалась кпереди от положения ЛЖЭ, то есть была на границе передней и боковой стенок.

При БиСтим с предшествующим спонтанным синусовым ритмом наблюдалась быстрая активация боковой стенки ЛЖ. Зона сравнительно замедленного проведения располагалась в верхушечном отделе передней стенки ЛЖ. Данное наблюдение демонстрирует, что характер возбуждения при БиСтим от комплекса

к комплексу у одного пациентка может варьировать. Предсердная стимуляция может вносить свой вклад на это путем изменения АВ проведения. Следовательно, предсердная стимуляция может влиять на баланс между ПЖ стимуляцией и собственной желудочковой деполяризацией по правой ножке пучка Гиса. Миграция ЛЖ электрической активации во время БиСтим может вносить вклад в ответ на СРТ.

В статье Thambo JB et al. индекс ED уменьшался при БиСтим ( $35\pm12$  мс) в сравнении с исходным ритмом с ПБПНПГ ( $41\pm7$  мс) и изоПЖстим ( $43\pm8$  мс) [116].

В работе Ghosh S et al. оценивалась диссинхрония ЛЖ у пациентов с неишемической ХСН [115]. У 21 респондера индекс ED уменьшался при БиСтим ( $23,2\pm4,4$  мс) в сравнении с исходным ритмом с ПБЛНПГ ( $35,5\pm3,9$  мс). За нормальное значение принимался ED меньше 28 мс. Интерес факт, что два респондера имели исходный QRS меньше 120 мс, но с диссинхронией в ЛЖ ( $ED=32$  и  $34$  мс). По ЭКГ критерию отбора на СРТ эти два пациента не подходили под него. Однако оба из них ответили на данный вид терапии.

Все четыре нереспондера в исследовании не продемонстрировали значимой разницы показателя ED на исходном ритме ( $26,3\pm2,3$  мс) и при БиСтим ( $27\pm1,4$  мс). Исходный QRS у них был в пределах от 120 до 130 мс, и не отмечалось диссинхронии внутри ЛЖ. Исходя из данной работы, можно сделать вывод, что показатель ширины QRS не может единолично быть использован в предоперационном отборе пациентов на СРТ и последующей оценке ее эффективности.

В исследовании Ploux S et al. показатель VEU на исходном ритме более 50 мс ассоциировался с 42-х кратным повышением вероятности ответа на СРТ ( $p<0,001$ ) и был более значимым предиктором, чем измерения по 12 канальной ЭКГ (время активации ЛЖ и ширина QRS) [23].

В статье Seger M et al. продемонстрировано наблюдение пациента с СРТ-Д системой и 4-х полюсным ЛЖЭ в заднебоковой вене КС [92]. БиСтим была одновременной и представлена в виде двух вариантов. Первый вариант включал

ЛЖ стимуляцию с вектором от дистального первого полюса до проксимального четвертого полюса (дист1-прокс4). Второй вариант включал ЛЖ стимуляцию со срединного второго полюса до проксимального четвертого полюса (мид2-прокс4). При БиСтим (дист1-прокс4) ранняя зона возбуждения с ЛЖЭ — эпикард ближе к верхушке ЛЖ, а ранняя зона с ПЖЭ — эндокард верхушки ПЖ.

При БиСтим (мид2-прокс4) ранняя зона возбуждения с ЛЖЭ — эпикард боковой стенки ЛЖ, а ранняя зона с ПЖЭ — эндокард верхушки ПЖ.

Время ПЖ активации было больше при БиСтим в сравнении с собственным ритмом и ПБЛНПГ, изоПЖстим, изоЛЖстим. Однако суммарное время активации обоих желудочеков и ширина QRS были короче при БиСтим в сравнении с ПБЛНПГ, изоПЖстим, изоЛЖстим. Это демонстрирует факт того, что начало активации ПЖ по отношению к ЛЖ имеет особое значение в формировании общего времени возбуждения желудочеков. Минимальные значения общего времени активации и ширины QRS были определены на БиСтим (мид2-прокс4). В заключении авторы сделали вывод, что 4-х полюсные ЛЖЭ расширяют границы возможностей СРТ, так как дают большую возможность для попытки индивидуальной “электрической репозиции” за счёт выбора из 10 векторов.

В клиническом наблюдении Barbieri F et al. проведено неинвазивное картирование со сравнением обычной СРТ и мультисайтовой стимуляции через два отдельных ЛЖЭ [122]. Пациентке с ДКМП и ПБЛНПГ была имплантирована СРТ-Д система. С учетом индивидуальной анатомии, включающей подходящие и переднебоковую и заднебоковую вены КС, два отдельных ЛЖЭ были позиционированы в них. Записывалась пошаговая эпи- эндокардиальная желудочковая активация. Мультисайтовая (одновременно с двух ЛЖЭ) стимуляция продемонстрировала максимально короткое время общей активации желудочеков (128 мс). Для сравнения при стандартной БиСтим через один ЛЖЭ общее время активации составило 141 мс, при изоПЖстим — 179 мс, при ПБЛНПГ — 168 мс. Авторы сделали вывод, что при наличии нескольких целевых вен КС можно имплантировать два ЛЖЭ, так как мультисайтовая стимуляция, вероятно, поможет улучшить ответ на СРТ.

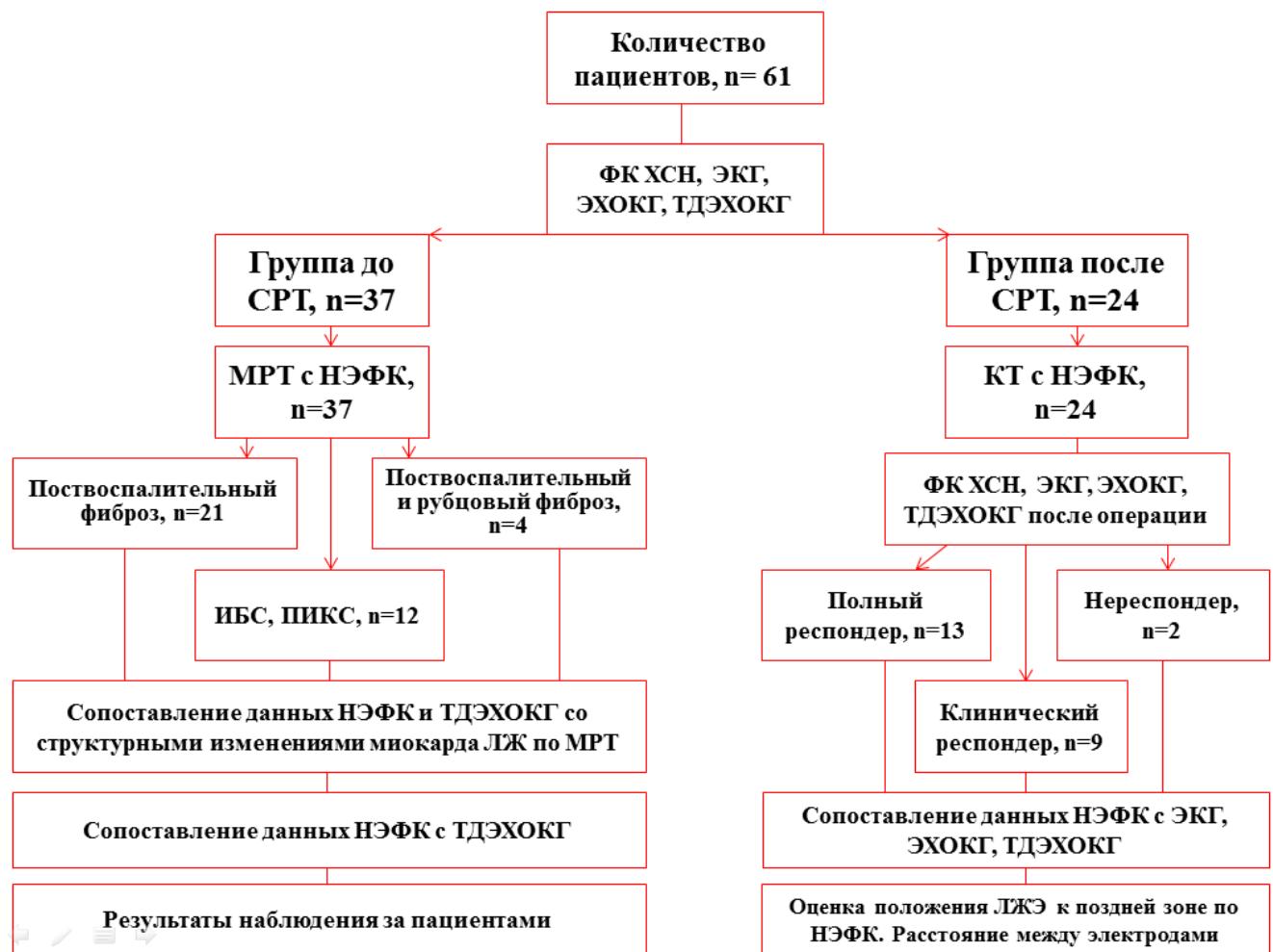
В целом, анализируя данные литературы, становится понятным круг нереализованных на сегодняшний день задач в области неинвазивного картирования и ресинхронизирующей терапии. Ряд из них был реализован и продемонстрирован в нижеизложенном тексте диссертации.

## ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

## 2.1 Дизайн исследования

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Объектом исследования явились пациенты, которые были либо кандидатами на СРТ, либо устройства были имплантированы ранее. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.



### Рисунок 3 — Дизайн исследования

В группу кандидатов на СРТ вошли 37 больных, которым визуализация сердца проводилась методом МРТ до имплантации устройств. По результатам МРТ пациенты были поделены на подгруппы по выявленным структурным изменениям миокарда ЛЖ. Проведен подробный анализ результатов НЭФК. Полученные

данные сопоставлены с ЭХОКГ, ТДЭХОКГ и со структурными изменениями миокарда ЛЖ по результатам МРТ сердца.

Во вторую группу вошли 24 пациента с уже имплантированными СРТ устройствами, которым визуализация сердца проводилась только методом мультиспиральной КТ в послеоперационном периоде. По клиническим и ЭХОКГ данным выделены подгруппы с разным ответом на СРТ терапию. Проведен подробный анализ результатов НЭФК на различных режимах стимуляции и исходном ритме. Полученные данные НЭФК сопоставлены с ЭХОКГ, ТДЭХОКГ и 12-канальной ЭКГ.

Критериями включения в диссертационное исследование были: возраст старше 18 лет; ХСН II и III ФК; ФВ ЛЖ равная и менее 35% (Simpson); ПБЛНПГ на исходном ритме; оптимальная медикаментозная терапия ХСН; наличие в СРТ устройствах ПЖ электрода в верхушке, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: стандартные противопоказания к МРТ (при ее выполнении) или к КТ (при ее выполнении), кожные заболевания, нарушения целостности кожных покровов на поверхности грудной клетки, аллергические реакции на компоненты одноразовых электродов ЭКГ.

## 2.2 Клиническая характеристика обследованных больных

### 2.2.1 Предоперационная группа с проведенной контрастной магнитно-резонансной томографией

Обследовано 37 пациентов с ПБЛНПГ. Клинико-диагностические исходные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Клинико-диагностические данные пациентов в предоперационной группе

Количество больных, n	37
Пол м/ж, n	23/14
Возраст, лет: среднее (мин; макс)	64 (47; 83)
Генез кардиомиопатии: ИБС/ДКМП, n	16/21
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	15
Шунтирование или стентирование коронарных артерий/ без реваскуляризации, n	8/29
Синусовый ритм / фибрилляция предсердий, n	36/1
Длительность QRS исходно, мс	205 (190; 215)*
III функциональный класс ХСН (NYHA),n	37
ФВ ЛЖ исходно, %	25 (22; 29)*
КДР ЛЖ исходно, мм	71 (65; 76)*
КСР ЛЖ исходно, мм	61 (54; 66)*
КДО ЛЖ исходно, мл	283 (235; 352)*
КСО ЛЖ исходно, мл	212 (178; 270)*

Примечание — ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ по Симпсону; КДР, КСР, КДО, КСО ЛЖ — конечные диастолические и систолические размеры, и объемы левого желудочка; \* — медиана с 25-м и 75-м процентилями в скобках.

## 2.2.2 Группа с имплантированными СРТ устройствами и проведенной послеоперационной компьютерной томографией

Обследовано 24 пациента с ПБЛНПГ, которым были имплантированы системы СРТ. Правопредсердный электрод позиционировался в ушко правого предсердия, ПЖЭ — в верхушку ПЖ. ЛЖЭ имплантировался в одну из ветвей КС. У всех больных доля БиСтим составляла 95% и более по данным статистики СРТ устройств.

Пациенты, включенные в исследование, различались по степени ответа на СРТ. Критериями ответа считалось снижение ФК ХСН не менее чем на один класс, уменьшение КСО ЛЖ на 15% и более [123,124]. В случае одновременно положительной клинической (по ФК ХСН) и ЭХОКГ динамики пациент считался полным респондером. При наличии только положительной клинической динамики больной считался неполным респондером. При отсутствии уменьшения ФК ХСН и КСО ЛЖ или отрицательной динамики данных показателей пациент расценивался как нереспондер. Исследование проводилось в сроки от 6 до 30 месяцев после имплантации СРТ с модой времени равной 6 месяцам. В период обследования пациенты были компенсированы и получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН. Клинико-диагностические исходные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Клинико-диагностические данные пациентов в группе с СРТ

Количество больных, n	24
Пол м/ж, n	20/4
Возраст, лет: среднее (мин; макс)	61 (46; 73)
Генез кардиомиопатии: ИБС/ДКМП, n	13/11
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	12
Шунтирование или стентирование коронарных артерий/ без реваскуляризации, n	9/15
Синусовый ритм / фибрилляция предсердий, n	19/5

Длительность QRS исходно, мс	191 (176; 210)*
II/III функциональный класс (NYHA), <sup>н</sup>	5/19
ФВ ЛЖ исходно, %	25 (23; 33)*
КДР ЛЖ исходно, мм	74 (69; 79)*
КСР ЛЖ исходно, мм	62 (59; 70)*
КДО ЛЖ исходно, мл	283 (240; 344)*
КСО ЛЖ исходно, мл	200 (153; 269)*

Примечание — ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ по Симпсону; КДР, КСР, КДО, КСО ЛЖ — конечные диастолические и систолические размеры, и объёмы левого желудочка; \* — медиана с 25-м и 75-м процентилями в скобках.

## 2.3 Методики исследований

### 2.3.1 Этапы проведения неинвазивного электрофизиологического картирования

На первом этапе выполнялась поверхностная многоканальная регистрация ЭКГ с выбором интересующих отрезков записи для анализа.

На втором этапе выполнялась контрастная КТ или МРТ с записью серий торса и сердца.

На третьем этапе проводилась обработка записи ЭКГ и томографии. Выполнялась объёмная реконструкция и слияние данных с помощью программного обеспечения системы «Amuscard 01C EP LAB».

На четвертом этапе на трехмерных (3D) индивидуальных анатомических реконструированных эпи-и эндокардиальных моделях сердца строились изопотенциальные и изохронные карты, оценивалось положение желудочковых

электродов по интегрированному в систему режиму флюороскопии. На основании полученных данных формировались результаты исследования (рис. 4).

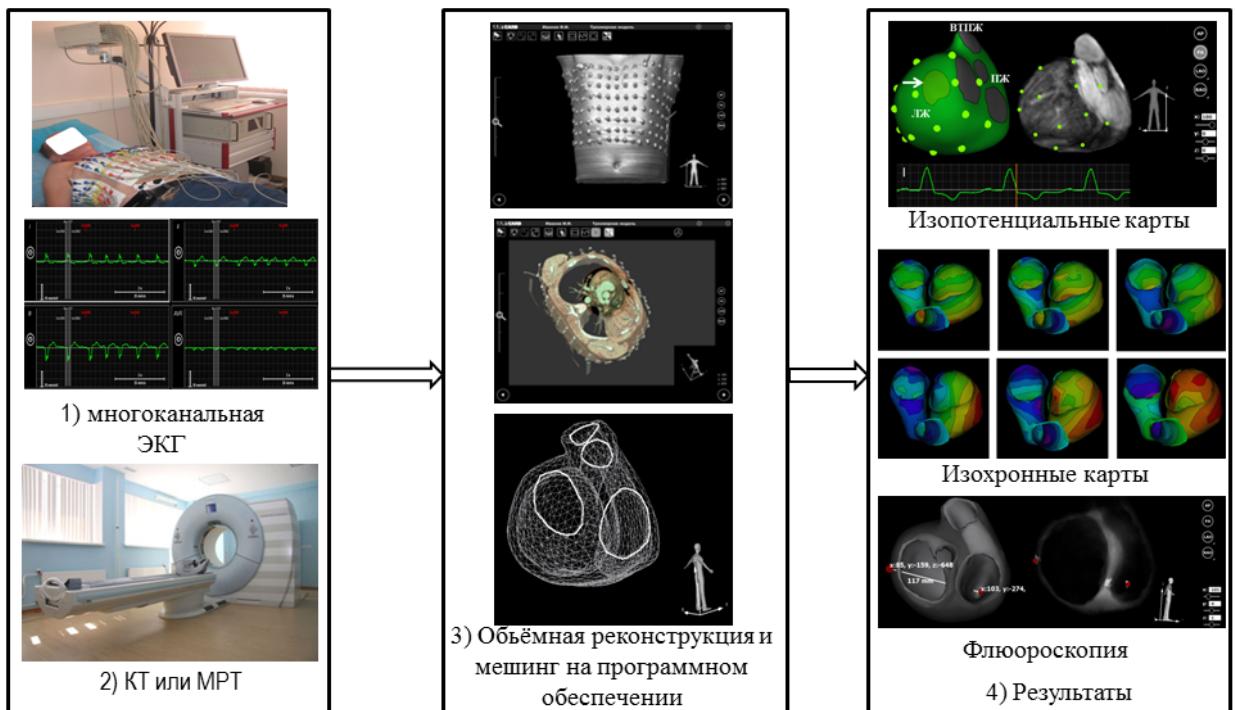


Рисунок 4 — Порядок проведения неинвазивного электрофизиологического картирования

### 2.3.2 Многоканальное электрокардиографическое исследование

С помощью модуля многоканального картирования системы «Amocard 01C EP LAB» (рис. 5) осуществлялась синхронная регистрация ЭКГ сигналов от униполярных отведений (до 240). Использовались полоски с 8-ю электродами ЭКГ производства FIAB S.p.A. (Италия). Для возможности проведения КТ применялись полоски с рентген-непрозрачными электродами ЭКГ, содержащими хлорид серебра. Для возможности проведения МРТ использовались полоски с карбоновыми электродами. Полоски накладывались вертикально равномерно по всей окружности грудной клетки. До наклеивания проводилась при необходимости депиляция грудной клетки на высоту полоски у лиц мужского пола. Первый ряд отмечался дополнительным одиночным наклеенным сверху электродом. Дальнейшие ряды наклеивались справа налево. Верхний ряд полосок

располагался на уровне ключиц. Количество наклеенных электродных лент было разным в зависимости от окружности грудной клетки пациента. Максимально возможное количество лент для наклеивания было 30. Дополнительные одиночные грудные электроды с V1 по V6 наклеивались в стандартно принятые точки, в оставленные промежутки между полосками. Электроды на конечности накладывались также стандартно для снятия ЭКГ. Таким образом, суммарно осуществлялась запись до 240 униполярных электрокардиограмм с торса, 6 грудных V1-V6 отведений и 6 стандартных отведений от конечностей. Использовались фильтры ЭКГ 35 и 50 Гц. Руки у пациентов находились в расслабленном виде и были расположены вдоль туловища для минимизации помех во время записи.

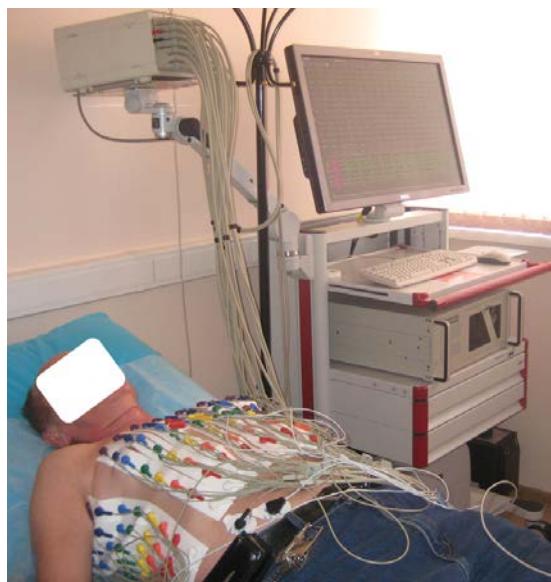


Рисунок 5 — Запись многоканальной электрокардиографии

В группе МРТ (n=37) записывался собственный ритм с ПБЛНПГ в течение 30 минут.

В послеоперационной группе КТ (n=24) у пациентов с имплантированными СРТ системами изначально записывался собственный ритм с ПБЛНПГ при временном ингибировании электрокардиостимуляции. Далее осуществлялась запись БиСтим по схеме последовательного опережения ПЖ, а затем ЛЖ (40-30-20-15-10-5-0 мс). Задержки в 5 и 15 мс были записаны у 11 из 24 больных, так как не все модели

СРТ устройств позволяли это сделать. Исходный режим БиСтим был ПЖ-ЛЖ 0 мс у 23 пациентов, у одного — ЛЖ-ПЖ 5 мс. Кроме того, записывались режимы изоПЖстим и изоЛЖстим. Время записи каждого режима составляло 30 секунд. После записи проводилось отсоединение кабелей. 8-ми контактные электродные полоски оставались наклеенными. Далее пациент отправлялся в отделение МРТ или КТ для проведения томографии. Противопоказанием для записи многоканальной ЭКГ являлись: кожные заболевания, нарушения целостности кожных покровов на поверхности грудной клетки, известные из анамнеза аллергические реакции на компоненты одноразовых электродов ЭКГ.

### **2.3.3 Мультиспиральная компьютерная томография**

Мультиспиральная КТ проводилась на томографе Somatom Definition 128 sl (Siemens, Germany). В качестве контрастного агента использовался контраст «Ультравист 370». Положение пациента на КТ осуществлялось лежа с руками, опущенными вдоль туловища, и небольшим разведением верхних конечностей в локтевых сгибах для возможности визуализации электродов в подмышечных областях. Расположение тела пациента и рук при КТ было таким же, как и при регистрации многоканальной ЭКГ. Все сканирования проводились в краинокаудальном направлении.

Процедура записи КТ изображений включала несколько последовательностей.

1. Первым звеном последовательности являлось предварительное бесконтрастное сканирование торса. Использовался низко дозовый протокол сканирования LungLowDose. Выставлялись границы торса для захвата всех полосок с 8-ю электродами. Осуществлялось это звено без ЭКГ синхронизации и без введения контраста. Таким образом, получалась нужная для расчета серия сканирования под названием торс (рис. 6). Толщина срезов выставлялась 3мм.

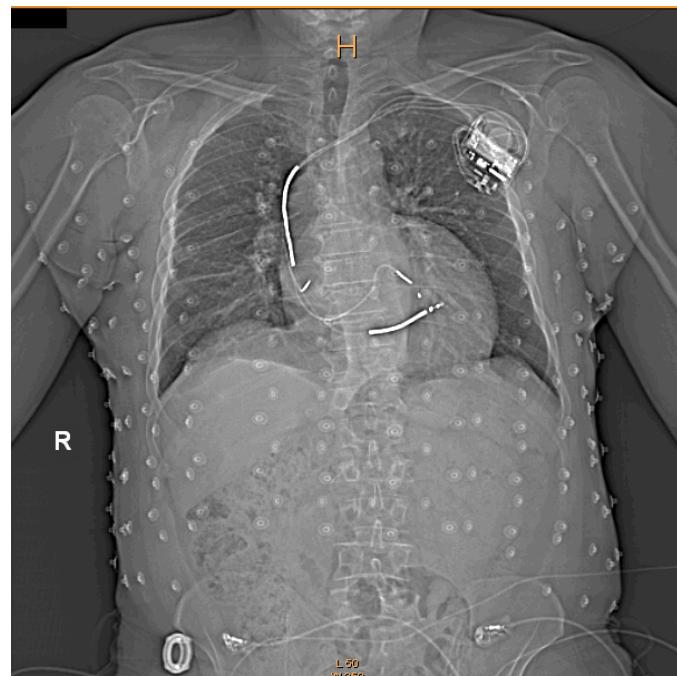


Рисунок 6 — Область сканирования торса с наложенными полосками электродов

2. Вторым звеном последовательности являлось выделение границ сердца (рис. 7). Боковые границы выставлялись на максимум. Нижняя граница ниже контура сердца. Верхняя граница выставлялась по верхнему краю дуги аорты.

