

РИМСКАЯ ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА

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

3.1.20 кардиология

3.1.25 лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

МОСКВА 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России).

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Голицын Сергей Павлович

доктор медицинских наук, профессор

Саидова Марина Абдулатиповна

Официальные оппоненты:

Андреев Денис Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор клиники кардиологии Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Баталов Роман Ефимович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего отдела интервенционной кардиологии лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца Научно-исследовательского института кардиологии - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ).

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по инновационной деятельности Университетской клиники Медицинского научно-образовательного института Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России по адресу: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и на сайте в сети Интернет: <https://cardioweb.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), её этиология остаётся неясной. Появление этого ЭКГ - феномена в подавляющем большинстве случаев, за исключением острого инфаркта миокарда, не соответствует каким-либо клиническим событиям. Однако, хорошо известно, что БЛНПГ ассоциирована с целым рядом сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых особое место занимают хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) [PujoL-López M., 2021]. Известна возможность развития БЛНПГ после кардиохирургических вмешательств. Доказано негативное прогностическое значение БЛНПГ, возникшей после операции TAVI (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) [Faroux L., 2019]. Изменение ЭКГ на подобие БЛНПГ наблюдается при применении электростимуляции правого желудочка (ЭСПЖ), что может приводить к развитию или усугублению проявлений сердечной недостаточности (СН) [Khurshid S. 2021]. Однако не ясно, является ли развитие сердечной дисфункции у таких пациентов следствием электромеханической диссинхронии, аналогичной той, которая возникает при БЛНПГ.

При БЛНПГ происходит увеличение общего времени электрической активации миокарда желудочков за счет грубого нарушения последовательности этого процесса (электрическая диссинхрония). Это, в свою очередь, приводит к существенному запаздыванию сокращения части миокарда левого желудочка (ЛЖ) (механическая диссинхрония) и, как следствие, к снижению эффективности его сокращения и его дисфункции [Solodky A., 2020]. Подробно охарактеризовать механику желудочкового сокращения при БЛНПГ стало возможным благодаря развитию визуализирующих методик [Wang X., 2023, Gao Y., 2023]. Современная методика эхокардиографии (ЭхоКГ), включающая оценку параметров работы миокарда, позволяет получить информацию, выходящую за рамки понятий систолической и диастолической дисфункции, что явилось основанием применения в рамках настоящей работы термина **сердечной дисфункции**.

Однако вопрос о том, является ли обусловленная БЛНПГ асинхронная активация ЛЖ с его последующим ремоделированием достаточным условием для развития сердечной дисфункции, или есть предсуществующая, но еще не манифестировавшая

патология миокарда, которая сама по себе приводит и к БЛНПГ, и к ухудшению насосной функции сердца, остается открытым

Устранение электрической и механической диссинхронии при БЛНПГ лежит в основе сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) – метода инвазивного лечения ХСН, на основе бивентрикулярной электрокардиостимуляции (БВ ЭКС) [1]. Использование этого метода демонстрирует возможность достижения в ряде случаев полного устранения проявлений ХСН и нормализации фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), что получило название «супер-ответа» или полного обратного ремоделирования сердца [Gold M.R., 2023, Zand S., 2023]. Возможность восстановления насосной функции сердца при СРТ указывает на то, что электрическая диссинхрония может выступать первичным этиологическим фактором развития дисфункции ЛЖ, что послужило основой для создания концепции кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ (КИБ), или «диссинхронокардиопатии» [Lalario A., 2024, Sanna G.D., 2020].

Вместе с тем у значительной части пациентов применение СРТ не позволяет добиться положительных клинических результатов [Green P.G., 2022]. Современное представление о существовании проксимального и дистального уровня блокады [Upadhyay GA., 2019] позволяет по-новому взглянуть на патофизиологию БЛНПГ и предположить, что разработка диагностических критериев проксимальной БЛНПГ может позволить усовершенствовать отбор пациентов для применения этой методики.

Степень разработанности темы исследования

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

Разнообразие клинических ситуаций, приводящих к БЛНПГ, заставляет задуматься об их сходствах и различиях. Отсутствуют данные об особенностях электромеханической диссинхронии при идиопатической БЛНПГ, БЛНПГ после операции TAVI, и БЛНПГ,

ассоциированной с ДКМП. Нет ответа на вопрос, аналогична ли электромеханическая диссинхрония при ЭСПЖ той, которая возникает при БЛНПГ.

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

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

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

Цель исследования: оценить вклад блокады левой ножки пучка Гиса в формирование сердечной дисфункции и возможность ее коррекции в условиях сердечной ресинхронизирующей терапии.

Задачи исследования

1. Дать оценку структурным изменениям миокарда у пациентов с БЛНПГ как при наличии, так и при отсутствии сердечной дисфункции.
2. Оценить вклад проксимальной и дистальной блокады, с учетом тканевого и клеточного компонентов ее развития, в формировании комплекса QRS у пациентов с БЛНПГ и показаниями к сердечной ресинхронизирующей терапии.
3. Изучить особенности электрической диссинхронии сердца у пациентов с БЛНПГ различной этиологии и у пациентов с постоянной стимуляцией правого желудочка, проводимой по поводу брадиаритмий.
4. Оценить показатели продольной деформации и работы миокарда, как

проявления механической диссинхронии сердца у пациентов с БЛНПГ различной этиологии и у пациентов с постоянной стимуляцией правого желудочка, проводимой по поводу брадиаритмий.

5. В условиях проспективного наблюдения определить факторы, ассоциированные с достижением положительных результатов сердечной ресинхронизирующей терапии, факторы, ассоциированные с отсутствием эффекта, и факторы, предрасполагающие к летальному исходу на фоне ее проведения.

6. Провести поиск факторов и отличительных признаков кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, на основе ретроспективного анализа данных пациентов, достигших полного обратного ремоделирования сердца в условиях сердечной ресинхронизирующей терапии.

7. У пациентов с БЛНПГ, не имеющих признаков органической патологии, в условиях проспективного наблюдения оценить вероятность развития сердечной дисфункции, соответствующей кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ.

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

Научная новизна

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

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

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

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

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

Методология и методы исследования

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

Тип исследования – открытое с разделами проспективного наблюдения и ретроспективного анализа. Исследование состояло из пяти взаимодополняющих разделов (рис. 1):



Рисунок 1. Структура исследования.

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

В этот раздел исследования включены пациенты с идиопатической БЛНПГ (И-БЛНПГ) и пациенты с БЛНПГ и сердечной дисфункцией неишемической этиологии, (пациенты ДКМП-БЛНПГ), специально отобранные из группы СРТ. Контрольными группами этим пациентам служили здоровые добровольцы (ЗД) и пациенты ДКМП без БЛНПГ. В рамках этого раздела всем пациентам и ЗД было проведено МРТ сердца с внутривенным введением контрастного препарата с оценкой: 1) отека миокарда на T2 взвешенных изображениях; 2) раннего контрастирования (РК) миокарда на T1 взвешенных изображениях; 3) отсроченного контрастирования (ОК) миокарда с его количественной и топографической характеристикой; 4) объемной доли «серой зоны»; 5) объемной доли плотного рубца; 6) общего объема рубцовых изменений миокарда; 7) индекса диффузного контрастирования (ИДК) миокарда. Кроме того, 15 пациентам ДКМП-БЛНПГ и 16 пациентам ДКМП без БЛНПГ была проведена эндомиокардиальная биопсия с оценкой: 1) наличия воспалительных клеточных инфильтратов; 2) объемной доли коллагена; 3) белков межклеточных контактов – коксаки-аденовирусного рецептора (КАР) и коннексина 43.

Раздел 2. Оценка электрической и механической диссинхронии миокарда у пациентов исследуемых групп. В рамках второго раздела исследования была проведена ЭхоКГ с оценкой параметров работы миокарда: глобальной продольной деформации (GLS); индекса глобальной работы миокарда (GWI); конструктивной работы миокарда (GCW); утраченной работы миокарда (GWW) и эффективности глобальной работы миокарда (GWE) у пациентов групп И-БЛНПГ, ТАВИ-БЛНПГ, ДКМП-БЛНПГ, ДКМП без БЛНПГ, ЭСПЖ и ЗД. В рамках этого же раздела было выполнено неинвазивное активационное (эпи-эндокардиальное) картирование (НИАК) сердца с оценкой времен активации ПЖ и ЛЖ на эпикардиальной и эндокардиальной поверхности, разницы времени активации (РВА) ПЖ и ЛЖ, а также оценкой локализации точки поздней активации (тПА) и линий блока проведения (ЛБП).

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

В рамках третьего раздела исследования все пациенты группы СРТ были включены в проспективное исследование для оценки эффективности СРТ и оценки показателей

выживания. Оценка эффективности проводилась спустя 6 месяцев после успешной имплантации БВ ЭКС по результатам повторного обследования, включавшего запись 12-канальной ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой показателей работы миокарда и НИАК сердца и при условии достаточного (более 95%) процента БВ стимуляции. Критерием эффективности проведения СРТ и обратного ремоделирования ЛЖ было принято уменьшение конечно-систолического объема (КСО ЛЖ) по данным ЭхоКГ не менее, чем на 15 % от исходной величины через 6 месяцев БВ ЭКС. В дальнейшем все пациенты, которым проводилась СРТ, были включены в следующий этап длительного проспективного наблюдения для регистрации клинических исходов.

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

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

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

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

Для оценки вероятности развития сердечной дисфункции, в условиях проведения электростимуляции ПЖ (ЭСПЖ) данные, полученные в ходе обследования были сопоставлены с ретроспективными клинико-инструментальными данными, характеризующими пациентов на момент предшествующий имплантации ЭКС. Кроме того, в условиях длительного наблюдения при среднем сроке 8 лет был осуществлен

ретроспективный анализ данных для установления признаков сердечной дисфункции, характеризующих этих пациентов.

Статистический анализ данным произведён с использованием программного обеспечения программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Методы статистического анализа соответствуют поставленным задачам.

Положения, выносимые на защиту

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

2. Длительность комплекса QRS у пациентов с БЛНПГ и показаниями к СРТ обусловлена комбинацией проксимальной блокады и дистальных нарушений проводимости на тканевом уровне за счет диффузного фиброза и клеточном уровне за счет снижения экспрессии белков межклеточных контактов и их перераспределения на боковые мембраны кардиомиоцитов.

3. БЛНПГ при отсутствии органического поражения миокарда и у больных с показаниями к СРТ характеризуется замедлением проведения электрической волны возбуждения по эпикардимальной поверхности ЛЖ и сохранным эндокардиальным проведением.

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

5. Разработанная методика интеграции трехмерных моделей сердца, полученных при преобразовании изображений МРТ с отсроченным контрастированием и неинвазивного активационного картирования, позволяет определить топографическую связь между электрической диссинхронией и фиброзными изменениями миокарда, что имеет решающее значение для персонализированного подхода к принятию решения о проведении.

6. Эффективность СРТ предопределяется комплексом факторов, включающих наличие истинной проксимальной БЛНПГ по данным НИАК, объемную долю плотного рубца менее 2,6%, общую долю фиброза менее 6,7%, а прогноз пациентов определяется РВА желудочков более 50 мс, совпадением локализации точки поздней активации с

позицией электрода для стимуляции ЛЖ и отсутствием фиброза в боковой стенке ЛЖ. Связь между топографией электрода, тПА и исходами лечения позволяет создать «дорожную карту» для оптимального проведения операции имплантации БВЭКС.

7. Особенности электромеханической диссинхронии и сердечной дисфункции при ЭСПЖ существенно отличаются от БЛНПГ. Однако, общим в развитии кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, и кардиомиопатии, индуцированной ЭСПЖ, является наличие дополнительных факторов, модифицирующих влияние электрической диссинхронии на функцию миокарда, таких как возраст и коморбидность.

Степень достоверности и апробация результатов.

Полученные исследователем данные были представлены и обсуждены на передовых российских и международных кардиологических конгрессах и конференциях, в числе которых: Научные сессии Американской ассоциации сердца (American Heart Association Scientific Sessions 2024; Чикаго, 2024 г.), Европейский конгресс кардиологов (Рим, Италия, 2016г и Барселона, Испания, 2017г.), конгресс Европейской ассоциации нарушений сердечного ритма (EHRA EUROPACE – CARDIOSTIM (Милан, Италия, 2015г и Вена, Австрия, 2019г), Европейский конгресс по сердечной недостаточности (Вена, Австрия, 2019), Всероссийский съезд аритмологов (Москва, 2017 и 2023гг.; Томск, 2019г., Санкт-Петербург, 2021г; Красноярск, 2025г), Международный конгресс «Кардиостим» (Санкт-Петербург; 2018, 2020 г. и 2022 г.), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2023 г. и Санкт-Петербург, 2024) и другие мероприятия.

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из которых 12 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации журналах, 13 статей, индексируемых в базе данных российского индекса научного цитирования (РИНЦ). 2 статьи опубликованы в зарубежном журнале с квартилем Q1.

Внедрение результатов в практику.

Результаты выполненного диссертационного исследования внедрены в практику Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и были учтены при составлении рекомендаций по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Министерства здравоохранения РФ 2020 и 2024гг.

Объем и структура диссертации.

