

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

На правах рукописи

МАЛИШЕВСКИЙ ЛЕВ МИХАЙЛОВИЧ

**УРОВНИ БЛОКАДЫ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА У
КАНДИДАТОВ НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ
ТЕРАПИЮ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Лебедев Дмитрий Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН

Санкт-Петербург – 2025

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1 История открытия блокады левой ножки пучка Гиса и ранние электрокардиографические критерии.....	15
1.2 Патогенез снижения сократительной функции сердца при блокаде левой ножки пучка Гиса.....	19
1.3 Блокада левой ножки пучка Гиса в эпоху сердечной ресинхронизирующей терапии.....	23
1.3.1 Ширина комплекса QRS.....	24
1.3.2 Морфология комплекса QRS.....	27
1.4 Современные электрокардиографические критерии.....	28
1.5 Последовательность активации желудочков сердца при блокаде левой ножки пучка Гиса.....	34
1.6 Локализация блока проведения.....	41
1.7 Неинвазивная диагностика локализации блока проведения.....	45
1.7.1 Электрокардиография в 12-ти стандартных отведениях.....	45
1.7.2 Неинвазивное активационное картирование.....	47
1.8 Модели блокады левой ножки пучка Гиса различной локализации.....	50
Глава 2. Материал и методы.....	54
2.1. Дизайн исследования.....	54
2.1.1 Группа гипертрофической кардиомиопатии.....	55
2.1.2 Группа сердечной ресинхронизирующей терапии.....	57
2.2 Электрокардиографические критерии.....	60
2.3 Неинвазивное активационное картирование.....	60

2.4 Компьютерное моделирование.....	63
2.5 Статистический анализ данных.....	67
Глава 3. Результаты исследования.....	68
3.1 Клиническая характеристика пациентов двух групп.....	68
3.2 Анализ группы гипертрофической кардиомиопатии.....	69
3.2.1 Анализ электрокардиографических признаков.....	69
3.2.2 Анализ результатов неинвазивного активационного картирования.....	70
3.3 Анализ группы сердечной ресинхронизирующей терапии.....	71
3.3.1 Сравнение клинической характеристики респондеров и нереспондеров.....	71
3.3.2 Анализ электрокардиографических признаков.....	75
3.3.3 Анализ результатов неинвазивного активационного картирования.....	75
3.3.4 Мультивариантный анализ и ROC-анализ.....	79
3.4 Сравнение истинной и проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса. Новая классификация блокады левой ножки пучка Гиса.....	81
3.4.1 Результаты неинвазивного активационного картирования при истинной и проксимальной блокаде левой ножки пучка Гиса.....	81
3.4.2 Анализ ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию среди истинной проксимальной, истинной дистальной и ложной блокаде левой ножки пучка Гиса.....	84
3.4.3 Анализ электрокардиографических признаков при истинной проксимальной, истинной дистальной и ложной блокаде левой ножки пучка Гиса.....	85
3.5 Результаты компьютерного моделирования.....	87

3.5.1 Модельные карты активации.....	87
3.5.2 Модельная электрокардиограмма.....	88
3.5.3 Эффективность пяти стратегий сердечной ресинхронизирующей терапии при проксимальной и дистальной блокаде левой ножки пучка Гиса.....	89
Глава 4. Обсуждение полученных результатов.....	91
4.1 Паттерн активации при истинной блокаде левой ножки пучка Гиса.....	91
4.2 Паттерн активации при проксимальной блокаде левой ножки пучка Гиса.....	94
4.3 Новая классификация блокады левой ножки пучка Гиса.....	96
4.4 Электрокардиографические критерии различных типов блокады левой ножки пучка Гиса.....	99
4.5 Компьютерное моделирование актуальных вариантов сердечной ресинхронизирующей терапии при блокаде левой ножки пучка Гиса различной локализации.....	102
4.6 Неинвазивные критерии различных вариантов блокады левой ножки пучка Гиса.....	103
4.6.1 Истинная проксимальная блокада левой ножки пучка Гиса...	104
4.6.2 Истинная дистальная блокада левой ножки пучка Гиса.....	104
4.6.3 Ложная блокада левой ножки пучка Гиса.....	105
Выводы.....	106
Практические рекомендации.....	108
Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.....	109
Список сокращений.....	110
Список литературы.....	111

Введение

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Диагностика полной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) с помощью электрокардиографии (ЭКГ) в 12-ти стандартных отведениях длительное время считалась решенной задачей кардиологии и интервенционной аритмологии. Однако еще в XX веке было показано, что у трети пациентов с ЭКГ картиной БЛНПГ расширение комплекса QRS не сопровождается изменением последовательности активации желудочков сердца [1, 2].

Внимание исследователей к этой проблеме возросло после появления и развития сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Эта терапия является эффективным методом лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и нарушениями желудочковой проводимости. По результатам крупных многоцентровых исследований, БЛНПГ была признана одним из ключевых критериев отбора на СРТ [3-7]. Пациенты с БЛНПГ продемонстрировали значимо лучший прогноз на фоне СРТ в сравнении с пациентами с другими нарушениями меж- и внутрижелудочкового проведения. Однако в рекомендациях Американской ассоциации сердца (АНА) и Европейского общества кардиологов (ESC) были предложены неодинаковые ЭКГ критерии БЛНПГ [6, 8-10]. Strauss и соавт. дополнительно предложили критерий БЛНПГ для отбора пациентов на СРТ, который также включает уникальную комбинацию ЭКГ-признаков [11]. В клинических исследованиях было показано, что предложенные ЭКГ критерии БЛНПГ имеют низкую согласованность между собой и неодинаково связаны с ответом на СРТ [12-16]. В связи с этим актуально дальнейшее изучение ЭКГ картины при БЛНПГ и доработка актуальных критериев для улучшения отбора пациентов на СРТ.

На сегодняшний день не существует единой классификации БЛНПГ. В литературе встречаются термины “истинная” и “ложная” [17, 18]. Считается, что при ложной БЛНПГ отсутствует блок в проводящей системе сердца и расширение QRS связано с замедлением проведения по миокарду ЛЖ в связи с гипертрофией ЛЖ или IVCD [19]. Некоторые авторы считают, что при ложной БЛНПГ наблюдается комбинация гипертрофии ЛЖ и блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ) [11]. В исследованиях с использованием эндокардиального картирования было показано, что при истинной БЛНПГ наблюдаются следующие изменения: активация желудочков сердца начинается в эндокарде правого желудочка (ПЖ), регистрируется замедленное транссептальное проведение, единственная точка прорыва в эндокард ЛЖ локализуется в пределах МЖП, а также формируется U-образный паттерн активации ЛЖ [20-23]. При ложной БЛНПГ наблюдается нормальная последовательность активации желудочков сердца. Это свидетельствует об отсутствии субстрата для ресинхронизации и, следовательно, является одной из причин неэффективности СРТ. Таким образом, предполагается, что пациенты с истинной БЛНПГ с большей вероятностью отвечают на СРТ, в сравнении с пациентами с ложной БЛНПГ [17, 18].

В настоящее время, помимо “истинной” и “ложной” БЛНПГ, выделяют также “проксимальную” и “дистальную” формы. Некоторые исследователи считают проксимальную БЛНПГ истинной, однако консенсус относительно связи между типом БЛНПГ (истинная или ложная) и уровнем блока проведения отсутствует [24]. Для уточнения классификации БЛНПГ необходимо дальнейшее изучение последовательности активации желудочков при различной локализации блока.

В последние годы наблюдается новый виток интереса к классификации БЛНПГ в связи с появлением стимуляции проводящей

системы сердца (СПСС) для СРТ в клинических рекомендациях с уровнем доказательности IIa [9, 10]. Однако по данным рандомизированных клинических исследований у 28-48% пациентов с БЛНПГ при стимуляции пучка Гиса (СПГ) не удается скорректировать ширину комплекса QRS, несмотря на успешную имплантацию электрода в целевую область проводящей системы сердца [25, 26]. При инвазивном эндокардиальном картировании МЖП было показано, что эффективность СПГ зависит от локализации блока проведения при БЛНПГ [27]. Чем дистальнее был локализован блок проведения, тем у меньшего числа пациентов удалось скорректировать ширину QRS на фоне СПГ.

Несмотря на высокую эффективность инвазивного картирования для определения уровня блока проведения, его использование перед или во время имплантации СРТ сопряжено с высокими периоперационными рисками. В связи с этим актуальна разработка неинвазивных критериев проксимальной БЛНПГ для улучшения отбора пациентов на СПСС. Учитывая вариабельность поражения проводящей системы у пациентов с БЛНПГ при ХСН, актуально изучение пациентов с известной локализацией блока проведения. С этой целью может быть исследована проксимальная БЛНПГ, формирующаяся после септальной миоэктомии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и узким комплексом QRS до операции. Важно отметить, что при хирургическом лечении ГКМП для устранения обструкции выходного тракта ЛЖ иссекается преимущественно базальные отделы МЖП, в которых определяются проксимальные волокна ствола ЛНПГ. Благодаря трансаортальному доступу обеспечивается изолированное повреждение МЖП без дополнительных ятрогенных линий блока проведения. В связи с этим послеоперационное расширение комплекса QRS ассоциировано только с пресечением ЛНПГ на проксимальном уровне.

Еще одним перспективным направлением в изучении паттерна активации желудочков сердца при различной локализации БЛНПГ являются мультимасштабные биофизически-обусловленные вычислительные модели функции сердца [28, 29]. Такие модели учитывают специфику геометрии сердца, архитектуру миокардиальных волокон и механические свойства ткани [30, 31]. Недавние исследования показали, что пациент-специфичные модели, основанные на 12-канальном ЭКГ и анатомических изображениях, способны воспроизводить электрическую активацию желудочков как на фоне нативного ритма [31-34], так и на фоне СРТ [35, 36]. Данный метод открывает широкие возможности для моделирования активации желудочков сердца при различных уровнях поражения ЛНПГ. Особенно важно, что помимо традиционной бивентрикулярной стимуляции, этот подход позволяет исследовать эффективность современных методов СРТ в зависимости от локализации блока проведения, включая СПГ, стимуляцию ЛНПГ, Гис-оптимизированную СРТ и ЛНПГ-оптимизированную СРТ.

Таким образом, актуальным является разработка неинвазивных диагностических критериев для определения локализации блока проведения при БЛНПГ. Пациенты с расширением комплекса QRS вследствие септальной миоэктомии по поводу ГКМП являются перспективной моделью для изучения проксимального поражения ЛНПГ. Для уточнения классификации БЛНПГ актуально сравнение паттерна активации желудочков сердца после септальной миоэктомии и среди респондеров на СРТ. Использование пациент-специфичных компьютерных моделей расширит выводы исследования благодаря моделированию современных вариантов СРТ при различной локализации блока проведения.

Цель исследования

Разработка неинвазивных диагностических критериев для определения уровня блока проведения при блокаде левой ножки пучка Гиса.

Задачи исследования

1. Изучить паттерн активации желудочков сердца и морфологию комплекса QRS при проксимальной блокаде левой ножки пучка Гиса после септальной миоэктомии по поводу гипертрофической кардиомиопатии.
2. Изучить паттерн активации желудочков сердца по данным неинвазивного активационного картирования среди респондеров и нереспондеров на сердечную ресинхронизирующую терапию.
3. Сравнить паттерн активации желудочков сердца по данным неинвазивного активационного картирования при блокаде левой ножки пучка Гиса после септальной миоэктомии и среди респондеров на сердечную ресинхронизирующую терапию и уточнить классификацию блокады левой ножки пучка Гиса.
4. Создать пациент-специфичные математические модели сердца с проксимальной и дистальной блокадой левой ножки пучка Гиса и сравнить эффективность пяти вариантов сердечной ресинхронизирующей терапии, в том числе стимуляции проводящей системы сердца, при различной локализации блока проведения.

Научная новизна

При анализе результатов неинвазивного активационного картирования пациентов с расширением QRS после септальной миоэктомии и респондеров на сердечную ресинхронизирующую терапию впервые продемонстрированы различия паттерна активации при проксимальной и истинной блокаде левой ножки пучка Гиса. Было показано, что паттерн активации при проксимальном уровне блока

является частной разновидностью паттерна активации при истинной блокаде левой ножки пучка Гиса, в связи с чем была предложена пересмотренная классификация этого нарушения проводимости: истинная проксимальная, истинная дистальная и ложная блокада левой ножки пучка Гиса.

Были разработаны новые электрокардиографические и неинвазивные активационные критерии блокады левой ножки пучка Гиса различной локализации. Истинная проксимальная: $QRS \geq 120$ мс; интервал внутреннего отклонения зубца R ≥ 60 мс в I; отсутствие зубца q в отведениях V5-V6; зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1-V2, V5-V6, I, или aVL и наиболее ранняя активация в 8 или 14 сегментах при транссептальной активации ≥ 20 мс. Истинная дистальная: $QRS \geq 120$ мс; зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1-V2, V5-V6, I, или aVL; интервал внутреннего отклонения зубца R < 60 мс в I; наличие зубца q в отведениях V5-V6 и наиболее ранняя активация во 2 или 3 сегментах вне зависимости от времени транссептальной активации; наиболее ранняя активация в 8 или 14 сегментах при транссептальной активации < 20 мс. Ложная: $QRS \geq 120$ мс; отсутствие зазубрины/сглаженности в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1-V2, V5-V6, I, или aVL и наиболее ранняя активация в пределах передней, задней стенок или 9 сегмента.

При компьютерном моделировании была проанализирована эффективность пяти вариантов сердечной ресинхронизирующей терапии при проксимальной и дистальной блокаде левой ножки пучка Гиса.

Теоретическая и практическая значимость

1. В результате подробного анализа карт активации пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса после септальной миозектомии были определены неинвазивные диагностические критерии проксимального

уровня повреждения, что позволит улучшить отбор пациентов на стимуляцию проводящей системы сердца.

2. Уточненная классификация блокады левой ножки пучка Гиса обеспечивает лучшее теоретическое понимание гетерогенного паттерна активации желудочков сердца при этом нарушении проведения, а также обеспечивает персонализированный подход при выборе варианта сердечной ресинхронизирующей терапии, в том числе стимуляции проводящей системы сердца.

3. При компьютерном моделировании было показано, что эффективность пяти вариантов сердечной ресинхронизирующей терапии зависит от локализации блока проведения. Все варианты сердечной ресинхронизирующей терапии демонстрируют эффективность при истинной проксимальной блокаде левой ножки пучка Гиса. Только стимуляция левой ножки пучка Гиса, бивентрикулярная стимуляция, а также их комбинация эффективны при истинной дистальной блокаде левой ножки пучка Гиса. Ни один из вариантов сердечной ресинхронизирующей терапии не продемонстрировал эффективности при ложной блокаде левой ножки пучка Гиса.

Методология и методы исследования

В исследовании были проанализированы две группы пациентов. В первую группу были включены пациенты с гипертрофической кардиомиопатией и узким QRS, которым была выполнена септальная миоэктомия с расширением комплекса QRS ≥ 120 мс и развитием проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса в раннем послеоперационном периоде. Во вторую группу были включены пациенты с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, которым была выполнена имплантация

бивентрикулярного электрокардиостимулятора для сердечной ресинхронизирующей терапии.

В рамках ретроспективного этапа были использованы и проанализированы стандартные методы обследования пациентов, которые соответствовали рекомендациям и стандартам оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи. В рамках проспективного этапа было выполнено неинвазивное активационное картирование десяти пациентам группы гипертрофической кардиомиопатии и всем пациентам группы сердечной ресинхронизирующей терапии.

В ходе статистического анализа были применены общепринятые подходы к статистической обработке медицинских данных, полностью отвечающие целям и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Паттерн активации при проксимальной блокаде левой ножки пучка Гиса после септальной миоэктомии по поводу гипертрофической кардиомиопатии включает: наиболее раннюю активацию в 8 или 14 сегментах эндокарда левого желудочка и транссептальную активацию ≥ 20 мс. Электрокардиографический критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса включает: $QRS \geq 120$ мс; интервал внутреннего отклонения зубца R ≥ 60 мс в I стандартном отведении; зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL; отсутствие зубца q в отведениях V5–V6.
2. Наиболее ранняя активация эндокарда левого желудочка в срединном нижнесептальном сегменте (№9) значимо чаще встречается среди нереспондеров по эхокардиографическому и клиническому критериям ответа, а прорыв электрического импульса в оставшихся сегментах эндокарда межжелудочковой перегородки (2, 3, 8 или 14)

является независимым предиктором ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию.

3. Паттерн активации желудочков сердца при истинной и проксимальной блокаде левой ножки пучка Гиса различаются, в связи с чем необходимо пересмотреть классификацию этого нарушения проводимости сердца с разделением на три подгруппы: истинная проксимальная, истинная дистальная и ложная.

4. По данным компьютерного моделирования эффективность различных вариантов сердечной ресинхронизирующей терапии зависит от уровня блока проведения.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные результаты исследования были представлены в форме докладов на всероссийских и международных научных конференциях: ACC 19: The American College of Cardiology 68th Annual Scientific Sessions, 2019 (Филадельфия, США, 2019); Российское общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (диплом I степени конкурса молодых ученых, г. Москва, 2019); IX Всероссийский съезд аритмологов (г. Санкт-Петербург, 2021); X, XI Санкт-Петербургская школа аритмологии (г. Санкт-Петербург, 2022, 2023); Алмазовский молодежный медицинский форум (диплом I степени в секции Кардиология, некоронарогенные заболевания, г. Санкт-Петербург, 2022); Кардиостим 2023 (победитель конкурса за лучший доклад по теме «диагностика и лечение брадиаритмий», г. Санкт-Петербург, 2023); VII международный конгресс, посвященный А.Ф. Самойлову, Фундаментальная и клиническая электрофизиология (I место в конкурсе работ молодых ученых в номинации “клинические исследования”, г. Казань, 2024); V Санкт-Петербургский аритмологический форум (г. Санкт-Петербург, 2024);

Computing in Cardiology (Карлсруэ, Германия, 2024); Cardiac Physiome (Фрайбург, Германия, 2024).

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 22 научные работы, в том числе 13 полнотекстовых статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Личный вклад автора

Автор диссертационной работы принимал непосредственное участие в разработке концепции исследования, сборе данных, научной и статистической обработке результатов исследования. Автор выполнил неинвазивное активационное картирование всем пациентам экспериментальной группы, а также участвовал в процедурах имплантации устройств для бивентрикулярной электрокардиостимуляции и стимуляции проводящей системы сердца (ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова) в группе СРТ. Автор лично проводил анализ и интерпретацию результатов, а также формулировал выводы и рекомендации.

Объем и структура работы

Текст диссертационной работы изложен на 129 страницах и состоит из четырех глав, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы. Текст иллюстрирован 10 таблицами и 25 рисунками. Список литературы содержит 136 источников.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 История открытия блокады левой ножки пучка Гиса и ранние электрокардиографические критерии

В 1909 году Eppinger и Rothberger обнаружили, что при деструкции небольшого участка миокарда собаки в области межжелудочковой перегородки нарушается сократительная функция свободной стенки левого желудочка (ЛЖ) [37]. При этом происходили характерные изменения электрокардиограммы (ЭКГ), которая регистрировалась с помощью пищеводно-анальных электродов (рисунок 1). Годом позже теми же авторами было показано, что эти ЭКГ изменения связаны не с повреждением миокарда МЖП, а с пресечением ножек пучка Гиса [38].

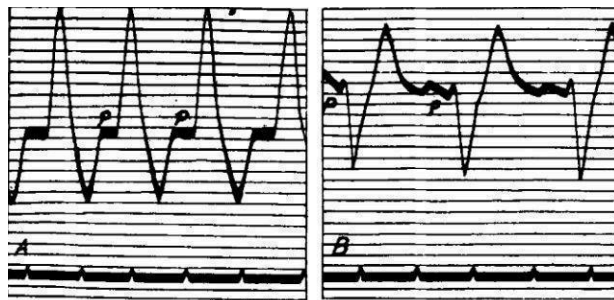


Рисунок 1 - Пищеводно-анальная электрокардиограмма собаки при пресечении.

Примечание: А) левой ножки пучка Гиса; Б) правой ножки пучка Гиса

В 1910 году Eppinger и Stoerk представили результаты анализа ЭКГ в трех стандартных отведениях нескольких пациентов с широким комплексом QRS [39]. Не оценив разницы в анатомической ориентации МЖП во фронтальной плоскости у собак и людей авторы некорректно экстраполировали результаты экспериментального повреждения ножек пучка Гиса на клинические наблюдения. Они предположили, что пищеводно-анальное отведение у собак (рис. 1) соответствует II и III отведениям у людей. В связи с этим авторы сделали ошибочный вывод, что повреждение левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) характеризуется положительным комплексом QRS во II и III стандартных отведениях и отрицательным - в I.

В 1914 году Carter E. представил первые в истории ЭКГ критерии блокады ножек пучка Гиса [40]. Для БЛНПГ ошибочно было принято отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо, а для блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) - влево. За исключением направления ЭОС, в критерий блокады ножек пучка Гиса были включены: наличие волны r, интервал PQ более 200 мс, ширина комплекса QRS более 100 мс, относительное увеличение амплитуды комплекса QRS, дискордантный зубец Т, зазубрина QRS комплекса как минимум в одном отведении, увеличение амплитуды зубца Т. Carter E. и соавт. отмечали, что “встречается множество причудливых форм” QRS комплекса. Интересно отметить, что зазубрина QRS комплекса и дискордантный зубец Т включены и в современных критериях [40].

Первая ЭКГ с блокадой ЛНПГ (БЛНПГ) была опубликована Lewis T в 1916 году [41]. Опираясь на результаты предыдущих исследований, ЭКГ в трех стандартных отведениях была ошибочно классифицирована, как БПНПГ. Результаты приведенных исследований привели к 20-летней путанице между БЛНПГ и БПНПГ.

В 1920 году Wilson и Herrman предложили обновленные ЭКГ критерии [42]. Они оспорили связь интервала PQ с наличием блокады ножек пучка Гиса, так как экспериментальные исследования на собаках с формированием ЛНПГ или ПНПГ не продемонстрировали расширения этого интервала. Авторы подчеркнули важность продолжительности комплекса QRS как основного электрокардиографического маркера нарушений проводимости в ножках пучка Гиса. Существовала прямая корреляция между степенью расширения QRS и вероятностью выявления блокады левой или правой ножки. В клинической практике регистрировалось существенное превышение нормативных значений длительности QRS (более 100 мс, во многих случаях достигая 150 мс и выше). Исследователи отметили, что изменения вольтажа комплекса QRS

играли второстепенную роль в диагностическом процессе по сравнению с его длительностью. При этом нарушение конкордантности и изменения амплитудных характеристик зубца Т рассматривались Wilson и Herrman, как диагностически значимые признаки, сопоставимые по важности с увеличением продолжительности QRS. В отличие от Carte E., авторы отметили, что зазубрина встречается и в норме, но при блокаде ножек пучка Гиса характер зазубрины отличается и встречается в середине QRS комплекса [41, 43]. Тем не менее, авторы заключили, что этот ЭКГ-признак не является важным диагностическим критерием. Интересно отметить, что сегодня зазубрина в середине комплекса QRS является одним из основных ЭКГ признаков БЛНПГ [11].

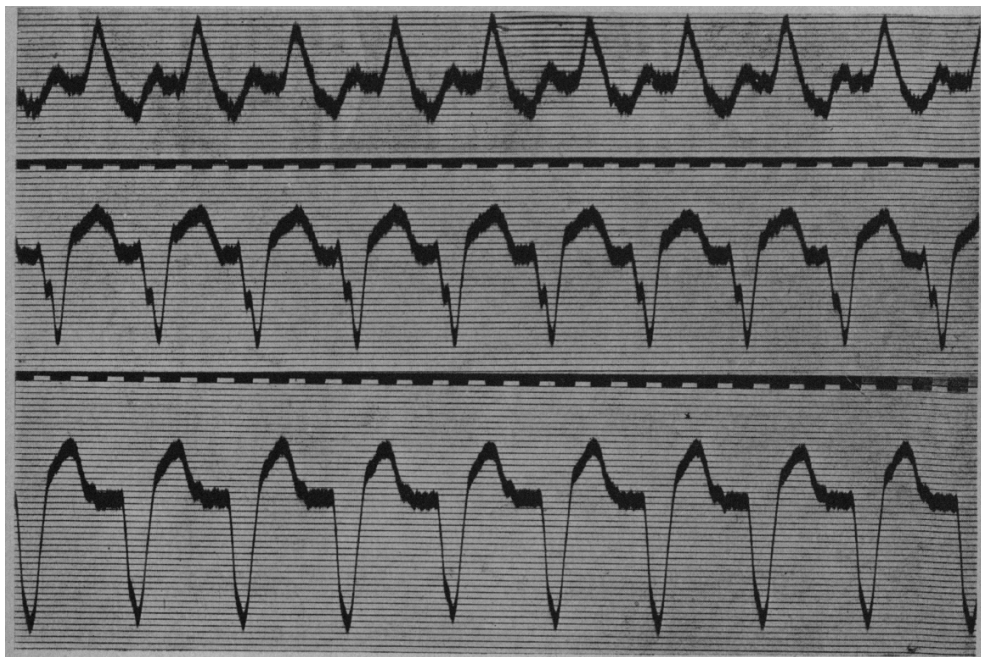


Fig. 9.—Right bundle branch block. QRS equals 0.179 second.

Рисунок 2 - Электрокардиограмма в трех стандартных отведениях с блокадой левой ножки пучка Гиса, 1920 г.

Примечание: авторская подпись сохранена [42]

Стоит отметить, что в опубликованных критериях сохранялась путаница между БЛНПГ и БПНПГ (рисунок 2). Однако еще в 1920 году на основе теоретического анализа распространения электрического импульса по желудочкам сердца Fahr G предположил, что при БЛНПГ в I

стандартном отведении должен регистрироваться положительный комплекс QRS [43]. В том же году Oppenheimer и Pardee опубликовали 2 случая аутопсии пациентов с блокадой ножек пучка Гиса [44]. Авторы обнаружили, что ЭКГ картина не соответствовала выявленной локализации блока проведения при аутопсии. Тем не менее, клиницисты не обратили внимания на результаты этих исследований.

В 1930 году Barker и соавт. [45] выполнили первое задокументированное интраоперационное картирование человеческого сердца во время экстраплевральной перикардистомии, проводимой по поводу гнойного перикардального выпота. Сразу после основного этапа перикардистомии интраоперационно была выполнена прямая регистрация электрической активности различных областей желудочков сердца со стороны эпикарда. Контакт электродов с миокардом вызывал преждевременные сокращения из правого и левого желудочков. Авторы заметили, что форма и направление комплекса QRS экстрасистол, происходящих из разных отделов сердца, отличались от результатов аналогичных экспериментов на собаках.

Основываясь на результатах этого исследования в 1931 году Wilson и соавт. предположили, что ранние представления о морфологии комплекса QRS на ЭКГ и локализации блока проведения по ножкам пучка Гиса были ошибочными [46]. В результате корректная точка зрения стала преобладающей. Интересно отметить, что теоретический анализ распространения электрического импульса и интраоперационные наблюдения превзошли результаты лабораторных экспериментов на животных.

Таким образом, первые корректные ЭКГ критерии БЛНПГ с отклонением ЭОС влево были предложены только через 20 лет после открытия этого нарушения проведения. Через десять лет после этого благодаря появлению и распространению перикардальных ЭКГ

отведений Wilson предложил более детальные критерии блокады ножек пучка Гиса благодаря появлению и распространению перикардиальных ЭКГ отведений [47]. Были предложены: rS комплекс в отведения V1 и V2, и широкий зазубренный монофазный зубец R в V5 и V6. Для разделения полной и неполной БЛНПГ впервые была предложена точка отсечения в 120 мс, которая сохраняется во многих критериях и по сей день.

В 1985 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала ЭКГ критерий, наиболее приближенный к современным: (1) $QRS \geq 120$ мс; (2) широкий зазубренный/сглаженный зубец R в отведениях I, aVL, V5 и V6; (3) отсутствие зубца q в отведениях I, V5 и V6; (4) внутреннее отклонение (ВО) зубца R ≥ 60 мс в отведениях V5 или V6; (5) нормальное ВО зубца R в V1 и V2; (6) в отведениях V1-V3 регистрируются маленькие зубцы r с широкими и глубокими зубцами S. В отведениях V1, V2 и, редко, в V3, могут регистрироваться широкие комплексы QS [48]. Эти ЭКГ признаки практически без изменений были включены в критерий Американской ассоциации сердца 2009 года.

1.2 Патогенез снижения сократительной функции сердца при блокаде левой ножки пучка Гиса

Еще в прошлом столетии были подробно изучены механизмы снижения сократительной функции при БЛНПГ. При исследовании пациентов с интермиттирующей блокадой ножек пучка Гиса с использованием катетеризации сердца было установлено, что появление БЛНПГ приводит к резкому падению систолического давления в ЛЖ, аорте и радиальной артерии, снижению изоволюметрического давления в ЛЖ и dp/dt [49-51].

Тем не менее, механизм реализации этих эффектов длительное время оставался неясен. В 1973 году с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) в М-режиме впервые было выявлено аномальное движение МЖП при

БЛНПГ [52]. В норме МЖП сокращается только во время систолы, движется в сторону ЛЖ и активно участвует в изгнании крови. Однако при БЛНПГ еще в 1974 году с помощью ЭхоКГ было зарегистрировано быстрое движение МЖП в сторону ЛЖ (вниз или назад) в течение первых 40 мс комплекса QRS еще до начала систолы ЛЖ [53]. Это движение длилось дополнительные 40 мс до открытия аортального клапана. После начала и в течение всей систолы ЛЖ движение МЖП было направлено в противоположную сторону [53].

В 1989 с помощью радионуклидной вентрикулографии впервые удалось связать такое аномальное движение МЖП и снижение систолической функции ЛЖ [54]. На фоне сохранной региональной фракции выброса верхушки и свободной стенки ЛЖ было зарегистрировано снижение региональной сократимости МЖП в связи с его пресистолическим сокращением при БЛНПГ. Таким образом, было продемонстрировано, что при БЛНПГ именно снижение вклада МЖП приводит к снижению ФВ ЛЖ.