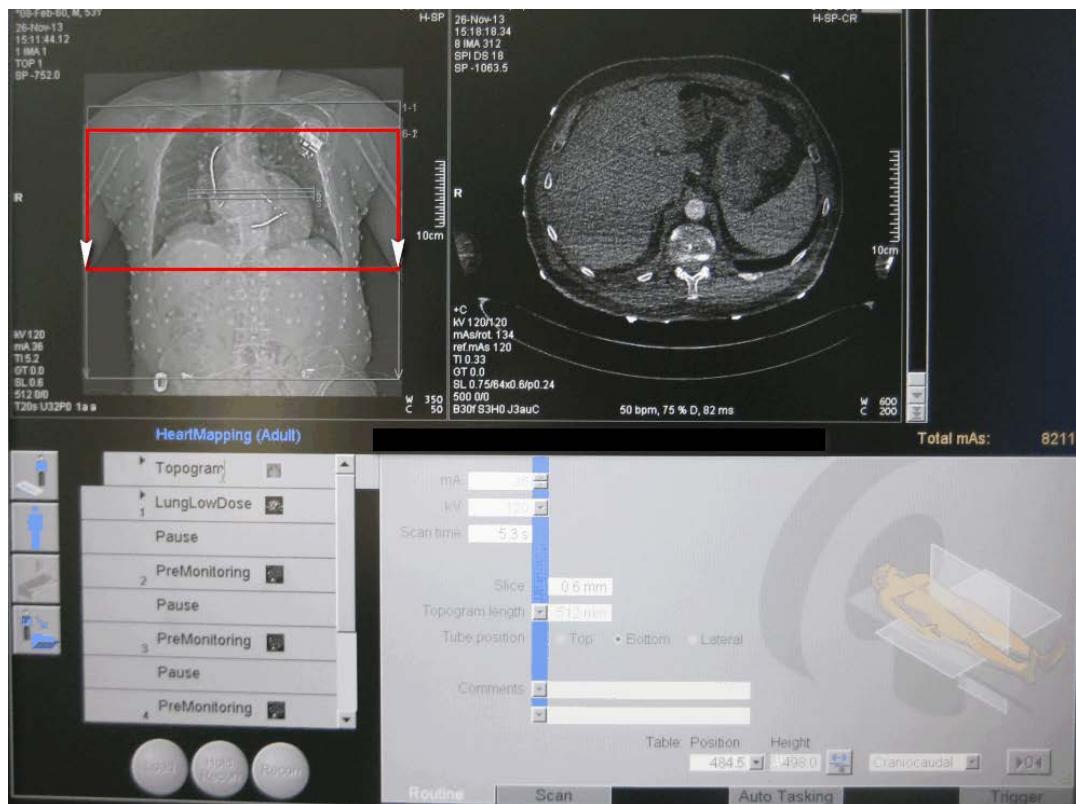


Рисунок 7 — Выделение области сканирования сердца (обведено красной рамкой)

3. Третьим звеном последовательности являлось премониторирование с установкой маркерной зоны триггера и его порога (рис. 8). В нашем случае для одновременно максимального качества изображения желудочков и предсердий выставлялся триггер на левое предсердие с пороговым уровнем на 120 единиц плотности ткани по шкале Хаунсфилда. Как только уровень плотности достигал порогового значения, то срабатывал триггерный механизм, и начиналось мониторирование пассажа контраста. Для введения Ультрависта 370 использовались внутривенные катетеры с диаметром 18-22 G. Стоит отметить, что перед введением контраста проводилась обязательная внутривенная пробная инъекция стерильного физиологического раствора через автоматический инжектор. Отсутствие подкожной припухлости в месте пункции и отсутствие жалоб у пациента свидетельствовали о проходимости, и правильности расположения катетера в вене.

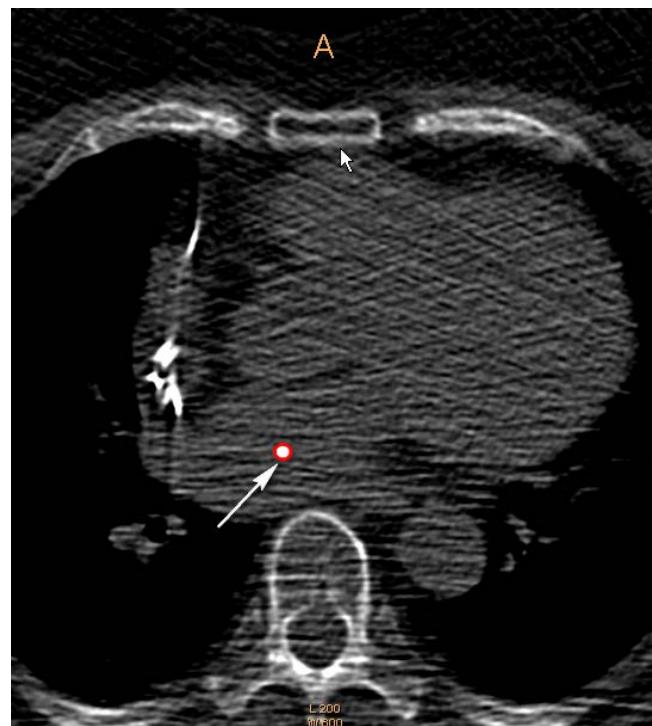


Рисунок 8 — Выставление триггерного маркера на левое предсердие (указано стрелкой)

4. На четвертом звене последовательности сканирования вводился контракт. Осуществлялось это звено с ЭКГ синхронизацией и на задержке дыхания. Электроды, используемые для ЭКГ синхронизации, располагались на конечностях. Сканирование сердца происходило в крацио-каудальном направлении за несколько сердечных циклов на использованном томографе. Для четкого изображения структур сердца данные, используемые для реконструкции изображений, должны быть получены в той фазе, когда движения сердца минимальны или вообще отсутствуют. Для оценки морфологии сердца требуется более низкий, но более стабильный уровень контрастного усиления всего сердца по сравнению с КТ-ангиографией коронарных сосудов. Однофазная инъекция контрастного вещества не идеальна для оценки морфологии сердца, потому что она ведет к постепенному увеличению интраваскулярного контраста на протяжении времени, пока не достигается максимального усиления, после чего контрастное усиление быстро падает. Это происходит в разные моменты времени для правых и левых отделов сердца, поэтому трудно достигнуть гомогенного контрастирования его камер. Оптимальным является использование трехэтапного протокола инъекции, который и был использован в данной работе (рис. 9).

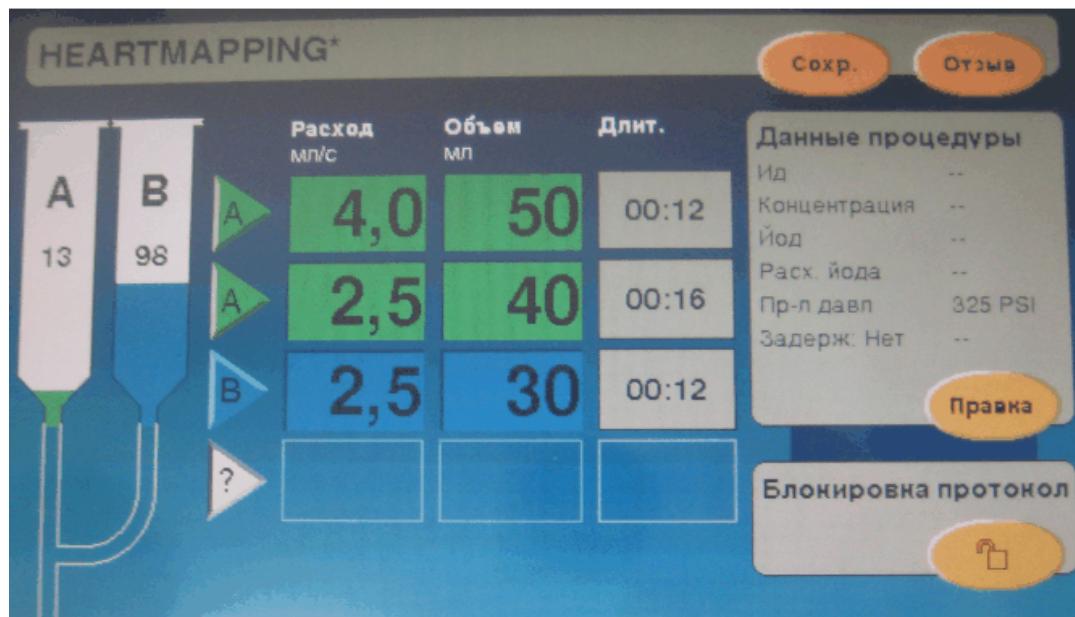


Рисунок 9 — Пример использования трехэтапного протокола инъекции для контрастирования сердца

Введение контраста осуществлялось через двухъемкостный автоматический инжектор Stellant D CT производства MEDRAD USA. В первой шприц-колбе (колба А) содержалось 100мл неионного йодсодержащего контраста «Ультравист 370» (1 мл содержит 0,769 г йопромида, что соответствует 370 мг йода). Во второй шприц-колбе (колба В) содержался 0,9% раствор NaCl в объёме 50мл. Введение количества контраста происходило из расчета 1мл на 1 кг веса. Максимальный объем введения Ультрависта 370 составлял 100 мл.

Известно, что контрастные препараты вводятся внутривенно таким образом, чтобы болюс (высокая концентрация) их в сосудах сохранялся как можно дольше до его разведения в малом круге кровообращения. Поэтому для достижения достаточной степени усиления сосудов введение контраста должно происходить быстро. В использованном протоколе подача контраста из колбы-А с Ультравистом 370 происходила в два этапа (рис. 9). На первом этапе вводилось порядка 60% расчетного объема контраста со скоростью 4 мл в секунду. На втором этапе вводились оставшиеся 40% объема со скоростью 2,5 мл в секунду. На третьем этапе уже из колбы-В вводился 0,9% раствор NaCl со скоростью 2,5 мл в секунду. Общее время внутривенной инфузии из колбы-А и колбы-В составляло максимально до 45 секунд (при 100 мл контраста), и происходило на задержке дыхания с ЭКГ синхронизацией. Таким образом, получалась суммарная серия контрастного сканирования сердца. Толщина срезов сердца выставлялась на 0,75 мм. Далее в автоматическом режиме просмотра оценивалось контрастирование камер сердца (рис. 10).

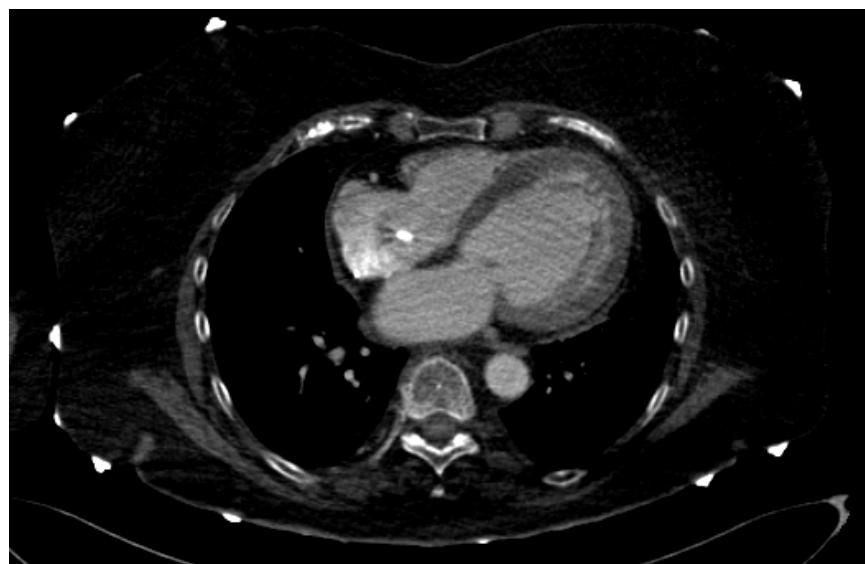


Рисунок 10. — Контрастирование камер сердца при КТ

У пациентов экспозиционная доза DLP (dose length product) составила 625 (578; 770) (медиана с квартилями) мГр•см. Количество введенного контраста составило 90 (75; 100) (медиана с квартилями) мл.

Проведение всех КТ проводилось строго при отсутствии противопоказаний, указанных ниже.

#### Противопоказания к КТ сердца

Абсолютные:

1. Нестабильность гемодинамики на фоне:
  - пароксизма тахикардии;
  - острого инфаркта миокарда;
  - нестабильной стенокардии;
  - тромбоэмболии легочной артерии;
  - острого нарушения мозгового кровообращения.
2. Приступ бронхиальной астмы.
3. Обструктивный синдром при хроническом бронхите.
4. Беременность.
5. Масса тела более 150 кг.

6. Общие противопоказания для внутривенного введения йодсодержащих контрастных препаратов.
7. Дисфункция почек (концентрация креатинина в сыворотке крови  $> 1,5$  мг/дл (132,8 мкМ/л) или уровень расчетной СКФ - 60 мл/мин).
8. Аллергические реакции на йодсодержащие рентгеноконтрастные препараты в анамнезе.

Относительные:

1. Нарушения функции щитовидной железы, сопровождающиеся гипертиреозом.
2. Планируемое в ближайшее время лечение радиоактивным йодом.
3. Тяжелое течение сахарного диабета.
4. Миеломная болезнь.
5. Общее тяжелое состояние больных вследствие хронических заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
6. Состояния больного, не позволяющие задерживать дыхание.

После процедуры КТ ни у одного из пациентов не наблюдалось побочных действий на введение контрастного препарата. Все больные после КТ дополнительно употребляли порядка 1 литра жидкости в течение первых 24 часов с целью более быстрого выведения контрастного препарата почками.

### **2.3.4 Магнитно-резонансная томография**

Использовался томограф MAGNETOM Trio A Tim, Siemens AG, Germany с индукцией магнитного поля 3,0 Тл. Первоначально выполнялась сканограмма (localizer scan). Верхняя граница сканирования на торсе устанавливалась на 2 см выше верхнего ряда ЭКГ электродов. Нижняя граница устанавливалась на 2 см вниз от нижнего ряда ЭКГ электродов. Далее для возможности последующей реконструкции 3D изображения торса использовался модифицированный МРТ режим VIBE без ЭКГ синхронизации и введения контрастного препарата (рис. 11). Сканирование выполнялось в краинокаудальном направлении на задержке

вдоха. Толщина реконструированных срезов торса в аксиальной плоскости составляла 2,5 мм.

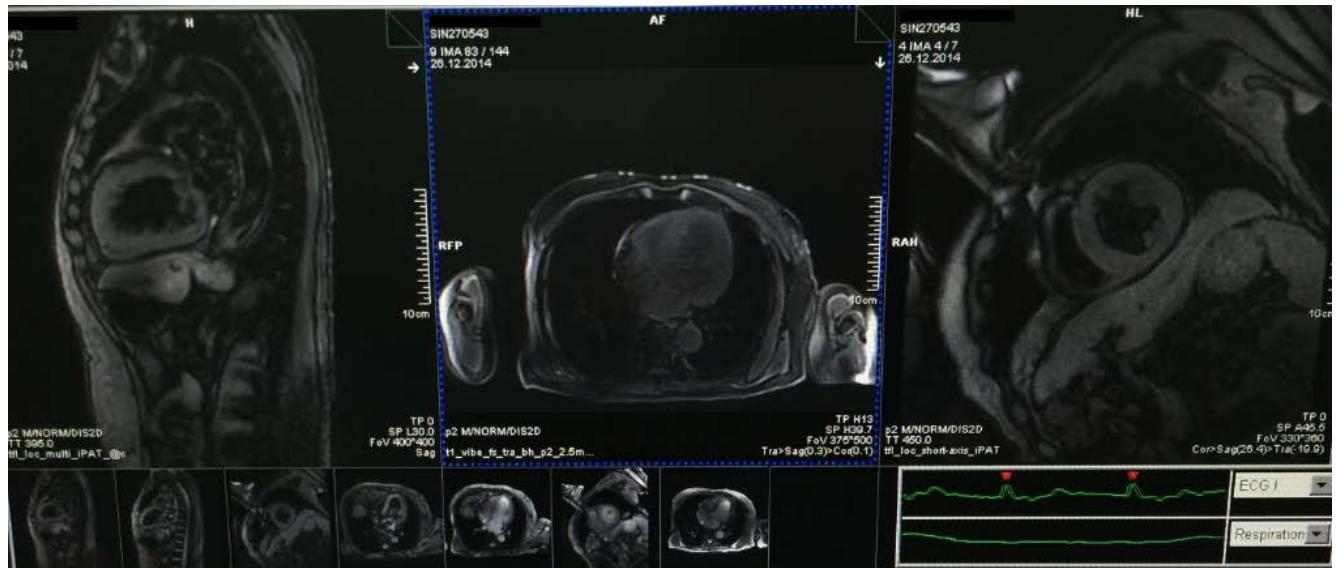


Рисунок 11 — Бесконтрастное сканирование торса модифицированным МРТ режимом VIBE

После этого вводился контрастный препарат в кубитальную вену внутривенно струйно медленно. Для этих целей использовался гадовист 15 мл (из расчета 0,1 ммоль/кг).

Далее для возможности последующей реконструкции 3D изображения контрастированного сердца использовался модифицированный МРТ режим VIBE без ЭКГ синхронизации (рис. 12). Сканирование проводилось в краинокаудальном направлении на задержке вдоха. Толщина реконструированных срезов сердца в аксиальной плоскости составляла 2 мм.

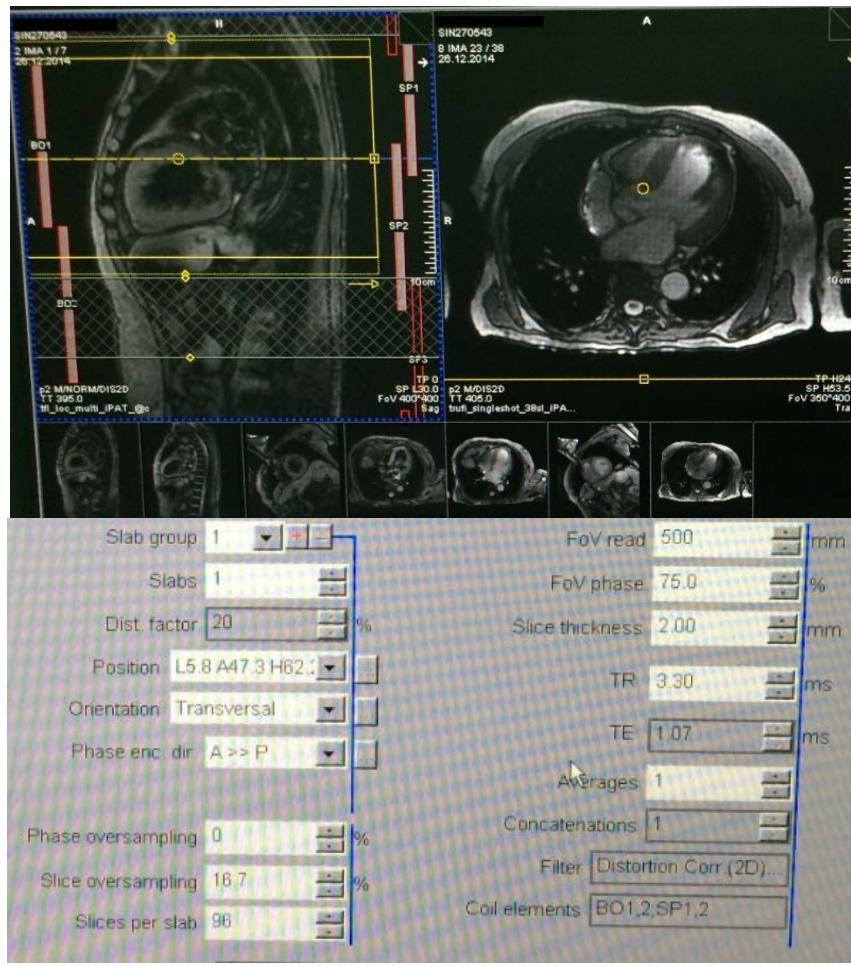


Рисунок 12 — Контрастное сканирование сердца модифицированным МРТ режимом VIBE

Кроме того, в работе для оценки рубцов и фиброза использовался МРТ режим отсроченного контрастирования PSIR (phase-sensitive inversion recovery) (рис. 13). В основе его лежит импульсная фазово-чувствительная последовательность “инверсия-восстановление” с подавлением сигнала от неизмененного миокарда. Использование фазово-чувствительных последовательностей устраняет необходимость точного определения времени инверсии сигнала от здорового миокарда и улучшает контрастность тканей. Время начала сканирования на данном режиме осуществлялось через 15 минут после введения контрастного вещества [125,126,127].

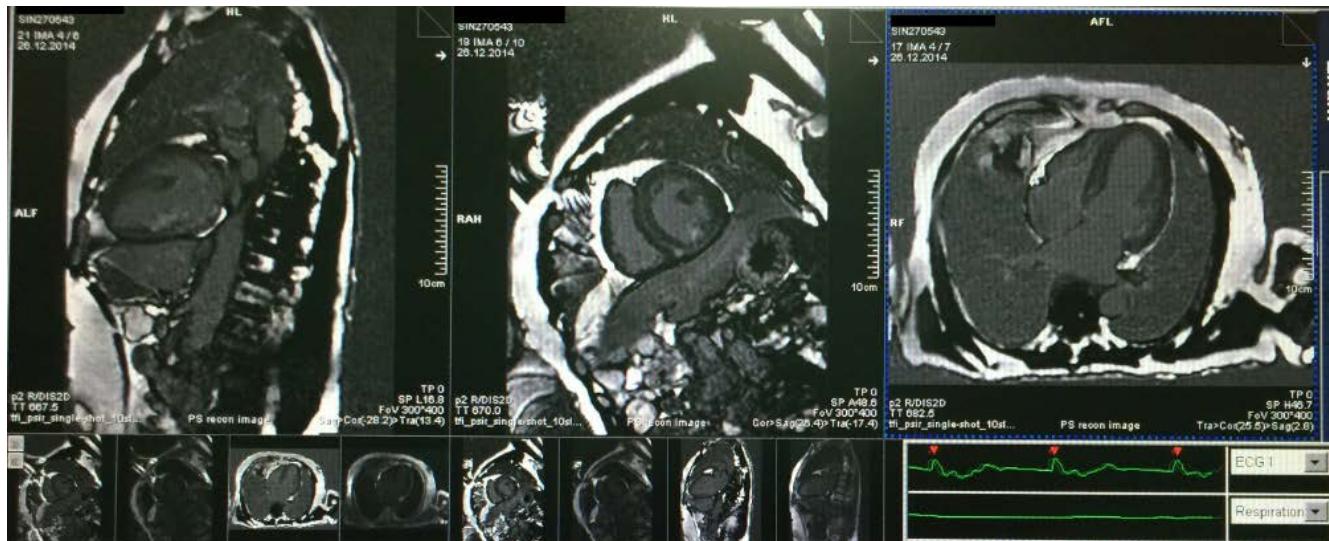


Рисунок 13 — Контрастирование в отсроченную фазу по МРТ режиму PSIR для оценки рубцов и поствоспалительного фиброза миокарда

Оценка структурных нарушений проводилась врачом-экспертом вручную на основании общепринятой модели деления ЛЖ на сегменты [128]. Более того, оценивалась глубина повреждений по слоям стенки ЛЖ (эндокард, интрамуральный отдел, эпикард). Заключение представлялось в виде сегментарного рисунка желудочков сердца (рис. 14) и текстового объяснения.

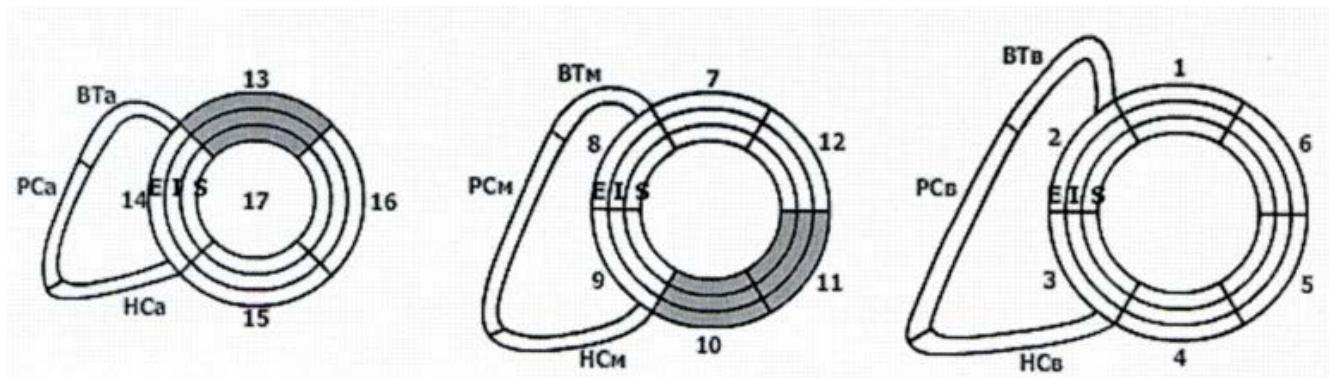


Рисунок 14 — Деление левого желудочка на сегменты. Каждая цифра обозначает соответствующий сегмент по общепринятой классификации. Е — эпикардиальный слой. I — интрамуральный слой. S — субэндокардиальный слой. ВТ — выходной тракт правого желудочка. РС — передняя стенка правого желудочка. НС — нижняя стенка правого желудочка. А — апикальный отдел. М

— срединный отдел. Б — базальный отдел. Заштрихованным цветом обозначались выявленные изменения.

Проведение МРТ проводилось строго при отсутствии противопоказаний: металлические импланты (исключая стенты коронарных артерий), МРТ несовместимые кардиостимуляторы или другие устройства, металлические инородные тела, клаустрофобия и большинство противопоказаний как для КТ, которые были перечислены выше.

### **2.3.5 Анализ данных неинвазивного картирования**

Полученные данные ЭКГ и КТ (МРТ) импортировались в программу обработки «Amycard 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. В данной работе строились эпи - и эндокардиальные модели желудочков сердца.

