

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

на правах рукописи

Мамедова Арзу Исрафил кызы

КЛИНИКО-ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ ЭПИ- И
ЭНДОКАРДИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРИ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ
ТЕРАПИИ

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

2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
ГЛАВА 1.Обзор литературы.....	15
1.1 Проблема хронической сердечной недостаточности.....	15
1.2 Некоторые аспекты патофизиологии диссинхронии.....	18
1.3 Возможности эхокардиографии в оценке внутрижелудочковой диссинхронии.....	28
1.3.2.1 Оценка диссинхронии с помощью тканевых методик.....	34
1.3.2.2 Двухмерная продольная деформация в оценке механической диссинхронии.....	35
1.3.2.3 Трехмерная эхокардиография в режиме реального времени.....	37
1.4 Эволюция представлений и современная концепция сердечной ресинхронизирующей терапии.....	41
1.5 Проблема низкого ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию и пути ее решения.....	44
ГЛАВА 2. Материалы и исследования.....	56
2.1 Дизайн исследования.....	56
2.2 Клиническая характеристика пациентов.....	58
2.3 Методы исследования.....	61
2.4 Статистическая обработка данных.....	74
ГЛАВА 3. Результаты и обсуждение.....	75
3.1 Оценка внутрижелудочковой диссинхронии.....	77
3.2 Показатели глобальной сократимости левого желудочка.....	81
3.3 Показатели сегментарной сократимости левого желудочка.....	83
3.4 Корреляционный анализ.....	85
3.5 Подключение бивентрикулярной стимуляции.....	87
ГЛАВА 4.Заключение.....	99
Выводы.....	101
Практические рекомендации.....	102
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	103
Список сокращений.....	104
Список литературы.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), традиционно определялась, как состояние, сопровождающееся значительным ухудшением качества и сокращением продолжительности жизни. Согласно последним рекомендациям ХСН представляет собой комплексный синдром, основными симптомами которого являются одышка, ощущение нехватки воздуха, отечность в области обеих лодыжек. ХСН сопровождается такими клиническими признаками, как хрипы в легких и периферические отеки, а также повышение центрального венозного давления и развивается на фоне структурных и/или функциональных нарушений сердца, приводящих к снижению сердечного выброса в момент физической нагрузки и/или в покое и повышению внутрисердечного давления [13]. ХСН занимает особое место в структуре общей заболеваемости. Около 64,3 миллионов (0,8% всего населения на 2017г) человек в мире страдают ХСН. По прогнозам, это число неуклонно увеличивается по мере старения населения. Около 50% пациентов, которым поставлен диагноз ХСН, умирает в течение пяти лет.

Распространенность ХСН в Европе, по данным HFA-ATLAS, составляет 1,7%, или 17,2 на 1000 пациентов. В США - 2,4-3,0%, Китае – 1,3%, Японии - <1% [54, 99].

В Российской Федерации (РФ) по результатам эпидемиологического исследования ЭПОХА–ХСН (2002-2017 г.) [12] распространенность ХСН составила 8,2% (более 10 млн человек) с медианой времени дожития пациентов с запущенной ХСН 3,8 (95% ДИ: 3,4–4,2) лет. За 20-летний период наблюдения было установлено увеличение заболеваемости пациентов с ХСН любого ФК на 2,1% (с 6,1 до 8,2%), что составило 3,1 млн. населения РФ из расчета на 2019 год. За 20 лет исследования расчетное число пациентов высокого ФК с наиболее плохим прогнозом жизни в РФ, увеличилось до 3,1% и составило 4,5 млн. человек на 2017 год [12]. Таким образом, несмотря на все

достижения в диагностике и лечении ХСН, число случаев заболевания год от года не то, что не стабилизируется, а неумолимо растет.

Проблема ХСН занимает лидирующие позиции в списке взрослой заболеваемости, ввиду старения населения, увеличения числа пациентов с впервые выявленной ХСН, ее прогрессирующее течение, необходимость первичных и повторных госпитализаций и неблагоприятный прогноз. Все вышеуказанное определяет актуальность проблемы, необходимость постоянного диагностического поиска, с учетом технического прогресса, а также пересмотра и обновления клинических рекомендаций по ведению данной группы пациентов [13].

Текущее обновление клинических рекомендаций обусловлено накоплением ряда новых научных достижений с позиций доказательной медицины в области, как диагностики, так и лечения ХСН. Значимым шагом к единообразию подходов в постановке и верификации диагноза ХСН стала публикация нового универсального определения ХСН, согласно которому пациентов категоризируют по группам на основании фенотипа, определенного по фракции выброса (ФВ), стадии заболевания и тактики ведения.

Существенные изменения в подходе к лечению ХСН произошли с развитием электротерапевтических методик, в основе которых лежали задачи по немедикментозному устранению систолической дисфункции, профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) и коррекции аритмии [17, 123]. В свое время инновационным подходом явилось внедрение сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), которая, за почти тридцатилетний опыт использования, продемонстрировала свою эффективность в коррекции систолической дисфункции [44-93] и диссинхронии у пациентов с прогрессирующей СНнФВ и ПБЛНПГ (PATH CHF, PATH CHF II, MUSTIC SR, MUSTIC AF, MIRACLE II, VENTAC CHF/CONTAC CD, COMPANION). А по последним рекомендациям по физиологической электрокардиостимуляции для предотвращения и смягчения сердечной недостаточности от 2023, опубликованных в рамках съезда по

нарушению ритма (Heart Rhythm, Asia Pacific Heart Rhythm, Latin American Heart Rhythm Societies (HRS/APHRS/LAHRs)), СРТ наряду со стимуляцией проводящей системы лежат в основе представлений о физиологической стимуляции ЛЖ.

Точкой приложения СРТ является коррекция индексов меж- и внутрижелудочковой диссинхронии, возникающей вследствие внутрижелудочковых нарушений проводимости. Согласно клиническим рекомендациям, основной группой пациентов, которым показано применение СРТ, являются больные с СНнФВ, с II-IV ФК по NYHA, расширением комплекса QRS на поверхностной ЭКГ более 130 мс, как признак наличия диссинхронии [93, 24].

Даже с учетом внушающих результатов, огромной доказательной базы и усовершенствованием подходов к методике СРТ, процент пациентов, не отвечающих на терапию, остаётся по-прежнему высоким [24, 22]. Более того, несмотря на усовершенствование методики и различные подходы к оптимизации СРТ, такие как оптимизация атрио-вентрикулярной и межжелудочковой задержки (Jansen, A. [74], Ellenbogen [144], Brabham, W. [176], AlTurki, A., многополюсная [59] и многофокусная стимуляция (Ploux S. [39], Sohal M. [126], Heckman L. [140]), эндокардиальная левожелудочковая стимуляция (ЛЖ-стимуляция) (van Gelder B.M. [97], Sidhu BS [112]), а также стимуляция проводящей системы (Toding Labi D.N. [183]), у потенциальных нереспондеров, статистическая значимость клинического и гемодинамического эффекта от СРТ при внедрении современных технологий для ее оптимизации в литературе нивелируется (Wijesuriya N., et al. [77-105, 138]). По данным крупных обсервационных исследований, сравнивающих стандартный подход к СРТ и различные варианты ее оптимизации у неотобранной группы пациентов, демонстрируют достаточно скромный процент улучшения параметров ответа, в основном, таких как острый гемодинамический ответ. А значимую эффективность той или иной методики показывают лишь одноцентровые нерандомизированные исследования.

Особый интерес в изучении факторов, влияющих на ответ на СРТ, проявляют именно к позиционированию левожелудочкового электрода (ЛЖЭ). Классическим вариантом имплантации ЛЖЭ является трансвенозная тактика, путем доставки ЛЖЭ через ветви коронарного синуса (КС). Однако в ряде случаев встречается невозможность имплантации ЛЖЭ в целевую зону из-за особенностей анатомии КС [30]. Акцент на целевую зону, как зону интереса при имплантации ЛЖЭ, наиболее ярко представлен в таких исследованиях как STARTER (Resynchronization Therapy for Electrode Region STARTER Trial) [83] и TARGET [172], где для ее определения используются тканевые доплеровские методики.

Все эти факторы демонстрируют необходимость дальнейшего поиска и изучения альтернативных вариантов стимуляции, к которым относятся хирургические эпикардальные (миниторакотомические или торакоскопические) и эндоваскулярные эндокардиальные (трансапикальные или транссептальные) методики и стимуляция пучка Гиса (СПГ) [24, 22,183].

Учитывая ограничения, связанные с торакоскопическим методом имплантации левожелудочкового электрода (ЛЖЭ) (необходимость общего анестезиологического пособия у пациентов с тяжелой ХСН, зачастую невозможность оптимального позиционирования электрода, риск хирургических и инфекционных осложнений), в последнее время появляется все больше работ, посвященных изучению эндокардиальных методов имплантации электродов [43, 72, 90, 117, 135, 136, 171]. Существуют данные, что эндокардиальная стимуляция имеет ряд преимуществ: более быстрое распространение возбуждения по миокарду ЛЖ, отсутствие извращенного паттерна активации ЛЖ, лучшее наполнение ЛЖ и уменьшение систолической дисфункции [72, 34], лучший острый гемодинамический эффект [34]. Кроме того, эпикардальная стимуляция может быть более проаритмогенной, чем эндокардиальная, т.к. продлевает интервал QT и увеличивает трансмуральную дисперсию реполяризации [118]; желудочковый электрический шторм чаще встречается при эпикардальной стимуляции [190]; эндокардиальная

стимуляция снижает дисперсию реполяризации [91] по сравнению со стимуляцией из эпикардially расположенных ветвей коронарного синуса. Несмотря на некоторые ограничения, такие как необходимость пожизненной антикоагулянтной терапии (АКТ), риск транзиторных ишемических атак (ТИА) или острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), а также недостаток крупных сравнительных работ, все же существуют исследования, показавшие многообещающие результаты применения эндокардиальной ЛЖ-стимуляции, как за счет большей физиологичности направления фронта волны деполяризации при стимуляции со стороны эндокарда, так и за счет большей маневренности ЛЖЭ и возможности сопоставления его стимулирующего полюса с зоной поздней активации миокарда.

В исследованиях, посвященных значимости тканевых методик в определении механической диссинхронии (МД) и критериев отбора и прогноза ответа на СРТ [86, 154], роль, отведенная МД, была отнесена на второй план. Хотя для детальной оценки и сравнения физиологии и механики сокращения ЛЖ при различных видах стимуляции необходимо иметь более предметное представление о механизме МД, являющейся у данной категории пациентов основой патогенеза систолической дисфункции. Понимание причин ее возникновения и возможность быстрой и неинвазивной визуализации позволит определиться с тактикой лечения пациентов в рамках предоперационной подготовки и в условиях операции.

Современные визуализационные методики, в том числе трехмерная чреспищеводная эхокардиография в режиме реального времени (RT3D ЧП-Эхо-Кг), позволяют производить интраоперационную оценку эффективности стимуляции и сопоставления позиции ЛЖ-электрода с зонами поздней активации, в связи с чем была использована в представленном сравнительном исследовании [134-83].

Цель исследования

Сравнить параметры левожелудочкового ответа при изолированной эпи- и эндокардиальной стимуляции в рамках имплантации системы сердечной ресинхронизирующей терапии с помощью трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени.

Задачи исследования

1. Изучить возможности трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени в интраоперационной оценке глобальной и сегментарной сократимости миокарда; количественной и полуколичественной оценке внутрижелудочковой диссинхронии.

2. Разработать методику сравнения эндо- и эпикардиальной стимуляции с расчетом трехмерных эхокардиографических параметров левожелудочкового ответа и определением зон поздней активации миокарда.

3. Изучить динамику изменения глобальной и сегментарной сократимости левого желудочка с помощью трехмерных эхокардиографических критериев в ответ на метод и точку левожелудочковой стимуляции

4. Сравнить эпикардиальную стимуляцию посредством квадрупольного левожелудочкового электрода с временной эндокардиальной стимуляцией в соотнесенных под рентгеноскопическим контролем точках стимуляции.

5. Сравнить электрокардиографические критерии внутрижелудочковой диссинхронии с трехмерными эхокардиографическими критериями механической диссинхронии, а также, с параметрами глобальной и сегментарной сократимости левого желудочка, с целью определения надежности и воспроизводимости полученных данных при различных типах левожелудочковой стимуляции.

Научная новизна

Впервые проведена интраоперационная оценка изменения функциональных параметров механики левого желудочка при различных типах изолированной левожелудочковой стимуляции с помощью трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени.

Получены результаты, подтверждающие преимущества эндокардиальной левожелудочковой стимуляции с точки зрения устранения электрической и механической диссинхронии и улучшения механики левого желудочка, что позволяет рассматривать данный тип левожелудочковой стимуляции в качестве альтернативы эпикардиальной, у повторных пациентов, потенциальных нереспондеров, у пациентов со сложной анатомией коронарного синуса.

Впервые продемонстрированы возможности трехмерной визуализации для интраоперационного выявления зон поздней активации с целью оптимизации позиционирования полюса левожелудочкового электрода.

Теоретическая и практическая значимость

В результате прицельного исследования малоизученной эндокардиальной левожелудочковой стимуляции, выявлен ряд преимуществ в сравнении со стандартной эпикардиальной стимуляцией как с точки зрения электромеханических характеристик левожелудочковой активации, так и с точки зрения маневренности позиционирования полюса левожелудочкового электрода, что позволяет рассматривать эндокардиальную левожелудочковую стимуляцию в качестве альтернативы эпикардиальной у повторных пациентов, потенциальных нереспондеров, у пациентов со сложной анатомией коронарного синуса.

На основании предложенной неинвазивной, доступной, без лучевой нагрузки, методики детальной оценки глобальной и сегментарной сократительной способности левого желудочка, внутрижелудочковой

диссинхронии и визуализации зон наиболее поздней активации с помощью современной трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени, возможна интраоперационная оптимизация положения левожелудочкового электрода с целью увеличения вероятности ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию.

Методология и методы исследования

Во время диссертационного исследования проведен сравнительный анализ экспериментальных данных, полученных у 12 пациентов с медикаментозно компенсированной хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по NYHA, выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 35%), признаками полной блокады левой ножки пучка Гиса и длительностью комплекса QRS более 150 мс на поверхностной электрокардиограмме, то есть с IA классом показаний для сердечной ресинхронизирующей терапии, у которых изучены результаты изолированной левожелудочковой стимуляции в 88 стимуляционных точках. Изолированная левожелудочковая стимуляция выполнялась на этапе имплантации устройства сердечной ресинхронизирующей терапии двумя способами: эпикардиально, с помощью квадриполярного электрода, заведенного в ветви коронарного синуса и эндокардиально, с помощью временного десятиполюсного диагностического электрода в точках, сопоставленных между собой под контролем флюороскопии. Итого получено 44 эпикардиальные и соответствующие им 44 эндокардиальные точки. Возраст пациентов составлял 68,5 [63;73,5] лет. 83% (n=10) пациентов были мужского пола. Всем пациентам были выполнены необходимые лабораторные (в том числе и биохимический анализ на натрийуретический пептид (NT-proBNP)) и инструментальные исследования (12-канальная электрокардиография, эхокардиография, тест шестиминутной ходьбы). Магнитно-резонансная томография, стресс-эхокардиография и коронарная ангиография проводились по показаниям. У 50% (n=6)

хроническая сердечная недостаточность была ишемического генеза, у 50% - неишемического (преимущественно, за счет дилатационной кардиомиопатии). Интраоперационно мониторинг электрокардиограмм выполнялся с помощью электрофизиологического оборудования LabSystem Pro EP Recording System (Bard Electrophysiology, США). Во время каждой стимуляции фиксировали максимальную длительность стимулированного желудочкового комплекса, эхокардиографические петли для четырех последовательных сердечных циклов, в рамках выполнения чреспищеводного эхокардиографического исследования в различных режимах: стандартный В-режим на 0° , 60° , 90° и 120° , трехмерная чреспищеводная эхокардиография в режиме реального времени и спекл-трекинг чреспищеводная эхокардиография, с последующей обработкой в программных пакетах Philips Qlab 10 в модулях 2DQ и 3DQ Advanced (Philips Medical Systems, США).

Основные положения, выносимые на защиту

1.Эндокардиальная левожелудочковая стимуляция имеет ряд преимуществ над эпикардиальной в рамках интраоперационной оценки глобального и сегментарного левожелудочкового ответа, степени внутрижелудочковой диссинхронии и может рассматриваться в рамках физиологической стимуляции левого желудочка.

2.Трехмерная эхокардиография в режиме реального времени является удобной, воспроизводимой и уголнезависимой методикой интраоперационной оценки внутрижелудочковой диссинхронии, глобальной и сегментарной сократимости левого желудочка.

3.Полуколичественные и количественные параметры, полученные при помощи трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени сопоставимы с длительностью комплекса «QRS», фракцией выброса левого желудочка и индексом глобальной деформации и являются надежными

критериями интраоперационной оценки левожелудочковой сократимости и механической диссинхронии.

4.С помощью методики трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени визуализации возможно оперативно и воспроизводимо определять зоны поздней активации эндокарда, что может быть использовано для оптимизации позиции стимулирующего полюса левожелудочкового электрода.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется репрезентативным объемом выборки, использованием современных методов и применением адекватных приемов статистической обработки. Положения, выносимые на защиту доказаны в процессе получения результатов и сопоставимы с результатами других исследователей.

В ходе научно-исследовательской работы было опубликовано 8 печатных работ. Были написаны 4 полнотекстовые статьи, 3 из которых напечатаны в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. В материалах научных докладов съездов и конференций опубликовано 5 тезисов.

Материалы диссертации доложены и представлены на конкурсе молодых ученых X Всероссийского съезда аритмологов, 8-10 июня 2023г., г. Москва; XI Международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим», 10-11 февраля 2023г., г. Санкт-Петербург; Четвертом всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием: «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 26-28 апреля 2023., г. Томск.VII Международном конгрессе, посвященном А.Ф. Самойлову: «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы современной медицины», 5-6 апреля 2024г., г. Казань;

Пятом всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием: «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», 24-26 апреля 2024., г. Томск.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, лечебный и диагностический процесс отделений сердечно-сосудистой хирургии, функциональной диагностики, рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ КО «Областная клиническая больница» и отделений функциональной диагностики и хирургического лечения сложных нарушений ритма СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» в период с 2022 г. по 2023 г.

Личный вклад автора

В процессе изучения и анализа научной литературы автором сформулированы актуальные вопросы исследования, решены поставленные задачи, разработан дизайн исследования, проведен сбор материала с выполнением интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии. Последующая обработка интраоперационных данных в программном пакете Philips QLAB 10 (Philips, Netherlands) а также техническое сопровождение исследования, контроль качества вносимой информации, статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных данных были осуществлены автором лично. Автор представлял результаты исследования на симпозиумах, конгрессах. По теме научно-исследовательской работы были написаны и опубликованы статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Личный вклад автора подтвержден заключением комиссии по проверке первичных материалов научно-исследовательской работы от 20.12.2023 г.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах, состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 191 источник, из них 26 отечественных и 165 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 42 рисунками и 6 таблицами.

ГЛАВА 1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Проблема хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) считается плюрипотентным синдромом и фактически завершает сердечно-сосудистый континуум заболевания, при этом характеризуется значительным увеличением рисков общей и сердечно-сосудистой смертности [173]. До конца прошлого столетия прогноз жизни пациентов с выраженной ХСН был неудовлетворительным из-за отсутствия единых стандартов, эффективных фармакологических средств, предупреждающих прогрессирование поражения миокарда, рутинных хирургических и электрофизиологических методов лечения. Более того, рост распространенности заболеваний также служил причиной параллельного увеличения частоты встречаемости ХСН в популяции [128, 98]. Парадоксально, но успехи в лечении ряда заболеваний, лежащих в основании ХСН (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД)), приводили к росту частоты встречаемости ХСН [5, 143]. При этом в течение последних 40 лет у врачей впервые появилась возможность оказывать влияние на прогноз пациента с ХСН [98-51]. Каждое новое десятилетие ознаменовывалось новыми достижениями и значимыми успехами в лечении пациентов данной группы, что было связано с эволюцией и более агрессивной стратегией фармакотерапии, диагностических подходов и применением новых немедикаментозных методов лечения ХСН [51, 28]. Благодаря колоссальным усилиям по созданию, внедрению и финансированию специальных программ для управления течением заболевания и формированию специализированного мультидисциплинарного подхода к лечению ХСН [66, 71] удалось влиять на популяционную выживаемость больных ХСН. При этом увеличение распространенности данного синдрома изменило характер его проявления, продолжительность жизни и структуру причин смерти пациентов с ХСН [143-28].

Несмотря на все достигнутые успехи в диагностике и лечении, ХСН, по-прежнему, остается одной из основных причин инвалидизации и смертности больных. Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте распространенности ХСН во всех странах мира, независимо ни от экономической, ни от политической обстановки. Около 64,3 миллионов (или 0,8% всего населения на 2017г) человек в мире страдают этим синдромом. Согласно статистическим прогнозам, это число будет расти по мере старения населения. При этом половина пациентов с продвинутой ХСН, умирает в течение пяти лет. Распространенность ХСН в Европе, по данным HFA-ATLAS, составляет 1,7% [54, 99]. В США - 2,4-3,0%, Китае – 1,3%, Японии - <1%. По результатам эпидемиологического исследования ЭПОХА–ХСН (2002-2017 г.) в РФ [12] распространенность ХСН 7% (что составляет более 10 млн человек). За последние двадцать лет наблюдения фиксировано увеличение числа пациентов с ХСН любого функционального класса (ФК) на 2,1% (с 6,1 до 8,2%), т.е. 3,1 млн. человек из расчета на 2019 год. Расчетное число пациентов с ХСН III–IV в РФ, с наиболее плохим прогнозом жизни, увеличилось за 20 лет исследования на 1,3% (с 1,8 до 3,1%) [179, 41].

Прогрессирующая распространенность и рост числа декомпенсаций делает проблему ХСН одной из центральных проблем ХСН.

К сожалению, нередко упускают из вида, что декомпенсированная сердечная недостаточность — клинический синдром, имеющий в основе различные (а то и множественные, многокомпонентные) этиологические факторы. Так, в Рекомендациях рабочей группы Всесоюзного научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (2006) на основании единообразия и универсальности патофизиологических закономерностей, наблюдаемых при сердечной недостаточности «вне зависимости от этиологии повреждения», были попытки признать правомерным обозначение ХСН в качестве самостоятельной нозологической единицы. Это могло в корне изменить вектор медицинских усилий (попытка лечить следствие, а не причину) и не позволить в

надлежащих масштабах оценивать истинное распространение заболеваний, сопровождающихся синдромом СН (ИБС, АГ, клапанные пороки, врожденные пороки сердца у детей и взрослых, воспалительные заболевания миокарда, генетические аномалии и т.д.), и, соответственно, выстраивать эффективную систему не только лечебных, но и противоэпидемических мероприятий [7].

С 2021 согласно обновленным представлениям и рекомендациям ХСН представлен как комплексный клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке. На основании этого определения выделены четыре фенотипа по результатам измерения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), внесены изменения по числовым значениям. Согласно обновленным рекомендациям, пациенты с выраженной хронической систолической дисфункцией ЛЖ отнесены к фенотипу сердечной недостаточности со сниженной (reduced) ФВ, при которой ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (ранее — $< 40\%$) - поскольку именно при этом значении ФВ ЛЖ наблюдалось улучшение прогноза в большинстве контролируемых рандомизированных исследований (СНснФВ). Также выделяют СН со слегка сниженной (ФВ ЛЖ 41-49%), с сохранной (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) и улучшенной ФВ.

При этом подход к диагностике СН существенно не изменился. Основные изменения коснулись тактики ведения пациента с ХСН в зависимости от ее фенотипа, определенного по систолической дисфункции ЛЖ.

Эволюция представлений о ХСН имеет длительную разноплановую историю развития с многообразием акцентов на отдельных аспектах этиологии, патогенеза, клинической картины и методов лечения, что способствует более целостному пониманию вопроса в настоящее время. Современные взгляды на проблему ХСН существенным образом уточняют

многие положения, предложенные ранее, и предполагают ведущее значение оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [123].

С другой стороны, при слабом эффекте от ОМТ возникает необходимость использования интервенционных подходов. У пациентов с СНнФВ, II-IV ФК, с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ и наличием широкого комплекса QRS (>130 мс) и ПБЛНПГ рекомендована СРТ [44,31] в рамках физиологической стимуляции ЛЖ [31]. В основе СРТ лежит уменьшение явлений патологической механической диссинхронии при помощи регулируемой стимуляции обоих желудочков, с возможностью синхронизации с предсердным ритмом и коррекции внутрисердечного проведения.

1.2 Некоторые аспекты патофизиологии диссинхронии

Основой понимания физиологии сердечного сокращения является представление о сердечном цикле как о последовательности определенных электромеханических событий, обеспечивающих основную насосную функцию, «тремя столпами» которой являются преднагрузка, постнагрузка и сократительная способность миокарда. В XXI веке, за счет революционного исследования анатомо-функциональных особенностей кардиомеханики была предложена новая морфофункциональная модель сердца [178], благодаря которой региональная сократимость отошла на второй план. А основной упор был сделан на синхронность сокращения миокарда. Усугубившийся интерес к изучению патологической диссинхронии был связан также с активным внедрением немедикаментозных подходов к лечению ХСН.

Неоднородность морфологии миокарда, играющую ключевую роль в понимании диссинхронии, описал в свое время Torrent Guasp F. [178]. В своих работах он представил структуру миокарда как единую спиралевидную мышечную структуру с формированием двухслойного миокарда предсердий и трехслойного миокарда желудочков и различиями в ориентации мышечных

слоев в базальных и вершечных сегментах миокарда. Схематично данные представления продемонстрированы на рисунке 1, где сердце изображено как непрерывная единая спиралевидная мышечная лента с началом в устье легочной артерии (ЛА) и концом в устье аорты (Ао).

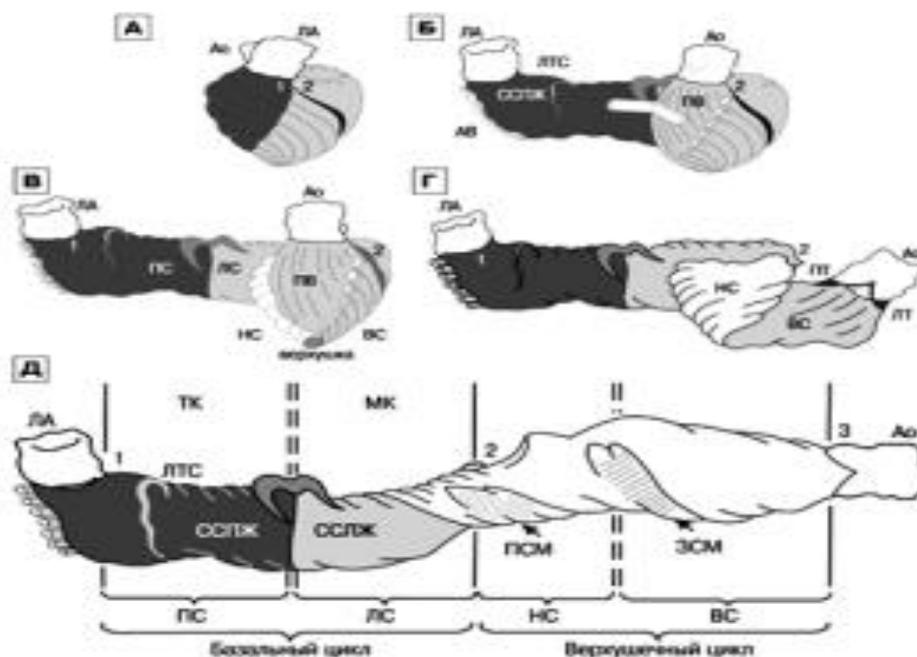


Рисунок 1 - Схема морфологии миокарда по F.Torrent Guasp [178]

На основании данного представления о морфологии формируется идея морфофункционального единства поверхностного и глубокого мышечных слоев сердца.

В норме за счет неомогенности структуры миокарда, особенностей строения проводящей системы и временных различий в последовательности деполяризации различных его участков возникает некоторая физиологическая диссинхрония. Так правые отделы сокращаются раньше, а систола правого желудочка (ПЖ) длится дольше. Но в отличие, от нормальной, физиологической диссинхронии, патологическая диссинхрония является следствием структурного ремоделирования миокарда и характеризуется более отчетливыми временными различиями и снижением функциональной эффективности сердечного сокращения, и может сопровождаться также

нарушением атрио-вентрикулярного трансклапанного потока. Термин «ремоделирование сердца», впервые упоминался в 70-х годах прошлого столетия в работах N. Sharp и применялся для характеристики прежде всего геометрических изменений, возникающих на фоне постинфарктного кардиосклероза. В современных трактовках термин «ремоделирование» объединяет в себе целый спектр многоэтапных структурных и функциональных изменений, содержащих в начале своем компенсаторный механизм, и только потом сопровождающихся декомпенсацией и приобретением патологического статуса. Таким образом, прогрессирующее ремоделирование сопровождается не только систолической и/или диастолической дисфункцией, но и в 1/3 случаев приводит к нарушениям внутрисердечной проводимости, усугбляющих явления патологической диссинхронии. Ремоделирование – это увеличение массы миокарда и объема полостей, приводящее к увеличению сферичности сердца. В основании дилатации лежит феномен «соскальзывания» (slippage) кардиомиоцитов относительно друг друга с нарушением (увеличением) межклеточных контактов [46]. Это не только снижает сократимость, но и может оказывать влияние на электрическое ремоделирование, нарушая распространение импульса между кардиомиоцитами [7].

Электрическое ремоделирование сердца сопровождается уширением желудочного комплекса, которое у пациентов с ХСН коррелирует с увеличением общей и внезапной смертности. Практически каждый пятый пациент с ХСН имеет те или иные нарушения проводимости в инфрагиссиальных отделах проводящей системы сердца [31, 46]. А в группе пациентов с продвинутой ХСН доля внутрижелудочковых нарушений проводимости достигает 30% [11, 41].

Впервые о влиянии внутрижелудочковой проводимости на течение ХСН на патогенетическом уровне стали говорить только к концу 80-х. А при помощи Эхо-Кг были зафиксированы изменения механики сокращения ЛЖ и общегемодинамических показателей, сопровождающих ПБЛНПГ [96].