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

Личный вклад автора

Автор лично осуществляла все этапы проведенного исследования, проводила набор клинического материала, оказание медицинской помощи включённым в исследование больным в качестве лечащего врача, либо консультировала как курирующий научный сотрудник. Обобщала информацию о клиническом течении заболевания, результатах лабораторных инструментальных обследований, составляла базу данных, проводила её статистический анализ, формулировала выводы и практические рекомендации. Проводила постпроцессинг изображений МРТ, иммуногистохимическую и иммунофлуоресцентную окраску биоптатов и их количественный и качественный анализ, а также количественный анализ данных ЭхоКГ и НИАК. С ее непосредственным участием был разработан метод преобразования МРТ изображений с построением пиксельной карты фиброза и его совмещения с картой электрической активации. Осуществляла написание всех глав диссертации, подготавливала основные публикации по результатам, представляла их в докладах на передовых научных конференциях, принимала активное участие во внедрении в практику результатов исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика лиц, включенных в исследование

В общей сложности в исследование было включено 363 человека, из которых 283 пациента характеризовались с ЭКГ-признаками БЛНПГ (морфологией комплекса QRS по типу QS или rS в отведении V1 и продолжительностью комплекса QRS ≥ 130 мс). Эти пациенты были разделены на специально сформированные 4 группы (рис. 2, таблица 1)



Рисунок 2. Сформированные группы исследования.

В группу **И-БЛНПГ** исследования включены 18 пациентов (5 мужчин и 13 женщин, средний возраст 44 [39; 50] года) со случайно выявленной на ЭКГ БЛНПГ (ширина комплекса QRS 145 [140; 159] мс), у которых в процессе клинко-инструментального обследования не было обнаружено признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы. Отсутствие патологических изменений по данным ЭхоКГ позволило считать БЛНПГ у пациентов этой группы идиопатической (И-БЛНПГ). Клинко-инструментальные показатели пациентов этой и остальных групп исследования приведены в таблице 1.

В группу (**TAVI-БЛНПГ**) было включено 78 пациентов (25 мужчин и 53 женщины, средний возраст $73,1 \pm 8,2$ лет) с заранее известным «проксимальным» типом БЛНПГ. Во всех этих случаях возникновение БЛНПГ было зафиксировано в раннем послеоперационном периоде после TAVI, выполненной в связи с выраженным стенозом аортального клапана. Ширина комплекса QRS на фоне вновь возникшей БЛНПГ у пациентов этой группы составила 157 [142; 162] мс. У всех включенных в эту группу

пациентов отсутствовали анамнестические указания на перенесенным инфаркт миокарда, а также зоны нарушения локальной сократимости или снижение глобальной сократимости по данным предварительной ЭхоКГ.

В группу СРТ было включено 127 пациентов (77 мужчин, 50 женщин, средний возраст $60,5 \pm 9,7$ лет) с клиническими проявлениями ХСН, соответствующими II—IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и БЛНПГ с продолжительностью комплекса QRS ≥ 130 мс, что соответствовало показаниями к проведению СРТ согласно действующим клиническим рекомендациям. Для уточнения этиологии сердечной дисфункции во всех случаях проводилась коронароангиография. Ишемическая природа ХСН была установлена у 32 (25,2%) пациентов, из которых у 21 (16,5%) отмечались клинико-инструментальные признаки перенесенного инфаркта миокарда. В остальных 95 (74,4%) случаях диагностировалась неишемическая этиология сердечной дисфункции, укладывающаяся в диагностические критерии ДКМП (подгруппа ДКМП-БЛНПГ). На момент имплантации сердечных ресинхронизирующих устройств с функцией дефибриллятора (СРТ-Д) все пациенты не менее трех месяцев получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН согласно актуальным на момент включения Российским национальным клиническим рекомендациям.

В группу ЭСПЖ были специально отобраны 60 пациентов с морфологией QRS комплексов по типу БЛНПГ, обусловленной постоянной электростимуляцией правого желудочка (ЭСПЖ). Показанием для имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) у всех пациентов служило наличие атриовентрикулярной блокады высокой степени. Пациенты с известным анамнезом раннее перенесенного инфаркт миокарда и/или наличием зон гипо-/акинезии по данным ЭхоКГ, а также пациенты со снижением ФВ ЛЖ любой этиологии или иными структурными заболеваниями миокарда в исследование не включались. Обязательным критерием отбора пациентов служил срок работы ЭКС на момент включения в исследование не менее 6 месяцев.

Контрольные группы составили:

1. 20 здоровых добровольцев (группа ЗД), сопоставимых по поло-возрастным характеристикам с пациентами группы И-БЛНПГ, у которых в процессе клинико-инструментального обследования не было выявлено признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы и отсутствовали патологические изменения ЭКГ (ширина QRS $86 \pm 8,5$ мс).

2. 60 пациентов (29 мужчин, 21 женщина, средний возраст пациентов 43 [32,3; 54] лет) данные клинико-инструментального обследования которых соответствовали диагнозу ДКМП (наличие дилатированных камер сердца, снижение сократительной функции ЛЖ). При этом, по данным ЭКГ у этих пациентов не регистрировалось признаков БЛНПГ, а ширина комплексов QRS соответствовала нормальным значениям (80 ± 12 мс, группа ДКМП без БЛНПГ).

Таблица 1. Клинико-инструментальные показатели пациентов исследуемых групп и групп контроля.

Показатели	И- БЛНПГ n=18	ТАVI- БЛНПГ n=78	СРТ n=127	ЭСПЖ n=60	ДКМП без БЛНПГ n=50	ЗД n=20
Возраст (лет)	44[39;50]	73,1 $\pm$ 8,2	60,5 $\pm$ 9,7	63 [52;76]	43 [32,3;54]	32,5 [26;40]
Мужчины, n (%)	5(27,8)	25(32,1)	77(60,6)	27 (45)	29 (58)	12(60)
Женщины, n (%)	13(72,2)	53(67,9)	50(39,4)	33 (55)	21 (42)	8 (40)
Длительность комплекса QRS (мс),	145 [140;159]	157 [142; 162]	174 [160;184]	158 $\pm$ 28	80 $\pm$ 12	86 $\pm$ 8,5
КДР ЛЖ, (см)	4,8 $\pm$ 0,5	4,9 (4,6;5,4)	7,3 [6,6;7,8]	5,1 $\pm$ 0,5	7,1 [6,7;7,6]	4,8 (0,4)
КСР ЛЖ, (см)	2,8 $\pm$ 0,5	3,1 [2,5;3,4]	6,3(1,0)	3,3 $\pm$ 0,5	6,1 (0,8)	3,1 (0,4)
КДО ЛЖ (мл)	105 $\pm$ 15	105 $\pm$ 15	250 [201;323]	98 $\pm$ 15	244 (62)	78 (20)
КСО ЛЖ (мл)	44 $\pm$ 12	40 $\pm$ 10	181 [141;257]	38 $\pm$ 10	177 [133;219]	24 (10)
ФВ ЛЖ (%)	62 $\pm$ 3,5	60[60;60]	26,5 $\pm$ 5,6	60 [60;60]	26,5 (6,7)	60 [60;60]
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	0	33 (42,3)	32 (25,2)	4 (6,7)	0	0
Перенесенный ОИМ, n (%)	0	0	21 (16,5)	0	0	0
Примечание: Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные - как $M \pm SD$ или как Me [Q25; Q75]. Уровень значимости $p < 0,05$.						

Критериями не включения пациентов в исследование: 1) наличие у пациента морфологии комплекса QRS R- или RsR-типа в V1 (БЛНПГ), неспецифической внутрижелудочковой (ВЖ) блокады и/или продолжительность QRS < 130 мс; 2) наличие показаний к проведению реваскуляризации миокарда; 3) острый инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, перенесенные менее чем за 3 месяца до включения в исследование; 4) наличие противопоказания к проведению оперативных вмешательств по

имплантации устройств (СРТ, ЭКС); 5) заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, некорректируемые электролитные нарушения; 6) ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года, связанная с иным заболеванием, нежели сердечная недостаточность (СН).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичный анализ ЭКГ в 12 отведениях у пациентов с морфологией комплекса QRS, соответствующей БЛНПГ (СРТ, TAVI-БЛНПГ, И-БЛНПГ) позволил обнаружить существенные различия. Пациенты группы СРТ отличались наибольшей шириной комплекса QRS (174 [160; 185] против 145 [140; 159] мс у пациентов группы И-БЛНПГ и 157 [142; 162] мс у пациентов группы TAVI-БЛНПГ, $p < 0,001$, для всех сравнений). Кроме того, было обнаружено, что характеристики комплекса QRS соответствовали критериям Strauss D.G. у всех (100%) пациентов групп TAVI-БЛНПГ, у 83,3% пациентов группы И-БЛНПГ и у 79,5% пациентов группы СРТ. Поскольку острое развитие БЛНПГ после операции TAVI является результатом механического воздействия каркаса аортального клапана на верхние отделы проводящей системы сердца (пучок Гиса и его левую ножку), выявление у всех больных группы TAVI-БЛНПГ ЭКГ-признаков БЛНПГ, предложенных Strauss D.G. позволяет рассматривать эти признаки в качестве критериев диагностики БЛНПГ проксимального типа. Соответствие изменений на ЭКГ в значительной части случаев морфологическим критериям Strauss D.G и одновременно существенно большая длительность комплекса QRS у пациентов с показаниями к СРТ может указывать на то, что морфология и длительность комплекса QRS у этих пациентов является следствием поражения проводящей системы как на проксимальном, так и на дистальном уровне.

С целью уточнения значения возможной роли изменений ткани миокарда в развитии БЛНПГ с помощью МРТ с контрастированием и морфологического анализа эндомикардиальных биоптатов были проанализированы структурные и ультраструктурные изменения миокарда у пациентов БЛНПГ. В ходе гистологического и иммуногистохимического анализа образцов ЭМБ в группах ДКМП-БЛНПГ ($n=15$) и ДКМП без БЛНПГ ($n=16$) был обнаружен сопоставимый процент больных с воспалительными изменениями миокарда (рис 3А, Б).

Присутствие клеточной инфильтрации, соответствующее критериям миокардита, было обнаружено в семи (46,7%) случаях у больных с БЛНПГ и в восьми (50%) случаях больных без БЛНПГ, $p=0,64$ (рис. 3А, Б). Инфильтрация в биоптатах больных группы

ДКМП-БЛНПГ во всех случаях имела диффузный характер без формирования очаговых клеточных скоплений и была представлена в основном макрофагами (рис.3А). При сопоставлении объемной доли коллагена в исследуемых биоптатах пациентов с БЛНПГ (8,2 [4,6; 10,3]%) и без нее (7,6 [6,1; 15,3]%) статистически значимых различий выявить не удалось ($p=0,817$, рис 3В, Г). Полученные результаты, вероятно, указывают на длительно протекающий патологический процесс, ведущий к значительному структурному ремоделированию в первую очередь самих кардиомиоцитов, а не интерстициального пространства.

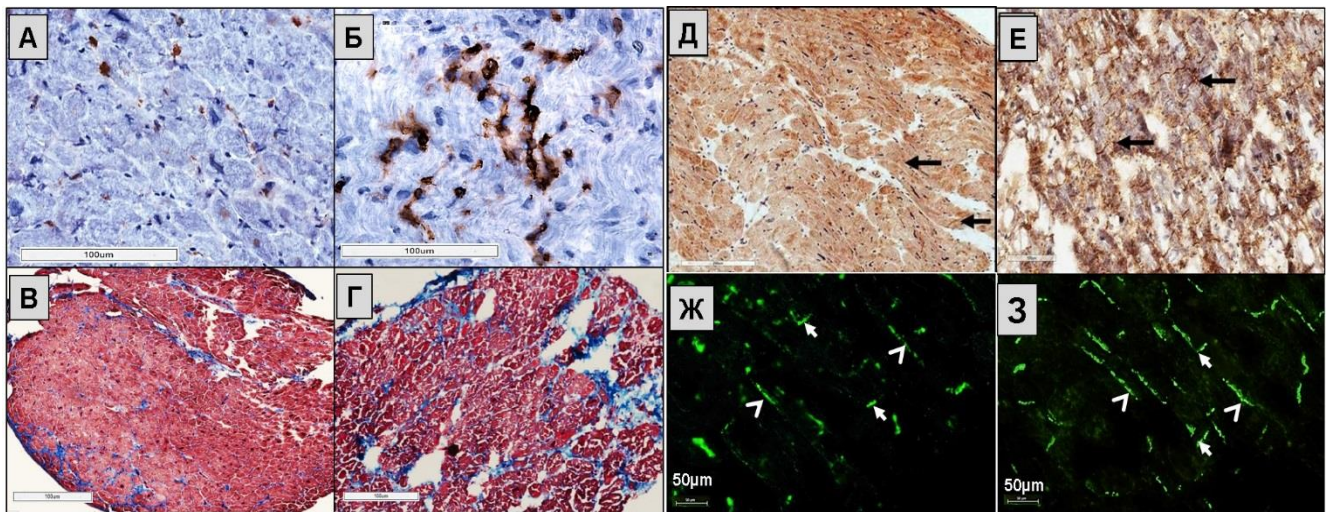


Рисунок 3. А-Г Препараты ЭМБ больных ДКМП-БЛНПГ(А,В) и больных ДКМП без БЛНПГ (Б,Г). А, Б – иммуногистохимическая окраска на CD3 Т-лимфоциты (коричневый цвет). А – в препарате присутствуют единичные клетки, Б – очаговый клеточный инфильтрат. Ядра клеток докрашены гематоксилином. В, Г – оценка интерстициального фиброза в препаратах ЭМБ, окрашенных по Массону. Синим обозначены участки интерстициального фиброза миокарда.