#### **Межжелудочковое электродное расстояние**

Стимулирующие полюса ПЖЭ и ЛЖЭ обозначались специальными маркерами, и измерялось расстояние между ними на 3D анатомических моделях (рис. 15А, Б). У всех пациентов стимулирующим полюсом ЛЖЭ был дистальный конец (tip). Стоит отметить, что только использование эндокардиальных моделей в режиме прозрачного эпикарда позволило достоверно провести измерение данной дистанции, так как ПЖЭ у всех располагался эндокардиально в верхушке ПЖ.

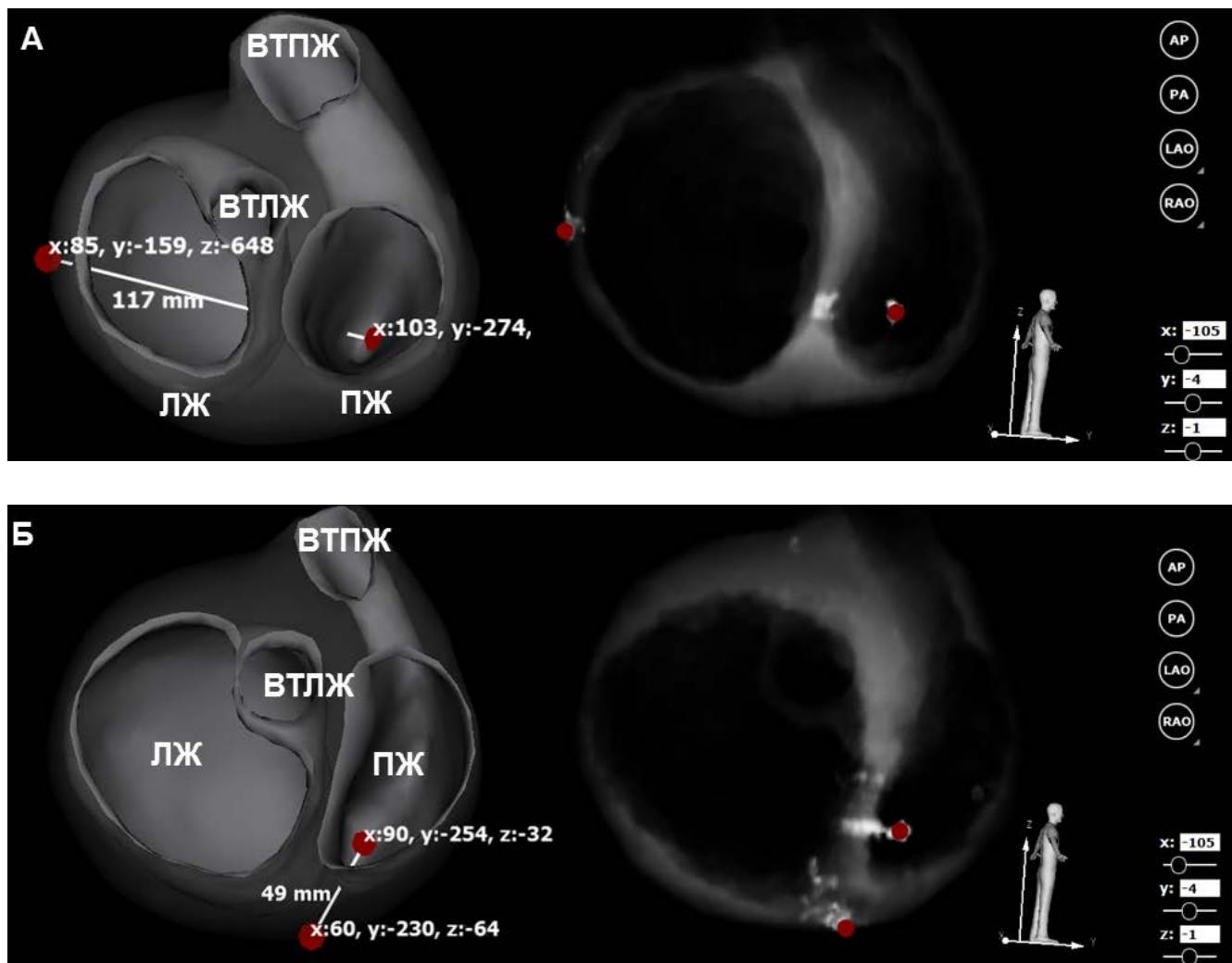


Рисунок 15 — Измерение межжелудочкового электродного расстояния. Слева — эндокардиальные 3D модели желудочков сердца. Справа — флюороскопические проекции. Красными маркерами обозначены стимулирующие полюса желудочковых электродов. ВТПЖ и ВТЛЖ — выходные тракты правого и левого желудочков соответственно. Рис. 15А — расстояние 117 мм. Рис. 15Б — 49 мм

### Маркировка ЛЖ на сегменты

Маркировка ЛЖ с помощью НЭФК (рис. 16) осуществлялась вручную согласно общеизвестной и принятой 17-сегментарной модели деления, предложенной American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging [128].

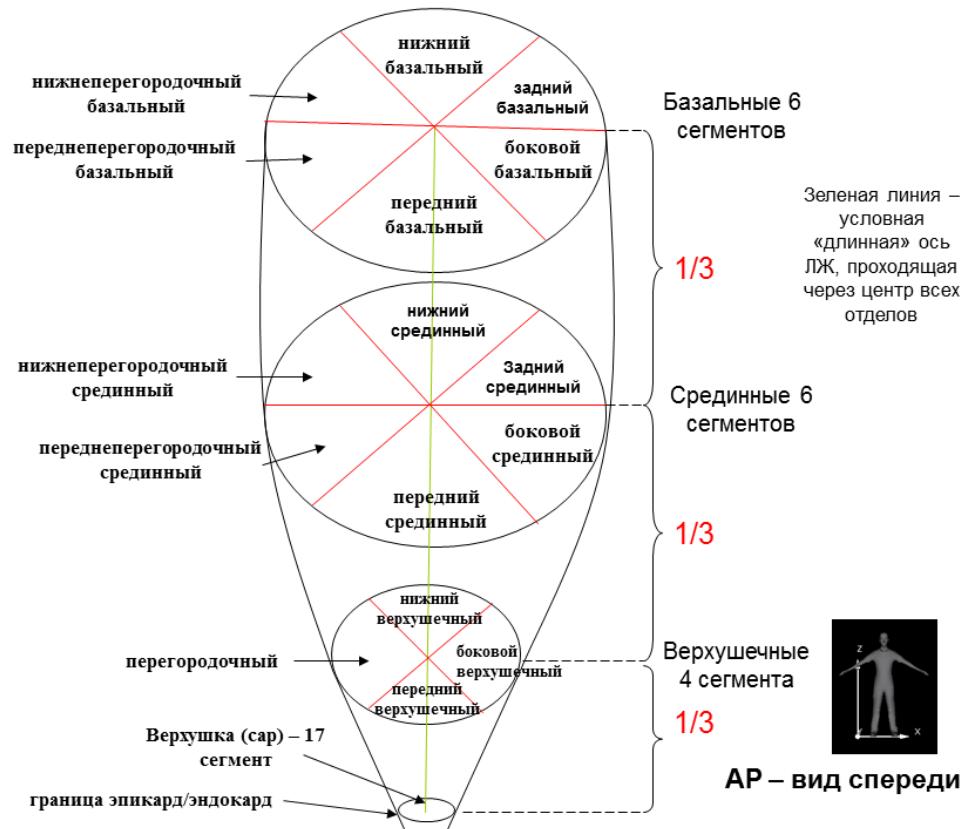


Рисунок 16 — Принцип деления ЛЖ в рамках 17-сегментарной модели

С помощью программного обеспечения системы «Amocard 01C EP LAB» эндокардиальная модель ЛЖ врачом вручную разделялась условными линиями на части — базальную, срединную, апикальную и верхушечный 17-й сегмент. Далее базальная и срединная треть ЛЖ по окружности делилась маркерами на равные отрезки. Точной отсчета постановки маркеров являлся выставленный базальный маркер в зоне соединения стенки ПЖ с базальным отделом нижней стенки ЛЖ. Условная середина каждого сегмента ЛЖ с эндокардиальной поверхности также дополнительно обозначалась маркером (рис. 17).



Рисунок 17 — Деление ЛЖ на сегменты с помощью неинвазивного картирования в применении к 3D модели желудочков сердца. Эндокардиальная модель в режиме прозрачного эпикарда

На эпикардиальной модели ЛЖ маркировались только свободные стенки на базальном и срединном уровне. Деление эпикардиальной модели на сегменты по окружности осуществлялось по такому же принципу и ориентиру, что и эндокардиальной модели. В целом, маркировка эпикарда ЛЖ на сегменты была необходима для четкого определения зон ранней и поздней активации.

#### **Оценка ширины сегмента ЛЖ и положения стимулирующего полюса левожелудочкового электрода**

По поверхности эпикарда измерялась величина ширины сегмента ЛЖ на 3D модели, и определялось местоположение tip ЛЖЭ (рис. 18).

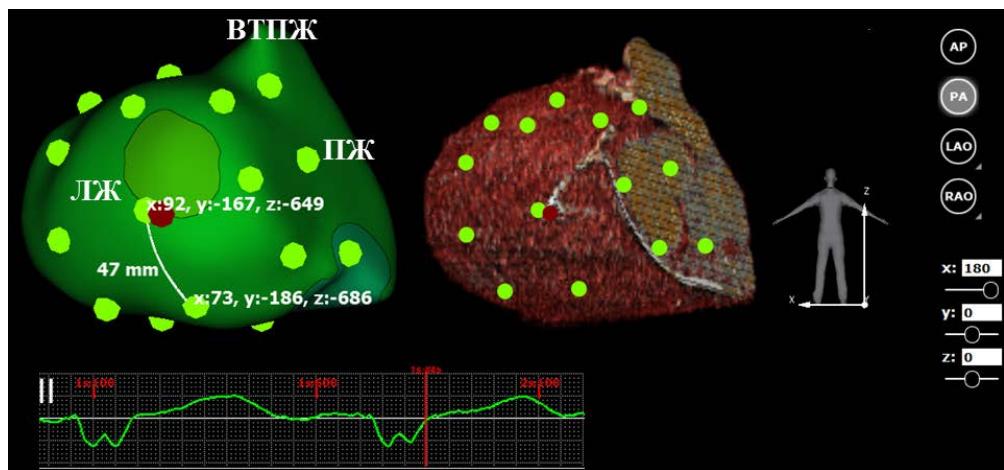


Рисунок 18 — Измерение ширины сегмента ЛЖ на 3D сегментарной модели эпикарда желудочков (47мм). Слева — изопотенциальная карта на эпикардиальной модели желудочков. Справа — КТ модель в режиме “heart”. Красным маркером обозначен стимулирующий полюс ЛЖЭ. Ярко зеленые маркеры — условные границы сегментов ЛЖ на эпикардиальной модели желудочков.

### Использование изопотенциальных карт

В анализе электрофизиологических параметров методом НЭФК применялись изопотенциальные и изохронные карты, которые строились в автоматическом режиме.

Использовались изопотенциальные карты на основе реконструированных униполярных электрограмм. Данные карты применялись ранее при верификационном исследовании методики НЭФК и продемонстрировали высокую точность диагностики [101]. Визуализировалось распределение потенциала электрического поля на поверхности сердца в каждый момент сердечного цикла. С помощью данных карт оценивалась поздняя зона активации при ПБЛНПГ и ранняя зона активации при изоЛЖстим на эпикарде ЛЖ. Зона ранней активации при изоПЖстим верхушки определялась на эндокардиальной модели. Для расчета выбирался типичный QRS комплекс на фоне исходного ритма с ПБЛНПГ или стимулированный комплекс при изоПЖстим или

изолЖстим. По данным изопотенциальных карт также оценивалось расстояние от стимулирующего полюса ЛЖЭ до центра зоны поздней активации на эпикарде ЛЖ при ПБЛНПГ (рис. 19).

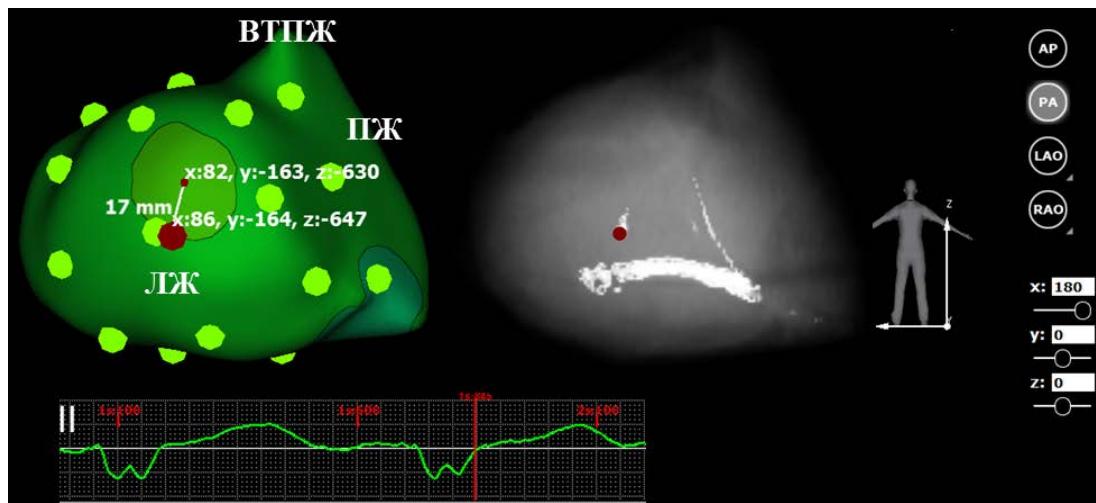


Рисунок 19 — Измерение расстояния от tip ЛЖЭ до центра зоны поздней активации ЛЖ при ПБЛНПГ (17мм). Слева — изопотенциальная карта на эпикардиальной модели желудочков. Справа — КТ модель в режиме флюороскопии. Красный маркер — tip ЛЖЭ.

Далее определялось отношение, где в числителе было расстояние в миллиметрах от ЛЖЭ tip до зоны поздней активации на эпикарде ЛЖ при ПБЛНПГ (рис. 19), а в знаменателе была величина в миллиметрах измеренной ширины сегмента ЛЖ (рис. 18). Данное отношение приводилось для объективизации данных.

### **Сопоставление зоны поздней электрической активации с изменениями структуры миокарда левого желудочка**

На 3D моделях желудочков сердца проводилась сегментарная оценка зоны поздней активации ЛЖ при ПБЛНПГ (рис. 20). Для этих целей использовались изопотенциальные карты на основе реконструированных униполярных электрограмм.

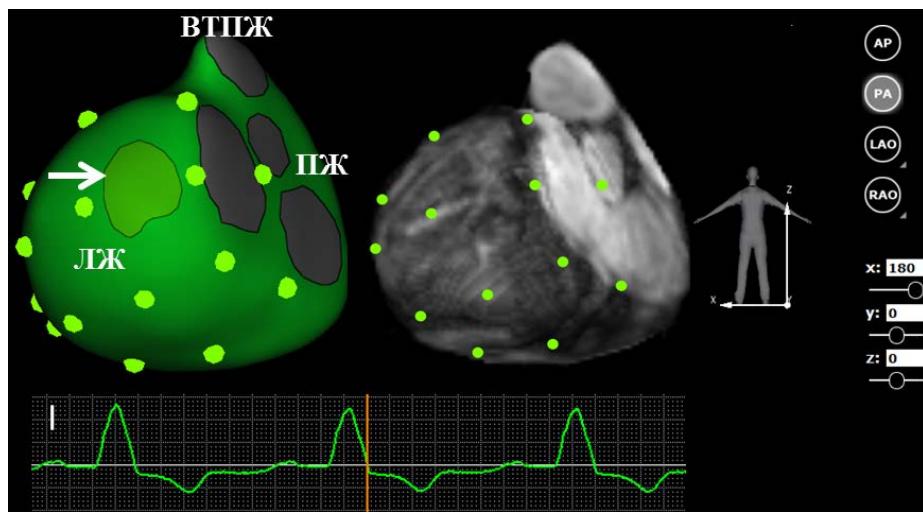


Рисунок 20 — Зона поздней активации в базальном отделе на границе заднего и бокового сегментов ЛЖ при ПБЛНПГ, задняя проекция. Маркеры — границы сегментов ЛЖ. Желтая линия — окончание QRS. Слева — изопотенциальная карта на эпикардиальной модели желудочков. Зона поздней активации указана стрелкой. Справа — визуализация желудочков в режиме МРТ.

Далее врачом вручную сравнивались полученные данные МРТ и НЭФК. Термин «полное совпадение» применялся при сегментарном соответствии зоны поздней активации и структурных изменений миокарда ЛЖ. Термин «частичное совпадение» использовался при расположении поздней зоны на границе двух сегментов и наличием поствоспалительного фиброза или ишемического рубца только в одном из этих сегментов ЛЖ.

### Использование изохронных карт НЭФК

Применялись реконструированные на основе биполярных ЭКГ-грамм методом Activation Directional Mapping (ADM) активационные статические и динамические (в режиме движения фронта возбуждения) изохронные карты. Метод ADM основан на интегрировании и реконструкции направлений моментных векторов активации миокарда (до 240 однополюсных отведений ЭКГ). Изохронные карты, построенные данным методом, отображают на одном

изображении последовательность возбуждения миокарда на протяжении выделенного фрагмента [129]. Статические изохронные карты использовались для качественной и количественной оценки ВЖД при ПБЛНПГ и на записанных режимах БиСтим. Динамические изохронные карты использовались для оценки активации при ПБЛНПГ, изоПЖстим, изоЛЖстим, установленном режиме БиСтим. Все расчеты проводились на основании одного типичного QRS комплекса каждого конкретного пациента. Ширина стимулированного комплекса QRS определялась как интервал от начала спайка желудочкового стимула с формированием желудочкового ответа и до перехода в изолинию в том стандартном отведении, где это было зафиксировано позже всего.

### **Оценка внутрижелудочковой диссинхронии**

Качественная и количественная оценка ВЖД осуществлялась по статическим изохронным ADM картам НЭФК. Область поздней электрической активации на данных картах окрашивается холодными цветами (фиолетовым, синим, голубым), а область наиболее ранней активации — красным цветом. Количественная оценка ВЖД проводилась в виде расчета времени стандартного отклонения активации для 12 сегментов (SD12) ЛЖ. Для этой цели из маркерной точки, обозначающей середину сегмента ЛЖ с эндокардиальной поверхности, измерялась величина времени в миллисекундах. Полученное значение отражало время активации миокарда выбранного сегмента ЛЖ за весь QRS комплекс (рис. 21). Подобное измерение выполнялось для всех базальных (6) и всех срединных (6) сегментов ЛЖ.

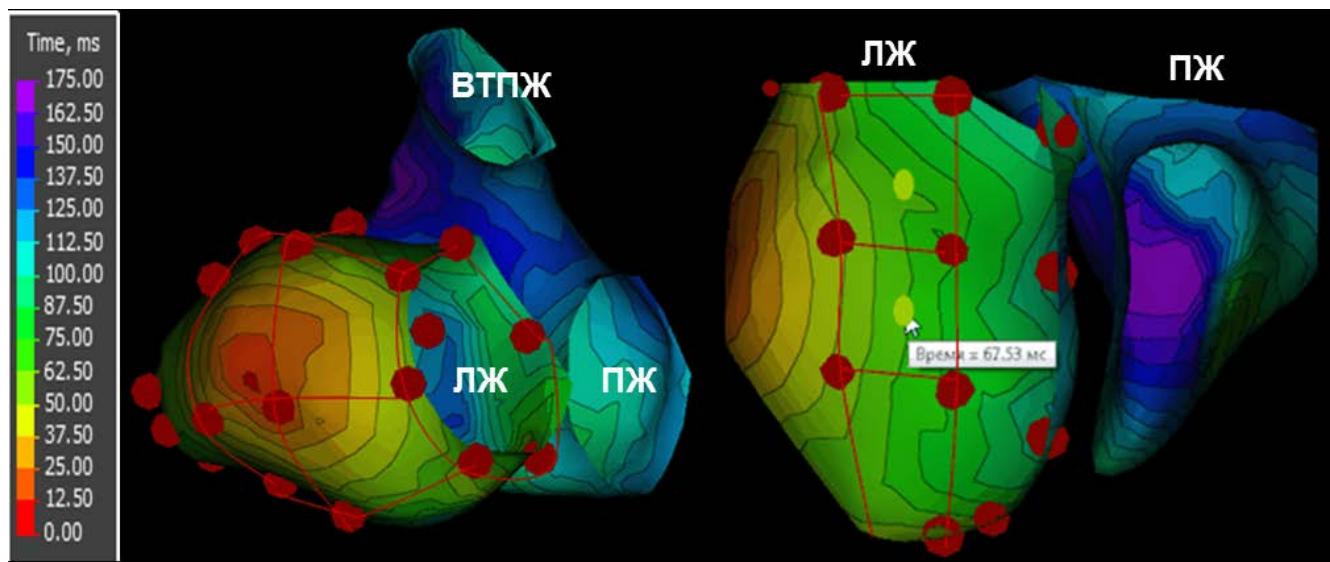


Рисунок 21 — Изохронная ADM карта на эндокардиальной модели желудочков при бивентрикулярной стимуляции. Пример измерения времени в миллисекундах из маркерной точки, обозначающей центр срединного сегмента передней стенки ЛЖ со стороны эндокарда. Красные маркеры — условные границы сегментов ЛЖ.

На основании полученных времен активации 12 сегментов ЛЖ рассчитывался показатель SD12.

После этого сравнивались показатели SD12 на исходном ритме при ПБЛНПГ и на установленном режиме БиСтим.

Кроме того, проводилось сопоставление методик НЭФК и ЭХОКГ по показателям SD12 до и после операции.

Также в группе КТ показатель SD12, измеренный по НЭФК, сравнивался с помощью корреляционного анализа с шириной бивентрикулярного QRS комплекса. Сопоставление проводилось для записанных режимов БиСтим.

### Оценка межжелудочковой диссинхронии

Для оценки МЖД методом НЭФК использовались активационные ADM карты в режиме движения фронта возбуждения. МЖД оценивалась как разница во

времени между началом активации ПЖ и началом активации ЛЖ на эндокардиальной модели желудочков (рис. 22).

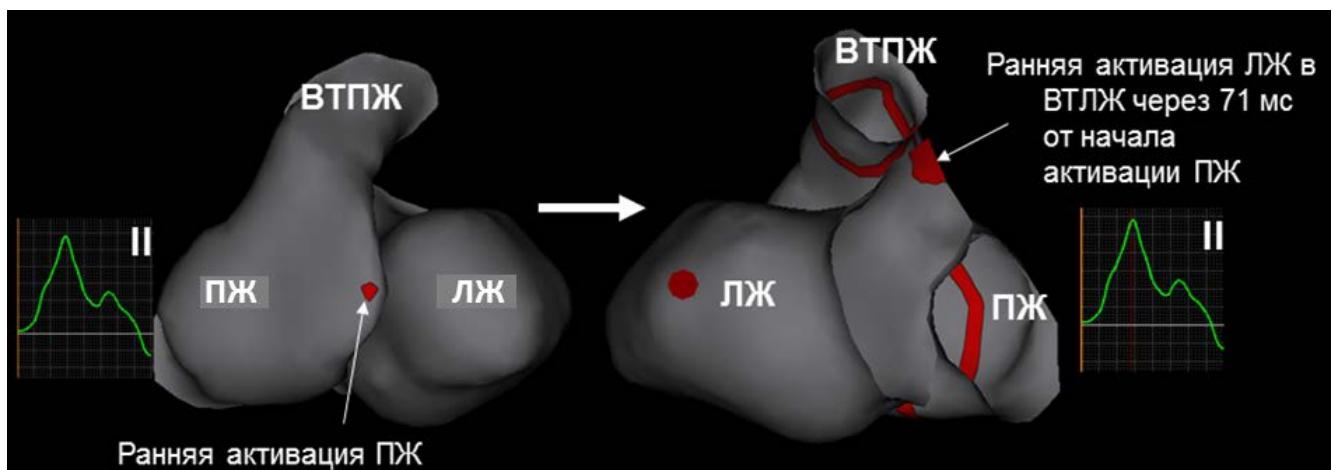


Рисунок 22 — Активационная ADM карта в режиме движения фронта возбуждения при полной блокаде левой ножки пучка Гиса. Эндокардиальные модели желудочков сердца.

После этого сравнивались показатели МЖД на исходном ритме при ПБЛНПГ и на установленном режиме БиСтим.

Кроме того, проводилось сопоставление методик НЭФК и ЭХОКГ по показателям МЖД до и после операции.

### 2.3.6 Эхокардиография

Трансторакальное ЭХОКГ исследование на аппарате Vivid 7 с датчиком 2,5 MHz (GE, Vingmed Dimensions, Norway) осуществлялось как до, так и после имплантации СРТ систем. Послеоперационные исследования, использованные в работе, выполнялись в сроки не ранее чем 6 месяцев от выписки из стационара. При этом ЭХОКГ приводилась в сроки максимально приближенные к датам проведенного неинвазивного картирования. По данным ЭХОКГ оценивался ряд показателей гемодинамики (КДР, КСР, КДО, КСО, ФВ ЛЖ). Проводился анализ диссинхронии (МЖД и ВЖД) по ЭХОКГ и ТДЭХОКГ.

МЖД оценивалась по разнице во времени между началом систолических потоков в аорту и легочный ствол, измеряемых импульсно-волновым допплером. За норму МЖД принимали значение менее 40 мс.