Широкий QRS, особенно на фоне ПБЛНПГ, является причиной межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии (ВЖД), что в свою очередь приводит к систолодиастолической дисфункции ЛЖ нарушению кинематики ЛЖ и может осложняться патологической митральной регургитацией.

Причина патологической разобщенности отдельных элементов кардиомеханики, возникающей на фоне диссинхронии, может лежать либо на уровне проводящей системы, либо на уровне передачи электрического импульса кардиомиоцитам, либо на уровне самого рабочего миокарда из-за нарушений во внутриклеточных механизмах возбуждения и сокращения. В связи с чем, для обозначения ведущего патогенетического процесса в механизме диссинхронии удобно дифференцировать ее на электрическую и механическую составляющие[19]. В клинической практике удобно выделять также предсердно-желудочковую, межжелудочковую и внутрижелудочковую диссинхронию[102].

Интерес к патогенезу диссинхронии сформировался задолго до внедрения СРТ, а электрофизиологические особенности влияния ПБЛНПГ на миокард впервые были описаны в работах Н. Winterberg и С. J. Rothberger еще в начале XX века [158].

В более поздних работах был представлен анализ гистопатологического материала ЛНПГ. Волокна левой ножки, начинаясь в ветвящейся части ПГ [55] отходят практически под прямым углом к основанию комиссуры аортального клапана (АоК). Располагаясь субэндокардиально, в проекции комиссуры между правым коронарным и некоронарным полулуниями, волокна ЛНПГ широкой лентой спускаются книзу и кпереди, прободая *partis muscularis* (мышечную часть) МЖП в левожелудочковом направлении. Таким образом, небольшой проксимальный участок ЛНПГ подвержен более высокому риску повреждения при возрастных склеродегенеративных и постоперационных рубцово-фиброзных изменениях структур аортального клапана. В работах Cabrera, J. также представлен макропрепарат

человеческого сердца с вариантом анатомии ЛПНГ, представленной на рисунках 2 [55].

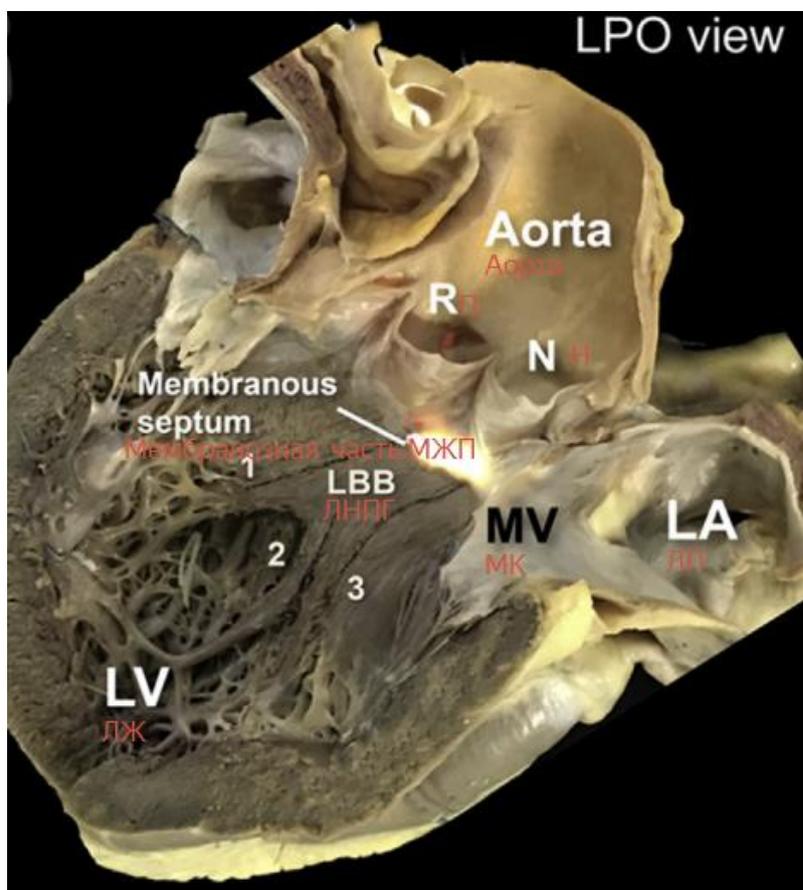


Рисунок 2 - Симуляция левой задне-боковой проекции на макропрепарате человеческого сердца [55]

Примечание: ЛПНГ- левая ножка пучка Гиса и ее ветви, обозначенные цифрами (1 – левая передняя (передне-верхняя), 2 – левая септальная или срединная, 3 – левая задняя (задне-нижняя) ветви). Мембранозная часть межжелудочковой перегородки подсвечена. Обозначены правый коронарный (П) и некоронарный (Н) синусы Вальсальвы

Срединный сегмент ЛПНГ в проекции *crista partis muscularis* (гребня мышечной части) МЖП продолжается вниз на протяжении 10-15 мм до момента его дальнейшего деления. Вариантов деления волокон ЛПНГ в субэндокардиальных слоях левой поверхности МЖП может быть множество,

что зависит от анатомических особенностей конкретного пациента и метода гистологического исследования [125]. В одних работах можно встретить деление на 3 ветви (передняя, септальная и задняя). Сторонниками подобной анатомии можно считать Durrer, D. [80]. В своих работах они продемонстрировали 3 участка, инициирующих синхронное возбуждение через 0-5 мс после начала потенциала действия (ПД) ЛЖ, предположительно соответствующих топографии отхождения 3 ветвей ЛНПГ. В других работах выделяют две основные ветви, переднюю верхнюю и заднюю нижнюю. При этом считается, что задняя нижняя ветвь отходит от ПГ раньше, и сразу спускается на нижнюю стенку ЛЖ, имеет большую ширину, двойное кровоснабжение, из узловой артерии (в 80-90% случаев берущей истоки в правом коронарном бассейне) и из системы передней нисходящей коронарной артерии, и располагается дальше от структур АоК и МЖП. За счет таких её анатомических особенностей, она меньше подвержена повреждению. А узкий пучок волокон передневерхней ветви располагается поверхностно, субэндокардиально, в непосредственной близости от АоК в проксимальной части и также поверхностно, в более дистальной части, на уровне папиллярной мышцы [152]. Таким образом, самой уязвимой считается начальная часть ЛНПГ, расположенной субэндокардиально, впереди от мембранозной части МЖП в субаортальной позиции, как представлено на рисунке 3 и дистальная часть передневерхней ветви, расположенной субэндокардиально в проекции переднелатеральной папиллярной мышцы.

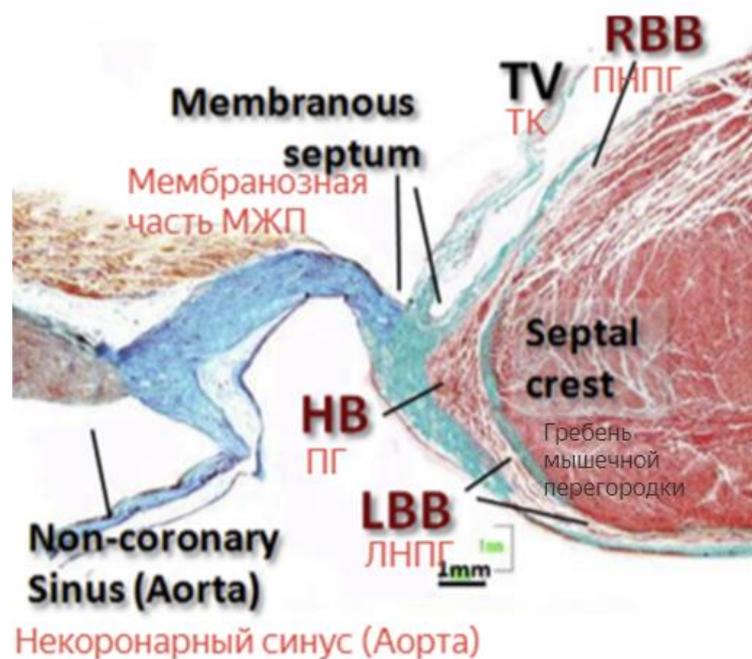


Рисунок 3 - Гистологический срез проводящей системы сердца на уровне пучка Гиса (ПГ) и его деления на правую (ПНПГ) и левую (ЛНПГ) ножки Гиса. Трихром по Массону [55]

В норме активация ЛЖ возникает практически одновременно в трех основных направлениях (в области сосочковых мышц и в срединных перегородочных сегментах). Являясь широкой и мощной анатомической структурой с развитой периферической сетью Пуркинье, ЛНПГ может обеспечить быстрое и эффективное возбуждение ЛЖ. Хотя нельзя не упомянуть, что Demoulin, J. и Kulbertus, H.[76] представили иллюстрированные результаты диссекций, в которых лишь в меньшей части материала можно встретить дискретные пучки. В большинстве случаев проводящая система ЛЖ представлена множеством паттернов строения сети Пуркинье. Тип и электромеханический эффект БЛНПГ напрямую взаимосвязан с уровнем, степенью и локализацией блока, как представлено на рисунке 4.

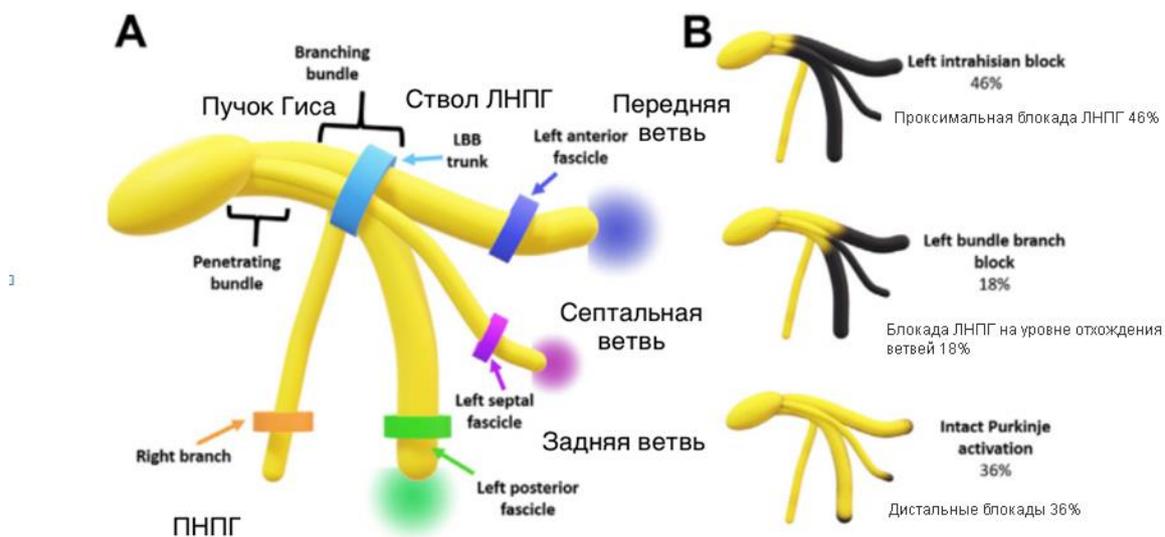


Рисунок 4 – Уровень и локализация блокады в системе пучка Гиса [114]

В работах Auricchio, A. [68], БЛНПГ представлена как комплексное электромеханическое явление, связанное с нарушением проводимости на нескольких уровнях. У пациентов с ПБЛНПГ на фоне ХСН, деполяризация зачастую начинается в области верхушечных сегментов, с переходом на нижнюю и нижнебоковую стенки и окончанием в базальных сегментах, около митрального кольца. Такая последовательность активации ЛЖ в литературе описана как “U-образная”. При такой форме активации миокарда ЛЖ, скорость и эффективность возбуждения значительно падает, особенно в боковых и передне-боковых сегментах ЛЖ, что приводит к разобщению сокращения противоположных левожелудочковых сегментов, удлинению желудочкового комплекса и механической диссинхронии [4, 35, 50,127,152]. На рисунке 5 можно увидеть наглядную разницу между электрической активацией и наличием эхокардиографических признаков диссинхронии на фоне бивентрикулярной стимуляции и без нее, при ПБЛНПГ.

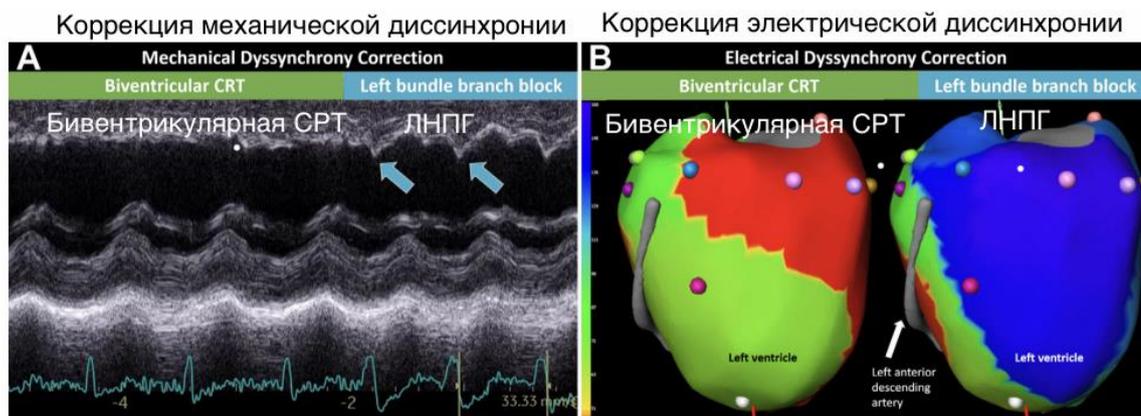


Рисунок 5 – Визуализация электромеханической активации на фоне бивентрикулярной стимуляции и при полной блокаде левой ножки пучка Гиса [114]

Учитывая все вышесказанное, важно отметить, что механическая диссинхрония может быть как причиной, так и следствием систолической дисфункции ЛЖ. В подтверждение теории механоэлектрической обратной связи можно привести ряд работ [113, 127]. В одних исследованиях доказано, что сам факт экспериментальной проксимальной абляции может приводить снижению ФВ [113] и дилатации ЛЖ. В других исследованиях, наличие БЛНПГ возникало на фоне длительного существования систолической дисфункции ЛЖ [18]. В-третьих, отражены структурные и электрофизиологические изменения миокарда ЛЖ и их редукция на фоне бивентрикулярной стимуляции [114]. Помимо деформации и формы движения стенок ЛЖ, возникающих на фоне диссоциации электрической активации стенок ЛЖ, возникает разобщение сокращения, напряжения и расслабления различных участков миокарда. Различия в локальной, внешней и полной работе в различных сегментах ЛЖ были продемонстрированы опытным путем, с помощью построения диаграмм напряжения и деформации [82, 160]. Полная работа (суммарное значение потенциальной энергии и внешней работы) в участках миокарда с наиболее поздней активации может до двух раз превышать аналогичные параметры при синхронном возбуждении и сокращении [113,152]. Разница во времени возбуждения, в силе сокращения и

времени расслабления в различных сегментах ЛЖ является причиной асимметричной гипертрофии ЛЖ, и возникает на фоне разных значений внутрижелудочкового давления. В исследовании Van Oosterhout et al. [50] было продемонстрировано, что структурная неоднородность миокарда, подтвержденная эхокардиографически, является следствием асинхронных сокращений. В экспериментально созданной модели ПБЛНПГ у собак доля гипертрофии боковой стенки, возбуждающейся позже, достигла почти 30% относительно практически неизменного миокарда МЖП. В работах Spragg et al. [35] было выявлено, что помимо структурных изменений, в зонах поздней активации происходили изменения электрофизиологических параметров, увеличение ПД и длительности рефрактерного периода (РП). Результатом такого нарушения кардиомеханики и изменения структуры миокарда является снижение эффективности левожелудочкового сокращения. А возбуждение миокарда в отдельных сегментах различно как по силе, так и, что более важно, по форме. При этом механическая составляющая диссинхронии была выражена больше (около 300 мс) электрической.

Добиться более физиологичного, согласованного сокращения камер сердца у пациентов с вышеописанными нарушениями сердечной гемодинамики можно с помощью бивентрикулярной стимуляции за счет корригирования предсердно-желудочковой, интер- и интравентрикулярной диссинхронии. Электрокардиостимулирующие системы в лечении такого состояния занимают особое и обоснованное место, улучшая функцию желудочков за счет более физиологичной активации миокарда и синхронизации работы камер сердца. Клинические эффекты СРТ продемонстрированы в десятках крупных многоцентровых рандомизированных исследований и сформировали современную концепцию отбора и лечения данной группы пациентов (PATH CHF, PATH CHF II, MUSTIC SR, MUSTIC AF, MIRACLE II, VENTAC CHF/CONTACT CD, COMPANION). СРТ достоверно приводит к снижению основных симптомов

ХСН, улучшению качества жизни, снижению количества госпитализаций и уровня смертности [44, 77, 16, 85].

1.3 Возможности эхокардиографии в оценке внутрижелудочковой диссинхронии

Несмотря на большой арсенал визуализационных методик в оценке МД [113-160], благодаря которым были разработаны ряд количественных и параметрических критериев МД, имеющих высокую прогностическую ценность [93, 94] и взаимосвязь их с ответом на СРТ [141-142], ни один визуализационный метод оценки МД, в том числе и Эхо-Кг, не входят в клинические рекомендации диссинхронии ни на этапе отбора пациентов, ни на этапе оптимизации СРТ устройств, ни на этапе оценки ответа на терапию. Вероятно, это связано с высокой вариабельностью результатов и операторзависимостью тканевых методик, которые использовались для оценки МД на этапе проведения крупных рандомизированных многоцентровых исследований о роли МД у данной группы пациентов [95].

Современные методы оценки МД, такие как трехмерная Эхо-Кг демонстрируют широкие возможности в определении, количественной оценке и визуализации МД в отличие от длительности комплекса QRS. А возможность детализации критериев диссинхронии и диагностики зон поздней активации дает возможность оптимизации положения стимулирующего полюса электрода и тем самым позволяет напрямую влиять на ответ на терапию. Основной зоной интереса является объективизация и стандартизация критериев оценки индексов МД на этапах отбора пациентов, интраоперационной навигации СРТ-системы и ее программирования, а также при дальнейшем наблюдении пациентов [60, 113, 125].

Для формирования комплексного понимания возможностей эхокардиографического метода в оценке МД, необходимо окунуться в

эволюцию подходов к диагностике и спектр современных методов визуализации диссинхронии.

1.3.1 СТАНДАРТНЫЕ МЕТОДИКИ

1.3.1.1 В-режим;

1.3.1.2 М-режим; анатомический М-режим;

1.3.1.3 Стандартный доплеровский режим;

1.3.2 НОВЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

1.3.2.1 Тканевая доплерография и режим TDI (Tissue Doppler Imaging);

1.3.2.2 Speckle-Tracking эхокардиография (СТЭ);

1.3.2.3 Трехмерная эхокардиография 3D-echo (3DE).

1.3.1 СТАНДАРТНЫЕ МЕТОДИКИ

1.3.1.1 В-режим

В качественной оценке движения стенки ЛЖ при оценке двухмерного изображения в В-режиме можно выделить несколько паттернов.

1.3.1.1.1 Апикальное покачивание (apical rocking)

«Апикальное покачивание», представленное на рисунке 4 и 5, часто наблюдается при асинхронно сокращающихся желудочках. По данным небольших одноцентровых исследований данный показатель имел даже некоторую прогностическую ценность в предсказании реакции на ЭЛТ и определялся как движение верхушечного миокарда левого желудочка (ЛЖ) перпендикулярно длинной оси ЛЖ. По данным некоторых многоцентровых рандомизированных исследований со средней продолжительностью эхокардиографического и клинического сопровождения 22 ± 8 и 57 ± 12 месяцев соответственно, верхушечное покачивание присутствовало у 49%

пациентов. Апикальное покачивание чаще встречалось у женщин, более молодых пациентов и у пациентов с неишемической кардиомиопатией. Эхокардиографический ответ на СРТ присутствовал в 69%, клинический - в 77% случаев. Покачивание верхушки имело корреляцию как с эхокардиографическим ответом (ОР 10,77, 95% ДИ 4,12-28,13), так и с клиническим ответом на СРТ (ОР 2,73, 95% ДИ 1,26-5,91) [133] (рисунок 6 и 7).

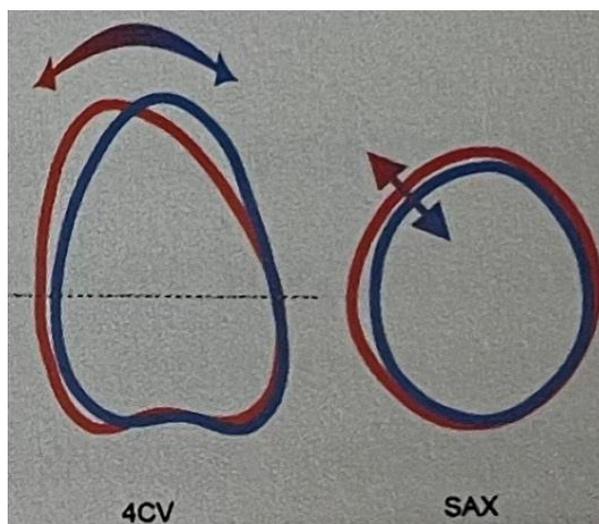


Рисунок 6 - Систолическое апикальное покачивание

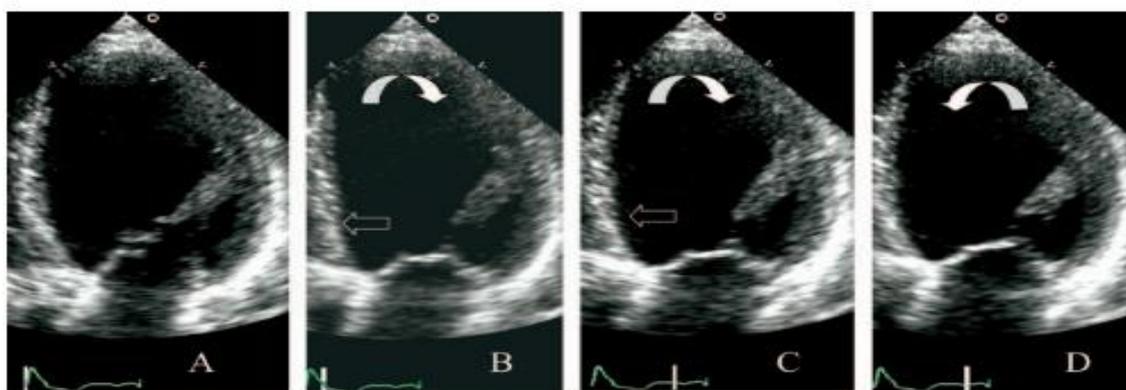


Рисунок 7 - Пример многофазного движения межжелудочковой перегородки и асинхронного покачивания верхушки

Примечание: (А) Конец диастолы (митральный клапан открыт), перегородка смещена кнаружи; (В) Начало систолы, движение перегородки кнутри, и

верхушечное дрожание по направлению от МЖП к латеральной стенке; (С) позднее систолическое движение МЖП кнаружи, сохраняется верхушечное дрожание от МЖП к латеральной стенке; (D) Конечное систолическое движение верхушки от латеральной стенки к МЖП, возвращение в исходную позицию.

1.3.1.2 Феномен скручивания «Hoola-hoop»

Также встречается в литературе для описания качественной оценки механической диссинхронии с парадоксальным движением МЖП и свободной стенки ЛЖ и представлен на рисунке 8.

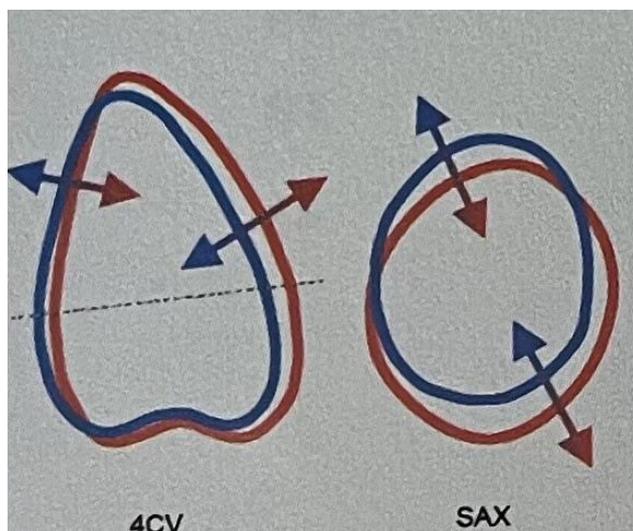


Рисунок 8 - Феномен скручивания «Hoola-hoop»

1.3.1.2 Стандартный М-режим

В парастернальной позиции по длинной и короткой оси позволяет оценить внутрижелудочковую диссинхронию с помощью показателей: septal-to-posterior wall motion delay (SPWMD), Wall Motion delay (WMD), First-peak septal-to-posterior wall motion delay (First-peak SPWMD).

1.3.1.2.1 SPWMD (septal-to-posterior wall motion delay)

Показатель, рассчитанный в М-режиме, на основе разницы во времени между двумя значениями пикового систолического движения нижней (задней)

стенки и МЖП. При значениях $SPWMD \geq 130$ мс можно говорить об интравентрикулярной диссинронии.

Недостатки: уголзависимость, ограниченное представление о МД ЛЖ, на основании кинематики всего лишь двух противоположных стенок ЛЖ, сложность отчетливой визуализации систолических пиков при гипокинетическом гемодинамическом типе кардиомеханики и при парадоксальном движении МЖП [98].

1.3.1.2.2 WMD (Wall Motion delay)

Аналогичный предыдущему показатель, но с небольшой ангуляцией (40-45⁰) в направлении МЖП, таким образом измеряет временную разницу между систолическими пиками срединных нижнелатеральных и перегородочных сегментов.

1.3.1.2.3 First-peak SPWMD

При оценке данного показателя также используется анатомический М-режим. Если стандартный показатель SPWMD измеряет время между ближайшими пиками систолического движения МЖП и нижней (задней) стенки, то модифицированный показатель измеряет временную разницу между ранним систолическим первым пиком движения МЖП и максимальным систолическим пиком нижней (задней) стенки (рисунок 9). При низкой дифференциации, используется анатомический М-режим с углом поворота на 40⁰ к МЖП [162].

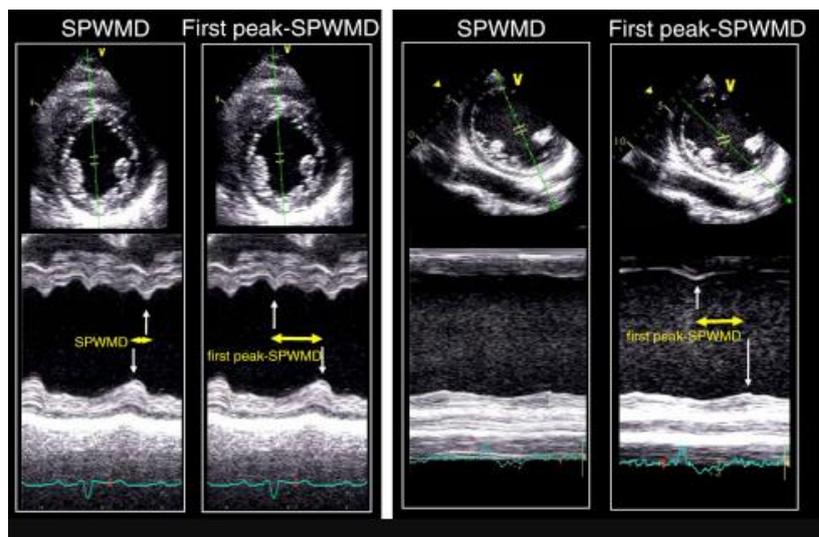


Рисунок 9 - Разница между показателями SPWMD и First-peak SPWMD в измерении расстояния между двумя ближайшими пиками и между ранним первым систолическим пиком МЖП и нижней (задней) стенки в анатомическом режиме

1.3.1.3 Стандартный доплеровский режим с ЭКГ синхронизацией

Временная разница, измеренная между началом желудочкового комплекса на ЭКГ и началом доплеровского спектра на АоК в пятикамерной позиции. При значениях этого показателя >140 мс можно судить о наличии МД ЛЖ.

Недостатки: невозможность точной топической инициации зон поздней активации.

В дополнение к предыдущему критерию можно рассчитать временную разницу между началом доплеровского спектра в правом и левом выходных трактах. При значениях >40 мс можно судить о наличии интервентрикулярной диссинхронии [133-81].

1.3.2 НОВЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

1.3.2.1 Оценка диссинхронии с помощью тканевых методик

Методика, в основе которой лежит измерение сдвига частоты импульса, отраженного от движущегося миокарда. В зависимости от развертки сигнала выделяют импульсный, цветовой М- и В- режимы с технологиями TDI и TSI. В М-режиме рассчитывается временная разница между систолическими пиками МЖП и нижней (задней) стенки ЛЖ. Критерием МД служит значение показателя >130 мс.

Недостатки М-режима аналогичны перечисленным выше.

Большая часть исследований посвящена тканевым методикам в В-режиме с цветовым картированием движущейся ткани миокарда, в литературе обозначенной как «tissue doppler imaging» (TDI) [102-142]. ЭКГ-синхронизация позволяет измерять дополнительные параметры, связанные с сопоставлением времени электрической и механической активации сегментов ЛЖ. Сегменты, для которых эта временная разница максимальна, обозначают как Ts макс, а сегменты, для которых минимальна – Ts мин. Для количественной оценки интравентрикулярной диссинхронии используется временная разница между сегментами с максимальным и минимальным значением этого показателя. Большинство исследований различалось по количеству включенных в анализ сегментов ЛЖ. В работах J. J. Вах и соавт. [115] были проанализированы показатели доплеровского спектрального анализа кинетики двух базальных сегментов (базальный боковой и перегородочный) [61]. В работах M. Yu и соавт. Были оценены данные анализа времени электромеханической активации 12 сегментов (6 базальных и 6 срединных сегментов) [61, 62, 142, 177]. Были проанализированы стандартное отклонение и максимальная разница времени электромеханической активации этих сегментов (времени от начала QRS до систолического пика доплеровской кривой спектра активности миокарда). Значение Ts-SD ЛЖ

(SD 12) ≥ 33 мс позиционировались как критерий ВЖД. Несмотря на заявленную прогностическую ценность в оценке ЛЖ ответа на СРТ [115, 142], исследование PROSPECT не подтвердило высокую значимость данного критерия в сравнении со стандартными подходами оценки МД [82, 154]. В качестве модификации данной технологии была использована методика тканевой синхронизации (TSI). Параметры электромеханической активации (интервалы от начала желудочкового комплекса на ЭКГ до пиковой систолической скорости сокращения исследуемого сегмента) были кодированы в цветовом режиме. Зоны с нормальными значениями электромеханической активации были кодированы зеленым цветом; со значением от 150 до 300 мс – желтым, более 300 мс – красным цветом [142]. Уголзависимость и низкая воспроизводимость тканевых методик в оценке МД надолго отодвинула Эхо-Кг, в качестве метода оценки МД, на второй план [9, 154]. Тем не менее поиск продолжался.