Длительное время считалось, что такое аномальное пресистолическое левостороннее движение МЖП является пассивным и связано с увеличением давления в ПЖ при расслабленном ЛЖ вследствие межжелудочковой задержки электрического импульса [55]. В 2011 году в экспериментальном исследовании на собаках было показано, что это движение является активным [56]. При индукции БЛНПГ регистрировали пресистолическое смещение МЖП в сторону ЛЖ, которое было связано с сокращением септальных сегментов миокарда. Более того, смещение МЖП в сторону ЛЖ продолжалось и при нарастающем давлении в последнем. Таким образом, было доказано, что аномальное движение МЖП при БЛНПГ является активным процессом. Тем не менее, авторы не исключают роли пассивного компонента в этом движении, так как давление в ПЖ нарастало быстрее и раньше, чем в ЛЖ [56]. Тем не менее,

вклад градиента давления между ПЖ и ЛЖ играет небольшую роль в этом процессе.

Масса миокарда МЖП составляет примерно $\frac{1}{3}$ от массы миокарда ЛЖ, поэтому ее аномальное движение при закрытом аортальном клапане и выключение из систолы может объяснить только моментальное снижение ФВ ЛЖ, которое наблюдается при интермиттирующей или впервые выявленной БЛНПГ у некоторых пациентов. Тем не менее известно, что появление БЛНПГ у большинства пациентов не приводит к немедленному снижению ФВ ЛЖ [57]. В то же время длительное наблюдение здоровых добровольцев с изолированной БЛНПГ демонстрирует постепенное ремоделирование миокарда ЛЖ, прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ и значимое ухудшение десятилетней выживаемости [57]. Таким образом, выключение МЖП из систолы не может объяснить всех негативных эффектов БЛНПГ.

Было высказано предположение, что в связи с аномальным пресистолическим смещением МЖП в сторону ЛЖ кровь устремляется в сторону свободной стенки, что растягивает ее и по закону Франка-Старлинга увеличивает силу ее сокращения [58]. За счет увеличения силы сокращения свободной стенки ЛЖ, вероятно, нивелируется негативный эффект выключения МЖП из систолы. В связи с этим некоторые пациенты не демонстрируют снижения ФВ ЛЖ при впервые возникшей или интермиттирующей БЛНПГ. Однако такое перераспределение нагрузки на миокард ЛЖ со временем приводит к постепенному ремоделированию и снижению ударного объема. Так, было показано, что у пациентов с БЛНПГ часто наблюдается гипертрофия свободной стенки ЛЖ и истончение МЖП [59]. Причем наибольшая гипертрофия наблюдалась в наиболее поздно активирующихся сегментах ЛЖ.

Еще одной причиной хронического увеличения нагрузки на свободную стенку ЛЖ является расслабленная МЖП во время систолы [60]. При этом МЖП поглощает часть энергии от сокращенного миокарда ЛЖ, пассивно выгибаясь в сторону ПЖ. Это также приводит к увеличению нагрузки на свободную стенку ЛЖ и ее постепенному ремоделированию.

Помимо прямого влияния на сокращение ЛЖ БЛНПГ может приводить к тяжелому ремоделированию за счет появления или ухудшения существующей митральной регургитации. В норме передняя и задняя папиллярные мышцы возбуждаются раньше остального миокарда после быстрой активации по передней и задней ветвям ЛНПГ. Это позволяет сухожильным хордам напрягаться до увеличения давления в ЛЖ, тем самым удерживая митральные створки на месте и предотвращая обратный ток в левое предсердие. При БЛНПГ это скоординированное движение нарушается, формируя митральную регургитацию [61]. Прогрессирующая дилатация ЛЖ усугубляет проблему за счет дальнейшего раздвигания створок митрального клапана, ухудшая коаптацию створок и способствуя регургитации [62]. В запущенных случаях при сферической дилатации ЛЖ сосочковые мышцы смещаются апикально и латерально. При этом возникает латеральное напряжение хорд митрального клапана, что существенно препятствует коаптации и усугубляет митральную недостаточность.

Помимо неблагоприятных влияний на систолу, БЛНПГ также влияет и на расслабление ЛЖ. В экспериментальных исследованиях было показано, что при БЛНПГ снижается абсолютная скорость [63] и увеличивается время падения давления в ЛЖ во время диастолы [64]. Это приводит к увеличению времени изоволюметрической релаксации и, следовательно, к уменьшению времени для диастолического наполнения ЛЖ [65]. Сокращение времени наполнения ЛЖ приводит к повышению

давления в ЛП, застою в легких, что может напрямую ухудшить клинические симптомы ХСН даже при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ. Более того, в экспериментальном исследовании было показано, что стимуляция с тахикардитической частотой при БЛНПГ вызывает диастолическое напряжение из-за неполной релаксации ЛЖ в результате более короткого времени наполнения [66].

1.3 Блокада левой ножки пучка Гиса в эпоху сердечной ресинхронизирующей терапии

В предыдущих разделах были описаны неблагоприятные клинические эффекты БЛНПГ и механизмы их возникновения. Эти патологические изменения оказались обратимыми при устранении межжелудочковой диссинхронии с помощью СРТ.

В 1983 году на Всемирном симпозиуме по стимуляции сердца de Teresa E. и соавт. представили успешный случай имплантации электрода в ЛЖ пациенту с БЛНПГ и АВ-блокадой [67]. Несмотря на отсутствие сердечной недостаточности, синхронизация сокращения ЛЖ и МЖП значительно увеличила ФВ ЛЖ [67]. В 1994 году Cazeau и соавт. провели первую имплантацию четырехкамерного ЭКС пациенту с дилатационной кардиомиопатией, БЛНПГ (QRS=200 мс) и ХСН IV функционального класса (ФК) по классификации New York Heart Association (NYHA) [68]. Временные электроды улучшили ФВ ЛЖ, сократили комплекс QRS и снизили давление в легочных капиллярах. Имплантация постоянного двухкамерного электрокардиостимулятора с Y-коннекторами и четырьмя электродами привело к значительному улучшению состояния пациента, включая снижение массы тела и исчезновение периферических отеков. Авторы заключили, что синхронизация работы камер сердца улучшает состояние пациентов с ХСН [68]. В 1998 году Daubert и соавт. впервые

описали трансвенозное введение ЛЖ электрода, что позволило проводить имплантацию СРТ-системы полностью чрескожно [69].

Эти исследования заложили основу для СРТ в качестве нового метода лечения тяжелой ХСН. Первые рандомизированные клинические исследования (РКИ) MUSTIC и RATH-CHF показали безопасность и высокую эффективность СРТ в лечении ХСН [70-72]. Однако не все пациенты достигали положительных результатов, в связи с чем была инициирована разработка критериев отбора пациентов на СРТ.

1.3.1 Ширина комплекса QRS.

В крупных РКИ начала 21 века COMPANION [73] и CARE-HF [74] была показана высокая эффективность СРТ среди пациентов с шириной комплекса QRS более 120 мс. Основываясь на результатах этих исследований, в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях 2005 года ширина комплекса $QRS \geq 120$ мс была признана одним из основных критериев отбора на СРТ при III-IV ФК по NYHA (IIa, B) [75, 76]. Авторы отмечали, что при ширине QRS менее 120 мс отсутствует электрическая диссинхрония миокарда, которая и является целью ресинхронизации. В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2008 года ширина $QRS \geq 120$ мс также была единственным ЭКГ критерием отбора на СРТ при III-IV ФК по NYHA (IA) [77].

В РКИ MADIT-CRT (2009 г.) и RAFT (2010 г.) был продемонстрирован положительный эффект от СРТ среди пациентов с более низким ФК по NYHA: II-III при ширине $QRS \geq 120$ мс (RAFT) или $QRS \geq 130$ мс (MADIT-CRT) [78, 79]. Однако наиболее выраженный эффект от терапии наблюдался при ширине $QRS \geq 150$ мс. Эти результаты были отражены в европейских клинических рекомендациях 2010 года [80]. Увеличился класс рекомендаций для пациентов с III-IV ФК по NYHA и

QRS \geq 120 мс (IA). При QRS \geq 150 мс СРТ была впервые рекомендована пациентам со II ФК по NYHA (IA).

Проведенный субанализ крупных РКИ, включая MADIT-CRT, REVERSE и RAFT, продемонстрировал статистически значимую взаимосвязь между морфологией комплекса QRS и вероятностью ответа СРТ [3-5]. На основании этих данных БЛНПГ была включена в европейские клинические рекомендации 2012 года в качестве дополнительного ЭКГ-критерия при отбора пациентов на СРТ при QRS \geq 120 мс и III-IV ФК по NYHA (IA) [81]. При отсутствии БЛНПГ СРТ могла быть рассмотрена только при QRS \geq 150 мс вне зависимости (II-IV) от ФК (IIa A) [81].

Результаты двух мета-анализов 12 и 33 крупных РКИ продемонстрировали неэффективность СРТ среди пациентов с шириной QRS менее 150 мс [82, 83]. В результате всего через год в пересмотре Европейских и отечественных (ВНОА) клинических рекомендациях 2013 года ширина комплекса QRS \geq 150 мс была включена в качестве основного критерия отбора на СРТ (IA) при наличии БЛНПГ, но с более низким классом показаний (IIaB) - при другой морфологии комплекса QRS [6, 7]. При QRS от 120 до 150 мс класс рекомендаций также зависел от наличия или отсутствия БЛНПГ: I (B) и IIb (B), соответственно. При QRS <120 мс имплантация СРТ не была рекомендована (III, B).

В исследовании Echo-CRT было продемонстрировано отсутствие эффективности СРТ при ширине QRS менее 130 мс несмотря на наличие механической диссинхронии по данным ЭхоЭКГ [84, 85]. В связи с этим в европейских рекомендациях 2016 года и отечественных 2017 года по сравнению с рекомендациями 2013 года изменилась нижняя граница ширины комплекса QRS [86, 87]. СРТ не была показана при QRS <130 мс (III A). СРТ была рекомендована при QRS от 130 до 149 мс при наличии БЛНПГ (I, B) и могла быть рассмотрена при морфологии, отличной от

В таблице 1 представлена эволюция ЭКГ критериев отбора пациентов на СРТ в Европейских клинических рекомендациях.

Таблица 1 - Электрокардиографические критерии отбора пациентов с синусовым ритмом, хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка для сердечной ресинхронизирующей терапии в Европейских клинических рекомендациях

	ESC 2005	ESC 2008	ESC 2010	ESC 2012	ESC 2013	ESC 2016	ESC 2021
I	-	QRS \geq 120 мс (III-IV ФК no NYHA)	QRS \geq 120 мс (III-IV ФК no NYHA) QRS \geq 150 мс (при II ФК no NYHA)	QRS \geq 120 мс и БЛНПГ (III-IV ФК no NYHA) QRS \geq 130 мс и БЛНПГ (II ФК no NYHA)	QRS \geq 150 мс и БЛНПГ (II-IV ФК no NYHA) QRS 120-149 мс и БЛНПГ (II-IV ФК no NYHA)	QRS \geq 150 мс и БЛНПГ (III-IV ФК no NYHA) QRS 130-149 мс и БЛНПГ (III-IV ФК no NYHA)	QRS \geq 150 мс и БЛНПГ (III-IV ФК no NYHA)
Па	QRS \geq 120 мс (III-IV ФК no NYHA)	-	-	QRS \geq 150 мс при отсутствии БЛНПГ (II-IV ФК no NYHA)	QRS \geq 150 мс при отсутствии БЛНПГ (II-IV ФК no NYHA)	QRS \geq 150 мс при отсутствии БЛНПГ (III-IV ФК no NYHA)	QRS 130-149 мс и БЛНПГ (III-IV ФК no NYHA) QRS \geq 150 мс при отсутствии БЛНПГ (III-IV ФК no NYHA)
Пб	-	-	-	-	QRS 120-149 мс при отсутствии БЛНПГ (II-IV ФК no NYHA)	QRS 130-149 мс при отсутствии БЛНПГ (III-IV ФК no NYHA)	QRS 130-149 мс при отсутствии БЛНПГ (III-IV ФК no NYHA)
III	-	-	-	-	QRS <120 мс	QRS <130 мс	QRS <130 мс

Примечание: ESC - европейское общество кардиологов. ФК -функциональный класс, NYHA - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация, БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса. Уровень доказательности приведен в тексте

1.3.2 Морфология комплекса QRS.

В клинических рекомендациях 2005, 2008 и 2010 гг. только ширина комплекса QRS, но не его морфология, была включена в качестве критерия отбора пациентов на СРТ (таб. 1) [75, 77, 80]. Считалось, что именно ширина QRS отражает наличие и степень межжелудочковой диссинхронии.

При анализе регистра Medicare ICD в 2010 г. было показано отсутствие эффективности СРТ-Д среди пациентов с БЛНПГ [88]. Использование этой терапии приводило к увеличению смертности через 3 года наблюдения в сравнении с пациентами с БЛНПГ. В оригинальных РКИ ширина комплекса QRS была сочтена более важным критерием, чем его морфология, поэтому не была включена в анализ. Однако в 2011 году Zareba и соавт. выполнили субанализ исследования MADIT-CRT и установили, что только пациенты с БЛНПГ демонстрируют значимо меньшую частоту наступления первичной конечной точки (сердечная недостаточность или смерть) на фоне СРТ в сравнении с контрольной группой [3]. При этом среди пациентов с БЛНПГ или IVCD частота неблагоприятных исходов не различалась в экспериментальной и контрольной группах. Риск развития желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков или смерти значимо снижался только в группе БЛНПГ. Более того, в этой группе наблюдались более выраженное улучшение эхокардиографических показателей, а также все пациенты с суперответом на СРТ имели БЛНПГ [89].

Последующие субанализы РКИ REVERSE и RAFT подтвердили, что пациенты с БЛНПГ демонстрируют лучший исход на фоне СРТ в сравнении с пациентами с другой морфологией комплекса QRS [4, 5].

Из тридцати трех РКИ, которые были проанализированы в мета-анализе Sirahí и соавт., только в четырех (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT и RAFT) были доступны данные о морфологии комплекса

QRS [90]. В результате мета-анализа 5 356 пациентов было установлено, что наличие БЛНПГ является независимым предиктором ответа на СРТ. При мета-анализе исследований, не включавших пациентов с ИКД, польза от СРТ была доказана только для пациентов с БЛНПГ [90].

По результатам этих исследований в клинических рекомендациях 2012 года морфология комплекса QRS впервые была включена в качестве одного из основных критериев отбора пациентов на СРТ (IA) [81]. В рекомендациях 2013 года СРТ по-прежнему была рекомендована при наличии БЛНПГ и $QRS \geq 150$ мс (IA) и QRS от 120 до 149 мс (IB) [6, 7].

В европейских рекомендациях 2016 г. и российских 2017 г. был пересмотрен только нижний порог ширины комплекса QRS (таблица 1) [86, 87].

Таким образом, наличие БЛНПГ на сегодняшний день является основным ЭКГ критерием отбора пациентов на СРТ, наряду с шириной комплекса $QRS \geq 150$ мс (IA).

1.4 Современные электрокардиографические критерии

Значимая роль морфологии комплекса QRS при отборе пациентов на СРТ привела к многократному пересмотру в течение XXI века ЭКГ критериев БЛНПГ в клинических рекомендациях. При этом рекомендации Американской ассоциации сердца (АНА) и Европейского общества кардиологов (ESC) развивались независимо и на сегодняшний день существенно различаются. Так, критерии рекомендаций АНА 2009 года полностью соответствуют критериям ВОЗ 1985 года [8, 48].

В рекомендациях ESC, напротив, критерии БЛНПГ значительно изменялись несколько раз. Первый ЭКГ критерий 2006 года включал шесть ЭКГ-признаков, ни один из которых не отражал зазубренность/сглаженность зубца R, которая в дальнейшем покажет

В клинических рекомендациях ESC 2021 года была предложена новая комбинация ЭКГ-признаков, которая существенно отличалась от версий 2006, 2009 и 2013 гг [9]. Вновь изменилась формулировки признака, характеризующую зазубренность/сглаженность, добавилось большое число новых ЭКГ-признаков, в том числе тех, что не встречались ранее ни в одних из рекомендаций.

Таблица 2 - Электрокардиографические критерии и признаки блокады левой ножки пучка Гиса

[illegible]

Интервал ВО R в V5 ≥60 мс	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+
Интервал ВО R в V6 ≥60 мс	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+
Монофазный зубец R в I и aVL	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Монофазный зубец R в V6	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Зазубренный/сглаженн ый зубец R в I, aVL и V5-V6	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Зазубрина/сглаженност ь в середине QRS, как минимум, в двух отведениях: I, aVL, V1-V2, V5-V6	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Уширенный (с часто встречающимися зазубриной и сглаженностью) зубец R в I, aVL, V5-V6	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Зазубренный/сглаженн ый зубец R в I и V6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Отсутствие зубца q в I	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+
Отсутствие зубца q в V5-V6	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+
QS с положительным зубцом T в aVR	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
rS в aVF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Дискордантный зубец T	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-
Примечание: БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса, ВО -внутреннее отклонение											

Таким образом, диагностика БЛНПГ в Европе и США существенно различаются. При этом ни в одном из исследований не было показано этнических или расовых различий в ЭКГ диагностике БЛНПГ. В связи с этим несоответствие критериев ESC и АНА можно объяснить только субъективными причинами.

Интересно отметить, что неодинаковые критерии использовали не только в клинических рекомендациях, но и в РКИ, направленных на изучение влияния морфологии QRS на эффективность СРТ [3-5, 93, 94]. Только в исследовании RAFT ЭКГ-критерий полностью повторял рекомендации АНА [5, 8]. В исследовании REVERSE из этого критерия были исключены несколько ЭКГ-признаков [4]. В исследованиях

MIRACLE и MADIT-CRT в связи с особенностями включения пациентов ширина QRS была больше 130 мс [3, 93]. Более того, комбинации ЭКГ-признаков, которые были использованы в этих РКИ, не похожи между собой и не соответствуют ни одному из критериев клинических рекомендаций. В исследовании CARE-HF также использовали уникальный критерий [94]. Таким образом среди всех критериев, предложенных в XXI веке, только критерии АНА и RAFT полностью совпадают (таблица 2). Во всех остальных случаях для определения БЛНПГ были использованы уникальные комбинации ЭКГ-признаков.

Помимо критериев, предложенных в клинических рекомендациях и РКИ, существуют и другие критерии, разработанные научными группами. Наиболее известный из них - критерий БЛНПГ Strauss и соавт., предложенный в 2011 году [11]. На основе электрофизиологических и электрокардиографических рассуждений авторы разработали критерий, который позволит дифференцировать истинную БЛНПГ и комбинацию блокады ПВЛНПГ и гипертрофии ЛЖ. Важным отличием от других критериев было увеличение порога для ширины комплекса QRS, а также разделение этого порога для мужчин (≥ 140 мс) и женщин (≥ 130 мс) [11]. Эти изменения были основаны на предположении, что активация желудочков сердца занимает как минимум 140 мс, а не 120 мс, как считалось ранее: 40 мс для прохождения электрического импульса от эндокарда ПЖ к эндокарду ЛЖ, 50 мс для достижения свободной стенки ЛЖ и 50 мс для полной активации заднебоковой стенки ЛЖ [11]. В качестве одного из аргументов авторы приводят результаты суб-анализа MADIT-CRT, в котором было показано, что положительный эффект от CRT наблюдался значимо чаще в сравнении с контрольной группой при $QRS \geq 130$ мс среди женщин, и только при $QRS \geq 140$ мс среди мужчин. Гендерные различия между мужчинами и женщинами Strauss и соавт. объясняют разницей в массе миокарда [11]. Стоит отметить, что критерием

отбора пациентов в исследовании MADIT-CRT была ширина $QRS \geq 130$ мс [78]. В связи с этим неясен принцип выбора нижнего порога для женщин. Также необходимо уточнить, что время активации различных отделов сердца существенно различаются и у лиц одного пола в зависимости от множества параметров, в том числе наличия фиброза миокарда, рубцов, размеров камер сердца и массы миокарда желудочков. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение порога продолжительности комплекса QRS при истинной БЛНПГ.

ЭКГ-признак, отражающий зазубренность/сглаженность зубца R в критерии Strauss и соавт. также существенно отличается от предложенных АНА и ESC 2013 [6, 8, 11]. Во-первых, согласно этому признаку, деформация должна происходить в середине комплекса QRS. Во-вторых, помимо “левых” отведений (I, aVL, V5, V6) этот ЭКГ-признак должен дополнительно анализироваться в отведениях V1 и V2. В-третьих, зазубренность или сглаженность должна встречаться как минимум в 2 отведениях из I, aVL, V1–V2, V5–V6. Для сравнения в критерии АНА зазубрена или сглаженность должны встречаться во всех отведениях из I, aVL, V5–V6. В критерии ESC 2013 - “часто”. Интересно отметить, что в критерии ESC 2021 для определения зазубренности/сглаженности был использован ЭКГ-признак, предложенный Strauss и соавт. [9].

В 2014 году С. van Deursen и соавт. провели первое сравнительное исследование критериев БЛНПГ, предложенных в ESC 2013, АНА, Strauss, MADIT-CRT и REVERSE [12]. Через 6 месяцев после имплантации наибольшее снижение КСО ЛЖ наблюдалось у пациентов с БЛНПГ, диагностированной по критерию Strauss. Стоит отметить, что критерий Strauss и соавт. выявляет пациентов с более широким QRS. При этом во многих РКИ было показано, что вероятность ответа на СРТ выше при большей ширине комплекса QRS. Таким образом, неизвестно, что оказало большее влияние на результаты этого исследования: морфология QRS или

его продолжительность [12]. В большинстве последующих исследованиях также было установлено, что именно критерий, предложенный Strauss и соавт., позволяет предсказывать ответ на СРТ лучше, чем другие критерии [13, 15]. В связи с этим считается, что именно критерий Strauss позволяет выявить истинную БЛНПГ.

М. Caputo и соавт., напротив, обнаружил значимое увеличение выживаемости и снижение вероятности госпитализации по поводу ХСН у пациентов с БЛНПГ, диагностированной по всем анализируемым критериям: ESC 2013, Strauss и АНА [14]. Однако по комбинированной конечной точке (смерть и госпитализация по поводу ХСН) значимые различия наблюдались только у пациентов с БЛНПГ, диагностированной по критериям ESC 2009, Strauss и ESC 2013. При этом в ходе мультивариантного анализа было показано, что только критерии ESC 2009 и 2013 годов были независимо связаны с ответом на СРТ [14].

В многоцентровом исследовании van Stipdonk и соавт. БЛНПГ была диагностирована одновременно по критериям АНА, ESC, Strauss и MADIT-CRT только у 13,8% пациентов [16]. Показатели чувствительности, специфичности и согласованности в определении БЛНПГ также существенно варьировались: коэффициент κ составил от 0,09 до 0,92. Несмотря на эти различия, наличие БЛНПГ, диагностированной по любому из этих критериев, приводило к сопоставимому значимому снижению частоты событий, входящих в комбинированную первичную конечную точку [16].

Calle и соавт. сравнили диагностическую ценность критериев ESC 2013 и 2021 [95]. У 100% пациентов была выявлена БЛНПГ по критерию ESC 2013 и только 12% пациентов полностью соответствовали критерию ESC 2021. Такая редкая встречаемость связана с большим числом ЭКГ-признаков, включенных в этот критерий. Авторы заключают, что обновленный критерий за счет излишней специфичности ухудшает отбор

пациентов на СРТ. В другом исследовании 2023 года было показано, что использование критерия ESC 2021 исключает многих пациентов из I класса показаний для имплантации СРТ [96]. Этот критерий был меньше ассоциирован с механической диссинхронией и обратным ремоделированием на фоне СРТ в сравнении с критерием ESC 2013 года. При анализе 1 202 пациентов из регистра MUG БЛНПГ встречалась реже при использовании критериев ESC 2013 и 2021 гг. (80.9% и 31.6%, соответственно) [97]. В то время, как использование критерия 2013 года позволяло предсказать эффект от терапии, пациенты с БЛНПГ по критерию 2021 года значимо не отличались от пациентов с другой морфологией QRS.

Таким образом, различные ЭКГ-критерии имеют различный количественный и качественный состав ЭКГ-признаков. Это приводит к различной диагностической ценностью БЛНПГ в зависимости от выбранного критерия. В связи с этим актуально проанализировать чувствительность и специфичность каждого ЭКГ критерия в предсказании ответа на СРТ. Также необходимо проанализировать не только критерии, но отдельные ЭКГ-признаки в предсказании ответа на СРТ и отобрать те, что наилучшим образом связаны с ответом.

1.5 Последовательность активации желудочков сердца при блокаде левой ножки пучка Гиса

Одновременно с ЭКГ критериями совершенствовалось понимание последовательности активации желудочков сердца при БЛНПГ. В норме электрический импульс достигает левого желудочка (ЛЖ) по ЛНПГ. При этом активация эндокарда ЛЖ начинается в трех точках: (1) переднесептальная область, расположенная тотчас ниже прикрепления митрального клапана и простирающаяся на 2 см по направлению к основанию передней сосочковой мышцы; (2) центральная область

межжелудочковой перегородки; (3) заднесептальная область. Эти точки прорыва возбуждаются синхронно в течение 0-5 мс, увеличиваются в размере в течение 5-10 мс и сливаются через 15-20 мс после начала активации ЛЖ [98].

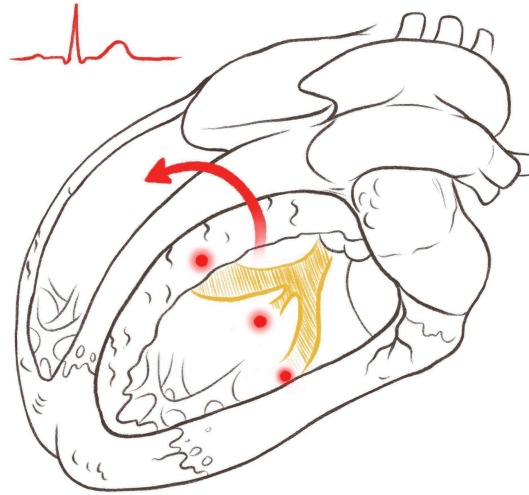


Рисунок 3 - Паттерн активации желудочков сердца в норме

В норме в связи с более ранним разветвлением ЛНПГ по сравнению с ПНПГ перегородка со стороны эндокарда ЛЖ активируется раньше, чем со стороны ПЖ (рисунок 3) [99]. При этом МЖП активируется слева-направо, формируя на ЭКГ зубцы q в “левых” отведениях (I, aVL, V5 и V6).

Еще в 1915 году Lewis T. и соавт. в экспериментах на собаках продемонстрировали, что при блокаде ножек пучка Гиса активация начинается в контралатеральном по отношению к заблокированной ножке желудочке [100]. При БЛНПГ активация сердца начинается с ПЖ, в связи с чем электрический импульс достигает МЖП со стороны эндокарда ПЖ [46]. При этом изменяется направление транссептальной активации: справа-налево. На клинических данных это было впервые подтверждено в 1956 году. Grant и Dodge выполнили векторкардиографию (ВКГ) пациентам и продемонстрировали, что при БЛНПГ изменяется направление начальной части петли QRS (0,04 с), отвечающей за

активацию МЖП [1]. К удивлению авторов, у 39,8% пациентов с БЛНПГ по ЭКГ, несмотря на расширение комплекса QRS, не изменяется направление начальной части петли QRS по данным ВКГ.

Первые результаты эндокардиального картирования пациентов с БЛНПГ, опубликованные в 1984 году, подтвердили экспериментальные наблюдения [2]. У пациентов с БЛНПГ активация желудочков сердца начиналась в эндокарде ЛЖ, что приводило к изменению направления транссептальной активации. Авторы также выявили дополнительный активационный критерий БЛНПГ. В отличие от нормы в 2/3 случаях при ЭКГ-картине БЛНПГ была зарегистрирована только одна область наиболее ранней активации ЛЖ (точка прорыва), локализованная в пределах срединных или апикальных отделов МЖП [2].

Тем не менее, как и в исследовании с использованием ВКГ была выявлена гетерогенность процессов активации эндокарда ЛЖ при ЭКГ картине БЛНПГ [2]. У 30% пациентов были зарегистрированы не одна, а две точки прорыва электрического импульса: в базальном отделе передней стенки ЛЖ и в базальных отделах МЖП. Авторы выдвинули предположение, что наличие второй точки прорыва связано с сохранным проведением по волокнам, отходящим от проксимальной части ЛНПГ [2].

Современные исследования, включая как инвазивное, так и неинвазивное активационное картирование (НИАК), подтверждают ранее сделанные наблюдения относительно паттернов активации сердца при БЛНПГ. В 2003 году Rodriguez и соавт. провели трехмерное эндокардиальное картирование желудочков сердца у 12 пациентов с БЛНПГ с использованием систем Carto (Biosense Webster) и Ensite (Endocardial Solutions) [20]. При схожей ЭКГ-картине были выявлены два различных типа активации МЖП при БЛНПГ. В большинстве случаев наблюдалось замедленное транссептальное проведение справа-налево, однако у 25% пациентов активация эндокарда ЛЖ происходила за счет

замедленной активации через волокна ЛНПГ [20]. Эти данные дополнительно подтверждают гетерогенность паттерна активации желудочков сердца при БЛНПГ.

В исследовании Rodriguez и соавт. прорыв электрического импульса в эндокард ЛЖ чаще всего регистрировался в базальных или срединных сегментах МЖП, а в случаях наличия нескольких точек прорыва — в базальных отделах передней стенки ЛЖ [20]. Совместно с активационным картированием, авторы выполнили подробное картирование потенциалов проводящей системы сердца. Было установлено, что при сохранном проведении через ЛНПГ прорыв электрического импульса регистрировался за пределами МЖП, то есть на передней или задней стенках ЛЖ. Таким образом, как и в предыдущих исследованиях было показано, что БЛНПГ характеризуется прорывом электрического импульса только в пределах МЖП [20].

Важно отметить, что Rodriguez и соавт. выявили потенциалы ЛНПГ не только на передней и задней стенках ЛЖ, но и в пределах МЖП. При наиболее ранней активации в нижнесептальных сегментах ЛЖ, в этой же проекции регистрировались потенциалы задней ветви ЛНПГ. В связи с этим ранняя активация в этих сегментах МЖП может быть связана не с транссептальным проведением и БЛНПГ, а с сохранным проведением по задней ветви ЛНПГ [20].