ВЖД оценивали методом Yu CM. с расчетом SD 12 ЛЖ [77]. Для определения пиковых систолических скоростей использовали методику цветной двухмерной тканевой допплер ЭХОКГ (ТДЭХОКГ). Скорости измерялись из условных середин всех базальных (6) и срединных (6) сегментов ЛЖ. После этого высчитывался искомый статистический показатель SD 12, определяемый по значениям пиковых систолических скоростей вышеперечисленных сегментов ЛЖ (табл. 3).

Таблица 3 — Пример заключения по внутрижелудочковой диссинхронии

Локализация	Базальный сегмент (Ts мс)	Срединный сегмент (Ts мс)
Задняя стенка	270	270
Передне-перегородочная	170	170
Передняя	200	200
Нижняя	200	200
Перегородочная	170	170
Боковая	170	170

Примечание — выявлено запаздывание на задней стенке. Расчетный показатель SD 12 = 37 мс (норма <33 мс)

Кроме того, выявленные области поздней активации по ТДЭХОКГ сопоставлялись с изменениями структуры миокарда по данным МРТ. Термин «полное совпадение» применялся при сегментарном соответствии зоны поздней активации и структурных изменений миокарда ЛЖ. Термин «частичное совпадение» использовался при расположении поздней зоны на большем количестве сегментов ЛЖ в сравнении с выявленной сегментарной локализацией постинфарктного фиброза или ишемического рубца ЛЖ.

## 2.4 Методы статистической обработки

Характеристики исследованных групп были представлены с помощью методов описательной статистики. Проверка на нормальность распределения количественных показателей осуществлялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Статистически значимыми принимались значения  $p<0,05$ . Для непрерывных переменных с неправильным распределением была рассчитана медиана ( $Me$ ), квартили ( $LQ$ ;  $UQ$ ), минимальное и максимальное значение признака. Для непрерывных переменных с правильным распределением была рассчитана средняя величина, минимальное и максимальное значение. Из количественных параметров также вычислялось стандартное отклонение ( $SD$ ), среднее арифметическое ( $M$ ). Качественные переменные представлены в виде абсолютного и относительного числа наблюдений. Анализ качественных признаков проводился при помощи точного критерия Фишера. Описание взаимосвязи между количественными показателями проводилось с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Парное сравнение зависимых выборок осуществлялось по критерию Вилкоксона. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета статистических программ STATISTICA v.10 (StatSoft Inc., USA).

Исследование было одобрено Этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ и выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации.

## ГЛАВА 3. Результаты исследования

### 3.1 Паттерн активации при полной блокаде левой ножки пучка Гиса

В группах КТ и МРТ суммарно у 61 пациента был оценен характер активации миокарда желудочков сердца при ПБЛНПГ. У каждого обследованного визуализировано начало и окончание возбуждения миокарда ПЖ и ЛЖ, как пример представлено на рисунке 23.

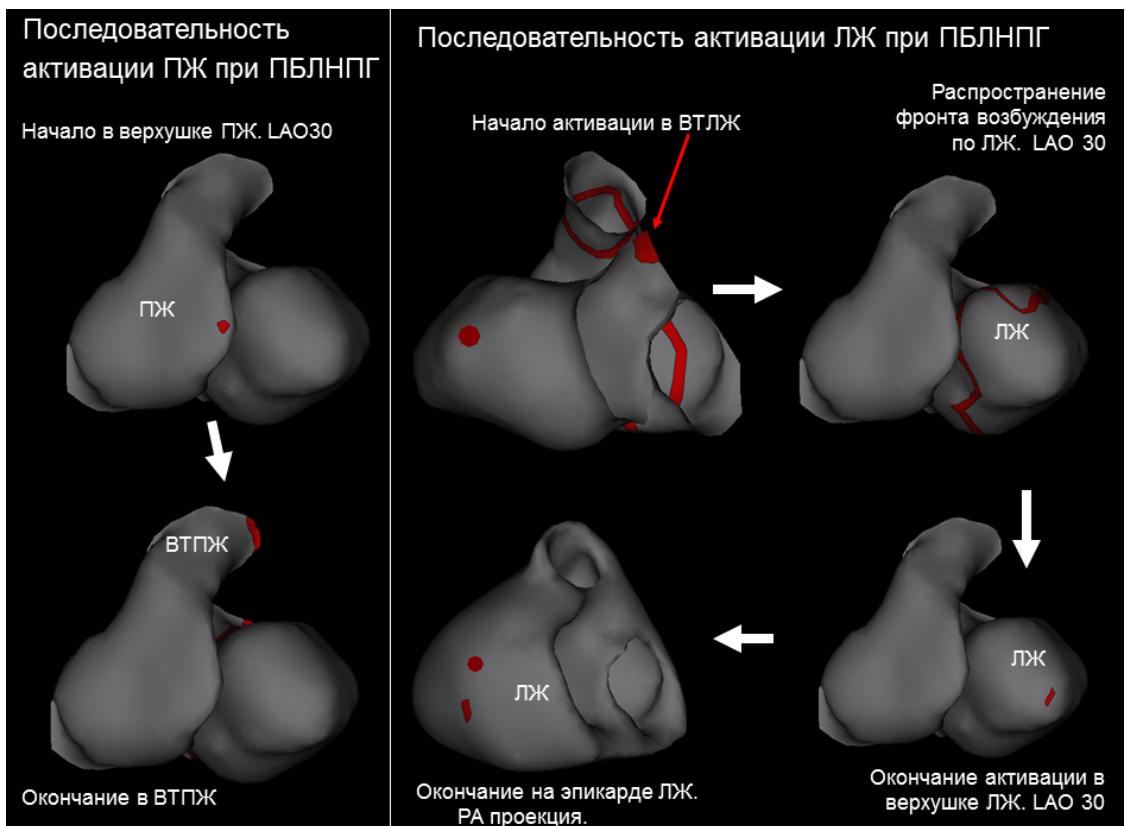


Рисунок 23 — Пример активации желудочков сердца при ПБЛНПГ

Начало активации ПЖ: с верхушки — у 36 пациентов (59%), с переднеперегородочного апикального отдела МЖП — 15 (25%), с переднеперегородочного срединного отдела МЖП — 10 (16%).

Окончание активации ПЖ: в ВТПЖ — 34 (56%), нижнеперегородочный отдел МЖП — 13 (21%), задняя стенка ПЖ — 11 (18%), боковая стенка ПЖ — 3 (5%).

Начало активации ЛЖ: в ВТЛЖ — 49 (80%), базальный отдел МЖП — 12 (20%).

Окончание активации эпикарда ЛЖ при ПБЛНПГ (рис. 24) оценивалось в рамках сегментарной модели, описанной в предыдущем разделе.



Рисунок 24 — Локализация зоны поздней активации на эпикарде ЛЖ при ПБЛНПГ в группах МРТ и КТ

Наиболее часто зона поздней активации ЛЖ при ПБЛНПГ визуализировалась на границе заднего и бокового сегментов ЛЖ в базальном отделе — у 27 пациентов (44%), несколько реже на боковом базальном сегменте ЛЖ — 17 (28%).

### 3.2 Предоперационная группа с проведенной контрастной магнитно-резонансной томографией

#### 3.2.1 Оценка структурных изменений миокарда ЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии

На основании МРТ сердца с контрастированием получены данные структурных изменений миокарда ЛЖ по сегментам. Исходя из этих результатов, все пациенты были разделены на три подгруппы (табл. 4).

Таблица 4 — Сегментарная оценка структурных изменений миокарда ЛЖ по данным МРТ

Вид и локализация поражения		Пост-воспалительный фиброз (n=21)			ИБС (n=12) с рубцом (n=11)			Пост-воспалительный фиброз и рубец (n=4)		
		Эндо	интра	эпи	Эндо	интра	эпи	Эндо	интра	эпи
Задний	Б	0	5	5	6	4	2	1	0	0
	С	0	4	5	8	7	3	2	0	0
Боковой	Б	0	5	5	4	3	0	1	1	0
	С	0	6	7	2	0	0	1	1	1
	А	0	0	0	5	4	2	0	0	0
Нижний	Б	0	2	6	3	3	2	1	0	0
	С	0	2	6	4	4	2	2	0	0
	А	0	0	0	5	4	0	1	1	0
Передний	Б	0	2	0	2	2	0	0	0	0
	С	0	1	0	7	4	1	1	1+1*	0
	А	0	0	0	7	5	1	0	0	0
Передне-перегородочный	Б	0	16	0	3	1	0	0	3*	0
	С	0	15	0	6	4	1	0	2*	0
Нижне-перегородочный	Б	0	19	0	2	1	0	0	0	0
	С	0	19	0	4	1	0	1	3*	0
Перегородка	А	0	5	0	5	4	1	0	2*	0
Верхушка	А	0	0	0	5	5	5	0	0	0
Нет изменений	-	0			1			0		

Примечание — Б — базальный уровень, С — срединный уровень, А — апикальный, Эндо — эндокардиальный слой миокарда ЛЖ, Интра — срединный слой миокарда ЛЖ, Эпи — эпикардиальный слой миокарда ЛЖ, \* — поствоспалительные изменения

**Первая подгруппа (n=21)** включала больных с выявленным только поствоспалительным фиброзом (рис. 25).

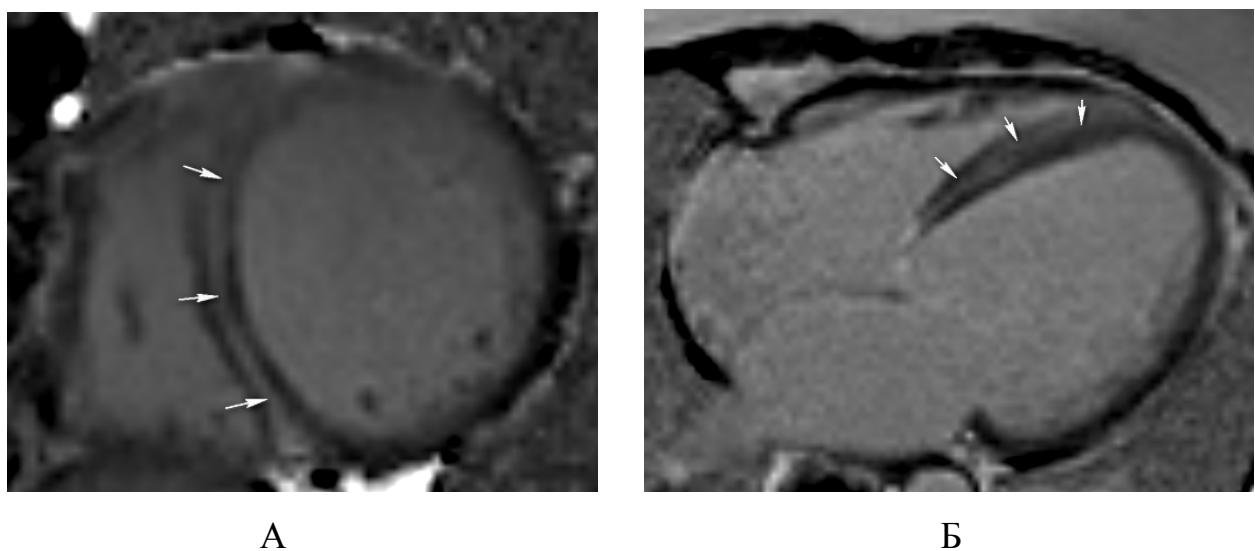
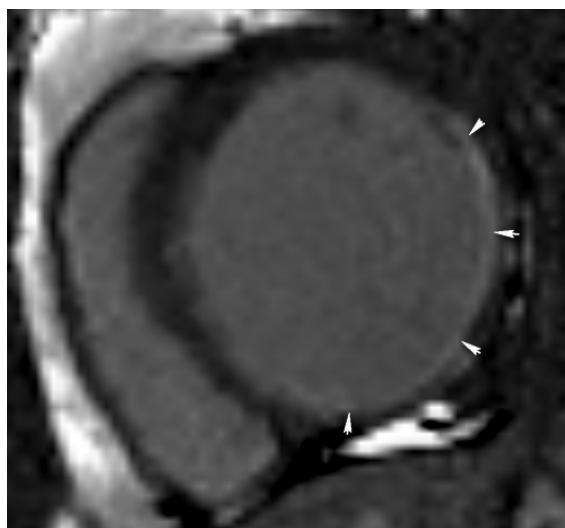


Рисунок 25 — МРТ сердца пациентки И., 60 лет. Поствоспалительный фиброз в МЖП

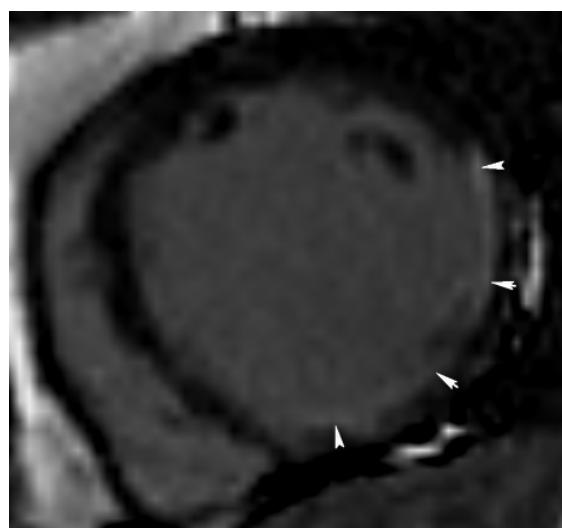
А — МРТ сердца в режиме PSIR с отсроченным контрастным усилением. 2-х камерная позиция по короткой оси на уровне срединных отделов. Поствоспалительный фиброз в МЖП (отмечен стрелками).

Б — МРТ сердца в режиме PSIR. 4-х камерная позиция. Поствоспалительный фиброз в МЖП (отмечен стрелками).

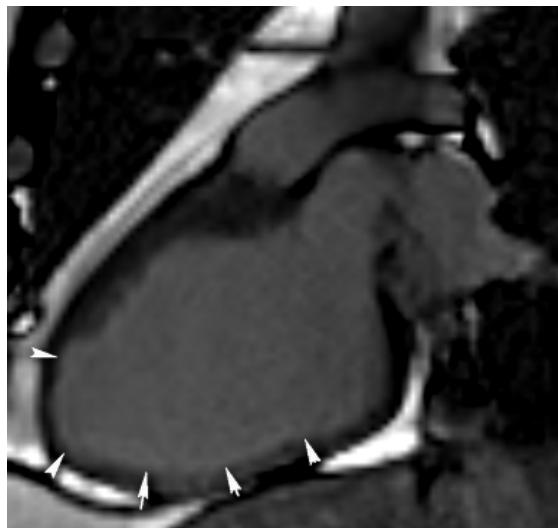
**Вторая подгруппа (ИБС, ПИКС)** включала 11 пациентов с ишемическими рубцами (рис. 26) и одного — без структурных изменений, но с подтверждённым поражением артерий по данным коронарографии. 6 больных были с реваскуляризацией миокарда.



А



Б



В

Рисунок 26 — МРТ сердца пациента З., 50 лет. Постишемический обширный фиброз

А — МРТ сердца в режиме PSIR. 2-х камерная позиция по короткой оси на базальном уровне. Постишемический фиброз (отмечен стрелками).

Б — МРТ сердца в режиме PSIR. 2-х камерная позиция по короткой оси на срединном уровне. Постишемический фиброз (отмечен стрелками).

В — МРТ сердца в режиме PSIR. 2-х камерная позиция по длинной оси ЛЖ. Постишемический фиброз (отмечен стрелками).

**Третья подгруппа** включала 4 больных с одновременным обнаружением как постишемического, так и поствоспалительного фиброза (рис. 27). 2 пациентов были с реваскуляризацией миокарда.

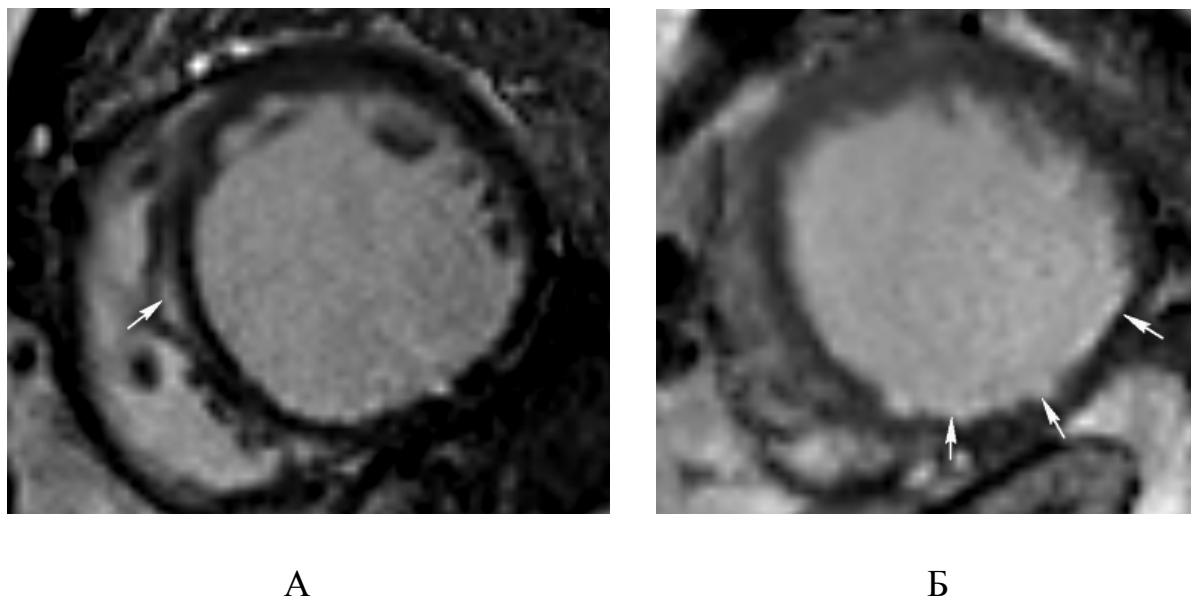


Рисунок 27 — МРТ сердца пациентки О., 74 лет. Поствоспалительный фиброз в МЖП. Постишемический фиброз нижней и задней стенок ЛЖ  
 А — МРТ сердца в режиме PSIR. 2-х камерная позиция по короткой оси на уровне срединных отделов. Поствоспалительный фиброз в МЖП (отмечен стрелками).  
 Б — МРТ сердца в режиме PSIR. 2-х камерная позиция по короткой оси на уровне срединно-апикальных отделов. Постишемический фиброз (отмечен стрелками).

Полученные результаты в таблице 4 демонстрируют, что 25 пациентов имеют поствоспалительный фиброз миокарда. Данные изменения структуры наиболее часто локализовались в интрамуральных отделах МЖП на срединном и базальном уровне. В срединном нижнеперегородочном сегменте МЖП выявлен интрамуральный фиброз у 22 пациентов (88%), в базальном нижнеперегородочном отделе — 19 (76%). В переднеперегородочном базальном сегменте МЖП интрамуральный фиброз определялся у 19 больных (76%), в переднеперегородочном срединном — 17 (68%).

### 3.2.2 Сравнение электрических и механических зон поздней активации при полной блокаде левой ножки пучка Гиса

Электрические зоны поздней активации при ПБЛНПГ оценены по сегментам методом НЭФК. При наличии зоны на границе двух сегментов указывались оба сегмента в таблице 5.

Механические зоны поздней активации оценены также по сегментам методом ТДЭХОКГ.

Таблица 5 — Сопоставление электрических/механических зон поздней активации при ПБЛНПГ в группе МРТ (n=37)

Сегменты ЛЖ по уровням Вид поражения	задний		боковой		нижний		передний		Нет зоны	Всего зон
	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С		
Пост-воспалительный фиброз (n=21)	12/7	5/7	14/11	4/11	0/8	0/8	0/2	0/2	0/6	35/56
ИБС (n=12) с рубцом (n=11)	6/5	1/5	10/1	1/1	0/3	0/3	0/1	0/1	0/5	18/20
Пост-воспалительный фиброз и рубец (n=4)	4/1	1/1	3/3	0/3	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1	8/10

Примечание — Б — базальный уровень, С — срединный уровень

Выявлено, что в подгруппе с поствоспалительным фиброзом (n=21) у 6 больных (29%) методом ТДЭХОКГ поздней зоны выявлено не было. 15 (71%) по данным ТДЭХОКГ имели позднюю область минимально на двух, максимально на восьми сегментах ЛЖ (медиана составила 4 сегмента). Общее количество зон, выявленных ТДЭХОКГ, было в 1,6 раза больше в сравнении с методом НЭФК (56 и 35 зон соответственно и при этом у меньшего количества пациентов — 15 и 21 соответственно). По данным же НЭФК поздняя область визуализировалась у всех и определялась минимально на одном, максимально на двух сегментах (медиана составила 2 сегмента ЛЖ).

В подгруппе с ИБС у 5 больных (42%) методом ТДЭХОКГ поздней зоны выявлено не было. 7 (58%) по данным ТДЭХОКГ имели позднюю область минимально на двух, максимально на четырех сегментах ЛЖ (медиана составила два сегмента). Общее количество зон, выявленных ТДЭХОКГ, составило 20 у 7 больных. Общее количество областей поздней активации, выявленных НЭФК, составило 18 у 12 пациентов. Электрическая поздняя зона по НЭФК визуализировалась у всех и определялась минимально на одном, максимально на двух сегментах (медиана составила 1,5 сегмента ЛЖ).

В подгруппе пациентов (n=4), имеющих и поствоспалительный фиброз и рубцовые изменения, у 1 больного методом ТДЭХОКГ поздней зоны выявлено не было. Двое обследованных по ТДЭХОКГ имели позднюю область на четырех сегментах ЛЖ, один — на двух сегментах. Общее количество зон, определенных ТДЭХОКГ, составило 10 у 3 больных. Общее количество областей поздней активации, выявленных НЭФК, составило 8 у 4 пациентов. Электрическая поздняя зона по НЭФК визуализировалась у всех и определялась на двух сегментах ЛЖ.

Результаты по локализации электрической зоны поздней активации на сегментарной эпикардиальной модели ЛЖ по данным НЭФК представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Локализация зоны поздней активации на эпикарде ЛЖ при ПБЛНПГ

в группе МРТ

Сегментарное местоположение	Пост-воспалительный фиброз (n=21)	ИБС(n=12) с рубцом (n=11)	Пост-воспалительный фиброз и рубец (n=4)
На границе заднего и бокового в базальном отделе, п	9	5	3
На границе заднего и бокового в срединном отделе, п	3	0	0
Задний базальный, п	2	1	0
Задний срединный, п	1	1	0
Задний на границе базального и срединного отделов, п	1	0	1
Боковой базальный, п	4	4	0

Боковой на границе базального и срединного отделов, n	1	1	0
---	---	---	---

Наиболее часто поздняя зона активации по НЭФК выявлялась в базальном отделе на границе заднего и бокового сегментов ЛЖ — 17 пациентов (46%) и в базальном боковом сегменте ЛЖ — 8 (21%).

### **3.2.3 Сопоставление структурных изменений миокарда ЛЖ с зонами поздней активации по данным неинвазивного картирования и тканевой эхокардиографии**

Проведено сопоставление структурных изменений миокарда ЛЖ по МРТ с зоной поздней активации на эпикарде ЛЖ при ПБЛНПГ по данным НЭФК (табл. 6). Аналогичное сравнение выполнено с данными ТДЭХОКГ (табл. 7). Принципы сравнений описаны в материалах и методах.

**Таблица 7 — Сопоставление структурных изменений миокарда ЛЖ с зонами поздней активации по данным НЭФК/ ТДЭХОКГ**

Поздняя зона активации	Пост-воспалительный фиброз (n=21)	ИБС(n=12) с рубцом (n=11)	Пост-воспалительный фиброз и рубец (n=4)
Не попадает ни в фиброз, ни в рубец, n	14/9	6/ 2	3/ 1
Попадает в рубец (с эпикардом), n	0/ 0	2/ 1	0/ 0
Попадает в рубец (эндокард и интрамуральный отдел), n	0/ 0	1/ 0	0/ 0
Попадает в рубец (только эндокард), n	0/ 0	1/ 0	0/ 0
Частично попадают в рубец все слои, n	0/ 0	0/ 2	0/ 0
Частично попадает в рубец (эндокард и интрамуральный отдел), n	0/ 0	1/1	1/ 1
Частично попадает в рубец (эндокард)	0/ 0	1/ 1	0/ 1
Попадает в фиброз (эпикард и	2/ 2	0/ 0	0/ 0

интрамуральный отдел), н			
Попадает в фиброз (только эпикард), н	2/ 0	0/ 0	0/ 0
Попадает в фиброз (интрамуральный отдел), н	2/ 1	0/ 0	0/ 0
Частично в фиброз (эпикард и интрамуральный отдел), н	1/ 1	0/ 0	0/ 0
Частично в фиброз только эпикард, н	0/ 2	0/ 0	0/ 0
Не сопоставлено, т.к. зона не определена	0/ 6	0/ 5	0/ 1

В подгруппе с поствоспалительным фиброзом у 14 пациентов (67%) по НЭФК и 9 (43%) по ТДЭХОКГ поздние зоны не попадали в структурные изменения миокарда. У 5 больных (24%) по НЭФК и 3 (14%) по ТДЭХОКГ поздние зоны полностью или частично совпадали с поствоспалительным фиброзом эпикарда.

В подгруппе с ИБС у 6 (50%) по НЭФК и 2 (17%) по ТДЭХОКГ поздние зоны не попадали в структурные изменения миокарда ЛЖ. У 2 больных (17%) по НЭФК и 3 (25%) по ТДЭХОКГ поздние зоны полностью или частично совпадали с рубцом, захватывающим эпикард ЛЖ.