Д-З. Экспрессия белков межклеточных контактов – КАР (Д,Е, иммуногистохимическая окраска, стрелками указано окрашивание вставочного диска) и коннексина 43 (Ж,З иммунофлуоресцентная окраска, стрелками указана экспрессия коннексина 43 на вставочных дисках, короткими стрелками – на боковых клеточных мембранах) в миокарде больных ДКМП-БЛНПГ (Д,Ж) и ДКМП без БЛНПГ (Е,З).

Помимо фиброза миокарда и воспаления, изменения самих кардиомиоцитов также могут вносить существенный вклад в замедление проводимости сердца. В связи с этим в образцах ЭМБ пациентов обеих групп была проведена оценка экспрессии белка плотных контактов – Коксаки-аденовирусного рецептора (КАР) и белка щелевых контактов – коннексина 43. Для обоих белков было отмечено снижение экспрессии и латерализация (перераспределение) на боковые мембраны (рис. 3Д-Е). Это изменение экспрессии было более выражено у пациентов с ДКМП без БЛНПГ и менее выражено у пациентов с

БЛНПГ. Вполне возможно, что более низкая экспрессия КАР и соответствующая ей более низкая экспрессия коннексина 43 у этих пациентов являются одним из факторов нарушения проводимости у пациентов при БЛНПГ.

Фиброзные изменения в миокарде были также проанализированы с помощью МРТ сердца с контрастированием. Зоны ОК в ЛЖ были обнаружены у 64 пациентов, что составило (58,2% от всей совокупности больных ДКМП, и у одного пациента (5,6%) группы И-БЛНПГ. Количество случаев с выявленными очагами ОК в группах ДКМП-БЛНПГ и ДКМП без БЛНПГ было сопоставимым (51,6% против 66%, $p = 0,17$) с некоторой тенденцией к более высокой частоте ОК в группе ДКМП без БЛНПГ. Наиболее частым типом ОК у пациентов с ДКМП было интрамуральное поражение МЖП в виде «стрий» (рис. 4). Необходимо отметить, что этот тип ОК в группах пациентов ДКМП-БЛНПГ и ДКМП без БЛНПГ был также обнаружен в сопоставимом проценте случаев: 19 (31,7%) против 17 случаев (34%) $p = 0,795$.

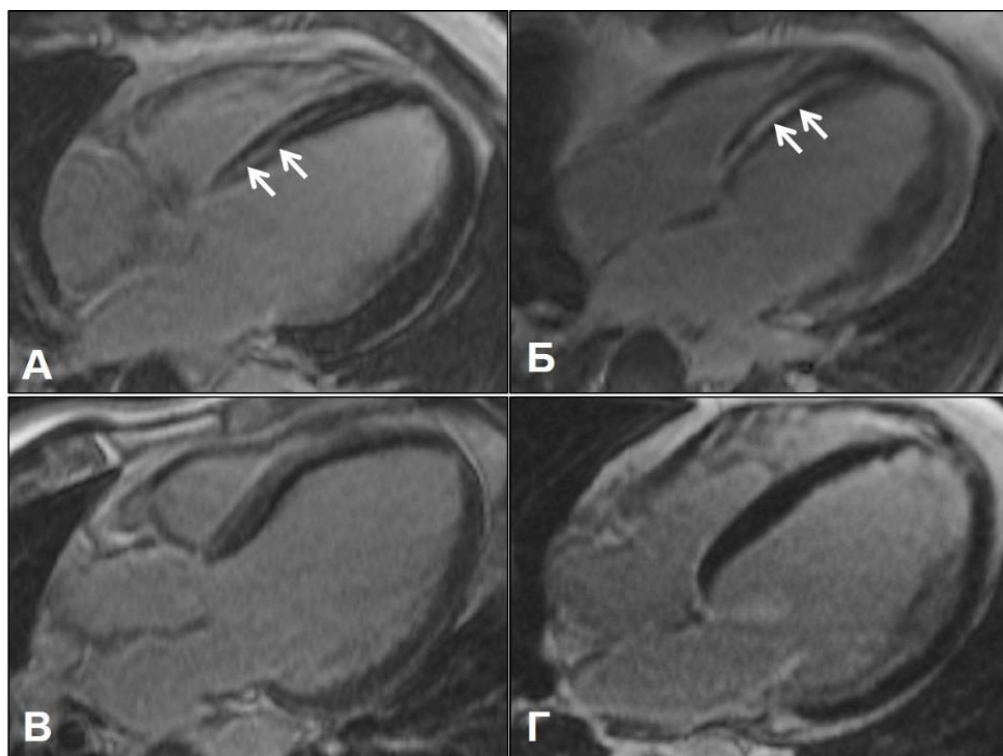


Рисунок 4. Изображения МРТ с отсроченным контрастированием, 4-камерная длинная ось ЛЖ. А, В - пациенты группы ДКМП-БЛНПГ. Б, Г – пациенты группы (ДКМП без БЛНПГ). А, Б – отмечается однотипное очаговое накопление контрастного препарата по типу «стрии» в межжелудочковой перегородке (указано стрелками). В, Г – пациенты без признаков очагового накопления контрастного препарата в миокарде.

Все это позволяет предположить, что очаговый фиброз миокарда, в том числе, локализованный в МЖП, не всегда является необходимым условием для формирования

нарушений ВЖ проводимости по типу БЛНПГ как у пациентов с таким тяжелым органическим поражением сердца как ДКМП, так и у больных без признаков органического поражения сердечно-сосудистой системы.

Для комплексной оценки структурных изменений ЛЖ и определения их возможной роли в формировании БЛНПГ был предпринят дополнительный количественный анализ трехмерных реконструкций МР-изображений с ОК у больных групп ДКМП с наличием и отсутствием БЛНПГ, И-БЛНПГ и ЗД (рис. 5А-Г).

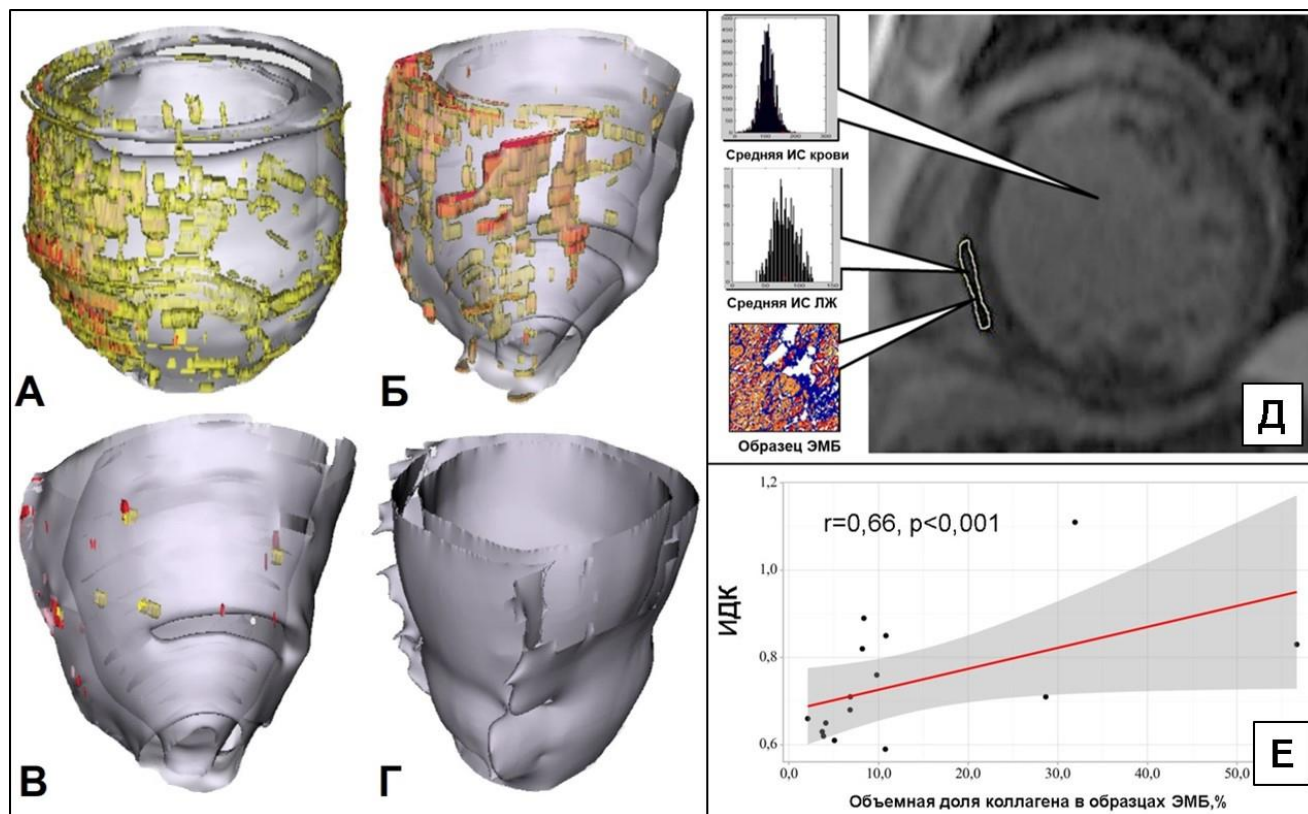


Рисунок 5. А-Г Примеры 3D реконструкций ЛЖ, полученных при обработке МР-изображений с ОК у пациентов из различных групп. А – Пациент группы ДКМП без БЛНПГ, Б – пациент группы ДКМП-БЛНПГ, В – пациент группы И-БЛНПГ, Г – ЗД. Красным обозначены участки плотного рубца, желтым – серой зоны. Д – Е. Валидация индекса диффузного контрастирования (ИДК). Д – пример участка, выбранного на МР-изображении с отсроченным контрастированием (поперечный срез) для расчёта ИДК и сопоставления его значения со значением объемной доли коллагена в образце ЭМБ. Е – график линейной регрессии, характеризующий зависимость значения ИДК от объемной доли коллагена в образце ЭМБ.

Проведенный анализ продемонстрировал преобладание плотной рубцовой ткани (табл. 2, рис. 5) у пациентов группы ДКМП без БЛНПГ (4,0 [1,6; 11,7] % объема миокарда ЛЖ против 1,4 [0,1; 8,5] % у пациентов ДКМП-БЛНПГ, $p=0,047$). Значительное преобладание объема рубцовой ткани у пациентов с ДКМП без БЛНПГ, вероятно, отражает исход активного воспалительного процесса в миокарде этих больных. Объемная

доля серой зоны и плотного рубца у пациентов с И-БЛНПГ была крайне низкой и не отличалась от ее количества у ЗД.

Таблица 2. Совокупные данные ЭМБ и МРТ сердца у пациентов исследуемых групп

Показатель	1 ДКМП- БЛНПГ	2 ДКМП без БЛНПГ	р (1-2)	3 И- БЛНП Г	4 ЗД	р (3-4)
Активный миокардит по данным ЭМБ, n (%)	7 (46,7)	8 (50)	0,642	-	-	-
Активный миокардит по данным МРТ, n (%)	7 (11,7%)	25(50%)	<0,001	-	-	
Объемная доля коллагена в образцах ЭМБ, Ме [IQR]	8,2 [4,6; 10,3]	7,6 [6,1;15,3]	0,817	-	-	-
Наличие очагов ОК, n (%)	31 (51,6)	33 (66,0)	0,063	1(5,6)	0	
Интрамуральный фиброз в МЖП ("стрия"), n (%)	19 (31,7)	17 (34)	0,795	0	0	
Плотная рубцовая ткань - % к общему объему миокарда, Ме [IQR]	1,4 [0,1; 8,5]	4,0 [1,6;11,7]	0,047	0,1 [0;0,15]	0	-
Серая (гетерогенная) зона - % к общему объему миокарда, Ме [IQR]	10,2 [1,5;18,7]	11,3 [3,1;32,4]	0,459	0,8 [0; 1,8]	1,6 [0;1,9]	0,897
Общая доля фиброза миокарда (%), Ме [IQR]	14,3 [6,6;47,1]	14,6 [1,5;25]	0,444	0,8 [0; 1,9]	1,6 [0;1,9]	0,789
ИДК, М (SD)	0,73 (0,15)	0,69 (0,1)	0,522	0,54 (0,09)	0,34 (0,1)	<0,001
Примечание: Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные - как М ± SD или как Ме [Q25; Q75]. Уровень значимости р < 0,05.						

Учитывая тот факт, что диффузный фиброз, определяемый как объемная доля коллагена в образцах ЭМБ может не отражать состояния всего миокарда ЛЖ, была предпринята попытка проанализировать его значение на изображения ОК МРТ. С этой целью был разработан новый показатель – индекс диффузного контрастирования (ИДК) (рис 5Д), рассчитанный по формуле:

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

Таким образом, ИДК отражает среднюю интенсивность сигнала МРТ изображений за пределами зон локального накопления контрастного препарата, т.е. серой зоны и зоны плотного рубца. Валидация значения ИДК была произведена на основании сопоставления значения этого показателя с объемной долей коллагена в образцах ЭМБ, полученных из

апикально-средних сегментов межжелудочковой перегородки со стороны ПЖ,. Корреляционный анализ установил прямую сильную связь между объемной долей коллагена в образцах ЭМБ и ИДК ($r=0,66$, $p<0,001$ (Рис. 5Е).