1.3.2.2 Двухмерная продольная деформация в оценке механической диссинхронии

Изменения представлений о морфофункциональных особенностях сокращения ЛЖ и разработка методики анализа ультразвуковых эффектов от движения совокупности естественных акустических отражений ЛЖ (спеклов) дали новый виток Эхо-Кг исследованиям [57, 70, 73, 177]. Двухмерная спеклтрекинг эхокардиография (СТЭ) или speckle tracking Echo (STE), основанная на рутинных серошкальных двухмерных изображениях, позволяет оценивать помимо сегментарных скоростей три вида деформации – радиальную, продольную и циркулярную. выявляет в структуре миокарда элементы (спеклы) и прослеживает их от кадра к кадру, оценивая скорость, деформацию, скорость деформации и множество других показателей. Результаты исследования не зависят от угла локации, не требуется высокая частота смены кадров, как при ТДИ. Точность измерения деформации

различных слоев миокарда была подтверждена МРТ [73]. Для каждого вида деформации анализируется максимальная задержка достижения пика деформации между сегментами (чаще всего фиксируют задержку между переднеперегородочной и заднелатеральной стенками ЛЖ), а также индекс диссинхронии, аналогично ТДИ (стандартное отклонение между сегментарными значениями времени достижения деформации). Индекс систолической диссинхронии, вычисляемый методом 2Д СТЭ в сравнении с ТДИ был более чувствителен в оценке систолической диссинхронии ЛЖ. В исследовании TARGET оценивалась взаимосвязь ответа на СРТ с позиционированием полюса ЛЖЭ в проекции зон поздней активации, определенных с помощью радиального двухмерного стрейна [70]. В похожем исследовании STARTER зону поздней активации сопоставляли с рентгенанатомией ветвей КС [73]. Позднее эти результаты были подтверждены исследованиями MUSTIC и MADIT-CRT [153]. При этом увеличение уровня глобальной продольной деформации после СРТ ассоциировалось со снижением смертности пациентов [57,70,153]. Данные исследований свидетельствовали о том, что оценка диссинхронии миокарда с помощью 2Д СТЭ является более воспроизводимой, чем традиционные Эхо-Кг подходы [57,70,153].

Радиальная деформация: расчет максимальной задержки между переднеперегородочной и нижней стенками. О наличии ВЖД говорят при показателях > 130 мс (anteroseptal-to-inferior wall delay)

Продольная деформация:

- Индекс систолической задержки $> 25\%$;
- Систолическое «рикошетное» удлинение перегородки ($SR \geq 4.7\%$);

Продолжающаяся эволюция Эхо-Кг методов изучения диссинхронии привела к появлению трехмерного speckle tracking (3Д СТЭ) [148].

3Д СТЭ:

- Измерение стандартного отклонения времени возврата к минимальному объему 16 сегментов $> 9,8\%$.

1.3.2.3 Трехмерная эхокардиография в режиме реального времени

Другой диагностической методикой оценки ВЖД, которая была доступна в течение многих лет, но в связи с трудоёмкостью и сложностью обработки данных, применение которой было ограничено, является трехмерная ЭКГ – синхронизированная Эхо-Кг в режиме реального времени (RT3DE), в том числе и чреспищеводная (RT3D ЧП-Эхо-Кг) [48,149,150]. Среди преимуществ RT3DE и RT3D ЧП-Эхо-Кг – возможность одновременной оценки движения всего эндокарда (анализ более 800 точек для формирования полярных карт) и наложение ее на 16 или 17-сегментраную модель сердца [65]. При RT3D методиках возможна оценка в том числе и формы ЛЖ во множестве сечений. На сегодняшний день, метод достаточно быстрый и легко выполнимый. Ограничениями метода остаются: субоптимальная визуализация, временное разрешение около 40–50 мс.

С помощью RT3D методик оценивается глобальная и сегментарная систолическая функция, производится построение полярных карт по типу диаграмм «бычий глаз» с визуализацией зон поздней активации [191], оценкой индекса диссинхронии (SDI или SDI-16), основанного на расчете стандартного отклонения времени достижения минимального систолического объема 16 сегментов ЛЖ (Tmsv16-SD). Аналогичные показатели определяются для 12-сегментов (Tmsv12-SD) и 6 –сегментов (Tmsv6-SD) ЛЖ. А максимальная разница времени между самым «быстрым» и самым «медленным» сегментами для 16-, 12- и 6-сегментной модели ЛЖ характеризуется показателями Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif, Tmsv6-Dif. Все вышеописанные индексы также указаны в процентах по отношению к длительности QRS и представлены на рисунке 10.

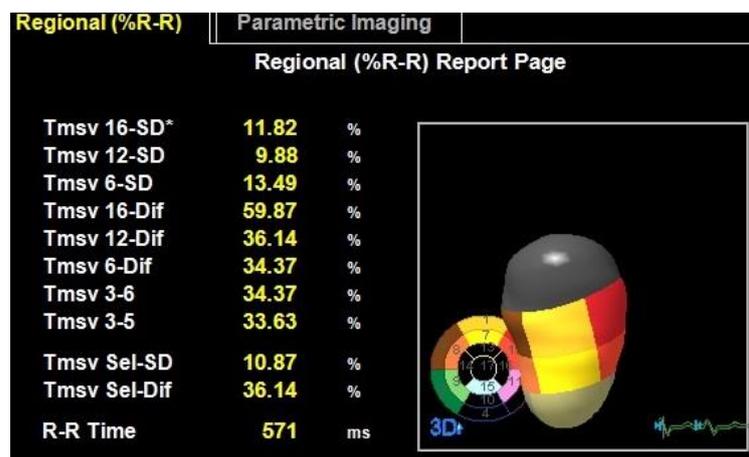


Рисунок 10 - Индексы диссинхронии для 16-, 12-,
6-сегментных моделей левого желудочка.

Собственные данные

В литературе указывают также на высокую предсказательную способность и сильную обратную связь систолического индекса МД, SDI или SDI-16, с фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) [114, 117]. В большинстве исследований принято, что SDI-16 составляет примерно 3-6% при нормальной функции [118-120]. Для отбора пациентов на СРТ пока можно говорить о «коридоре» значений SDI. Так, N. A. Marsan и соавт. [149] определили его в 5,6%, а V. Delgado [48], – в 4,0% случаев. Выявлена взаимосвязь меньшего значения SDI-16 [95, 168] и лучшим ответом на СРТ.

При этом в сравнении с тканевой эхокардиографией, зоны поздней активации чаще расположены в переднеперегородочной области и перегородке, а не в области боковой и нижней стенки.

Помимо вышеуказанных индексов, сопоставимых с параметрами TDI, возможен расчёт информационной матрицы, полученной при анализе кинематики 800 точек на поверхности эндокарда и отражающиеся с помощью полярных карт, проецированных на общепринятую диаграмму типа «бычий глаз» на основании 17-сегментной модели ЛЖ, предложенной Американской Ассоциацией Сердца (АНА) еще в 2002 году [121]. Программа выдает 2 типа диаграмм:

- цветовая кодировка результатов анализа параметров МД, основанных на расчете $T_{msv} - SD$ для каждого сегмента, где зеленым обозначено нормальное время достижения минимального локального объема, голубым – раннее, красным – позднее [52], как представлено на рисунке 11.

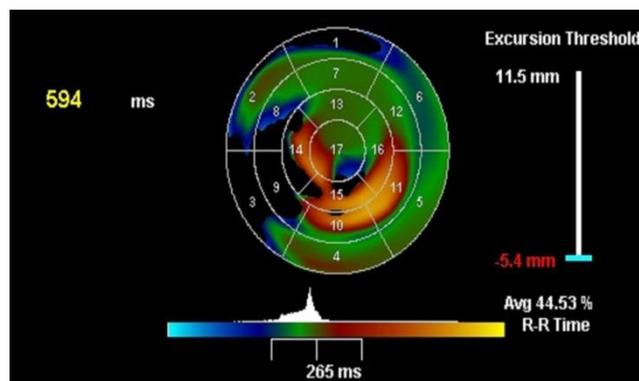


Рисунок 11 - Цветовая кодировка индексов диссинхронии. Собственные данные

Примечание: Цветовая кодировка времени активации миокарда (достижение минимального объема). Большая часть зоны поздней активации находится в срединных и апикальных сегментах нижнебоковой нижней миокарда левого желудочка

- цветовая кодировка результатов анализа регионарного движения относительно оси, проведенной по центру продольного сечения полости ЛЖ, где голубым цветом кодирован вектор движения к центру, красным – от центра и черным – отсутствие движения, с отдельным расчётом числовых значений, полученных при анализе кривых «время – объем» (рисунок 12).



Рисунок 12 - Диаграмма типа «бычий глаз» с цветовой кодировкой параметров сегментарной экскурсии эндокарда. Собственные данные

Самыми важными из них являются: среднее значение экскурсии эндокарда к центральной оси (Excursion Average, ExcAvg), стандартное ее отклонение экскурсии (Excursion SD, Exc SD), максимальные значения (Excursion Max, Exc Max), минимальные ее значения (Excursion Min, Exc Min), и пороговые значения (Excursion Threshold). Чем больше индексы экскурсии, тем лучше показатели сократимости. Чем отрицательнее значения Excursion min, тем более выраженное нарушение регионарного движения эндокарда [52].

ЭКГ- синхронизированная RT3D ЧП-Эхо-Кг для оценки диссинхронии выглядит многообещающим, за счет того, что становится возможным объективизировать параметры биомеханики сокращения. При этом в современных рекомендациях по отбору пациентов фигурирует лишь ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. В текущих нормативных документах и клинических рекомендациях ни один из показателей, изученных в многочисленных исследованиях, посвященных Эхо-Кг оценке МД, не звучит как критерий отбора или оценки ответа на СРТ.

Эхо-Кг критерии тем не менее продолжают использоваться, но только в качестве дополнения к стандартному протоколу исследования пациента. Возможно, такое положение дел связано с результатами исследования Echo-CRT (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy), которое

показало скорее клинический вред от применения СРТ у пациентов с признаками МД по Эхо-Кг параметрам, при наличии узкого QRS. Но в то же время подтвердило необходимость дальнейшей разработки методов оценки ВЖД и анализа категорий пациентов, которым данный вид электротерапии может принести пользу.

Эхо-Кг давно рассматривается как оптимальный метод количественной оценки диссинхронии, особенно если речь идет об интраоперационной диагностике. Разработки в улучшении визуализации открывают новые перспективы в области оценки ВЖД и «целевом» или «таргетном» позиционировании ЛЖ – электрода за счет выявления зон поздней активации [148, 153].

Таким образом, диссинхрония составляет патогенетическую основу развития и прогрессирования СНнФВ, которую невозможно скорректировать только с помощью медикаментозной терапии. Посредством бивентрикулярной стимуляции в сочетании с различными подходами к устранению диссинхронии на разных уровнях можно добиться существенного гемодинамического и клинического ответа.

1.4 Эволюция представлений и современная концепция сердечной ресинхронизирующей терапии

В развитии методики можно выделить несколько основных моментов [17,22,24]. В самых ранних публикациях был впервые озвучен революционный подход к лечению ХСН. Впервые возникло представление о возможности применения электротерапевтических технологий в лечении ХСН. В 1994 г. были опубликованы первые результаты применения бивентрикулярной стимуляции. А уже в 1998 году было предложено проводить ЛЖ-стимуляцию путем заведения ЛЖЭ трансвенозным способом (J.C. Daubert, et al., и S. Cazeau, et al.) [87, 139]. Первую декаду 2000-х годов методика активно распространялась и внедрялась в различных уголках мира

[24, 31], в том числе и в РФ [22,24], по окончании которой сформировались первые вехи представлений по отбору пациентов для данной операции [14-85, 155-157]. Ключевыми критериями отбора были симптомные пациенты с выраженной ХСН (III-IV ФК по NYHA), с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, признаками дилатации левых камер и электрическими критериями диссинхронии (QRS 120мс или более) на оптимальной медикаментозной терапии. У данной группы пациентов СРТ имело доказанную эффективность в уменьшении прогрессирования заболевания, изменении функционального статуса, улучшении качества жизни и снижении уровня смертности у пациентов с ХСН. При этом у данной группы пациентов, согласно рекомендациям 2005–2008 гг., при синусовом ритме СРТ была показана (I класс показаний, уровень доказанности – А), у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий - рекомендовано (IIa класс показаний, уровень доказанности – В), а при необходимости постоянной кардиостимуляции - обосновано (IIa класс показаний, уровень доказанности – С). Большим пробелом данных исследований было отсутствие показаний или низкий класс доказательности для пациентов с ХСН II ФК по NYHA.

На основании исследований MADIT-CRT [31, 63, 170], REVERSE [31, 156], RAFT [44], пункт о возможности постановки СРТ у малосимптомных пациентов всё-таки включили, при условии синусового ритма, низкой ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, и длительности QRS ≥ 150 мс на фоне адекватной медикаментозной терапии [24]. При этом было исключено требование, касающееся указания размера полостей ЛЖ. Класс показаний у пациентов с синусовым ритмом, с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, QRS ≥ 150 мс, вне зависимости от ФК определялся как I. А из исследования (COMPANION [175]) было заимствовано понятие амбулаторного IV ФК. Помимо этого, было дано предпочтение постановке СРТ-Д устройств (MADIT-II [157] и SCD-HeFT [169**Error! Reference source not found.**]), в связи с дополнительной профилактикой ВСС у пациентов на фоне выраженной систолической дисфункции ЛЖ. Более того, впервые было доказано, что паттерн ПБЛНПГ ассоциирован с лучшим

ответом на СРТ (MADIT-CRT [63,170]), и его наличие сразу определяло класс показаний, как I, а длительность желудочкового комплекса менее 150 мс – наоборот, сочеталась с недостаточным или полным отсутствием ответа на терапию.

В исследованиях PROSPECT [154] и Echo-CRT [64] были попытки отбора пациентов на основании данных МД, полученных с помощью тканевых доплерометрических критериев, которые не увенчались успехом. И именно после этих исследований доплерометрические критерии диссинхронии отошли на второй план. А единственным критерием отбора стал электрический параметр диссинхронии или длина желудочкового комплекса, превышающая 130мс.

В действующих клинических рекомендациях по физиологической кардиостимуляции HRS/APHRS/LAHRS 2023 [31], рекомендациях ESC по кардиостимуляции и СРТ от 2021 года [31], рекомендациях ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности от 2021 года [1 и рекомендациях ВНОА от 2020 г. [26], паттерн БЛНПГ при наличии синусового ритма, СНнФВ, ФВ \leq 35%, длительности QRS \geq 150 мс определяет первый класс показаний для СРТ с уровнем доказанности – «А». Ширина комплекса QRS ассоциирована с лучшим ответом на СРТ и является критерием включения во все РКИ. При этом в метаанализах клинических исследований выделили 5 основных (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT, REVERSE и RAFT), в которых изучалась связь морфологии желудочкового комплекса с ответом на СРТ, проведенных Sipahi I., et al. [103], Cleland J.G.[44], Cunnington C. [58]. Паттерн ПБЛНПГ ассоциирован не только с лучшим ответом на СРТ, но и со снижением смертности и госпитализаций связанных с СН. А наличие иной морфологии при длительности QRS $>$ 150 мс, до сих пор остается в некой серой зоне и вопросов по назначению СРТ для данной группы пациентов пока больше, чем ответов.

1.5 Проблема низкого ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию и пути ее решения

Несмотря на все требования, представленные для отбора пациентов, процент больных, не имеющих должного эффекта от СРТ остается высоким. В основе оценки ответа на СРТ могут лежать различные критерии по результатам анализа клинических, Эхо-Кг данных, а также наличия тяжелых сердечно-сосудистых событий и комбинированных конечных точек, как представлено на рисунке 13 [151,112].

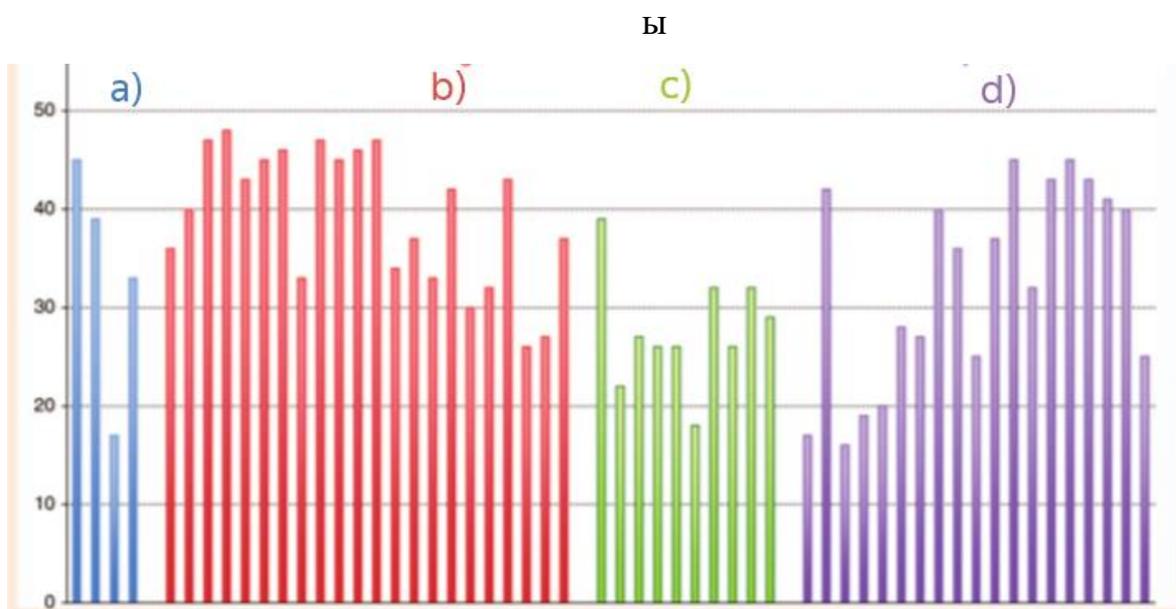


Рисунок 13 – Доля ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию (%) на основании различных критериев

Примечание: а) сердечно-сосудистые события, б) ремоделирование ЛЖ, в) функциональные пробы, г) комплексные клинические показатели [151]

Отсутствие единых стандартов в понимании ответа на СРТ, а также его сложность и многокомпонентность служит причиной постоянного научного поиска различных диагностических и оперативных подходов.

Тем не менее роль Эхо-Кг в последние годы на основании исследований Echo-CRT [64] и PROSPECT [154] нивелирована. Несмотря на большое

количество методик оценки МД, критерием отбора, включенным в клинические исследования, являются морфология и длительность QRS комплекса, которые достаточно грубо и поверхностно характеризуют внутрижелудочковую диссинхронию, уже не говоря об отсутствии возможности характеризовать зоны поздней активации. Кроме того, наличие пула пациентов без морфологии БЛНПГ, но с замедленным внутрижелудочковым проведением, которым также рекомендована СРТ, требует более детальной оценки механизма МД и наличия определенных объективных критериев, с целью стандартизации и оптимизации ЛЖ ответа у данной группы пациентов.

Большое количество исследований посвящено изучению факторов, влияющих на ответ при СРТ [154]. Основными из них являются невозможность стандартизации критериев отбора, отражающих всю полноту и многокомпонентность нарушения кардиомеханики при большом объеме рубцового поражения миокарда, нарушениях внутрижелудочкового проведения, различном генезе дилатации ЛЖ. Кроме того, недостаточный ответ можно получить при субоптимальных параметрах программирования и неудачной позиции ЛЖ электрода, низкой доле истинной бивентрикулярной стимуляции. Довольно внушительную группу пациентов, не отвечающих на терапию, составляют пациенты с субоптимальным позиционированием ЛЖЭ и наличием персистирующей МД, как представлено на рисунке 14:

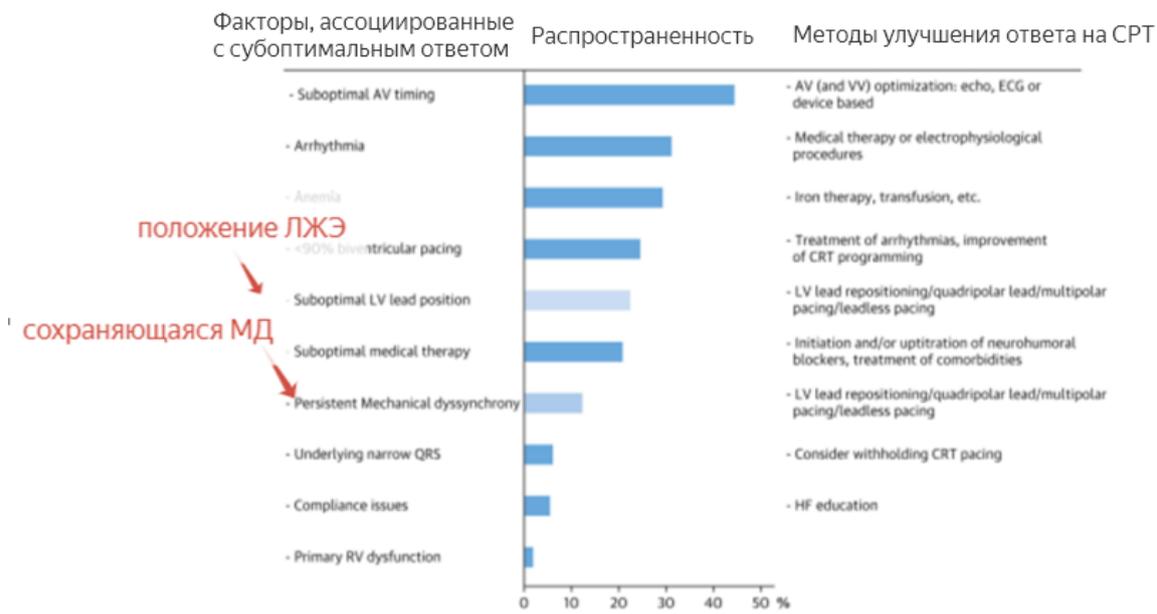


Рисунок 14 - Факторы, ассоциированные с субоптимальным ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию [103]

Существует несколько основных подходов к оптимизации СРТ. Помимо ОМТ, программирования параметров стимуляции с корректировкой предсердно-желудочковой и межжелудочковой задержек, особое внимание уделяется устранению внутрижелудочковой диссинхронии. Гомогенной стимуляции ЛЖ и устранения диссинхронии можно достичь несколькими путями.

1.5.1 За счет использования многополюсной стимуляции

Чтобы добиться лучшего ответа на СРТ у пациентов с запущенной МД, и существуют подходы для многополюсной и многоточечной стимуляции, благодаря которым возможно формировать большой фронт электрической активации миокарда ЛЖ, что должно приводить к более быстрому и однородному сокращению ЛЖ. И если доставка дополнительного ЛЖЭ альтернативным доступом может приводить к увеличению хирургических рисков, то возможность многополюсной стимуляции (МПС/МПП, multipolar pacing) в рамках единой системы квадripолярного ЛЖЭ выглядит вполне многообещающе. Истинной многополюсной ЛЖ стимуляции достигнуть

можно за счет нескольких полюсов стимуляции, расположенных в разных сегментах ЛЖ, при корректно подобранной АВ-задержке и параметров стимуляции. О применении квадрупольных электродов в клинике было впервые упомянуто в 2010 г. [174, 119]. В ряде исследований упоминалось об их успешной имплантации, о большей стабильности положения и хороших показателях порога стимуляции [69]. Стандартная бивентрикулярная стимуляция часто (примерно в 30% случаев) может осложняться проблемой стимуляции диафрагмального нерва за счет необходимости более высоких порогов ЛЖ стимуляции для более качественного миокардиального захвата, что может стать причиной необходимости хирургической репозиции ЛЖЭ. В случае МПС возможно выполнить «электронную репозицию» за счет возможности выбора конфигурации полюсов, вовлеченных в стимуляцию, и формированием фронта стимуляции ЛЖ в 16-17 вариациях, выбрав при этом приемлемые величины порогов стимуляции [92,101,122,166,180,185]. Львиная доля успеха МПС систем зависит от правильно подобранных параметров стимуляции и подобранных временных задержек между стимуляцией отдельных полюсов ЛЖЭ. Возможность индивидуальной оптимизации СРТ позволяет подбирать наилучший паттерн активации левого желудочка, что позволяет улучшать гемодинамические показатели [185-132]. Однако, говорить об однозначной взаимосвязи МПС и ответом на СРТ, особенно в случаях предшествующей неудачной попытки, еще рано... Первым испытанием МПС стало рандомизированное исследование MultiPoint Pacing Trial [159], в ходе которого было показано, что МПС не уступает БВС по частоте отсутствия ответа на СРТ, и что результаты МПС сильно зависят от параметров программирования, анатомической сепарации и возможности достижения анодной стимуляции [129]. В случае соблюдения последних условий, возможно говорить о каких-то преимуществах, оцениваемых чаще всего по острым гемодинамическим параметрам таким как dp/dt . В целом, вопрос остается открытым, хотя и выглядит многообещающе [104]. В основе МПС лежит идея более точного и скоординированного моделирования фронта

активационной волны ЛЖ, чем при стандартном бивентрикулярном подходе [129].

1.5.2 За счет так называемой «таргетной» стимуляции

Как ранее упоминалось, ответ на СРТ – это многофакторный процесс и сильно зависит от локальных особенностей сердечного синцития, наличия регионарных нарушений внутрижелудочковой проводимости и степени рубцового поражения миокарда. Незначительное изменение во взаимном положении полюсов электродов, времени активации, месте стимуляции, силе выходной мощности импульса способны дать колоссальную разницу в полученных результатах [68].

На заре внедрения СРТ пользовались лишь прямыми визуализирующими методиками, а, именно, рентгенографией или рентгеноскопией, и то в основном по причине дислокации или перелома электродов. Для динамического наблюдения, данная методика оказалась не так удобна [122].

В современной практике есть возможность применения огромного разнообразия визуализирующих методик, позволяющих определиться с такими задачами, как диагностика МД, определения зон поздней активации, позиционирование полюсов электродов в целевые позиции, оптимизация программирования устройств, AV и VV интервалов. К ним относятся такие исследования как, например, неинвазивное электрофизиологическое картирование (НЭФК), метод радионуклидной равновесной томовентрикулографии (РТВГ) и МРТ сердца с софтами для определения внутрижелудочковой диссинхронии и различные Эхо-Кг режимы.

При таком обилии визуализирующих методик ни одна из них не включена в рекомендации по отбору пациентов для СРТ. Высокая вариабельность в воспроизведения измерений при повторных исследованиях сыграли ключевую роль для исключения данных Эхо-Кг параметров из

критериев отбора и оптимизации СРТ устройств [154]. В ходе исследования Echo-CRT [64] эффективность Эхо-Кг в отборе и оптимизации СРТ не то что не была доказана, а, наоборот, был продемонстрирован возможный клинический вред от применения СРТ с Эхо-Кг подтвержденной МД и узким комплексом QRS. Все это привело к дальнейшей разработке методов оценки МД и анализа категорий пациентов, которым данный вид электротерапии может принести пользу.

Эхокардиография давно рассматривается как оптимальный метод качественной и количественной оценки диссинхронии, особенно если речь идет об интраоперационной топической диагностике. Перспективным направлением оценки диссинхронии является оценка регионарной сократимости и деформации, с помощью которых возможно отследить регионарную электромеханическую активацию [42] и определить зоны поздней активации. Безусловно, подобная визуализация позволит стимулировать области, которые активируются самыми последними и, таким образом, восстановить гомогенность ЛЖ сокращения.

В работах С. Ypenburg и соавт. [167] были предприняты попытки оптимизации выбора зоны стимуляции на основе детерминации зон VL миокарда на основании зон поздней активации [32], полученных с помощью тканевой доплерографии. В исследовании TARGET также была подтверждена зависимость клинических и гемодинамических параметров от сопоставления полюса ЛЖ электрода с зоной поздней активации [30, 31]. Разработки в улучшении визуализации открывают новые перспективы в области оценки ВЖД и «таргетном» позиционировании ЛЖ – электрода за счет выявления зон поздней активации за счет уголнезависимых методик исследования МД. В ходе некоторых исследований была продемонстрирована возможность оптимизации положения полюса ЛЖЭ с наиболее предпочтительными по Эхо-Кг сегментами ЛЖ [83,172]. Наиболее многообещающими, за счет своей уголнезависимости и воспроизводимости,

выглядели методики СТЭ и RT3D ЧП-Эхо-Кг, с возможностью топической диагностики зон поздней активации.

Кроме этого, данные методики продемонстрировали большую точность в определении индекса внутрижелудочковой диссинхронии [30, 31]. Зоны поздней активации, полученные с помощью трехмерной визуализации, оказались сопоставимы с МРТ методиками определения МД (16-segment standard deviation of the time-to-peak radial strain (16SDTTPRS)), но при этом являются более доступными и выполнимыми в рамках интраоперационного исследования [120].

1.5.3 За счет альтернативных вариантов левожелудочковой стимуляции

СРТ устройства представлены технически тремя стимулирующими электродами. Два из них имплантированы в правые камеры, а один предназначен для ЛЖ-стимуляции.

Практический интерес представляет позиционирование именно ЛЖ электрода, которое при «классической» трансвенозной методике имплантации ограничено анатомией венозного русла и возможностью фиксации его в целевой вене [156, 157]. На заре применения методики Daubert et al. [139] предложил проводить ЛЖ-стимуляцию путем заведения ЛЖЭ в ветви КС. Helm R.H., et al. [180] в своих работах указывал латеральную стенку ЛЖ как наиболее предпочтительную для стимуляции. Таким образом, хирурги в основном стремились позиционировать ЛЖЭ в латеральную ветвь КС.