В 2004 году Auricchio и соавт. выполнили неконтактное эндокардиальное активационное картирование желудочков сердца 24 пациентам с БЛНПГ [21]. Как и в предыдущих исследованиях были выявлены два паттерна активации при схожей ЭКГ картине. У трети пациентов регистрировались нормальное направление и время транссептального проведения, несмотря на БЛНПГ по данным ЭКГ [21].

В отличие от результатов предыдущих исследований, Auricchio и соавт. зарегистрировали только одну зону наиболее ранней активации в

эндокарде ЛЖ [21]. В 25% случаев эта зона локализовалась в передней стенке ЛЖ или в базальных сегментах МЖП. Как и в исследовании Vassallo и соавт., авторы считают, что прорыв электрического импульса в базальных сегментах МЖП свидетельствует о сохранном проведении по волокнам ЛНПГ [2, 21]. В более современных исследованиях на небольших группах пациентов также было установлено, что при БЛНПГ прорыв электрического импульса в эндокард ЛЖ локализуется только в срединных или апикальных сегментах эндокарда ЛЖ [22, 23, 101]. Однако, как отмечалось выше, при одновременном картировании потенциалов проводящей системы сердца и эндокардиальном активационном картировании Rodriguez и соавт. продемонстрировали, что прорыв в эндокард ЛЖ в базальных сегментах МЖП не ассоциирован с проведением по волокнам ЛНПГ [20].

Таким образом, прорыв электрического импульса в эндокард ЛЖ в пределах МЖП является важным активационным критерием БЛНПГ. Наиболее ранняя активация на передней или задней стенках ЛЖ свидетельствует о сохранном проведении по передней и задней ветвям ЛНПГ. Требуют дополнительного изучения наблюдения Rodriguez и соавт. о разветвлении задней ветви ЛНПГ в пределах нижнесептальных сегментов МЖП, прорыв в которых также может свидетельствует об отсутствии БЛНПГ [20]. Базальные сегменты МЖП также требуют дополнительного исследования в связи с противоречивыми сообщениями предыдущих исследований.

В связи с изменением направления активации МЖП, изменяется и время транссептального проведения. Еще в начале 20 века было показано, что увеличение времени активации МЖП частично объясняет расширение комплекса QRS при БЛНПГ [42]. В исследовании Rodriguez и соавт. при одновременном картировании потенциалов проводящей системы сердца и активационном картировании желудочков было показано, что разница

между точками активации эндокарда МЖП со стороны ЛЖ и ПЖ составляет 20 мс [20]. Такая временная задержка наблюдалась только если прорыв в эндокард ЛЖ располагался вне проекции волокон ЛНПГ. При отсутствии блока в проводящей системе сердца транссептальная активация происходила раньше, чем через 20 мс [20].

В исследовании Auricchio и соавт. среди 24 исследуемых пациентов с ХСН время транссептального проведения было либо менее 20 мс, либо более 40 мс [21]. В связи с этим все пациенты были разделены на две группы: с нормальным проведением (<20 мс) и замедленным (>40 мс). Авторы считают, что при транссептальном проведении менее 20 мс электрический импульс достигает эндокарда ЛЖ по нормальной проводящей системе, поэтому БЛНПГ отсутствует. В дальнейшем Strauss и соавт. при расчете минимальной ширины QRS, характерной для БЛНПГ, использовали 40 мс в качестве минимального времени транссептальной активации [11]. Тем не менее, в более современных исследованиях было показано, что при БЛНПГ встречаются пациенты с транссептальным проведением более 20 мс, но менее 40 мс. В связи с этим на сегодняшний день отсутствует общепринятая точка отсечения для времени активации МЖП.

Auricchio и соавт. впервые выявили еще одну особенность пациентов с БЛНПГ с помощью эндокардиального картирования: U-образный паттерн активации ЛЖ [21]. При этом волна деполяризации распространяется от точки прорыва эндокарда к свободной стенке ЛЖ не напрямую через переднюю стенку, а описывая U-образную кривую: к верхушке, а затем, через нижнюю стенку, к боковой и заднебоковой стенкам. Такой характер активации авторы объясняют наличием при БЛНПГ линии блока проведения, ориентированной от базальных отделов к верхушке ЛЖ. Однако при асинхронной стимуляции желудочков из разных точек с различной длиной цикла расположение этой линии изменялось

[21]. Это свидетельствует о функциональном характере такого линейного блока проведения. Возможно, это связано с направлением волокон рабочего миокарда МЖП.

Таким образом, при БЛНПГ регистрируется изменение направления (справа-налево) и увеличение времени транссептальной активации, только одна точка прорыва в эндокард ЛЖ, локализованная в пределах МЖП, а также U-образный паттерн активации ЛЖ (рисунок 4). Эти изменения служат активационными критериями БЛНПГ.

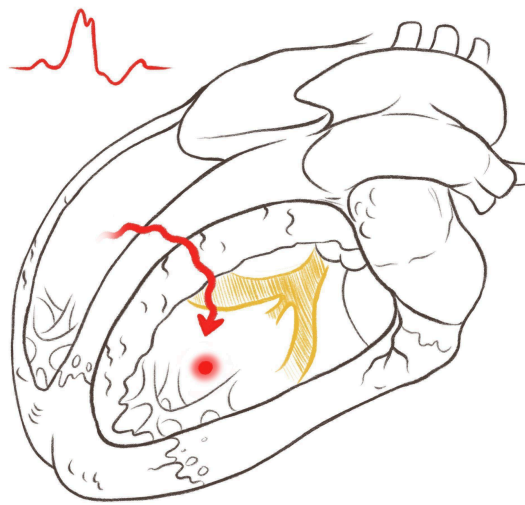


Рисунок 4 - Паттерн активации желудочков сердца при блокаде левой ножки пучка Гиса

Стоит обратить внимание, что в приведенных исследованиях примерно у трети пациентов с ЭКГ-картиной БЛНПГ паттерн активации желудочков сердца соответствовал норме. В связи с этим были предложены термины “истинная” и “ложная” БЛНПГ. Считается, что при ложной БЛНПГ отсутствует блок в проводящей системе сердца и расширение QRS связано с замедлением проведения по миокарду ЛЖ в связи с гипертрофией ЛЖ или IVCD [19]. Некоторые авторы считают, что при ложной БЛНПГ наблюдается комбинация БПВЛНПГ и гипертрофии ЛЖ [11]. При этом ложная БЛНПГ характеризуется нормальной последовательностью активации желудочков сердца с замедленным проведением по кардиомиоцитам (IVCD). Это свидетельствует об

отсутствии субстрата для ресинхронизации и, следовательно, является одной из причин неэффективности СРТ.

Следовательно, пациенты с истинной БЛНПГ демонстрируют более высокую вероятность ответа на СРТ по сравнению с ложной БЛНПГ [17, 18]. В связи с этим дифференциальная диагностика истинной и ложной БЛНПГ является крайне актуальной проблемой при отборе пациентов на СРТ.

1.6 Локализация блока проведения

Паттерн активации желудочков сердца зависит не только от наличия или отсутствия блока проведения, но и от его локализации. В 1958 году Lenegre J. при гистопатологическом исследовании 25 сердец с БЛНПГ практически полное прерывание волокон по ЛНПГ было зарегистрировано в 18 случаях, частичное - в 5, а в 2 сердцах не было выявлено признаков повреждения ЛНПГ [102]. При наличии блок проведения был расположен в области бифуркации пучка Гиса или на уровне проксимальной части ЛНПГ. При этом причиной прерывания являлось сдавление ЛНПГ между увеличенным центральным фиброзным телом (ЦФТ) и основанием МЖП, особенно при механической нагрузке от гипертрофированного или дилатированного ЛЖ [102]. В исследовании Lev M и соавт. были изучены сердца с БЛНПГ после ИМ [103]. Постинфарктный рубец характеризовался различной локализацией, но всегда имел септальный компонент. Область поражения проводящей системы находилась на границе между пучком Гиса и стволом ЛНПГ. В нескольких случаях в патологический процесс были вовлечены волокна на уровне пучка Гиса слева. При любой локализации наблюдался полный или практически полный разрыв волокон ЛНПГ в этой области с последующим заполнением появившихся пространств фиброэластическими нитями [103].

В исследовании Saguira и соавт. при гистологическом исследовании восьми сердец во всех случаях было выявлено повреждение ЛНПГ [104]. В пяти случаях наблюдалось прерывание волокон на уровне бифуркации ЛНПГ, в трех случаях - на 2-5 мм дистальнее. В пяти сердцах дополнительно наблюдались полные разрывы как передней, так и задней ветвей ЛНПГ. В нескольких случаях были обнаружены неполные разрывы передней и задней ветви. Дополнительно были более подробно изучены причины повреждения ЛНПГ [104]. В первой группе случаев развитие блока проведения было связано с дегенеративными процессами, которые происходили в ЦФТ и затем вовлекали дистальную часть пучка Гиса и проксимальную часть ствола ЛНПГ, в которых накапливался кислый мукополисахарид. Дегенеративные процессы и увеличение размера ЦФТ оказывали прямое механическое воздействие на проводящую систему сердца [104]. Во второй группе случаев нарушение проведения было связано с выраженным фиброзом базального отдела МЖП (саммит ЛЖ), который являлся продолжением патологических изменений других отделов ЛЖ. ЛНПГ в таком случае оказывается сдавлена между ЦФТ и увеличенной фиброзной тканью базального отдела МЖП. По мнению авторов основной причиной таких изменений МЖП является ишемия миокарда. Тем не менее, необходимо подчеркнуть важное значение механического фактора, так как ишемия приводит лишь к увеличению фиброзной ткани МЖП, которая вместе с ЦФТ сдавливает ЛНПГ [104].

Таким образом, гистопатологические исследования продемонстрировали, что повреждение волокон ЛНПГ может располагаться на различных уровнях: левая часть пучка Гиса, ствол ЛНПГ, бифуркация ЛНПГ, дистальнее бифуркации, а также на уровне ветвей ЛНПГ. Важно отметить, что в значимой части случаев полное или даже частичное прерывание волокон ЛНПГ выявлено не было.

Как отмечалось в предыдущих разделах, в исследованиях с использованием инвазивного активационного картирования была продемонстрирована низкая эффективность СРТ при отсутствии блока проведения в ЛНПГ [21]. Это связано с отсутствием субстрата для ресинхронизации. Однако при наличии блока проведения влияние его локализации на эффективность СРТ изучено недостаточно. Актуальность этой проблемы существенно возросла в связи с активным развитием стимуляции проводящей системы сердца (СПСС) в качестве альтернативы бивентрикулярной стимуляции при СРТ.

В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021 года стимуляция пучка Гиса (СПГ) впервые была предложена в качестве альтернативы бивентрикулярной стимуляции для СРТ (IIa, B) [9]. Однако в рандомизированном клиническом исследовании HIS-SYNC половина (48%) пациентов группы СПГ была переведена в группу бивентрикулярной стимуляции в связи с невозможностью скорректировать ширину комплекса QRS несмотря на успешную имплантацию электрода в область пучка Гиса [25, 105]. По мнению авторов эти результаты связаны с более дистальным поражением проводящей системы сердца. В рандомизированном исследовании His-Alternative, в котором сравнивали два метода СРТ, 28% пациентов с БЛНПГ были переведены в группу бивентрикулярной стимуляции, в основном из-за более дистальной локализации блока проведения по ЛНПГ [26].

Зависимость эффективности СПГ от локализации блока проведения была подтверждена Upadhyay и соавт. при картировании МЖП со стороны эндокарда ЛЖ среди пациентов с БЛНПГ [27]. Как и в предыдущих исследованиях примерно у трети (36%) пациентов блок проведения в исследуемой области отсутствовал, несмотря на ЭКГ картину. При наличии блока проведения, его локализация варьировала: на уровне пучка Гиса (72%) или более дистально на уровне ЛНПГ (36%). Таким образом,

авторы разделили локализацию блока проведения при ЭКГ картине БЛНПГ на три группы: проксимальная (левая внутригисальная), дистальная (на уровне ЛНПГ) и отсутствие блока проведения в ЛНПГ [27].

При СПГ пациентов с сохранным проведением по системе Гиса-Пуркинье ни в одном из случаев (0%) не удалось достичь коррекции ширины комплекса QRS. При наличии блока проведения эффект был достигнут в 85% случаев. Важно отметить, что вероятность скорректировать ширину QRS зависела от его локализации. При наиболее проксимальном уровне блока коррекция QRS была достигнута у 94% пациентов, а при более дистальном - только у 62% пациентов [27].

Таким образом, помимо “истинной” и “ложной”, на сегодняшний день выделяют “проксимальную” и “дистальную” БЛНПГ. По мнению некоторых авторов именно проксимальная БЛНПГ является истинной, однако на сегодняшний день нет единого мнения о взаимосвязи истинной/ложной БЛНПГ и уровнем блока проведения [24].

В классической работе Rosenbaum и соавт. в зависимости от уровня блока проведения были выделены предбифуркационная (predivisional) и бифуркационная (divisional) БЛНПГ [106]. Medrano и соавт. продемонстрировали клинические случаи, при которых септальная ветвь ЛНПГ отходит проксимальнее блока проведения, что свидетельствует о более дистальной БЛНПГ и влияет на паттерн активации эндокарда ЛЖ, в особенности - на последовательность и время активации МЖП [107].

Стоит отметить, что СПСС продолжает развиваться и в дополнении к СПГ активно изучается стимуляция области ЛНПГ для СРТ. При этом электрод имплантируется более дистально, что увеличивает вероятность скорректировать ширину QRS. В клинических рекомендациях АНА 2023 года стимуляция области ЛНПГ была впервые предложена в качестве альтернативы бивентрикулярной стимуляции при СРТ (Па, С) [10]. Класс рекомендаций для СПГ и стимуляции области ЛНПГ не различался.

Помимо СПГ и стимуляции области ЛНПГ активно развиваются комбинации СПСС и бивентрикулярной стимуляции, которые получили название “гис-оптимизированная (НОТ) СРТ” и “ЛНПГ-оптимизированная (ЛОТ) СРТ”. На сегодняшний день не изучена эффективность различных опций СРТ при различной локализации блока проведения. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку критериев персонифицированного отбора пациентов на наиболее оптимальный вариант СРТ в зависимости от особенностей паттерна активации желудочков сердца.

1.7 Неинвазивная диагностика локализации блока проведения

Эндокардиальное активационное картирование является наиболее эффективным и изученным методом исследования паттерна активации желудочков сердца. Однако использование инвазивного картирования для определения уровня блока проведения во время имплантации СРТ устройства сопряжено с высокими периоперационными рисками. В связи с этим актуальна разработка неинвазивных критериев для выявления проксимальной БЛНПГ.

1.7.1 Электрокардиография в 12-ти стандартных отведениях

ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях является основным методом диагностики БЛНПГ. Однако, как отмечалось в предыдущих разделах, критерии БЛНПГ, предложенные в актуальных клинических рекомендациях и использованные в крупных многоцентровых исследованиях, существенно различаются и имеют низкую согласованность между собой [12-16]. На сегодняшний день, по мнению многих авторов, критерий, предложенный Strauss и соавт., позволяет выявить истинную БЛНПГ [11, 13, 15]. Тем не менее, лучшая эффективность СРТ может быть связана с более высоким порогом ширины QRS, используемом в этом критерии.

Несмотря на различия и недостатки существующих критериев БЛНПГ, каждый отдельный ЭКГ-признак, включенный в эти критерии (таблица 2), соответствует определенным изменениям активации ЛЖ при БЛНПГ. Так, при изменении направления транссептального проведения исчезает зубец q в отведениях I, V5 и V6, а в отведении V1 регистрируется комплекс rS или QS . Замедление транссептальной активации приводит к увеличению ВО зубца R в отведениях I, V5 и V6. U-образный паттерн активации ЛЖ приводит к появлению зазубрины или сглаженности комплекса QRS. В связи с этим актуально проанализировать диагностическую ценность каждого ЭКГ-признака БЛНПГ в отношении обратного ремоделирования на фоне СРТ.

По мнению ряда авторов сохранение проведения по левому срединному септальному разветвлению также может быть одним из объяснений нормального времени и направления транссептальной активации у пациентов с ЭКГ-картиной БЛНПГ [108]. В этом случае септальная ветвь отходит от ЛНПГ проксимальнее места бифасцикулярной блокады, то есть блок ЛНПГ расположен более дистально. При этом первые 10 мс активации МЖП не отличаются от нормальных. Таким образом, ЭКГ признаки, отражающие время и направление транссептальной активации могут служить для выявления проксимальной БЛНПГ. Perrin M и соавт. предложили новый признак, который по мнению авторов позволяет определить сохранное проведение по проксимальным волокнам ЛНПГ при БЛНПГ: зубец $r \geq 1$ мм в отведении V1 и/или зубец $q \geq 1$ мм в отведении aVL [109]. При субанализе исследования PREDICT авторы установили, что пациенты с БЛНПГ без этого признака на ЭКГ продемонстрировали лучший гемодинамический ответ на фоне СРТ, в сравнении с пациентами с БЛНПГ и сохранным проведением, определенным по наличию этого ЭКГ признака [109]. Однако в исследовании Grebmer и соавт. при использовании этого критерия не было

выявлено статистически значимых различий между этими группами ни в отношении гемодинамического ответа, ни в отношении прогноза на фоне СРТ [110].

Таким образом, на сегодняшний день были подробно проанализированы различные критерии БЛНПГ в отношении предсказания ответа на СРТ. Необходимо проанализировать отдельные ЭКГ-признаки, включенные в эти критерии, а также применить аналогичный подход для выявления ЭКГ предикторов проксимальной БЛНПГ для предсказания сокращения комплекса QRS при СПГ. Независимый анализ каждого ЭКГ-признака, позволит выявить признаки, отражающие сохранение проведения по проксимальной части ЛНПГ.

1.7.2 Неинвазивное активационное картирование

Анализ результатов поверхностной многоканальной ЭКГ с помощью математических алгоритмов позволяет воссоздать и проанализировать последовательность активации желудочков сердца. Ploux и соавт. исследовали диагностическую ценность НИАК в предсказании ответа на СРТ среди пациентов с БЛНПГ и IVCD [111].

Стоит отметить, что на эпикардиальной поверхности сердца в отличие от результатов эндокардиального картирования при БЛНПГ невозможно определить локализацию точки прорыва в ЛЖ. Было показано, что при БЛНПГ передняя и задняя волны деполяризации распространяются равномерно от ПЖ к ЛЖ [111]. При этом регистрируется линия замедленного проведения, ориентированная от основания к верхушке ЛЖ. Эти линии имели функциональный характер (устранялись при бивентрикулярной стимуляции), вносили основной вклад в замедление проведения по ЛЖ и были расположены на одной из четырех стенок: переднесептальной, переднелатеральной, заднесептальной или заднелатеральной [111].

Пациенты с неспецифическим нарушением внутрижелудочкового проведения продемонстрировали гетерогенный процесс активации: были зарегистрированы точки прорыва электрического импульса на эпикаридальной поверхности ЛЖ; линии блока проведения были короче и встречались реже, а их расположение значительно варьировало; зона поздней активации локализовалась в различных областях, в отличие от пациентов с БЛНПГ, у которых она располагалась в основании латеральной стенки ЛЖ [111].

Дополнительно было установлено, что разница между средним временем активации ЛЖ и ПЖ (ventricular electrical uncoupling, VEU) является значимым предиктором ответа.

Схожие результаты были получены Arnold A и соавт., которые в 2021 году проанализировали паттерн эпикаридальной активации ЛЖ у пациентов с БЛНПГ при СПГ [112]. При визуальной оценке активационных карт у пациентов с БЛНПГ были выявлены 2 паттерна активации ЛЖ. У 83,3% пациентов была зарегистрирована область линейного блока эпикаридального проведения [112]. В большинстве случаев (85%) этот блок выглядел, как линия, вдоль которой распространение волны деполяризации прекращалось одновременно на всем протяжении. У 64% пациентов линия блока проведения была расположена на передней стенке ЛЖ, у 27%- на переднебоковой стенке и у 9%-на задней стенке. Второй паттерн активации, наблюдаемый у 16,7% пациентов с ЭКГ-картиной БЛНПГ, заключался в отсутствии какого-либо линейного блока проведения на эпикаридальной поверхности. Волна деполяризации диффузно распространяется по эпикарду ЛЖ, но более медленно, чем в норме [112].

У 75% пациентов с первым паттерном активации ЛЖ на фоне СПГ удалось достичь быстрой гомогенной однонаправленной активации ЛЖ [112]. У оставшихся 25% сохранился блок проведения. К сожалению,

авторы не уточняют локализацию линии блока проведения в этой группе пациентов. При наличии второго паттерна СПГ не приводила к изменению последовательность активации ЛЖ. Наличие характерной линии блока проведения на активационной карте при БЛНПГ является сильным предиктором нормализации времени активации ЛЖ при СПГ (logarithmic odds ratio: 2,19; 95% CI: 0,07–4,31; $p = 0,04$) [112].

Parriera L. и соавт. в 2023 году выполнили НИАК 111 пациентов с ХСН и БЛНПГ и впервые описали локализацию зоны поздней активации при автоматической сегментации ЛЖ [113]. В большинстве случаев зона поздней электрической активации ЛЖ была выявлена в боковой стенке ЛЖ, однако у 35% пациентов она находилась вне базальных или срединных сегментов боковой стенки ЛЖ. Авторы установили, что расстояние от стимулирующего полюса ЛЖ электрода до зоны наиболее поздней активации являлось независимым предиктором ответа на СРТ (AUC=0.906). Точка отсечения для этого расстояния составило 47 мм (AUC=0.931). Стоит отметить, что в этом исследовании не был выполнен анализ эффективности СРТ при различной локализации зоны наиболее поздней активации [113].

В 2023 году Римская и соавт. впервые предприняли попытку разработать неинвазивные активационные критерии проксимальной БЛНПГ [114]. Исследователи провели сравнительный анализ пациентов с БЛНПГ, возникшей вследствие транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), и кандидатов на СРТ с БЛНПГ и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). На основе полученных данных был предложен комплексный критерий проксимальной БЛНПГ, включающий три ЭКГ признака и два критерия НИАК. Данное исследование представляет значительный интерес для дальнейшего изучения механизмов БЛНПГ и оптимизации критериев отбора пациентов для СРТ, однако требуются

дополнительные исследования для валидации предложенных критериев и оценки их прогностической значимости [114].

Таким образом, в настоящее время использование НИАК позволило детально изучить паттерны эпикардальной активации при истинной и проксимальной БЛНПГ. Современные алгоритмы НИАК дополнительно предоставляют возможность оценки последовательности активации эндокарда ЛЖ [115]. Это расширение функциональных возможностей метода открывает перспективы для более комплексного анализа электрофизиологических процессов при истинной и проксимальной БЛНПГ. Помимо уже установленных параметров, таких как локализация зоны наиболее поздней активации и линейного блока проведения, появляется возможность определения локализации наиболее ранней активации в эндокарде ЛЖ и измерения времени транссептальной активации. Эти дополнительные параметры продемонстрировали свою эффективность в дифференциальной диагностике различных вариантов БЛНПГ в исследованиях с применением инвазивного активационного картирования.

1.8 Модели блокады левой ножки пучка Гиса различной локализации

Изучение неинвазивных диагностических критериев проксимальной БЛНПГ в группе пациентов с ХСН осложняется непредсказуемой локализацией блока проведения. Только инвазивное картирование или гистопатологическое исследование позволяет однозначно определить наличие и уровень поражения ЛНПГ. В связи с этим актуально изучение активации желудочков сердца при БЛНПГ различной локализации на модельных данных.

Как и в ранних экспериментах на собаках, сегодня наиболее распространенной моделью является механическое повреждение ствола ЛНПГ. В экспериментальном исследовании Gjesdal и соавт. при

радиочастотной аблации проксимальной части ЛНПГ у 7 собак формировалась БЛНПГ с типичным механическим паттерном септального флеша [116]. L. Liu и соавт. разработали животную модель изолированной БЛНПГ, которая продемонстрировала увеличение ширины комплекса QRS за счет задержки активации свободной стенки ЛЖ, выраженную межжелудочковую механическую диссинхронию, повышение конечно-диастолического давления ЛЖ и снижение фракции выброса ЛЖ [117]. Несмотря на полный контроль уровня повреждения, такие модели имеют ряд недостатков [118]. Во-первых, на сегодняшний день не описаны животные модели ложной и дистальной БЛНПГ. Во-вторых, в связи с различиями пространственного расположения сердца у животных и человека, затрудняется разработка ЭКГ-критериев БЛНПГ различной локализации. В-третьих, были описаны электрофизиологические особенности проводящей системы сердца у животных, которые ограничивают трансляцию полученных результатов в клиническую практику.

Многие ограничения экспериментальных исследований могут быть преодолены при использовании мультимасштабных биофизически обусловленных вычислительных моделей функции сердца [28, 29]. Они могут быть пациент-специфичными с учетом специфичности геометрии сердца, архитектуры миокардиальных волокон, механических свойств миокардиальной ткани [30, 31]. В последние годы было продемонстрировано, что пациент-специфичные модели, основанные на 12-канальном ЭКГ и анатомических изображениях, могут воспроизводить электрическую активацию желудочков [31-34]. Подобные модели успешно были использованы для симуляции эффекта CRT и изучения характеристик диссинхронии, деполяризации и реполяризации [35, 36]. Таким образом, использование биофизических компьютерных моделей предоставляет уникальную возможность симуляции различных уровней блока

проведения и вариантов СРТ на одной пациент-специфичной геометрии сердца. Тем не менее, даже наиболее современные компьютерные модели уступают клиническим данным. В связи с этим актуально изучение пациентов с верифицированной проксимальной БЛНПГ.

Перспективной моделью проксимальной БЛНПГ является периоперационная блокада проведения, формируемая после ТИАК. Calle и соавт. проанализировали ЭКГ-признаки, формируемые после ТИАК, и предложили ЭКГ-критерий проксимальной БЛНПГ [119]. Также были предложены НИАК критерии, разработанные при изучении пациентов с проксимальной БЛНПГ после ТИАК [114]. Несмотря на изолированное повреждение проводящих путей на проксимальном уровне, патогенез повреждения ЛНПГ при такой модели включает отек, воспаление и ишемию. При разрешении обратимых факторов проведение по волокнам ЛНПГ может восстанавливаться. Так, в 48% случаев послеоперационная БЛНПГ разрешается к моменту выписки из стационара [120]. У части пациентов с БЛНПГ может восстанавливаться частичное проведение по волокнам ЛНПГ, что влияет на итоговую морфологию комплекса QRS.

В качестве другой модели проксимальной БЛНПГ может быть использована БЛНПГ, формирующаяся после септальной миоэктомии по поводу гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) у пациентов с узким комплексом QRS до операции. Важно отметить, что при хирургическом лечении ГКМП для устранения обструкции выходного тракта ЛЖ иссекается преимущественно базальные отделы МЖП, в которых определяются проксимальные волокна ствола ЛНПГ. Благодаря трансортальному доступу обеспечивается изолированное повреждение МЖП без дополнительных ятрогенных линий блока проведения. В связи с этим послеоперационное расширение комплекса QRS ассоциировано только с пресечением ЛНПГ на проксимальном уровне. Преимущество такой модели заключается в том, что при септальной миоэктомии

формируется радикальное необратимое хирургическое прерывание всех волокон ЛНПГ на проксимальном уровне.

Таким образом, актуальным является изучить паттерн активации желудочков сердца у пациентов с проксимальной БЛНПГ после септальной миоэктомии. Клинические данные позволят разработать неинвазивные активационные критерии проксимального блока проведения при подробном изучении отдельных ЭКГ-признаков, а также паттерна активации желудочков сердца с помощью НИАК. Использование пациент-специфичных компьютерных моделей расширит выводы диссертации благодаря симуляции нескольких уровней блока проведения и вариантов СРТ, в том числе СПГ, стимуляция ЛНПГ, бивентрикулярная стимуляция, НОТ-СРТ, LOT-СРТ. Это позволит не только разработать критерии отбора, но и подобрать наиболее оптимальный вариант терапии в зависимости от локализации блока проведения.

Глава 2. Материал и методы

2.1. Дизайн исследования

В одноцентровое нерандомизированное исследование были включены две группы пациентов: 1) пациенты с впервые возникшей БЛНПГ после септальной миоэктомии по поводу ГКМП (n=100); 2) пациенты с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, кому была выполнена имплантация СРТ (n=185).

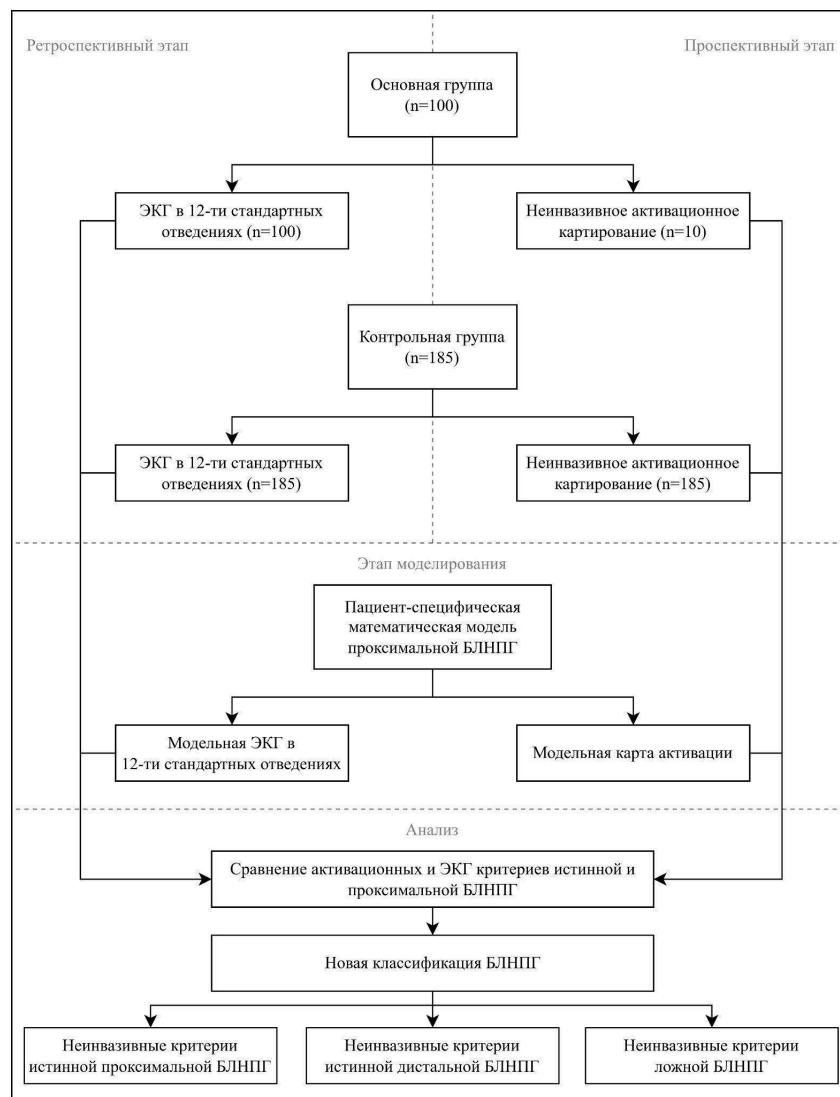


Рисунок 5 - Дизайн диссертационного исследования.