При анализе значения ИДК в исследуемых группах было обнаружено, что пациенты группы И-БЛНПГ отличались более высоким значением этого показателя по сравнению с ЗД, ($0,54\pm0,09$ против $0,34\pm0,1$, $p<0,001$, таблица 2). Это наблюдение может указывать на диффузный процесс в миокарде пациентов И-БЛНПГ.

С учетом известной роли ТРФ- $\beta 1$ в регуляции фибротических процессов его значение в периферической крови было определено у 41 пациента группы ДКМП-БЛНПГ, 32 пациентов группы ДКМП без БЛНПГ и 15 пациентов И-БЛНПГ. При анализе уровня этого цитокина наибольший процент пациентов со значительным превышением референсных значений был обнаружен у больных с И-БЛНПГ – 73,3% (11 случаев). Повышение уровня ТРФ- $\beta 1$ в сыворотке крови у больных И-БЛНПГ, может соответствовать повышенному уровню ИДК и отражать диффузный интерстициальный фиброз миокарда.

На следующем этапе работы характер и топография очагов ОК была изучена у 101 пациента (79,5% от общей выборки), имеющих показания к проведению СРТ перед имплантацией устройства. На МР-изображениях ОК было выявлено у 52 пациентов (51,5%). «Стрия» в МЖП была описана у 23 (22,7% от общего количества пациентов группы СРТ), при этом частота выявления этого феномена в группах с разной этиологией ХСН была сходной ($p=0,767$). Поражение боковой стенки ЛЖ было зарегистрировано у 19 (18,8%) больных: 10 пациентов с ишемической этиологией ХСН и 9 пациентов с неишемической ($p=0,008$).

В рамках следующего раздела были проанализированы параметры работы миокарда у пациентов всех групп. Это позволило установить, что все пациенты групп И-БЛНПГ, ТАВИ-БЛНПГ, ДКМП-БЛНПГ и ЭСПЖ отличались от ЗД существенно и достоверно большими значениями GWW миокарда (рис. 6Б). При этом значение GWW в группе больных ДКМП-БЛНПГ было наибольшим и достоверно превосходило значение GWW у больных ДКМП без БЛНПГ ($p=0,001$). Значительный объем GWW отразился на значении GWE) и привел к достоверным отличиям этого показателя в группах ТАВИ-БЛНПГ, ЭСПЖ и ДКМП-БЛНПГ по сравнению с ЗД (различия статистически значимы для всех сравнений). Значения GLS, GWI и GCW в группе ТАВИ-БЛНПГ были

статистически значимо ниже значения этих показателей в группе ЗД ($p=0,045, 0,006, 0,025$ соответственно), при этом значения GWI и GCW в группах И-БЛНПГ и ЭСПЖ оказались сопоставимыми с группой ЗД.

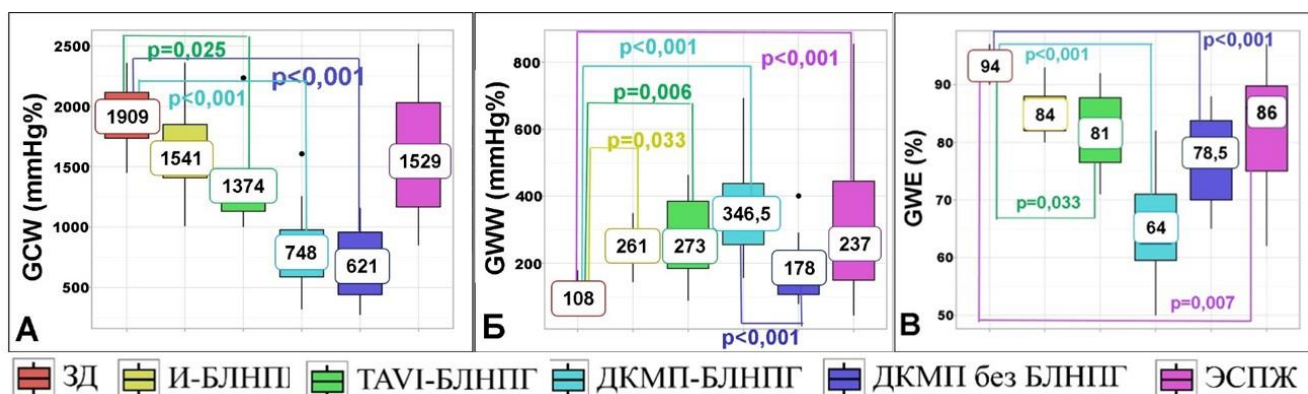


Рисунок 6. Значения GCW (A), GWW (Б), GWE (B) в исследуемых группах.

При посегментарном анализе было обнаружено, что распределение сегментов миокарда ЛЖ с максимальной и минимальной работой миокарда, соответствующее электрической активации ЛЖ при типичной или «истинной» БЛНПГ, наиболее часто наблюдалось у пациентов ДКМП-БЛНПГ. Пациенты групп И-БЛНПГ, TAVI-БЛНПГ, и особенно ЭСПЖ отличались вариабельным расположением сегментов максимальной и минимальной работы миокарда, что вполне вероятно обусловлено особенностями электрической диссинхронии миокарда у каждой из этих групп (рис. 7).

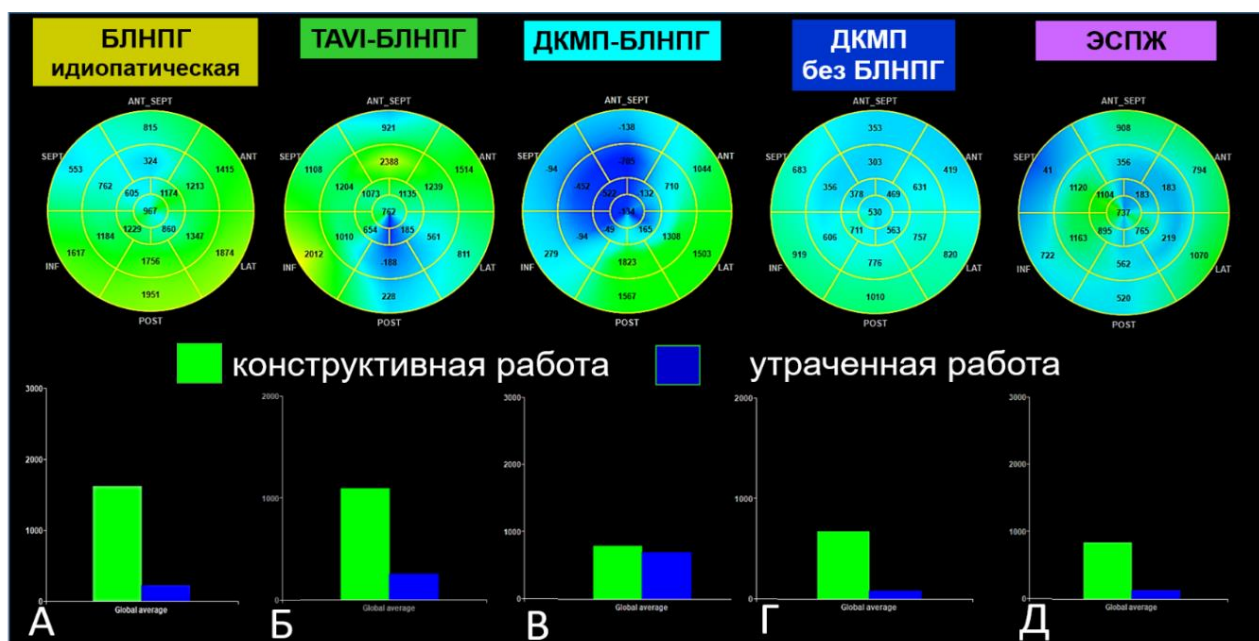


Рисунок 7. Репрезентативные примеры соотношения конструктивной и утраченной работы миокарда ЛЖ, а также посегментарного распределения минимальной и максимальной работы миокарда ЛЖ на диаграммах «бычий глаз». Конструктивная работа указана зеленым, утраченная синим.

В рамках этого же раздела показатели электрической диссинхронии были проанализированы с помощью НИАК. При анализе количественных показателей было обнаружено, что пациенты группы СРТ по сравнению с пациентами других групп и ЗД отличались наибольшим значением ВА ЛЖ на эндокардиальных картах. При этом на эпикардиальных картах значение ВА ЛЖ не только группы СРТ, но и ЭСПЖ статистически отличалось от значения в группе ЗД. Кроме того, значение разницы времени активации (РВА) на эндокардиальных картах превышало величину 50 мс у всех (100%) пациентов группы И-БЛНПГ, у 15 (75%) пациентов группы ТАВИ-БЛНПГ, у 46 (76,6%) пациентов группы СРТ и лишь у 12 (40%) группы ЭСПЖ. Но только пациенты группы СРТ по этому показателю статистически значимо отличались от ЗД.

При анализе линий блока проведения (ЛБП) их типичная локализация (в передне-перегородочной области и задне-перегородочной области) была обнаружена у 100% больных И-БЛНПГ и ТАВИ-БЛНПГ. В группах СРТ и ЭСПЖ были получены более разнородные результаты. Среди пациентов группы СРТ передне-перегородочная локализация ЛБП обнаруживалась у 21 (35%) больного (рис. 8А), задне-перегородочная локализация – у 20 (33,3%, рис. 8Б) и их сочетание – у 5 (8,3%) пациентов. Кроме того, ЛБП располагалась в боковой области ЛЖ у 5 (8,3%) пациентов (рис. 8В) и в заднебоковой – у 1 (1,7%) пациентов. И, наконец, в 7 случаях (11,7%) ЛБП отсутствовала вообще.

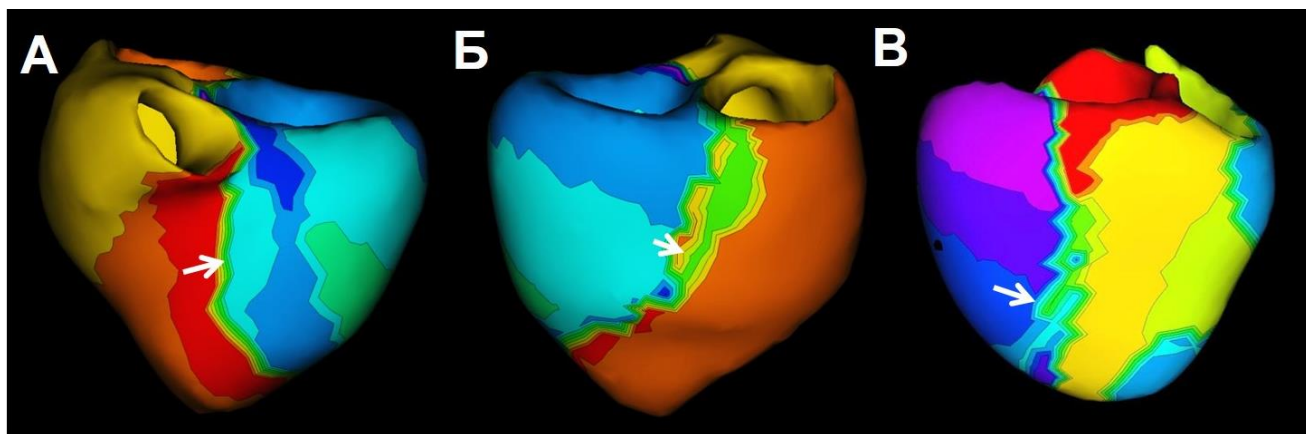


Рисунок 8. Примеры различной локализации линии блока проведения (ЛБП, обозначена стрелками) у пациентов группы СРТ. А, Б – типично расположенные ЛБП в передне-перегородочной области (А) и задне-перегородочной области (Б) у. В – пример атипичного расположения ЛБП в боковой стенке ЛЖ.

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

Аналогичные закономерности были обнаружены и при определении тПА. У пациентов TAVI-БЛНПГ и И-БЛНПГ было выявлено сходное расположение зоны, соответствующей тПА миокарда ЛЖ. У всех пациентов этих групп тПА приходилась на зону, состоящую из 4 сегментов: базальных, заднего или бокового, или средних, заднего и бокового (сегменты 5,6,11,12). Именно эта зона описана как «типичная» для БЛНПГ. Локализация тПА у пациентов групп СРТ и ЭСПЖ отличалась большим разнообразием. Характерной локализацией тПА в сегментах 5,6,11,12 отличались 40 (67%) пациентов группы СРТ и у 9 (30%) пациентов группы ЭСПЖ. У остальных пациентов этих двух групп тПА локализовалась в различных других сегментах миокарда ЛЖ.

Характер возникновения БЛНПГ у пациентов группы TAVI вследствие воздействия каркаса клапана на структуры проводящей системы позволяет утверждать, что БЛНПГ у этих пациентов исключительно проксимальная. Это делает феномены ее характеризующие – феноменами, отличающими блокаду проксимального типа. Необходимо обратить внимание на то, что аналогичным образом все пациенты с ИБЛНПГ были носителями таких же критериев, что позволяет заключить, что идиопатическая БЛНПГ является также проксимальной.