ЛЖ-стимуляция трансвенозным способом хорошо себя зарекомендовала. Но из-за прямой зависимости ее от анатомических особенностей венозного русла КС, потенциальной возможности нежелательной диафрагмальной стимуляции в 2-10% случаев по различным источникам наблюдается техническая невозможность имплантации ЛЖЭ таким способом [43,117].

Особенности анатомии КС, такие как, например, клапан в устье коронарного синуса, препятствующий его канюляции, стеноз проксимального участка латеральной вены, отхождение заднелатеральной вены от угла, образованного большой веной сердца и задней межжелудочковой веной, рассыпной тип венооттока от боковой стенки ЛЖ, могут быть причиной технических сложностей при канюляции КС. Варианты анатомии КС представлены на рисунках 15 - 17 [10].

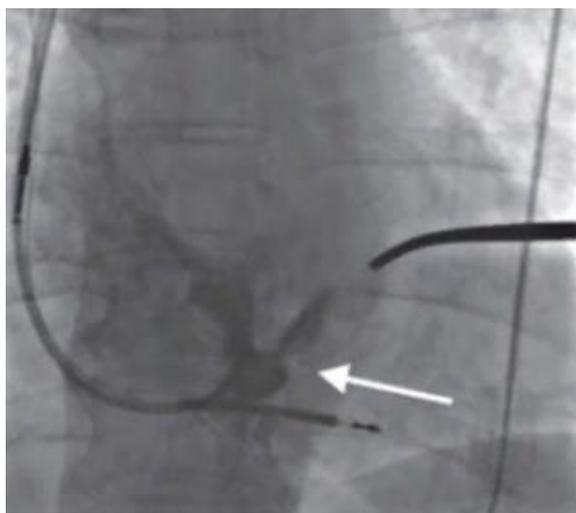


Рисунок 15 - Клапан в устье коронарного синуса
[10]

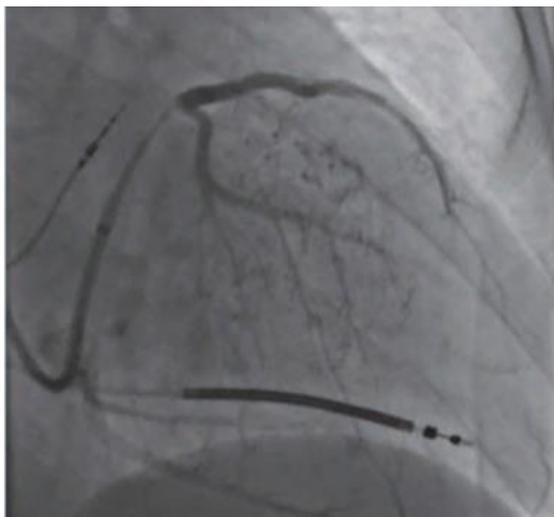


Рисунок 16 - Отхождение задне-латеральной вены
от угла, образованного большой веной сердца и
задне-межжелудочковой ветви [10]

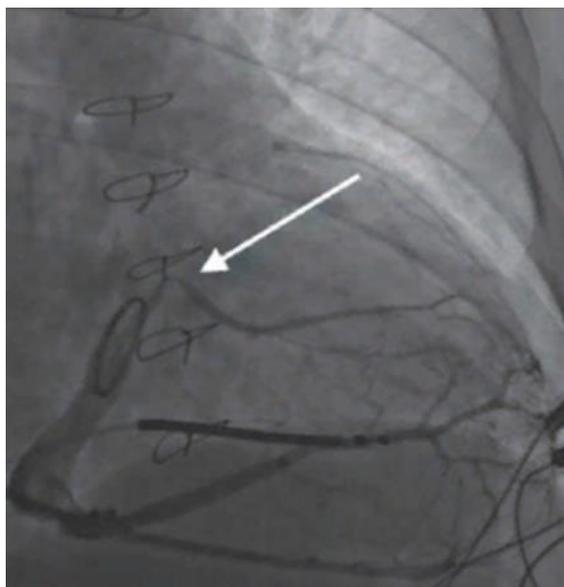


Рисунок 17 - Стеноз устья латеральной вены [10]

По данным различных источников, в 2,5-10% случаев попытки имплантации ЛЖ электрода данным способом оказываются неуспешными в виду сложной анатомии коронарного синуса [35], а в 15-20% случаев не достигается оптимальное положение ЛЖ электрода [168]. Незначительное изменение в позиции стимулирующего электрода могло сопровождаться колоссальной разницей в остром гемодинамическом ответе на терапию (Dekker A. L., et al. [92]). О взаимосвязи расположения ЛЖЭ с ответом на СРТ также упоминали в своих работах F.M.Merchant, et al. (2010) [104] и E.K. Heist, et al. [101].

Все это диктует необходимость поиска альтернативных вариантов стимуляции, к которым относится хирургические эпикардальные (миниторакотомические или торакоскопические) или эндоваскулярные эндокардиальные (трансапикальные или транссептальные, через межжелудочковую перегородку (МЖП) методики) [2, 90,117,171].

Хирургический способ имплантации ЛЖ электродов имеет ряд технических ограничений и возможных осложнений, связанных с торакотомией, а также с ограничением доступа к нижней стенке и связанное с этим субоптимальное положение кончика ЛЖЭ. Также необходимо учитывать такие ограничения торакоскопического метода как необходимость общего

анестезиологического пособия у пациентов с тяжелой ХСН, риск хирургических и инфекционных осложнений.

Учитывая вышесказанное, все больше работ посвящено поиску альтернативных эндокардиальных методов имплантации электродов [34,43,90,91,118,136,190]. Одной из активно изучаемых вариантов изолированной левожелудочковой (ЛЖ) стимуляции является методика эндокардиальной стимуляции с помощью различных типов эндокардиальных электродов [42] и безэлектродных систем [151,112].

Исследование AISYNC [42] является одним из наиболее крупных проспективных многоцентровых исследований, в котором изучается эндокардиальная ЛЖ стимуляция. Хотя ранее уже имелись данные пилотных исследований. Betts et al. [78] в своих работах описал транссептальный способ доставки ЛЖ электрода у 10 пациентов с его неуспешной трансвенозной постановкой или субоптимальным положением. Частичного ответа удалось добиться у 8 пациентов из 10 (80%), полного у 5 (60%). У одного потребовалась кардиоверсия в связи с желудочковой тахикардией, а у одного - экстренная трансплантация сердца в виду электрического шторма. Значимой оговоркой метода является необходимость пожизненной АКТ, которая теряет свою актуальность в группе пациентов с резкой систолической дисфункцией и сопутствующей ФП, для профилактики внутрисердечного тромбоза и ОНМК. Эффективность эндокардиальной стимуляции у пациентов, которым по техническим причинам невозможно было выполнить эпикардиальную, трансвенозную имплантацию ЛЖ электрода или положение электрода являлось субоптимальным, оценивалось также в проспективном исследовании LV-CONCEPT. В проведенных Graham A.J. et al. [171] метаанализе и систематическом обзоре, включавших 362 пациента, указывается значимое улучшение систолической функции ЛЖ, увеличении ФВЛЖ (7.9%, 95% ДИ 5-10%, $p < 0,0001$), уменьшении длины QRS и (41%, 95% ДИ - 70 до -7%; $p < 0,0001$), и снижения ФК по NYHA ($p < 0,0001$). Однако риск инсульта значимо растет (3.3-4.2 на 100 пациенто-лет в сравнении с метанализом

представленным Gamble J. H. P.[90], где риск инсульта составлял лишь 2.5). Хотя ряд авторов ссылается на субклинические дозы МНО. В литературе данные по поводу эндокардиальной стимуляции неоднозначные. В части работ утверждается, что эндокардиальная стимуляция приводит к более быстрой и физиологичной активации ЛЖ по сравнению со стандартной эпикардиальной стимуляцией. Существуют противоречивые данные, что эндокардиальная стимуляция имеет ряд преимуществ:

- более быстрое распространение возбуждения по миокарду ЛЖ [72],
- отсутствие извращенного паттерна активации ЛЖ [72],
- лучше наполнение ЛЖ и систолическая функция [72],
- лучше острый гемодинамический эффект [34],
- эпикардиальная стимуляция может быть более проаритмогенной, чем эндокардиальная [118], так как способствует увеличению продолжительности интервала QT и увеличению трансмуральной дисперсии реполяризации [91],
- желудочковый электрический шторм чаще при эпикардиальной стимуляции [190];
- эндокардиальная стимуляция снижает дисперсию реполяризации [91] по сравнению со стимуляцией из эпикардиально расположенных ветвей коронарного синуса.

Дополнительным преимуществом эндокардиальной стимуляции является отсутствие ограничений в выборе точки имплантации из-за анатомических вариантов строения коронарного синуса.

Использование различных типов электродов для эндокардиальной стимуляции имеет некоторые ограничения, такие как необходимость постоянной антикоагулянтной терапии. Хотя риск тромбоэмболических осложнений и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (2,5 случая на 100 пациентов в год) [3] близок к риску ОНМК в группе пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ <28% [189].

В то же время, появление беспроводных систем ЛЖ эндокардиальной стимуляции спровоцировало новую волну интереса к изучению данного вопроса (исследования SOLVE-CRT, 2021-2023), так как полная эндотелизация устройства полностью снимает вопрос о пожизненной антикоагулянтной терапии и риска ОНМК [151, 112].

С учетом технического прорыва в диагностических методиках, появления таких технологий как ЭКГ-синхронизированная RT3D ЧП-Эхо-Кг, с возможностью трехмерной оценки глобальной и сегментарной сократимости, оценки ВЖД и выявления зон поздней активации изучены морф-функциональные особенности глобальной и сегментарной сократимости при разных способах доставки ЛЖ-электрода, оценена ВЖД и произведена сравнительная характеристика каждой из видов ЛЖ стимуляций, разработан алгоритм выбора той или иной методики имплантации ЛЖЭ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа выполнена на НИО аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ и представлена в виде экспериментального интраоперационного исследования, в которое включено 12 пациентов с IА классом показаний для СРТ, у которых были изучены результаты изолированной ЛЖ-стимуляции в 88 точках стимуляции во время имплантации СРТ-устройства в период с декабря 2017 по декабрь 2021 гг.

Изолированная ЛЖ-стимуляция выполнялась с помощью эпикардального квадриполярного электрода, заведенного в ветви коронарного синуса, в четырех точках стимуляции (по возможности), и с помощью эндокардиального временного электрода. Со стороны эндокарда стимуляцию проводили в точках, рентгенологически соответствующих полюсам имплантированного ЛЖ-электрода. Итого, у 12 пациентов было получено 44 эпикардальных точки стимуляции и 44 - эндокардиальные. В зависимости от поставленных задач в статистический анализ включались либо 2 выборки по 44 точки или 1 выборка – 88 точек стимуляции. При каждой стимуляции фиксировали максимальную длительность комплекса QRS, и данные ЧП-Эхо-Кг в различных режимах, в том числе и с помощью трехмерной визуализации в режиме реального времени с функцией Live 3D ECHO, а именно RT3D ЧП-Эхо-Кг (Philips Medical Systems, США), а также с помощью двухмерной продольной деформации (STE) и стандартного В-режима. Дизайн интраоперационного экспериментального исследования представлен на рисунке 18.

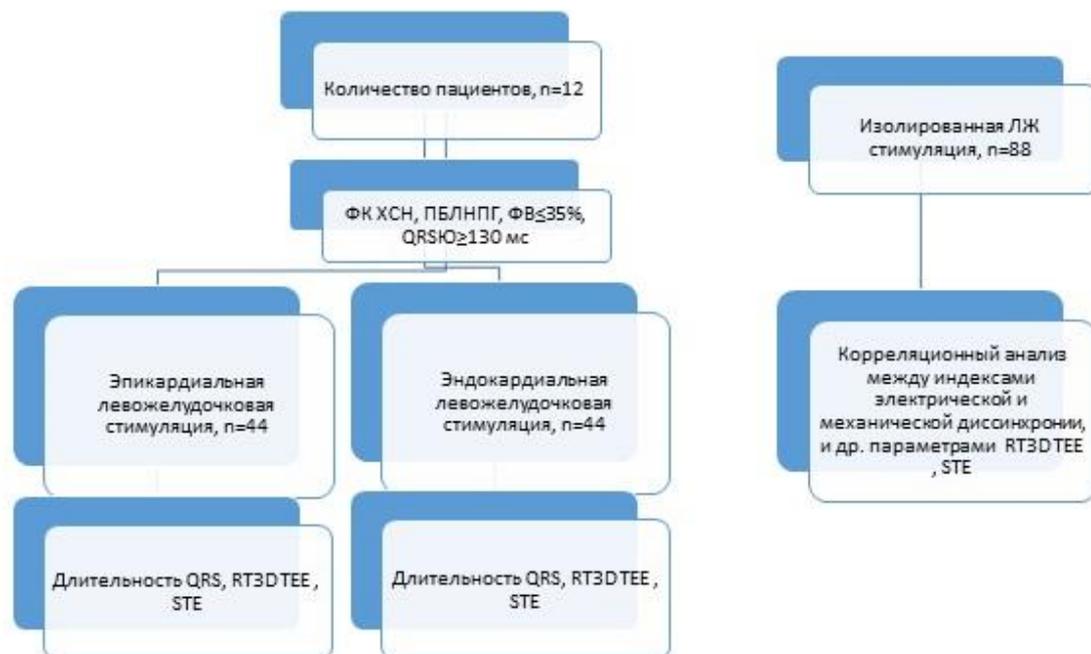


Рисунок 18 - Дизайн интраоперационного экспериментального исследования

Примечание: ФК – функциональный класс ХСН по NYHA, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса по Simpson, QRS исх. – длительность исходного комплекса QRS на ЭКГ, QRS стим. - длительность стимулированного комплекса QRS по данным ЭКГ-мониторирования, RT3D TEE – трехмерная эхокардиография в режиме реального времени, STE – двухмерная продольная деформация

Всем пациентам были подробно разъяснены все особенности исследования, предоставлены исчерпывающие ответы на все интересующие вопросы по клиническому состоянию, обследованию, а также по теме исследовательской работы, в результате чего было получено согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации, и одобрено местным Этическим комитетом (заседание №35 от 28.02.2018г).

2.2 Клиническая характеристика пациентов

В исследовательскую работу были включены результаты многоточечной изолированной ЛЖ-стимуляции у 12 пациентов на фоне синусового ритма, с I классом рекомендаций для имплантации СРТ устройств, а именно с СНнФВ II-IV класса, ФВ<35% и QRS>150 мс на фоне ОМТ. На дооперационном этапе все пациенты были полностью обследованы в соответствии с требованиями к плановой предоперационной подготовке данной группы пациентов. Помимо стандартных клинико-инструментальных исследований (в том числе и 12-канальная ЭКГ, Эхо-Кг, ТШХ), были выполнены коронарография и МРТ сердца для определения жизнеспособности миокарда по показаниям. Большинство пациентов были с III классом ФК ХСН (58%). IV ФК (17%) выставлялся на амбулаторном этапе и был медикаментозно компенсирован.

Критерии включения:

Возраст старше 18 лет; I класс клинических рекомендаций для имплантации СРТ, уровень доказанности А, подписанное информированное согласие на участие в исследовательской работе.

Критерии невключения:

Ранее выполненная имплантация устройства ЭИТ, блокада правой ножки пучка Гиса, нестабильный желудочковый ритм, некорригированные пороки сердца (врожденные и приобретенные), опухоли сердца, острое сердечно-сосудистое событие и выполненное аорто-коронарное шунтирование за предыдущие 6 месяцев, аневризма ЛЖ, гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца, высокая легочная гипертензия, технически невыполнимое ЧП Эхо-Кг исследование,.

Критерии исключения:

- Отказ или невозможность пациента от проведения ЧП-Эхо-Кг
- Острое сердечно-сосудистое событие (ОНМК, ОКС, острое нарушение ритма и проводимости)

—Техническая невозможность постановки ЛЖ электрода в коронарный синус (сложная анатомия коронарного синуса (КС))

—Активный воспалительный или аутоиммунный процесс, тиреотоксикоз, выраженная анемия (уровень гемоглобина крови равный и менее 90 г/л) на момент исследования;

У половины пациентов дилатация левых камер была постишемического характера, у другой половины - была неишемического генеза. Среди пациентов с неишемическим генезом кардиомиопатии (КМП), у четырех - в диагнозе звучала дилатационная КМП, у одного – дилатация была аритмогенного генеза, и еще у одного - неуточненного генеза. Медиана конечно-диастолического объема (КДО) на этапе дооперационного обследования составила 240 [177; 275,5] мл, конечно-систолического объема (КСО) – 174,5 [117,5; 212,5] мл, фракции выброса по Simpson – 27 [18; 28] %, максимальная длительность QRS – 171 [158,5; 181] мс. Митральная регургитация 1ст. была выявлена у 58% (n=7), 2 ст. - у 17% (n=2) пациентов. У одного из пациентов (8,3%) в анамнезе фигурировало протезирование митрального клапана. Пациенты со гемодинамически значимой патологией клапанного аппарата не включались в исследование. Все пациенты исходно получали оптимальную медикаментозную терапию СНнФВ. Общая характеристика пациентов представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика пациентов исследуемой группы

Параметры	
Количество больных, n	12
Количество стимулируемых точек	88
Возраст, годы	68,5 [63;73,5]
Мужской пол, n (%)	10(83%)
Генез ХСН: ишемический/неишемический, n (%)	6(50%)/6(50%)
Ишемическая болезнь сердца	11(91%)
Анамнез инфаркта миокарда	6(50%)

Продолжение таблицы 1

С/ без реваскуляризации в анамнезе	8 (67%)/4(33%)
II ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	3 (25%)
III ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	7 (58%)
IV ф.к. ХСН (NYHA), n (%)	2 (17%)
Длительность QRS, мс	171 [158,5; 181]
Эхо-Кг данные	
КДО ЛЖ, мл	240 [177; 275,5]
КСО ЛЖ, мл	174,5 [117,5; 212,5]
ФВ ЛЖ, %	27 [18; 28]
МРег, n (%)	9 (75%)
I ст, n (%)	7 (58%)
II ст, n (%)	2 (17%)
Протезирование МК, n (%)	1 (8%)
Количество точек изолированной ЛЖ-стимуляции у одного пациента	
8, n(%)	9 (75%)
6, n(%)	2 (17%)
4, n(%)	1 (8%)

Примечание: СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия, МК – митральный клапан, ХСН по NYHA – классификация хронической сердечной недостаточности по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца

Особенностью работы является то, что у одних и тех же пациентов проводилась изолированная левожелудочковая стимуляция со стороны эндокарда и эпикарда в различных сегментах миокарда ЛЖ, с сопоставлением точек стимуляции под рентгеноскопическим контролем. Таким образом, были получены две однородных выборки, в зависимости от типа стимуляции, для дальнейшего их сравнения. Или одна выборка, включающая оба типа стимуляции для анализа корреляции показателей электрической и МД и

других Эхо-Кг параметров, отражающих глобальную и регионарную сократимость миокарда.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Дооперационный этап

Пациенты были обследованы на этапе предоперационной подготовки в соответствии со стандартами подготовки к имплантации устройств электроимпульсной терапии (ЭИТ). Были выполнены все необходимые для плановой госпитализации и требуемые дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, среди которых были:

- Общий и биохимический анализ крови (с определением глюкозы, липидограммы, холестерина, креатинина), определение электролитов в крови и натрийуретических пептидов (NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, BNP ≥ 35 пг/мл),
- Коагулограмма;
- Инфекционные иммунологические исследования;
- общий анализ мочи;
- ЭКГ в 12 отведениях;
- Суточное мониторирование ЭКГ;
- Трансторакальное Эхо-Кг;
- Результаты теста шестиминутной ходьбы (ТШХ);
- Нагрузочные пробы для исключения/подтверждения ИБС: стресс-Эхо-Кг - по показаниям;
- Коронарография – по показаниям,
- МРТ сердца с определением жизнеспособности миокарда – по показаниям;
- ФГДС – по показаниям.

2.3.2 Интраоперационный этап

2.3.2.1 Имплантация СРТ-устройства

Выполнялась стандартная процедура имплантации СРТ устройства под флюороскопическим контролем, с использованием оборудования Philips Allura (Нидерланды). Весь интраоперационный этап сопровождался непрерывным ЭКГ-мониторингом с использованием электрофизиологического оборудования LabSystem Pro EP Recording System (Bard Electrophysiology, США). Два электрода активной фиксации были имплантированы в правые камеры, один – в ушко ПП, другой в верхушку или МЖП ПЖ. Далее в ПП была заведена система доставки ЛЖЭ. После канюляции и окклюзионной ангиографии, выбиралась доступная для имплантации вена. ЛЖ эпикардальный квадриполярный электрод Quartet (St.Jude Medical, США) позиционировался в целевой вене с помощью субселективного катетера. После стабилизации ЛЖЭ проводился тест стимуляции диафрагмы, который должен был быть отрицательным. Значения импеданса для всех трех электродов должно было быть в коридоре значений от 150 до 1500 Ом. После чего система доставки удалялась и проводилось интраоперационное программирование. Параметры стимуляции для ПП: режим частотно-адаптивной бивентрикулярной стимуляции с базовой частотой – 70 уд/мин, максимальной сенсорной частотой – 140 уд/мин. При длительности импульса 0,4 мс, амплитуда чувствительности к «R» более 5 мВ, амплитуда электростимуляции, вдвое превышающая «острый» порог стимуляции с учетом наличия энергетического запаса для «хронического» порога, но не более 1,5 В. Правый желудочек по аналогичному алгоритму: амплитуда стимуляции – около 3,0 В (с учетом порогов стимуляции), длительность стимуляции 0,40 мс, чувствительность к R – 0,2 мВ, полярность (стимуляции/чувствительности) – биполярная/биполярная. Параметры стимуляции левого желудочка: выбирался тип стимуляции биполярный (в

качестве анода и катода полюсы квадриполярного электрода). Оценивались пороги стимуляции с учетом величины их значений и исключения риска стимуляции диафрагмального нерва. Далее амплитуда стимуляции выставлялась примерно вдвое превышающая величину порога стимуляции, номинально – около 3,0 В, длительность стимуляции 0,40 мс. Межжелудочковая задержка – 4 мс.

Для выполнения эндокардиальной стимуляции выполняли пункцию правой бедренной артерии и проводили в ЛЖ временный управляемый десятиполюсный картирующий диагностический электрод ретроградным трансортальным доступом. Амплитуда калибровалась в зависимости от порога стимуляции и сопоставлялась с таковой при эпикардиальной стимуляции: номинально 3-3,5В или в два раза больше порога стимуляции. Под флюороскопическим контролем последовательно выполнялось сопоставление стимулирующего полюса электрода в проекции полюсов квадриполярного эпикардиального ЛЖЭ с последующим нанесением стимула. Таким образом, была проведена временная изолированная ЛЖ стимуляция из каждой точки с регистрацией длительности и морфологии стимулированного комплекса QRS, выполнением RT3D ЧП-Эхо-Кг.

2.3.2.2 Интраоперационное программирование устройства

Программирование аппаратов СРТ осуществлялось при помощи соответствующих программаторов. При интраоперационной настройке стимуляции подбирались 4 оптимальных направления вектора стимуляции из 16. За счет электронной репозиции вектора стимуляции должен был быть обеспечен эффективный захват миокарда при оптимальных значениях порога стимуляции, исключая таким образом, риск стимуляции диафрагмального нерва. Получив данные об «остром» интраоперационном пороге стимуляции, подбирались энергетические параметры стимуляции (амплитуда наносимого импульса и его длительность) с учетом стимуляционного запаса. Для

стандартизации данных была также использована опция LVCap™ (St. Jude Medical), с автоматическим определением точности измерения, с шагом в 1/8 В, при заданных значениях длительности импульса [56]. Энергию импульса рассчитывали по формуле $E = (U^2 * t) / R$, где E – энергия в [мкДж], U – амплитуда в [В], t – длительность импульса [мс], а R – импеданс [Ом]. Обычно выбирали амплитуду, вдвое превышающую порог стимуляции при длительности стимула 0,4 мс. Отдавалось предпочтение биполярной стимуляции, при которой векторы стимуляции располагаются между полюсами ЛЖЭ V1, V2, V3, V4 (на рисунке 19 обозначены синими стрелками).

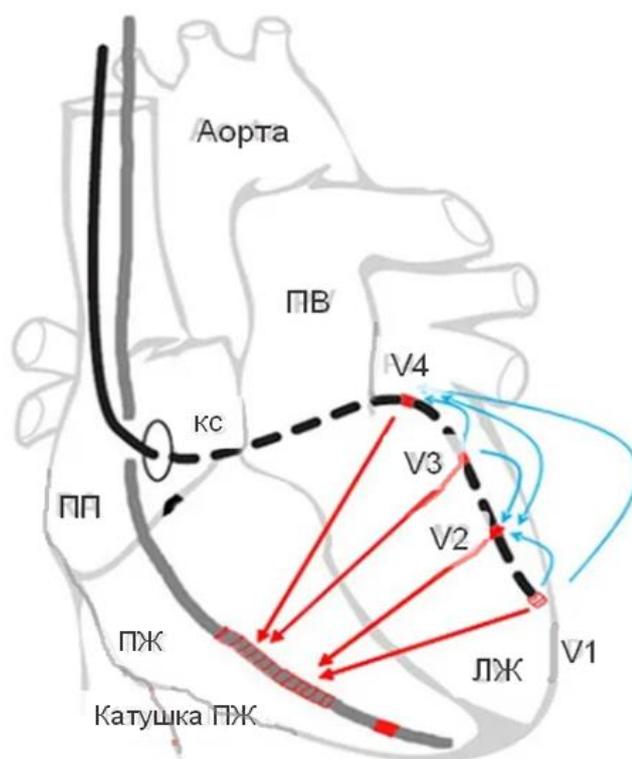


Рисунок 19 – стимулирующие векторы квадripольного левожелудочкового электрода [56]

Примечание: Синим обозначены векторы биполярной стимуляции, а красным – псевдоуниполярной, при которой катушка правожелудочкового электрода использована в качестве анода

2.3.2.3 Заведение временного эндокардиального электрода

Для выполнения эндокардиальной стимуляции после введения дополнительных 5000 ЕД гепарина выполняли пункцию бедренной артерии и ретроградно трансортально проводили в ЛЖ временный управляемый диагностический десятиполюсный эндокардиальный электрод. Амплитуда калибровалась в зависимости от порога стимуляции и сопоставлялась с таковой при эпикардиальной стимуляции: номинально 3-3,5В или в два раза больше порога стимуляции. Под флюороскопическим контролем последовательно выполнялось сопоставление стимулирующего полюса электрода с точками эпикардиальной стимуляции. Было получено до 4-х точек (с учетом технических ограничений, ввиду анатомофизиологических особенностей, у некоторых пациентов стимуляция производилась в меньшем количестве точек) со стороны эпикарда и соответствующих им точек – со стороны эндокарда (рисунок 20, 21).

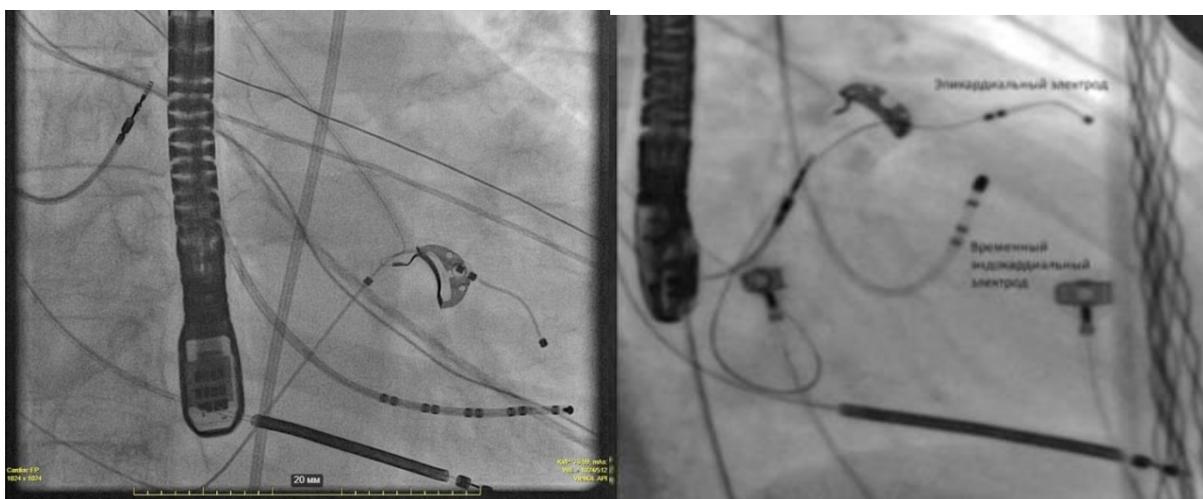


Рисунок 20 - Начальная переднезадняя и правая косая позиции. Этапы имплантации квадриполярного эпикардиального и временного эндокардиального электрода

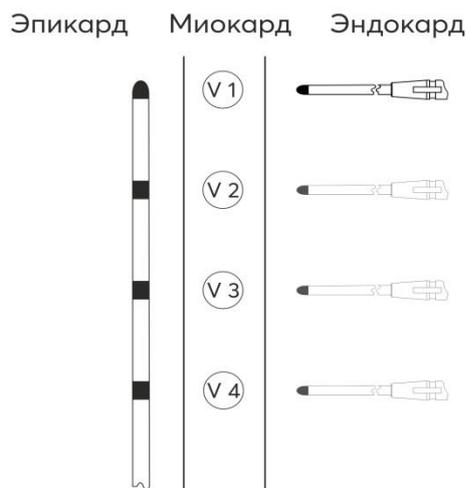


Рисунок 21 - Схематическое изображение сопоставления точек стимуляции при эпи- и эндокардиальной стимуляции

Также планировалось интраоперационное измерение dp/dt инвазивным способом, но из-за необходимости выполнения дополнительного доступа с контрлатеральной бедренной артерии (заведение из одного доступа было невозможно по техническим причинам) и повторного введения гепарина из-за высокого риска кровотечений от измерения dp/dt решено было воздержаться.