Примечание: ЭКГ- электрокардиография, БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса

В рамках ретроспективного этапа исследования были проанализированы истории болезни всех пациентов (n=285). В рамках проспективного этапа исследования десяти пациентам группы ГКМП и

всем пациентам (n=185) группы СРТ было выполнено НИКАК (рисунок 5). На третьем этапе с помощью математического моделирования были созданы пациент-специфичная карта активации и ЭКГ при проксимальной и дистальной БЛНПГ. При сравнении клинических и модельных данных была сформулирована новая классификация БЛНПГ и неинвазивные диагностические критерии (рисунок 5).

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ (Выписка №1506-23 из протокола заседания ЛЭК №06-23 от 13 июня 2023 г.).

2.1.1 Группа гипертрофической кардиомиопатии

В ходе ретроспективного этапа (n=100) был выполнен анализ историй болезни, ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, трансторакальная ЭхоКГ до и после септальной миоэктомии. Для десяти пациентов группы ГКМП проспективно было выполнено неинвазивное активационное картирование желудочков сердца после септальной миоэктомии.

Критерии включения:

- Ширина комплекса QRS <120 мс до операции;
- Трансаортальный доступ во время септальной миоэктомии;
- Расширение комплекса QRS \geq 120 мс в раннем послеоперационном периоде.

Критерии не включения:

- Симультанная пластика или протезирование митрального клапана,
- Симультанная пластика или иссечение хорд,
- Симультанная пластика дефекта межжелудочковой перегородки,
- Развитие полной атриовентрикулярной блокады после септальной миоэктомии,
- Имплантация постоянного электрокардиостимулятора.

Оперативные вмешательства были выполнены в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с 2013 по 2023 гг. Всем пациентам (n=100) была выполнена септальная миоэктомия трансаортальным доступом. Средняя масса резецированного миокарда составила 4.5 ± 1.9 грамма. Продолжительность операции составила 157.5 [135; 200] минут, медианное время пережатия аорты - 40 [29, 65] минут. 26 пациентам группы ГКМП симультанно были выполнены аортокоронарное и/или маммарокоронарное шунтирование.

На рисунке 6 представлен пример ЭКГ пациента до септальной миоэктомии и в послеоперационном периоде.

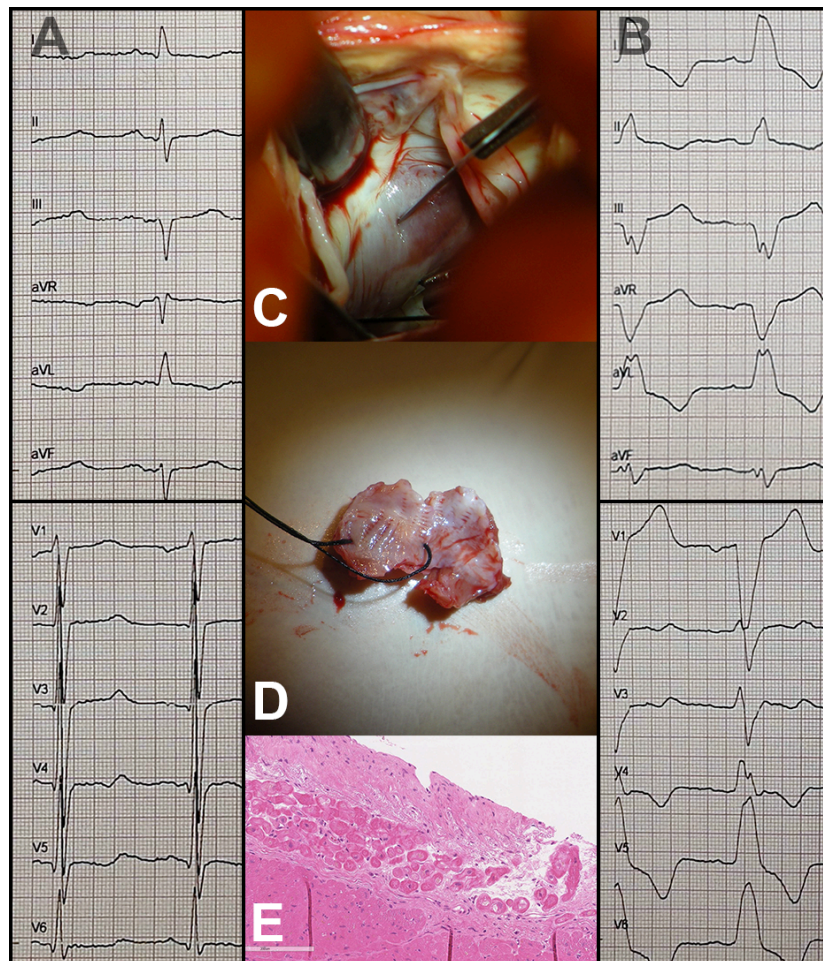


Рисунок 6 - ЭКГ пациента Г. до (А) и после (В) септальной миоэктомии (С-Е).

Примечание: А) ЭКГ от 07.04.2021, ширина QRS = 92 мс. В) ЭКГ от 12.04.2021, ширина QRS = 160 мс. С) интраоперационное фото септальной миоэктомии. Д) Фото резецированного миокарда базальных отделов межжелудочковой перегородки. Е)

Гистологический срез резецированного миокарда с визуализацией клеток левой ножки пучка Гиса. ЭКГ - электрокардиограмма

2.1.2 Группа сердечной ресинхронизирующей терапии

Для группы СРТ (n=185) ретроспективно были проанализированы истории болезни, ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, трансторакальная ЭхоКГ до и через 12 месяцев после имплантации СРТ устройства. В рамках проспективного этапа всем пациентам группы СРТ было выполнено неинвазивное активационное картирование на фоне собственного ритма после временного отключения стимуляции в течение как минимум одной минуты.

Критерии включения:

- ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ исходно;
- II-IV ФК ХСН по NYHA исходно;
- ширина комплекса QRS ≥ 120 мс исходно.

Критерии невключения:

- Наличие постоянного электрокардиостимулятора до имплантации СРТ-системы.

Период наблюдения после имплантации.

Период наблюдения был ограничен 12 месяцами после имплантации СРТ. Пациенты обследовались во время индексной госпитализации и в дальнейшем на 3-й и 12-й месяц после имплантации. Последующее наблюдение включало клиническую оценку, эхокардиографическое обследование, тест 6-минутной ходьбы и программирование СРТ. Лекарственная терапия оценивалась и корректировалась исходно, через 3 и 12 месяцев после имплантации. Оптимизация устройства СРТ проводилась во время индексной госпитализации. Повторная оптимизация выполнялась через 3 месяца, через 12 месяцев и затем ежегодно. Внеплановые визиты проводились по запросу пациента при ухудшении

клинических симптомов для изменения параметров программирования СРТ и коррекции лекарственной терапии.

Все пациенты наблюдались командой врачей, включающей врача-кардиолога, специалиста по сердечной недостаточности, и специалиста по программированию ЭКС.

Оценка ответа на СРТ.

Эхокардиографический ответ на СРТ определялся как снижение конечного систолического объема (КСО) ЛЖ на $\geq 15\%$ от исходного уровня через 12 месяцев [121]. Клинический ответ на СРТ определялся как улучшение как минимум на один ФК по NYHA по сравнению с исходным уровнем. Функциональный класс по NYHA оценивался с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Определение локализации стимулирующего полюса ЛЖ электрода, измерение межэлектродного расстояния и интервала QLV.

Определение локализации стимулирующего полюса ЛЖ электрода проводилось вручную на КТ-изображениях сердца с использованием режима флюороскопической визуализации программного обеспечения, в сочетании с данными о положении ЛЖ электрода, количестве активных полюсов и их положении (рисунок 7).

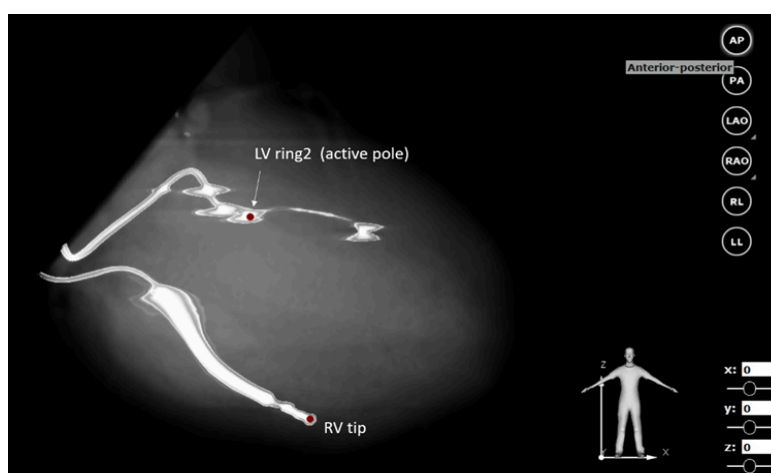


Рисунок 7 - Маркировка стимулирующего полюса левого и правого желудочковых электродов в режиме флюороскопической визуализации в программном обеспечении

Амикард

Межэлектродное расстояние измерялось как евклидово расстояние между активными стимулирующими полюсами левого и правого электродов на трехмерной модели желудочков на основе КТ-данных (рисунок 8).

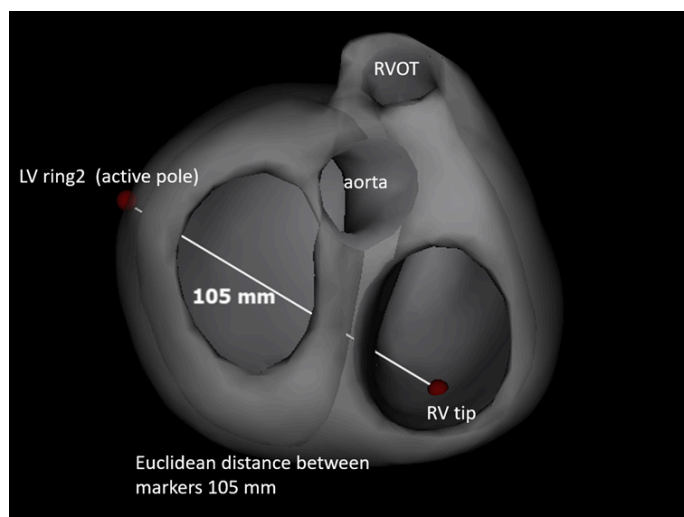


Рисунок 8 - Измерение межэлектродного расстояния в программном обеспечении
Амикард

Неинвазивное измерение интервала QLV выполнялось с помощью программного обеспечения EP Solutions, как ранее описано Varma и соавт. [122]. QLV было определено, как временной интервал от первого отклонения на поверхностной ЭКГ до локальной эндограммы, регистрируемой на стимулирующем полюсе ЛЖ электрода на фоне собственного ритма (рисунок 9).

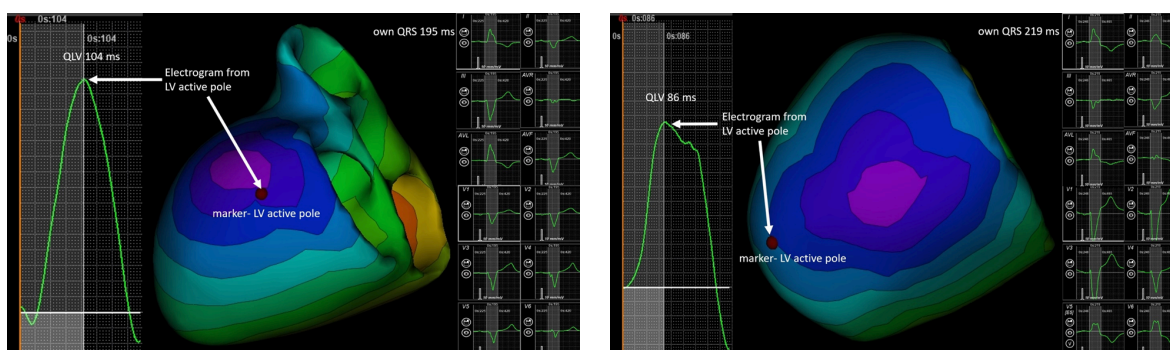


Рисунок 9 - Неинвазивное измерение интервала QLV в программном обеспечении
Амикард

2.2 Электрокардиографические критерии

ЭКГ была выполнена в 12 отведениях со скоростью 50 мм/с и амплитудой 1 мм/мВ. В ходе анализа ЭКГ в 12 стандартных отведениях проводилась независимая оценка пятнадцати ЭКГ-признаков, ранее предложенных в критериях БЛНПГ: ESC 2013 [6] и 2021 [9], АНА 2009 [8], Strauss D и соавт. [11]. Диагноз БЛНПГ устанавливался только при наличии всех ЭКГ-признаков, включенных в соответствующий критерий. Все анализируемые ЭКГ признаки и соответствующими им ЭКГ критерии приведены в таблице 2.

2.3 Неинвазивное активационное картирование

Всем пациентам было проведено НИАК с использованием системы "Амикард 01 К" [115, 123-125].

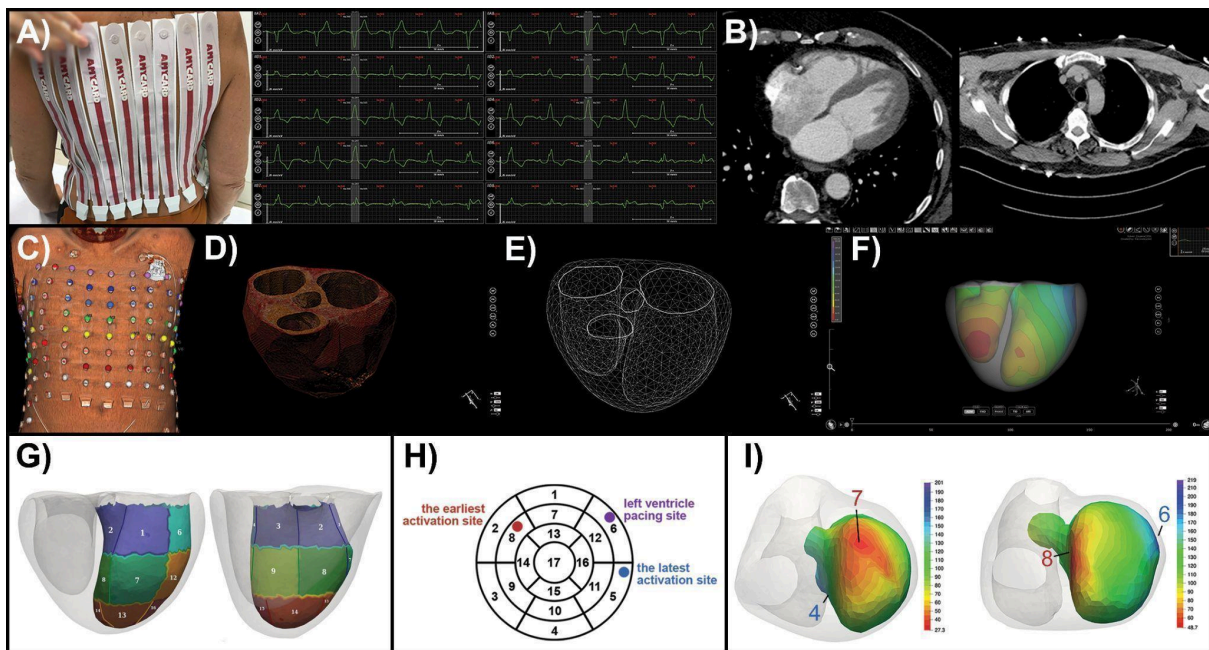


Рисунок 10 - Последовательность выполнения неинвазивного активационного картирования.

Примечание: А) Регистрация многоканальной электрокардиограммы; В) Компьютерная томография в группе сердечной ресинхронизирующей терапии и магнитная резонансная томография в группе гипертрофической кардиомиопатии; С) Вычисление пространственных координат электродов на грудной клетке; D) Реконструкция воксельной модели желудочков; E) Реконструкция полигональной модели желудочков;

F) Полигональная модель желудочков с автоматически сгенерированной изохронной картой с помощью алгоритма ESL; G) Автоматическая сегментация ЛЖ согласно модели АНА; H) Определение места стимуляции ЛЖ, самых ранних и поздних участков активации в соответствующих сегментах ЛЖ; I) Примеры полученных карт активации ЛЖ с номерами наиболее ранних и поздних участков активации в соответствующих сегментах ЛЖ. ЛЖ - левый желудочек

В группе ГКМП НИАК выполнялось после септальной миоэктомии на фоне БЛНПГ. В группе СРТ НИАК выполнялась после имплантации устройства во время индексной госпитализации, после временного прекращения стимуляции в течение как минимум одной минуты для регистрации собственного ритма пациента. Краткое описание последовательности выполнения НИАК представлено на рисунке 10.

Для решения обратной задачи ЭКГ использовался алгоритм эквивалентного одиночного слоя (ESL), описанный ранее [124, 125]. ESL продемонстрировал удовлетворительные результаты в отношении повышения точности НИАК при анализе активации эндокарда для желудочковой экстрасистолии [124, 125]. ESL связан с электрическими потенциалами (электрограммами) через линейное преобразование, обеспечиваемое матрицей их нормальных производных на поверхности сердца.

Валидация системы Amyscard для неинвазивного эпи- и эндокардиального активационного картирования была описана ранее Ревешвили и соавт. [115, 123]. Было также показано, что использование алгоритма ESL позволяет адекватно проанализировать карту активации в пределах эндокарда МЖП в отличие от предыдущих подходов НИАК, сфокусированных на анализе эпикардиальной активации [115].

Все персонализированные эндокардиальные модели ЛЖ были разделены на 17 сегментов согласно 17-сегментной модели ЛЖ, предложенной АНА [126]. Эта сегментация выполнялась с использованием автоматического алгоритма (Рис. 10-G). Изначально алгоритм создает

универсальную желудочковую систему координат [127]. Затем ЛЖ делится на три секции (кольца) на основе апикально-базальной координаты (базальные, срединные и апикальные сегменты). Для эндокардиальной поверхности эти кольца далее подразделяются согласно угловой координате на шесть частей для базальных (1-6) и срединных (7-12) сегментов, а также пять частей для апикальных (13-17) сегментов. Эпикардиальные модели ЛЖ были разделены на 12 областей из-за исключения септальных сегментов. После разделения модели на три кольца они были подразделены на четыре части для базальных (1, 4-6), срединных (7, 10-12) и апикальных (13, 15-17) сегментов. Таким образом, всем участкам на эндокардиальной и эпикардиальной поверхностях было присвоено целое число от 1 до 17, соответствующее номеру сегмента в 17-сегментной модели АНА (Рис. 10G).

Затем алгоритм автоматически определяет самые ранние и поздние участки активации как на эндокарде, так и на эпикарде ЛЖ, указывая номер сегмента, где находятся эти участки, и их соответствующее время активации (Рис. 10H). В случаях, когда множественные ранние и поздние участки возникали в разных сегментах, выбирались точка и соответствующий номер сегмента с наиболее ранним или поздним значением. Результаты автоматического анализа дополнительно визуально верифицировались двумя кардиологами, имеющими опыт интерпретации НИАК.

Для каждой изохронной карты временные характеристики желудочковой активации автоматически рассчитывались в специально написанном программном обеспечении на Python (Python Software Foundation). Общее время активации желудочков сердца определялось путем вычисления временного интервала между точками наиболее ранней и наиболее поздней активацией. Время активации ЛЖ и ПЖ рассчитывалось как разница между временем наиболее поздней активации

и временем наиболее ранней активации в пределах ЛЖ и ПЖ соответственно. Время транссептального проведения измерялось от начала комплекса QRS до времени наиболее ранней точки активации на эндокарде ЛЖ [21]. Электрическое разобщение желудочков (VEU) определялось как разница между средним временем активации ЛЖ и ПЖ [128].

2.4 Компьютерное моделирование

Для создания математической модели сердца были использованы клинические данные одного пациента с дилатационной кардиомиопатией и сниженной ФВ ЛЖ, которому была выполнена имплантация бивентрикулярного электрокардиостимулятора в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова для СРТ. Пациент был отобран среди 185 пациентов группы СРТ. Критериями отбора являлись: полная БЛНПГ по данным ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, зона наиболее ранней активации в срединных или апикальных сегментах МЖП по данным неинвазивного активационного картирования и отсутствие фиброза по данным МРТ с поздним контрастированием.

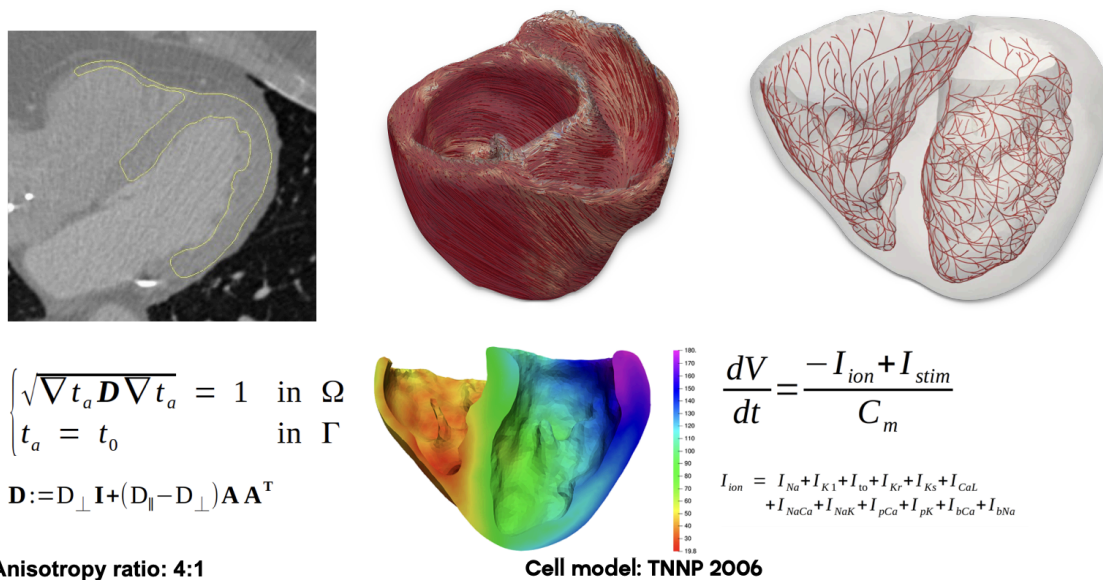


Рисунок 11 - Последовательность моделирования пациент-специфичной модели сердца

На основе клинических данных была построена детальная биофизическая вычислительная модель сердца. Последовательность моделирования (рисунок 11):

- Построение конечно-элементных моделей торса, легких и желудочков на основе полуавтоматической сегментации КТ-данных;
- Применение правило-ориентированного подхода для симуляции архитектуры миокардиальных волокон [129];
- Генерация сети Пуркинье для правого и левого желудочков с использованием модели Costabal и соавторов для симуляции паттернов активации [130];
- Расчет времени электрической активации в каждом узле желудочковой сетки с помощью модели Eikonal [131];
- Вычисление сигналов 12-канальной ЭКГ с использованием подхода Lead-Field на основе времени активации и модели потенциала действия [132, 133];
- Улучшение физиологической точности модели путем добавления быстрого эндокардиального слоя:
 - Выделение субэндокардиальных поверхностей левого и правого желудочков;
 - Построение неориентированного взвешенного графа на всех узлах и ребрах полученных поверхностных сеток.

Для учета собственного ритма БЛНПГ пациента была реализована процедура калибровки системы Гиса-Пуркинье:

1. Калибровка правой ножки пучка Гиса (ПНПГ): Мы сгенерировали 10 различных конфигураций ПНПГ, варьируя схемы ветвления и терминальные переходы Пуркинье-миокард (ППМ). Для каждой конфигурации мы рассчитали карту активации и 12-канальную ЭКГ. Для пациент-специфичной модели была выбрана та конфигурация ПНПГ,

которая давала наименьшее расхождение с клиническим ЭКГ-сигналом пациента.

2. Моделирование левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ): поскольку собственный ритм БЛНПГ не проявлял активации ЛНПГ, мы сгенерировали 10 различных конфигураций ЛНПГ. Эти конфигурации различались по схемам ветвления и расположению ППМ для отражения возможных анатомических вариаций. Все 10 конфигураций ЛНПГ были сохранены для последующих симуляций с учетом неопределенности в структуре ЛНПГ.

3. Калибровка и валидация модели: Модель была откалибрована путем корректировки проводимости тканей и свойств системы Пуркинье для соответствия морфологии ЭКГ и продолжительности QRS пациента. Финальная модель была валидирована путем сравнения смоделированных последовательностей активации и форм ЭКГ с клиническими данными пациента.

На основе пациент-специфичной компьютерной модели были смоделированы два типа БЛНПГ: проксимальная БЛНПГ с полным блоком проведения в левой ножке; и дистальная БЛНПГ с блоком проведения дистальнее бифуркации левой ножки. При моделировании дистального блока во всех трех ветвях ЛНПГ паттерн активации был близок к проксимальной БЛНПГ. В связи с этим мы создали комбинации двух блоков ветвей: передняя+задняя, передняя+септальная и задняя+септальная. Мы обнаружили, что только дистальный блок проведения в передней и задней ветвях приводил к удлинению комплекса QRS более 120 мс. Поэтому в случаях дистальной БЛНПГ мы моделировали блок проведения за бифуркацией ЛНПГ с сохраненным проведением через септальную ветвь.

Для оценки эффективности различных вариантов ресинхронизации при проксимальной и дистальной БЛНПГ были оценены пять стратегий СРТ (рисунок 12):

1. Бивентрикулярная СРТ. Эта стратегия включала стимуляцию ПЖ и ЛЖ в местах проекции имплантированных электродов. Электрод ПЖ располагался в верхушке ПЖ, а электрод ЛЖ - в базальных сегментах латеральной стенки ЛЖ в непосредственной близости к зоне наиболее поздней активации.
2. СПГ. Стимуляция применялась непосредственно к пучку Гиса.
3. Стимуляция ЛНПГ. Стимуляция применялась к передней ветви левой ножки пучка Гиса.
4. Гис-оптимизированная СРТ. Комбинация бивентрикулярной СРТ и СПГ с задержкой между электродами в 40 мс.
5. ЛНПГ-оптимизированная СРТ. Комбинация бивентрикулярной СРТ и стимуляции ЛНПГ с задержкой между электродами в 40 мс.

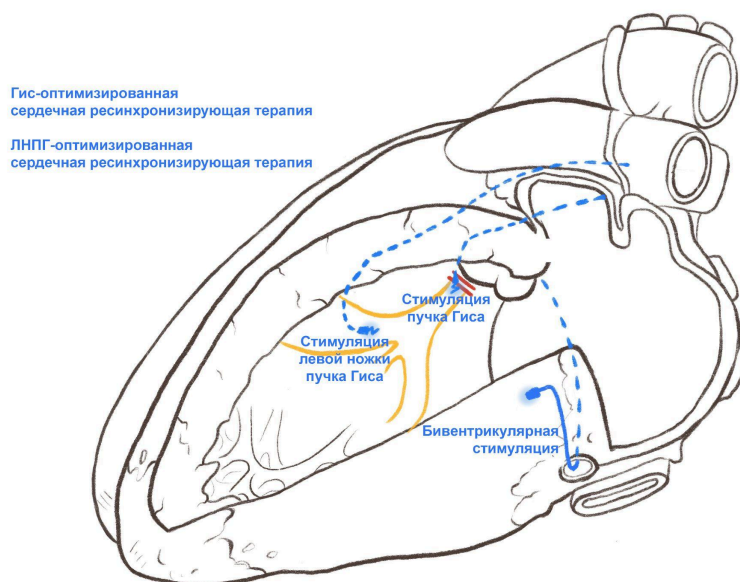


Рисунок 12 - Пять стратегий сердечной ресинхронизирующей терапии.

Для каждого уровня БЛНПГ, структурных конфигураций пучков и стратегии СРТ мы оценивали длительность QRS и три характеристики желудочковой активации: общее время активации желудочков сердца,

время активации ЛЖ и VEU. Расчет временных показателей соответствовал анализу результатов НИАК (см. п. 2.3).

2.5 Статистический анализ данных

Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения IBM SPSS 28.0.1. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического со стандартным отклонением ($M \pm SD$) при нормальном распределении, оцененном с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При распределении отличном от нормального, количественные данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом ($Me [25; 75]$).

Для анализа количественных переменных в двух зависимых группах в зависимости от распределения были использованы парный критерий Стьюдента или критерий Уилкоксона, для качественных — критерий Мак-Немара. Для анализа количественных данных в двух независимых группах при нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального - критерий Манна-Уитни. Для сравнения количественных переменных в трех независимых группах в зависимости от распределения был использован однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) и критерий Краскела – Уоллиса, для попарного апостериорного сравнения количественных переменных – критерий Манна – Уитни. Анализ качественных переменных в двух и трех группах был проведен с помощью критерия χ^2 Пирсона. При попарном сравнении переменных был использован метод LSD. Дополнительно были выполнены мультивариантный анализ (бинарная логистическая регрессия) и ROC-анализ. За достоверность различий был принят уровень значимости $p < 0.05$, при сравнении трех групп с учетом поправки Бонферрони – $p < 0.017$.