Учитывая высокую значимость фиброза у пациентов СРТ было предположено, что именно его наличие приводит к смещению тПА и ЛБП от ожидаемой типичной локализации. Эту гипотезу подтвердил статистический анализ. Наличие фиброзных изменений в миокарде, определяемых как любой тип ОК по данным МРТ, а также наличие ОК по типу «стрии» в МЖП (рис. 9) приводило к смещению тПА от типичной локализации, приходящейся на сегменты 5,6,11,12 ($p=0,013$ и $0,014$). Кроме того, наличие в миокарде зон ОК, а также их локализация в боковой стенке ЛЖ приводили к смещению ЛБП от типичной локализации, характерной для БЛНПГ (V Крамера = $0,31$, $p=0,045$ и V Крамера = $0,34$, $p=0,03$, соответственно). Кроме того, пациенты с атипичной локализацией ЛБП или ее отсутствием характеризовались существенно большей объемной долей плотной рубцовой ткани ($9,5[5,9-11,3]$ против $1,8 [0,6-5,3]$, $p= 0,011$), серой зоны ($9,4 [6,9; 42,1]$ против $4,0 [1,3-9,9]$, $p=0,024$) и суммарной объемной долей всего фиброза миокарда ЛЖ ($23,4 [18,9; 48,8]$ против $5,6 [1,8-16]$, $p=0,008$).

Можно заключить, что наличие у пациентов из группы СРТ зон фиброза, создает дополнительные препятствия распространению волны возбуждения и приводит к смещению тПА и ЛБП.

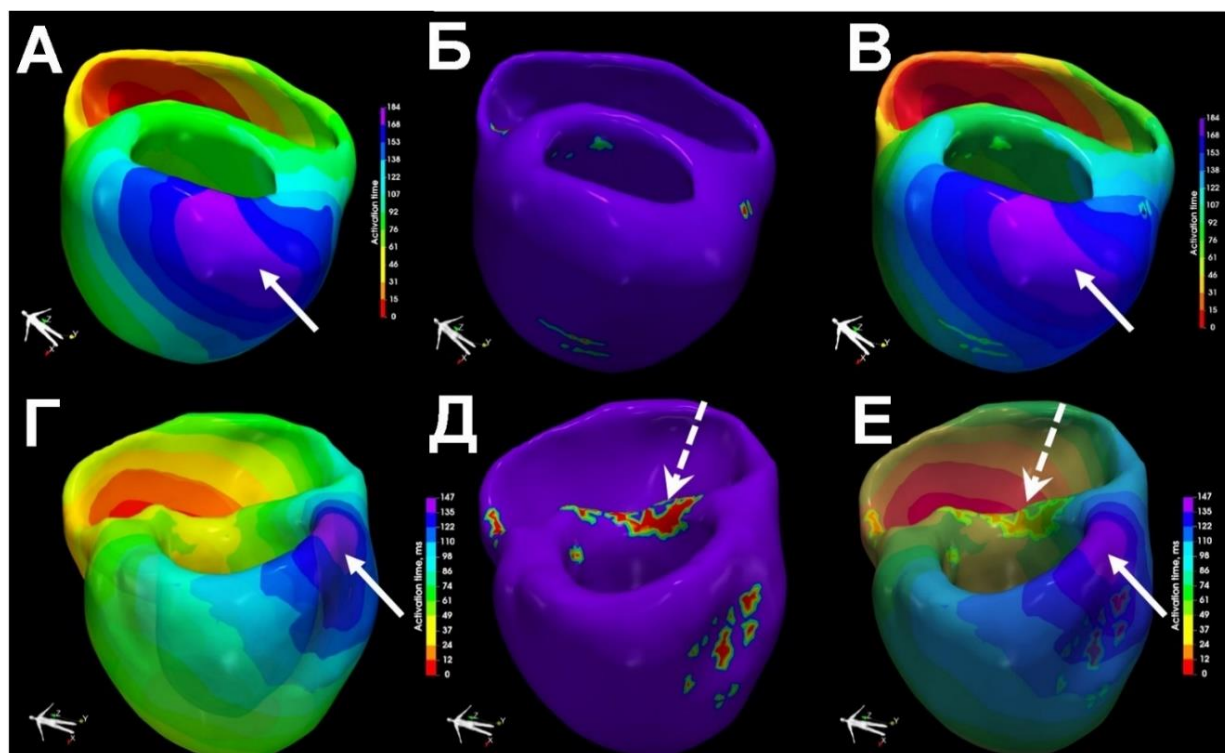


Рисунок 9. 3D модели сердца пациентов группы СРТ. А-В пациент с практически полным отсутствием ОК на МТ и типичной локализацией тПА в базальном боковом сегменте ЛЖ (сегмент 6). Г-Е – пациентка с интрамуральным фиброзом в МЖП («стрией») и атипичной локализацией тПА в базальном передне-перегородочном сегменте ЛЖ (сегмент 1). А,Г – карты активации. Б, Д – пиксельные карты фиброза. В, Е – сопоставление карт активации и фиброза. тПА обозначена стрелкой, зона фиброза обозначена пунктирными стрелками

Обнаруженные закономерности послужили поводом для подробного изучения взаимосвязи между фиброзом миокарда и характером электрического проведения у пациентов группы СРТ. Для этого был специально разработан метод преобразования МРТ изображений сердца с построением пиксельной карты фиброза (рис. 10А) и его совмещения с картой электрической активации сердца (рис. 10Б). Посегментарный анализ (рис. 10В) полученных изображений позволил установить умеренную связь между эпикардиальным (рис. 10Г) и эндокардиальным ВА (рис. 10Д) в каждом из сегментов больных группы СРТ и объемом фиброза. Эти результаты свидетельствуют о том, что фиброз распределённый по миокарду неравномерно не оказывает прямого влияния на общие показатели ВА или ВА ЛЖ, но при этом существенно влияет на локальные значения ВА. Можно заключить, что при отсутствии значимого структурного повреждения миокарда БЛНПГ является результатом блока проведения в проксимальном отделе проводящей системы сердца, как это продемонстрировали пациенты группы И-БЛНПГ. В то же время, расширение комплекса QRS у пациентов группы СРТ является результатом более сложного механизма, включающего в себя как проксимальную

блокаду, так и нарушение проведения электрической волны возбуждения в преимущественно в субэпикардиальных слоях мышцы сердца в связи с фиброзом миокарда ЛЖ и его структурным ремоделированием. Таким образом, миокардиальный фиброз усугубляет локальную электрическую неоднородность в отдельных сегментах миокарда, но этого эффекта недостаточно для изменения глобального времени проведения возбуждения по всей массе миокарда.

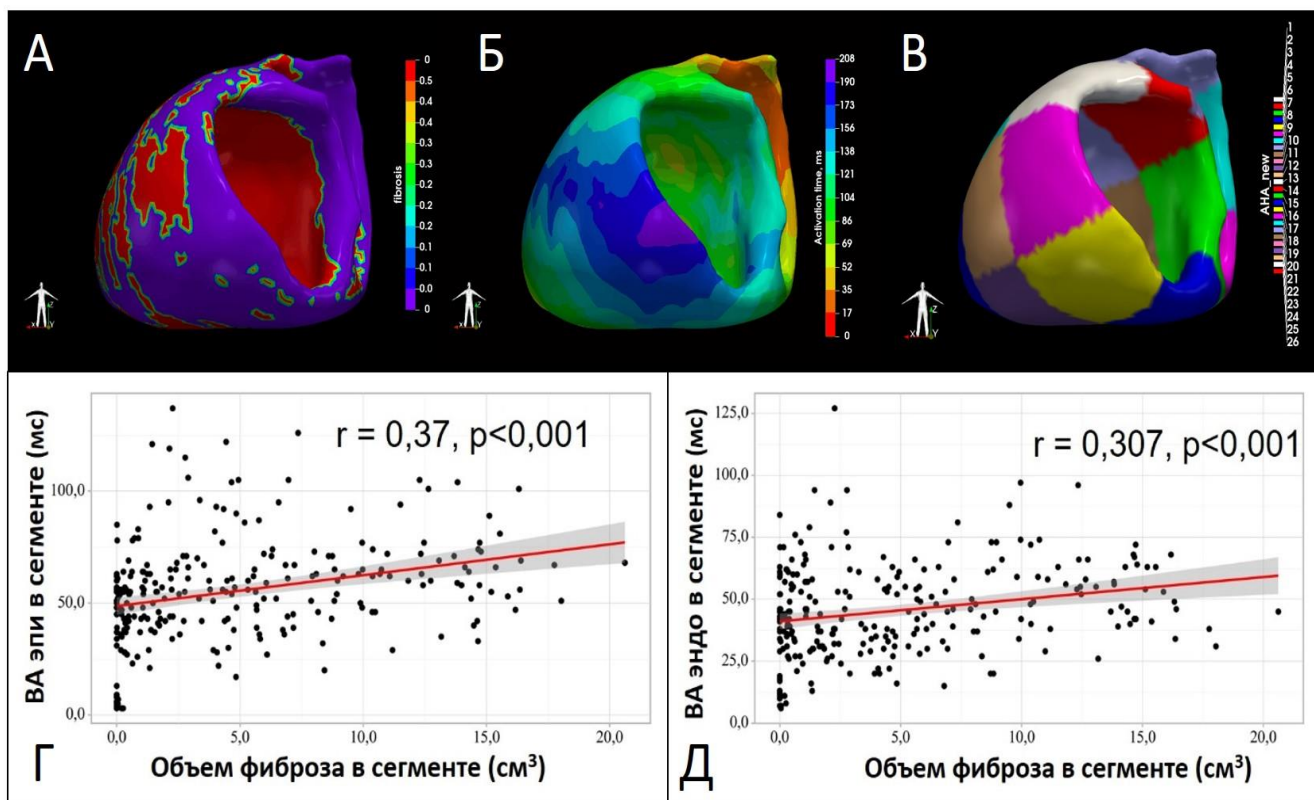


Рисунок 10. А - 3D модель фиброза миокарда желудочков, полученная путем преобразования МР-изображений. Фиброз обозначен красным. Б - 3D модель карты эпи- и эндокардиальной электрической активации желудочков. Красный цвет соответствует зонам ранней активации, сине-фиолетовый – зонам поздней активации. В – автоматическая сегментация трехмерных эпи-эндокардиальных моделей согласно рекомендациям Американской Ассоциации Сердца.

Кроме того, сопоставление параметров активации на эпикардиальной и эндокардиальной поверхности миокарда у пациентов групп СРТ, ИБЛНПГ и ЗД говорит о наличии эпи-эндокардиального градиента. Пациенты группы СРТ отличаются большим временем активации на эпикардиальной поверхности, в то время как эндокардиального проведение остается сохранным. Тот же эпи-эндо градиент характеризует больных ИБЛНПГ, однако количество сегментов с замедление ВА на эпи поверхности меньше (рис.11).

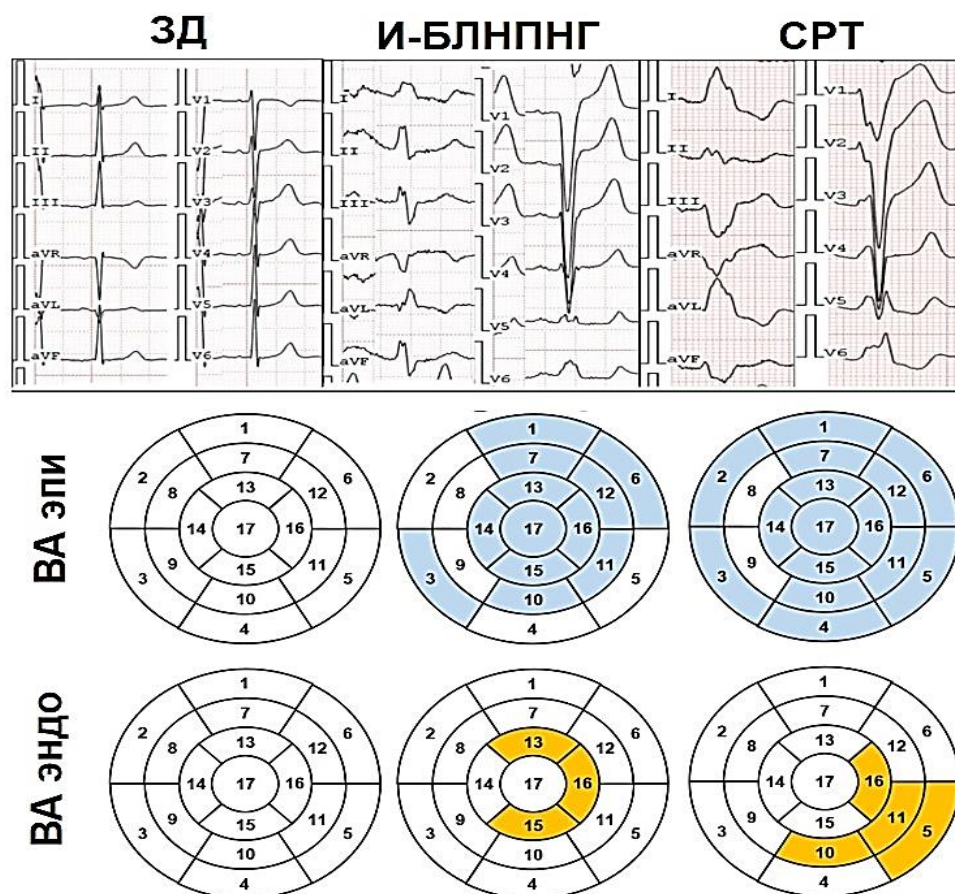


Рисунок 11. Верхний ряд – ЭКГ репрезентативных представителей группы ЗД, И-БЛНПГ и СРТ. Средний ряд и нижний ряд – результаты посегментарного сопоставления эпикардиальных (средний ряд) и эндокардиальных (нижний ряд) значений ВА ЛЖ у пациентов группы И-БЛНПГ и СРТ со значениями ЗД. Сегменты со статистически значимыми различиями в значениях ВА по сравнению со ЗД ($p < 0,05$) выделены цветом.