2.3.2.4 Интраоперационное чреспищеводное эхокардиографическое исследование

После окончания основных этапов имплантации СРТ выполнялось заведение 3D-матричного X5-1 (Philips, США) чреспищеводного датчика для дальнейшего выполнения ЧП Эхо-Кг в различных режимах на аппарате Philips CX50 (Philips Medical Systems, США).

Исследование выполнялось в среднепищеводной проекции, в 2х, 3х и 4х камерных позициях ЛЖ в различных Эхо-Кг режимах, а именно В-режиме, режиме продольной двухмерной деформации (2Д СТЭ) и ЭКГ-синхронизированной трехмерной Эхо-Кг в режиме реального времени (RT3D ЧП-Эхо-Кг). При работе с трехмерным объемом была подобрана оптимальная

частота кадров, развертка изображения за 2 и 4 сердечных цикла сокращения. Полученные кинопетли фиксировались и сохранялись для последующей обработки в программном пакете Philips Qlab 10 с опцией CMQ, 2DQ и 3DQ Advanced.

2.3.2.5 Получение интраоперационного материала

Таким образом, у каждого пациента максимально проводилось до 8 изолированных стимуляций в зависимости от точки и вида стимуляции. В ходе каждой изолированной стимуляции регистрировали длительность и морфологию стимулированного желудочкового комплекса QRS, фиксировали данные чреспищеводной Эхо-Кг (ЧП-Эхо-Кг).

Для каждой изолированной ЛЖ стимуляции в конкретной точке были получены данные:

- 1) Интраоперационного ЭКГ-мониторинга со скоростью записи 100 мм/с (до 400 мм/с), амплитудой сигнала 10 мм/ 10 мВ, точностью измерений 1 мс. Фиксировалась максимальная длина изолированного комплекса;
- 2) ЧП-Эхо-Кг в стандартном В-режиме в 3-х проекциях;
- 3) ЧП-Эхо-Кг в режиме двухмерной продольной деформации;
- 4) ЭКГ-синхронизированной трехмерной ЧП-Эхо-Кг в режиме реального времени;

2.3.2.6 Последующая обработка данных

Анализ результатов 88 изолированных ЛЖ-стимуляций, полученных у 12 пациентов, в сопоставленных точках эндокардиальной и эпикардиальной стимуляции, был произведен при помощи рабочей станции Philips Qlab 10 (Philips Medical Systems, США) с встроенными активированными пакетами Cardiac Motion Tracking (CMQ), 2D Quantification (2DQ), 3D Quantification (3DQ) Advanced. С помощью 2Д СТЭ рассчитан индекс глобальной

продольной деформации (ГД), а при анализе RT3D ЧП-Эхо-Кг данных произведена оценка параметров глобальной и регионарной сократительной функции, диссинхронии с определением стандартного отклонения и максимальной разницы во времени достижения минимального регионарного объема для 16 сегментов, 12 и 6 сегментов ЛЖ, с определением общего систолического индекса диссинхронии (SDI), с визуализацией полярных карт по типу диаграммы «бычий глаз» и зоны поздней активации. Все полученные данные сопоставлялись с длительностью стимулированного комплекса.

Для каждой стимуляции рассчитывались более 20 различных количественных, полуколичественных параметров, среди которых можно выделить несколько основных групп:

— Данные 2Д Эхо-Кг: КДО, КСО, ФВ (по методу Simpson и BiPlan)

— Данные двухмерной продольной деформации на основании методики 2Д СТЭ: глобальной продольной деформации (ГПД или LV Global EndoPeak L.Strain или GLS)

— Данные: Параметрические, количественные и полуколичественные данные RT3D ЧП-Эхо-Кг: SDI или Tmsv16-SD, Tmsv12-SD, Tmsv6-SD, Tmsv16-Dif, Tmsv12-Dif, Tmsv6-Dif, ExcAvg, ExcSD, ExcMax, ExcMin, ExcThreshold).

Данные продольного стрейна были проанализированы в программном обеспечении Qlab 10 в пакете 2DQ и CMQ Advanced. Были отображены двухмерные изображения ЛЖ, в серой шкале (В-режим), в среднепищеводной проекции в двух, трех и четырехкамерных проекциях. Была выполнена полуавтоматическая трассировка эндокарда и корректировка полученного контура эпикарда в конце систолы и диастолы, синхронизированных с ЭКГ. Система рассчитала величину смещения, частоту смещения (скорость), с построением кривых деформации во временном интервале, для каждого сегмента миокарда ЛЖ, с дальнейшим построением диаграммы по типу «бычьего глаза» с указанием индекса продольного глобального стрейна (LV Global EndoPeak L.Strain или GLS) (рисунки 22, 23).

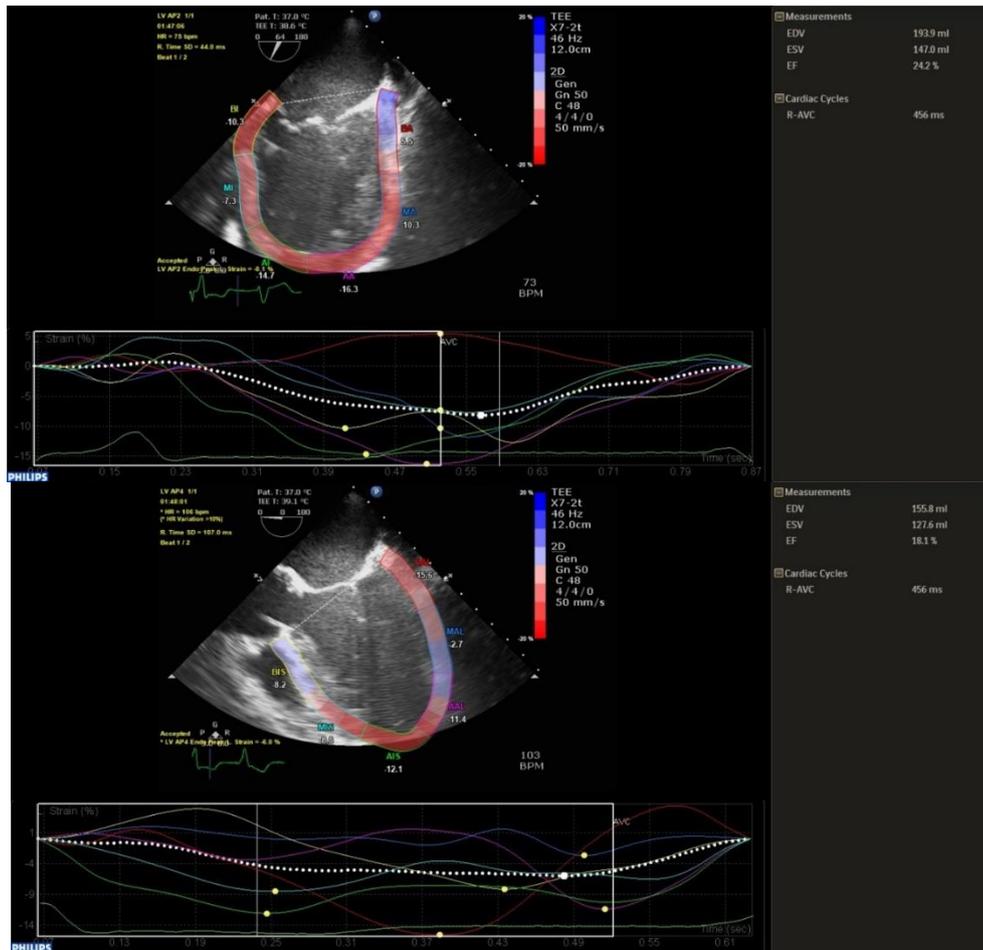


Рисунок 22 - Этапы определения глобальной продольной деформации левого желудочка

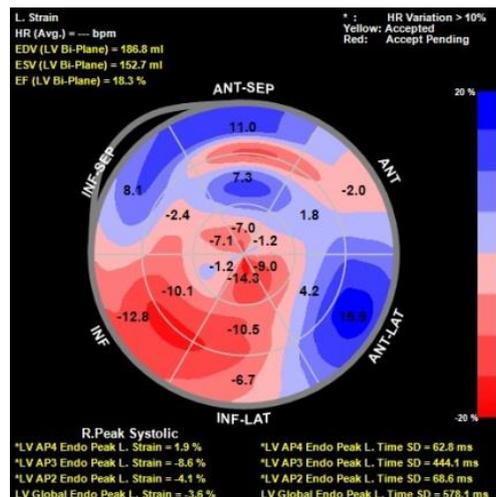


Рисунок 23 - Диаграмма «бычий глаз» двухмерной продольной деформации с расчётом индекса глобальной продольной деформации

По данным одного из метаанализов, коридор значений GLS для нормальной систолической функции ЛЖ обычно варьирует от -15,5 до -19,7 (95% CI, -20,4 - -18,9%). Но у пациентов с ДКМП со сниженной фракцией выброса GLS в среднем соответствует значениям около -8,4% [148].

Анализ 3Д-объема производился с помощью расширенного программного модуля «Cardiac 3D Quantification (3DQ) Advanced». На монитор одновременно выводилось четырехэкранное (quad-screen) изображение срезов ЛЖ с межсрезовым шагом в 60° для апикальных проекций, аналогичным 2-х, 3-х и 4-х камерным апикальным проекциям и изображение базального среза ЛЖ по короткой оси (SAX). Вручную маркировались митральное кольцо и верхушка ЛЖ для каждого продольного среза. Таким образом, после обработки исходного сырого 3Д изображения были получены двухмерные срезы в различных плоскостях, которые называют мультипланарными реконструкциями (multiplanar reformation, MPR), в которых вручную можно корректировать маркировки и трассировку эндокарда в конце систолы и диастолы. После всех корректировок была получена трехмерная модель ЛЖ. Для полученной 3Д модели ЛЖ была автоматически наложена сегментация ЛЖ в соответствии с рекомендациями американского сообщества сердца (ACC) [52] и сгенерированы кривые время-объем, как для всего ЛЖ, так и для каждого из 16 сегментов [52], с выводением расчетных количественных и параметрических индексов и формированием диаграммы по типу “бычий глаз”. На основании более 800 Эхо-сигналов от эндокарда ЛЖ в исследуемом трехмерном объеме были сформированы полярные карты движения эндокарда к центральной оси с цветовой кодировкой и расчётом параметров экскурсии эндокарда [161].

Таким образом, была оценена механика изолированного ЛЖ сокращения в режиме 4Д (иначе 3Д Эхо-Кг в режиме реального времени) в ответ на стимуляцию. Сопоставлялись изменения параметров механики сокращения ЛЖ, полученных с помощью разных Эхо-Кг режимов с максимальной длительностью QRS, зафиксированной с помощью системы

интраоперационного непрерывного мониторинга ЭКГ и электрограмм, с целью выявить закономерность изменения показателей электрической активности миокарда, сократимости и степени диссинхронии в зависимости от позиции стимулирующего электрода (контур волны деполяризации от эндокарда к эпикарду или наоборот) и точки стимуляции.

А) Оценка глобальной систолической функции:

В качестве параметров глобальной систолической функции рассчитывались КДО, КСО, систолический индекс (СИ) и ФВ полученной 3Д модели ЛЖ.

Такие показатели, как ФВ 3Д модели ЛЖ (23,8 [22; 28,4]), глобальной продольной деформации (ГД, -5,33% [10,90 %; -15,4%]) характеризовали общую систолическую функцию. EхсAvg, 3,5 [2,1; 5,6] и другие индексы экскурсии эндокарда, характеризовали сегментарную систолическую функцию.

Б) Оценка регионарной функции:

В качестве параметров регионарной функции использовались критерии на основании анализа стандартного отклонения и значений максимальной разницы во времени достижения минимального сегментарного объема для 16 (Tmsv16-SD и Tmsv16-Dif соответственно), 12 (Tmsv12-SD и Tmsv12-Dif), 6 (Tmsv6-SD и Tmsv6-Dif) сегментов 3Д модели ЛЖ с нормализацией этих показателей к R-R интервалу и выражением в %. Отклонение этих параметров характеризовали МД. Наибольшую значимость среди полученных параметров имеет Tmsv16-SD или систолический индекс диссинхронии SDI (SDI-16). Вышеописанные параметры представлены на рисунке 24, а их цветовая кодировка визуализирована в виде диаграммы «бычий глаз» на рисунке 25.

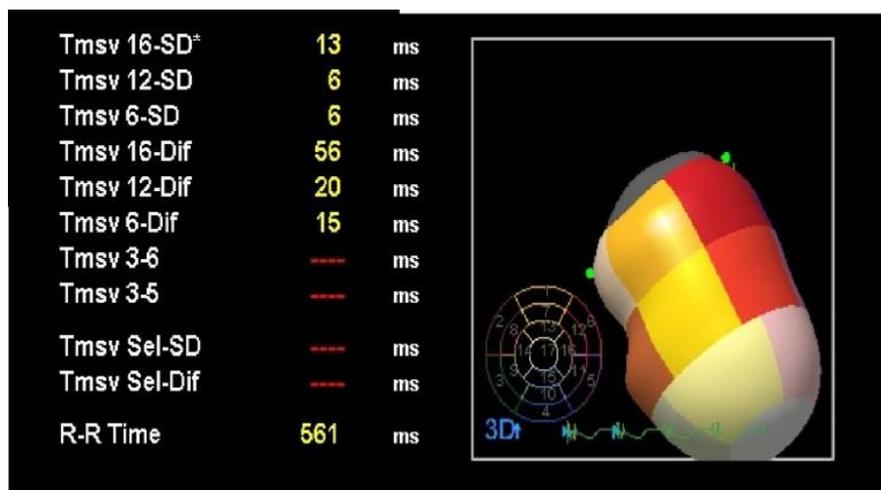


Рисунок 24 - Индексы диссинхронии для 16-, 12-, 6- сегментных моделей левого желудочка.

Собственные данные

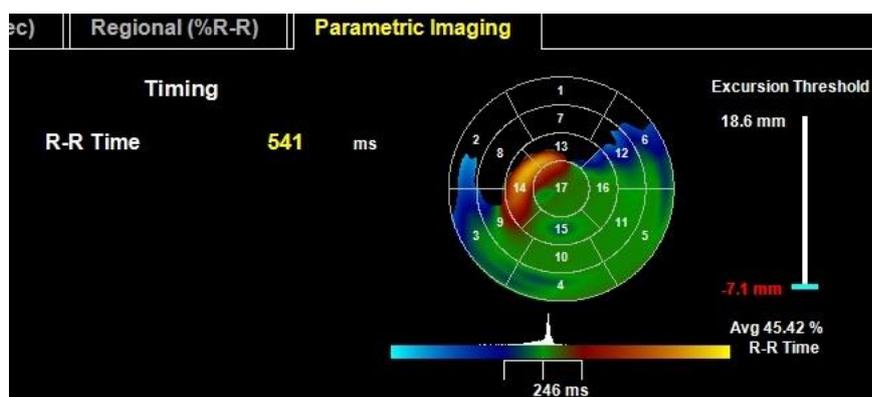


Рисунок 25 - Диаграмма типа «бычий глаз» с цветовой кодировкой индексов диссинхронии.

Собственные данные

Для анализа регионарной систолической функции было проанализировано движение более 800 точек с поверхности эндокарда к центральной оси, проведенной от базальных отделов к верхушке с визуализацией в виде графика кривой «время – объем» и полярных карт с цветовой кодировкой, с наложением на диаграмму типа «бычий глаз» (голубой цвет кодирует движение к центральной оси, красный – от нее, черный – отсутствие движения) [52]. Числовые эквиваленты этого движения обозначены в виде параметров экскурсии эндокарда: среднее значение экскурсии (Excursion Avg, ExcAvg), стандартное ее отклонение (Excursion SD,

ExcSD), максимальные значения (Excursion Max, ExcMax), минимальные (Excursion Min, ExcMin), и пороговые значения (Excursion Threshold). Эти параметры отражены на рисунке 26 и характеризуют сегментарную сократительную способность ЛЖ.

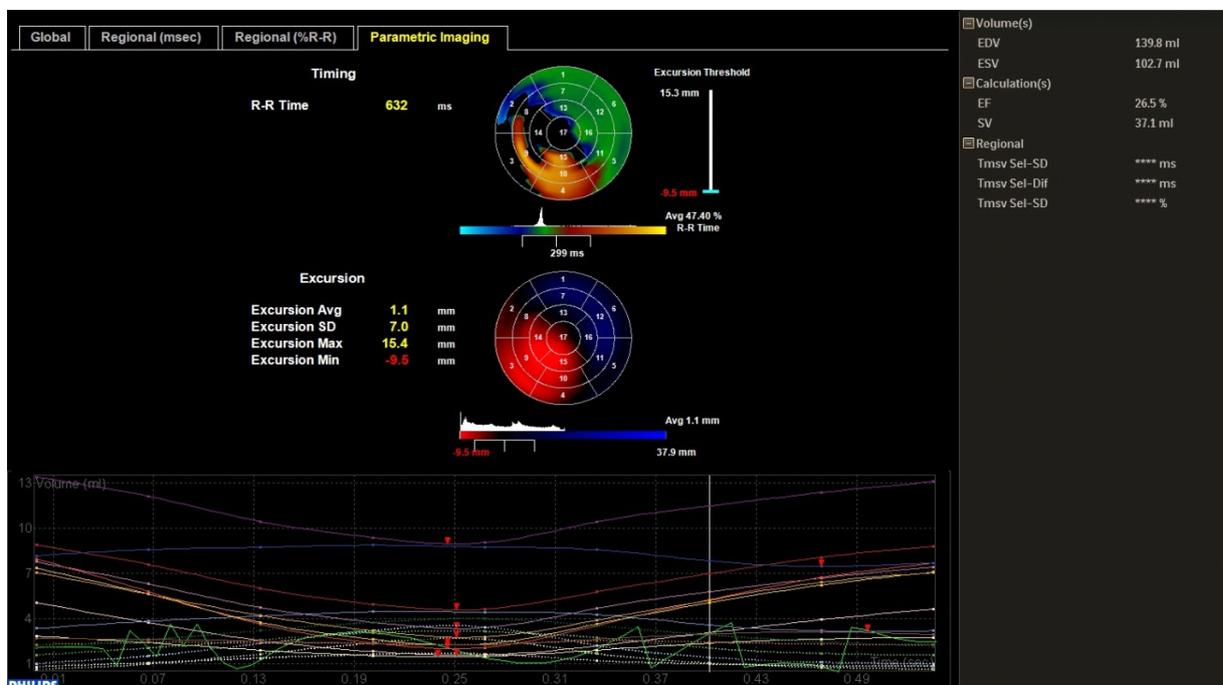


Рисунок 26 – Цветовая кодировка параметров механической диссинхронии и регионарной сократительной функции левого желудочка. Собственные данные

Примечание: Диаграммы «бычий глаз». На первой диаграмме зеленый цвет кодирует нормальное время достижения минимального регионарного объема, голубой – раннее, красный – позднее. Таким образом, зона поздней активации расположена преимущественно в сегментах нижней стенки ЛЖ. На второй диаграмме движение к центральной оси кодировано синим, от нее – красным, отсутствие движения – черным. Практически вся боковая стенка и сегменты нижней стенки движутся асинхронно

2.4 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистического анализа Statistica 10 (StatSoft Inc., version 10.0.228.8, Oklahoma, USA). Нормальность распределения признака проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка, при анализе двух парных выборок по 44 точки изолированной ЛЖ-стимуляции, или с помощью критерия Колмогорова-Смирнова или Лиллифорса, для анализа выборки в 88 точек. В качестве описательной статистики использованы такие параметры как среднее арифметическое (Mean), стандартное отклонение (SD), математическое ожидание (Expectation value $E(X)$), медиана (Median (Me)), мода (Mode), дисперсия ($D(X)$), СКО, асимметрия (Skewness) и эксцесс (Kurtosi). Для обозначения центральной тенденции удобнее всего было использовать медиану (Me) поскольку ее можно использовать для описания различных типов распределений данных, а не только нормального. Таким образом, большая часть данных была представлена в виде Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Если в качестве основания выбиралось две парные зависимые выборки по 44 точки, то использовались непараметрические математические критерии, а именно U-критерия Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Для сравнения трех и более зависимых групп по одному фиксированному признаку был использован метод смешанного статистического дисперсионного анализа ANOVA по Фридмену. Учитывая возможность нивелирования индивидуальных характеристик пациента, объединенных в группу случайных эффектов (так как данные собирались у одного и того же пациента до 8 раз, при каждой изолированной ЛЖ-стимуляции), снижалась вероятность статистической погрешности. Анализ наличия взаимосвязи двух признаков проводился при помощи корреляционного анализа по Спирмену, Кендаллу. Достоверными считались различия с вероятностью справедливости нулевой гипотезы (P), не превышавшей значение, равное 0,05.

ГЛАВА 3.РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 12 пациентов было получено 88 исследуемых точек. У 9 пациентов были получены все 4 эпикардальные и 4 эндокардиальные точки стимуляции, у 2 пациентов – лишь по 2 точки, и у 1-го – по 3 в связи с высокими порогами стимуляции и из-за анатомических особенностей КС. Осложнений при имплантации СРТ системы и временной эндокардиальной левожелудочковой стимуляции выявлено не было. Данные, полученные интраоперационно отражены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты интраоперационного мониторинга

Показатель,	Значение,
Количество точек стимуляции, n	88
Длительность QRS, мс	204 [184; 240]
Эхокардиографические данные	
КДО 3Д модели ЛЖ, мл	177 [139; 189,6]
КСО 3Д модели ЛЖ, мл	111 [92;128]
ФВ 3Д модели ЛЖ, %	23,8 [22;28.4]
Tmsv-16SD/ SDI-16, %	14,9 [8,9; 23,1]
Tmsv-12SD, %	14,1 [6,2; 23,4]
Tmsv-6SD, %	15,4 [1,7; 25,7]
ExcAvg, мм	3,5 [2,1; 5,6]
ExcMax, мм	12,5 [8,6; 15,3]
ExcMin, мм	-4,8 [-16,3; 6,2]
ExcSD, мм	4,7 [3; 5,6]

Примечание: ExcAvg - среднее значение параметра экскурсии эндокарда к центральной оси, ExcMax - максимальное, ExcMin - минимальное, ExcSD - стандартное отклонение. Tmsv16-SD /SDI-16 - индекс диссинхронии, полученный путем расчёта стандартного отклонения времени достижения минимального регионарного объема, нормализованного к R-R интервалу, для 16-сегментной модели. Tmsv-12SD, Tmsv-6SD – аналогичные показатели для 12 и 6-сегментной модели, 3Д ФВ – фракция выброса трехмерной модели ЛЖ

При сравнении всех эпикардиальных и эндокардиальных точек стимуляции выявлены значимые различия по полуколичественным и параметрическим индексам общей и сегментарной сократимости миокарда ЛЖ, рассчитанных с помощью RT3D ЧП-Эхо-Кг: ExcAvg, мм, ExcMax, мм, ExcMin, мм, по ФВ (3Д ФВ), %, а также по показателям глобального продольного двухмерного стрейна (GLS), % и по длительности комплекса QRS, мс. В сводной таблице 3 указаны результаты сравнительного исследования изолированной ЛЖ стимуляции, которые представлены медианными значениями основных параметров полученных при RT3D ЧП-Эхо-Кг, STE исследованиях и интраоперационном ЭКГ-мониторировании.

Таблица 3 - Сравнение эпи- и эндокардиальной стимуляции

Параметры, единицы измерения	Эпи	Эндо	P
Длительность комплекса «QRS», мс	218 [197;246]	190 [179;215]	0,0008
Эхокардиографические данные			
3Д КДО, мл	172 [134,3;189,6]	177 [142,6;189,3]	0,22
3Д КСО, мл	133,6 [101;158,8]	138,3 [104,8;156,3]	0,82
3Д ФВ %	23,1 [21;25]	25,2 [22;29,8]	0,009*
ExcAvg	2,7[1,7;3,7]	4,9 [3,6;6,4]	0,0002*
ExcMax	10,2 [7,9;13,5]	14,2 [11,4;15,9]	0,0036*
ExcMin	-6,9 [-9,5;-3,2]	-3,2 [-5; -1,9]	0,0004*
ExcSD	3,8 [2,9;5,4]	5,3 [3,6;5,6]	0,08
SDI-16/ Tmsv-16SD или SDI	17 [10,4;24,7]	11,4 [6,3;21,7]	0,13
Tmsv-12SD	16,5 [8,4;25,7]	13,4 [1,2;21]	0,21
Tmsv-6 SD	17,2 [7,1;27,9]	13 [1,1;25,3]	0,21
Tmsv-16 Dif	48,5 [27;68,2]	50,9 [20,7;69,2]	0,7
Tmsv-12Dif	39,4 [24,3;64,8]	50,1 [5,3;68,1]	0,7
GLS	-4,5 [-7;0,6]	-8,1 [-9,3;-6,4]	0,004*

Примечание: Параметры ExcAvg, ExcMax, ExcMin, ExcSD, Tmsv16-SD /SDI-16, Tmsv-12SD, Tmsv-6SD, 3Д ФВ описаны выше. 3Д КДО и 3Д КСО – конечно-диастолический и конечно-систолический объемы 3 модели левого желудочка

*- значимые различия при $p < 0.05$

3.1 Оценка внутрижелудочковой диссинхронии

У всех пациентов исходно была представлена морфология ПБЛНПГ, которая являлась критерием включения пациентов.

Длительность стимулированного QRS варьировала от 137 до 312 с медианой 204 [184;240] мс и со средним значением $197 \pm 4,8$ мс. Длительность QRS при эпикардиальной стимуляции составила 218 [197;246] мс. Средняя длительность QRS при эпикардиальной стимуляции составила $219 \pm 4,5$ мс. Максимальная длина QRS регистрировалась при стимуляции базальных отделов ЛЖ (точка 4 – проксимальный контакт электрода). Для эндокардиальной стимуляции длительность QRS составила 190 [179;215] мс.

При более детальном рассмотрении, в каждой сопоставленной точке сравнения, значимые различия продемонстрированы в точке 2 стимуляции ($p=0,033$), при $p < 0,05$ по критерию Вилкоксона для зависимых выборок (рисунок 27).

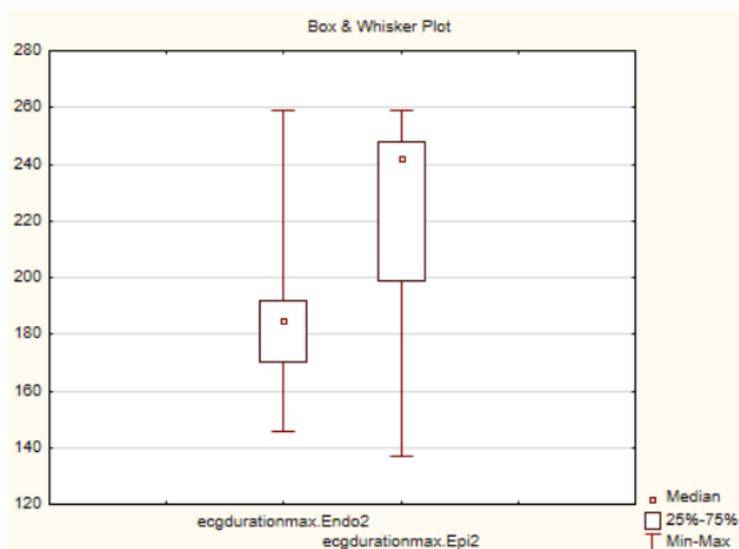


Рисунок 27 - Диаграмма размаха, демонстрирующая разницу длительности QRS для эндо и эпикардиальной стимуляции

При анализе основных показателей диссинхронии, полученных при помощи RT3D ЧП-Эхо-Кг эхокардиографии были получены следующие данные:

-Стандартное отклонение интервалов между началом комплекса QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема для 16-сегментной модели варьировало от 1,11 до 34,93мс с медианой 14,9 [8,9; 23,1]. Среднее значение по выборке составило $14,89 \pm 5,96$ мс.

-Стандартное отклонение интервалов между началом комплекса QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема для 12-сегментной модели варьировало от 0,94 до 33,94 мс с медианой 14,1 [6,2; 23,4]. Среднее значение по выборке составило $13,14 \pm 5,86$ мс.

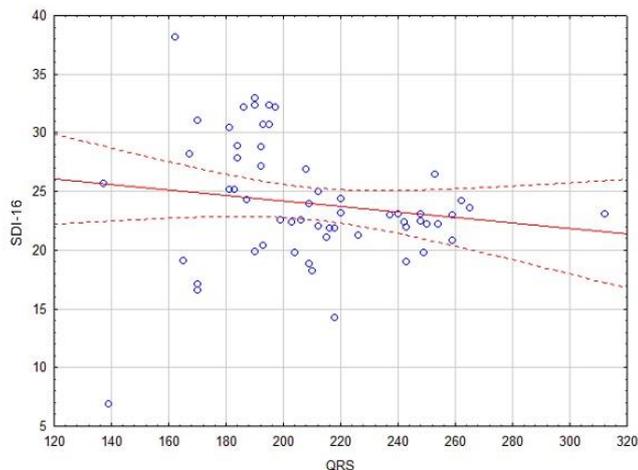
-Стандартное отклонение интервалов между началом комплекса QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема для 6-сегментной модели варьировало от 0,82 до 33,40 мс с медианой 13,2 [6,2; 23,4]. Среднее значение по выборке составило $13,18 \pm 5,73$ мс.

-Максимальная разница во времени между началом QRS и моментом достижения минимального регионарного систолического объема для 16-сегментной модели, варьировало от 6,90 до 38,20мс. Среднее значение по выборке составило $24,15 \pm 3,75$ мс.

-Параметр диссинхронии, рассчитанный для 6-сегментной модели значимо менялся в зависимости от точки и метода стимуляции ($p=0,03$). Хотя аналогичные критерии, рассчитанные для 16-сегментной и 12-сегментной модели составили 14,9 [8,9; 23,1] и 14,1 [6,2; 23,4] соответственно и отразили лишь тенденцию к значимому различию (при $p=0,06$).