Глава 3. Результаты исследования

3.1 Клиническая характеристика пациентов двух групп

Клиническая характеристика пациентов двух групп представлена в таблице 3. После септальной миозектомии в группе ГКМП наблюдалось статистически значимое снижение толщины МЖП, уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и максимального градиента на выходном тракте ЛЖ (ВТЛЖ, dPmax).

Таблица 3 - Клинико-функциональная характеристика пациентов группы гипертрофической кардиомиопатии до/после септальной миозектомии (n=100) и пациентов группы сердечной ресинхронизирующей терапии (n=185)

	Группа ГКМП до септальной миозектомии (n=100)	Группа ГКМП после септальной миозектомии (n=100)	p*	Группа СРТ (n=185)	p**
Возраст, годы	60 [51; 68]		-	65 [59; 70]	<0.001
Мужской пол, n (%)	36 (36%)		-	134 (72,4%)	<0.001
ИМТ, кг/м ²	28.4 [25; 32]		-	27.5 [25; 31]	0.1
ИБС, n (%)	27 (27%)		-	91 (49.2%)	<0.001
ФП, n (%)	5 (5%)		-	18 (9.7%)	0.2
ФК NYHA III-IV, n (%)	68 (68%)		-	142 (76.8%)	0.1
ФВ ЛЖ, %	68 [66; 71]	66 [64; 71]	0.1	27 [23; 31]	<0.001
КДО ЛЖ, мл	98 [84; 112]	102 [92; 114]	0.072	240 [191; 308]	<0.001
КСО ЛЖ, мл	30 [25; 39]	35 [28; 39]	0.1	175 [131; 228]	<0.001
КДР ЛЖ, мм	46 [43; 47]	46 [44; 48]	0.5	69 [62; 76]	<0.001
КСР ЛЖ, мм	28 [24; 30]	28 [25; 31]	0.3	60 [53; 68]	<0.001
МЖП, мм	21.5 [20; 24]	14 [13; 16]	<0.001	11 [9; 12]	<0.001
Индекс ММЛЖ, г/м ²	211 [178; 229]	136 [115; 159]	<0.001	150.4 [135; 186]	0.003
ВТЛЖ, dPmax	99.5 [76; 135]	14 [10; 20]	<0.001	7.1 [6; 9]	<0.001
QRS, мс	100 [92; 108]	156 [147; 170]	<0.001	176 [165; 194]	<0.001
БЛНПГ АНА, n (%)	0 (0%)	46 (46%)	-	99 (53.5%)	0.3
БЛНПГ Strauss, n (%)	0 (0%)	92 (92%)	-	175 (94.6%)	0.4
БЛНПГ ESC 2013, n (%)	0 (0%)	65 (65%)	-	113 (61.1%)	0.5
БЛНПГ ESC 2021, n (%)	0 (0%)	48 (48%)	-	63 (34.1%)	0.023

Примечание: *до vs. после септальной миозектомии, ** Группа ГКМП после септальной миозектомии vs. Группа СРТ. БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса, ИМТ - индекс массы тела, ФК - функциональный класс, NYHA - New York Heart Association, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ФП - фибрилляция предсердий, ФВ - фракция выброса, ЛЖ - левый желудочек, МЖП - межжелудочковая перегородка, КДР - конечно-диастолический размер, КСР - конечно-систолический размер, КДО -

конечно-диастолический объем, КСО - конечно-систолический объем, ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ВТЛЖ - выходной тракт левого желудочка

В группе СРТ преобладали пациенты более старшего возраста, мужского пола с ИБС, значимо меньшей ФВ ЛЖ, большими размерами полостей сердца при меньших размерах стенок ЛЖ в сравнении с пациентами группы ГКМП после септальной миоэктомии (таблица 3). ИММЛЖ также был значимо больше в группе СРТ.

До операции БЛНПГ не была зарегистрирована ни у одного пациента. После септальной миоэктомии ширина комплекса QRS значимо увеличивалась на 58.8 ± 15.6 мс. В послеоперационном периоде БЛНПГ была диагностирована у 46-92% пациентов, в зависимости от применяемых ЭКГ-критериев (таблица 3). При сравнении групп ГКМП и СРТ после септальной миоэктомии была выявлена значимо меньшая ширина комплекса QRS. В группе ГКМП значимо чаще встречалась БЛНПГ по ESC 2021, в то время как другие ЭКГ критерии не продемонстрировали значимых различий между группами.

3.2 Анализ группы гипертрофической кардиомиопатии

3.2.1 Анализ электрокардиографических признаков

Из шестнадцати анализируемых ЭКГ признаков только QS или rS в V1 не продемонстрировал статистически значимую динамику до и после септальной миоэктомии (таблица 4). У всех пациентов после операции (100%) наблюдались следующие признаки: зазубрина или сглаженность, предложенная Strauss и соавт., отсутствие зубца q в отведениях I, V5-V6 и дискордантный зубец T (таблица 4).

Таблица 4 - Анализ электрокардиографических признаков блокады левой ножки пучка Гиса пациентов группы гипертрофической кардиомиопатии до/после септальной миоэктомии (n=100)

	До септальной миоэктомии (n=100)	После септальной миоэктомии (n=100)	p*	Дельта
QRS \geq 130 для ж, \geq 140 для м	0 (0%)	92 (92%)	<0.001	92%
QS или rS в V1	99 (99%)	100 (100%)	1.0	1%

Нормальный интервал ВО зубца R в V1–V3	56 (56%)	92 (92%)	<0.001	36%
Монофазный QS в V1	40 (40%)	88 (88%)	<0.001	48%
Интервал ВО зубца R в I ≥ 60 мс	16 (16%)	99 (99%)	<0.001	83%
Интервал ВО зубца R в V5 ≥ 60 мс	7 (7%)	65 (65%)	<0.001	58%
Интервал ВО зубца R в V6 ≥ 60 мс	12 (12%)	84 (84%)	<0.001	72%
Отсутствие зубца q в I	43 (43%)	100 (100%)	<0.001	57%
Отсутствие зубца q в V5–V6	40 (40%)	100 (100%)	<0.001	60%
Монофазный зубец R в V6	21 (21%)	64 (64%)	<0.001	43%
QS с положительным зубцом T в aVR	45 (45%)	91 (91%)	<0.001	46%
Зазубренный/сглаженный зубец R в I, aVL и V5–V6	2 (2%)	73 (73%)	<0.001	71%
Зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL	15 (15%)	100 (100%)	<0.001	85%
Уширенный (с часто встречающимися зазубриной и сглаженностью) зубец R в I, aVL, V5–V6	7 (7%)	65 (65%)	<0.001	58%
Дискордантный зубец T как минимум в двух отведениях из: I, aVL, V5, V6	78 (78%)	100 (100%)	<0.001	22%
Дискордантный зубец T в I, aVL, V5, V6	50 (50%)	70 (70%)	0.002	20%
Примечание: БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса, ВО -внутреннее отклонение				

Наиболее выраженные изменения после операции (таблица 4, дельта) продемонстрировали: QRS ≥ 130 для женщин ≥ 140 для мужчин (+92%); зазубрина, описанная Strauss и соавт. (+85%) и интервал ВО зубца R в I отведении ≥ 60 мс (83%). Важно отметить, что ширина QRS комплекса ≥ 130 для женщин, ≥ 140 для мужчин встречалась только в 92% случаев после септальной миозектомии с формированием проксимальной БЛНПГ.

3.2.2 Анализ результатов неинвазивного активационного картирования

Во всех случаях (n=10) точка наиболее ранней активации эндокарда ЛЖ была зарегистрирована в срединном переднесептальном (№8) или апикальном септальном (№14) сегментах (рисунок 13А). Примечательно, что, хотя общепринятым активационным критерием проксимальной БЛНПГ считается наиболее ранняя активация в срединных или апикальных сегментах МЖП [22, 23, 101], в нашем исследовании ни у

одного пациента группы ГКМП не наблюдался прорыв электрического импульса в срединном заднесептальном сегменте (№9) (рисунок 13А).

Зона наиболее поздней активации в 90% случаев локализовалась в срединных и базальных сегментах боковой стенки ЛЖ (рисунок 13Б).

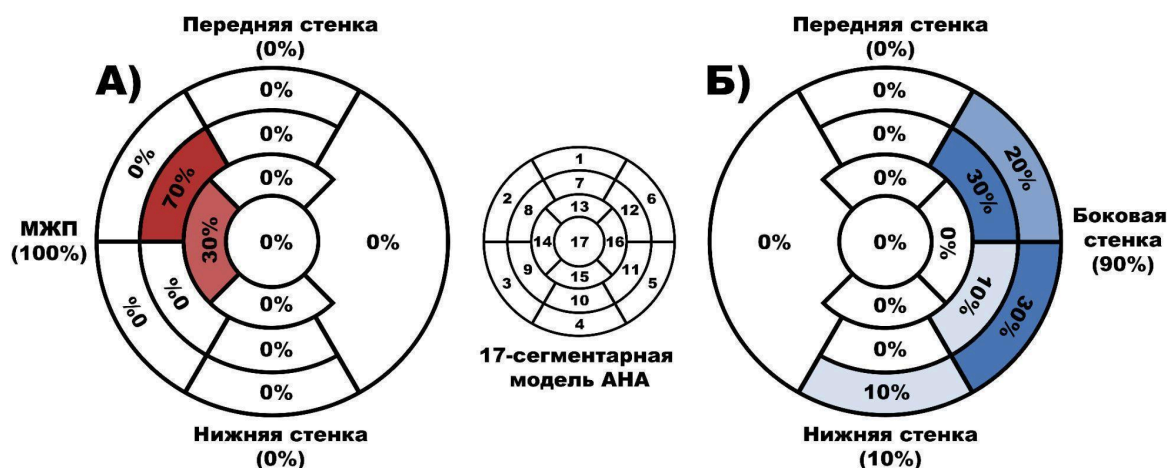


Рисунок 13 - Локализация наиболее ранней (А) и наиболее поздней (Б) зона активации
левого желудочка (n=10)

Среднее общее время активации желудочков сердца после септальной миоэктомии составило 164.2 ± 11.5 мс. Во всех случаях активация сердца начиналась с эндокарда ПЖ, распространяясь к эндокарду ЛЖ по рабочему миокарду МЖП. Среднее время транссептальной активации составило 41.6 ± 10.5 мс. Транссептальная активация оказалась меньше 40 мс в 50% случаев. При этом у 100% пациентов группы ГКМП транссептальное проведение было ≥ 20 мс.

Среднее время активации ЛЖ составило 118.3 ± 16.7 мс, среднее время активации ПЖ - 100.7 ± 18 мс.

3.3 Анализ группы сердечной ресинхронизирующей терапии

3.3.1 Сравнение клинической характеристики респондеров и нереспондеров

Через 12 месяцев наблюдения 126 (68,1%) пациентов продемонстрировали эхокардиографический ответ, а 135 (73%) пациентов -

клинический ответ на СРТ. Клинико-функциональная характеристика пациентов до имплантации и через 12 месяцев представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Клинико-функциональная характеристика пациентов группы сердечной ресинхронизирующей терапии (n=185)

	Все пациенты (n=185)	Уменьшение* КСО ЛЖ \geq 15%			Улучшение* хотя бы на один ФК по НУНА		
		Респондеры (n=126)	Нереспондеры (n=59)	p	Респондеры (n=135)	Нереспондеры (n=50)	p
Возраст, годы	65 [59; 70]	65 [59; 70]	65 [59; 69]	0.6	65 [59; 70]	65 [60; 69]	0.7
Мужской пол, n (%)	134 (72,4%)	89 (70.6%)	45 (76.3%)	0.5	93 (68.9%)	41 (82%)	0.096
ИМТ, кг/м ²	27.5 [25; 31]	27.6 [26; 30]	27.1 [25; 31]	0.5	27.7 [25; 30]	27.1 [25; 31]	0.5
ФК по НУНА III-IV исходно, n (%)	142 (76.8%)	95 (75.4%)	47 (79.7%)	0.6	102 (75.6%)	40 (80%)	0.6
ИБС, n (%)	91 (49.2%)	59 (46.8%)	32 (54.2%)	0.4	64 (47.4%)	27 (54%)	0.5
Синусовый ритм, n (%)	167 (90.3%)	116 (92.1%)	51 (86.4%)	0.3	123 (91.1%)	44 (88%)	0.6
ФВ ЛЖ исходно, %	27 [23; 31]	27.5 [24; 31]	26 [23; 32]	0.6	27 [23; 31]	27 [24; 32]	0.4
КДО ЛЖ исходно, мл	240 [191; 308]	230 [187; 285]	262 [202; 323]	0.04	236 [188; 303]	252.5 [198; 326]	0.1
КСО ЛЖ исходно, мл	175 [131; 228]	167.5 [128; 222]	190 [137; 257]	0.049	168 [129; 226]	183.5 [135; 261]	0.1
Бета-блокаторы, n (%)	183 (98.9%)	124 (98.4%)	59 (100%)	0.7	133 (98.5%)	50 (100%)	0.8
иАПФ и БРА, n (%)	183 (98.9%)	126 (100%)	57 (96.6%)	0.3	133 (98.5%)	50 (100%)	0.8
Аспирин, n (%)	105 (56.8%)	73 (57.9%)	32 (54.2%)	0.8	76 (56.3%)	29 (58%)	0.6
Диуретики, n (%)	176 (95.1%)	117 (92.9%)	59 (100%)	0.3	126 (93.3%)	50 (100%)	0.6
QRS, мс	176 [165; 194]	176.5 [164; 193]	175 [166; 196]	0.7	178 [166; 194]	174 [164; 195]	0.4
БЛНПГ АНА, n (%)	99 (53.5%)	74 (58.7%)	25 (42.4%)	0.041	80 (59.3%)	19 (38%)	0.013
БЛНПГ Strauss, n (%)	175 (94.6%)	121 (96%)	54 (91.5%)	0.3	131 (97%)	44 (88%)	0.025
БЛНПГ ESC 2013, n (%)	113 (61.1%)	81 (64.3%)	32 (54.2%)	0.2	90 (66.7%)	23 (46%)	0.017
БЛНПГ ESC 2021, n (%)	63 (34.1%)	46 (36.5%)	17 (28.8%)	0.3	48 (35.6%)	15 (30%)	0.6
Автоматические алгоритмы оптимизации СРТ, n (%)	68 (36.8%)	53 (42.1%)	15 (25.4%)	0.034	53 (39.3%)	15 (30%)	0.3
Квадриполярный ЛЖ электрод, n (%)	59 (31.9%)	47 (37.3%)	12 (20.3%)	0.027	47 (34.8%)	12 (24%)	0.2
Интервал QLV, мс	86 [77; 97]	90 [82; 102.5]	76 [65; 86]	<0.001	90 [82; 104]	72 [60; 80]	<0.001
Локализация стимулирующего полюса электрода в	168 (90.8%)	122 (96.8%)	46 (78%)	<0.001	135 (100%)	33 (66%)	<0.001

боковой стенке ЛЖ, n (%)							
Локализация стимулирующего полюса электрода в базальных сегментах ЛЖ, n (%)	101 (54.6%)	71 (56.3%)	30 (50.8%)	0.5	77 (57%)	24 (48%)	0.3
Межэлектродное расстояние, мм	90 [80; 102]	90 [81; 101]	89 [76; 102]	0.7	91 [81; 102]	86 [71; 100]	0.1
ФК по NYHA III-IV через 12 месяцев, n (%)	41 (22.2%)	6 (4.8%)	35 (59.3%)	<0.001	1 (0.7%)	40 (80%)	<0.001
QRS через 12 месяцев, мс	143 [132; 155]	140 [131; 150]	150 [141; 164]	<0.001	141 [131; 150]	151.5 [141; 168]	<0.001
ФВ ЛЖ через 12 месяцев, %	35 [30; 39]	37 [34; 43]	28 [25; 32]	<0.001	37 [33; 43]	28 [25; 32]	<0.001
КДО ЛЖ через 12 месяцев, мл	197 [140; 254]	173.5 [115; 221]	258 [201; 329]	<0.001	181 [121; 230]	240 [190; 334]	<0.001
КСО ЛЖ через 12 месяцев, мл	126 [82; 174]	111 [66; 139]	180 [140; 253]	<0.001	115 [69; 151]	165 [133; 254]	<0.001
Примечание: Количественные данные представлены как медиана с интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]). *Через 12 месяцев наблюдения. ЛЖ = левый желудочек; КСО = конечно-систолический объем; NYHA = Нью-Йоркская ассоциация сердца; ИМТ = индекс массы тела; КДО = конечно-диастолический объем; ФВ = фракция выброса; БЛНПГ = блокада левой ножки пучка Гиса							

Группы ответа были сопоставимы по основным исходным характеристикам. БЛНПГ согласно критериям АНА, Strauss и ESC 2013, статистически значимо чаще встречалась среди клинических респондеров (таблица 5).

Использование квадриполярных ЛЖ электродов, алгоритмов автоматической оптимизации СРТ и локализация стимулирующего полюса ЛЖ электрода в боковой стенке значимо чаще встречались среди респондеров (таблица 5).

При анализе отдельных сегментов ЛЖ, в которых был расположен стимулирующий полюс ЛЖ электрода, была установлена статистически значимая связь с клиническим ($p < 0.001$) и эхокардиографическим ($p < 0.001$) ответом на СРТ. Стимуляция передней стенки ЛЖ (1 и 7 сегменты), а также апикального сегмента боковой стенки ЛЖ (№16) значимо чаще встречалась среди нереспондеров (таблица 6).

Таблица 6 - Локализация стимулирующего полюса левожелудочкового электрода в различных сегментах среди респондеров и нереспондеров группы сердечной ресинхронизирующей терапии (n=185)

	Все пациенты (n=185)	Уменьшение* КСО ЛЖ \geq 15%			Улучшение* хотя бы на один ФК по NYHA		
		Респондеры (n=126)	Нереспондеры (n=59)	p	Респондеры (n=135)	Нереспондеры (n=50)	p
Сегмент 1	5 (2.7%)	1 (0.8%)	4 (6.8%)	0.036	0 (0%)	5 (10%)	0.001
Сегмент 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
Сегмент 5	35 (18.9%)	27 (21.4%)	8 (13.6%)	0.2	30 (22.2%)	5 (10%)	0.089
Сегмент 6	61 (33%)	43 (34.1%)	18 (30.5%)	0.7	47 (34.8%)	14 (28%)	0.5
Сегмент 7	9 (4.9%)	1 (0.8%)	8 (13.6%)	<0.001	0 (0%)	9 (18%)	<0.001
Сегмент 10	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (1.7%)	0.3	0 (0%)	1 (2%)	0.3
Сегмент 11	26 (14.1%)	18 (14.3%)	8 (13.6%)	0.9	22 (16.3%)	4 (8%)	0.2
Сегмент 12	40 (21.6%)	33 (26.2%)	7 (11.9%)	0.034	34 (25.2%)	6 (12%)	0.07
Сегмент 13	2 (1.1%)	2 (1.6%)	0 (0%)	1.0	0 (0%)	2 (4%)	0.07
Сегмент 15	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
Сегмент 16	6 (3.2%)	1 (0.8%)	5 (8.5%)	0.013	2 (1.5%)	4 (8%)	0.046

Примечание: *через 12 месяцев наблюдения, КСО = конечно-систолический объем; ЛЖ = левый желудочек; NYHA = Нью-Йоркская ассоциация сердца

Среди сегментов задней стенки ЛЖ стимулирующий полюс ЛЖ электрода не встречался ни у одного пациента группы СРТ в базальном (№4) или апикальном (№15) сегментах. Стимуляция срединного сегмента задней стенки ЛЖ (№10) наблюдалось только у нереспондеров по клиническому и эхокардиографическому критериям, однако связь с ответом на СРТ не достигла статистической значимости из-за малого числа пациентов.

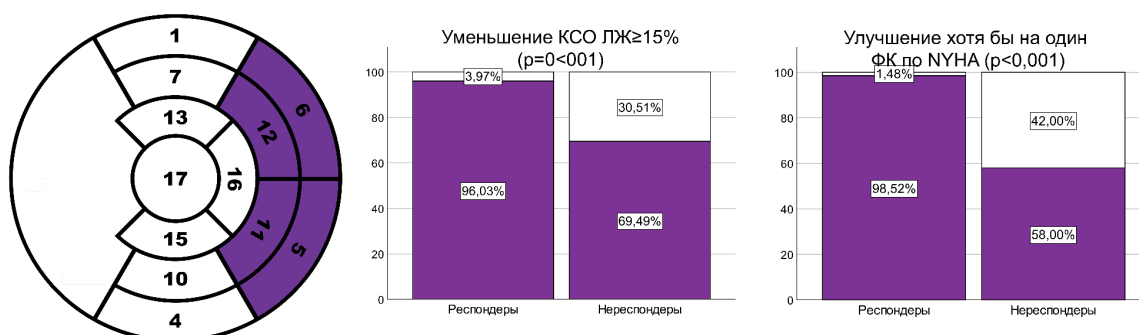


Рисунок 14 - Связь между локализацией стимулирующего полюса левожелудочкового электрода и ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию (n=185)

Таким образом, только локализация стимулирующего полюса ЛЖ-электрода в базальных и срединных сегментах боковой стенки ЛЖ может служить потенциальным предиктором ответа на СРТ. При анализе этих сегментов (5, 6, 11 и 12) выявлена значимая связь как с эхокардиографическим (96% vs. 69,5%, $p<0.001$), так и с клиническим (98,5% vs. 58%, $p<0.001$) ответом на СРТ (рисунок 14).

3.3.2 Анализ электрокардиографических признаков

При анализе отдельных ЭКГ признаков было установлено, что только отсутствие зубца q в отведениях V5-V6 было значимо связано как с эхокардиографическим, так и с клиническим ответом на СРТ (88.9% vs. 76.3%, $p=0.046$ и 89.6% vs. 72%, $p=0.005$, соответственно). С клиническим ответом дополнительно были значимо связаны отсутствие зубца q в I отведении (85.9% vs. 70%, $p=0.018$) и зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: I, aVL, V1–V2, V5–V6 (98.5% vs. 88%, $p=0.005$).

3.3.3 Анализ результатов неинвазивного активационного картирования

В большинстве случаев точка наиболее ранней активации эндокарда ЛЖ регистрировалась в септальных сегментах (сегменты 2, 3, 8, 9 или 14, рисунок 15А).

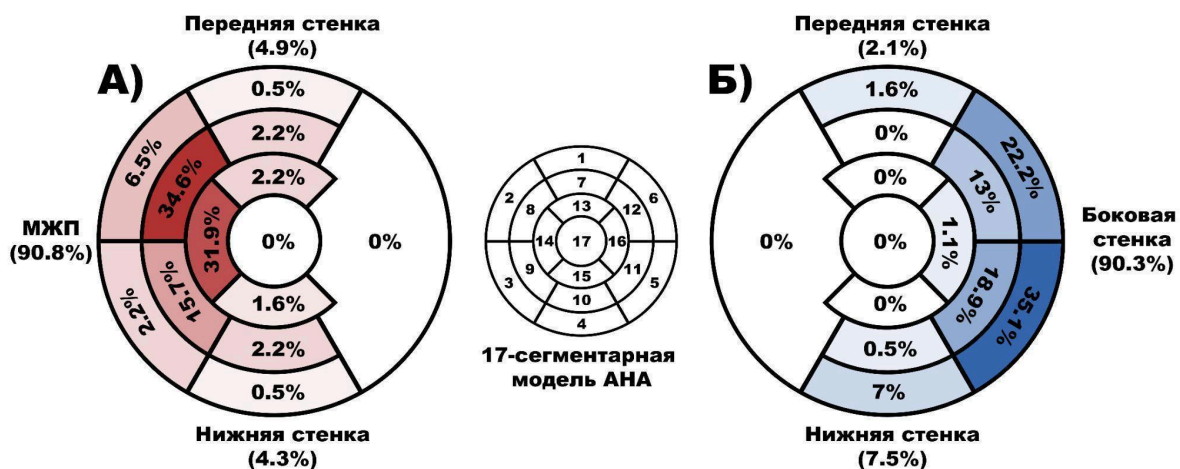


Рисунок 15 - Локализация наиболее ранних (А) и наиболее поздних (В) мест активации левого желудочка в группе сердечной ресинхронизирующей терапии (n=185)

Зона наиболее поздней активации эпикарда ЛЖ регистрировалась преимущественно на боковой стенке ЛЖ (сегменты 5, 6, 11, 12 или 16, рисунок 15Б).

3.3.3.1 Наиболее ранняя активация

Анализ отдельных сегментов эндокарда ЛЖ показал (таблица 7), что среди эхокардиографических респондеров значимо чаще встречается наиболее ранняя активация в апикальном септальном сегменте (№14), в то время как среди эхокардиографических и клинических нереспондеров - в срединном нижнесептальном сегменте (№9).

Таблица 7 - Анализ отдельных сегментов зоны наиболее ранней активации среди респондеров и нереспондеров (n=185)

	Все пациенты (n=185)	Уменьшение* КСО ЛЖ \geq 15%			Улучшение* хотя бы на один ФК по НУНА		
		Респондеры (n=126)	Нереспонде ры (n=59)	Р	Респондеры (n=135)	Нереспондеры (n=50)	Р
Сегмент 1	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0 (0%)	1.0	1 (0.7%)	0 (0%)	1.0
Сегмент 2	12 (6.5%)	10 (7.9%)	2 (3.4%)	0.2	10 (7.4%)	2 (4%)	0.5
Сегмент 3	4 (2.2%)	3 (2.4%)	1 (1.7%)	0.8	2 (1.5%)	2 (4%)	0.3
Сегмент 4	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0 (0%)	1.0	1 (0.7%)	0 (0%)	1.0
Сегмент 7	4 (2.2%)	1 (0.8%)	3 (5.1%)	0.096	2 (1.5%)	2 (4%)	0.3
Сегмент 8	64 (34.6%)	48 (38.1%)	16 (27.1%)	0.2	51 (37.8%)	13 (26%)	0.2
Сегмент 9	29 (15.7%)	12 (9.5%)	17 (28.8%)	0.002	16 (11.9%)	13 (26%)	0.024
Сегмент 10	4 (2.2%)	1 (0.8%)	3 (5.1%)	0.096	3 (2.2%)	1 (2%)	1.0
Сегмент 13	4 (2.2%)	1 (0.8%)	3 (5.1%)	0.096	1 (0.7%)	3 (6%)	0.061
Сегмент 14	59 (31.9%)	47 (37.3%)	12 (20.3%)	0.027	47 (34.8%)	12 (24%)	0.2
Сегмент 15	3 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (3.4%)	0.2	1 (0.7%)	2 (4%)	0.2

Примечание: *через 12 месяцев наблюдения, КСО = конечно-систолический объем; ЛЖ = левый желудочек; НУНА = Нью-Йоркская ассоциация сердца

Ранее считалось, что активационным критерием истинной БЛНПГ является прорыв в эндокард ЛЖ через МЖП [2]. Однако результаты анализа отдельных сегментов в таблице 7 свидетельствуют о том, что прорыв через срединный заднесептальный (№9) сегмент значимо чаще встречается среди нереспондеров как по эхокардиографическому, так и по клиническому критериям. Учитывая меньшую вероятность ответа на СРТ,

мы предположили, что наиболее ранняя активация в 9 сегменте может быть критерием ложной БЛНПГ наряду с ранней активацией передней и задней стенок ЛЖ.

С этой целью мы сравнили ответ на СРТ среди пациентов с наиболее ранней активацией в оставшихся сегментах МЖП (2, 3, 8 или 14) с ранней активацией в передней, задней стенках или 9 сегменте ЛЖ (рисунок 16).



Рисунок 16 - Связь между локализацией зоны наиболее ранней активацией в межжелудочковой перегородке за исключением 9 сегмента эндокарда левого желудочка и ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию (n=185)

Пациенты с наиболее ранней активацией во 2, 3, 8 или 14 сегментах ЛЖ продемонстрировали статистически значимую более высокую частоту встречаемости респондеров на СРТ (рисунок 16).

Такая ранняя активация (в сегментах 2, 3, 8 или 14) дополнительно продемонстрировала значимую связь с наличием БЛНПГ по ЭКГ согласно критериям АНА (59% vs. 37%, $p=0.011$), Strauss (97.8% vs. 84.8%, $p=0.003$), ESC 2013 (65.5% vs. 47.8%, $p=0.038$) и ESC 2021 (38.1% vs. 21.7%, $p=0.049$).

У пациентов с наиболее ранней активации эндокарда ЛЖ, наблюдаемой в сегментах 2, 3, 8 или 14 было выявлено значимо более длительное время транссептального проведения (39.9 ± 16.7 vs. 33.8 ± 18.6 , $p=0.04$) и VEU (50.2 ± 10.5 vs. 44.3 ± 13.1 , $p=0.002$) по сравнению с другими пациентами (прорыв в сегменте 9, передней или нижней стенках).

3.3.3.2 Наиболее поздняя активация

При анализе отдельных сегментов эпикардальной поверхности желудочков сердца было показано, что наиболее поздняя активация базальных сегментов передней и задней стенок ЛЖ (№1 и №4) значительно чаще встречалась среди нереспондеров (таблица 8).

Важно отметить, что связи между сегментами, в которых находился стимулирующий полюс ЛЖ-электрода, и наиболее поздней активацией желудочков сердца выявлено не было ($r^2=-0.003$, $p=0.97$).

Таблица 8 - Локализация зоны наиболее поздней активации в различных сегментах левого желудочка среди респондеров и нереспондеров (n=185)

	Все пациенты (n=185)	Уменьшение* КСО ЛЖ \geq 15%			Улучшение* хотя бы на один ФК по НУНА		
		Респондеры (n=126)	Нереспонде- ры (n=59)	p	Респондеры (n=135)	Нереспондеры (n=50)	p
Сегмент 1	3 (1.6%)	0 (0%)	3 (5.1%)	0.031	0 (0%)	3 (6%)	0.019
Сегмент 4	13 (7%)	6 (4.8%)	7 (11.9%)	0.1	6 (4.4%)	7 (14%)	0.046
Сегмент 5	65 (35.1%)	54 (42.9%)	11 (18.6%)	0.002	56 (41.5%)	9 (18%)	0.003
Сегмент 6	41 (22.2%)	27 (21.4%)	14 (23.7%)	0.7	32 (23.7%)	9 (18%)	0.6
Сегмент 7	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0 (0%)	1.0	1 (0.7%)	0 (0%)	1.0
Сегмент 10	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0 (0%)	1.0	1 (0.7%)	0 (0%)	1.0
Сегмент 11	35 (18.9%)	21 (16.7%)	14 (23.7%)	0.3	23 (17%)	12 (24%)	0.3
Сегмент 12	24 (13%)	14 (11.1%)	10 (16.9%)	0.3	15 (11.1%)	9 (18%)	0.2
Сегмент 13	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
Сегмент 15	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	0 (0%)	-
Сегмент 16	2 (1.1%)	2 (1.6%)	0 (0%)	1.0	1 (0.7%)	1 (2%)	0.4
Примечание: *через 12 месяцев наблюдения, КСО = конечно-систолический объем; ЛЖ = левый желудочек; НУНА = Нью-Йоркская ассоциация сердца							

Только наиболее поздняя активация в 5-м сегменте значительно чаще встречалась среди респондеров как по эхокардиографическому, так и клиническому критериям (таблица 8, рисунок 17).