Результаты проведения сердечной ресинхронизирующей терапии и факторы на нее влияющие

Имплантация БВ-ЭКС для проведения СРТ была успешно осуществлена в 110 (86,6%) случаях. В ходе имплантации БВ-ЭКС для проведения СРТ электрод для стимуляции ЛЖ (ЛЖЭ) удалось успешно имплантировать в целевую позицию, а именно в заднюю, боковую или заднебоковую ветви коронарного синуса в 79 (71,9%) случаях. Малый калибр или острый угол отхождения целевой вены в 25 (22,3%) случаях послужили препятствием для оптимального позиционирования этого электрода. У этих пациентов веной, пригодной для имплантации, оказалась переднебоковая ветвь – в 25 (22,3%) случаях и передняя вена сердца – в 6 (5,5%) случаях.

Послеоперационная морфология навязанного БВ комплекса QRS в отведении V1 соответствовала Rs/RS в 18 (16,4%) случаях (рис. 12А), rSr'/rS – в 38 (34,5%) случаях (рис. 12Б) и QS в 54 (49%) случаях (рис. 12В).

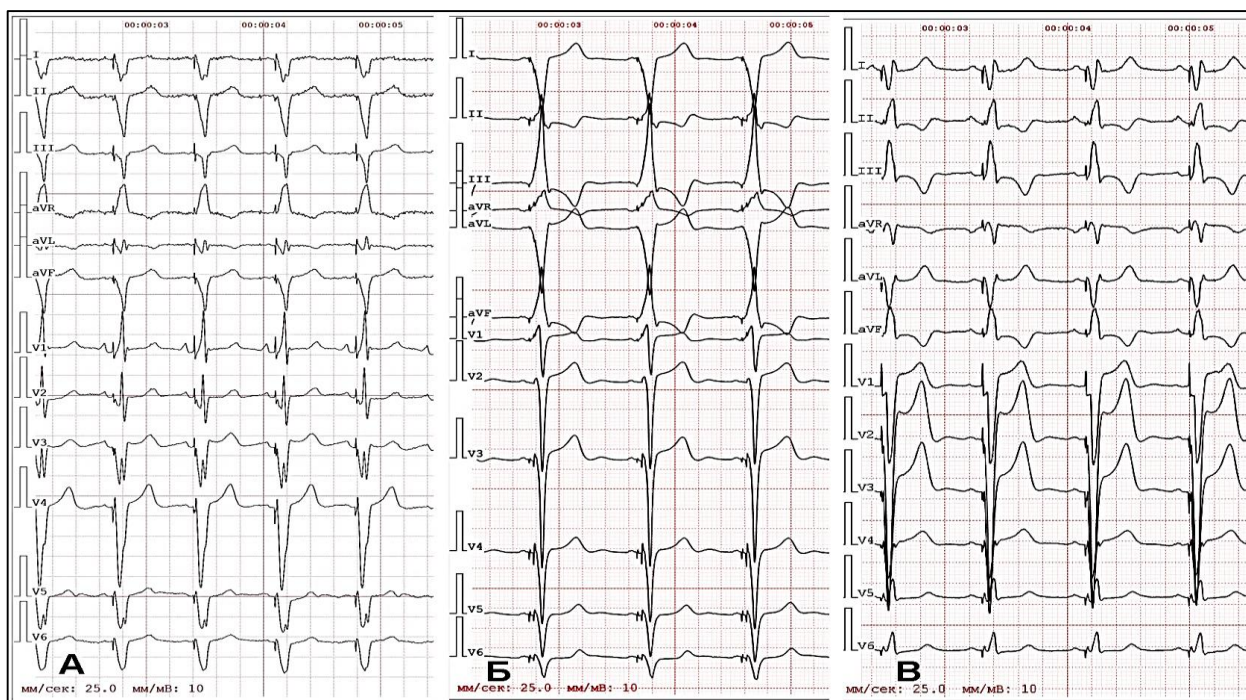


Рисунок 12. ЭКГ-примеры результирующей морфологии БВ-комплекса QRS на фоне СРТ: А – ширина комплекса 140 мс, морфология комплекса QRS в отведении V1 - Rs; Б – ширина комплекса 136 мс, морфология комплекса QRS в отведении V1 - rS; В – ширина комплекса 160 мс, морфология комплекса QRS в отведении V1 – QS.

Анализ динамики параметров ЭХОКГ и проявлений ХСН в ответ на проведение СРТ позволил разделить пациентов на 2 группы. В первую группу с положительным «ответом» на СРТ вошли 75 (71,4%) пациента с зарегистрированным уменьшением КСО ЛЖ на 15% и более, повышением ФВ ЛЖ на 5 и более процентов и снижением ФК ХСН. Во вторую группу вошли 30 (28,6%) пациентов с отсутствием положительной динамики показателей ЭХОКГ и ФК ХСН. Исходные характеристики пациентов обеих групп были сопоставлены. Результаты сопоставления представлены в таблице 3.

Показателями, ассоциированными с достижением положительного «ответа», оказались меньшие исходные объемы ЛЖ и меньший ФК ХСН, а также наличие патологического накопления контрастного препарата по данным МРТ. Вероятность положительного «ответа» на СРТ у пациентов с признаками ОК и «стрии» в МЖП были ниже в 1,588 и 1,857 раза, соответственно, по сравнению с пациентами без признаков этих патологических феноменов по данным МРТ, различия рисков были статистически значимыми (OR = 0,630; 95% ДИ: 0,468 – 0,847 и OR = 0,538; 95% ДИ: 0,322 – 0,900, соответственно). Кроме того, пациенты с достигнутым эффектом СРТ отличались меньшей объемной долей плотного рубца и меньшей общей объемной долей фиброза ($p=0,013$; 0,04). Дополнительно проведенный ROC-анализ установил, что и объемная доля

плотного рубца, и общая доля фиброза являются статистически значимыми факторами достижения положительного ответа на СРТ (AUC % плотного рубца = 0,685; 95% ДИ: 0,544 – 0,827, $p = 0,013$, и AUC для % фиброза = 0,657; 95% ДИ: 0,510 – 0,805, $p = 0,040$). При этом пороговые значения составили 2,6% для объемной доли плотного рубца и 6,7% – для общей доли фиброза. Положительный «ответ» на СРТ достигался при значениях показателей фиброза ниже этих величин. Чувствительность и специфичность полученных моделей составили 67,3% и 76,2% для объемной доли плотного рубца и 52,9% и 80,0% для общей доли фиброза, соответственно. Таким образом, фиброз ЛЖ является существенным фактором, препятствующим достижению эффекта от СРТ.

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

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

Необходимо отметить, что в ряду пациентов с положительным эффектом СРТ наиболее ярко выделилась подгруппа из 29 (27,6%) пациентов, у которых за 6 месяцев терапии обнаружилось полное восстановление сократительной функции ЛЖ и нормализация его объемов с исчезновением симптомов ХСН.

Таблица 3. Сопоставление основных клинико-инструментальных показателей в зависимости от наличия ответа на СРТ

Показатели		Ответ на СРТ		p
		Отсутствие «ответа» n=30	Положительный «ответ» n=75	
Возраст (лет), M (SD)		60,8 (10,1)	60,3(9,4)	0,793
Пол, мужчины, n (%)		21 (70%)	41 (54,6%)	0,129
Ишемическая этиология ХСН, n (%)		9 (30%)	18 (24,0%)	0,621
Перенесенный ОИМ в анамнезе n (%)		8 (26,7%)	9 (12%)	0,082
ФК ХСН (NYHA), Me [IQR]		3 [3; 3]	2 [2; 3]	< 0,001*
ФВ ЛЖ (%), M (SD)		25,1 (5,1)	27,2 (5,5)	0,052
КДО ЛЖ (мл), Me [IQR]		272 [221; 352]	240 [195; 295]	0,049*
КСО ЛЖ (мл), Me [IQR]		195[158; 275]	172 [137; 222]	0,033*
Исходная длительность QRS (мс), M (SD)		173 (19)	174 (17)	0,717
Положительные критерии Strauss D.G., n (%)		18 (60%)	65 (86,7%)	< 0,001*
Бок/задн/заднебок положение ЛЖЭ, n (%)		15 (50%)	47 (62,7%)	0,216
RS/rS/rSr' тип БВ комплекса QRS, n (%)		10 (33,3%)	41 (54,7%)	0,068
Параметры НИАК	Проанализировано пациентов, n (%)	15 (50%)	45 (60%)	-
	ВА ПЖ эндо (мс), M (SD)	77 (19)	89 (21)	0,043*
	ВА ПЖ эпи (мс), M (SD)	84 (21)	89 (21,3)	0,406
	ВА ЛЖ эндо (мс), M (SD)	96 (21)	92 (16)	0,413
	ВА ЛЖ эпи (мс), M (SD)	117 (22)	108 (22)	0,167
	РВА эндо, (мс) Me [IQR]	36 [14; 49]	55 [51; 59]	0,001*
	Положительные критерии ПБЛНПГ НИАК, n (%)	1 (6,7%)	32 (71,1%)	< 0,001*
	Совпадение тПА и позиции ЛЖ электрода, n (%)	2 (13,3%)	38 (84,4%)	< 0,001*
Параметры МРТ	Проанализировано пациентов, n (%)	25 (83,3%)	70 (93,3)	-
	Наличие ОК, n (%)	20 (80%)	28 (40%)	< 0,001*
	Наличие «стрии» в МЖП, n (%)	12 (48,0%)	12 (17,1%)	0,015*
	ОК в боковой стенке, n (%)	9 (36,0%)	6 (85,7%)	0,010*
	% серой зоны, Me [IQR]	7,6[5,1; 20,0]	3,8 [1,4; 10,9]	0,052
	% плотного рубца, Me [IQR]	4,4[2,6; 6,7]	1,23 [0; 4,8]	0,013*
	% фиброза, Me [IQR]	15,9[7,9; 28,7]	5,5 [1,5; 17,7]	0,040*
	ИДК, M (SD)	0,65 (0,12)	0,59 (0,13)	0,099
Параметры работы миокарда	Проанализировано пациентов, n (%)	15 (50%)	45 (60%)	-
	GLS, Me [IQR]	-6 [-6; -5]	-7 [-7; -5,3]	0,239
	GWl (mmHg%), Me [IQR]	394 [337;544]	409 [303; 576]	0,802
	GCW (mmHg%), M (SD)	651 (199)	748 (262)	0,175
	GWw (mmHg%), M (SD)	274 (123)	351 (142)	0,057
	GWE (%), M (SD)	65,4 (9,2)	63,9 (8,8)	0,560
Примечание: Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные - как M ± SD или как Me [Q25; Q75]. Уровень значимости p < 0,05.				

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

Рядом исследователей достижение полного обратного ремоделирования при СРТ или «супер-эффекта» считается свидетельством существования кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ (КИБ). Если принять это положение, то именно такой генез кардиомиопатии можно предположить у 29 (27,6%) пациентов группы СРТ. А факторы достижения максимального ответа на СРТ можно рассматривать как диагностические критерии КИБ.

Пациенты с отсутствием «ответа» на СРТ также характеризовались неоднородностью клинико-инструментальной динамики. Среди этих пациентов можно было выделить пациентов ($n=19$), у которых в отсутствии динамики ФВ ЛЖ отмечалось снижение ФК ХСН и, кроме того, в течение 6 месяцев отсутствовала необходимость в госпитализации в связи с декомпенсацией СН. Это наблюдение дало основание выделить

в структуре пациентов с отсутствием ответа на СРТ подгруппу «клинической стабилизации».

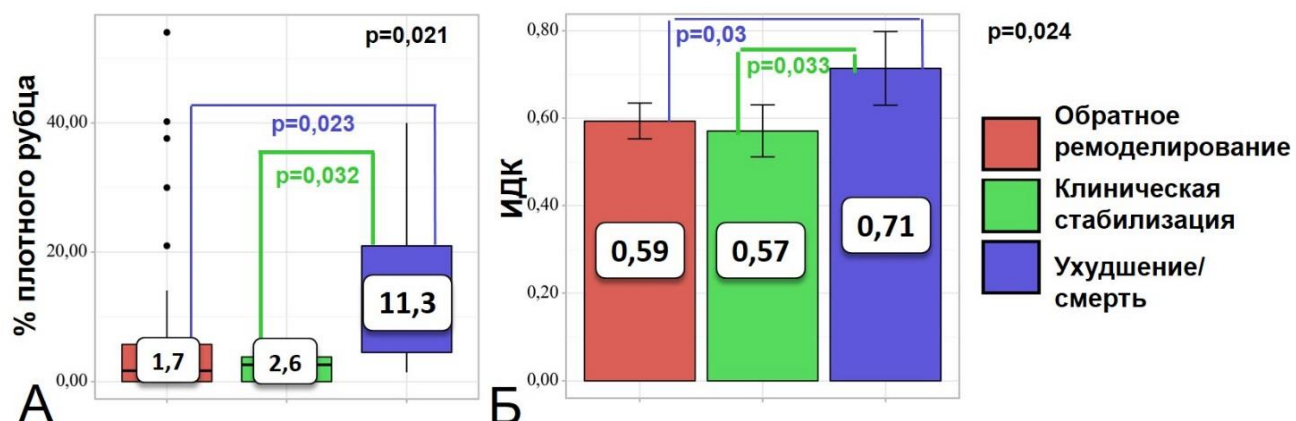


Рисунок 13. Соотношение объемной доли плотного рубца (А) и ИДК (Б) в группах с обратным ремоделированием, клинической стабилизацией и ухудшением/смертью.