В третьей подгруппе (n=4) у 3 по НЭФК и 1 по ТДЭХОКГ поздние зоны не попадали в структурные изменения миокарда. По НЭФК и по ТДЭХОКГ ни один из пациентов не имел совпадения поздней зоны с поствоспалительным фиброзом или рубцом эпикарда ЛЖ.

Стоит отметить, что у 12 (32%) из всех обследованных по данным ТДЭХОКГ зоны поздней активации не были выявлены. В то же время по данным НЭФК у всех этих 12 пациентов были выявлены зоны поздней электрической активации, что позволило сопоставить их с данными МРТ.

### 3.2.4 Результаты наблюдения за пациентами

На текущее время по результатам наблюдения за 37 обследованными пациентами из группы с МРТ известно: 18-ти имплантированы системы СРТ-Д, 3

— ИКД, 1 — двухкамерный электрокардиостимулятор, 13 — динамическое наблюдение (трое отказались от операции), 2 — умерло.

**В подгруппе с поствоспалительным фиброзом (n=21)** в настоящее время имплантировано 9 СРТ-Д систем и 1 ИКД. Послеоперационная позиция электродов оценивалась по данным КТ.

В 7 случаях ЛЖЭ имплантировался в целевую вену без необходимости учета поствоспалительного фиброза на эпикарде.

В 3 случаях с имплантацией определялся фиброз эпикарда на свободных стенках ЛЖ. В первом случае (наличие субэпикардиального и интрамурального фиброза базальных отделов задней и боковой стенок) ЛЖЭ имплантирован в апикальный отдел боковой стенки. Во втором случае (наличие субэпикардиального фиброза задней, боковой стенки ЛЖ на срединном и базальном уровне) ЛЖЭ имплантирован в заднюю стенку на границе срединного и базального отдела. Несмотря на попадание ЛЖЭ в субэпикардиальную фиброзную ткань, описанную по МРТ, стимуляция и порог у пациента были адекватными. Это может свидетельствовать о том, что на фоне фиброза у данного пациента есть сохранные участки ткани в зоне имплантации. В третьем случае больному был поставлен ИКД в связи с невозможностью имплантации ЛЖЭ в зону интереса (по МРТ — фиброз эпикарда задней и боковой стенок ЛЖ на срединно-базальном уровне; отсутствие целевых вен КС; отказ пациента от альтернативной имплантации).

8 пациентов на фоне терапии улучшили свой класс ХСН, повысили ФВ ЛЖ и находятся в группе динамического наблюдения, получая медикаментозную терапию. Двое отказались от постановки СРТ-Д и получают медикаментозную терапию. Один больной умер от декомпенсации ХСН.

**В подгруппе с ИБС (n=12)** в настоящее время имплантировано 7 СРТ-Д систем и 2 ИКД.

В 4 случаях позиция ЛЖЭ не совпадала с зоной рубца.

У 2 пациентов местоположение ЛЖЭ совпадало с зоной рубца (однако по МРТ у одного — рубец затрагивал только эндокард, у другого — эндокард и

интрамуральный отдел без захвата эпикарда). Стоит отметить, что стимуляция у этих пациентов была эффективна.

В 1 случае позиция ЛЖЭ частично совпадала с зоной рубца (однако по МРТ — рубец затрагивал только эндокард). Стимуляция у этого пациента эффективна.

2 больным имплантированы ИКД из-за обширных рубцовых полей с захватом эпикарда в зоне предполагаемой имплантации.

Один из обследованных отказался от постановки СРТ-Д и имеет только медикаментозную терапию. 3 пациента на фоне терапии улучшили свой класс ХСН и находятся в группе динамического наблюдения.

**В третьей подгруппе (n=4)** в настоящее время имплантировано 2 СРТ-Д системы. В обоих случаях ЛЖЭ имплантировался в целевую вену без необходимости учета поствоспалительного фиброза или рубца на эпикарде.

Один пациент умер от декомпенсации ХСН.

Еще один на фоне терапии улучшил свой класс ХСН, повысил ФВ ЛЖ и ему был имплантирован двухкамерный кардиостимулятор по поводу АВ блокады 2 степени.

### **3.3 Группа с имплантированными ресинхронизирующими устройствами и проведенной послеоперационной контрастной компьютерной томографией**

#### **3.3.1 Изолированная правожелудочковая стимуляция**

В группе КТ у всех 24 пациентов был оценен характер активации миокарда желудочков сердца при изоПЖстим верхушки. Визуализировано начало и окончание возбуждения миокарда ПЖ и ЛЖ, как пример представлено на рисунке 28.

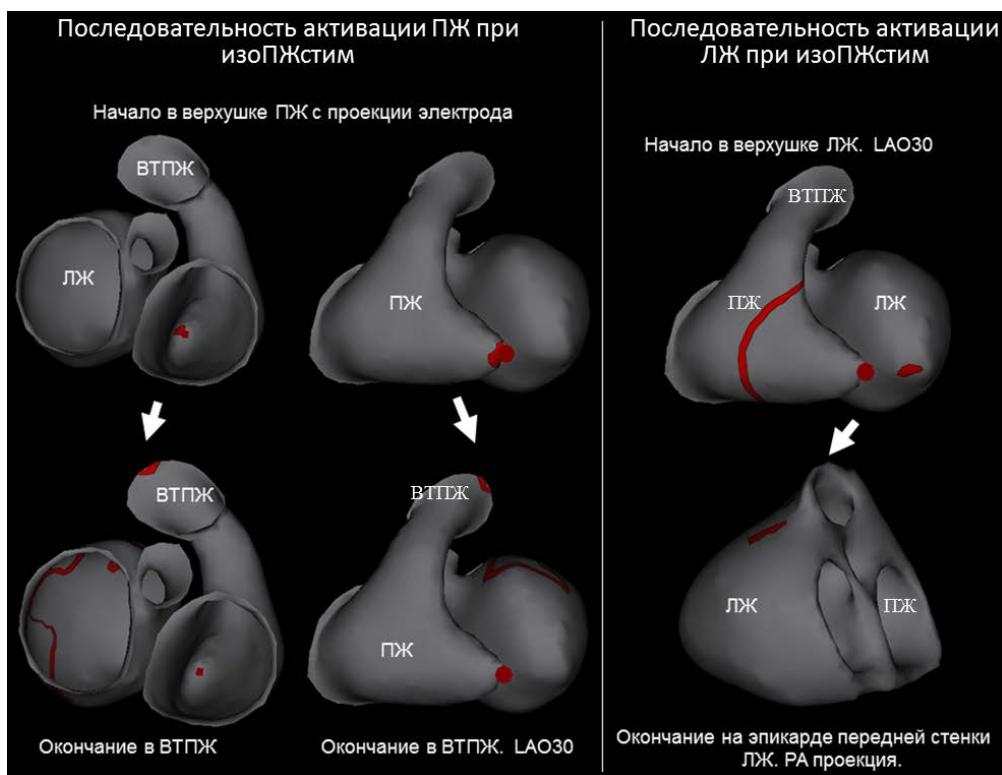


Рисунок 28 — Пример активации желудочков сердца при изолированной стимуляции верхушки ПЖ

Начало активации ПЖ визуализировано в верхушке с проекции электрода, а окончание — в ВТПЖ у всех больных. Возбуждение по миокарду имела радиальный характер распространения.

Начало активации ЛЖ: в верхушке — 20 (84%), базальный отдел МЖП — 2 (8%), ВТЛЖ — 2 (8%).

Окончание возбуждения эпикарда ЛЖ: передняя стенка базальный отдел — 9 (38%), задняя стенка базальный отдел — 6 (25%), боковая стенка базальный отдел — 6 (25%), боковая стенка срединный отдел — 1 (4%), задняя стенка срединный отдел — 1 (4%), передняя стенка срединный отдел — 1 (4%).

Точность НЭФК у данных пациентов была верифицирована и составила для изоПЖстим верхушки —  $3,3 \pm 1,5$  мм.

### 3.3.2 Изолированная левожелудочковая стимуляция

Оценен характер активации миокарда желудочков сердца при эпикардиальной изоЛЖстим. Визуализировано начало и окончание возбуждения миокарда ПЖ и ЛЖ, как пример представлено на рисунке 29.

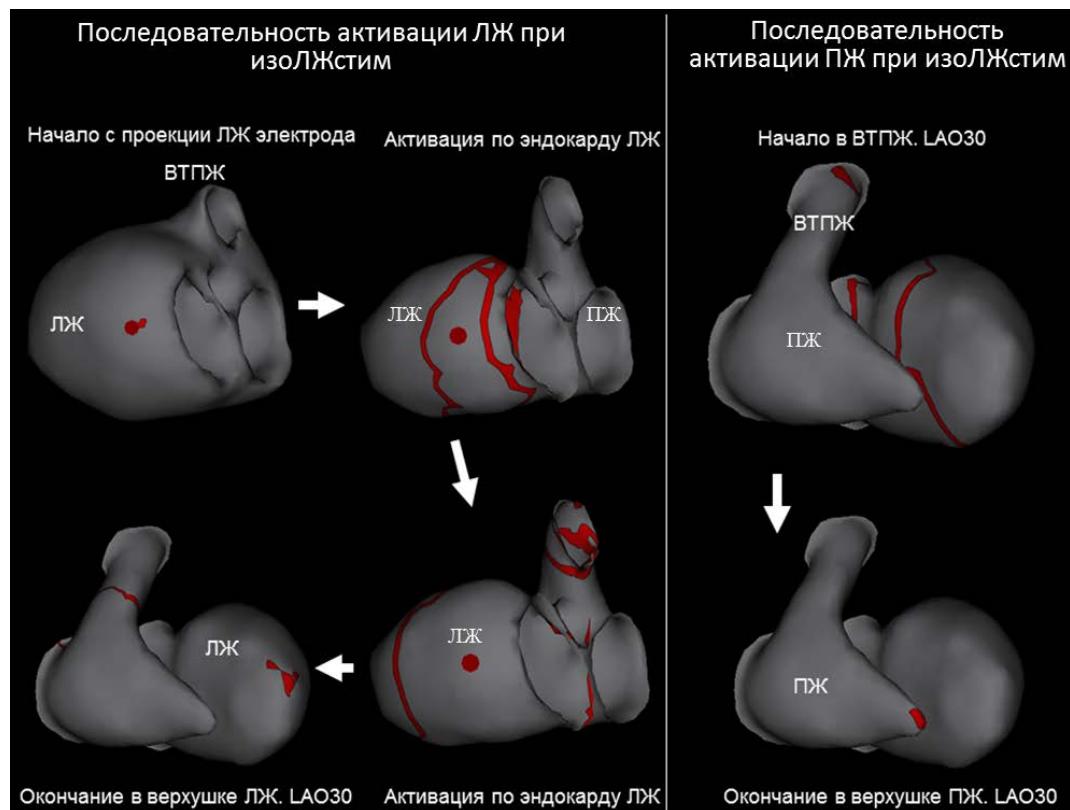


Рисунок 29 — Пример активации желудочков сердца при изолированной эпикардиальной стимуляции ЛЖ

Начало активации ПЖ: в ВТПЖ — 10 (42%), МЖП — 9 (38%), верхушка — 2 (8%), боковая стенка ЛЖ — 2 (8%), задняя стенка ЛЖ — 1 (4%).

Окончание возбуждения ПЖ: в верхушке — 21 (88%), ВТПЖ — 2 (8%), боковая стенка — 1 (4%).

Начало активации ЛЖ зависело от местоположения ЛЖЭ. Подробная сегментарная оценка местоположения ЛЖЭ представлена в разделе 3.3.8. Точность неинвазивного картирования у данных пациентов была верифицирована и составила для эпикардиальной изоЛЖстим —  $6,5 \pm 3,5$  мм. Активация по миокарду имела радиальный характер распространения.

Окончание возбуждения ЛЖ: ВТЛЖ — 17 (71%), верхушка — 4 (17%), передняя стенка срединный отдел — 1 (4%), передне-перегородочный срединный отдел МЖП — 1 (4%), боковая стенка базальный отдел — 1 (4%). Окончание активации ЛЖ у одного из пациентов визуализировалось на боковой стенке в базальном отделе, что было необычно для стандартного хода возбуждения на данной стимуляции. Данный факт был обусловлен местоположением ЛЖЭ (по данным КТ электрод имплантирован в срединный отдел нижней стенки ЛЖ, что и вызывало необычный ход возбуждения).

### **3.3.3 Качественная оценка внутрижелудочковой диссинхронии при бивентрикулярной стимуляции по данным неинвазивного картирования**

При БиСтим в разных режимах по данным статических изохронных ADM карт на эндокардиальных моделях желудочков в режиме прозрачного эпикарда качественно была оценена ВЖД ЛЖ. Качественный визуальный анализ данных карт показал, что характер распределения и площадь зон, закрашиваемых оттенками желтого и зеленого цветов на миокарде ЛЖ, отражают степень равномерности его активации. Чем больше площадь этих зон и чем более равномерно они располагаются на поверхности миокарда ЛЖ, тем однороднее происходит его активация (охват возбуждением), что может соответствовать наиболее оптимальному режиму БиСтим. При наличии широких зон, закрашиваемых оттенками красного, голубого и синего цветов, охват возбуждения ЛЖ происходит неравномерно, что, вероятно, соответствует неоптимальному режиму БиСтим (рис. 30А, 30Б).

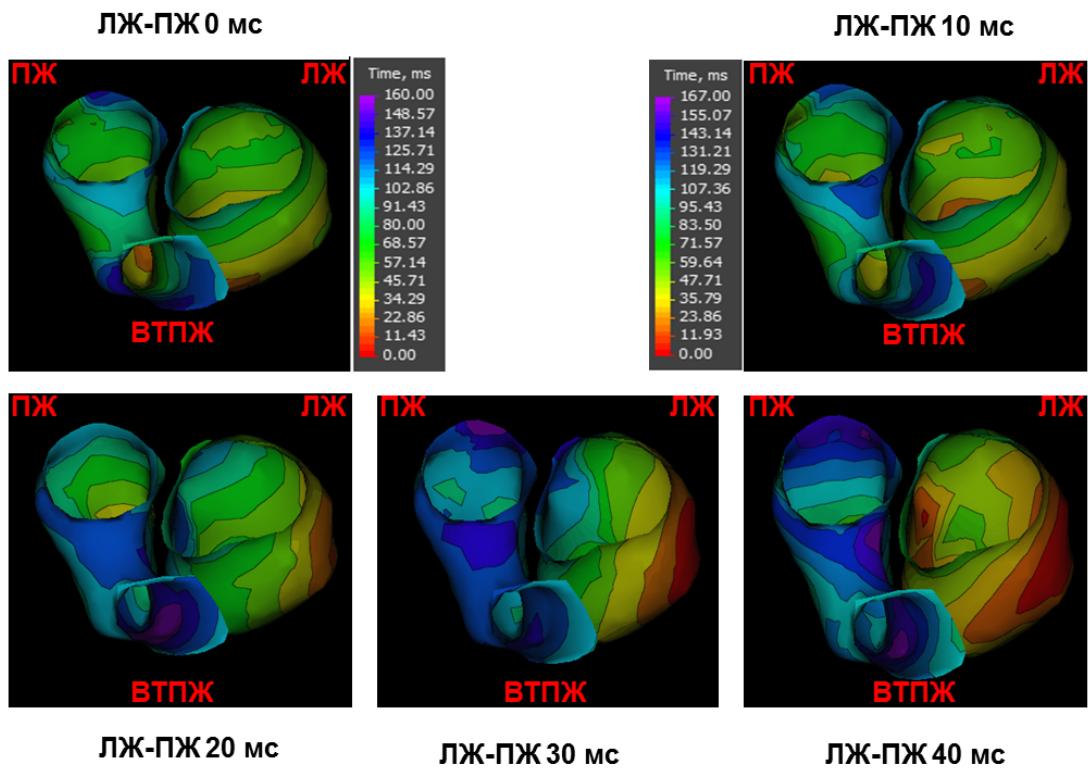


рис. 30А

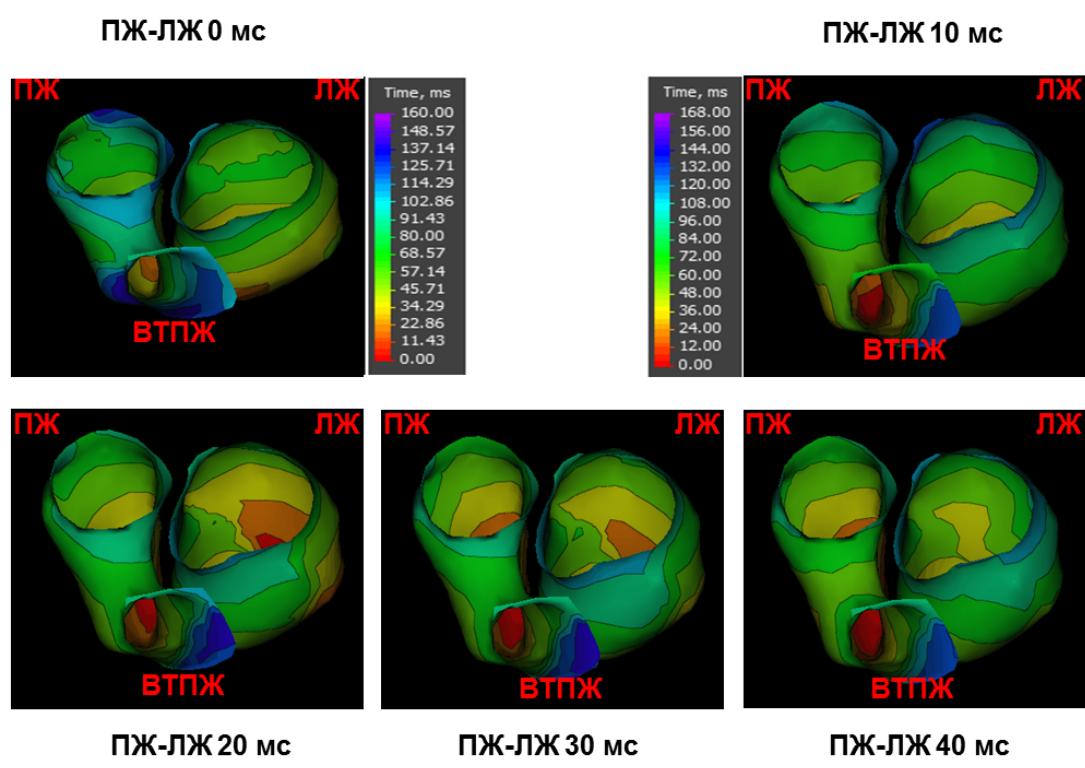


рис. 30Б

Рисунок 30 — Качественная оценка характера активации желудочков с помощью цветового кодирования при различных режимах бивентрикулярной стимуляции. Изохронные ADM карты на эндокардиальных моделях желудочков. Рис.30А —

опережение в активации ЛЖ. Рис. 30Б — опережение в активации ПЖ. ВТПЖ — выходной тракт правого желудочка; ЛЖ и ПЖ — левый и правый желудочек

У 22 пациентов (с полным и клиническим эффектом от СРТ) на запрограммированном режиме БиСтим не отмечалось ВЖД на заднебоковой стенке ЛЖ по данным изохронных карт НЭФК (рис. 31).

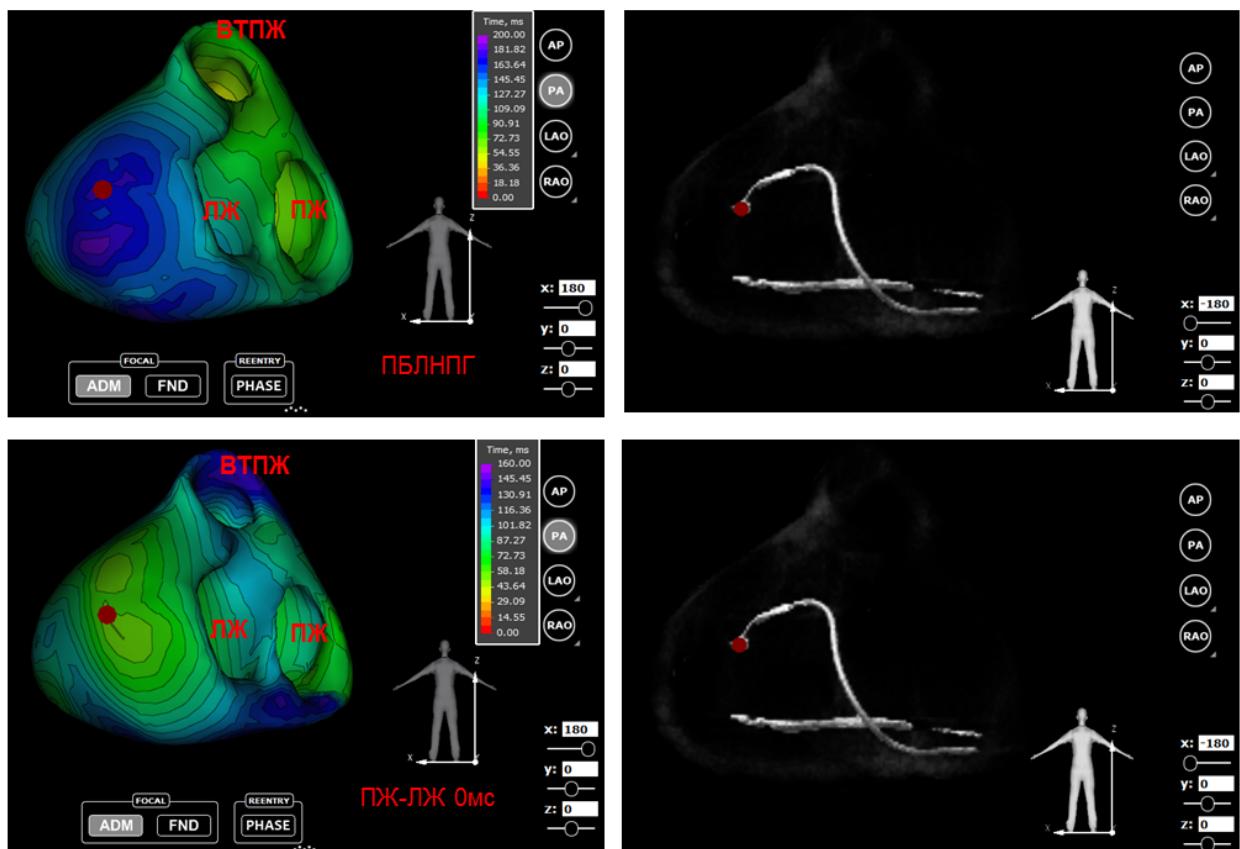


Рисунок 31 — Качественная оценка характера активации желудочков с помощью цветового кодирования при полной блокаде левой ножки пучка Гиса и при бивентрикулярной стимуляции на режиме ПЖ-ЛЖ 0 мс у пациента с эффектом от СРТ. Слева — изохронные ADM карты на моделях желудочков, где синий и фиолетовые цвета кодировки соответствуют зонам поздней активации ЛЖ. Справа — флюороскопические проекции, где красный маркер — стимулирующий полюс ЛЖ электрода

У двух пациентов (без отчетливого эффекта от СРТ) отмечалась ВЖД при БиСтим на боковой стенке ЛЖ по данным изохронных карт НЭФК (рис. 32). При

этом стимулирующий полюс ЛЖЭ визуализировался не оптимально по отношению к поздней зоне при ПБЛНПГ (рис. 32).