Показатели механической и электрической диссинхронии, глобальной и региональной сократительной способности ЛЖ коррелировали между собой. Была выявлена умеренная прямая зависимость между индексом диссинхронии SDI-16 ($r=0.42$) и длительностью комплекса QRS (см. рисунок 26) и обратная – с показателями регионарной (ExcAvg, ($r=-0,34$)), и глобальной сократимости (ФВ трехмерной модели ЛЖ, ($r=-0.30$)) подтверждавшейся при различных

комбинациях факторов и демонстрирующих высокую воспроизводимость (рисунок 28).



$$SDI-16 = 183, 3 + 1,58 * x \text{ длительность QRS}; 0,95 \text{ ДИ}$$

Рисунок 28 - График линейной регрессии, отражающий корреляцию между систолическим индексом диссинхронии (SDI-16) и длительностью комплекса QRS

Таким образом, сужение стимулированного комплекса QRS ассоциировано также с уменьшением степени МД и улучшением глобальной и сегментарной сократимости ЛЖ.

Продолжительность комплекса QRS – надежный, но достаточно грубый параметр для оценки диссинхронии. Особенно, если речь идет о возможности физиологической стимуляции и попыткой гомогенизации сокращения ЛЖ на фоне ПБЛНПГ, для которой характерна высокая структурная неоднородность, особенно при ее дистальных формах. Возможность целенаправленной ЛЖ – стимуляции [18-20], и структурная полиморфность БЛНПГ дали новый виток в исследованиях параметров механической диссинхронии, регионарной сократимости ЛЖ и определения зон поздней активации ЛЖ.

Идея изучения параметров механической диссинхронии (МД) с возможностью определения зон поздней активации оказалась интересной в плане возможности целенаправленной стимуляции и устранения неоднородности ЛЖ сокращения, с целью получения более физиологического

ЛЖ ответа. К сожалению, пока отсутствует единство представления в стандартизации методики. Из-за высокой вариабельности результатов на этапе использования тканевых методик, ни один критерий МД, полученный с помощью Эхо-Кг, не вошел в клинические рекомендации для отбора на СРТ и дальнейшего клинического сопровождения, со времен Echo-CRT [86]. Эхо-Кг критерии МД используется лишь как дополнение к стандартному протоколу ультразвукового исследования сердца.

При этом оценка параметров МД с использованием визуализационных методов исследования претерпела значительные изменения. И сегодня, критерии МД, полученные с помощью новейших трехмерных диагностических методик, являются надежными прогностическими факторами и независимыми предикторами ответа на СРТ и долгосрочной выживаемости пациентов с ХСН, что говорит об их клинической значимости [95]. Одним из таких показателей выступает SDI-16 [150]. Существует ряд исследований, где доказано, что меньшие значения SDI-16 [148, 168,] сопряжены с наличием ответа на СРТ. В других исследованиях отражен коридор значений этого фактора при нормальной систолической функции ЛЖ, который примерно составляет от 3% до 6% [, 95, 167].

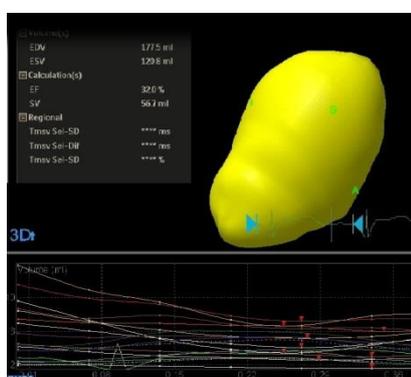
В представленной работе индекс диссинхронии SDI-16 показал лишь тенденцию к значимым изменениям ЛЖ ответа в рамках интраоперационного исследования, что может быть связано с исследованием малой выборки пациентов. При этом подобный индекс для 6-сегментной модели (Tmsv-SD6) продемонстрировал уже значимую вариабельность. Но выделение красной цветовой кодировкой зон поздней активации, основанных на визуализации данных параметров с помощью диаграммы типа «бычий глаз», представляют особый интерес и позволяют быстро определиться с целевой областью стимуляции, что требует дальнейшего изучения и отслеживания в послеоперационном периоде в рамках изучения степени ответа на СРТ.

Оценка механической диссинхронии и зон поздней активации является ключевым подходом в оптимизации СРТ при так называемой «таргетной»

стимуляции ЛЖ и в прогнозировании ЛЖ ответа у пациентов с выраженным снижением систолической функции и различными вариантами морфологии БЛНПГ, особенно ее дистальных форм. А расчёт ее с помощью методики RT3D ЧП-Эхо-Кг с выведением сегментарных (Tmsv-12SD и Tmsv-6SD) и глобальных индексов (SDI-16) диссинхронии и визуализация их с помощью полярных карт в виде диаграммы «бычий глаз» на основании 17-сегментной модели сердца с идентификацией зоны поздней активации выглядит многообещающим с точки зрения наглядности, доступности и воспроизводимости метода [65].

3.2 Показатели глобальной сократимости левого желудочка

Такие показатели, как КДО, КСО, СИ и ФВ 3Д модели ЛЖ (23,8 [22; 28,4]), представленных на рисунке 29, и показатель глобальной продольной деформации (ГД или GLS (%)) (-5,33% [10,90 %; -15,4%]), характеризовали общую систолическую функцию.



А.



В.

Рисунок 29 - А. Трехмерная пульсирующая оболочка левого желудочка, полученная с помощью алгоритма физического моделирования (с использованием информации всех вокселей «сырого» трехмерного объемного среза В.)

КДО 3Д модели ЛЖ варьировал от $166 \pm 4,1$ до $172 \pm 6,2$ мл. Однако, статистически значимо не менялся.

Показатели фракции выброса (ФВ) левого желудочка с использованием трехмерной эхокардиографии ($p=0,003$) значительно различались в зависимости от метода и точки стимуляции, показывая преимущество эндокардиальной стимуляции (рисунок 30).

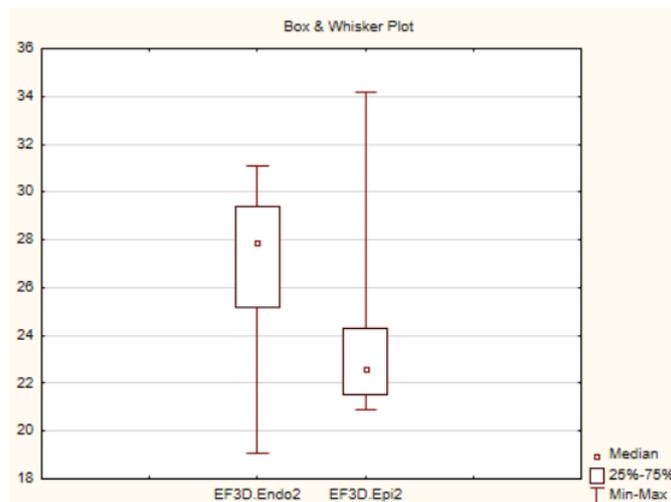


Рисунок 30 - Диаграммы размаха, демонстрирующие разницу значений фракции выброса трехмерной модели в точке 2 стимуляции

Показатель Глобальной продольной деформации GLS (%) составил -6,5 [-10,9; -15,4] для всей выборки, и значительно различался ($p=0,004$) для эпикардиальной (-4,5 [-7;0,6]) и эндокардиальной (-8,1 [-9,3; -6,4]) стимуляции. По данным дисперсионного анализа ANOVA индекс глобальной продольной деформации (ГД или GLS) также значительно различался ($p<0,001$).

Значимые различия продемонстрированы и при анализе в различных точках стимуляции. В точке 1 ($p=0,003$) и 2 ($p=0,004$) при $p<0,005$ (рисунок 29).

В точке 1 при эндокардиальной стимуляции GLS (%) варьировал от -13,6 до -3,0, медианное значение составляло -8,5(-11,2;-7,3), при эпикардиальной стимуляции менялся от -9,4 до 5,9, медианное значение составляло -3,1(-7,0;0,6).

В точке 2 при эндокардиальной стимуляции GLS (%) варьировал от -15,4 до -3,6, медианное значение составляло -9,1(-11,2;-8,0), при эпикардиальной стимуляции - менялся от -8,2 до 10,9, медианное значение составляло -6,0(-7,1;-2,2), как представлено на рисунке 31.

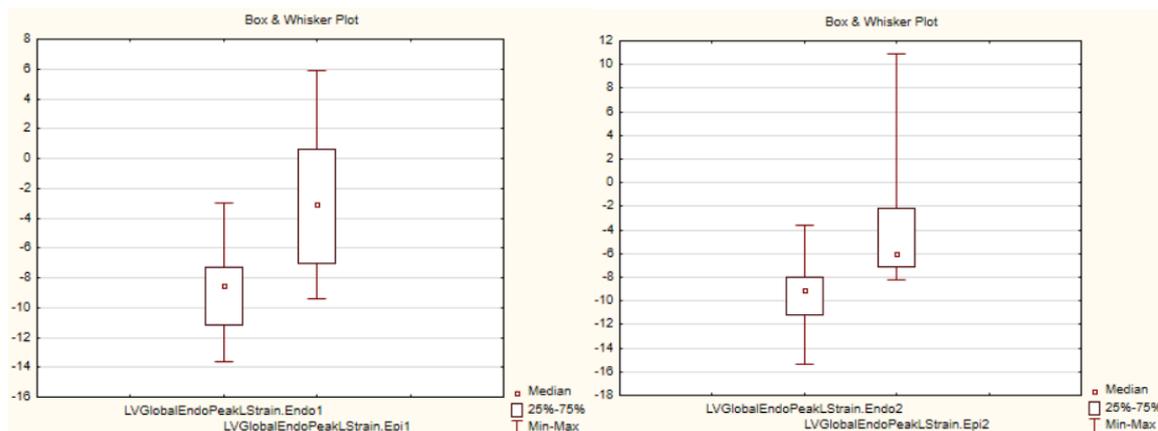


Рисунок 31 - Диаграммы размаха, демонстрирующие разницу значений продольной деформации для эндо и эпикардиальной стимуляции в точках 1 и 2 стимуляции

3.3 Показатели сегментарной сократимости левого желудочка

Показатель сегментарной деформации и ГД в 2х-, 3х-, 4х- камерных проекциях полученных методом двухмерной продольной СТЭ могут потенциально использоваться для анализа сегментарной функции ЛЖ. Однако в рамках представленной работы имеют меньшее практическое значение. Индексы экскурсии эндокарда (рисунок 34), полученные на основании методики RT3D ЧП-Эхо-Кг: среднее значение экскурсии (Excursion Avg, ExcAvg), стандартное ее отклонение (Excursion SD, ExcSD), максимальные значения (Excursion Max, ExcMax), минимальные (Excursion Min, ExcMin), и пороговые значения (Excursion Threshold), и величина времени достижения минимального регионарного объема для 16-сегментной (Tmsv16-SD), 12-сегментной (Tmsv12-SD), 6 -сегментной (Tmsv6-SD) моделей ЛЖ были использованы для анализа регионарной систолической функции.

Полученные полуколичественные параметрические трехмерные (RT3D ЧП-Эхо-Кг) индексы сегментарной экскурсии и сократимости миокарда, такие как ExcAvg ($p < 0,001$), ExcMax ($p = 0,001$), ExcMin ($p < 0,001$), а также показатели фракции выброса (ФВ) левого желудочка с использованием трехмерной эхокардиографии ($p = 0,003$) значительно различались в зависимости от метода стимуляции, показывая преимущество эндокардиальной стимуляции. Для ExcAvg в точках 1 и 2 ($p = 0,021$ и $p = 0,011$) (рисунок 32), для ExcMax в точках 1 и 4 ($p = 0,02$ и $p = 0,03$), для ExcMin в точке 2 ($p = 0,011$) (рисунок 33).

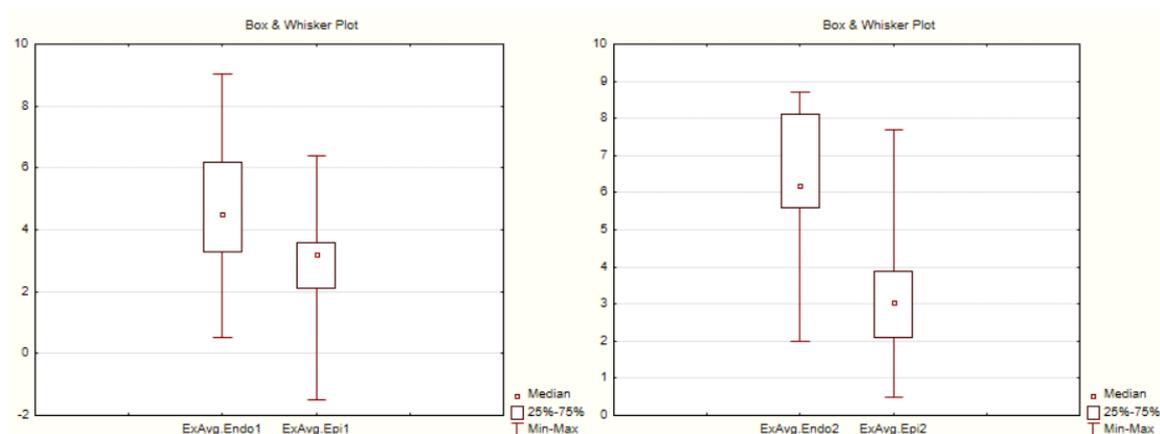


Рисунок 32 - Диаграмма размаха, демонстрирующая значимые различия по ExcAvg для эндо и эпикардиальной стимуляции

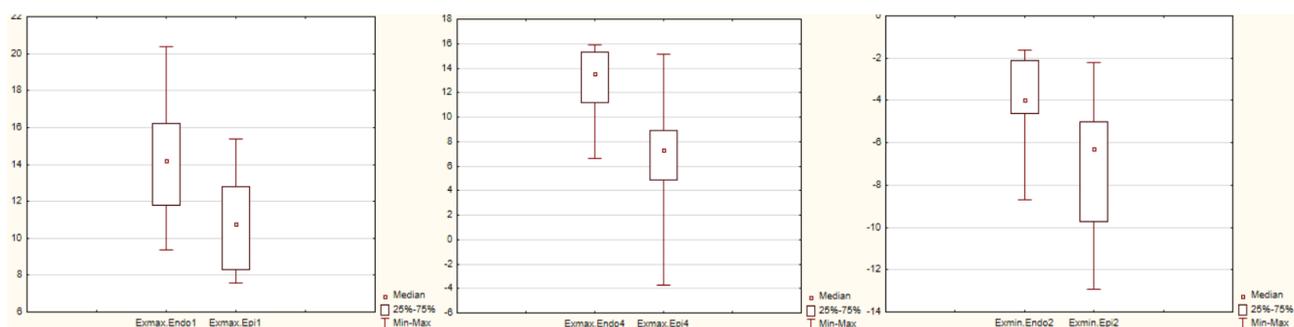


Рисунок 33 - Диаграмма размаха, демонстрирующая значимые различия по ExcMax и ExcMin для эндо и эпикардиальной стимуляции в точках стимуляции 1,4 и 2

Таким образом, все полученные полуколичественные параметрические 3Д-Эхо-Кг индексы сегментарной экскурсии, сократимости и диссинхронии

миокарда, а также данные электрокардиографических методов оценки внутрижелудочковой диссинхронии и ГД были лучше при эндокардиальной стимуляции.

Данные полученные при использовании различных, применимых в данной модели, математических критериев, оказались сопоставимы.

3.4 Корреляционный анализ

При анализе на зависимость была выявлена умеренная обратная зависимость между средними значениями показателя экскурсии эндокарда ExcAvg ($r=-0.34$), как параметра оценки региональной сократительной способности миокарда ЛЖ, рассчитанной при помощи RT3D ЧП-Эхо-Кг, ФВ ЛЖ ($r=-0.30$) и длительностью комплекса QRS (таблица 4).

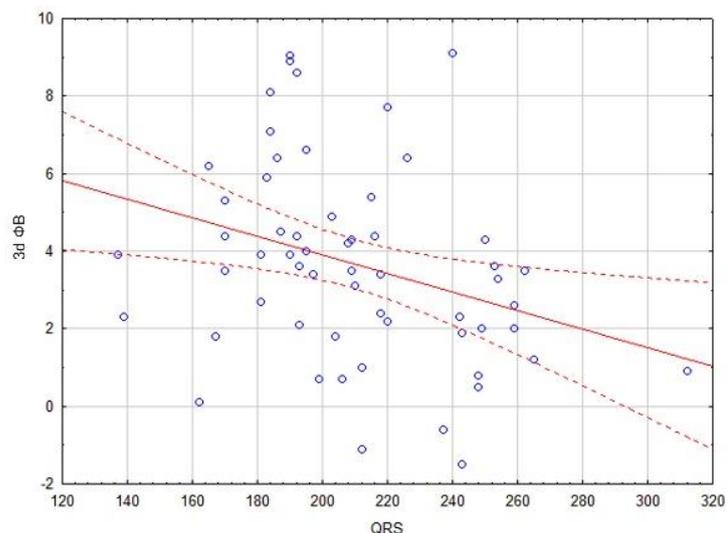
Таблица 4 - Корреляция по Спирмену, $p<0,001$

	QRS	ExcAverage	Tmsv16-SD	ФВ, 3D	ГД
Длительность QRS	1,00	-0,33*	0,42*	-0,30*	0,19
ExcAverage	-0,34*	1,00	-0,37*	0,22	-0,07
Tmsv16-SD /SDI-16	0,42*	-0,37*	1,00	-0,36*	0,02
ФВ, 3D	-0,30*	0,22	-0,36*	1,00	-0,39*
ГД	0,19	-0,07	-0,02	-0,39*	1,00

Примечание: Приведены значения коэффициента корреляции r различных выходных данных между собой. Длительность QRS – максимальная длительность комплекса «QRS», измеренная во время стимуляции; ExcAvg - среднее значение экскурсии эндокарда к центральной оси, Tmsv16-SD /SDI-16 - время достижения минимального регионарного объема для 16-сегментной модели ЛЖ или индекс диссинхронии, 3D ФВ – фракция выброса трехмерной модели, ГД - глобальный индекс продольной деформации (LV Global EndoPeak L.Strain или GLS)

*-умеренная корреляционная связь ($[0.3]<r<[0.7]$)

При анализе на зависимость была выявлена умеренная обратная зависимость между средними значениями показателя экскурсии эндокарда ExcAvg ($r=-0.34$) как параметра оценки региональной сократительной способности миокарда ЛЖ, рассчитанной при помощи RT3D ЧП-Эхо-Кг, ФВ ЛЖ ($r=-0.30$) и длительностью комплекса QRS (рисунок 34).



$3D \text{ ФВ} = 8,2 - 0,02 \times \text{длительность QRS}, 0,95 \text{ ДИ}$

Рисунок 34 - График линейной регрессии, отражающий корреляцию между фракцией выброса и длительностью комплекса QRS

В ряде исследований сообщалось о сильной обратной корреляции между ФВ ЛЖ и SDI-16 и длительностью комплекса QRS [118-120], что имеет подтверждение также в рамках нашей исследовательской работы [70]. Обратная умеренная корреляция между индексом механической диссинхронии SDI-16 ($r=-0,37$) и параметрами сократимости ЛЖ, рассчитанных в рамках одного метода RT3D ЧП-Эхо-Кг.

Взаимосвязь электрических и механических параметров МД, а также различных Эхо-Кг методик в оценке механики ЛЖ (в частности, между показателями двухмерной продольной деформации и параметрами RT3D ЧП-Эхо-Кг), демонстрируют свою надежность и воспроизводимость требует пересмотра роли Эхо-Кг в отборе пациентов и оптимизации СРТ.

3.5 Подключение бивентрикулярной стимуляции

Клинический случай 1. Пациент О., 1961 г.р., поступил в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова с жалобами на общую слабость, одышку в покое, быструю утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке.

Пациент с длительным анамнезом сердечной недостаточности, выраженным снижением систолической функции, на фоне фибрилляции предсердий и ПБЛНПГ, с уже имплантированным устройством ПЭКС VVIR (Biotronic Philos SR), и попыткой дополнительной имплантации ЛЖЭ от 2008г. В 2016 г. стал отмечать ухудшение состояния, увеличение одышки и общей слабости. При обследовании выявлено усугубление систолической дисфункции ЛЖ (ФВ составила 18 %, с дилатацией камер сердца). Пациент был госпитализирован для диагностики и определения дальнейшей тактики лечения. По данным ЭКГ ритм ПЭКС VVIR в режиме желудочковой стимуляции с длительностью стимулированного комплекса QRS коронароангиографией 190 мс (рисунок 35).

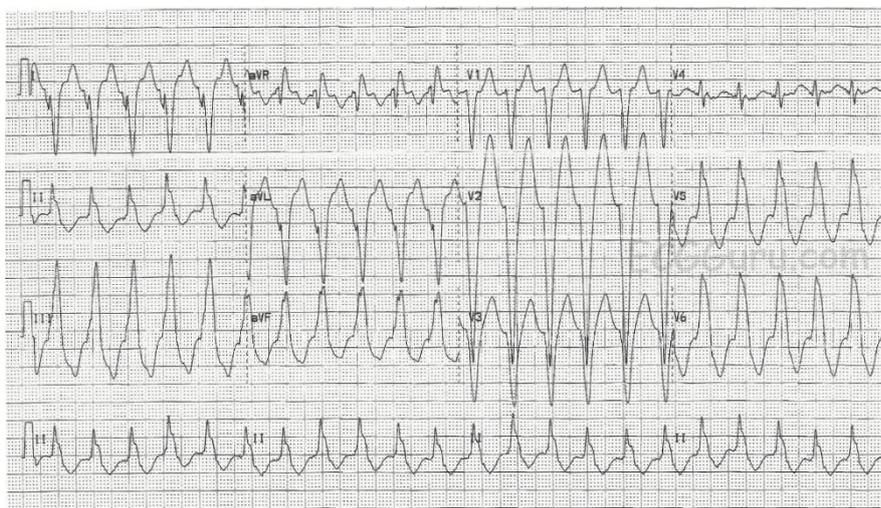


Рисунок 35 – Электрокардиограмма: ритм ПЭКС VVIR
в режиме желудочковой стимуляции

При контрольном программировании в зоне терапии детекция и терапия ФЖ с ЧЖС 214 уд/мин – АТР – 35 Дж.

По данным Эхо-Кг от 21.04.2016: выраженная систолическая дисфункция с ФВ менее 18% по Simpson, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ с дилатацией камер сердца (КДО 287 мл, КСО 213 мл, индекс КДО ЛЖ 157 мл/кв, КДР 74 мм, КСР 65 мм, ОТС - 0,22, ИММ 187 г/кв. м), митральная регургитация центральной струей 2 степени, обусловленная расширением кольца МК. Нарушение кинетики ЛЖ за счет акинезии базальных, срединных сегментов нижней стенки ЛЖ. Отмечались признаки внутрижелудочковой диссинхронии. Septal posterior wall delay (SPWD), или задержка нижней (задней) стенки ЛЖ по отношению к МЖП, составила 220 мс (рисунок 36).

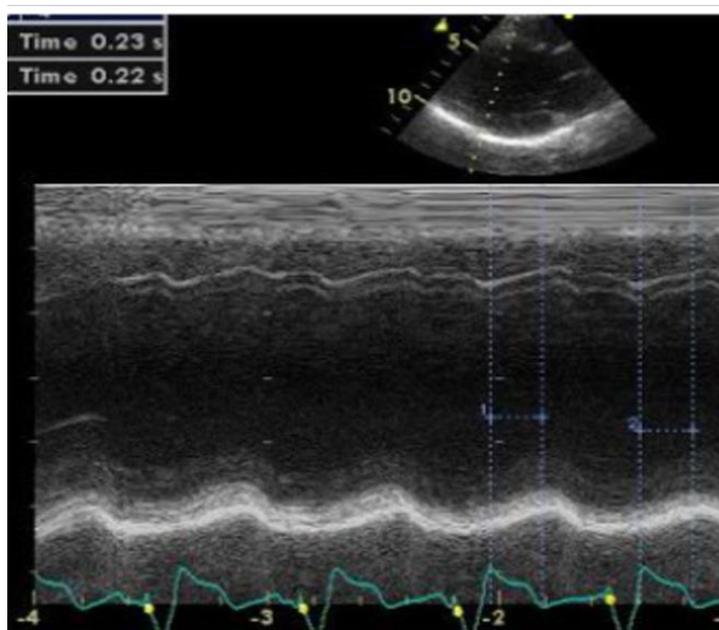


Рисунок 36 – Индекс SPWD 220 мс, М-режим

По данным коронарографии от 06.05.2016г.: признаков гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий не выявлено.

Заключение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца: КТ-признаки кардиомегалии, преимущественно за счет левых камер, повышенная трабекулярность ЛЖ (вероятно, на фоне декомпенсации). Усиленный, за счет сосудистой составляющей, легочный рисунок.

На консилиуме врачей отделения кардиологии, отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» было принято решение о необходимости плановой бивентрикулярной стимуляции и реимплантации имплантируемого электронного устройства (ИЭУ). На момент операции по реимплантации CRT-D от 12.12.2016 г. в КС была заведена система доставки с последующей баллонной венографией, в результате которой выявлено отсутствие пригодных для имплантации ЛЖЭ вен (рисунок 37).



Рисунок 37 - Интраоперационная баллонная венография коронарного синуса

Учитывая тяжесть основного заболевания, выраженную систолическую дисфункцию ЛЖ, неудавшуюся попытку имплантации ЛЖЭ в 2008 г., тяжесть сопутствующей патологии, наличие сахарного диабета (СД, II тип), большой риск интраоперационных осложнений при переводе на общую анестезию, принято решение имплантировать электрод через пункцию МЖП.

Пункция осуществлялась путем заведения в ПЖ длинного интродьюсера «preface» и пункционной иглы. Под контролем рентгена и трансторакального Эхо-Кг была пунктирована нижняя треть МЖП с последующей

вентрикулографией. В ЛЖ заведен длинный проводник, интродьюсер «preface» удален. По проводнику в ЛЖ заведена система доставки. По доставке в ЛЖ заведен электрод 5076-85 CapSureFix Novus M PJN4082026 (85 см) с активной системой фиксации. ЛЖЭ позиционирован и фиксирован в области переднебоковой стенки. Эндограмма (ЭГ) удовлетворительная, порог стимуляции 0,6 В. Система доставки удалена.

Стимуляция ПЖ по старому ПЖ электроду (ПЖЭ). ПЖ дефибриллирующий электрод: позиционирован и фиксирован в области нижней трети МЖП. ЭГ и порог стимуляции удовлетворительные. Стимуляционный канал нового ПЖ электрода заглушен (рисунок 38).

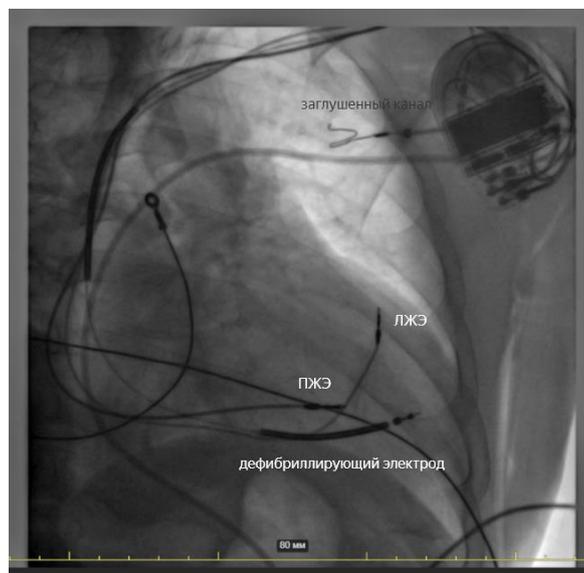


Рисунок 38 - Переднезадняя проекция установленной сердечной ресинхронизирующей системы. Собственные данные

Выполнено программирование СРТ устройства.

Продолжительность оперативного вмешательства составила 210 мин, время флюороскопии - 41 мин, потребленная доза -86 mGy. Послеоперационный период – без осложнений.

Параметры стимуляции: режим частотно-адаптивной бивентрикулярной стимуляции с базовой частотой – 70 уд/мин, максимальной сенсорной частотой – 140 уд/мин. ПЖ: амплитуда наносимой стимуляции – 3,0 В,

длительность стимуляции 0,40 мс, чувствительность к з. «R» – 0,3 мВ. ЛЖ: амплитуда стимуляции – 3,0 В, длительность стимуляции 0,40 мс. Межжелудочковая задержка – 4 мс.

При послеоперационном контроле на Эхо-Кг отмечалось улучшение систолической функции с ФВ ЛЖ до 25% (по Симпсон), КДО ЛЖ составил 265 мл, КСО – 195 мл, относительная митральная регургитация центральным симметричным потоком I- II ст. Таким образом, отмечалась некоторая положительная динамика, сопровождающаяся уменьшением объемов ЛЖ в и уменьшением степени митральной регургитации. Динамика параметров Эхо-Кг при дальнейшем наблюдении представлена в таблице 5:

Таблица 5 - Динамика эхокардиографических параметров

Эхо-Кг параметры	Показатели при поступлении	Контроль через 6 месяцев.	Контроль через 1 год.	Контроль через 2 года.
ПЖ, мм-	38	30	29	30
ЛП, мм	62	54	52	49
ИЛП, мл/ м2	100	89	87	86
КДР/КСР ЛЖ, мм	74/65	65/49	59/44	60/43
КДО/КСО ЛЖ, мл	272/213	229/149	205/119	204/112
ФВ (Simpson), %	18	29	33	35
МН, ст	2	1-2	1	1
ИММ ,г/ м2	187	163	159	161
QRS-Ао, мс	222	177	175	180
QRS-Pulm, мс	133	118	115	120
Межжелудочковая механическая задержка (<40 мс)	68	40	39	38
SPWD, параметр Внутржелудочковой механической задержки (<130 мс)	229	156	112	106
Ts max- Ts min, мс (норма <105 мс)	119	65	73	68
SD 12, мс (норма <34,4)	46	33	30	28

Исходно признаки нарушения кинетики дилатированного ЛЖ, выраженного снижения систолической функции, акинезии базальных, срединных сегментов нижней стенки ЛЖ, значимой межжелудочковой (68 мс)

и внутрижелудочковой диссинхронии миокарда. ВЖД больше выражена на нижней стенке. SPWD (задержка задней стенки ЛЖ по отношению к МЖП) составила 220 мс. Однако, в ходе наблюдения отмечалась положительная динамика: значимое уменьшение объемов ЛЖ, выраженности МЖД, ВЖД, степени митральной регургитации.