И только у 11 (10,5%) пациентов отмечалось ухудшение состояния, как по результатам клинического наблюдения, так и показателям ЭхоКГ. В эту же группу были отнесены и случаи смерти. Эти пациенты, характеризовались большей объемной долей рубцовой ткани и большим значением ИДК по данным МРТ сердца (рис. 13 А, Б), а также отсутствие критериев БЛНПГ по данным НИАК при наличии признаков БЛНПГ на ЭКГ.

ROC-анализ позволил установить пороговые значения объемной доли плотного рубца и ИДК, которые определяют неблагоприятный исход применения СРТ. Ими оказались 4,5% для объемной доли плотного рубца ($AUC = 0,784$; 95% ДИ: 0,599 – 0,969, чувствительность 77,8%, специфичность 72,1%, $p = 0,006$) и 0,62 для ИДК ($AUC = 0,775$; 95% ДИ: 0,587 – 0,962 чувствительность 88,9%, специфичность 64,9%, $p = 0,008$).

Летальный исход пациентов с проводимой СРТ, и факторы значимые для его развития

Все пациенты, которым проводилась СРТ были включены в длительное проспективное наблюдение. Средний срок наблюдения составил 32 [18-84] (диапазон значений 12-180) месяца. За время наблюдения умерли 20 пациентов, что составило 19,0% от общей выборки пациентов. С целью определения факторов, значимых для наступления смерти у этой категории больных, были сопоставлены все исходные исследуемые клиничко-инструментальные показатели пациентов. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Исходные клинико-инструментальная характеристика выживших и умерших пациентов, получающих СРТ.

Показатели		Исход		p
		Выживший n=85	Умерший n=20	
Возраст (лет), М (SD)		60,7 (9,1)	59,7(11,8)	0,692
Пол, мужчины, n (%)		51 (60%)	12 (60%)	1,0
Ишемическая этиология ХСН, n (%)		22 (25,9)	5 (25)	1,000
Перенесенный ОИМ в анамнезе, n (%)		15 (17,6)	2 (10)	0,516
ФК ХСН (NYHA), Ме [IQR]		3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,341
ФВ ЛЖ (%), М (SD)		26,4 (5,3)	26,5 (5,5)	0,926
Длительность комплекса QRS, (мс), М (SD)		174 (18)	176 (20)	0,576
КДО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		250 [201;314]	268 [230; 329]	0,157
КСО ЛЖ (мл), Ме [IQR]		180 [141;251]	181 [158; 250]	0,285
RS/rS/rSr' тип БВ комплекса QRS, n (%)		42 (51,2)	10 (50)	1,000
Бок/задн/заднебок положение ЛЖЭ, n (%)		55 (67)	14 (70)	0,85
Данные МРТ	Проанализировано пациентов, n (%)	45 (52,9%)	15 (75%)	-
	Наличие ОК, n (%)	33 (40,7)	13 (65)	0,063
	Наличие «стрии» в МЖП, n (%)	12 (14,8)	7 (35)	0,098
	ОК в боковой стенке ЛЖ	наличие, n (%)	8 (40)	0,002*
		отсутствие, n (%)	12 (60)	
	% серой зоны, Ме [IQR]	6,2 [1,5; 11,6]	7,5 [3,0; 18]	0,329
	% плотного рубца, Ме [IQR]	1,9 [0; 6,6]	2,3 [1,3; 14,7]	0,287
	% фиброза, Ме [IQR]	11,3 [2,1; 19]	11,1 [4,8; 39,2]	0,295
	ИДК, Ме [IQR]	0,58 [0,53; 0,65]	0,61 [0,51; 0,77]	0,745
Параметры НИАК	Проанализировано пациентов, n (%)	25 (83,3%)	70 (93,3)	-
	Положительные критерии БЛНПГ, n (%)	26(57,7)	6 (40)	0,119
	ВА ПЖ эндо (мс), М (SD)	87 (20)	80 (23)	0,252
	ВА ПЖ эпи (мс), М (SD)	89 (22)	85 (22)	0,509
	ВА ЛЖ эндо (мс), М (SD)	93 (18)	95 (19)	0,733
	ВА ЛЖ эпи (мс), М (SD)	109 (23)	115 (20)	0,451
	РВА эндо (мс), Ме [IQR]	54 [50; 58]	35 [20; 59]	0,068
	РВА эндо	> 50 мс, n (%)	41 (91,1)	< 0,001*
		< 50 мс, n (%)	4 (8,9)	
	Локализация тПА и ЛЖЭ	совпадение, n (%)	38 (84,4)	0,014*
		несовпадение, n (%)	7 (15,6)	
Параметры работы миокарда	Проанализировано пациентов, n (%)	15 (50%)	45 (60%)	-
	GLS, Ме [IQR]	-6 [-7; -5]	-7 [-8; -5,5]	0,370
	GWl (mmHg%), Ме [IQR]	398 [296; 560]	394 [328; 564]	0,913
	GCW (mmHg%), М (SD)	725 (253)	670 (211)	0,452
	GWw (mmHg%), М (SD)	348 (129)	286 (163)	0,142
	GWE (%), М (SD)	62,9 (8,4)	66,8 (9,2)	0,134
Примечание: Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные - как М ± SD или как Ме [Q25; Q75]. Уровень значимости p < 0,05.				

Как видно из таблицы 4, различия были обнаружены лишь по трем признакам: 1) наличие/отсутствие ОК в боковой стенке ЛЖ на МРТ-изображениях; 2) РВА, рассчитанное на эндокардиальных картах НИАК и превышающее 50 мс или менее 50 мс; а также 3) совпадение/несовпадение локализации тПА и электрода для стимуляции ЛЖ (примеры представлены на рис.14).

Прогностическая сила этих показателей была дополнительно оценена при анализе показателей выживания пациентов, проведенному по методу регрессии Кокса. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 5, кривые выживания на рис. 14. Как следует из приведенной таблицы 5 и рис. 14, при РВА > 50 мс риск летального исхода уменьшался в 5,649 при совпадении локализации тПА и электрода для стимуляции ЛЖ - 3,682 раза, а при отсутствии признаков ОК в боковой стенке ЛЖ по данным МРТ сердца - в 7,573 раза.

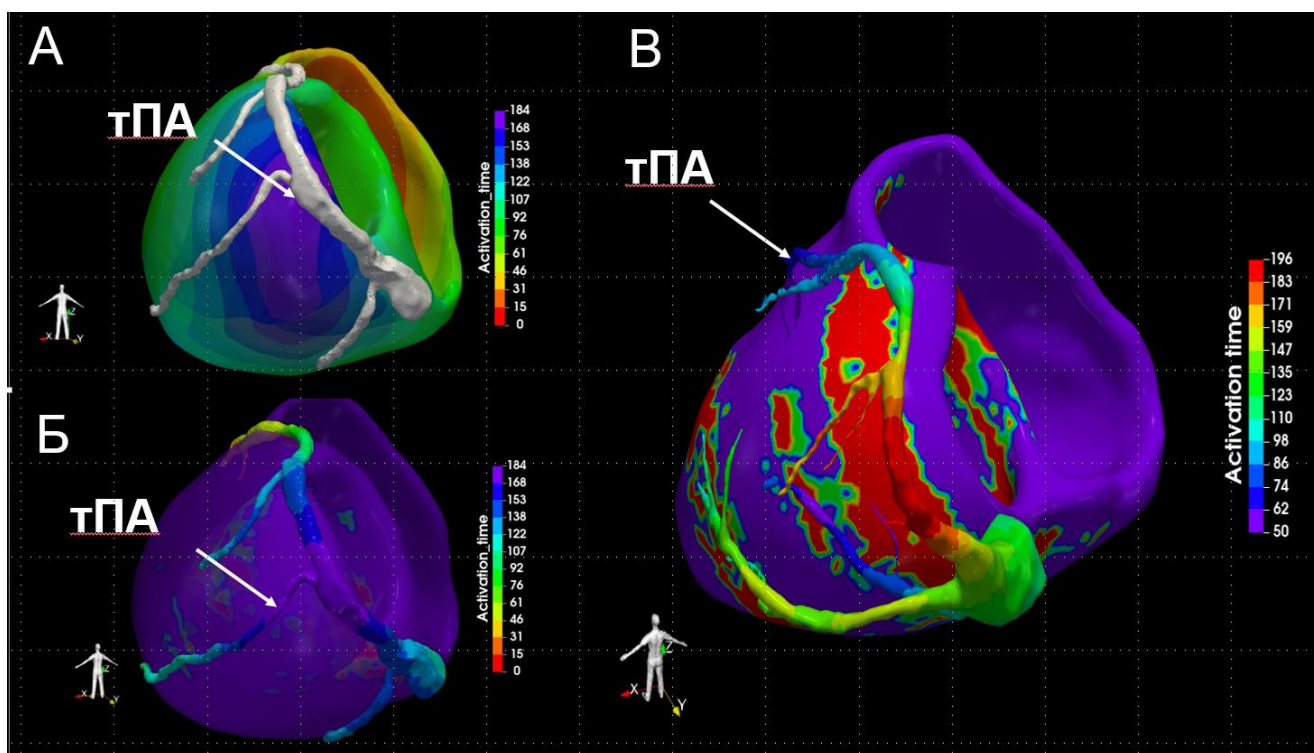


Рисунок 14. Трехмерные модели сердца, полученные при преобразовании и интеграции данных НИАК и данных МРТ с ОК. А, Б – пример пациента с удовлетворительной анатомией венозного русла (А) и типичной локализацией точки поздней активации в боковой стенке ЛЖ. Б – проекция карты активации на модель коронарного синуса и модель, полученную при преобразовании данным МРТ с ОК. В – пример пациента с неудовлетворительной анатомией коронарного русла, атипичной локализацией тПА и обширной фиброзной зоной в проекции боковой стенки ЛЖ (тПА указана сине-фиолетовым, фиброз – красным).

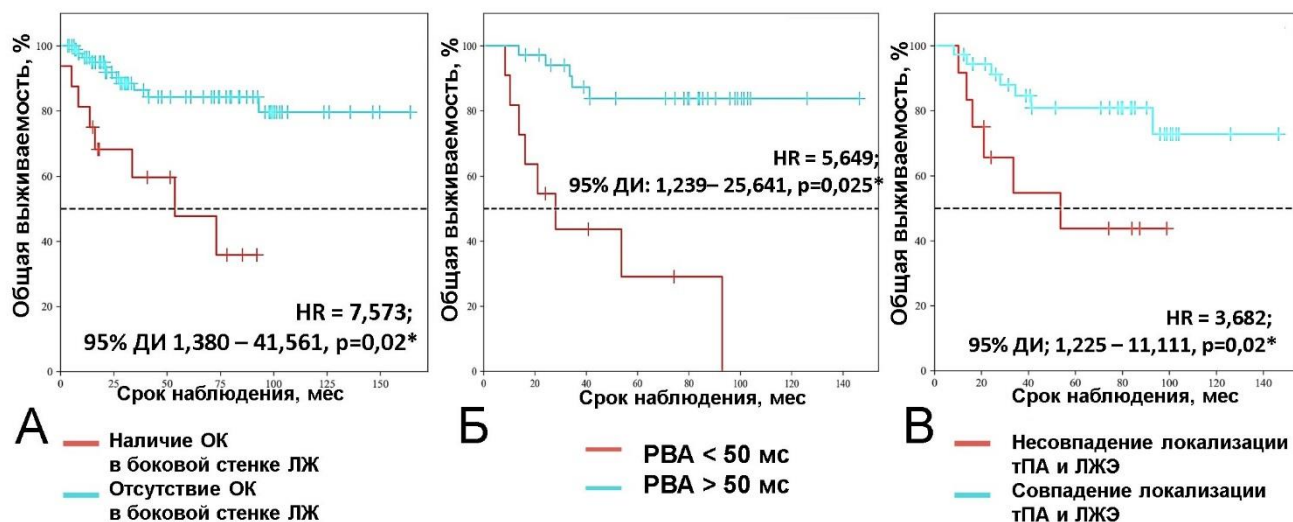


Рисунок 15. Кривые выживания, построенные по методу регрессии Кокса, иллюстрирующие влияние наличие ОК в боковой стенке ЛЖ (А), PBA менее 50 мс (Б) и совпадения локализации тПА и электрода для стимуляции ЛЖ на риск смерти пациентов группы СРТ.