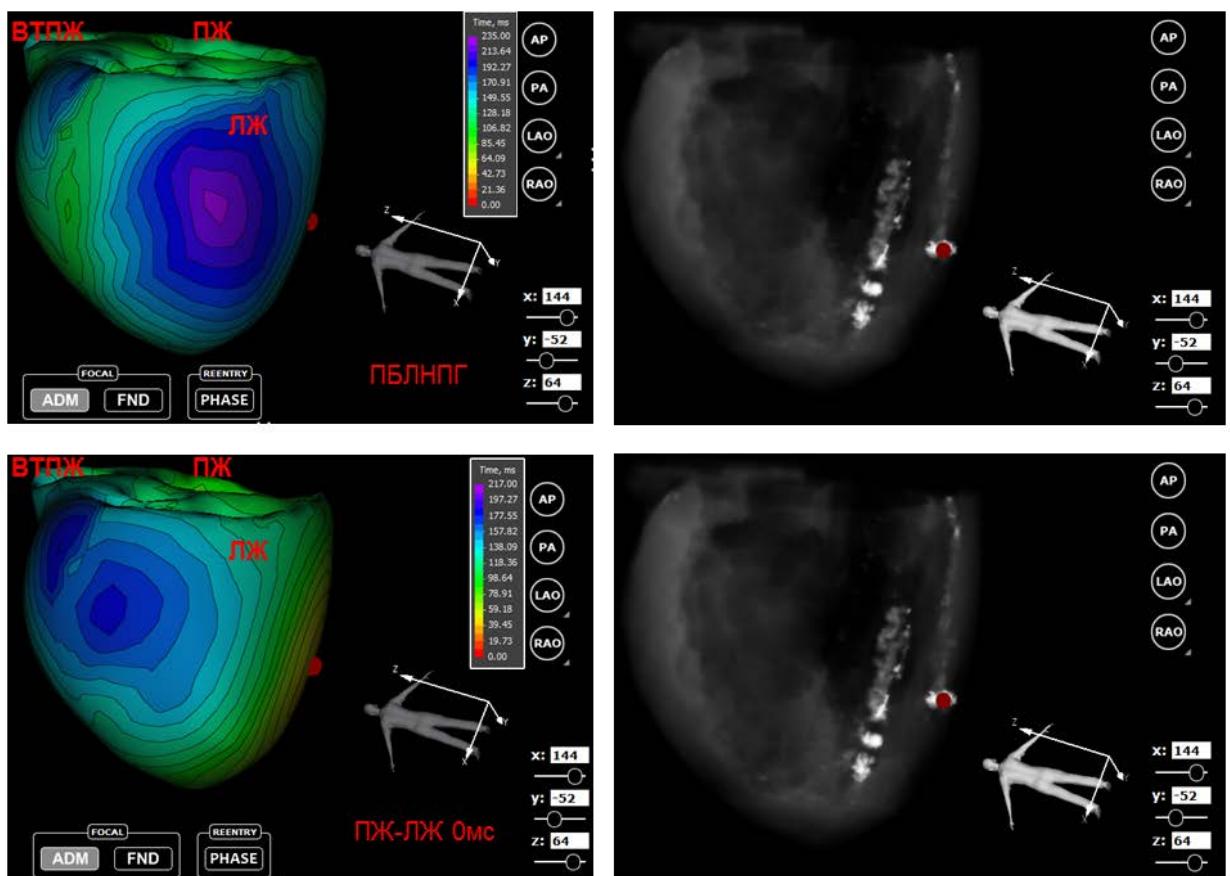


Рисунок 32 — Качественная оценка характера активации желудочков с помощью цветового кодирования при полной блокаде левой ножки пучка Гиса и при бивентрикулярной стимуляции на режиме ПЖ-ЛЖ 0 мс у пациента без отчетливого эффекта от СРТ. Слева — изохронные ADM карты на моделях желудочков, где синий и фиолетовые цвета кодировки соответствуют зонам поздней активации ЛЖ. Справа — флюороскопические проекции, где красный маркер — стимулирующий полюс ЛЖ электрода

**3.3.4 Количественная оценка внутрижелудочковой диссинхронии при бивентрикулярной стимуляции по данным неинвазивного картирования. Сравнение с 12-канальной ЭКГ**

Для количественной оценки ВЖД у всех пациентов с СРТ системами рассчитано SD12 ЛЖ по данным НЭФК и измерена ширина комплекса QRS на различных режимах БиСтим, указанных в таблице 8.

Таблица 8 — Режимы бивентрикулярной стимуляции

Режим ПЖ-ЛЖ, мс	SD12 ЛЖ, мс по НЭФК	QRS, мс	n, записей
40	26,8 (22,4;30,8)**	196 (186; 207)	24
30	26,4 (21,2; 29,4)	193 (184; 201)	24
20	25,1 (17,8; 30,4)	187 (178; 199)	24
15	22,9 (18,6; 26,5)	184 (181; 200)	11
10	23,6 (17,1; 27,6)	180 (173; 195)	24
5	21,5 (17,5; 22,8)	178 (171; 195)	11
0	18,6 (15,6; 22)	171 (164; 186)	24
-5*	20,5 (16,2; 26)	181 (165; 203)	11
-10*	24,1 (19; 29,9)	182 (171; 190)	24
-15*	23,1 (22,5; 30,1)	188 (181; 210)	11
-20*	26,7 (19,4; 30,3)	190 (176; 201)	24
-30*	26,7 (17,7; 32,5)	197 (182; 210)	24
-40*	28,5 (21; 33)	199 (187; 213)	24

Примечание — SD12 ЛЖ — время стандартного отклонения активации левого желудочка для 12 сегментов, НЭФК — неинвазивное картирование, \* — при отрицательной межжелудочковой задержке первым активируется левый желудочек по отношению к правому, \*\* — данные указаны в виде медианы и квартилей

Исходя из результатов таблицы 8, построена зависимость медианы SD ЛЖ от величины задержки активации между желудочками при БиСтим (рис. 33). При задержке 0 мс величина медианы SD12 была минимальна.

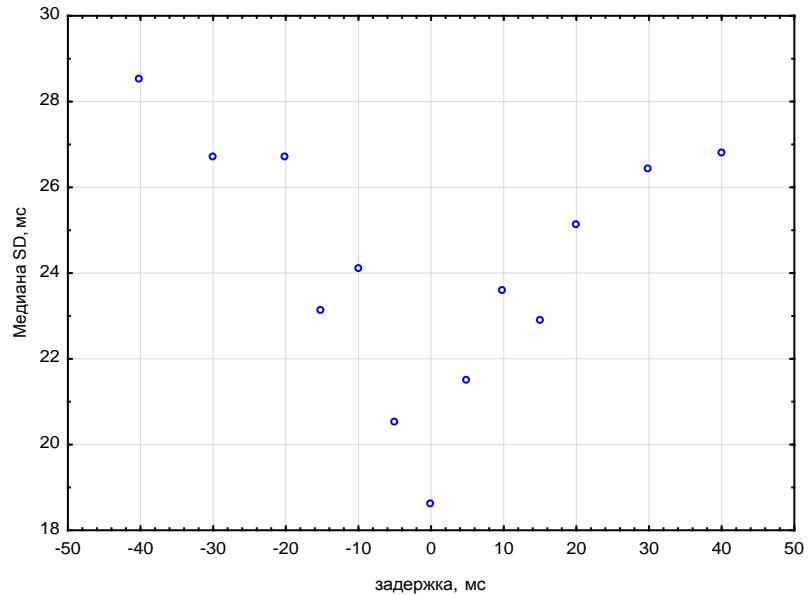


Рисунок 33 — Зависимость медианы SD от величины межжелудочковой задержки

Примечание, \* — при отрицательной межжелудочковой задержке первым активируется левый желудочек по отношению к правому

Также построена зависимость медианы QRS от величины задержки активации между желудочками при БиСтим (рис. 34). При задержке 0 мс величина медианы QRS была минимальна.

Кроме того, по рисунку 34 левая часть кривой, соответствующая опережению в активации ЛЖ, имеет большие значения QRS для каждой из задержек. Данное явление можно объяснить тем, что ЛЖ имеет большую массу миокарда, чем ПЖ, так как работает на большой круг кровообращения. Поэтому, увеличение времени преактивации ЛЖ по отношению к ПЖ при БиСтим приводит к большему уширению QRS комплекса. При задержке -40 мс (соответствовало опережению активации ЛЖ на 40мс) величина медианы QRS была максимальна.

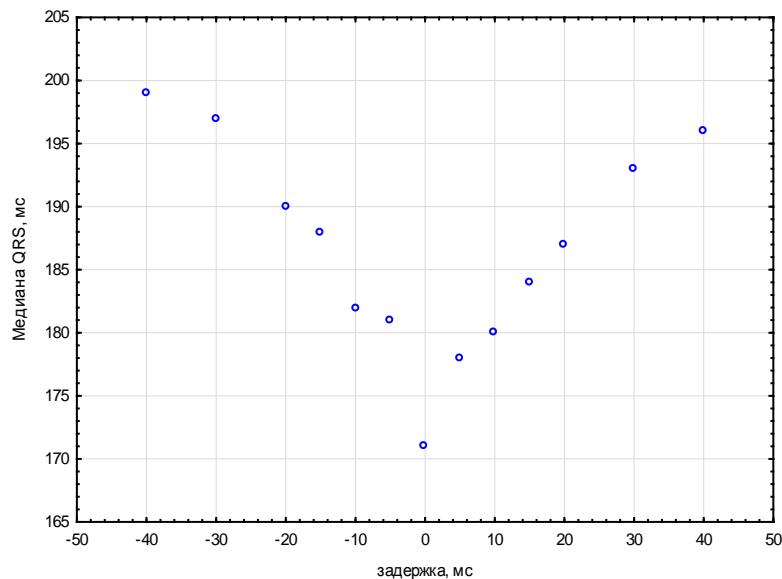


Рисунок 34 — Зависимость медианы QRS от величины межжелудочковой задержки

Примечание, \* — при отрицательной межжелудочковой задержке первым активируется левый желудочек по отношению к правому

У 23 пациентов минимальные значения SD12 и QRS зарегистрированы на режиме ПЖ-ЛЖ 0 мс, у одного — на задержке ЛЖ-ПЖ 5 мс. Меньшему измеренному значению QRS у всех больных соответствовало меньшее расчетное значение времени SD12, измеренного методом НЭФК. Выявлена статистически значимая положительная связь медианы SD12 и медианы ширины бивентрикулярного QRS ( $rs=0,93$ ,  $p<0,0001$ ) (рис. 35).

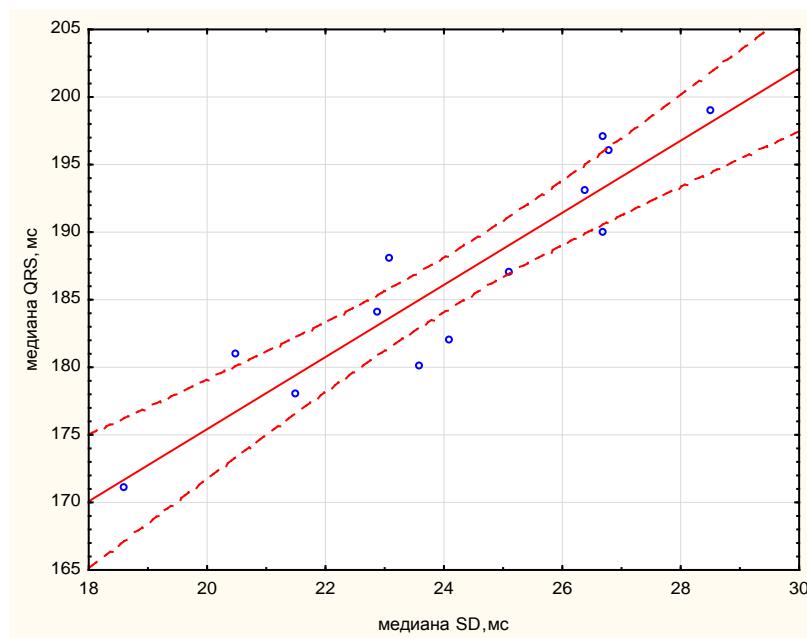


Рисунок 35 — Диаграмма рассеяния связи между медианами QRS и SD для разных задержек (от -40 до 40 мс)

Однако у двух пациентов на бивентрикулярной стимуляции на минимальных значениях ширины стимулированного QRS комплекса и показателе SD12 ЛЖ сохранилась ВЖД. Это свидетельствует о том, что изменения величин QRS и SD12 после бивентрикулярной стимуляции не всегда ассоциированы с ответом на СРТ. Причиной отсутствия эффекта у этих лиц, явилась неоптимальная позиция ЛЖ электрода, которая не совпадала с зоной поздней активации при ПБЛНПГ по данным НЭФК (рис 32).

### 3.3.5 Сопоставление меж- и внутрижелудочковой диссинхронии до и после операции методами неинвазивного картирования и эхокардиографии

Для более полного понимания в оценке диссинхронии был проведен сравнительный анализ метода НЭФК с методом ЭХОКГ у пациентов с ответом на СРТ (n=22) (табл. 9). Кроме того, у них были сопоставлены дооперационные и послеоперационные значения цифр МЖД и ВЖД (SD12 ЛЖ). У двух больных

(без отчетливого эффекта от СРТ) подобные сравнения не проводились в связи с малой выборкой.

При сравнительном анализе методик НЭФК и ЭХОКГ по показателю МЖД при ПБЛНПГ выявлена статистически значимая положительная связь ( $rs=0,58$ ,  $p=0,005$ ), при БиСтим — обнаружена положительная слабо значимая связь ( $rs=0,46$ ,  $p=0,03$ ). При сравнительном анализе по показателю SD12 при ПБЛНПГ и БиСтим — положительная, но слабо значимая связь ( $rs=0,43$ ,  $p=0,04$ ;  $rs=0,44$ ,  $p=0,04$  соответственно) (табл. 9).

Таблица 9 — Анализ методик НЭФК и ЭХОКГ при исходном ритме с ПБЛНПГ и при установленном режиме БиСтим у пациентов с ответом на СРТ

n=22	НЭФК		ЭХОКГ		Корреляция методик	
	ПБЛНПГ	БиСтим	ПБЛНПГ	БиСтим	ПБЛНПГ	БиСтим
МЖД, мс	81 (60; 90)	37 (28; 49)	60 (54; 73)	34 (24; 51)	$rs=0,58$ $p=0,005$	$rs=0,46$ $p=0,03$
SD12 ЛЖ, мс	22,8 (20,6; 32)	17,7 (15,5; 21,9)	38,7 (24,9; 45)	21 (17; 34,4)	$rs=0,43$ $p=0,04$	$rs=0,44$ $p=0,04$

Примечание — НЭФК — неинвазивное картирование; ЭХОКГ — эхокардиография; МЖД — межжелудочковая диссинхрония; SD12 — время стандартного отклонения активации для 12 сегментов ЛЖ; ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса; БиСтим — бивентрикулярная стимуляция;  $rs$  — коэффициент корреляции Спирмена.

В результате анализа динамики показателей МЖД, измеренных методом НЭФК, выявлено, что значения при установленном режиме БиСтим по сравнению со значениями при ПБЛНПГ статистически значимо были меньше — 37 (28; 49) мс и 81 (60; 90) мс соответственно,  $p<0,001$ . Показатель SD12 при БиСтим по сравнению с ПБЛНПГ методом НЭФК также значимо был меньше — 17,7 (15,5; 21,9) мс и 22,8 (20,6; 32) мс соответственно,  $p=0,001$ .

При анализе динамики показателя МЖД, измеренного методом ЭХОКГ, значения на фоне БиСтим по сравнению с ПБЛНПГ статистически значимо были меньше — 34 (24; 51) мс и 60 (54; 73) мс соответственно,  $p<0,001$ . Показатель SD12 при БиСтим по сравнению с ПБЛНПГ методом ЭХОКГ также значимо был меньше — 21 (17; 34,4) мс и 38,7 (24,9; 45) мс соответственно,  $p=0,001$ .

### **3.3.6 Оценка эффекта от СРТ у пациентов**

Среди пациентов с ответом на СРТ ( $n=22$ ) выявлено 13 полных респондеров (11 мужчин, с ПИКС — 5, с реваскуляризацией миокарда — 3, на синусовом ритме — 11). У данных больных отмечалось снижение ФК ХСН на два ( $n=1$ ), на один ( $n=12$ ) и одновременное снижение КСО ЛЖ на 35 (22; 45) % с исходным уровнем. Динамика прироста ФВ ЛЖ у них составила 8 (4; 13) %.

9 больных явились клиническими респондерами (8 мужчин, с ПИКС — 7, с реваскуляризацией миокарда — 7, на синусовом ритме — 6). У данных пациентов отмечалось снижение ФК ХСН на один ( $n=9$ ). Уменьшение КСО ЛЖ составило 7 (0; 10) %. Прирост ФВ ЛЖ — 1 (0; 3) %.

В целом, у пациентов с полным и частичным ответом на СРТ ( $n=22$ ) выявлено статистически значимое снижение показателей: КДР ЛЖ с 73,5 (68; 75) мм до 68 (61; 72) мм,  $p<0,001$ ; КСР ЛЖ с 60,5 (59; 66) мм до 55 (47; 61) мм,  $p<0,001$ ; КДО ЛЖ со 275 (240; 307) мл до 219 (197; 270) мл,  $p<0,001$ ; КСО ЛЖ со 198 (152; 230) мл до 158 (131; 177) мл соответственно,  $p<0,001$ .

Бивентрикулярный QRS у пациентов с полным и частичным ответом на СРТ уменьшился с 190 (174; 204) мс до 169 (164; 177) мс соответственно,  $p=0,04$ .

У больных без ответа на СРТ ( $n=2$ , мужчин — 1, ДКМП на синусовом ритме — 2) не наблюдалось снижения ФК ХСН. У одного пациента была отрицательная динамика в виде увеличения КСО ЛЖ на 44% и дальнейшее снижение ФВ ЛЖ на 8% до значения 21%. У второго пациента также была отрицательная динамика в виде увеличения КСО ЛЖ на 42%.

### 3.3.7 Сравнение электрических и механических зон поздней активации при полной блокаде левой ножки пучка Гиса

Электрические зоны поздней активации при ПБЛНПГ оценены по сегментам методом НЭФК. При наличии поздней зоны на границе двух сегментов указывались оба сегмента в таблице 10. Механические поздние зоны оценены также по сегментам методом ТДЭХОКГ.

Таблица 10 — Сравнение электрических/механических зон поздней активации при ПБЛНПГ в группе КТ

Вариант ответа на СРТ	Сегменты левого желудочка										Нет зон	Всего зон		
	задний		боковой		нижний		передний		Нижне-перегородочный					
	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С				
Полный респондер, n=13	10/6	2/6	11/7	1/7	0/2	0/2	0/1	0/1	0/2	0/2	0/2	24/36		
Клинический респондер, n=9	2/4	0/4	8/4	0/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/0	0/0	0/3	10/20		
Нет ответа, n=2	1/1	1/1	1/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	3/4		

Примечание — Б — базальный уровень, С — срединный уровень

Выявлено, что в подгруппе полных респондеров (n=13) у 2 больных (15%) методом ТДЭХОКГ поздней зоны выявлено не было. 11 (85%) по данным ТДЭХОКГ имели позднюю область минимально на двух, максимально на шести сегментах ЛЖ (медиана составила 4 сегмента). Общее количество зон, выявленных ТДЭХОКГ, было в 1,5 раза больше в сравнении с методом НЭФК (36 и 24 зоны соответственно и при этом у меньшего количества пациентов — 11 и 13 соответственно). По данным же НЭФК поздняя область визуализировалась у всех и определялась минимально на одном, максимально на двух сегментах (медиана составила два сегмента ЛЖ).

В подгруппе клинических респондеров у 3 больных (33%) методом ТДЭХОКГ поздней зоны выявлено не было. 6 (67%) по данным ТДЭХОКГ имели позднюю область минимально на двух, максимально на четырех сегментах ЛЖ

(медиана составила четыре сегмента). Общее количество зон, выявленных ТДЭХОКГ, составило 20 у 6 больных. Общее количество областей поздней активации, выявленных НЭФК, составило 10 у 9 пациентов. Электрическая поздняя зона по НЭФК визуализировалась у всех и определялась минимально на одном, максимально на двух сегментах (медиана составила один сегмент ЛЖ).

В подгруппе без ответа на СРТ терапию (n=2) методом ТДЭХОКГ у 1 больного поздней зоны выявлено не было, а для другого определена была на четырех сегментах ЛЖ. Электрическая поздняя зона по НЭФК визуализирована у обоих пациентов, у одного на двух сегментах, а для другого — на одном сегменте ЛЖ.

### **3.3.8 Оценка расстояния от стимулирующего полюса ЛЖ электрода до зоны поздней активации при полной блокаде левой ножки пучка Гиса**

По данным изопотенциальных карт НЭФК на трехмерных сегментарных эпикардиальных моделях желудочков (n=24) определены зоны поздней активации ЛЖ при ПБЛНПГ, которые имели разную локализацию (табл. 11). Наиболее часто визуализировались в базальном отделе на границе заднего и бокового сегментов ЛЖ — 10 пациентов (42%) и в базальном боковом сегменте ЛЖ — 9 (38%).

**Таблица 11 — Локализация зоны поздней активации эпикарда ЛЖ при ПБЛНПГ по данным неинвазивного картирования в группе КТ**

Сегментарное местоположение поздней зоны	Полный респондер, n=13	Клинический респондер, n=9	Без ответа на СРТ, n=2
На границе заднего и бокового в базальном отделе, n	8	1	1
На границе заднего и бокового в срединном отделе, n	0	0	0
Задний базальный, n	0	1	0
Задний срединный, n	0	0	1
Задний на границе базального и срединного отделов, n	2	0	0

Боковой базальный, n	2	7	0
Боковой на границе базального и срединного отделов, n	1	0	0

С помощью НЭФК оценена позиция ЛЖЭ на 3D эпикардиальной модели желудочков сердца (табл. 12).

Таблица 12 — Сегментарное положение tip левожелудочкового электрода

Положение tip ЛЖЭ электрода	Полный респондер, n=13	Клинический респондер, n=9	Без ответа на СРТ, n=2
На границе заднего и бокового в базальном отделе, n	4	3	0
На границе заднего и бокового в срединном отделе, n	0	1	0
Задний базальный, n	2	2	0
Задний срединный, n	1	1	0
Задний на границе базального и срединного отделов, n	3	0	0
Боковой базальный, n	2	1	0
Боковой срединный, n	1	0	0
Передний базальный, n	0	1	0
Передний срединный, n	0	0	1
Нижний срединный, n	0	0	1

У всех пациентов измерено расстояние от стимулирующего полюса (tip) ЛЖЭ до центра зоны поздней активации эпикарда ЛЖ при ПБЛНПГ по данным НЭФК (рис. 36).

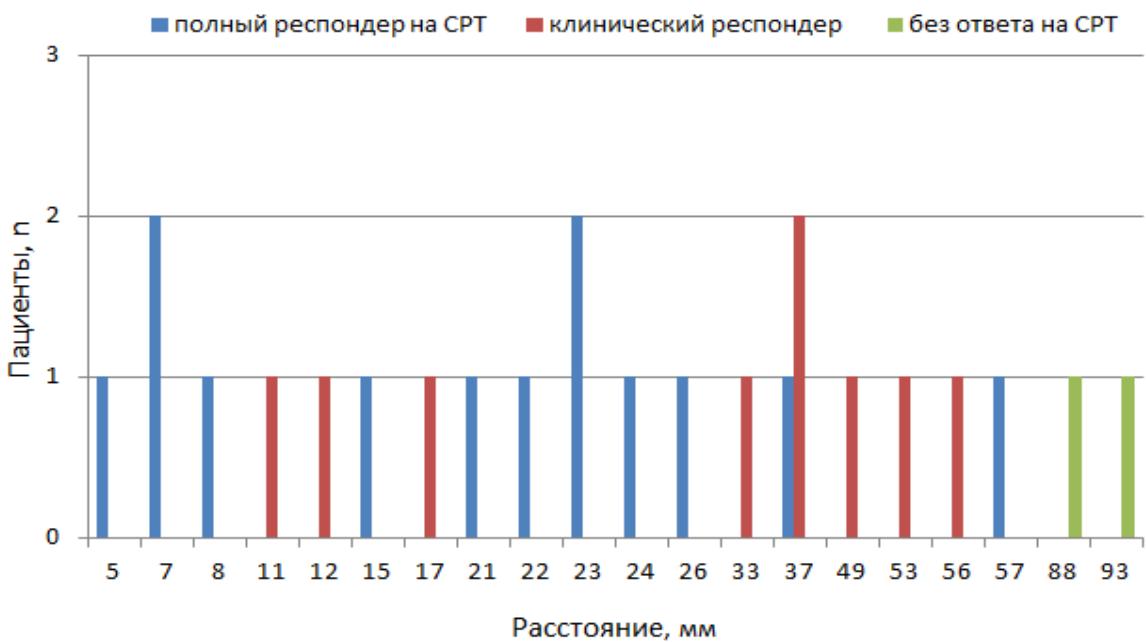


Рисунок 36 — Расстояние от стимулирующего полюса ЛЖЭ до центра зоны поздней активации эпикарда ЛЖ при ПБЛНПГ, мм

Далее у всех больных было посчитано отношение, где в числителе расстояние в миллиметрах от tip ЛЖЭ до центра зоны поздней активации эпикарда ЛЖ при ПБЛНПГ, а в знаменателе величина в миллиметрах измеренной ширины сегмента ЛЖ (рис. 37).

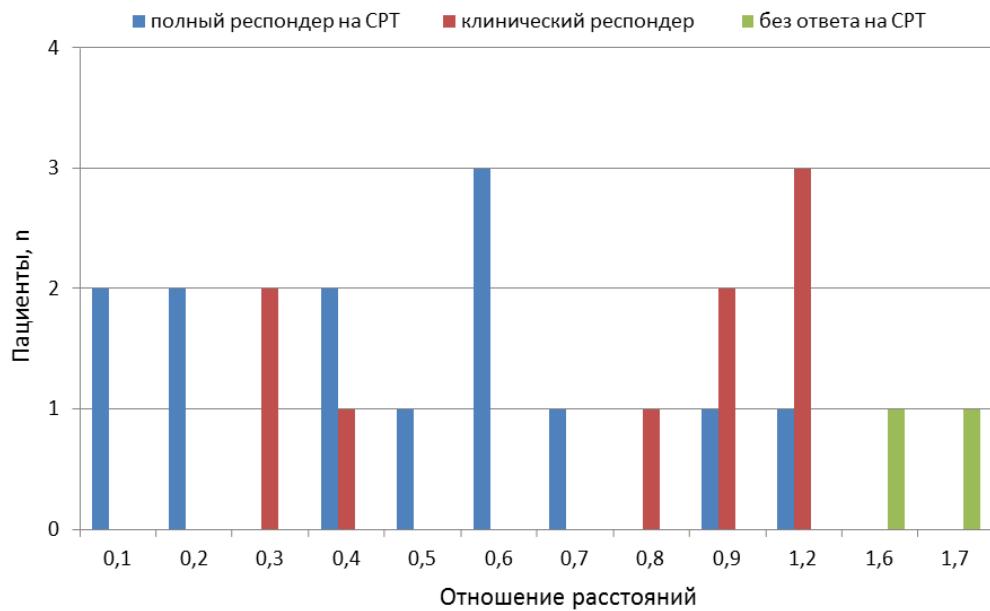


Рисунок 37 — Отношение расстояний (дистанция от tip ЛЖЭ до центра зоны поздней активации эпикарда ЛЖ при ПБЛНПГ в мм / ширина сегмента ЛЖ в мм)

### 3.3.9 Межжелудочковые электродные расстояния

Измерено расстояние между стимулирующими полюсами правого и левожелудочковых электродов. Данная величина составила: полные респондеры — 92 (71; 129) мм (медиана(min-max)), клинические респондеры — 93 (80; 117) мм, без ответа на СРТ — 49 и 71 мм.