При контрольном программировании: ритм ЭКС в режиме частотно-адаптивной бивентрикулярной электростимуляции с ЧСС 70 уд/мин. Тестируемые параметры удовлетворительных характеристик. Процент истинной бивентрикулярной стимуляции достигал 90%, количество собственных, сливных и псевдосливных комплексов не превышал 10%. Была скорректирована ПЖ ЭС в связи с формированием хронических порогов, не превышавших 0,75 В. Амплитуда ПЖ ЭС и ЛЖ ЭС были снижены до 1,5 В при длительности нанесения стимула 0,4 мс. Для ЛЖЭ чувствительность - 6,1 мВ, сопротивление – 459 Ом. Длительность стимулированного комплекса составила 146 мс (в сравнении с собственным 178мс). Вследствие правожелудочковой навязки в режиме VVIR, длительность комплекса QRS составляла 206 мс. Эпизодов ФЖ не детектировано.

23.03.2019 пациенту было выполнено неинвазивное электрофизиологическое картирование (рисунок 39).



Рисунок 39 - Область сканирования торса с наложенными полосками электродов. Собственные данные

Полученные данные ЭКГ и КТ импортировались в программу обработки «Amucard 01C EP LAB» [11] с целью визуализации распределения потенциалов электрического поля на поверхности сердца, оценки внутрижелудочковой и межжелудочковой диссинхронии, зоны поздней активации и расстояние от стимулирующего полюса ЛЖЭ до центра зоны поздней активации. При сопоставлении с данными дооперационной Эхо-Кг было выявлено существенное снижение показателей внутрижелудочковой и межжелудочковой диссинхронии.

Клинический случай 2. Пациентке 2, 1947 г.р. с снижением переносимости физической нагрузки, утомляемости при обычных бытовых нагрузках показана имплантация CRT-D в плановом порядке.

При амбулаторном обследовании по данным Эхо-Кг от 05.2013 г.: КДР: 89,7 мм, КСР: 79,2 мм, КДО:404 мл, КСО:302 мм, ФВ: 20%. Эхо-Кг с ТДГ от 01.07.2013: Выявлены значимая дилатация ЛЖ с признаками выраженной систолической дисфункции, межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхрония миокарда. Внутрижелудочковая диссинхрония выражена на нижней стенке.

По данным коронарографии от 25.02.2014 гемодинамически значимых стенозов коронарного русла выявлено не было.

26.02.2014 была произведена имплантация трехкамерного ИКД. При плановом программировании от 03.03.2014 выявлено отсутствие ЛЖ стимуляции. На правожелудочковой электростимуляции значительное снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН), нарастание отёков. Была показана ревизия ЭКС. Консультирована зав отделения РХА и ЭКС ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»: при контрольном программировании от 06.02.2014: отмечалась блокада выхода. ЛЖЭ при биполярной электростимуляции (ЭС). При неполярной ЭС отмечалась стимуляция ПЖ со значительным уширением комплекса QRS. С учетом анатомических особенностей ЛЖ показана имплантация ЛЖ электрода —

кардиоресинхронизирующей системы эпикардальным доступом в плановом порядке.

Амбулаторно на фоне проводимой терапии отмечалось постепенное снижение ТФН, появление одышки при умеренной ФН.

Госпитализирована в плановом порядке для выполнения ревизии CRT-D, подготовлена по протоколу. 16.06.14 была выполнена операция: репозиция левожелудочкового электрода - безуспешно. На рисунке 40 продемонстрирована дислокация ЛЖЭ.



Рисунок 40 - Дислокация электрода в коронарном синусе. Собственные данные

Пациентка обсуждена консилиумом в составе заведующими отделений 2-ого кардиологического отделения, главного кардиохирурга федерального центра, заведующего НИЛ торакальной хирургии, заведующего отделением РХА и ЭКС, в результате которого решено выполнить торакоскопическую имплантацию эпикардального ЛЖ-электрода. 07.07.2014 была выполнена видеоторакокопия слева, имплантация левожелудочкового электрода CRT – системы. Ранний послеоперационный период проходил без осложнений.

В дальнейшем регулярно наблюдалась у кардиолога НИЛ СН. Проводилось ежегодное выполнение Эхо-Кг, программирование ЭКС. По

данным Эхо-Кг, выполненного в динамике отмечалось умеренное уменьшение объемов ЛЖ КДО 501 мл->461 мл, КСО 395->347 мл. Динамика ФВ ЛЖ 19->20->22%. По данным программирования ЭКС - нарушений в работе не было выявлено. Клинически состояние оставалось стабильным. На фоне полноразмерной медикаментозной терапии явления СН компенсированы на уровне II ФК. В марте 2017г. выполнено МСКТ ОГК для выполнения НЭФК: по данным которого ЛЖЭ имел петлеобразный изгиб, на максимальных параметрах стимуляции не регистрировался захват (рисунок 41).

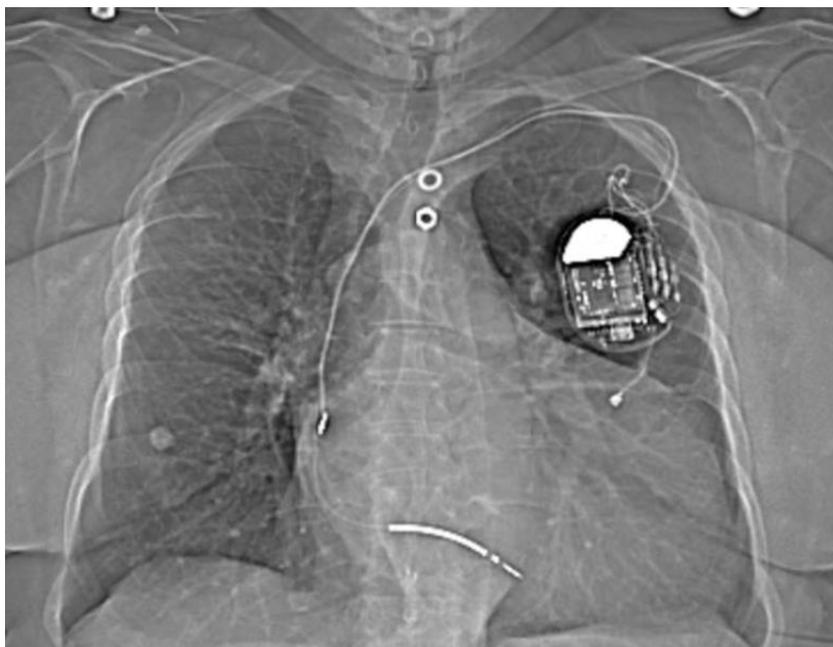


Рисунок 41 - Обзорная КТ грудной клетки в переднезадней проекции. Эпикардальный электрод доставлен торакоскопическим методом. Собственные данные

Пациентка была проконсультирована заведующим отделения РХА и ЭКС: имел место перелом ЛЖЭ, в связи с чем показана реимплантация кардиоресинхронизирующей системы в плановом порядке. Пациентка обсуждена на консилиуме, совместно с заведующим НИЛ РХА и ЭКС: возможно выполнение транссептальной имплантации ЛЖ электрода в апикальной позиции. Учитывая высокий тромботический риск данного вмешательства, показана АКТ варфарином. В течение последующих 3 месяцев состояние без отрицательной динамики, явления СН без прогрессирования.

Пациентка была госпитализирована для планового оперативного вмешательства, трансептальной имплантации ЛЖЭ. На момент поступления 14.06.2018 диагноз:

Основной: Постмиокардитический кардиосклероз с исходом в дилатацию камер сердца. Гипертоническая болезнь III стадии. Риск ССС 4. Имплантация CRT-D от 26.02.2014. Дислокация левожелудочкового электрода. Репозиция левожелудочкового электрода от 16.06.2014. Видеоторакокопия слева, имплантация ЛЖЭ от 07.07.14.

Осложнения: ХСН II ФК. Полная блокада ЛНПГ. Частая желудочковая экстрасистолия. Перелом ЛЖ электрода.

Сопутствующий: Сахарный диабет, тип 2. Диффузно-узловой зоб. Эутиреоз. Хронический гастрит, ремиссия. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит, ремиссия. Очаг Гона в нижней доле правого лёгкого. Ожирение 2 ст. Бессимптомная гиперурикемия.

По данным ЭКГ от 14.06.18 при поступлении

P: 110 мсек; PQ: 140 мсек; QRS: 270 мсек; QT: 540 мсек;

Ритм: ЭКС: P-синхронизированная желудочковая стимуляция с ЧСС: 72 уд. в мин. Желудочковые экстрасистолы: одиночные, частые. Возможно, увеличение левого предсердия.

28.06.2018 Была произведена операция по имплантации левожелудочкового электрода через межжелудочковую перегородку. Контактная часть старого ЛЖЭ была отсоединена и закрыта силиконовым колпачком. Система доставки нового ЛЖЭ была проведена путем пункции левой подмышечной вены в правые камеры, где под контролем прямой венрикулографии была произведена пункция МЖП в средней трети без технических сложностей. В боковую стенку ЛЖ, в средней части имплантирован электрод 5076-85 CapSureFix Novus M PJN4462796 активной фиксации (85 см) (рисунок 42). Электрограмма удовлетворительная, порог электростимуляции 1,0 мА. Электрод был подключен к прежнему ИКД. После чего выполнялась интраоперационное программирование ИКД.

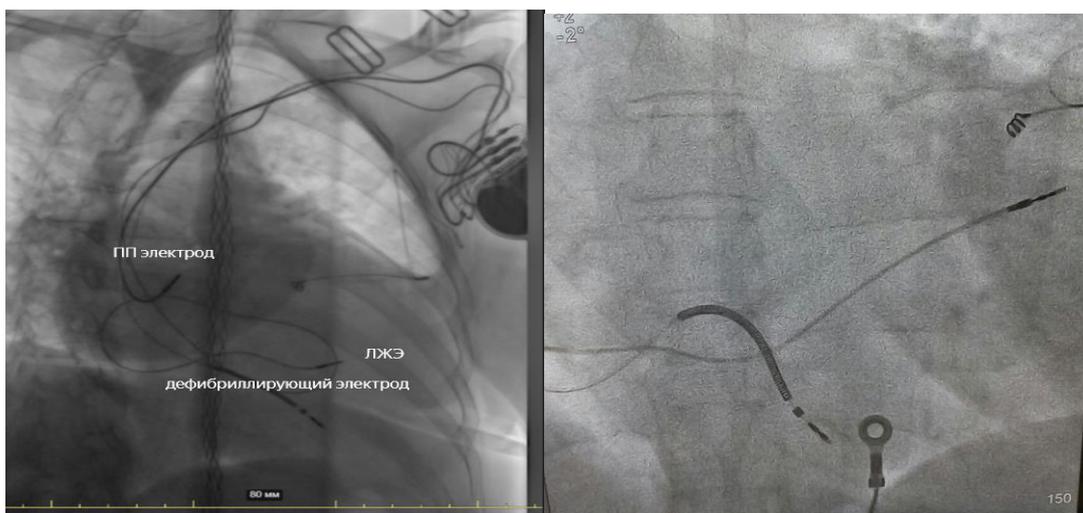


Рисунок 42 - Переднезадняя проекция. Имплантация левожелудочкового электрода активной фиксации в боковую стенку левого желудочка через межжелудочковую перегородку. Собственные данные

За время наблюдения ЭКГ: ритм ЭКС СРТ с частотой 60 в мин, р-управление, единичная и парная ЖЭ.

В таблице 6 представлена динамика Эхо-Кг параметров пациента при наблюдении в течение двух лет после имплантации устройства.

Таблица 6 - Динамика Эхо-Кг параметров

Эхо-Кг с тканевой доплерографией (ТДГ), «Vivid S6»	Эхо-Кг при поступлении	Через 3 месяца.	Через 6 месяцев.	Через 1 год.	Через 2 года.
ПЖ, мл-	28	30	29	28	29
Индекс ЛП, мл/м ²	58	62	49	46	53
КДД ЛЖ /КСД ЛЖ, мм	93/87	91/88	83/61	75/54	84/62
КДО ЛЖ/ КСО ЛЖ, мл	649/508	556/410	461/381	416/299	466/335
ФВ (Simpson), %	22	24	27	28	28
МН, ст	1	1	1	1	1-2
1) Оценка межжелудочковой диссинхронии (МЖД)					
QRS-Ао, мс	222	180	177	172	169
QRS-Pulm, мс	133	130	128	125	123
Механическая задержка (<40 мс)	89	50	49	47	46
2) Тканевая доплерография в режиме TDI – оценка внутрижелудочковой диссинхронии					
Длительность диастолы, мс и % от R-R (норма <45%)	384 мс при R-R 917 мс (41%)	429 мс при R-R 909 мс (47%)	430 мс при R-R 908 мс (47%)	424 мс при R-R 899 мс (47%)	451 мс при R-R 976 мс (46%)

Продолжение таблицы 6

ДД	По ригидному типу	По псевдонормальном у типу	По псевдонормально му типу	По псевдонормально му типу	По ригидному типу
Ts max- Ts min, мс (норма <105 мс)	110	70	70	69	50
SD 12, мс (норма <34,4)	40,3	23,6	22,9	22,4	24,6

Исходно: Выявлены значимая межжелудочковая и внутрижелудочковая диссинхрония миокарда, ВЖД выражена на нижней стенке. Дилатирован ЛЖ, диффузная гипокинезия его стенок с резким снижением сократительной способности, данные без значимой динамики, по сравнению с 2017г. В динамике отмечалось уменьшение выраженности МЖД, ВЖД и уменьшение объемов ЛЖ.

Таким образом, у повторных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией на фоне оптимальной медикаментозной терапии при повторных имплантациях систем ЭКС, метод эндокардиальной стимуляции позиционировался скорее, как метод «терапии отчаяния», но при этом можно было наблюдать некоторую положительную динамику: по критериям ЭКГ: сужение стимулированного бивентрикулярного QRS комплекса, данным Эхо-Кг, в том числе и в режиме тканевой доплерографии (ТДИ), с отчетливыми признаками уменьшения параметров МЖД и ВЖД, уменьшения объемов ЛЖ и улучшения ФВ на фоне бивентрикулярной стимуляции.

В послеоперационном периоде на фоне рекомендуемой медикаментозной терапии пациенты отмечали улучшение общего состояния, снижение одышки, утомляемости. Улучшились результаты ТШХ.

Безусловно такие пациенты вынуждены находиться на пожизненной антикоагулянтной терапии (АКТ), но факт наличия у них исходной ФВ ЛЖ менее 20% сам по себе является фактором риска тромбоэмболических осложнений и ОНМК. В результате проведенного же лечения улучшились показатели сократимости ЛЖ, кинетика ЛЖ и уменьшилась степень МД, что в свою очередь снижало риск образования внутрисердечных тромбов.

ГЛАВА 4.ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СРТ очень сложный динамический метод лечения, на эффективность которого влияет множество факторов. За практически тридцатилетний опыт использования, на различных этапах, акценты расставлялись на разные аспекты, влияющие на эффективность терапии. Это и правильный отбор пациентов, и различные варианты оптимизации устройства. В последние годы особый интерес представляет ЛЖ- стимуляция и возможность влияния на более гомогенный и физиологический вариант активации левого желудочка и его сокращения. В литературе представлены несколько основных направлений. Это и так называемая многополюсная и многоточечная стимуляция, и применения альтернативных методик позиционирования ЛЖ электрода, возможность «таргетной» стимуляции ЛЖ или селективной стимуляции ЛНПГ. По всем направлениям ведется активный научный поиск с учетом научно-технического прогресса и накопления опыта работы с СРТ-устройствами. Несмотря на большой интерес к тематике и значительное количество проведенных исследований, и огромную доказательную базу вопросов остается больше полученных ответов. Кроме того, особый интерес представляет стандартизация подходов в оценке механической диссинхронии при современных возможностях визуализационных методов. Интерес к изучению механической диссинхронии то стихает, то возобновляется с учетом эволюции методов визуализации. И если ранее она рассматривалась с позиций предсказания ответа на СРТ-процедуру, необходимую при отборе пациентов, то сегодня ключевым направлением является возможность сопоставления зон поздней активации с полюсом стимулирующего электрода или так называемая «таргетная» терапия.

В стимуляции ЛЖ также за последние 10 лет происходили значимые изменения. Основным аспектом этих изменений является стремление к достижению более физиологичной стимуляции, как за счет альтернативных вариантов позиционирования ЛЖ – электрода и безэлектродных систем, так и

за счет селективной стимуляции пучка Гиса. Несмотря на определенное воодушевление, связанное с применением стимуляции проводящей системы и ЛНПГ, в качестве альтернативы бивентрикулярной стимуляции, уже есть единичные публикации, демонстрирующие более низкую эффективность данного метода в сравнении с бивентрикулярной стимуляцией при «больших» сердцах и дистальных типах блокады ЛНПГ. И если стимуляция проводящей системы оптимальна в случае проксимальных блокад ЛНПГ, то эндокардиальная ЛЖ-стимуляция дает определенную маневренность в выборе точки стимуляции при дистальных блокадах за счет возможности ее сопоставления с зонами поздней активации миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Использование трехмерной эхокардиографии в режиме реального времени позволяет более точно и воспроизводимо оценить глобальную и сегментарную сократимость левого желудочка и рассчитать индекс внутрижелудочковой механической диссинхронии и визуализировать зоны поздней активации.

2. Используемая методика сравнения эндо- и эпикардиальной стимуляции на базе трехмерной модели левого желудочка, с расчетом параметров глобальной и сегментарной сократимости, позволяет эффективно проводить оценку механической диссинхронии и определять зону поздней активации в качестве целевой, для оптимизации позиции левожелудочкового электрода.

3. Полученные полуколичественные трехмерные индексы сегментарной сократимости миокарда, такие как $E_{x}Avg$, $E_{x}max$, $E_{x}min$ ($p < 0,001$), и глобальной сократимости, такие как фракция выброса ($p = 0,003$), индекс глобальной продольной деформации (ГД или GLS) ($p < 0,001$), значимо различались в зависимости от точки и метода стимуляции.

4. Эндокардиальная стимуляция имеет преимущества с точки зрения улучшения сократительной способности миокарда, уменьшения степени механической диссинхронии сразу, при начале проведения стимуляции.

5. Индекс диссинхронии SDI-16 ($r = 0.42$, $p = 0,001$) является надежным воспроизводимым параметром механической диссинхронии, коррелирующим с длительностью комплекса QRS, параметрами глобальной и сегментарной сократимости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При технической невозможности канюляции коронарного синуса, а также в группе нереспондеров на предыдущую сердечную ресинхронизирующую терапию, в связи с невозможностью достижения целевых позиций полюса левожелудочкового электрода или высоким риском стимуляции диафрагмального нерва, возможно рассматривать вариант альтернативной доставки левожелудочкового электрода эндокардиальным способом.

2. Для достоверного измерения степени механической диссинхронии, основанного на уголнезависимой трехмерной методике определения времени достижения минимального объема 16-ти сегментов 16-сегментной модели левого желудочка, целесообразно применять критерий диссинхронии SDI-16.

3. Целесообразно выполнять трехмерное эхокардиографическое исследование в режиме реального времени с целью определения зон поздней активации для определения целевых позиций точки левожелудочковой стимуляции с целью гомогенизации левожелудочкового сокращения и улучшения левожелудочкового ответа.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшая модификация методики эндокардиальной стимуляции позволит имплантировать устройство сердечной ресинхронизирующей терапии пациентам с анатомическими особенностями ветвей коронарного синуса или потенциальным «неответчиком» на терапию. Кроме того, возможность маневрирования полюсом эндокардиального левожелудочкового электрода для сопоставления с зонами поздней активации, в качестве интраоперационной неинвазивной визуализации, позволит оптимизировать левожелудочковый ответ в рамках ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

RT3D ЧП-Эхо-Кг ЭКГ-синхронизированная трехмерная чреспищеводная Эхо-кг в режиме реального времени

STE – Speckle Tracking Echocardiography

ВЖД внутрижелудочковая диссинхрония

АоК аортальный клапан

АоН аортальная недостаточность

АоС аортальный стеноз

ИБС ишемическая болезнь сердца

КДО конечно-диастолический объем

КДР конечно-диастолический размер

КСО конечно-систолический объем ЛЖ левый желудочек

КСР конечно-систолический размер

ЛГ легочная гипертензия

ЛЖ левый желудочек

ЛЖЭ левожелудочковый электрод

МД механическая диссинхрония

МЖД межжелудочковая диссинхрония

МЖЗ межжелудочковая задержка

МЖП межжелудочковая перегородка

МК митральный клапан

МН митральная недостаточность

МРТ магнитно-резонансная томография

МС митральный стеноз

НЭФК неинвазивное электрофизиологическое исследование

ОМТ оптимальная медикаментозная терапия

ОФЭКТ однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПБЛНПГ полная блокада левой ножки пучка Гиса

ПБПНПГ полная блокада правой ножки пучка Гиса

ПГ пучок Гиса

ПД потенциал действия

ПЖ правый желудочек

ПЖЭ правожелудочковый электрод

СДЛА систолическое давление в легочной артерии

СРТ сердечная ресинхронизирующая терапия

СТЭ двухмерная спекл-трекинг эхокардиография

ТК трикуспидальный клапан

ТШХ тест с шестиминутной ходьбой

ФВ фракция выброса

ФК функциональный класс

ХСН хроническая сердечная недостаточность

ЧП-Эхо-Кг чреспищеводная эхокардиография

ЭКГ электрокардиография

Эхо-Кг эхокардиография

2Д двухмерный

3Д трехмерный

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии/ Российский кардиологический журнал. - 2022. - № 27(7) - С. 51-59.

2.Альтернативные подходы при имплантации левожелудочковых электродов для ресинхронизирующей терапии/ А. Вахрушев, Д. Лебедев, Е. Михайлов, [и др.]// Вестник аритмологии. – 2019. - №26(3) - С. 57-64.

3.Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике/ Н. Виноградова, Д. Поляков, И. Фомин, [и др.]// Кардиология. - 2020. - № 60(4) - С. 91-100.

4.Анатомо-функциональные связи состояний желудочков сердца при идиопатических блокадах ножек пучка Гиса/В. Лыткина, Д. Кужель, Г. Матюшин, [и др.]// Сибирское медицинское обозрение. 2018. - № (5) - С. 25-30.

5.Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет - С.распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ/ С. Бойцов, Ю. Баланова, С. Шальнова, [и др.]// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - № 13(4) - С. 4-14.

6.Барт, Б. Я. Блокада левой ножки пучка Гиса при хронической сердечной недостаточности: клинико-прогностическая значимость/ Б. Барт, В. Ларина, [и др.]//Российский кардиологический журнал. – 2009. - № 6 (80). - Р. 56-61.

7.Дземешкевич, С. Л. Дисфункции миокарда и сердечная хирургия: классификация, диагностика, хирургическое лечение / С. Дземешкевич, Л. Стивенсон, [и др.]// М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009 – 320с.: ил. – (Серия «Высокие технологии в медицине»).

8. Диссинхронии до и после имплантации устройств ресинхронизации сердца/ Л. Бокерия, О. Бокерия, О. Кислицина, [и др.]// *Анналы аритмологии*. 2010. - № 3 - С. 31-42.

9. Диссинхрония миокарда и ответ на сердечную ресинхронизирующую терапию/ В. Лебедева, Т. Любимцева, Д. Лебедев, [и др.]// *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2015. - № 30(1) - С. 85-91.

10. Дубровин, О.Л. Анатомические особенности венозной системы сердца, значимые при имплантации левожелудочкового электрода: литературный обзор и собственный опыт/ О. Дубровин, С. Мамчур, П. Шугаев// *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2023. – №12(2). – С. 96-106.

11. Зубарев, С.В. Неинвазивное электрофизиологическое картирование при полной блокаде левой ножки пучка Гиса и различных режимах электрокардиостимуляции: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.05 / Зубарев Степан Владимирович. – СПб, 2018. - 130 с.

12. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (ЭПОХА, госпитальный этап)/ Ю. Беленков// *Журнал Сердечная Недостаточность*. - 2011. - № 12(2). - С. 63-68.

13. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года/ В. Ларина// *Российский кардиологический журнал*. – 2022. - № 27(2) – С. 4820.

14. Лебедева, В.К. Совершенствование методов электротерапии хронической сердечной недостаточности: дис. ...д-ра. мед. наук: 14.01.05 / Лебедева Виктория Кимовна. – СПб, 2017. - 299 с.

15. Любимцева, Т.А. Оценка динамики ремоделирования миокарда и функционального статуса пациентов при сердечной ресинхронизирующей терапии: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.05 / Любимцева Тамара Алексеевна. – СПб, 2016. - 113 с.

16.Мамедова, А.И. Трехмерная эхокардиография в режиме реального времени в оценке левожелудочковой диссинхронии/ А. Мамедова, Н. Приходько, Т. Любимцева, А. Козленок, Д. Лебедев, [и др.]// Трансляционная медицина. 2023. - № 10(1) - С. 14-24.

17.Метаанализ современных клинических исследований и отдаленные результаты применения хронической ресинхронизирующей терапии/ Л. Бокерия//Анналы аритмологии. 2012. - № 1 - С. 44-55.

18.Методика применения и оценка эффективности использования эхокардиографии в диагностике диссинхронии до и после имплантации устройств ресинхронизации сердца/ Л. Бокерия, О. Кислицина, Л. Киртбая, [и др.] // Анн. аритм., 2010. № 3, С. 31-42

19.Основные патогенетические аспекты и клиническое значение механической диссинхронии/ Ю. Ставцева, С. Виллевалде, А. Свешников, [и др.]// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014. - № 10(2) - С. 220-230.

20.Поляков, Д.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН/ Д. Поляков// Кардиология. - 2021. - № 61(4). -С. 4–14.

21.Применение новых эхокардиографических технологий недоплеровского изображения миокарда в двухмерном и трехмерном режимах у больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка/В. Сохибназарова, М. Саидова, С. Терещенко, [и др.]// Евразийский кардиологический журнал 2017. - № 25 (2) - С. 42-47.

22.Ретроспективный анализ результатов применения хронической ресинхронизирующей терапии у пациентов с сердечной недостаточностью / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Т.С. Базарсадаева, [и др.]// Анналы аритмологии. – 2012. – № 1. – С. 32-36.

23.Сердечная ресинхронизирующая терапия: некоторые аспекты патофизиологии диссинхронии и изменений гемодинамики/ М. Киятина, И.

Гордеев, И. Самойленко, [и др.]// Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94) - С. 79–84.

24.Сердечная ресинхронизирующая терапия: эволюция показаний и современная концепция клинического применения/ А. Ревитшвили, С. Ступаков, [и др.]//Ж. Лечебное дело. Новости Кардиологии. - 2014, 1 - С. 37-47.

25.Ткаченко, С.Б. Тканевое доплеровское исследование миокарда/ С. Ткаченко, Н. Берестень. - Москва: Реальное время. 2006. – С. 60.

26.Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020/Ф. Арутюнов, С. Бойцов, А. Недошивин//Российский кардиологический журнал. – 2020. - №25(11). – С.311-374.

27.«Dialing-in» cardiac resynchronization therapy: overcoming constraints of the coronary venous anatomy/ J. Singh, E. Heist, J. Ruskin, [et al]// J. Interv. Card. Electrophysiol. 2006. - № 17 (1) - P. 51–58.

28.2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/ AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America/ C. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, [et al.]// Circulation. 2017.

29.2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC/ T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, [et al.]// Eur J Heart Fail. - 2022. - №24(1). – P. 4-131. doi: 10.1002/ejhf.2333. PMID: 35083827.

30.2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure/ T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo, [et al.]// Eur Heart J. – 2023. – №44(37). P.3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.

31.2023 HRS/APHRS/LAHR guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure/ M. Chung, K. Patton, A. Dal Forno, [et al.]//Heart Rhythm. – 2023. - №20(9). - P.e19-e91

32.A comparison of left ventricular endocardial with multisite and multipolar epicardial pacing to achieve cardiac resynchronization: an acute hemodynamic and electro anatomical study in patients with chronic heart failure/ A. Shetty, M. Sohal, Z. Chen, [et al.]// Europace. - 2014. - № 16 - P. 873–879.

33.A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging/ C. Yu, J. Fung, Q. Zhang, [et al.]// J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45, № 5. – P. 677–684.

34.A simultaneous X-Ray/MRI and noncontact mapping study of the acute hemodynamic effect of left ventricular endocardial and epicardial cardiac resynchronization therapy in humans/ M. R. Ginks, P. D. Lambiase, S. G. Duckett, [et al.]// Circulation - C.Heart Failure. - 2011. - № 4 - P. 170–179.

35.Abnormal conduction and repolarization in late-activated myocardium of dyssynchronously contracting hearts/D. Spragg, F. Akar, R. Helm, [et al.]// Cardiovasc. Res 2005. - № 67 - P. 77–86.

36.Accuracy and reproducibility of quantitation of left ventricular function by real-time three-dimensional echocardiography versus cardiac magnetic resonance/O. Soliman, S. W. Kirschbaum, B. M. van Dalen, [et al.]// Am. J. Cardiol. - 2008. - № 102 - P.778–783.

37.Acute and mid-term outcomes of transvenous implant of a new left ventricular quadripolar lead versus bipolar leads for cardiac resynchronization therapy: results from a single center prospective database/ M. Arias, M. Pachon, A. Puchol, [et al.]// Cardiol J. - 2012. - № 19. - P. 470–478.

38.Acute effects of multisite left ventricular pacing on mechanical dyssynchrony in patients receiving cardiac resynchronization therapy/ C. Rinaldi, W. Kranig, C. Leclercq, [et al.]// J Card Fail. 2013. - № 19 - P. 731–738.

39. Acute electrical and hemodynamic effects of multi-left ventricular pacing for cardiac resynchronization therapy in the dyssynchronous canine heart/ S. Ploux, M. Strik, A. van Hunnik, [et al.]// Heart Rhythm. - 2014. - № 11 - P. 119–125.

40. Acute haemodynamic comparison of multisite and biventricular pacing with a quadripolar left ventricular lead/ B. Thibault, M. Dubuc, P. Khairy, [et al.]// Europace. - 2013. - № 15. - P. 984–991.

41. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Advanced heart failure: HFA position statement/ M. Crespo-Leiro, M. Metra, L. Lund, [et al.]// European Journal of Heart Failure. 2018. - № 20(11) - P. 1505–35. DOI - C.10.1002/ejhf.1236.

42. ALternate Site Cardiac ResYNChronization (ALSYNCR): a prospective and multicentre study of left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy/ J. Morgan, M. Biffi, L. Gellér, et al// Eur Heart J. - 2016. - № 14. - № 37(27) - P. 2118-27.