Наличие БЛНПГ согласно критерию Strauss и соавт продемонстрировало значимую связь с наиболее поздней активацией в 5-ом сегменте (100% vs. 91.7%, $p=0.015$). При анализе времени активации

желудочков сердца наиболее поздняя активация в сегменте 5 ЛЖ не была связана ни с одним из анализируемых показателей.

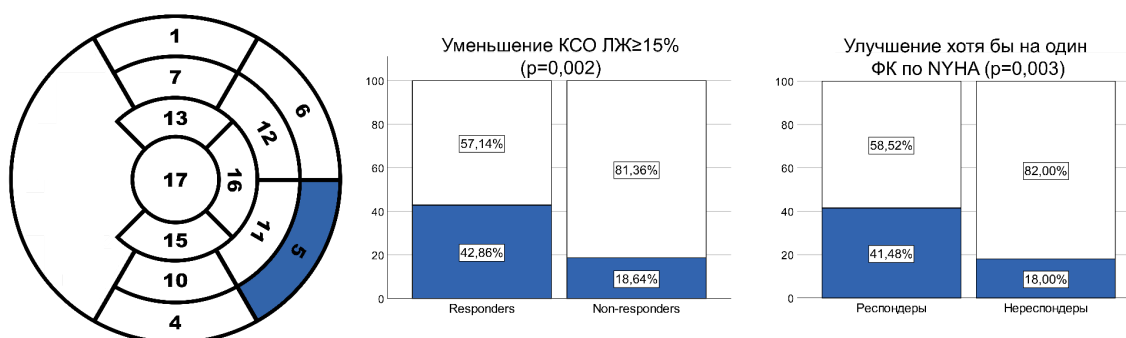


Рисунок 17 - Связь между локализацией зоны наиболее поздней активацией в 5 сегменте и ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию (n=185)

3.3.3.3 Время активации желудочков сердца.

Медиана общего времени активации желудочков сердца для всех пациентов группы СРТ составила 176 [165; 194] мс. Практически у всех пациентов (97.3%) активация желудочков сердца начиналась в эндокарде ПЖ и затем распространялась в эндокард ЛЖ со средней транссептальной задержкой 38.4 ± 17.4 мс. Среднее время активации ЛЖ составило 135.4 ± 27.1 мс, средняя время активации ПЖ - 115.9 ± 21.4 мс, и среднее VEU - 48.7 ± 11.5 мс. Значимых различий во времени желудочковой активации между группами ответа обнаружено не было.

3.3.4 Мультивариантный анализ и ROC-анализ

В мультивариантный анализ были включены все переменные, которые продемонстрировали связь с эхокардиографическим или клиническим ответом на предыдущих этапах анализа (таблица 9). Отдельные ЭКГ-признаки не были включены в связи с наличием сильной корреляции с ЭКГ критериями БЛНПГ.

Таблица 9 - Мультивариантный анализа значимых переменных в предсказании ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию

	Уменьшение* КСО ЛЖ $\geq 15\%$			Улучшение* хотя бы на один ФК по NYHA		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p

Наиболее ранняя активация во 2, 3, 8 или 14 сегментах	4.97	2.1 - 11.5	<0.001	3.009	1.1 - 7.9	0.025
Наиболее поздняя активация в 5 сегменте	2.28	0.95 - 5.5	0.065	1.99	0.7 - 5.7	0.2
БЛНПГ АНА	1.18	0.54 - 2.6	0.7	2.04	0.5 - 8.2	0.3
БЛНПГ Strauss	-	-	-	0.6	0.09 - 3.9	0.6
БЛНПГ ESC 2013	-	-	-	0.6	0.2 - 2.7	0.5
Локализация стимулирующего полюса ЛЖ электрода в 5, 6, 11 или 12 сегментах	4.35	1.34 - 14.1	0.015	21.8	4.4 - 108	<0.001
Интервал QLV	1.02	1.015 - 1.065	0.002	1.08	1.04 - 1.1	<0.001
Квадриполярный ЛЖ электрод	1.83	0.3 - 11.3	0.5	-	-	-
Автоматические алгоритмы оптимизации СРТ	1.12	0.2 - 6.4	0.9	-	-	-
Примечание: *через 12 месяцев наблюдения. “-” означает, что переменная не была включена в мультивариантный анализ. КСО = конечно-систолический объем; ЛЖ = левый желудочек; NYHA = Нью-Йоркская ассоциация сердца.						

В результате мультивариантного анализа было установлено, что среди неинвазивных ЭКГ и активационных предикторов только наиболее ранняя активация во 2, 3, 8 или 14 сегментах ЛЖ (МЖП за исключением 9 сегмента) являлась независимым предиктором клинического и эхокардиографического ответа на СРТ. Среди интраоперационных показателей интервал QLV и локализация стимулирующего полюса ЛЖ электрода в базальных и срединных сегментах боковой стенки ЛЖ также оказались независимыми предикторами ответа на СРТ (таблица 9).

При объединении переменных, продемонстрировавших значимые различия в ходе мультивариантного анализа (один активационный критерий и два интраоперационных, таблица 9), была получена хорошая предсказательная способность для эхокардиографического (AUC=0.82 [0.75-0.89], $p<0.001$) и клинического (AUC=0.84 [0.77-0.91], $p<0.001$) ответа на СРТ (рисунки 18 и 19).

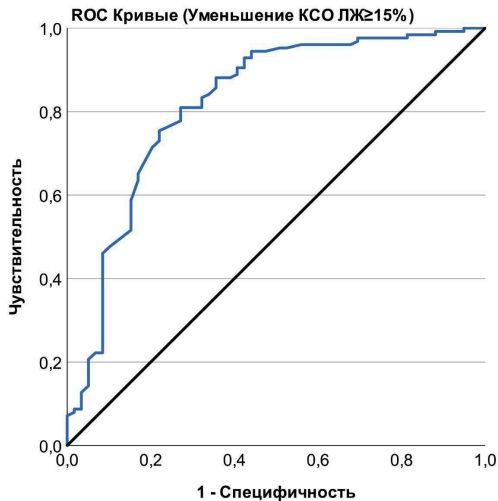


Рисунок 18 - ROC кривые для логистической регрессии и эхокардиографическим ответом

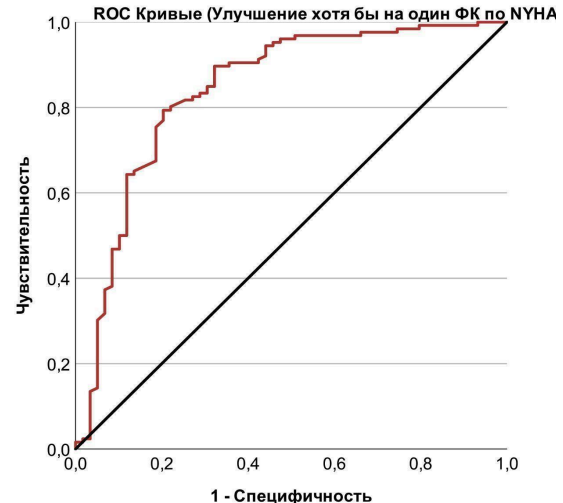


Рисунок 19 - ROC кривые для логистической регрессии и клиническим ответом

3.4 Сравнение истинной и проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса. Новая классификация блокады левой ножки пучка Гиса

3.4.1 Результаты неинвазивного активационного картирования при истинной и проксимальной блокаде левой ножки пучка Гиса

Как отмечалось во введении, истинная БЛНПГ, в отличие от ложной, связана с более высокой вероятностью ответа на СРТ. В связи с этим анализ пациентов группы СРТ позволяет выявить неинвазивные диагностические критерии истинной БЛНПГ. При этом проксимальная БЛНПГ характеризуется специфической локализацией блока проведения в проводящей системе сердца. Такая локализация наблюдалась у всех пациентов группы ГКМП в связи с чем анализ ЭКГ и НИАК этих пациентов позволяет определить критерии проксимальной БЛНПГ.

Сравнительный анализ карт активации в группах ГКМП и СРТ выявил существенные различия между проксимальной и истинной БЛНПГ (рисунок 20).

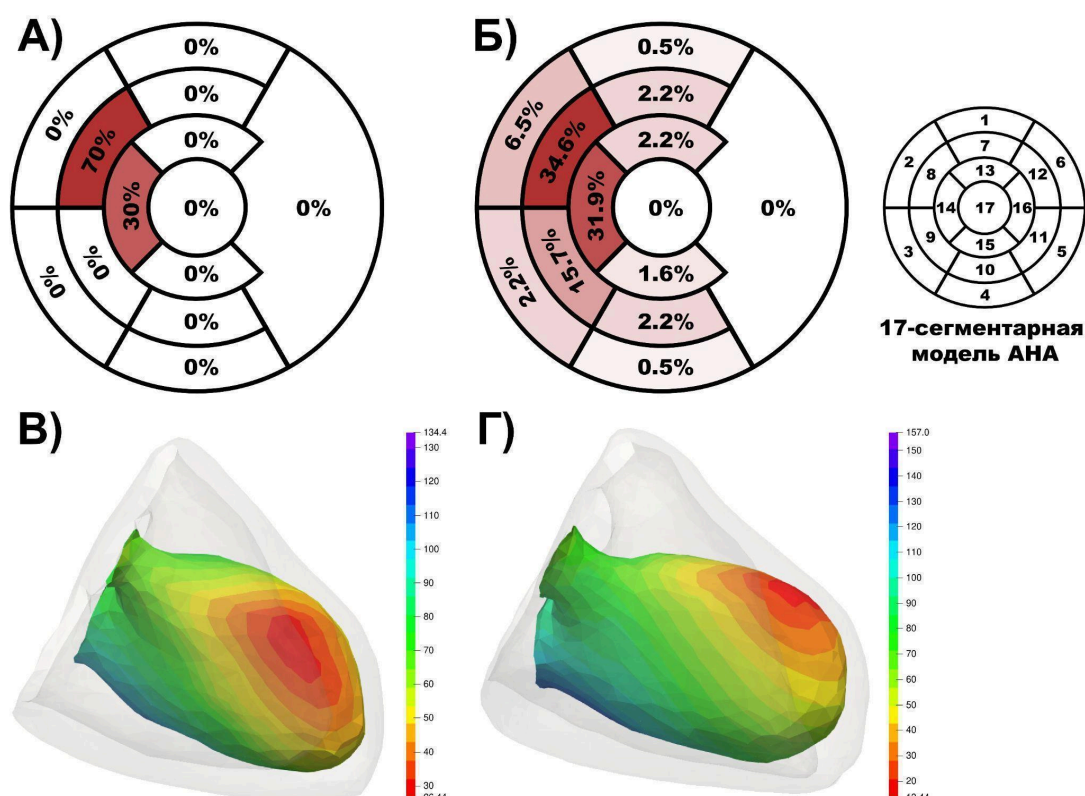


Рисунок 20 - Сравнение распределения зоны наиболее ранней активации в группах гипертрофической кардиомиопатии (А, В, n=10) и сердечной ресинхронизирующей терапии (Б, Г, n=185)

После септальной миоэктомии и повреждения проксимальных волокон ЛНПГ наиболее ранняя активация эндокарда ЛЖ (рисунок 20) регистрировалась исключительно в срединных и апикальных сегментах МЖП (№8 и №14), за исключением срединного нижне-септального сегмента (№9). При этом положительный ответ на СРТ дополнительно коррелировал с прорывом в базальных сегментах МЖП (№2 и №3).

При сравнении групп ГКМП и СРТ прорыв в 8 или 14 сегментах эндокарда ЛЖ значимо чаще встречался после септальной миоэктомии (100% vs. 66.5%, $p=0.032$).

Значимых различий в локализации зоны наиболее поздней активации ЛЖ в группах выявлено не было (рисунок 21).

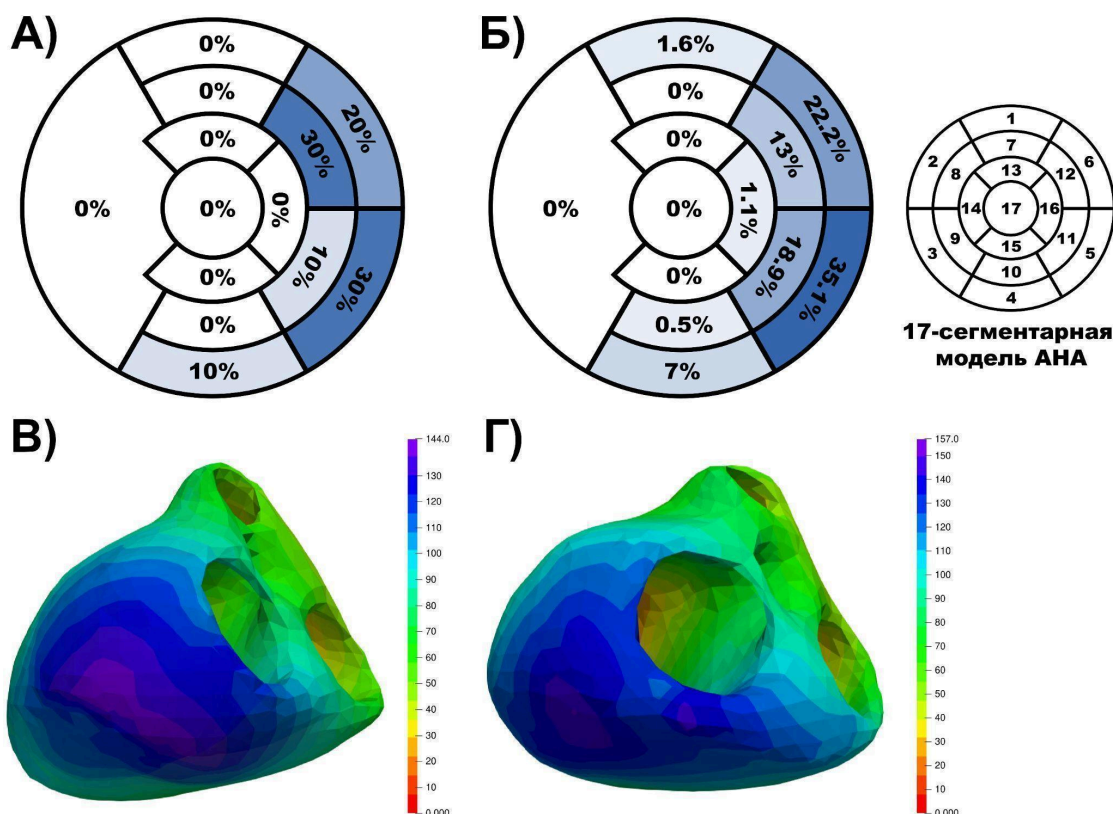


Рисунок 21 - Сравнение распределения зоны наиболее поздней активации в группах гипертрофической кардиомиопатии (А, В, n=10) и сердечной ресинхронизирующей терапии (Б, Г, n=185)

Время транссептальной активации ≥ 20 мс встречалось у 100% пациентов с проксимальной БЛНПГ после септальной миоэктомии, но не различалось между группами ответа на СРТ.

Таким образом, по результатам анализа результатов НИАК группы СРТ, критерием истинной БЛНПГ, ассоциированной с ответом на ресинхронизацию, является наиболее ранняя активация во 2, 3, 8 или 14 сегментах ЛЖ. В то же время, активационным критерием проксимальной БЛНПГ служит сочетание наиболее ранней активации в 8 или 14 сегментах ЛЖ и транссептального проведения ≥ 20 мс.

При анализе выявленных критериев истинной и проксимальной БЛНПГ было установлено, что совокупность пациентов с ранней активацией во 2, 3, 8 или 14 сегментах ЛЖ включает в себя пациентов с ранней активацией в 8 или 14 сегментах и транссептальной активацией

≥ 20 мс. В связи с этим, проксимальную БЛНПГ можно рассмотреть в качестве частного случая истинной БЛНПГ (рисунок 22). Остальные пациенты с наиболее ранней активации во 2, 3, 8 или 14 сегментах ЛЖ соответствуют критерию истинной дистальной БЛНПГ: прорыв в срединных и апикальных сегментах МЖП (№8 или №14) при транссептальной активации менее 20 мс; а также прорыв в базальных сегментах МЖП (№2 или №3) независимо от времени транссептального проведения (рисунок 22).

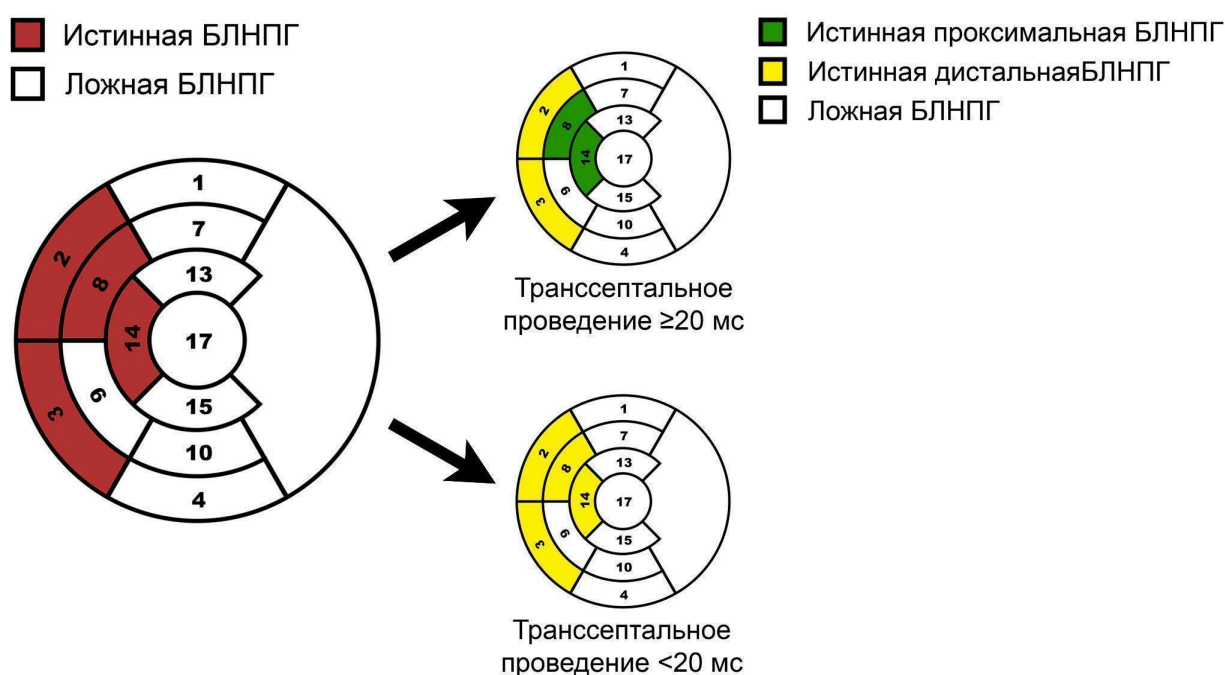


Рисунок 22 - Новая классификация блокада левой ножки пучка Гиса и соответствующие активационные критерии

При этом локализация наиболее ранней активации эндокарда ЛЖ в передней и задней стенках, а также в 9-м сегменте свидетельствует о ложной БЛНПГ, независимо от времени транссептального проведения.

3.4.2 Анализ ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию среди истинной проксимальной, истинной дистальной и ложной блокаде левой ножки пучка Гиса

Для трансляции полученных результатов в клиническую практику мы сравнили вероятность ответа при трех типах БЛНПГ в группе СРТ

(n=185). В соответствии с предложенной классификацией все пациенты были разделены на три подгруппы: истинная проксимальная БЛНПГ (n=111, 60%), истинная дистальная БЛНПГ (n=28, 15.1%) и ложная БЛНПГ (n=46, 24.9%).

Значимые различия в ответе на СРТ наблюдались между тремя группами БЛНПГ согласно эхокардиографическим (78.4% vs. 75% vs. 39.1%, $p<0.001$) и клиническим (81.1% vs. 71.4% vs. 54.5%, $p=0.003$) критериям. При попарном сравнении пациенты с истинной проксимальной ($p<0.001$) и дистальной БЛНПГ ($p<0.001$) значимо чаще являлись респондерами по эхокардиографическому критерию в сравнении с ложной БЛНПГ. Клинический ответ на СРТ значимо чаще встречался среди пациентов с проксимальной БЛНПГ ($p<0.001$). Между пациентами с истинной проксимальной и дистальной БЛНПГ значимых различий в ответе на СРТ выявлено не было.

Примечательно, что пациенты с дистальной БЛНПГ, несмотря на сохранное септальное проведение, демонстрируют такой же ответ на бивентрикулярную СРТ, как и пациенты с проксимальной БЛНПГ. Это указывает на наличие субстрата для ресинхронизации при дистальной форме БЛНПГ.

3.4.3 Анализ электрокардиографических признаков при истинной проксимальной, истинной дистальной и ложной блокаде левой ножки пучка Гиса

При сравнении отдельных ЭКГ признаков в трех подгруппах группы СРТ (n=185) были выявлены значимые различия для признаков, отражающих изменение направления и время транссептальной активации, а также последовательности активации желудочков сердца (таблица 10).

Таблица 10 - Анализ электрокардиографических признаков при проксимальной, дистальной и ложной блокаде левой ножки пучка Гиса в группе сердечной ресинхронизирующей терапии (n=185)

	Истинная проксимальная БЛНПГ (n=111)	Истинная дистальная БЛНПГ (n=28)	Ложная БЛНПГ (n=45)	p
QRS \geq 130 для ж, \geq 140 для м	110 (99.1%)	27 (96.4%)	43 (93.5%)	0.1
QS или rS в V1	110 (99%)	28 (100%)	45 (97.8%)	0.7
Нормальный интервал ВО зубца R в V1–V3	110 (99.1%)	27 (96.4%)	43 (93.5%)	0.1
Монофазный QS в V1	60 (54.1%)	11 (39.3%)	26 (56.5%)	0.3
Интервал ВО зубца R в I \geq 60 мс	108 (97.3%)	20 (71.4%)	42 (91.3%)	<0.001
Интервал ВО зубца R в V5 \geq 60 мс	89 (80.2%)	18 (64.3%)	32 (64.3%)	0.1
Интервал ВО зубца R в V6 \geq 60 мс	105 (94.6%)	25 (89.3%)	39 (84.8%)	0.1
Отсутствие зубца q в I	96 (86.5%)	21 (75%)	34 (73.9%)	0.1
Отсутствие зубца q в V5–V6	102 (91.9%)	21 (75%)	34 (73.9%)	0.005
Монофазный зубец R в V6	73 (65.8%)	15 (53.6%)	23 (50%)	0.1
QS с положительным зубцом T в aVR	73 (65.8%)	17 (60.7%)	22 (47.8%)	0.1
Зазубренный/сглаженный зубец R в I, aVL и V5–V6	100 (90.1%)	20 (71.4%)	32 (69.6%)	0.003
Зазубрина/сглаженность в середине QRS в \geq 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL	110 (99.1%)	27 (96.4%)	40 (87%)	0.003
Уширенный (с часто встречающимися зазубриной и сглаженностью) зубец R в I, aVL, V5–V6	88 (79.3%)	14 (50%)	28 (60.9%)	0.003
Дискордантный зубец T как минимум в двух отведениях из: I, aVL, V5, V6	109 (98.2%)	27 (96.4%)	44 (95.7%)	0.6
Дискордантный зубец T в I, aVL, V5, V6	81 (73%)	14 (50%)	32 (69.6%)	0.064
Примечание: БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса, ВО - внутреннее отклонение				

При попарном сравнении ложная БЛНПГ значительно отличалась как от проксимальной ($p<0.001$), так и от дистальной ($p=0.048$) БЛНПГ по наличию зазубрины/сглаженности в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL. Важно отметить, что этот признак не позволил разделить проксимальную и дистальную БЛНПГ ($p=0.5$).

Интервал ВО зубца R \geq 60 мс в I отведении продемонстрировал значимые различия между пациентами с проксимальной ($p<0.001$) и дистальной ($p<0.001$) БЛНПГ при попарном сравнении. При этом

значимых различий между проксимальной и ложной БЛНПГ по этому ЭКГ признаку выявлено не было ($p=0.2$)

Также были выявлены ЭКГ признаки, которые отличали проксимальную БЛНПГ как от дистальной, так и от ложной: отсутствие зубца q в отведениях V5-V6 ($p=0.024$ и $p=0.004$, соответственно), зазубренный/сглаженный зубец R в I, aVL и V5-V6 ($p=0.019$ и $p=0.002$, соответственно) и уширенный с часто встречающимися зазубриной и сглаженностью зубец R в I, aVL, V5-V6 ($p=0.002$ и $p=0.02$, соответственно).

Большинство ЭКГ признаков, значимо чаще встречающиеся при проксимальной БЛНПГ, в 99-100% случаев регистрировались после септальной миоэктомии: интервал ВО зубца $R \geq 60$ мс в I; отсутствие зубца q в отведениях V5-V6; а также зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1-V2, V5-V6, I, или aVL. Приведенный анализ группы СРТ демонстрирует, что первые два признака могут потенциально позволить дифференцировать проксимальную БЛНПГ от дистальной, а третий - истинную от ложной. Таким образом, комбинация этих признаков позволяет дифференцировать истинную проксимальную БЛНПГ, в связи с чем может служить в качестве нового ЭКГ критерия.

3.5 Результаты компьютерного моделирования

На основе 100 вычислительных экспериментов были смоделированы карты активации и ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях для проксимальной и дистальной БЛНПГ (рисунок 23).

3.5.1 Модельные карты активации

При сравнении смоделированных карт активации при проксимальной и дистальной БЛНПГ наиболее ранняя зона активации при проксимальной БЛНПГ локализовалась в срединном переднесептальном (№8) сегменте эндокарда ЛЖ, при дистальной — в базальном

переднесептальном (№2) сегменте. Наиболее поздняя зона активации при проксимальном блоке проведения локализовалась в базальном нижнебоковом (№5) сегменте свободной стенки ЛЖ, а при дистальном — в срединном нижнебоковом (№11) сегменте.

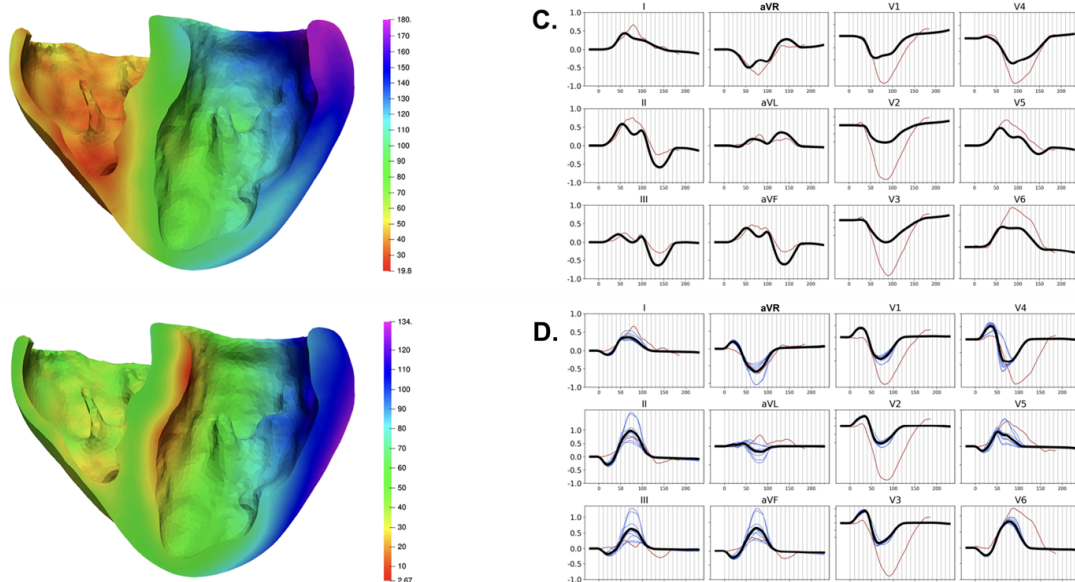


Рисунок 23 - Результирующие карты активации и электрокардиограммы при:
проксимальной и дистальной блокаде левой ножки пучка Гиса

При дистальной БЛНПГ время (2.6 мс) и направление (слева-направо) транссептальной активации не отличались от нормального паттерна активации сердца. При проксимальной БЛНПГ МЖП активировалась справа-налево, а время транссептального проведения составило 42.1 мс.

Результаты моделирования соответствуют клиническим наблюдениям при проксимальной и дистальной БЛНПГ.

3.5.2 Модельная электрокардиограмма

Наиболее значимым отличием между ЭКГ при различной локализации блока проведения является зубец q в отведениях I, V5 и V6, который отсутствовал при проксимальной и был зарегистрирован при дистальной БЛНПГ (рисунок 23). Этот признак отражает изменение направления транссептальной активации. Стоит отметить, что несмотря на

более явную зазубрину при проксимальной БЛНПГ, при дистальной БЛНПГ также регистрировалась зазубрина или сглаженность в “левых” отведениях.

3.5.3 Эффективность пяти стратегий сердечной ресинхронизирующей терапии при проксимальной и дистальной блокаде левой ножки пучка Гиса

Рисунок 24 демонстрирует влияние различных стратегий СРТ на желудочковую активацию проксимальной и дистальной БЛНПГ. Результаты анализа указывают на то, что эффективность СРТ существенно зависит от локализации блока проведения. При проксимальной БЛНПГ все стратегии привели к снижению электрической диссинхронии (VEU). Тем не менее, СПГ продемонстрировала наилучшее снижение желудочковой активации по сравнению с другими стратегиями (рисунок 24).