### 3.3.10 Возможность использования бесконтрастной томографии

Построены 3D модели желудочков сердца с использованием только КТ бесконтрастных серий торса. Данные бесконтрастные модели сравнены с ранее построеными моделями с использованием контраста (рис. 38).

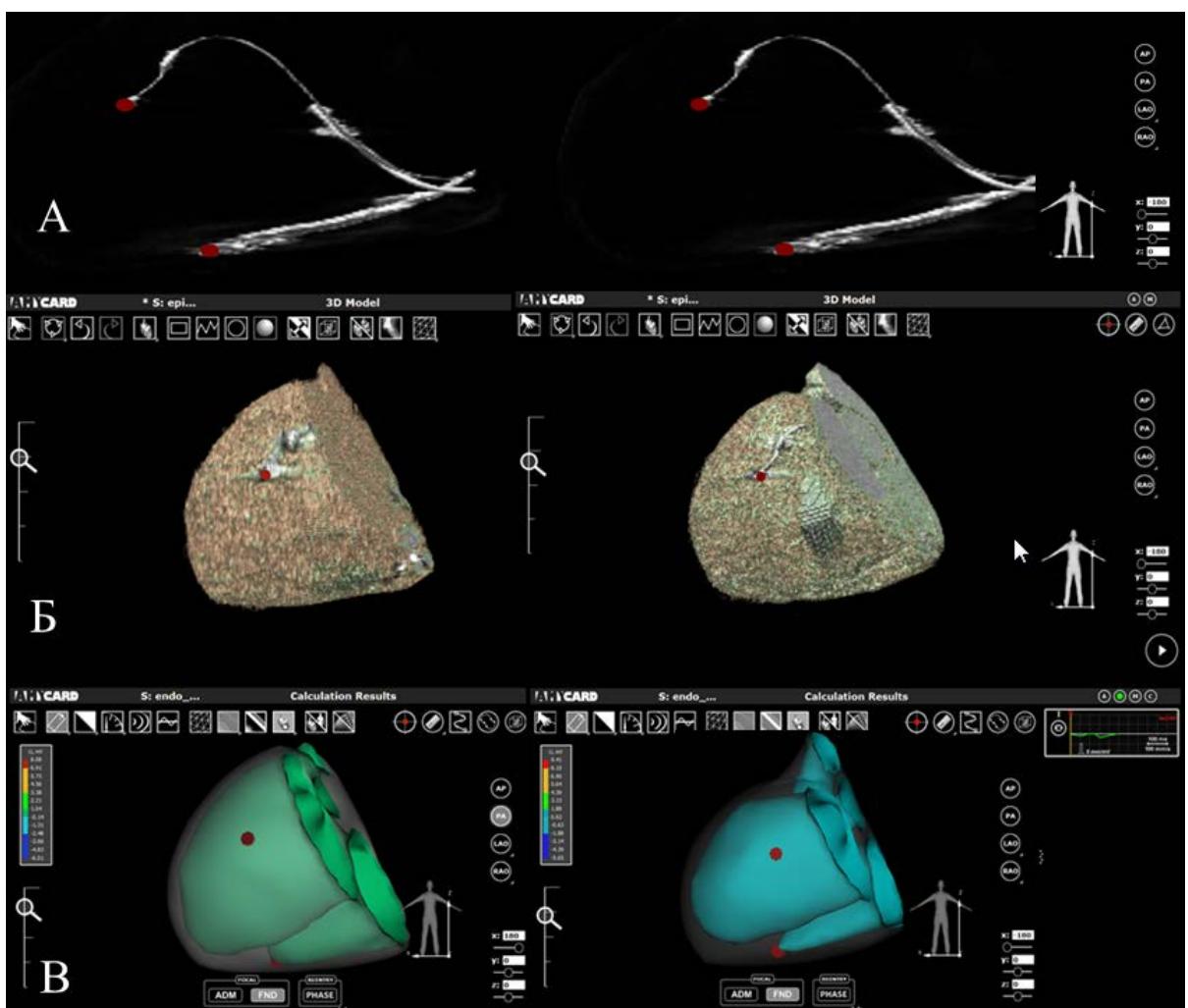


Рисунок 38 — Сравнение бесконтрастных (левый ряд) и контрастных моделей сердца (правый ряд). Рис. 38А — флюороскопическая проекция. Рис. 38Б — эпикардиальные модели. Рис. 38В — эндокардиальные модели

Использование бесконтрастных серий торса позволило построить эпи/эндокардиальные модели желудочков, сопоставимые по качеству с контрастными исследованиями. При этом хуже визуализировались атриовентрикулярные клапаны и выходные тракты желудочков, но, в целом, изображение оказалось удовлетворительным для проведения анализа. Обработка данных заняла в 1,5 раза больше времени. Однако поглощенная доза ионизирующего облучения при бесконтрастном исследовании была бы значительно ниже и составила 80 мГр•см по показателю DLP. Для сравнения при введении контраста доза DLP составила 625 (578; 770) мГр•см.

## ГЛАВА 4. Обсуждение результатов

Зона поздней активации при ПБЛНПГ по данным НЭФК наиболее часто выявлялась в базальном отделе на границе бокового и заднего сегментов или в базальном боковом сегменте ЛЖ. Реже отмечались другие локализации. Полученный результат сопоставим с литературными данными [23,24,111].

Сравнение исходных электрических (по НЭФК) и механических (по ТДЭХОКГ) зон поздней активации в группах с МРТ и КТ выявило ряд особенностей.

Во-первых, по НЭФК области запаздывания определялись у всех пациентов (n=61). В то время как по ТДЭХОКГ у 18 (30%) отчетливо они не были выявлены. Это может свидетельствовать о том, что при ПБЛНПГ электрическая ВЖД появляется раньше. Срок появления механической ВЖД у каждого конкретного пациента предсказать невозможно. Поэтому отсутствие исходной механической ВЖД не должно являться критерием отказа от СРТ. Подтверждением данного результата являются современные рекомендации, в которых в качестве критериев отбора на СРТ не указан ни один из показателей, отражающих диссинхронию по ТДЭХОКГ [2,36].

Во-вторых, по НЭФК области выявлялись локально или на одном или на границе между двумя сегментами ЛЖ. В то время как по ТДЭХОКГ зоны определялись на большем количестве сегментов (от двух до восьми). Следует отметить, что выделение места максимального запаздывания крайне важно. Доказано, что увеличение расстояния от ЛЖЭ до поздней зоны на величину более одного сегмента ЛЖ, приводит к тому, что у пациентов не наблюдается отчетливого процесса обратного ремоделирования спустя 6 месяцев и далее после СРТ [10]. Поэтому, указание поздней области по ТДЭХОКГ как обширной затрудняет решение о месте оптимальной имплантации ЛЖЭ (при наличии целевой вены КС).

В настоящее время МРТ обладает наибольшей разрешающей способностью визуализации поствоспалительного фиброза и рубцовой ткани [127]. Более того

данная томография не сопряжена с лучевой нагрузкой, а применяемый контраст не содержит йод. Это расширяет возможности проведения диагностики у больных с ХСН и сопутствующей патологией. В представленном исследовании МРТ с контрастированием позволила выполнить оценку в рамках сегментарной модели и дифференцировки по слоям стенки ЛЖ. На основании полученных результатов было выделено три подгруппы: поствоспалительного фиброза, ИБС, сочетание поствоспалительных и рубцовых изменений. В данной работе установлено, что поствоспалительный фиброз миокарда наиболее часто локализовался в интрамуральных отделах МЖП. При этом ни у одного пациента с изолированным поствоспалительным фиброзом эндокард не был вовлечен в процесс. Полученный результат не противоречит ранее проведенным работам. Так, анализ статей показывает, что регионы отсроченного накопления контраста при неишемическом генезе обычно располагаются в интрамуральном или эпикардиальном слоях [130,131,132,133].

В литературе описано использование МРТ для построения 3D модели желудочков сердца с целью определения зоны поздней активации при ПБЛНПГ, однако, без сопоставления с данными о поствоспалительном фиброзе или ишемическом рубце миокарда [24]. Новизной нашего исследования является проведение такого сопоставления. Для этих целей была применена сегментация 3D модели при НЭФК, аналогичная томографии. Большинство пациентов не имели совпадения зоны поздней активации с эпикардиальным поствоспалительным фиброзом или ишемическим рубцом. Данным больным возможно проведение целевой имплантации ЛЖЭ в область интереса без опасения попадания в невозбудимый миокард.

В 2 случаях выявлено совпадение с рубцом, захватывающим эпикард. Стратегия в данной ситуации предусматривает вначале оценку обширности поражения. После этого решается вопрос о возможности трансвенозной или альтернативной имплантации ЛЖЭ в близлежащие неповрежденные области в надежде на частичный ответ от СРТ. В наших случаях обоим больным были имплантированы ИКД без ЛЖЭ с учетом обширности поражения.

В 5 случаях отмечалось совпадение зон поздней активации по НЭФК с поствоспалительным фиброзом эпикарда. В настоящее время прооперировано трое из них. Установлено, что в первом случае позиция ЛЖЭ была изменена. Во втором случае имплантирован ИКД в связи с отсутствием подходящих вен КС и отказом пациента от альтернативных операций. В третьем случае, несмотря на попадание ЛЖЭ в субэпикардиальную фиброзную ткань, описанную по МРТ, стимуляция и порог были адекватными. Это может свидетельствовать о том, что на фоне фиброза у данного пациента есть сохранные участки ткани в зоне имплантации. Подводя итог, стоит сказать, что данной категории пациентов при операции рационально изменить позицию ЛЖ электрода с имплантацией в ближайший неповрежденный сегмент. Это целесообразно тем, чтобы значимо не удаляться от зоны поздней активации для большей эффективности от СРТ [10]. В случае имплантации все же в позднюю зону с эпикардиальным фиброзом, стимуляция может быть эффективна. Это обусловлено неоднородной “ пятнообразной ” структурой ткани, за счет чередования замещающей фиброзной ткани и живых миоцитов между ней [132]. Однако стоит осознавать, что на фоне стимуляции в данной зоне, возбуждение будет идти медленнее, огибая фиброзные тяжи. В настоящее время больные, у которых выявлено совпадение поствоспалительного фиброза эпикарда и зоны поздней активации, являются наиболее сложными в понимании вопроса о месте имплантации ЛЖ электрода. В перспективе требуется дальнейшее исследование на большей выборке по изучению и послеоперационному отслеживанию эффективности СРТ у таких пациентов.

В ряде научных исследований продемонстрировано, что для достижения эффекта от СРТ целесообразна стратегия позиционирования ЛЖЭ в зону поздней активации, определенную по ТДЭХОКГ [81,82]. Важным условием при этом являлось отсутствие рубца на эпикарде в зоне интереса, так как обычно ЛЖЭ имплантируется трансвенозным доступом со стороны эпикарда.

Анализ полученных наших данных при сопоставлении поздней зоны по ТДЭХОКГ с изменениями структуры миокарда в группе МРТ (n=37) выявил

особенность. У 12 пациентов подобное сравнение выполнить не удалось в связи с отсутствием механической ВЖД. Неопределенность поздней зоны по ТДЭХОКГ делает невозможным прогнозирование наиболее оптимального места позиционирования ЛЖЭ. В таких случаях перед операцией, если не использовать НЭФК, можно учитывать только данные МРТ. Последующая эмпирическая имплантация ЛЖЭ может быть выполнена далеко от реальной электрической зоны поздней активации по НЭФК. Это в конечном итоге может внести негативный вклад в формирование ответа на СРТ.

При изоПЖстим возбуждение начиналось с проекции электрода. Окончание активации визуализировалось в разных отделах эпикарда ЛЖ. Данная гетерогенность вероятно обусловлена индивидуальными особенностями структуры миокарда ЛЖ и как следствие, изменением проведения по нему. Однако в группе КТ не проводилось сопоставление места окончания активации со структурой миокарда в связи с отсутствием предоперационных данных МРТ.

При изоЛЖстим начало активации зависело от места имплантации ЛЖЭ. Окончание возбуждения ЛЖ наиболее часто выявлялось в ВТЛЖ. Нестандартный ход возбуждения у одного больного был обусловлен положением электрода в срединном отделе нижней стенки ЛЖ.

Визуальная оценка изохронных карт по цветовому кодированию позволила качественно оценить равномерность охвата возбуждением эндокарда желудочков сердца и синхронность их активации при БиСтим. Наиболее гомогенный цвет активации желудочков соответствует оптимальному режиму БиСтим. Данный факт описывался уже и ранее в литературе, но только для эпикардиальных моделей желудочков [13].

В ряде научных работ показано, что узкий бивентрикулярный QRS комплекс ассоциируется с большим процентом СРТ-респондеров [64,75]. Кроме того, известно о существовании прямой взаимосвязи между механическим и электрическим ремоделированием миокарда, что свидетельствует о возможности оптимизации режима БиСтим по 12-канальной ЭКГ, на основе ширины и морфологии комплекса QRS [134]. В нашем исследовании количественный

параметр ВЖД (SD12 ЛЖ) при БиСтим, рассчитанный по методике НЭФК, и ширина QRS комплекса имели статистически значимую положительную связь у всех обследованных. Это говорит о том, что наиболее узкий бивентрикулярный QRS комплекс сопровождался самым малым значением SD12. Однако, несмотря на минимальные значения как QRS, так и SD12 не у всех больных отмечался эффект СРТ. У 2 пациентов сохранилась ВЖД по данным изохронных карт НЭФК. Причиной отсутствия эффекта у этих лиц, вероятно, является неоптимальная позиция ЛЖЭ, которая значимо не совпадала с зоной поздней активации при ПБЛНПГ.

Стоит признать, что расчет и подбор минимальной ВЖД (SD12 ЛЖ) по НЭФК на различных задержках БиСтим является трудоемким и как следствие малоприменимым в реальной клинической работе. В связи с этим, на практике у пациентов с наличием ответа от СРТ достаточно подбирать самый узкий QRS комплекс по 12 канальной ЭКГ на различных режимах БиСтим без расчетов SD12 ЛЖ. В ситуации же отсутствия эффекта от СРТ при БиСтим целесообразно выполнить НЭФК для оценки положения ЛЖЭ по отношению к зоне поздней активации эпикарда ЛЖ. Полученный результат взаимного расположения может явиться весомым аргументом при решении вопроса о необходимости смены места имплантации ЛЖ электрода.

Измеренные с помощью методик НЭФК и ТДЭХОКГ, показатели ВЖД (SD12 ЛЖ) и МЖД у пациентов с ответом на СРТ продемонстрировали положительную динамику при БиСтим в сравнении с исходными данными при ПБЛНПГ. Это подтверждает эффективность использования СРТ в клинической практике. Сравнительный анализ показал статистически значимую положительную связь вышеописанных методов по показателю МЖД при ПБЛНПГ. Три остальных изученных связи (МЖД при БиСтим, SD при ПБЛНПГ, SD при БиСтим) оказались также положительными, одного порядка, но слабо значимыми.

Известно, что ответ на СРТ будет положительным при формировании однородной ЛЖ деполяризации [21]. Повлиять на это с помощью электрической

стимуляции возможно только комплексно с помощью нескольких факторов. К данным мерам стоит отнести: во-первых, близкое расположение ЛЖЭ к зоне поздней активации эпикарда ЛЖ при ПБЛНПГ; во-вторых, максимально большая электрическая дистанция между желудочковыми электродами; в-третьих, послеоперационный подбор АВЗ и МЖЗ [10,18,21]. Влияние первых двух факторов было изучено в настоящем исследовании с помощью НЭФК. Послеоперационный подбор оптимальных задержек (АВЗ и МЖЗ) предварительно был выполнен с помощью 12 канальной ЭКГ.

В данной работе с помощью НЭФК получена следующая закономерность. У пациентов с полным и частичным ответом на СРТ расстояние (стимулирующий полюс ЛЖЭ — зона поздней активации ЛЖ при ПБЛНПГ) значимо не превышало измеренную ширину сегмента ЛЖ. Величина отношения данных измерений составляла от 0,1 до 1,2. Аналогичный анализ у пациентов без ответа на СРТ выявил отношение измерений 1,6 и 1,7, что было обусловлено отсутствием целевых вен и вынужденной имплантацией ЛЖЭ в другие вены КС. Наши результаты по НЭФК, соответствующая клиническая и ЭХОКГ динамика показателей подтверждают литературные данные, свидетельствующие о роли величины отношения измерений, описанных выше. При расстоянии (стимулирующий полюс ЛЖЭ — зона поздней активации) значимо не превышающем ширину одного сегмента ЛЖ может происходить более отчетливая положительная динамика ФК ХСН, размеров ЛЖ, ФВ ЛЖ, что свидетельствует о большем эффекте СРТ [10]. Стоит отметить, что НЭФК обладает преимуществом перед методом ТДЭХОКГ, так как позволяет визуализировать электрическую зону поздней активации на эпикарде ЛЖ. Поэтому можно спрогнозировать оптимальную точку эпикардиальной имплантации ЛЖЭ, но с учетом отсутствия трансмуральных рубцовых полей миокарда в ней. При отсутствии же подходящей целевой вены КС возможно рассмотрение вопроса об альтернативных доступах для имплантации ЛЖЭ в позднюю зону, определенную по данным НЭФК.

Из ряда научных публикаций следует, что большая электрическая дистанция между стимулирующими полюсами ЛЖЭ и ПЖЭ приводит к большему слиянию

фронтов возбуждения с данных электродов на значительной площади. В конечном итоге это приводит к ряду более выраженных положительных сдвигов: уменьшается парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, нормализуется функция папиллярных мышц, уменьшается степень митральной регургитации, увеличивается время диастолического наполнения ЛЖ и повышается ФВ ЛЖ [21,22]. В нашей работе ПЖЭ у всех был имплантирован в верхушку. Поэтому на величину межжелудочковой дистанции влияло только разное положение ЛЖЭ. На сегодняшний день точно измерить расстояние между желудочковыми электродами возможно только на 3D модели сердца НЭФК, полученной по данным КТ. Наименьшее значение межжелудочкового электродного расстояния в 49 мм выявлено у больного без ответа на СРТ. Из этого можно заключить, что при положении стимулирующих полюсов желудочковых электродов в близлежащих сегментах ответа на СРТ не будет. Полученный результат еще раз подтверждает литературные данные [13,22,135,136]. При положении желудочковых электродов не в близлежащих сегментах ответ на СРТ может быть разным, что обусловлено влиянием других факторов.

В данной работе для получения реальной анатомии сердца у пациентов с имплантированными СРТ устройствами использовалась контрастная КТ с предварительным учетом возможным противопоказаний. Безусловно, контрастная КТ позволяет добиться наилучшего качества анатомической модели. Однако она связана с лучевой нагрузкой, а используемый контраст содержит йод, который ввиду гепато - и нефротоксичности может быть опасным для больных с ХСН. В связи с этим была изучена возможность построения 3D моделей желудочков сердца как с использованием контрастных, так и бесконтрастных серий КТ. Установлено, что использование бесконтрастной КТ позволяет получать схожий результат при построении 3D модели. Достигается это ценой увеличения затрат времени исследователя на обработку данных. Таким образом, на практике не обязательно вводить контраст при КТ. Это позволит значимо уменьшить лучевую нагрузку, снизить экономические затраты на покупку контраста, расширить

возможности проведения исследования для большего круга пациентов с СРТ. В перспективе особый интерес представляют нереспондеры на СРТ. Использование бесконтрастного КТ может позволить с безопасностью провести обследование большей выборки данных пациентов.

## Выводы

1. Зона поздней активации при полной блокаде левой ножки пучка Гиса по данным неинвазивного картирования имеет разную локализацию на эпикарде и не всегда совпадает со структурными изменениями миокарда.
2. Совпадение зоны поздней активации с местом имплантации левожелудочного электрода и расположение желудочковых электродов не в близлежащих сегментах ассоциируются с положительным эффектом от сердечной ресинхронизирующей терапии.
3. Меньшему значению ширины QRS комплекса при бивентрикулярной стимуляции соответствует меньшая расчетная величина времени стандартного отклонения активации 12 сегментов левого желудочка, вычисленная с помощью метода неинвазивного картирования.
4. Бивентрикулярная стимуляция у пациентов с ответом на ресинхронизирующую терапию сопровождается положительной послеоперационной динамикой значений меж- и внутрижелудочковой диссинхронии, измеренных методами неинвазивного картирования и тканевой допплер эхокардиографии.
5. Одновременно минимальные значения времени стандартного отклонения активации 12 сегментов левого желудочка и ширины QRS комплекса при бивентрикулярной стимуляции не всегда отражают адекватную степень ресинхронизации.

## Практические рекомендации

1. Перед имплантацией сердечных ресинхронизирующих устройств обоснованно комбинированное выполнение магнитно-резонансной томографии сердца и неинвазивного электрофизиологического картирования для выбора оптимальной позиции левожелудочкового электрода.
2. При совпадении зоны поздней активации с поствоспалительным или постишемическим фиброзом, затрагивающим эпикард, целесообразно имплантировать левожелудочковый электрод в близлежащие неповрежденные области. Вопрос о позиционировании левожелудочкового электрода в зону поздней активации, несмотря на наличие в ней поствоспалительного фиброза эпикарда, остается дискутабельным и требующим изучения на большей выборке пациентов.
3. После имплантации ресинхронизирующих устройств возможно использование неинвазивного электрофизиологического картирования как с контрастной, так и с бесконтрастной компьютерной томографией. Однако, предпочтение стоит отдавать бесконтрастной томографии, как более безопасной.
4. Для эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии необходимо имплантировать желудочковые электроды не в близлежащие сегменты.
5. В ситуации отсутствия эффекта от ресинхронизирующей терапии при бивентрикулярной стимуляции целесообразно выполнить неинвазивное электрофизиологическое картирование для оценки сегментарного положения левожелудочкового электрода по отношению к зоне поздней активации левого желудочка. Полученный результат взаимного расположения является весомым аргументом при решении вопроса о необходимости смены места имплантации левожелудочкового электрода.

## Список сокращений

АВД — атриовентрикулярная диссинхрония

АВЗ — атриовентрикулярная задержка (показатель в ресинхронизирующих устройствах)

БиСтим — бивентрикулярная электрокардиостимуляция

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса

ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка

ВТПЖ — выходной тракт правого желудочка

ВЖД — внутрижелудочковая диссинхрония

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИзоЛЖстим — изолированная стимуляция левого желудочка

ИзоПЖстим — изолированная стимуляция правого желудочка

ИКД — имплантируемый кардиовертер дефибриллятор

КДО ЛЖ — конечно-диастолический объём левого желудочка

КСО ЛЖ — конечно-sistолический объём левого желудочка

КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка

КСР ЛЖ — конечно-sistолический размер левого желудочка

КС — коронарный синус

КТ — компьютерная томография

ЛЖ — левый желудочек

ЛЖЭ — левожелудочковый электрод

МЖЗ — показатель межжелудочковой задержки в ресинхронизирующих устройствах

МЖД — межжелудочковая диссинхрония

МЖП — межжелудочковая перегородка

МРТ — магнитно-резонансная томография

НЭФК — неинвазивное электрофизиологическое картирование

ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса

ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса

ПЖ — правый желудочек

ПЖЭ — правожелудочковый электрод

ПИКС — постинфарктный кардиосклероз

СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия

СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции

ТДЭХОКГ — тканевая допплер эхокардиография

ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка по Симпсону

ФК — функциональный класс сердечной недостаточности согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ — электрокардиография

ЭХОКГ — эхокардиография

ADM — activation direction mapping (картирование на основе анализа направлений активации миокарда)

ED — electrical dyssynchrony index (показатель электрической левожелудочковой диссинхронии)

Esyn — index electrical synchrony (показатель межжелудочковой электрической синхронизации желудочков сердца)

PSIR — phase-sensitive inversion recovery (фазово-чувствительное отсроченное контрастирование в режиме “инверсия-восстановление”)

SD12 ЛЖ — standard deviation (время стандартного отклонения активации для 12 сегментов левого желудочка)

Tip — кончик левожелудочкового электрода

VEU — ventricular electrical uncoupling (разница между средним временем активации ЛЖ и ПЖ в миллисекундах)

3D — three dimension (трехмерное)

## Список литературы

1. Braunwald, E. Research Advances in Heart Failure: A Compendium / E. Braunwald // Circ. Res. – 2013. – Vol. 113. – P. 633–645.
2. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) / M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Equivias et al. // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2281–2329.
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РМТОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7. – С. 379–472.
4. Spectrum of heart failure in older patients: Results from the National Heart Failure Project / E. Havranek, F. Masoudi, K. Westfall et al. // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 143. – P. 412–417.
5. Determinants of QRS prolongation in a generalized heart failure population: findings from the Conquest Study / H.J. Shenkman, J.E. McKinnon, A.K. Khandelwal et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102, N 18, Suppl. 2. – Abst. 2993.
6. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy / R. Schoeller, D. Andersen, P. Buttner et al. // Am. J. Cardiol. – 1993. – Vol. 71. – P. 720–726.
7. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? / D. Farwell, N.R. Patel, A. Hall et al. // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1246–1250.
8. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database) /

S. Baldasseroni, A. Gentile, M. Gorini et al. // Ital. Heart J. – 2003. – Vol. 4, N 9. – P. 607–613.

9. Analysis of ventricular activation using surface electrocardiography to predict left ventricular reverse volumetric remodeling during cardiac resynchronization therapy / M.O. Sweeney, R.J. van Bommel, M.J. Schalij et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 121, N 5. – P. 626–634.

10. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society / J. Gorcsan, T. Abraham, D.A. Agler et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21, N 3. – P. 191–213.

11. Радионуклидные методы в назначении и оценке эффективности ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю.Б. Лишманов, И.Ю. Ефимова, С.М. Минин и др. // Вестник Аритмологии. – 2011. – № 66. – С. 29–34.

12. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block / J.W. Fung, C.M. Yu, G. Yip et al. // Heart. – 2004. – Vol. 90, N 1. – P. 17–19.

13. Electrocardiographic imaging of cardiac resynchronization therapy in heart failure: Observation of variable electrophysiologic responses / P. Jia, C. Ramanathan, R.N. Ghanem et al. // Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3, N 3. – P. 296–310.

14. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Rivero-Ayerza, D.A. Theuns, Garcia- H.M. Garcia et al. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, N 22. – P. 2682–2688.

15. Cardiac resynchronization in chronic heart failure / W.T. Abraham, W.G. Fisher, A.L. Smith et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, N 24. – P. 1845–1853.

16. Postero-lateral scar tissue resulting in non-response to cardiac resynchronization therapy / G.B. Bleeker, M.J. Schalij, E.E. Van Der Wall, J.J. Bax // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 899–901.
17. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy / J.J. Bax, G.B. Bleeker, T.H. Marwick et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1834–1840.
18. Why, how and when do we need to optimize the setting of cardiac resynchronization therapy? / M. Bertini, V. Delgado, J.J. Bax, N.R. Van de Veire // *Europace.* – 2009. – Vol. 11. – P. 46–57.
19. Houthuizen, P. Atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy: physiological principles and overview of available methods / P. Houthuizen, F.A. Bracke, B.M. van Gelder // *Heart Fail. Rev.* – 2011. – Vol. 16, N 3. – P. 263–276.
20. Brabham, W.W. The role of AV and VV optimization for CRT / W.W. Brabham, M.R. Gold // *Journal of Arrhythmia.* – 2013. – Vol. 29. – P. 153–161.
21. "Dialing-in" cardiac resynchronization therapy: overcoming constraints of the coronary venous anatomy / J.P. Singh, E.K. Heist, J.N. Ruskin, J.W. Harthorne // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 51–58.
22. Radiographic left ventricular right ventricular interlead distance predicts the acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy / E.K. Heist, D. Fan, T. Mela et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 685–690.
23. Noninvasive Electrocardiographic Mapping to Improve Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy Beyond QRS Duration and Left Bundle Branch Block Morphology / S. Ploux, J. Lumens, Z. Whinnett et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 2435–2443.
24. Single-beat noninvasive imaging of ventricular endocardial and epicardial activation in patients undergoing CRT [Electronic resource] / T. Berger, B. Pfeifer, F.F. Hanser et al. // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, N 1. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3029283/>.

25. Edmands, R.E. An epidemiological assessment of bundle-branch block / R.E. Edmands // *Circulation*. – 1966. – Vol. 34. – P. 1081–1087.
26. Rabkin, S.W. Natural history of left bundle branch block / S.W. Rabkin, F.A. Mathewson, R.B. Tarc // *Br. Heart J.* – 1980. – Vol. 43. – P. 164–169.
27. Left bundle-branch block: Prevalence, incidence, follow-up and outcome / T. Hardarson, A. Arnason, G.J. Eliasson et al. // *Eur. Heart J.* – 1987. – Vol. 8. – P. 1075–1079.
28. Newly acquired left bundle-branch block: The Framingham study / J.F. Schneider, H.E. Thomas, B.E. Kreger et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1979. – Vol. 90, N 3. – P. 303–310.
29. Natural history of isolated bundle-branch block / G.J. Fahy, S.L. Pinski, D.P. Miller et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 1185–1190.
30. Rowlands, D.J. Left and right bundle-branch block left anterior and left posterior hemi block / D.J. Rowlands // *Eur. Heart J.* – 1984. – Vol. 5, Suppl. A. – P. 99–105.
31. Clark, A.L. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure / A.L. Clark, K. Goode, J.G. Cleland // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10, N 7. – P. 696–702.
32. Jaffe, L.M. Cardiac resynchronization therapy: history, present status, and future directions / L.M. Jaffe, D.P. Morin // *Ochsner. J.* – 2014. – Vol. 14, N 4. – P. 596–607.
33. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony / C.L. Grines, T.M. Bashore, H. Boudoulas et al. // *Circulation*. – 1989. – Vol. 79, N 4. – P. 845–853.
34. Zipes, D.P. Cardiac Electrophysiology from Cell to Bedside / D.P. Zipes, J. Jalife. – 5th ed. – Elsevier, 2009. – 1184 p.
35. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping / H. Kanzaki, R. Bazaz, D. Schwartzman et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, N 8. – P. 1619–1625.

36. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker et al. // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, N 27. – P. 2129–2200.
37. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure / J.G. Cleland, W.T. Abraham, C. Linde et al. // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 3547–3556.
38. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial / J. Steffel, M. Robertson, J.P. Singh et al. // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36. – P. 1983–1989.
39. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials / I. Sipahi, T.P. Carrigan, D.Y. Rowland et al. // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 171. – P. 1454–1462.
40. Association between QRS duration and outcome with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis / A.R. Bryant, S.B. Wilton, M.P. Lai, D.V. Exner // J. Electrocardiol. – 2013. – Vol. 46, N 2. – P. 147–155.
41. 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 et al. // Am. Heart J. – 2012. – Vol. 163. – P. 260–267.
42. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients / K.C. Bilchick, S. Kamath, J.P. DiMarco, G.J. Stukenborg // Circulation. – 2010. – Vol. 122, N 20. – P. 2022–2030.

43. 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. – P. 927–934.
44. 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 et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 976–981.
45. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца : руководство для врачей / М.С. Кушаковский. – 3-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2007. – 672 с.
46. Why QRS Duration Should Be Replaced by Better Measures of Electrical Activation to Improve Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy / E.B. Engels, M. Mafi-Rad, A.M. van Stipdonk et al. // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2016. – Vol. 9, N 4. – P. 257–265.
47. Prinzen, F.W. Is echocardiographic assessment of dyssynchrony useful to select candidates for cardiac resynchronization therapy? Echocardiography is not useful before cardiac resynchronization therapy if QRS duration is available / F.W. Prinzen, A. Auricchio // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2008. – Vol. 1, N 1. – P. 70–77.
48. Baseline delayed left ventricular activation predicts long-term clinical outcome in cardiac resynchronization therapy recipients / C. Eitel, S.B. Wilton, N. Switzer et al. // Europace. – 2012. – Vol. 14, N 3. – P. 358–364.
49. ECG quantification of myocardial scar in cardiomyopathy patients with or without conduction defects: correlation with cardiac magnetic resonance and arrhythmogenesis / D.G. Strauss, R.H. Selvester, J.A. Lima et al. // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2008. – Vol. 1, N 5. – P. 327–336.

50. Strauss, D.G. The QRS complex – a biomarker that "images" the heart: QRS scores to quantify myocardial scar in the presence of normal and abnormal ventricular conduction / D.G. Strauss, R.H. Selvester // *J. Electrocardiol.* – 2009. – Vol. 42, N 1. – P. 85–96.
51. A novel electrocardiographic predictor of clinical response to cardiac resynchronization therapy / R. Mollo, A. Cosenza, I. Coviello et al. // *Europace*. – 2013. – Vol. 15, N 11. – P. 1615–1621.
52. Vectorcardiographic QRS area as a novel predictor of response to cardiac resynchronization therapy / C.J. van Deursen, K. Vernooy, E. Dudink et al. // *J. Electrocardiol.* – 2015. – Vol. 48, N 1. – P. 45–52.
53. T-wave area as biomarker of clinical response to cardiac resynchronization therapy / E.M. Végh, E.B. Engels, C.J. van Deursen et al. // *Europace*. – 2016. – Vol. 18, N 7. – P. 1077–1085.
54. Left ventricular lead electrical delay predicts response to cardiac resynchronization therapy / J.P. Singh, D. Fan, E.K. Heist et al. // *Heart Rhythm*. – 2006. – Vol. 3, N 11. – P. 1285–1292.
55. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy / M.R. Gold, U. Birgersdotter-Green, J.P. Singh et al. // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 20. – P. 2516–2524.
56. QRS morphology, left ventricular lead location, and clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy / J. Kandala, G.A. Upadhyay, R.K. Altman et al. // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N 29. – P. 2252–2262.
57. Vectorcardiographic QRS area identifies delayed left ventricular lateral wall activation determined by electroanatomic mapping in candidates for cardiac resynchronization therapy / M. Mafi Rad, G.W. Wijntjens, E.B. Engels et al. // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13, N 1. – P. 217–225.
58. Magnitude of QRS duration reduction after biventricular pacing identifies responders to cardiac resynchronization therapy / G. Coppola, G. Ciaramitato, G. Stabile et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 221. – P. 450–455.

59. Barold, S.S. Usefulness of the 12-lead electrocardiogram in the follow-up of patients with cardiac resynchronization devices. Part I / S.S. Barold, B. Herweg // *Cardiol. J.* – 2011. – Vol. 18, N 5. – P. 476–486.
60. A new electrocardiogram algorithm for diagnosing loss of ventricular capture during cardiac resynchronization therapy / V. Ganière, G. Domenichini, V. Niculescu et al. // *Europace*. – 2013. – Vol. 15, N 3. – P. 376–381.
61. Пат. 2551636 Российская Федерация, МПК A61B 5/0402. Способ оптимизации предсердно-желудочковой задержки у пациентов с сердечной ресинхронизирующей терапией / Д.С. Лебедев, В.К. Лебедева, Т.А. Любимцева. – № 2014101758/14 ; заявл. 21.01.2014 ; опубл. 27.05.2015, Бюл. № 15. – 9 с.
62. Optimization of the interventricular delay in cardiac resynchronization therapy using the QRS width / D. Tamborero, L. Mont, M. Sitges et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, N 10. – P. 1407–1412.
63. Meta-Analysis of the Usefulness of Change in QRS Width to Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy / P. Korantzopoulos, Z. Zhang, G. Li et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 118, N 9. – P. 1368–1373.
64. Electrocardiographic versus echocardiographic optimization of the interventricular pacing delay in patients undergoing cardiac resynchronization therapy / D. Tamborero, B. Vidal, J.M. Tolosana et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 22, N 10. – P. 1129–1134.
65. The paced electrocardiogram cannot be used to identify left and right ventricular pacing sites in cardiac resynchronization therapy: validation by cardiac computed tomography / A. Sommer, M.B. Kronborg, C.T. Witt et al. // *Europace*. – 2015. – Vol. 17, N 3. – P. 432–438.
66. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony / M.V. Pitzalis, M. Iacoviello, R. Romito et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40, N 9. – P. 1615–1622.
67. Cardiac Resynchronization Therapy / eds. C.M. Yu, L. David, H.A. Auricchio. – 2nd ed. – Wiley-Blackwell, 2008. – 464 p.

68. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study / S. Cazeau, P. Bordachar, G. Jauvert et al. // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 26, N 1, Pt. 2. – P. 137–143.
69. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial / M. Richardson, N. Freemantle, M.J. Calvert et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 15. – P. 1827–1834.
70. Эхокардиографические критерии эффективности бивентрикулярной электрокардиостимуляции у больных хронической сердечной недостаточностью / В.С. Никифоров, Д.С. Лебедев, А.С. Свистов, В.А. Маринин. // *Вестник аритмологии.* – 2007. – № 48. – С. 35–38.
71. Cardiac resynchronization therapy: Part 1 – issues before device implantation / J.J. Bax, T. Abraham, S.S. Barold et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, N 12. – P. 2153–2167.
72. Optimization of cardiac resynchronization guided by Doppler echocardiography: haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configurations and atrioventricular delays / M. Stockburger, S. Fateh-Moghadam, A. Nitardy et al. // *Europace.* – 2006. – Vol. 8, N 10. – P. 881–886.
73. Usefulness of atrioventricular delay optimization using Doppler assessment of mitral inflow in patients undergoing cardiac resynchronization therapy / N. Kedia, K. Ng, C. Apperson-Hansen et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98, N 6. – P. 780–785.
74. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing: comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements / P. Ritter, L. Padeletti, L. Gillio-Meina et al. // *Europace.* – 1999. – Vol. 1, N 2. – P. 126–130.
75. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure / A.R. León, W.T. Abraham, S. Brozena et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, N 12. – P. 2298–2304.
76. Алехин, М.Н. Возможности практического использования тканевого допплера. Лекция 1. Тканевой допплер, принципы метода и его

особенности. Основные режимы, методика регистрации и анализа / М.Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 115–125.

77. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy / C.M. Yu, W.H. Fung, H. Lin et al. // Am. J. Cardiol. – 2003. – 91, N 6. – P. 684–688.

78. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy / C.M. Yu, J.W. Fung, Q. Zhang et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 66–73.

79. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial / E.S. Chung, A.R. Leon, L. Tavazzi et al. // Circulation. – 2008. – Vol. 117, N 20. – P. 2608–2616

80. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging / C.M. Yu, Q. Zhang, J.W. Fung et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45, N 5. – P. 677–684.

81. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial / F.Z. Khan, M.S. Virdee, C.R. Palmer et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59, N 17. – P. 1509–1518.

82. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial / S. Saba, J. Marek, D. Schwartzman et al. // Circ. Heart Fail. – 2013. – Vol. 6, N 3. – P. 427–434.

83. Plonsey, R. Bioelectric Phenomena / R. Plonsey. – 1st Ed. – McGraw-Hill Inc., 1969. – 384 p.

84. Barr, R.C. Inverse solutions directly in terms of potentials / R.C. Barr, M.S. Spach // The Theoretical Basis of Electrocardiography / eds. C.V. Nelson, D.B. Geselowitz. – Oxford: Clarendon Press, 1976. – P. 294–304.
85. Franzone, P.C. An approach to inverse calculation of epicardial potentials from body surface maps / P.C. Franzone, B. Taccardi, C. Viganotti // Adv. Cardiol. – 1978. – Vol. 21. – P. 50–54.
86. Шакин, В.В. Вычислительная электрокардиография / В.В. Шакин. – Москва: Наука, 1981. – 167 с.
87. Rudy, Y. The inverse problem in electrocardiography: solutions in terms of epicardial potentials / Y. Rudy, B.J. Messinger-Rapport // Crit. Rev. Biomed. Eng. – 1988. – Vol. 16, N 3. – P. 215–268.
88. Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia / C. Ramanathan, R.N. Ghanem, P. Jia et al. // Nat. Med. – 2004. – Vol. 10, N 4. – P. 422–428.
89. Non-invasive Electrocardiographic Imaging (ECGI): Comparison to intraoperative mapping in patients / R.N. Ghanem, P. Jia, C. Ramanathan et al. // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2, N 4. – P. 339–354.
90. Effects of cardiac resynchronization therapy on ventricular repolarization in patients with congestive heart failure / T. Berger, F. Hanser, F. Hintringer et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16, N 6. – P. 611–617.
91. Single-Beat Noninvasive Imaging of Cardiac Electrophysiology of Ventricular Pre-Excitation / T. Berger, G. Fisher, B. Pfeifer et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 2045–2052.
92. Non-invasive imaging of cardiac electrophysiology in a cardiac resynchronization therapy defibrillator patient with a quadripolar left ventricular lead / M. Seger, F. Hanser, W. Dichtl et al. // Europace. – 2014. – Vol. 16, N 5. – P. 743–749.
93. Non-invasive imaging of cardiac activation and recovery / P.M. van Dam, T.F. Oostendorp, A.C. Linnenbank, A. van Oosterom // Ann. Biomed. Eng. – 2009. – Vol. 37, N 9. – P. 1739–1756.

94. Noninvasive localization of the site of origin of paced cardiac activation in human by means of a 3-D heart model / G. Li, X. Zhang, J. Lian, B. He // IEEE Trans. Biomed. Eng. – 2003. – Vol. 50, N 9. – P. 1117–1120.
95. Noninvasive three-dimensional electrocardiographic imaging of ventricular activation sequence / X. Zhang, I. Ramachandra, Z. Liu et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 289, N 6. – P. H2724–H2732.
96. Noninvasive three-dimensional cardiac activation imaging from body surface potential maps: a computational and experimental study on a rabbit model / C. Han, Z. Liu, X. Zhang et al. // IEEE Trans. Med. Imaging. – 2008. – Vol. 27, N 11. – P. 1622–1630.
97. Estimation of global ventricular activation sequences by noninvasive three-dimensional electrical imaging: validation studies in a Swine model during pacing / C. Liu, N.D. Skadsberg, S.E. Ahlberg et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2008. – Vol. 19, N 5. – P. 535–540.
98. Верификация новой методики неинвазивного электрофизиологического исследования сердца, основанной на решении обратной задачи электрокардиографии / А.Ш. Ревишвили, В.В. Калинин, О.С. Ляджина, Е.А. Фетисова // Вестник Аритмологии. – 2008. – № 51. – С. 7–13.
99. Hardware-software system for noninvasive electrocardiographic heart examination based on inverse problem of electrocardiography / L.A. Bokeriya, A.S. Revishvili, A.V. Kalinin et al. // Biomedical. Engineering. – 2008. – Vol. 42, N 6. – P. 273–279.
100. Неинвазивное эндокардиальное картирование желудочков сердца на основе решения обратной задачи электрокардиографии / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили, В.В. Калинин и др. // Вестник Аритмологии. – 2009. – № 57. – С. 24–28.
101. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system / A.S. Revishvili, E. Wissner, D.S. Lebedev et al. // Europace. – 2015. – Vol. 17. – P. 1282–1288.

102. Совершенствование методики поверхностного неинвазивного эпи-эндокардиального картирования при нарушениях внутрижелудочковой проводимости / С.В. Зубарев, М.П. Чмелевский, М.А. Буданова и др. // Вестник Аритмологии. – 2015. – № 80. – С. 42–47.
103. Первый опыт использования магнитно-резонансной томографии для неинвазивного электрофизиологического картирования предсердных и желудочковых аритмий / М.П. Чмелевский, Д.С. Лебедев, А.В. Пахомов и др. // Анналы аритмологии. – 2013. – № 2, Прил. – С. 55.
104. Топическая диагностика некоронарогенной желудочковой экстрасистолии на основе неинвазивного активационного картирования / О.С. Ляджина, В.В. Калинин, Е.А. Фетисова и др. // Вестник Аритмологии. – 2009. – № 57. – С. 47–51.
105. Неинвазивное электрокардиографическое картирование желудочковых нарушений ритма сердца / М.С. Хлынин, Р.Е. Баталов, С.В. Попов, С.Н. Криволапов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 2. – С. 28–31.
106. The use of noninvasive ECG imaging for examination of a patient with Brugada syndrome / M. Chaykovskaya, B. Rudic, A. Tsyganov et al. // Heart Rhythm. – 2015. – Vol. 1, N 4. – P. 260–263.
107. Неинвазивное фазовое картирование: валидационное исследование у пациентов с трепетанием предсердий / А.Ш. Ревишвили, О.В. Сопов, Е.А. Фетисова и др. // Вестник Аритмологии. – 2016. – № 83. – С. 12–17.
108. Применение системы неинвазивного поверхностного электрокардиографического картирования при лечении пациента с эктопической предсердной тахикардией / О.В. Сопов, В.В. Калинин, Е.З. Лабарткава и др. // Вестник Аритмологии. – 2016. – № 83. – С. 69–72.
109. Применение неинвазивного поверхностного ЭКГ-картирования при сердечной ресинхронизирующей терапии / С.М. Магомедова, О.В. Сопов, Н.Н. Ломидзе, Е.С. Котанова // Вестник Аритмологии. – 2016. – № 83. – С. 64–66.

110. 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 // *J. Electrocardiol.* – 2007. – Vol. 40. – P. S174–S178.
111. Varma, N. Left ventricular electrical activation during right ventricular pacing in heart failure patients with LBBB: visualization by electrocardiographic imaging and implications for cardiac resynchronization therapy / N. Varma // *J. Electrocardiol.* – 2015. – Vol. 48, N 1. – P. 53–56.
112. Noninvasive electrocardiographic imaging (ECGI) of normal activation and repolarization of the human heart (abstr) / C. Ramanathan, P. Jia, R. Ghanem et al. // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 26, Pt. II. – P. 995.
113. Mechanisms underlying conduction slowing and arrhythmogenesis in nonischemic dilated cardiomyopathy / F.G. Akar, D.D. Spragg, R.S. Tunin et al. // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95, N 7. – P. 717–725.
114. Varma, N. Cardiac resynchronization therapy and the electrical substrate in heart failure: what does the QRS conceal? / N. Varma // *Heart Rhythm.* – 2009. – Vol. 6, N 7. – P. 1059–1062.
115. Electrophysiologic substrate and intraventricular left ventricular dyssynchrony in nonischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy / S. Ghosh, J.N. Silva, R.M. Canham et al. // *Heart Rhythm.* – 2011. – Vol. 8, N 5. – P. 692–699.
116. Biventricular pacing in patients with Tetralogy of Fallot: non-invasive epicardial mapping and clinical impact / J.B. Thambo, M. De Guillebon, O. Xhaet et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 163, N 2. – P. 170–174.
117. Detailed analysis of ventricular activation sequences during right ventricular apical pacing and left bundle branch block and the potential implications for cardiac resynchronization therapy / R. Eschalier, S. Ploux, J. Lumens et al. // *Heart Rhythm.* – 2015. – Vol. 12, N 1. – P. 137–143.
118. RV electrical activation in heart failure during right, left, and biventricular pacing / N. Varma, P. Jia, C. Ramanathan, Y. Rudy // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3, N 6. – P. 567–575.

119. Varma, N. Variegated left ventricular electrical activation in response to a novel quadripolar electrode: visualization by non-invasive electrocardiographic imaging / N. Varma // J. Electrocardiol. – 2014. – Vol. 47, N 1. – P. 66–74.
120. Varma, N. Placebo CRT / N. Varma, P. Jia, Y. Rudy // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2008. – Vol. 19, N 8. – P. 878.
121. Varma, N. Spontaneous migration of left ventricular electrical activation wavefronts during biventricular pacing / N. Varma, P. Jia // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2011. – Vol. 22. – P. 718–719.
122. Comparison of conventional resynchronization therapy to multipoint pacing using two separate left ventricular leads by non-invasive imaging of cardiac electrophysiology / F. Barbieri, B. Pfeifer, T. Berger, W. Dichtl // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, N 46. – P. 3237.
123. Foley, P. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? / P. Foley, F. Leyva, M.P. Frenneaux // Europace. – 2009. – Vol. 11. – P. 58–65.
124. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy / G.B. Bleeker, J.J. Bax, J.W. Fung et al. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 260–263.
125. МРТ в диагностике ишемической болезни сердца: учебное пособие / Г.Е. Труфанов, И.С. Железняк, С.Д. Рудь, И.А. Меньков. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2012. – 63 с.
126. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement / P. Kellman, A.E. Arai, E.R. McVeigh, A.H. Aletras // Magn. Reson. Med. – 2002. – Vol. 47, N 2. – P. 372–383.
127. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study / A. Wagner, H. Mahrholdt, T.A. Holly et al. // Lancet. – 2003. – Vol. 361, N 9355. – P. 374–379.
128. AHA Scientific Statement: 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 / M.D. Cerqueira, N.J. Weissman, V. Dilsizian et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 539–542.

129. Неинвазивное картирование направления активации миокарда на основе численной реконструкции биполярных электрограмм / А.И. Ревишвили, В.В. Калинин, А.В. Калинин и др. // Вестник Аритмологии. – 2013. – № 74. – С. 20–28.

130. Magnetic resonance imaging of cardiovascular fibrosis and inflammation: from clinical practice to animal studies and back [Electronic resource] / A. Doltra, P. Stawowy, T. Dietrich et al. // Biomed. Res. Int. – 2013. – Vol. 2013. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3766566/>.

131. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy / R.G. Assomull, S.K. Prasad, J. Lyne et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48, N 10. – P. 1977–1985.

132. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology / H. Mahrholdt, C. Goedecke, A. Wagner et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109, N 10. – P. 1250–1258.

133. Replacement and reactive myocardial fibrosis in idiopathic dilated cardiomyopathy: comparison of magnetic resonance imaging with right ventricular biopsy / S. Schalla, S.C. Bekkers, R. Dennert et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12, N 3

134. . – P. 227–231.

135. Relationship between mechanical and electrical remodeling in patients with cardiac resynchronization implanted defibrillators / N. Lellouche, C. De Diego, N.G. Boyle et al. // Europace. – 2011. – Vol. 13, N 8. – P. 1180–1187.

136. Ответ на сердечную ресинхронизирующую терапию в зависимости от зоны диссинхронии миокарда и позиции желудочковых электродов / Т.А. Любимцева, В.К. Лебедева, М.А. Трукшина и др. // Вестник Аритмологии. – 2014. – № 78. – С. 12–18.

137. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT)

trial / J.P. Singh, H.U. Klein, D.T. Huang et al. // Circulation. – 2011. – Vol. 123, N 11. – P. 1159–1166.