43. An Even More Physiological Pacing: changing the Sequence of Ventricular Activation/ E. De Teresa, J. L. Chamoro, A. Pupon, [et al.]// Proceedings of the VIIth World Congress on Cardiac Pacing, Ed. by Steinbach. Vienna. - 1983 - P. 95-100

44. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure/ J. Cleland// Eur Heart J 2013. - № 34 - P. 473-556

45. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure/ J. Cleland, W. Abraham, C. Linde, [et al.]// Eur Heart J. – 2013. - №34.- P. 3547–3556.

46. Anversa, P. Ischemic cardiomyopathy: Pathophysiologic mechanisms. Progress in Cardiovascular Diseases/ P. Anversa, E. Sonnenblick// Progress in cardiovascular diseases. -. 1990. № 33(1). – P. 49–70.

47. Apical rocking is predictive of response to cardiac resynchronization therapy/ J. Ottervanger, A. Ghani, P. Delnoy, [et al.]// *Int J Cardiovasc Imaging*. - 2015. - № 31(4) - P. 717-725.

48. Assessment of left ventricular dyssynchrony by real-time three-dimensional echocardiography/ V. Delgado, M. Sitges, B. Vidal, [et al.]// *Rev Esp Cardiol*. - 2008. - № 61(8) - P. 825–834.

49. Assessment of the CHADS-VASC score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation/ D. Lane, L. Melgaard, A. Gorst-Rasmussen, [et al.]// *JAMA*. - 2015. - № 314 - P. 1030–1038.

50. Asynchronous electrical activation induces inhomogeneous hypertrophy of the left ventricular wall/ M. Van Oosterhout, F. Prinzen, T. Arts, [et al.]// *Circulation* 1998. - № 98 - P. 588–595.

51. Broenewegen, A. Epidemiology of heart failure/ A. Broenewegen, F. H. Rutten, A. Mosterd, [et al.]// *European Journal of Heart Failure*. 2020. - № 22(8) - P. 1342– 1356.

52. Buck, T. Three-dimensional Echocardiography/ T. Buck, [et al.]// *Second Edition, Springer*. - 2015 Ch.4-5. P. 79-105.

53. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in medicare patients/ K. Bilchick, S. Kamath, J. Di Marco, [et al.]// *Circulation*. - 2010. - № 122 - P. 2022–2230.

54. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017/ N. Bragazzi// *Eur J Prev Cardiol*. – 2021. - № 28. – P.1682–1690.

55. Cabrera, J. A. Tracking Down the Anatomy of the Left Bundle Branch to Optimize Left Bundle Branch Pacing/ J. Cabrera, A. Porta-Sánchez, R. Tung, [et al.]// *JACC Case rep*. – 2020. - №27; 2(5). – P. 750-755.

56. Capture threshold of bipolar and unipolar pacing of left ventricle via coronary sinus branch: longitudinal study// J. Stritecky, J. Kremlacek, J. Hanus [et al.]// *Front.in Cardiovasc.Med*. - 2023. - №10. – P. 01-08.

57. Cardiac Mechanics Evaluated by Speckle Tracking Echocardiography/M. Abduch, A. Alencar, W. Mathias, [et al.]// *Arq Bras Cardiol.* - 2014. - № 102(4) - P. 403-412.

58. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials/C. Cunnington, C. Kwok, D. Satchithananda, [et al.]// *Heart.* - 2015. - №101. – P. 1456–1462.

59. Cardiac resynchronization therapy nonresponder to responder conversion rate in the more response to cardiac resynchronization therapy with MultiPoint Pacing (MORE-CRT MPP) study/C. Leclercq, A. Curnis, P.P. Delnoy, [et al.]// *C.results from Phase I. Eur Heart J.* - 2019. - № 40 - P. 2979–2987.

60. Cardiac resynchronization therapy restores dyssynchronopathy in canine LBBB hearts/K. Vernooy, R. Cornelussen, X. Verbeek, [et al.]// *Eur. Heart J* 2007. - № 28 - P. 2148–2155.

61. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony/ M. Pitzalis, M. Iacoviello, R. Romito, [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 40, N 9. – P. 1615–1622.

62. Cardiac Resynchronization Therapy/ C. Yu, L. David, H. Auricchio, [et al.]// 2nd ed. - Wiley-Blackwell, 2008. – P. 122.

63. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events/ A. Moss// *N Engl J Med.* - 2009. - № 361. - P. 1329-1338.

64. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex/ J. Singh, W. Abraham, F. Ruschitzka// *N Engl J Med.* - 2013. – Vol. 369. - № 19 - P. 1395–1405

65. Cerqueira, M. D. 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/ M. Cerqueira, N. Weissman, V. Dilsizian// *Circulation*. - №105(4). – P. 539-542.

66. Change the management of patients with heart failure - C. Rationale and design of the CHAMP-HF registry/ A. DeVore, L. Thomas, N. Albert, [et al.]// *American Heart Journal*. 2017. - № 189 - P. 177–183.

67.Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace)/ R. C. Funck, H. H. Mueller, M. Lunati, [et al.]// *Europace*. - 2014. - № 16 - P. 354-362

68.Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle branch block / A. Auricchio, C. Fantoni, F. Regoli, [et al.]// *Circulation*. - 2004. - № 109. - P. 1133-1139.

69.Cheng, A. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony/A. Cheng, R. Helm, T. Abraham, [et al.]// *Europace*. – 2009. - 11 (suppl 5) – P. 10–14.

70.Clinical utility of speckle-tracking echocardiography in cardiac resynchronisation therapy/S. Khan, D. Klettas, S. Kapetanakis, M. Monaghan// *Echo Res Pract*. - 2016. - № 3(1) - P. R1-R11.

71.Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure - C. a systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of transitional care services in patients hospitalized with heart failure/ H. Van Spall, T. Rahman, O. Mytton, [et al.]// *European Journal of Heart Failure*. 2017. - № 19(11) - P. 1427–1443.

72.Comparison of chronic biventricular pacing between epicardial and endocardial left ventricular stimulation using Doppler tissue imaging in patients with heart failure/ S. Garrigue, P. Jais, G. Espil, [et al.]// *Journal of American College Cardiology*. - 2001. - № 88 - P. 858–862

73.Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity- based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging/ G. Cho, J. Chan, R. Leano, [et al.]// *Am J Cardiol*. – 2006. – Vol. 97. – P. 1661–1666.

74. Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy /A. H. Jansen, F. A. Brake, J. M. van Dantzig, [et al.] // Am J Cardiol. - 2006. - № 97 (4) - C.552-557.

75. CRT-D effectiveness by QRS duration and morphology in the MADIT-CRT patients. / W. Zareba, H. Klein, I. Cygankiewicz, [et al.]//Heart Rhythm. - 2010. - № 7. - P. 24-25.

76. Demoulin J.C. Histopathological examination of concept of left hemiblock// J. Demoulin, H. Kulbertus/Br Heart J. – 1972. - №34(8) – P. 807-814.

77. Determinants of QRS prolongation in a generalized heart failure population/ J. E. Shenkman, McKinnon, A.K. Khandelwal [et al.]// C.findings from the Conquest Study Circulation. – 2000. – Vol. 102, N 18, Suppl. 2. – Abst. 2993.

78. Development of a technique for left endocardial pacing via puncture of the interventricular septum/ T. Betts, J. Gamble, R. Khiani, [et al.]// Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2017. - №7. – P. 17-22.

79. Developments in Cardiac Resynchronisation Therapy/G. F. Lewi, M. Golds, [et al.]//Arrhythmia & Electrophysiology Review. – 2015. - №4(2) - P. 122-128.

80. Durrer D. Total excitation of the isolated human heart//D. Durrer, R. van Dam, G. Freud, [et al.]//Circulation. – 1970. - №41(6) – P. 899-912.

81. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy/ O. Breithardt, C. Stellbrink, A. Kramer, [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2002. - № 40 - P. 536-545.

82. Echocardiographic techniques for the evaluation of left ventricular dyssynchrony/ H. Nesser, S. Winter, R. Lang, [et al.]// Curr cardiovasc imaging. - № 2009. - № rep 2. - P. 343-349.

83. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted

Resynchronization Therapy for Electrode Region trial/ S. Saba, S. Jain, E. Adelstein, [et al.]// *Circ Heart Fail.* - 2013 May. - № 6 (3) - P. 427–434.

84.Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials/ I. Sipahi, J. Chou, M. Hyden, [et al.] // *Am Heart J.* - 2012. - № 163. - P. 260-267

85.Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation/ W. Zareba, H. Klein, I. Cygankiewicz, [et al.]// *Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Circulation.* - 2011. - № 123(10). – P. 1061-1072.

86.Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure/ W. Abraham, J. Young, A. Leon, [et al.] // *Circulation.* - 2004. - № 110. - P. 2864-2868.

87.Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay/ S. Cazeau, C. Leclercq, T. Lavergne, [et al.]// *N Engl J Med.* - 2001. - № 344. - P.873–880.

88. Elimination of phrenic nerve stimulation occurring during CRT: follow-up in patients implanted with a novel quadripolar pacing lead/ P. Mehta, A. Shetty, M. Squirrel M, [et al.]// *J Interv Card Electrophysiol.* - 2012. - № 33 - P. 43–49.

89.Elliott, M. K. Endocardial left ventricular pacing/ M. Elliott, V. Mehta, B. Sidhu// *Herz.* - 2021. - № 46(6) - P. 526-532.

90.Endocardial left ventricular pacing for cardiac resynchronization: systematic review and meta-analysis/ J. Gamble, N. Herring, M. Ginks, [et al.]// *Europace.* 2018. - №20 - P. 73–81.

91.Epicardial Activation of Left Ventricular Wall Prolongs QT Interval and Transmural Dispersion of Polarization - C.Implication for Biventricular Pacing/ J. M. Fish, J. M. Di Diego, V. Nesterenko, [et al.]// *Circulation.* - 2004. - № 109(17), 2136-42.

92.Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: optimal pace site selection with pressure-volume loops/A. Dekker, B.

Phelps, B. Dijkman, [et al.]//J Thorac Cardiovasc Surg. – 2004. - №127 - P.1641–1647.

93.ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy/ M. Glikson, J.C. Nielsen, M. B. Kronborg, [et al.]// Eur Heart J. 2021. - № 42(35) - P. 3427-3520.

94.Exner, D. V. Contemporary and future trends in cardiac resynchronization therapy to enhance response/ D. Exner//Heart Rhythm. - 2012. - № 9 (8 Suppl.) - P. S27-S35.

95.Fudim, M. Mechanical dyssynchrony - C. How do we measure it, what it means, and what we can do about it/M. Fudim, F. Dalgaard, A. Iskandrian// J Nucl Cardiol. – 2021. - № 28(5). - P. 2174-2184.

96.Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony/ C. Grines, T. Bashore, H. Boudoulas, [et al.]// Circulation/ - 1989. - № 79. – P. 845-853.

97.Haemodynamic evaluation of alternative left ventricular endocardial pacing sites in clinical non-responders to cardiac resynchronisation therapy/ B. van Gelder, R.Nathoe, F. Bracke// Neth Heart J. – 2016. - №24. – P. 85-92.

98. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update - C.A Report from the American Heart Association/ E. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso, [et al.]// Circulation. 2019. - № 139(10) - P. e56–528

99.Heart Failure Societies of the ESC member countries. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019/P. Seferovic// Eur J Heart Fail. – 2021 - № 23. - P. 906–914.

100. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction/ K. Shah, H. Xu, R. Matsouaka, [et al.]// Journal of the American College of Cardiology. 2017. - № 70(20) - P. 2476–2486.

101.Heist, E. K. Left Ventricular Endocardial Cardiac Resynchronization Therapy Is Here, But Where Should We Place the Lead? / E. Heist// JACC: Clinical Electrophysiology. 2018. - № 4(7) - P. 869–871.

102. Hemiblocks revisited/ M. Elizari, R. Acunzo, M. Ferreiro, [et al.]// *Circulation*. - 2007. - № 115. – P. 1154-1163.

103. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: metaanalysis of randomized controlled trials/ I. Sipahi, T. Carrigan, D. Rowland, [et al.]// *Arch Intern Med*. - 2011. - № 171. - P. 1454-1462.

104. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes/ F. Merchant, E. Heist, D. McCarty, [et al.]// *Heart Rhythm*. - 2010. - № 7(5) - P. 639–44.

105. Importance of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy/ G. B. Bleeker, M. J. Schalij, J. J. Bax, [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2007. – Vol. 28, N 10. – P. 1182–1183.

106. Improvement in acute contractility and hemodynamics with multi-point pacing via a left ventricular quadripolar pacing lead/ C. Rinaldi, C. Leclercq, W. Kranig, et al.// *J Interv Card Electrophysiol*. - 2014. - № 40 - P. 75–80.

107. In Heart Failure Patients with Left Bundle Branch Block Single Lead MultiSpot Left Ventricular Pacing Does Not Improve Acute Hemodynamic Response to Conventional Biventricular Pacing. A Multicenter Prospective, Interventional, Non-Randomized Study/ M. Sterliński, A. Sokal, R. Lenarczyk, [et al.]// *PloS ONE*. 11(4) - P. 1-16.

108. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration/ S. Ghio, C. Constantin, C. Klersy, [et al.]// *Eur Heart J*. - 2004. - № 25 – P. 571-578.

109. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database)/ S. Baldasseroni, A. Gentile, M. Gorini, [et al.]// *Ital. Heart J*. – 2003. – Vol. 4, N 9. – P. 607–613.

110. Intra-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block/ X. Verbeek, K. Vernooy, M. Peschar, [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* - 2003. - № 42 - P. 558–567.

111. Is a dual-sensor pacemaker appropriate in patients with sino-atrial disease? Results from the DUSISLOG study/ L. Padeletti, P. Pieragnoli, S. Barold, [et al.]// *Pacing Clin Electrophysiol.* - 2006. - № 29. - P. 3440.

112. Leadless left ventricular endocardial pacing for cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis/ B. S. Sidhu, M. K. Elliott, N. Wijesuriya, [et al.]// *Heart Rhythm.* - 2022. - № 19 (7) - P.1176-1183

113. Left bundle branch block induces ventricular remodeling and functional septal hypoperfusion/ K. Vernooy, X. Verbeek, M. Peschar, [et al.]// *Eur. Heart J* 2005. - № 26 - P. 91–98.

114. Left Bundle Branch Block. Characterization, definitions, and recent insights into conduction system physiology. M. Pujol-López , J. Tolosana, G. Upadhyay, [et al.]// *Cardiac Electrophysiology Clinics.* – 2021. - №13(4) – P. 671-684

115. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy/ J. Bax, G. Bleeker, T. Marwick, [et al.]// *J Am Coll Cardiol.* - 2004. - № 44(9) - P. 1834–1840.

116. Left ventricular endocardial or triventricular pacing to optimize cardiac resynchronization therapy in a chronic canine model of ischemic heart failure/ P. Bordachar, P. Jais, P. Ritter, [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2012. - № 303 - P. 207–215.

117. Left ventricular endocardial pacing in cardiac resynchronisation therapy - C. Moving from bench to bedside/ F. Bracke, B. van Gelder, L. Dekker, [et al.]// *Neth Heart J.* - 2012 - P. 118-124.

118. Left ventricular endocardial pacing is less arrhythmogenic than conventional epicardial pacing when pacing in proximity to scar/ C. Mendonca, A. Neic, K. Gillette, [et al.]// *Heart Rhythm.* - 2020. - № 17(8) - P. 1262-1270

119. Left ventricular pacing with a new quadripolar transvenous lead for CRT: early results of a prospective comparison with conventional implant outcomes/ A. Molfetta, L. Santini, F. Romeo// *Heart Rhythm*. - 2011. - № 8 - P. 31–37.

120. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony to improve cardiac resynchronization therapy response in heart failure patients with dilated cardiomyopathy/ C. Wang, J. Shi, J. Ge, [et al]// *J. Nucl Cardiol*. - 2021 Jun. - № 28(3)

121. León, A. R. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure: combined results of over 2,000 patients from a multicenter study program/ A. León, W. Abraham, A. Curtis// *J Am Coll Cardiol*. - 2005. - № 46 - P. 2348–2356.

122. Localization of pacing and defibrillator leads using standard x-ray views is frequently inaccurate and is not reproducible/ L. Jackson, J. Piccini, J. Daubert, [et al.] // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. - 2015. - № 43(1) - P. 5–12.

123. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial/ J. Cleland// *Eur J Heart Fail*. - 2012. - № 14 - P. 628-634.

124. Long-term reverse remodeling by cardiac resynchronization therapy with multipoint pacing: a feasibility study of noninvasive hemodynamics–guided device programming/ P. Lercher, R. Rordorf, M. Landolina, [et al.]// *Heart Rhythm*. - 2018. - № 15 - P. 1766–1774.

125. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging/ F. Prinzen, W. Hunter, B. Wyman, [et al.]// *J. Am. Coll. Cardiol* 1999. - № 33 - P. 1735–1742.

126. Mechanistic insights into the benefits of multisite pacing in cardiac resynchronization therapy the importance of electrical substrate and rate of left ventricular activation/ M. Sohal, A. Shetty, S. Niederer, [et al.]// *Heart Rhythm*. - 2015. - № 12 - P. 2449–2457.

127. Mechanoelectrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling/ D. Jeyaraj, L. Wilson, J. Zhong, [et al.]// *Circulation* 2007. - № 115 - P. 3145–3155.

128. Mortality Associated with Heart Failure After Myocardial Infarction /Y. Gerber, S. Weston, M. Enriquez-Sarano, [et al.]// *A Contemporary Community Perspective. Circulation: Heart Failure.* - 2016. - № 9(1)

129. Multipoint left ventricular pacing as an addition to cardiac resynchronization therapy: a bridge to a holy grail?/ C. Antoniou, P. Xydis, N. Magkas, [et al.]// *Am J Cardiovasc Dis.* – 2021. - № 11 (4) - P. 429-440.

130. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients/ C. Pappone, Z. Calovic, G. Vicedomini, [et al.]// *Heart Rhythm.* 2014. - № 11 - P. 394–401.

131. Multipoint pacing by a left ventricular quadripolar lead improves the acute hemodynamic response to CRT compared with conventional biventricular pacing at any site/ F. Zanon, E. Baracca, G. Pastore, [et al.]// *Heart Rhythm.* - 2015. - № 12 - P. 975–981.

132. Noninvasive Imaging in Cardiac Resynchronization Therapy-Part 2: Follow-up and Optimization of Settings/ C. Ypenburg, N. Van De Veire, J. Westenberg, [et al.]// *Pacing and Clinical Electrophysiology.* - 2008. - № 31(12) - P. 1628–39.

133. Novel dyssynchrony evaluation by M-mode imaging in left bundle branch block and the application to predict responses for cardiac resynchronization therapy/ F. Sakamaki, Y. Seo, A. Atsumi, [et al.]// *Journal of Cardiology.* - 2014. – №64 (3). – P. 199-206.

134. Novel indices for left-ventricular dyssynchrony characterization based on highly automated segmentation from real-time 3-d echocardiography/ H. Zhang, A. K. Abiose, D. Gupta, [et al.]// *Ultrasound in medicine and biology.* - 2013. - № 39(1). - № 72-88

135. Optimal left ventricular endocardial pacing sites for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy/ D. Spragg, J. Dong, B. Fetters, [et al.]// Journal of American College Cardiology. - 2010. - № 56 (10) - P. 774–781.

136. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites/ N. Derval, P. Steendijk, L. J. Gula, [et al.]// Journal of American College Cardiology. 2010. - № 55 (6) - P. 566–575.

137. Pacing electrode selection in a quadripolar left heart lead determines presence or absence of phrenic nerve stimulation/ B. Thibault, E. Karst, K. Ryu, [et al.]// Europace .2010. - № 12. - P. 751-753.

138. Pacing interventions in non-responders to cardiac resynchronization therapy/N. Wijesuriya, M. Elliott, V. Mehta, [et al.] – Текст : электронный//Front. Physiol. – 2023. - doi: 10.3389/fphys.2023.1054095

139. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins/ J. Daubert, P. Ritter, H. Le Breton, [et al.]// Pacing Clin Electrophysiol. - 1998. - № 21. - P. 239–45.

140. Physiology and practicality of left ventricular septal pacing. / L. Heckman, J. Luermans, F. Salden, [et al.] //Arrhythm Electrophysiol Rev. – 2021. - №10. – P.165–171.

141. Predictor and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial/ M. Richardson, N. Freemantle, M. Calvert, [et al.]// Eur Heart J. - 2007. - № 28 - P. 1827-1834.

142. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy/ C. Yu, W. Fung, H. Lin, [et al.]// J Am Coll Cardiol. – 2003. – 91, № 6. – P. 684–688.

143.Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community/ V. Xanthakis, D. Enserro, M. Larson, [et al.]// JACC - C. Heart Failure. - 2016. - № 4(10) - P. 808–815.

144.Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial:a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay program./ K. A. Ellenbogen, M. R. Gold, T. E. Meyer, [et al.]//

145.Prinzen, F. W. Update on the pathophysiological basics of cardiac resynchronization therapy/F. Prinzen, A. Auricchio// Europace. - 2008. - № 10(7) - P. 797– 800.

146.Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction/ A. Moss, W. Zareba, W. Hall, [et al]. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators// N Engl J Med. – 2002. - № 346. - P. 877–883

147.Quantification of left ventricular systolic dyssynchrony by real-time three-dimensional echocardiography/ O. Soliman, B. van Dalen, A. Nemes, [et al.]// J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – №22 - P. 232–239.

148.Quantitative assessment of left ventricular function by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. /C. Ma, J. Chen, J. Yang, [et al.]// J Ultrasound Med. - 2014, - № 33 (2). - P. 287-295.

149.Real-time three-dimensional echocardiography as a novel approach to quantify left ventricular dyssynchrony: a comparison study with phase analysis of gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography/N. Marsan, M. Henneman, J. Chen, [et al.]// J Am Soc Echocardiogr. - 2008. - № 21 - P. 801–807.

150.Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony/ S. Kapetanakis, M. Kearney, A. Siva, [et al.]// Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 992–1000.

151. Real-world experience of leadless left ventricular endocardial cardiac resynchronization therapy: A multicenter international registry of the WiSE-CRT pacing system/ B. J. Sieniewicz, [et al.]// *Heart Rhythm*. - 2020. - № 17 (8) - P.1291-1297.

152. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals/ F. Prinzen, M. Peschar, [et al.]// *PACE* 2002. - № 25 - P. 484–498.

153. Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: the MADIT-CRT trial/ A. Pouleur, D. Knappe, A. Shah, [et al.]// *Eur Heart J*. - 2011. - № 32 - P. 1720-1729.

154. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial/ E. Chung, A. Leon, L. Tavazzi, [et al.]// *Circulation*. – 2008. - № 117. - P. 2608–2616.

155. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure/ A. Tang, G. Wells, M. Talajic, [et al.]// *N Engl J Med*. - 2010. - № 363 - P. 2385-2395.

156. REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms/ C. Linde, W. Abraham, M. Gold, [et al.]// *J Am Coll Cardiol* - 2008. - № 52. - P. 1834-1843.

157. Reynolds, M. R. MADIT II (second Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial) debate: risk stratification, costs, and public policy/ M. Reynolds, M. Josephson// *Circulation*. – 2003. - №108. - P. 1779–1783.

158. Rothberger, C. J. Zur Analyse des Elektrokardiogramms/ C. Rothberger, H. Eppinger// *Wien Klin Wochenschr*. – 1909. - №22. – P. 1091-1098.

159.Safety and efficacy of multipoint pacing in cardiac resynchronization therapy: the multipoint pacing trial/ I. Niazi, R. Corbisiero, C. Love, [et al.]//JACC Clin Electrophysiol. – 2017. - № 3 - P. 1510-1518

160.Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony/ N. M. Hawkins, M. C. Petrie, M. I. Burgess, J. J. McMurray, [et al.]// J Am Coll Cardiol 2009. - № 53(21) - C.1944-1959

161.Semi-automated quantification of left ventricular volumes and ejection fraction by real-time three-dimensional echocardiography/ J. Hansegard, S. Urheim, K. Lunde, [et al.]//Cardiovasc Ultrasound. – 2009. - № 7 (18). - doi.org/10.1186/1476-7120-7-18

162.Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy/ G. Marcus, E. Rose, E. Vioria, [et al.]// J Am Coll Cardiol. - 2005. - № 46 - P. 2208-2214.

163.Shetty, A. K. Initial single-center experience of a quadripolar pacing lead for cardiac resynchronization therapy/ A. Shetty, S. Duckett, J. Bostock// Pacing Clin Electrophysiol. - 2011. - № 34. - P. 484–489.

164.Sistema di conduzione trifascicolare ed emblocchi di branca sinistra. Considerazioni anatomiche ed istopatologiche/L. Rossi// G Ital Cardiol. – 1971. - № 1. – P. 55–62.

165.Spectrum of heart failure in older patients: Results from the National Heart Failure Project/ E. Havranek, F. Masoudi, K. Westfall, [et al.]// Am. Heart J. – 2002. – Vol. 143. – P. 412–417.

166.Stavrakis. The benefit of Cardiac Resynchronization Therapy and QRS Duration: Meta-Analysis/ Stravrakis// Journal of Cardiovascular Electrophysiology. - 2011. - № 23(2), - P. 163-168.

167.Strategies to improve cardiac resynchronization therapy/ K. Vernooy, C. J. M. van Deursen, M. Strik, [et al.] Nature Reviews Cardiology. – 2014. (8) - P. 481–493.

168.Strategies to improve cardiac resynchronization therapy/ K. Vernooy, C. van Deursen, F. Prinzen, [et al.]//Nat Rev Cardiol. - 2014. - № 11 (8). - P. 481–493.

169.Sudden Cardiac Death–Heart Failure Trial (SCD-HeFT)/G. Bardy, K. Lee, D. Mark//The New-England Medical Review and Journal. - №352(3). - P.225-237

170.Survival with cardiac resynchronization therapy in mild heart failure/ I. Goldenberg, W. Zareba, A. Moss, [et al.]// N Engl J Med. - 2014. - № 370. - P. 1694-1701.

171.Systematic review and meta-analysis of left ventricular endocardial pacing in advanced heart failure: Clinically efficacious but what a cost?/A. Graham, R. Providencia, S. Honarbakhsh, et al. // Pacing Clin Electrophysiol. – 2018. - №41 - P. 353–361.

172.Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial /F. Khan, M. Virdee, C. Palmer, [et al.]// J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59, № 17. – P. 1509–1518.

173.Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated with Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction/ C. Tsao, A. Lyass, D. Enserro, [et al.]// JACC - C. Heart Failure. 2018. - № 6(8) - P. 678–685

174. The acute hemodynamic response to LV pacing within individual branches of the coronary sinus using a quadripolar lead/ A. Shetty, S. Duckett, Y. Ma, [et al.]// Pacing Clin Electrophysiol. - 2012. - № 35 - P. 196–203.

175.The Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial in perspective/ M. Bristow, L. ASaxon, J. Boehmer, [et al.]// Interv Card Electrophysiol. – 2008. - № 21(1) – P. 3-11.

176.The role of AV and VV optimization for CRT/ W. W. Brabham, M. R. Gold, [et al.]// Journal of Arrhythmia. – 2013. - № 29. – P. 153–161.

177.The Speckle Tracking Imaging for the Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy (START) study/ T. Maruo, Y. Seo, S. Yamada, [et al.]// Circ J. - 2015. - № 79(3) - P. 613-622.

178. The Structure and Function of the Helical Heart and Its Buttress Wrapping. I. The Normal Macroscopic Structure of the Heart/ F. Torrent-Guasp, G. Buckberg, C. Clemente, [et al.] // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2001. - Vol 13. - № 4. – P. 301-319.

179. The World Bank. Population, total. Demographic Statistics. [Internet] Available at: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL>.

180. Threedimensional mapping of optimal left ventricular pacing site for cardiac resynchronization/ R. Helm, M. Byrne, P. Helm, [et al.] // *Circulation*. - 2007. - № 115. – P. 953–961.

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

182. Tissue synchronization imaging of myocardial dyssynchronicity of the left ventricle in patients with coronary artery disease/ J. Tian, G. Du, M. Ren, [et al.] // *J. Ultrasound. Med.* – 2007. – Vol. 26, № 7. – P. 893–897.

183. Toding Labi D. N. Comparison between his-bundle pacing and biventricular pacing as cardiac resynchronization therapy for heart failure patients: A systematic review and meta-analysis/ D. Toding Labi, P. Rampengan, R. Kandou // *Europace*. 2022. - № 24(1). – P. i702-703

184. Transmural dispersion of myofiber mechanics. Implications for electrical heterogeneity in vivo/ H. Ashikaga, B. Coppola, B. Hopenfeld, [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol* 2007. - № 49 - P. 909–916.

185. Updates in Cardiac Resynchronization Therapy for Chronic Heart Failure: Review of Multisite Pacing/ A. Antoniadis, B. Sieniewicz, J. Gould, [et al.] // *Curr. Heart Fail. Rep.* - 2017. - № 14(5) - P. 376-383.

186. Use of a quadripolar left ventricular lead to achieve successful implantation in patients with previous failed attempts at cardiac resynchronization therapy/ A. Shetty, S. Duckett, J. Bostock, [et al.] // *Europace*. - 2011. - № 13 - P. 992–996.

187. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure /L. Rodriguez, C. Timmermans, A. Nabar, [et al.] //J Cardiovasc Electrophysiol. - 2003. - № 14 - P. 135–141.

188. Vector selection of a quadripolar left ventricular pacing lead affects acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy: a randomized cross-over trial/ S. Asbach, M. Hartmann, T. Wengenmayer, [et al.]// PLoS ONE. - 2013. - № 8(6). – P. 67-235.

189. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction/E. Loh , M. Sutton, C-CC. Wun, [et al.]//N Engl J Med. – 1997/ - №336. – P.251–257.

190. Ventricular tachycardia storm after initiation of biventricular pacing: incidence, clinical characteristics, management and outcome/ H. M. Nayak, R. J. Verdino, A. M. Russo, [et al.]// Journal of Cardiovascular Electrophysiology. - 2008. - № 19 - P. 708-705.

191. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? / P. Foley, F. Leyva, M. Frenneaux// Europace. – 2009. - № 11 (suppl 5). - P. v58-v65.