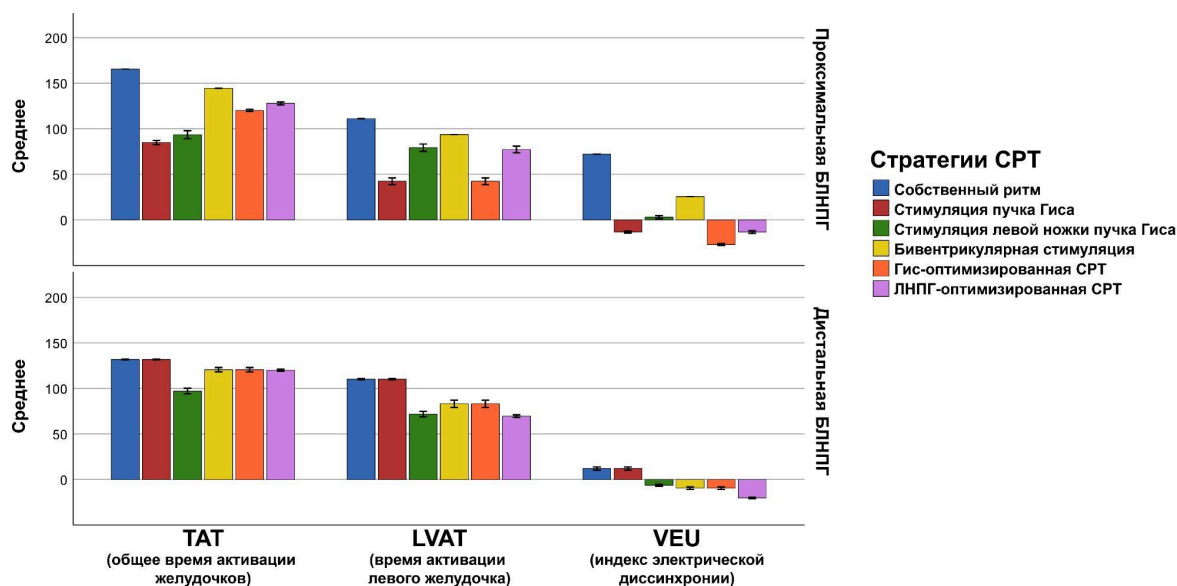


Рисунок 24 - Сравнение времени активации желудочков сердца при различных вариантах сердечной ресинхронизирующей терапии для проксимальной и дистальной блокады левой ножки пучка Гиса

Классическая бивентрикулярная СРТ продемонстрировала сопоставимую эффективность в снижении электрической диссинхронии как при проксимальной, так и при дистальной БЛНПГ. Однако при дистальной БЛНПГ СПГ не привела к снижению электрической

диссинхронии. Стимуляция ЛНПГ и ЛНПГ- оптимизированная СРТ продемонстрировали наиболее значительное снижение времени желудочковой активации при дистальной БЛНПГ среди тестируемых методов (рисунок 24).

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Основным результатом диссертационной работы является подробный анализ и сравнение паттерна активации желудочков сердца по данным НИАК среди пациентов с расширением QRS вследствие септальной миозектомии и кандидатов на СРТ с ХСН и широким QRS. В ходе исследования было установлено, что наиболее ранняя активация в срединном нижнесептальном сегменте (№9) эндокарда ЛЖ не встречается при послеоперационной проксимальной БЛНПГ, а также значимо чаще регистрируется среди клинических и эхокардиографических нереспондеров на СРТ. Данное наблюдение позволяет уточнить актуальные активационные критерии истинной и проксимальной форм БЛНПГ, а также пересмотреть классификацию этого нарушения проводимости сердца.

4.1 Паттерн активации при истинной блокаде левой ножки пучка Гиса

Исследования с использованием инвазивного активационного картирования продемонстрировали, что при истинной БЛНПГ прорыв электрического импульса в эндокард ЛЖ происходит только в пределах МЖП [2, 20-22, 101]. Наиболее ранняя активация в передней или задней стенках ЛЖ свидетельствует о сохранном проведении в пределах проводящей системы желудочков сердца, несмотря на ЭКГ картину БЛНПГ. В таких случаях широкий комплекс QRS обусловлен неспецифической задержкой внутрижелудочковой проводимости. В связи с этим наиболее ранняя активация в эндокарде МЖП является широко принятым критерием для дифференциальной диагностики истинной и ложной БЛНПГ.

В нашем исследовании наиболее ранняя активация в одном из сегментов МЖП - срединном нижнесептальном (№9), значимо чаще

встречалась среди клинических (11.9% vs. 26%, $p=0.024$) и эхокардиографических (9.5% vs. 28.8%, $p=0.002$) нереспондеров. После исключения сегмента 9, прорыв в оставшихся сегментах МЖП (2, 3, 8 или 14) оказался независимым предиктором клинического (ОШ 3.1 [95% ДИ: 1,2-8.1], $p=0.021$) и эхокардиографического (ОШ 4.97 [95% ДИ: 2.1-11.5], $p<0.001$) ответа на СРТ независимо от наличия ЭКГ-критериев БЛНПГ, использования квадриполярного ЛЖ-электрода, локализации стимулирующего полюса ЛЖ-электрода, длительности интервала QLV или локализации наиболее поздней активации ЛЖ.

Полученные результаты согласуются с данными исследования Rodriguez и соавт [20], в котором было выполнено инвазивное активационное картирование с использованием трехмерной нефлюороскопической навигационной системы с предварительным детальным картированием проводящей системы желудочков сердца. Авторы обнаружили, что у некоторых пациентов с широким QRS и морфологией БЛНПГ регистрируется наиболее ранняя активация “в проекции потенциалов задней ветви ЛНПГ”, локализованная в средней заднеперегородочной области [8]. Аналогично и в нашем исследовании прорыв в среднем нижнеперегородочном сегменте (№9) чаще встречался у нереспондеров. На основании этих наблюдений мы выдвинули гипотезу, что прорыв в сегменте 9 связан с интактной проводимостью по задней ветви ЛНПГ, в связи с чем служит критерием активации для ложной БЛНПГ, наряду с наиболее ранней активацией в передней или задней стенках ЛЖ. В связи с этим, необходимо пересмотреть актуальный активационный критерий наиболее ранней активации в МЖП с исключением срединного нижнеперегородочного сегмента (сегменты 2, 3, 8 или 14).

Согласно литературным данным, временной промежуток между началом спонтанного QRS-комплекса и местной эндограммой

ЛЖ-электрода (QLV) является показателем расположения электрода с электрической точки зрения [122]. Наши наблюдения подтверждают, что увеличенный интервал QLV достоверно коррелирует с положительным ответом на лечение при многофакторном анализе в отношении как клинического (ОШ 1.08 [95% ДИ: 1.04-1.1], $p<0.001$), так и для эхокардиографического (ОШ 1.02 [95% ДИ: 1.015-1.065], $p=0.002$) критериев ответа.

Parreira и соавт. продемонстрировали критическую важность определения расстояния между зоной наиболее поздней активации и стимулирующим полюсом ЛЖ электрода для достижения эффективной ресинхронизации [113]. В нашем исследовании мы провели качественный анализ локализации области наиболее поздней активации и стимулирующего полюса ЛЖ электрода, используя 17-сегментную модель АНА. Локализация стимулирующего полюса ЛЖ электрода в базальных или срединных сегментах боковой стенки (сегменты 5, 6, 11 или 12) оказалась сильнейшим независимым предиктором как клинического (ОШ 21.8 [95% ДИ: 4.4-108], $p<0.001$), так и эхокардиографического (ОШ 4.35 [95% ДИ: 1.3-14.1], $p=0.015$) ответа на СРТ. Несмотря на важность интраоперационных предикторов, существенным преимуществом неинвазивных активационных и ЭКГ критериев является возможность их предоперационного определения. Более того, эти критерии ценны для отбора пациентов не только для бивентрикулярной стимуляции, но и для СПСС, где невозможно использовать интервал QLV или локализацию ЛЖ электрода.

Предыдущие исследования с использованием НИАК были направлены на изучение активации эпикардиальной поверхности сердца [111-113]. Отличительной особенностью нашего исследования является анализ эндокардиальной поверхности с помощью НИАК, что позволило выявить локализацию прорыва электрического импульса в эндокард ЛЖ, а

также время транссептальной активации. Однако мы также проанализировали и последовательность активации эпикардиальной поверхности сердца. При анализе зоны наиболее поздней активации желудочков сердца было установлено, что ее локализация в базальных сегментах передней и задней стенок эпикарда ЛЖ (№1 и №4) значительно чаще встречалась среди нереспондеров (таблица 8). Локализация этой зоны в базальном нижнелатеральном сегменте (№5), напротив, значительно чаще встречалась среди клинических (41.5% vs. 18%, $p=0.003$) и эхокардиографических (42.9% vs. 18.6%, $p=0.002$) респондеров в сравнении с нереспондерами. Однако в ходе мультивариантного анализа было установлено, что зона наиболее поздней активации в отличие от наиболее ранней активации не является независимым предиктором ответа при учете других факторов.

Таким образом, на основании результатов текущего исследования и данных Rodriguez и соавт., мы предлагаем рассмотреть только локализацию наиболее ранней активации в МЖП за исключением 9 сегмента (во 2, 3, 8 или 14 сегментах) в качестве активационного критерия истинной БЛНПГ.

4.2 Паттерн активации при проксимальной блокаде левой ножки пучка Гиса

Ранее Римская и соавт. выполнили анализ карт активации 15 пациентов с проксимальной БЛНПГ после ТИАК [114]. Авторы выявили два характерных активационных критерия проксимального блока проведения: эпикардиальная линия блока проведения локализуется в переднеперегородочной или задней боковой области, а точка наиболее поздней активации - на базальном или срединном уровне заднебоковой стенки ЛЖ. В нашем исследовании зона наиболее поздней активации в группе ГКМП после септальной миоэктомии в 90% случаев

локализовалась в срединных и базальных сегментах боковой стенки ЛЖ (рисунок 13). При этом значимых различий в локализации поздней зоны активации между группами ГКМП и СРТ выявлено не было. Мы не анализировали линию блока проведения в текущем исследовании, но выявили характерную для проксимальной БЛНПГ зону наиболее ранней активации, а также время транссептального проведения.

После септальной миоэктомии наиболее ранняя активация локализовалась исключительно в срединных и септальных сегментах эндокарда МЖП, за исключением 9 сегмента (№8 и №14). В исследованиях с использованием инвазивного активационного картирования также было показано, что для проксимальной БЛНПГ характерна локализация прорыва в эндокард ЛЖ в срединных и апикальных сегментах МЖП [2, 23]. При этом по мнению Vassallo и соавт. наиболее ранняя активация в базальных сегментах МЖП ассоциирована с сохранным проведением по проксимальным волокнам ЛНПГ [2].

В отличие от предыдущих исследований мы обнаружили, что наиболее ранняя активация в срединном нижне-септальном сегменте (№9) не встречалась ни у одного пациента группы ГКМП после септальной миоэктомии. Как отмечалось выше, прорыв электрического импульса в этом сегменте значимо реже встречался среди респондеров в группе СРТ, а Rodriguez и соавт. показали, что ранняя активация в срединной нижне-септальной области локализуется в проекции регистрации потенциалов задней ветви ЛНПГ [20]. В связи с этим, актуальный критерий проксимальной БЛНПГ “наиболее ранняя активация в срединных или апикальном сегментах МЖП” также может быть пересмотрен с исключением срединного нижне-септального сегмента (№9): “наиболее ранняя активация в 8 или 14 сегментах ЛЖ”.

Во многих исследованиях ранее было показано, что замедленное время транссептального проведения свидетельствует об отсутствии

проведения по волокнам ЛНПГ, в связи с чем электрический импульс достигает эндокарда ЛЖ по рабочим кардиомиоцитам МЖП [11, 20, 21]. В нашем исследовании пациенты группы ГКМП после септальной миоэктомии продемонстрировали замедленную транссептальную активацию, но значимых различий с группой СРТ выявлено не было (41.6 ± 10.5 vs. 38.4 ± 10.5 , $p=0.6$), несмотря на более узкий QRS в группе ГКМП (156 [147; 170] vs. 176 [165; 194], $p<0.001$). Исследования с применением инвазивного активационного картирования определили пороговые значения транссептальной активации при БЛНПГ на уровне 20 мс и 40 мс [11, 20, 21]. В нашем исследовании транссептальная активация при проксимальной БЛНПГ в 50% случаев оказалась меньше 40 мс. При этом у всех пациентов группы ГКМП после септальной миоэктомии транссептальное проведение было ≥ 20 мс.

В качестве активационных критериев проксимальной БЛНПГ были отобраны: наиболее ранняя активация в 8 или 14 сегментах эндокарда ЛЖ, а также транссептальная активация ≥ 20 мс.

4.3 Новая классификация блокады левой ножки пучка Гиса

На сегодняшний день отсутствует общепринятая классификация БЛНПГ. В литературе широко используются термины истинная/ложная и проксимальная/дистальная БЛНПГ [17, 18, 24, 27]. Rosenbaum и соавт. использовал термины предбифуркационная (predivisional) и бифуркационная (divisional) БЛНПГ [106]. Upadhye и соавт. в 2019 году предложили наиболее актуальную классификацию, разделив БЛНПГ на три типа: внутри-Гисальная (intra-Hisian) БЛНПГ, блокада на уровне ЛНПГ (left bundle branch block), а также БЛНПГ с интактным проведением по волокнам Пуркинье (intact Purkinje activation) [27]. Эти типы различались локализацией блока проведения и, чем он был дистальнее, тем ниже была вероятность скорректировать QRS на фоне СПГ. [27]

В нашем исследовании при сравнении карт активации желудочков сердца в группах СРТ и ГКМП было установлено, что паттерн активации, наблюдаемый в 100% случаев в группе ГКМП после септальной миоэктомии (проксимальная БЛНПГ) отличается от паттерна, наблюдаемого среди эхокардиографических и клинических респондеров в группе СРТ (истинная БЛНПГ). При этом совокупность пациентов с ранней активацией во 2, 3, 8 или 14 сегментах ЛЖ (истинная БЛНПГ) включает в себя пациентов с ранней активацией в 8 или 14 сегментах и транссептальной активацией ≥ 20 мс (проксимальная БЛНПГ). В связи с этим можно предположить, что проксимальная БЛНПГ является специфическим подтипом истинной БЛНПГ (рисунок 22).

Остальных пациентов с истинной, но не проксимальной БЛНПГ, можно отнести к дистальной БЛНПГ. При этом наиболее ранняя активация локализуется в 8 или 14 сегментах эндокарда ЛЖ при транссептальном проведении < 20 мс, и в базальных сегментах МЖП (№2 или №3) независимо от времени транссептального проведения (рисунок 22). Таким образом, истинную БЛНПГ можно разделить на проксимальную и дистальную, которых объединяет наличие блока проведения в пределах ЛНПГ, хоть и разной локализации.

Паттерн активации, не соответствующий критерию истинной БЛНПГ, а именно - наиболее ранняя активация в пределах эндокарда передней или задней стенок, а также 9 сегмента ЛЖ, можно отнести к ложной БЛНПГ. При этом отсутствует блок проведения, в связи с чем активация происходит по волокнам передней или задней ветвям ЛНПГ, а расширение QRS связано с неспецифическим нарушением внутрижелудочковой проводимости.

Предложенная нами классификация согласуется с классификацией Upadhyay и соавт. и уточняет ее, предлагая паттерн активации для каждой из них [27]. Внутри-Гиссальной БЛНПГ соответствует проксимальная

(наиболее ранняя активация в 8 или 14 сегментах при транссептальной активации ≥ 20 мс), блокаде на уровне ЛНПГ - дистальная (наиболее ранняя активация в 8 или 14 сегментах при транссептальном проведении < 20 мс, и во 2 или 3 сегментах независимо от времени транссептального проведения), а БЛНПГ с интактным проведением по волокнам Пуркинье - ложная (наиболее ранняя активация в передней или задней стенках эндокарда ЛЖ, а также в 9 сегменте).

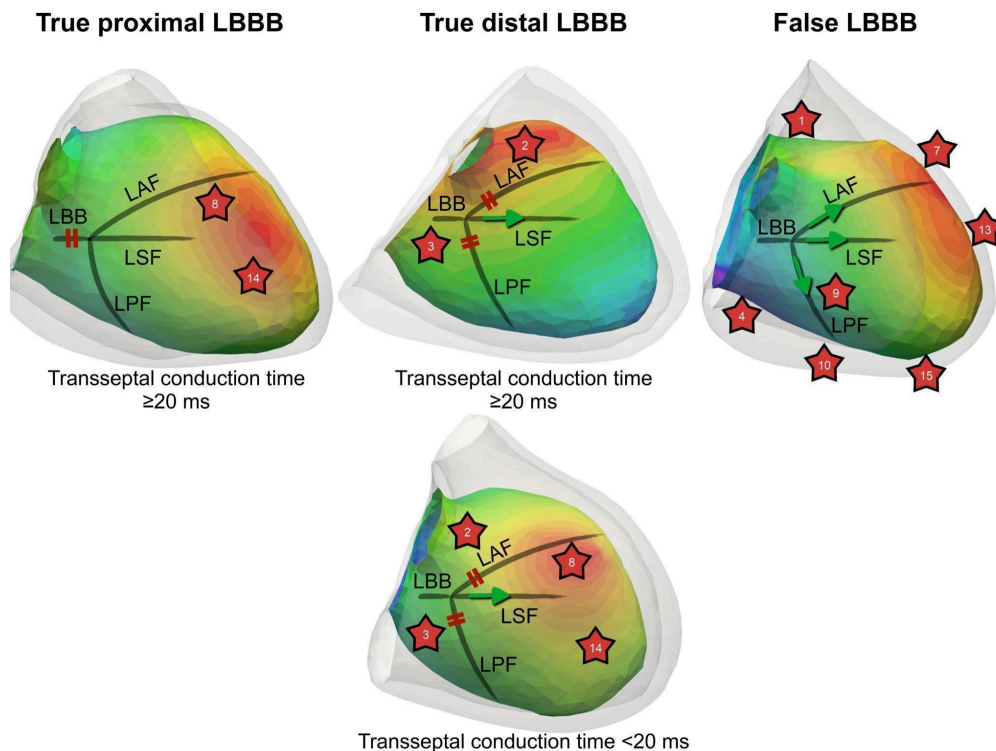


Рисунок 25 - Схематическое изображение локализации блока проведения в левой ножке пучка Гиса при различных типах блокады левой ножки пучка Гиса согласно новой классификации

Мы предполагаем, что ключевое различие между проксимальной и дистальной истинной БЛНПГ состоит в сохранении проведения по левой септальной ветви ЛНПГ в связи с более дистальной локализацией блока (рисунок 25). Такое сохранное проведение через септальную ветвь может объяснить нормальное время и направление транссептальной активации при прорыве в срединных и септальных сегментах МЖП, а также наиболее раннюю активацию в базальных сегментах МЖП. Эта гипотеза

соответствует наблюдениям Medrano и соавт., которые продемонстрировали клинические случаи, при которых септальная ветвь ЛНПГ отходит проксимальнее блока проведения [107].

В соответствии с предложенной классификацией все пациенты группы СРТ (n=185) были разделены в зависимости от паттерна активации по данным НИАК. Полученные результаты демонстрируют, что пациенты с истинной БЛНПГ (как проксимальной, так и дистальной) показывают статистически значимо более выраженный ответ на СРТ по сравнению с пациентами с ложной БЛНПГ. При этом отсутствие различий между проксимальной и дистальной формами указывает на наличие субстрата для эффективной ресинхронизации даже при сохранном септальном проведении.

4.4 Электрокардиографические критерии различных типов блокады левой ножки пучка Гиса

Для разработки ЭКГ критериев различных типов БЛНПГ были независимо проанализированы отдельные ЭКГ-признаки в группах ГКМП и СРТ. Стоит отметить, что ширина $QRS \geq 120$ мс была включена во все критерии. Использование других порогов длительности QRS не продемонстрировало преимуществ для дифференциальной диагностики различных типов БЛНПГ.

Зазубрина/сглаженность зубца R или середины QRS комплекса, предложенные в актуальных ЭКГ критериях, наблюдались у всех пациентов после септальной миозектомии в группе ГКМП (n=100) и значимо чаще встречались среди респондеров в группе СРТ (n=185). Для критерия истинной БЛНПГ был выбран признак, который продемонстрировал статистически значимые различия между проксимальной или дистальной и ложной БЛНПГ ($p < 0.001$ и $p = 0.048$, соответственно) при попарном сравнении в группе СРТ:

зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL. Этот признак отражает разобщенность между сокращением МЖП и свободной стенкой ЛЖ и может быть использован при отборе пациентов на бивентрикулярную СРТ. Полученные результаты согласуются с литературными данными. Upadhyay и соавт. при анализе результатов контактного картирования МЖП и эффективности СПГ отмечали, что зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях является наиболее полезным ЭКГ признаком со 100% негативной предсказательной ценностью, то есть ее отсутствие предсказывало отсутствие эффекта при СПГ [15].

Для разработки ЭКГ критерия истинной проксимальной БЛНПГ были отобраны признаки, которые продемонстрировали значимую динамику до/после септальной миоэктомии, наблюдались в 100% случаев после операции в группе ГКМП, а также продемонстрировали значимые различия между пациентами с проксимальной БЛНПГ и дистальной БЛНПГ в группе СРТ. Всем указанным условиям соответствовало только отсутствие зубца q в отведениях V5–V6. Этот ЭКГ-признак отражает изменение направления транссептального проведения, наиболее характерное при проксимальной БЛНПГ.

Важно отметить, что в 100% после септальной миоэктомии и значимую динамику до/после операции также продемонстрировали: отсутствие зубца q в I и зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL. Первый из этих ЭКГ-признаков также отражает изменение транссептального проведения, а второй - изменение паттерна активации желудочков сердца. Тем не менее, отсутствие зубца q в I стандартном отведении не продемонстрировало значимых различий между типами БЛНПГ в группе СРТ.

Зазубрина/сглаженность, предложенная Strauss и соавт., напротив, продемонстрировала значимые различия ложной БЛНПГ как с

проксимальной, так и дистальной БЛНПГ, но не позволила различить уровень блока проведения. Тем не менее, мы предлагаем включить зазубрину/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL в критерий проксимальной БЛНПГ для дифференциальной диагностики с ложной БЛНПГ.

Интервал ВО зубца R ≥ 60 мс в I стандартном отведении продемонстрировал значимую динамику до/после септальной миоэктомии, но встречался не в 100%, а в 99% случаях после операции. Этот ЭКГ-признак отражает замедленную транссептальную активацию и продемонстрировал значимые различия между пациентами с проксимальной и дистальной БЛНПГ при попарном сравнении в группе СРТ ($p < 0.001$). В связи с этим мы предлагаем включить этот ЭКГ-признак в критерий истинной проксимальной БЛНПГ, несмотря на 99% встречаемость после септальной миоэктомии. Итоговые ЭКГ критерии для различных типов БЛНПГ представлены в разделе 4.6.

Полученные результаты согласуются с результатами предыдущих исследований [134, 135]. В нашем исследовании все признаки, отобранные Calle и соавт., регистрировались в 100% случаев после септальной миоэктомии [119]. Однако признак QS или rS в V1, включенный в критерий Calle, не продемонстрировал значимых различий между различными типами БЛНПГ в группе СРТ, а также встречался у 99% пациентов до септальной миоэктомии в группе ГКМП (таблица 4). Это свидетельствует о том, что этот ЭКГ-признак встречается при гипертрофии ЛЖ также часто, как и при проксимальной БЛНПГ, в связи с чем не был включен в наш критерий.

Интервал ВО зубца R ≥ 60 мс в I стандартном отведении встречался только в критерии ESC 2006 года и не включен в актуальные ЭКГ критерии [91, 136]. Именно поэтому этот ЭКГ-признак не был проанализирован Calle и соавт. [119]. Тем не менее, в нашем исследовании

признак “интервал ВО зубца R ≥ 60 мс в I” продемонстрировал значимые различия до/после септальной миозектомии, встречался у 99% пациентов после операции и значимо различался между пациентами с паттерном активации проксимальной и дистальной БЛНПГ в группе СРТ.

В критерий истинной дистальной БЛНПГ также была включена зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL, в связи с тем, что этот ЭКГ-признак позволяет исключить пациентов с ложной БЛНПГ. При этом для дифференциальной диагностики с истинной проксимальной БЛНПГ дополнительно были включены противоположные ЭКГ-признаки: интервал ВО зубца R < 60 мс в I, а также наличие зубца q в отведениях V5–V6. Именно эти ЭКГ признаки продемонстрировали значимые различия между дистальной и проксимальной БЛНПГ в группе СРТ.

В критерий ложной БЛНПГ было включено отсутствие зазубрины/сглаженности в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL при QRS ≥ 120 мс.

4.5 Компьютерное моделирование актуальных вариантов сердечной ресинхронизирующей терапии при блокаде левой ножки пучка Гиса различной локализации

Результаты компьютерного моделирования подтвердили клинические наблюдения. При блоке проведения на проксимальном уровне наиболее ранняя активация локализовалась в срединном переднеперегородочном сегменте (№8) при замедленном транссептальном проведении (42 мс). При дистальном блоке проведения регистрировалось нормальное время транссептального проведения (2.6 мс), а наиболее ранняя активация локализовалась в базальном переднеперегородочном сегменте (№2). При этом модельное ЭКГ как при проксимальной, так и при дистальной БЛНПГ продемонстрировало наличие зазубрины/сглаженности зубца R,

при более дистальном блоке проведения регистрировался зубец q в I, V5 и V6.

Создание пациент-специфичных моделей сердца различной локализации блока проведения позволяет смоделировать различные варианты СРТ и оценить их эффективность. В ходе нашего исследования было установлено, что традиционная бивентрикулярная СРТ оказалась эффективной как при проксимальной, так и при дистальной БЛНПГ. Эти результаты соответствуют клиническим наблюдениям в группе СРТ. Однако как для проксимальной, так и для дистальной БЛНПГ стимуляция проводящей системы сердца приводила к более выраженному снижению общего времени активации и электрической диссинхронии, чем бивентрикулярная СРТ. Однако СПГ продемонстрировала эффективность только при проксимальной БЛНПГ. Для дистальной БЛНПГ наиболее эффективным вариантом СРТ оказалась стимуляция ЛНПГ.

Таким образом, локализация блока проведения существенно определяет характер возбуждения желудочков и эффективность различных вариантов СРТ. Учет особенностей транссептальной активации и морфологии QRS (например, наличие или отсутствие зубца q в I, V5–V6) позволит оптимизировать подход к выбору стратегии ресинхронизации, увеличивая шанс на достижение максимального терапевтического эффекта.

4.6 Неинвазивные критерии различных вариантов блокады левой ножки пучка Гиса

В результате проведенного исследования были сформулированы новая классификация и критерии БЛНПГ: истинная проксимальная, истинная дистальная и ложная БЛНПГ. По результатам компьютерного моделирования был предложен рекомендуемый метод СРТ из пяти вариантов.

4.6.1 Истинная проксимальная блокада левой ножки пучка Гиса

К неинвазивным критериям проксимальной БЛНПГ были отнесены те активационные и ЭКГ признаки, которые встречались в 100% в послеоперационном периоде и продемонстрировали значимую динамику до vs. после септальной миоэктомии. ЭКГ признаки дополнительно были отфильтрованы по наличию значимых различий между проксимальной и дистальной БЛНПГ в группе СРТ.

Активационный критерий:

- наиболее ранняя активация в 8 или 14 сегментах эндокарда ЛЖ;
- транссептальная активация ≥ 20 мс.

ЭКГ критерий:

- $QRS \geq 120$ мс;
- интервал ВО зубца R ≥ 60 мс в I;
- отсутствие зубца q в отведениях V5-V6;
- зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1-V2, V5-V6, I, или aVL.

Рекомендуемый метод СРТ:

- Стимуляция пучка Гиса, стимуляция левой ножки пучка Гиса или бивентрикулярная стимуляция.

4.6.2 Истинная дистальная блокада левой ножки пучка Гиса

Активационный и ЭКГ критерии дистальной БЛНПГ были разработаны при сравнении пациентов с проксимальной БЛНПГ после септальной миоэктомии и респондеров на СРТ и верифицирован в ходе компьютерного моделирования.

Активационный критерий:

- наиболее ранняя активация во 2 или 3 сегментах эндокарда ЛЖ вне зависимости от времени транссептальной активации;

- наиболее ранняя активация в 8 или 14 сегментах эндокарда ЛЖ при транссептальной активации <20 мс.

ЭКГ критерий:

- $QRS \geq 120$ мс;
- зазубрина/сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL;
- интервал BO зубца R < 60 мс в I;
- наличие зубца q в отведениях V5–V6.

Рекомендуемый метод СРТ:

- Стимуляция левой ножки пучка Гиса или бивентрикулярная стимуляция.

4.6.3 Ложная блокада левой ножки пучка Гиса

Активационный критерий:

- наиболее ранняя активация в пределах передней, задней стенок или 9 сегмента ЛЖ.

ЭКГ критерий:

- $QRS \geq 120$ мс;
- отсутствие зазубрины/сглаженности в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL.

Выводы

1) Актуальный активационный критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса требует пересмотра с исключением срединного нижнесептального сегмента (№ 9) и установлением порога транссептальной активации в 20 мс: «наиболее ранняя активация в сегментах № 8 или № 14 эндокарда левого желудочка при транссептальной активации ≥ 20 мс». Электрокардиографический критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса: $QRS \geq 120$ мс, интервал внутреннего отклонения зубца R ≥ 60 мс в I стандартном отведении; зазубрина или сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL; отсутствие зубца q в отведениях V5–V6.

2) Наиболее ранняя активация эндокарда левого желудочка в срединном нижнесептальном сегменте (№9) значительно чаще встречается среди нереспондеров по эхокардиографическому и клиническому критериям, а прорыв электрического импульса в оставшихся сегментах эндокарда межжелудочковой перегородки (2, 3, 8 или 14) является независимым предиктором ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию при учете других диагностических и интраоперационных факторов.

3) Паттерн активации среди пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса вследствие септальной миоэктомии и респондеров на сердечную ресинхронизирующую терапию существенно различается, что свидетельствует о различиях между истинной и проксимальной блокадой левой ножки пучка Гиса.

4) Проксимальная блокада левой ножки пучка Гиса является частным случаем истинной, в связи с чем была предложена пересмотренная классификация этого нарушения проводимости: истинная проксимальная, истинная дистальная и ложная блокада левой ножка пучка Гиса.

5) Традиционная бивентрикулярная стимуляция эффективна как при проксимальной, так и при дистальной блокаде левой ножки пучка Гиса, однако более выраженное снижение времени активации и диссинхронии демонстрирует стимуляция проводящей системы сердца: стимуляция пучка Гиса - при проксимальной локализации блока и стимуляция левой ножки пучка Гиса - при дистальной.

Практические рекомендации

1) При выборе оптимального метода стимуляции проводящей системы сердца с целью сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса необходимо учитывать уровень блока проведения.

2) Для диагностики истинной проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса возможно использование неинвазивного активационного картирования, а также стандартной электрокардиограммы в 12-ти стандартных отведениях.

3) Паттерн активации, характерный для проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса: наиболее ранняя активация в сегментах № 8 или № 14 эндокарда левого желудочка при транссептальной активации ≥ 20 мс.

4) Электрокардиографический критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса включает: $QRS \geq 120$ мс, интервал внутреннего отклонения зубца $R \geq 60$ мс в I стандартном отведении; зазубрина или сглаженность в середине QRS в ≥ 2 отведениях: V1–V2, V5–V6, I, или aVL; отсутствие зубца q в отведениях V5–V6.

5) Сердечная ресинхронизирующая терапия при бивентрикулярной стимуляцией одинаково эффективна как при проксимальной, так и при дистальной блокаде левой ножки пучка Гиса. Независимым предиктором ответа на бивентрикулярную стимуляцию является наиболее ранняя активация во 2, 3, 8 или 14 сегментах эндокарда левого желудочка. Этот паттерн активации может быть определен в предоперационном периоде с помощью неинвазивного активационного картирования.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Необходимо дальнейшее изучение и верификация паттернов активации желудочков сердца при блокаде левой ножки пучка Гиса различной локализации. В качестве перспективных моделей для изучения проксимального блока проведения являются пациенты, кому была выполнена имплантация устройства для стимуляции проводящей системы сердца с целью сердечной ресинхронизирующей терапии. Коррекция ширины комплекса QRS на фоне стимуляции проводящей системы сердца является надежным критерием проксимальной локализации блока проведения. Сопоставление результатов неинвазивного активационного картирования и контактного картирования межжелудочковой перегородки также позволит верифицировать предложенные критерии и пересмотренную классификацию блокады левой ножки пучка Гиса различной локализации.

Создание пациент-специфичных моделей ложной блокады левой ножки пучка Гиса позволит проанализировать эффективность Гис- и левой ножки пучка Гиса - оптимизированной сердечной ресинхронизирующей терапии. В случае успеха это позволит расширить арсенал помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью и широким комплексом QRS.

Список сокращений

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса;

ВО – внутреннее отклонение;

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия;

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка;

КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка;

МЖП – межжелудочковая перегородка;

НИАК – неинвазивное активационное картирование;

СПСС – стимуляция проводящей системы сердца;

СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия;

ЭКГ – электрокардиография в 12-ти стандартных отведениях или электрокардиограмма в 12-ти стандартных отведениях;

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

АНА – Американская ассоциация сердца;

ESC - Европейское общество кардиологов.

Список литературы

- 1) GRANT RP. Mechanisms of QRS complex prolongation in man; left ventricular conduction disturbances. / GRANT RP, DODGE HT. // Am J Med. 1956 Jun;20(6):834-52. doi: 10.1016/0002-9343(56)90204-2
- 2) Endocardial activation of left bundle branch block. / Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE, [et al.] // Circulation. 1984 May;69(5):914-23. doi: 10.1161/01.cir.69.5.914
- 3) Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). / Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, [et al.] // Circulation 2011;123:10611072
- 4) Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. / Gold MR, Thebault C, Linde C, [et al.] // Circulation 2012; 126:822829 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097709
- 5) Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). / Birnie DH, Ha A, Higginson L, [et al.] // Circ Heart Fail 2013;6:11901198
- 6) ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy 2013 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). / Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivias G. [et al.] // European heart journal.2013; Vol. 34 (29): 2281-329.
- 7) Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый

пересмотр). / Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. [и др.] // Сердечная недостаточность. - Т.14 - №7 (81). 2013.

8) 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. / Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. // Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(11):976–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.013

9) ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. / Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB [et al.] // Eur Heart J. 2021 Sep 14;42(35):3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364. Erratum in: Eur Heart J. 2022 May 1;43(17):1651. doi: 10.1093/eurheartj/ehac075

10) 2023 HRS/APHRS/LAHR guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. / Chung MK, Patton KK, Lau CP, [et al.] // Heart Rhythm. 2023 Sep; 20(9):e17-e91. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.03.1538

11) Strauss DG. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. / Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS // Am J Cardiol. 2011 Mar 15;107(6):927-34. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.010

12) The value of the 12-lead ECG for evaluation and optimization of cardiac resynchronization therapy in daily clinical practice. / van Deursen CJM, Blaauw Y, Witjens MI, [et al.] // Journal of Electrocardiology. 2014;47(2):202–11. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.01.007

13) Comparison of four LBBB definitions for predicting mortality in patients receiving cardiac resynchronization therapy. / Jastrzębski M, Kukla P, Kisiel R,

[et al.] // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(5):e12563. doi:10.1111/anec.12563

14) The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy. / Caputo ML, van Stipdonk A, Illner A, [et al.] // *International Journal of Cardiology*. 2018;269:165–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.060

15) Tung R. Defining Left Bundle Branch Block Patterns in Cardiac Resynchronisation Therapy: A Return to His Bundle Recordings. / Tung R, Upadhyay GA. // *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(1):28-33. doi:10.15420/aer.2019.12

16) Evaluating Electrocardiography-Based Identification of Cardiac Resynchronization Therapy Responders Beyond Current Left Bundle Branch Block Definitions. / van Stipdonk AMW, Hoogland R, ter Horst I, [et al.] // *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2020; 6(2):193–203. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.10.009

17) Electrocardiographic criteria of true left bundle branch block: a simple sign to predict a better clinical and instrumental response to CRT. / Mascioli G, Padeletti L, Sassone B, [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Aug;35(8):927-34. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03427.x

18) True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. / Tian Y, Zhang P, Li X, [et al.] // *Europace*. 2013 Oct;15(10):1499-506. doi: 10.1093/europace/eut049

19) Redefining left bundle branch block from high-density electroanatomical mapping. / Zou JH, Hua BT, Shao XX, [et al.] // *Int J Cardiol*. 2024 May 1;402:131830. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.131830

20) Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. / Rodriguez LM, Timmermans C, Nabar A, [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Feb;14(2):135-41. 10.1046/j.1540-8167.2003.02421.x

- 21) Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. / Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, [et al.] // Circulation. 2004 Mar 9;109(9):1133-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6
- 22) Is left bundle branch block pattern on the ECG caused by variable ventricular activation sequence? / Riedlbauchová L, Adla T, Suchánek V, [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. 2020 May;43(5):486-494. doi: 10.1111/pace.13914
- 23) Tung R. B-PO02-186 HIGH RESOLUTION MAPPING OF LV ACTIVATION DURING LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK: CORRELATION OF TRANSSEPTAL BREAKTHROUGH AND STRAUSS CRITERIA. / Tung R, Sung W, Shatz N, Upadhyay G // Heart Rhythm, 2021; Volume 18, Issue 8, S174. 10.1016/j.hrthm.2021.06.439
- 24) Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy. / Nguyen UC, Verzaal NJ, van Nieuwenhoven FA, [et al.] // Europace. 2018; 20:1898–909
- 25) On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: a secondary analysis of His-SYNC. / Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, [et al.] // Heart Rhythm 2019;16:1797– 807. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.009
- 26) A Randomized Trial of His Pacing Versus Biventricular Pacing in Symptomatic HF Patients With Left Bundle Branch Block (His-Alternative). / Vinther M, Risum N, Svendsen JH, [et al.] // JACC Clin Electrophysiol. 2021 Nov;7(11):1422-1432. doi: 10.1016/j.jacep.2021.04.003
- 27) Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. / Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, [et al.] // Circulation. 2019 Apr 16;139(16):1876-1888. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648

- 28) Niederer SA. Computational models in cardiology. / Niederer SA, Lumens J, Trayanova NA // *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(2):100-111. doi:10.1038/s41569-018-0104-y
- 29) Precision medicine in human heart modeling : Perspectives, challenges, and opportunities. / Peirlinck M, Costabal FS, Yao J, [et al.] // *Biomech Model Mechanobiol.* 2021; 20(3):803-831. doi:10.1007/s10237-021-01421-z
- 30) The 'Digital Twin' to enable the vision of precision cardiology. / Corral-Acero J, Margara F, Marciniak M, [et al.] // *Eur Heart J.* 2020;41(48):4556-4564. doi:10.1093/eurheartj/ehaa159
- 31) Personalized Cardiac Computational Models: From Clinical Data to Simulation of Infarct-Related Ventricular Tachycardia. / Lopez-Perez A, Sebastian R, Izquierdo M, [et al.] // *Front Physiol.* 2019;10:580.. doi:10.3389/fphys.2019.00580
- 32) Patient-specific modelling of cardiac electrophysiology in heart-failure patients. / Potse M, Krause D, Kroon W, [et al.] // *Europace.* 2014;16 Suppl 4(Suppl 4):iv56-iv61. doi:10.1093/europace/euu257
- 33) Computational Modeling for Cardiac Resynchronization Therapy. / Lee AWC, Costa CM, Strocchi M, [et al.] // *J Cardiovasc Transl Res.* 2018;11(2):92-108. doi:10.1007/s12265-017-9779-4
- 34) Inference of ventricular activation properties from non-invasive electrocardiography. / Camps J, Lawson B, Drovandi C, [et al.] // *Med Image Anal.* 2021;73:102143. doi:10.1016/j.media.2021.102143
- 35) Non-invasive, model-based measures of ventricular electrical dyssynchrony for predicting CRT outcomes. / Villongco CT, Krummen DE, Omens JH, McCulloch AD. // *Europace.* 2016;18(suppl 4):iv104-iv112. doi:10.1093/europace/euw356
- 36) Synchronization of repolarization after cardiac resynchronization therapy: A combined clinical and modeling study. / Verzaal NJ, van Deursen CJM,

Pezzuto S, [et al.] // J Cardiovasc Electrophysiol. 2022;33(8):1837-1846.
doi:10.1111/jce.15581

37) Eppinger H. Zur Analyse des Elektrokardiogramms. / Eppinger H, Rothberger CJ. // Wien Klin Wochenschr 1909;22:1091-8

38) Eppinger H. Über die Folgen der Durchschneidung der Tawaraschen Schenkel des Reizleitungssystems. / Eppinger H, Rothberger J. // Klin Med 1910;70:1-20

39) Eppinger H. Zur Klinik des Elektrokardiogramms. / Eppinger H, Stoerk O. // Klin Med 1910;71:157-64

40) Carter E. P.: Clinical Observations on Defective Conduction in the Branches of the Auriculo-Ventricular Bundle. / Carter E // Arch. Int. Med., 13, 803, 1914

41) Lewis T. The spread of the excitatory process in the vertebrate heart. IV. The human ventricle. / Lewis T // Philos Trans R Soc Lond (BioI) 1916;207:284

42) Wilson FN. Bundle branch block and arborization block. / Wilson FN, Herrmann GR // Arch Int Med 1920;26:153–191

43) Fahr GE. An analysis of the spread of the excitation wave in the human ventricle. / Fahr GE // Arch Intern Med 1920;25:146-73.

44) Oppenheimer BS. The site of the cardiac lesion in two instances of intraventricular heart-block. / Oppenheimer BS, Pardee HEB // Proc Soc Exper Biol Med 1920;17:117

45) Barker PS. The excitatory process observed in the exposed human heart. / Barker PS, Macleod AG, Alexander J // Am Heart J 1930;5:720-42

46) Frank N. Wilson. The interpretation of the initial deflections of the ventricular complex of the electrocardiogram / Frank N. Wilson, A. Garrard Macleod, Paul S. Barker // American Heart Journal, Volume 6, Issue 5, 1931, Pages 637-664, ISSN 0002-8703, doi:10.1016/S0002-8703(31)90439-0

- 47) Wilson FN. Concerning the form of the QRS deflections of the electrocardiogram in bundle branch block. / Wilson FN // J Mount Sinai Hosp N Y 1941;8:1110
- 48) Criteria for intraventricular conduction disturbances and pre-excitation. World Health Organizational/International Society and Federation for Cardiology Task Force Ad Hoc. / Willems JL, Robles de Medina EO, Bernard R, [et al.] // J Am Coll Cardiol. 1985 Jun;5(6):1261-75
- 49) BRAUNWALD E. Sequence of ventricular contraction in human bundle branch block; a study based on simultaneous catheterization of both ventricles. / BRAUNWALD E, MORROW AG // Am J Med. 1957 Aug;23(2):205-11. doi: 10.1016/0002-9343(57)90194-8
- 50) Bourassa MG. Hemodynamic studies during intermittent left bundle branch block. / Bourassa MG, Boiteau GM, Allenstein BJ // The American Journal of Cardiology. 1962;10(6):792-9. DOI: 10.1016/0002-9149(62)90173-X
- 51) Takeshita A. Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance. / Takeshita A, Basta LL, Kioschos JM. // The American Journal of Medicine. 1974;56(2):251-5. DOI: 10.1016/0002-9343(74)90604-4
- 52) McDonald IG. Echocardiographic demonstration of abnormal motion of the interventricular septum in left bundle branch block. / McDonald IG // Circulation. 1973 Aug;48(2):272-80. doi: 10.1161/01.cir.48.2.272
- 53) Dillon JC. Echocardiographic manifestations of left bundle branch block. / Dillon JC, Chang S, Feigenbaum H // Circulation. 1974 May;49(5):876-80. doi: 10.1161/01.cir.49.5.876
- 54) Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. / Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, [et al.] // Circulation. 1989 Apr;79(4):845-53. doi: 10.1161/01.cir.79.4.845

- 55) Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. / Little WC, Reeves RC, Arciniegas J, [et al.] // *Circulation*. 1982 Jun;65(7):1486-91. doi: 10.1161/01.cir.65.7.1486
- 56) Mechanisms of abnormal systolic motion of the interventricular septum during left bundle-branch block. / Gjesdal O., Remme E.W., Opdahl A. [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4: 264–273. DOI:10.1161/circimaging.110.961417
- 57) Comparison of Incidence of Left Ventricular Systolic Dysfunction Among Patients With Left Bundle Branch Block Versus Those With Normal QRS Duration. / Sze E, Dunning A, Loring Z, [et al.] // *Am J Cardiol*. 2017 Dec 1;120(11):1990-1997. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.003
- 58) Smiseth OA. Mechanism of harm from left bundle branch block. / Smiseth OA, Aalen JM // *Trends Cardiovasc Med*. 2019 Aug;29(6):335-342. doi: 10.1016/j.tcm.2018.10.012
- 59) Timing of myocardial shortening determines left ventricular regional myocardial work and regional remodelling in hearts with conduction delays. / Cvijic M, Duchenne J, Ünlü S, [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug 1;19(8):941-949. doi: 10.1093/ehjci/jex325
- 60) Wasted septal work in left ventricular dyssynchrony: a novel principle to predict response to cardiac resynchronization therapy. / Vecera J, Penicka M, Eriksen M, [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;17(6):624-32. doi: 10.1093/ehjci/jew019
- 61) A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. / Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 19;44(8):1619-25. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.036
- 62) Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. / Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 5;41(5):765-70. doi:

10.1016/s0735-1097(02)02937-6. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2003 May 21;41(10):1852

63) Left ventricular resynchronization therapy in a canine model of left bundle branch block. / Liu L, Tockman B, Girouard S, [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002 Jun;282(6):H2238-44. doi: 10.1152/ajpheart.00684.2001

64) Afterload Hypersensitivity in Patients With Left Bundle Branch Block. / Aalen J, Storsten P, Remme EW, [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Jun;12(6):967-977. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.025

65) Effect of the isolated left bundle branch block on systolic and diastolic functions of left ventricle. / Ozdemir K, Altunkeser BB, Daniş G, [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. 2001 Nov;14(11):1075-9. doi: 10.1067/mje.2001.115655

66) Left bundle branch block increases left ventricular diastolic pressure during tachycardia due to incomplete relaxation. / Andersen ØS, Krogh MR, Boe E, [et al.] // J Appl Physiol (1985). 2020 Apr 1;128(4):729-738. doi: 10.1152/jappphysiol.01002.2018

67) An even more physiologic pacing -changing the sequence of ventricular activation. In: Steinbach K, Glogar D, Laszkovics A. / de Teresa E, Chamorro JL, Pulpan LA, [et al.] // Cardiac Pacing, Proceedings of the VIIth World Symposium on Cardiac Pacing, Steinkopff Verlag, Darmstadt Germany; 1983, p. 395-400.

68) Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. / Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. 1994 Nov;17(11 Pt 2):1974-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.1994.tb03783.x

69) Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. / Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. 1998 Jan; doi: 10.1111/j.1540-8159.1998.tb01096.x

- 70) Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. / Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, [et al.] // N Engl J Med 2001;344:873-880.
- 71) Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTIsite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. / Linde C, Leclercq C, Rex S, [et al.] // J Am Coll Cardiol 2002;40:1111-18.
- 72) The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. / Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, [et al.] // Am J Cardiol. 1999 Mar 11;83(5B):130D-135D. doi: 10.1016/s0002-9149(98)01014-5
- 73) Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. / Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, [et al.] // N Engl J Med. 2004;350:2140–2150
- 74) Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. / Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, [et al.] // N Engl J Med. 2005;352:1539–1549.
- 75) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. / Swedberg K., Cleland J., Dargie H. [et al.] // European heart journal. 2005. V. 26. P. 1115-1140.
- 76) Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств / Москва, 2005. - 238 стр.

- 77) ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). / Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, [et al.] // Eur J Heart Fail. 2008 Oct;10(10):933-89. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.08.005
- 78) MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. / Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, [et al.] // N Engl J Med. 2009;361:1329–1338
- 79) Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. / Tang AS, Wells GA, Talajic M, [et al.] // N Engl J Med. 2010;363:2385–2395
- 80) ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. / Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, [et al.] // Eur Heart J. 2010 Nov;31(21):2677-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehq337
- 81) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. [et al.] // European journal of heart failure. 2012 Aug;14(8):803-869

- 82) Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. / Sipahi I., Carrigan T. P., Rowland D. Y. [et al.] // Archives of internal medicine. - 2011. - T. 171. - №. 16. - C. 1454-1462.
- 83) Stavrakis S. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. / Stavrakis S., Lazzara R., Thadani U. // Journal of cardiovascular electrophysiology. 2012;23 (2):163-168
- 84) Cardiac resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. / Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, [et al.] // N Engl J Med 2013;369:1395-1405
- 85) The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. / Steffel J, Robertson M, Singh JP, [et al.] // Eur Heart J 2015;36:1983-1989
- 86) ESC Scientific Document Group. 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. / Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, [et al.] // Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- 87) КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / А. Ш. Ревишвили, С. А. Бойцов, К. В. Давтян [и др.] // Данные рекомендации являются пятым, дополненным и переработанным изданием. – Москва : Новая редакция, 2017. – 701 с. – ISBN 978-5-9500922-0-6. – EDN YVAWFF
- 88) Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. / Bilchick KC, Kamath

S, DiMarco JP, Stukenborg GJ. // *Circulation*. 2010 Nov 16;122(20):2022-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956011

89) Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. / Hsu J.C., Solomon S.D., Bourgoun M. [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Jun 19;59(25):2366-2373

90) Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. / Sipahi I, Chou JC, Hyden M, [et al.] // *Am Heart J* 2012;163:260267.e263

91) Camm AJ. The ESC textbook of cardiovascular medicine. / Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. European Society of Cardiology, editors -Malden, Mass. // Oxford: Blackwell Pub. European Society of Cardiology;2006. - 1122 p. ISBN 978-1-4051-2695-3

92) The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 2 edn / F.G. Cosío, J. Palacios, A. Pastor, A. Núñez, 'The Electrocardiogram', in A. John Camm, Thomas F. Lüscher, and Patrick W. Serruys (eds) // The European Society of Cardiology (Oxford, 2009; online edn, Oxford Academic, 1 Aug. 2009), doi:10.1093/med/9780199566990.003.002

93) Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and conduction abnormalities other than left bundle-branch block: analysis of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). / Aranda JM, Conti JB, Johnson JW, [et al.] // *Clinical Cardiology*. 2004;27(12):678–82. DOI: 10.1002/clc.4960271204

94) Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. / Gervais R, Leclercq C, Shankar A, [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(7):699–705. DOI:10.1093/eurjhf/hfp074

- 95) Calle S. Defining left bundle branch block according to the new 2021 European Society of Cardiology criteria. / Calle S, Timmermans F, De Pooter J. // *Neth Heart J*. 2022 Nov;30(11):495-498. doi: 10.1007/s12471-022-01697-5
- 96) Associations of 2013 and 2021 ESC definitions of left bundle-branch block with mechanical dyssynchrony and CRT-induced reverse remodeling / A Beela, J Rijks, K Vernooij, [et al.] // *European Heart Journal*, Volume 44, Issue Supplement_2, November 2023, ehad655.691, doi: 10.1093/eurheartj/ehad655.691
- 97) Comparison of the relation of the ESC 2021 and ESC 2013 definitions of left bundle branch block with clinical and echocardiographic outcome in cardiac resynchronization therapy. / Rijks J, Ghossein MA, Wouters PC, [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023 Apr;34(4):1006-1014. doi: 10.1111/jce.15882
- 98) Total excitation of the isolated human heart. / Durrer D, van Dam RT, Freud GE, [et al.] // *Circulation*. 1970 Jun;41(6):899-912. doi: 10.1161/01.cir.41.6.899
- 99) Lewis, T.: *The Mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat*, London, 1925. Shaw & Sons, Ltd.
- 100) LEWIS, T. The excitatory process in the dog's heart. II. The ventricles. / LEWIS, T., AND ROTHSCCHILD, M. A. // *Phil. Trans. Roy. Soc. B* 206
- 101) Distinctive left ventricular activations associated with ECG pattern in heart failure patients. / Derval N., Duchateau J., Mahida S., [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2017. 10, e005073. 10.1161/CIRCEP.117.005073.
- 102) Lenegre J. *Contribution à L'étude des Blocs de Branche*. JB Bailliere et Fils; Paris: 1958
- 103) The anatomic substrate of complete left bundle branch block. / Lev M, Unger PN, Rosen KM, Bharati S. // *Circulation*. 1974;50:479–86
- 104) Pathohistological studies on the conduction system in 8 cases of complete left bundle branch block. / Sugiura M, Okada R, Okawa S, Shimada H. // *Japanese Heart Journal*. 1970;11:5–16

- 105) His corrective pacing or biventricular pacing for cardiac resynchronization in heart failure. / Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, [et al.] // *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:157–9. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.026
- 106) Rosenbaum MB. Types of left bundle branch block and their clinical significance. *J Electrocardiol.* 1969;2(2):197-206. doi: 10.1016/s0022-0736(69)81017-4
- 107) Simultaneous block of the anterior and posterior subdivisions of the left branch of the bundle of His (biphasic block), and its association with the right branch block (triphasic block). Experimental and clinical electrocardiographic study. / Medrano G. A., Brenes C., De Micheli A., Sodi-Pallares D // *Archivos Del Instituto De Cardiologia De Mexico* 1970, 40(6), 752–770
- 108) Re-evaluating the electro-vectorcardiographic criteria for left bundle branch block. / Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello-Raimundo R, [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24(4):e12644. doi:10.1111/anec.12644
- 109) Greater response to cardiac resynchronization therapy in patients with true complete left bundle branch block: a PREDICT substudy. / Perrin MJ, Green MS, Redpath CJ, [et al.] // *Europace.* 2012 May;14(5):690-5. doi: 10.1093/europace/eur381
- 110) Cardiac resynchronisation therapy in patients with left bundle branch block with residual conduction. / Grebmer C, Friedrich L, Semmler V, [et al.] // *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2021 Jan-Feb;21(1):14-17. doi: 10.1016/j.ipej.2020.10.006
- 111) Noninvasive electrocardiographic mapping to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy: beyond QRS duration and left bundle branch block morphology. / Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2435–2443. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.093
- 112) Electrocardiographic predictors of successful resynchronization of left bundle branch block by His bundle pacing. / Arnold AD, Shun-Shin MJ, Keene

D, [et al.] // J Cardiovasc Electrophysiol. 2021 Feb;32(2):428-438. doi: 10.1111/jce.14845

113) Non-invasive three-dimensional electrical activation mapping to predict cardiac resynchronization therapy response: site of latest left ventricular activation relative to pacing site. / Parreira L, Tsyganov A, Artyukhina E, [et al.] // Europace. 2023 Apr 15;25(4):1458-1466. doi: 10.1093/europace/euad041

114) Диагностические критерии проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса и их значимость в предсказании эффекта от сердечной ресинхронизирующей терапии. / Римская Е.М., Каштанова С.Ю., Салами Х.Ф., [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023;28(8):5403. doi:10.15829/1560-4071-2023-5403

115) Combination of lead-field theory with cardiac vector direction: ECG imaging of septal ventricular activation. / Potyagaylo D, Chmelevsky M, Budanova M, [et al.] // J Electrocardiol 2019;57S:S40–4.

116) Mechanisms of abnormal systolic motion of the interventricular septum during left bundle-branch block. / Gjesdal O., Remme E.W., Opdahl A. [et al.] // Circ Cardiovasc Imaging. 2011; 4: 264–273. DOI:10.1161/circimaging.110.961417

117) Left ventricular resynchronization therapy in a canine model of left bundle branch block. / Liu L, Tockman B, Girouard S, [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002 Jun;282(6):H2238-44. doi: 10.1152/ajpheart.00684.2001

118) Cardiac resynchronization therapy cures dyssynchronopathy in canine left bundle-branch block hearts. / Vernooy, K., Cornelussen, R. N., Verbeek, X. A., [et al.]. European Heart Journal, 28. 2007; 2148–2155. doi:10.1093/eurheartj/ehm207

119) Aortic valve implantation-induced conduction block as a framework towards a uniform electrocardiographic definition of left bundle branch block. /

Calle S, Coeman M, Demolder A, [et al.] // Neth Heart J. 2021 Dec;29(12):643-653. doi: 10.1007/s12471-021-01565-8

120) Clinical impact of persistent left bundle-branch block after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve revalving system. *Circulation*. 2013;127:1300-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001099

121) Triple-Site Versus Standard Cardiac Resynchronisation Trial (TRUST CRT) Investigators. Many response criteria are poor predictors of outcomes after cardiac resynchronization therapy: validation using data from the randomized trial. / Boidol J, Średniawa B, Kowalski O, [et al.] // *Europace*. 2013 Jun;15(6):835-44. doi: 10.1093/europace/eus390

122) Activation time at left ventricular pacing site (QLV) relative to actual site of latest activation – implications for response to cardiac resynchronization therapy. March 2023. / Varma N, Parreira L, Tsyganov A, [et al.] // *Heart Rhythm* 20(8). DOI: 10.1016/j.hrthm.2023.04.017

123) Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electro-physiology system. / Revishvili AS, Wissner E, Lebedev DS, [et al.] // *Europace* 2015;17:1282–8.

124) Kalinin A. "Solving the inverse problem of electrocardiography on the endocardium using a single layer source." / Kalinin A, Potyagaylo D, Kalinin V. // *Frontiers in physiology* 10 (2019): 58

125) D. Potyagaylo. "Single-layer based algorithms for solving the inverse problem of ECG." / D. Potyagaylo, M. Chmelevsky, A. Kalinin // 2019 *Computing in Cardiology (CinC)*. IEEE, 2019.

126) American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. 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. / Cerqueira MD,

Weissman NJ, Dilsizian V, [et. al.] // Circulation. 2002 Jan 29;105(4):539-42. doi: 10.1161/hc0402.102975

127) Universal ventricular coordinates: A generic framework for describing position within the heart and transferring data. / Bayer J, Prassl AJ, Pashaei A, [et al.] // Medical image analysis. 2018 Apr 1;45:83-93.

128) Single-beat noninvasive imaging of ventricular endocardial and epicardial activation in patients undergoing CRT. / Berger T, Pfeifer B, Hanser FF, [et. al.] // PLoS One. 2011 Jan 27;6(1):e16255. doi: 10.1371/journal.pone.0016255

129) A novel rule-based algorithm for assigning myocardial fiber orientation to computational heart models. / Bayer JD, Blake RC, Plank G, Trayanova NA. // Annals of Biomedical Engineering 2012;40(10):2243–2254. ISSN 00906964

130) Sahli Costabal F. Generating Purkinje networks in the human heart. / Sahli Costabal F, Hurtado DE, Kuhl E // Journal of Biomechanics 2016;49(12):2455–2465. ISSN 18732380. 10.1016/j.jbiomech.2015.12.025

131) Keener JP. An eikonal-curvature equation for action potential propagation in myocardium. / Keener JP // Journal of Mathematical Biology 1991;29(7):629–651. ISSN 14321416

132) Evaluation of a rapid anisotropic model for ECG simulation / Pezzuto S, Kal'avsky P, Potse M, [et. al.] // Frontiers in Physiology 2017;8(MAY). ISSN 1664042X.

133) Ten Tusscher KH. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. / Ten Tusscher KH, Panfilov AV // American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology 2006;291(3):1088–1100. ISSN 03636135

134) Анализ диагностической ценности электрокардиографических признаков блокады левой ножки пучка Гиса в предсказании обратного ремоделирования на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии. / Малишевский, Л.М., Кузнецов, В.А., Тодосийчук, В.В., Широков, Н.Е.,

Лебедев, Д.С. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, №9. – С. 4500.

135) Анализ электрокардиографических признаков при гипертрофической кардиомиопатии до и после септальной миоэктомии. Новый критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса. / Малишевский, Л.М., Зубарев, С.В., Гурценков, А.В., Лебедева, В.К., [и др.]. // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, №7.

136) Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности. / Кузнецов, В.А., Малишевский, Л.М., Тодосийчук, В.В., Солдатова, А.М. // Кардиология. – 2020. – Т. 60, №7. – С. 78–85.