Таблица 5. Влияние выявленных факторов риска на вероятность летального исхода больных, которым проводится СРТ.

Фактор риска	Цензурируемое значение	
	ОР; 95% ДИ	p
Наличие ОК в боковой стенке ЛЖ	7,573; 1,380 – 41,561	0,020*
Несовпадение локализации тПА и ЛЖЭ	3,682; 1,225 – 11,111	0,020*
PBA < 50 мс	5,649; 1,239– 25,641	0,025*
* – влияние предиктора статистически значимо (p < 0,05)		
Примечание: Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные - как $M \pm SD$ или как Me [Q25; Q75]. Уровень значимости p < 0,05.		

Результаты проспективного наблюдения за пациентами с И-БЛНПГ

После исходно проведенного обследования пациенты группы И-БЛНПГ были включены в проспективное наблюдение. Длительность наблюдения составила $8,5 \pm 1,3$ лет. Итоговое обследование после завершения наблюдения удалось провести у 15 из 18 пациентов (83%). Во всех случаях на ЭКГ сохранялась БЛНПГ без существенной динамики в ширине комплекса QRS. При сопоставлении исходных и итоговых показателей ЭХОКГ, было зафиксировано достоверное увеличение КДР ЛЖ (p=0,02, рис.16 А) и КСР ЛЖ (p = 0,035, рис. 16 Б).

Снижение ФВ ниже уровня 50% было зарегистрировано у лишь троих (20%) пациентов. На рис. 17 представлен пример динамического наблюдения за постепенным развитием сердечной дисфункции со снижением ФВ ЛЖ, и расширением полости ЛЖ.

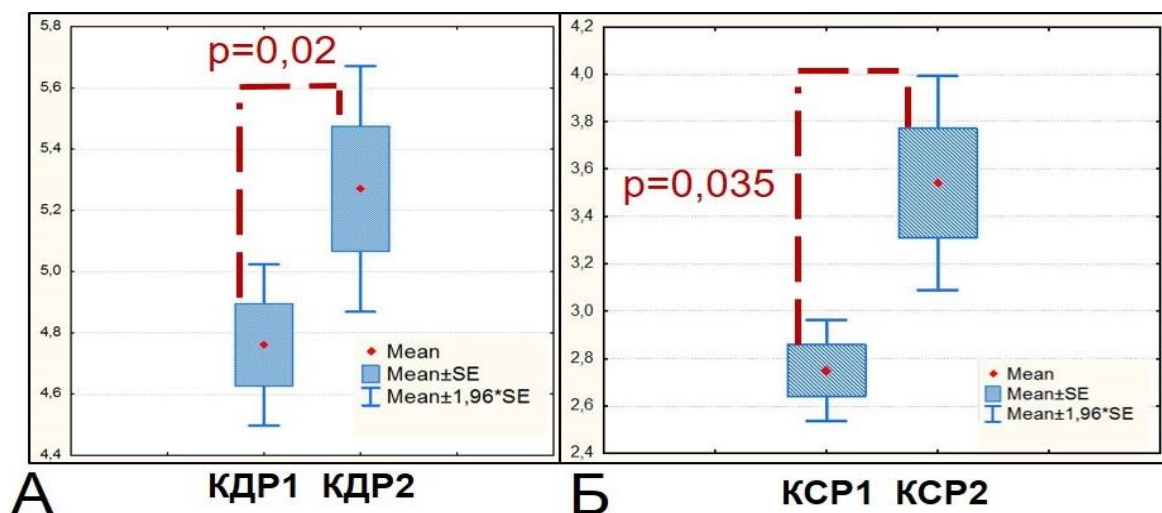


Рисунок 16. Динамика показателей КДР ЛЖ (А) и КСР ЛЖ (Б). КДР1и КСР1 соответствует исходным значениям исследуемых показателей; КДР2 и КСР 2.

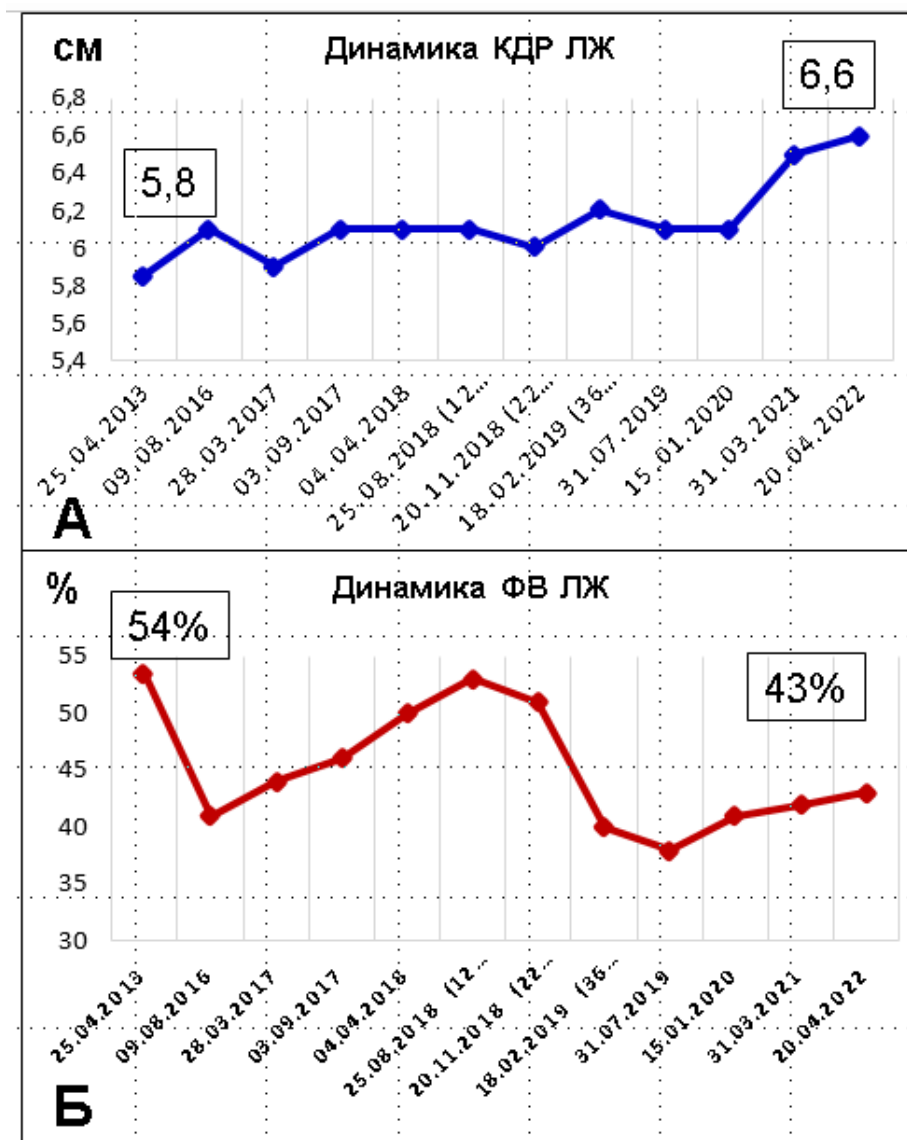


Рисунок 17. Пример динамики ЭХОКГ показателей – КДР ЛЖ (А) и ФВ ЛЖ (Б) пациентки С. группы И-БЛНПГ с длительно существующей БЛНПГ (9 лет наблюдения).

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

В рамках последнего **пятого раздела** было выполнено обследование пациентов со стимуляцией ПЖ, проводимой по поводу брадиаритмий. Высокая вариабельность показателей электрической и механической диссинхронии у этих пациентов побудила к исследованию факторов на них влияющих. Таким фактором оказалась позиция ПЖ электрода. Исходя из данных рентгенографии органов грудной клетки выделялось три уровня локализации электрода для стимуляции ПЖ: 1) «верхняя» - верхнесептальная локализация и локализация в выносящем тракте правого желудочка была обнаружена - у 23 (38,3%) больных; 2) «средняя» - среднесептальная – у 14 (23,3%) больных; 3) «низкая» - нижнесептальная или апикальная позиция – у 23 (38,3%) больных. Пациенты с различной локализацией электродов были сопоставимы по полу, возрасту, исходным эхокардиографическим показателям (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ), длительности периода постоянной электростимуляции ПЖ, продолжительности стимулированного комплекса QRS и сопутствующей патологии. Проведенный сравнительный анализ продемонстрировал, что пациенты с «низкой» локализацией электрода имеют статистически меньшие значения GWI и GCW, чем больные с «высоким» расположением электрода (1042 ± 309 против 1430 ± 514 mmHg%, $p = 0,049$ и $1457 [1256; 1766]$ против $2089 [1831; 2186]$ mmHg%, $p=0,04$ рис. 18 А, Б). Таким образом, можно сделать вывод, что наименее эффективное сердечное сокращение наблюдалось у больных из групп «нижней» локализации электрода. А больные с электродами более «высокого» расположения продемонстрировали более благоприятные показатели механики сердечного сокращения.

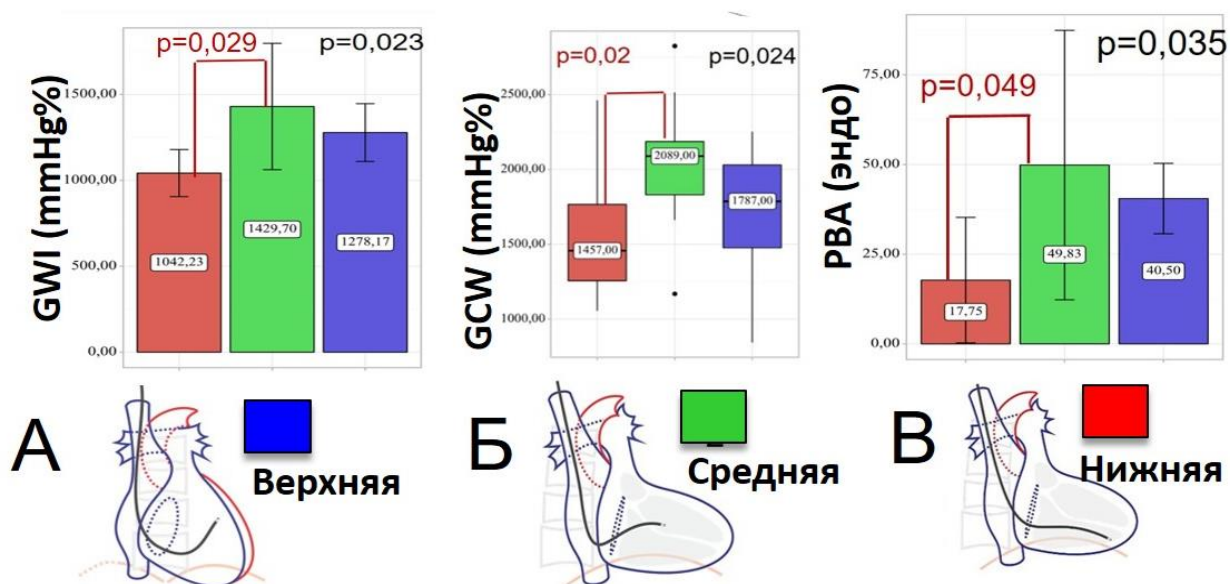


Рисунок 18. Значения GWI (А), GCW (Б) и РВА ПЖ и ЛЖ (В) при различной локализации электрода для стимуляции ПЖ. Пациенты с «нижней» локализацией электрода для ЭСПЖ демонстрируют наиболее низкие показатели работы миокарда и меньшие значения РВА ПЖ и ЛЖ.

Среди показателей электрической активации миокарда единственным статистически значимым отличием, характеризующим пациентов с «низким» расположением электрода для ЭСПЖ, оказалось минимальное значение РВА, измеренной на эндокардиальной поверхности, что полностью соответствует характерной для этих пациентов активации от верхушки сердца к основанию. Это еще раз подчеркивает разницу между электрической диссинхронией, возникающей при ЭСПЖ и БЛНПГ.

Проявления сердечной дисфункции у пациентов с постоянной длительной стимуляцией ПЖ.

На момент включения в исследование продолжительность периода ЭСПЖ составила 95,5 [33,5; 126,7] месяцев. По данным ЭхоКГ проведенного на фоне длительной ЭСПЖ у 10 (18,2%) пациентов было зарегистрировано снижение ФВ ЛЖ ниже 50% от первоначально нормальных значений. У 5 из этих пациентов (50%) были зарегистрированы признаки ХСН II-III ФК. Эти же пациенты, помимо снижения ФВ ЛЖ, характеризовались большими размерами ЛЖ на фоне длительной ЭСПЖ, статистически значимо большей длительностью стимулированного комплекса QRS, а также наличием ИБС в анамнезе. Проведенный ROC-анализ продемонстрировал, что длительность комплекса QRS больше или равная 180 мс может считаться ассоциированной со снижением ФВ ЛЖ на фоне длительной ЭСПЖ (AUC=0,772, чувствительность-70%, специфичность-80%). Необходимо отметить, что длительность комплекса QRS не

зависела от локализации электрода для стимуляции ПЖ ($p=0,373$). Вполне вероятно, что на длительность комплекса QRS при ЭСПЖ могут дополнительно влиять иные причины, такие, как исходное состояние миокарда ЛЖ, дистальные нарушения проводимости сердца.

Еще одним проявлением сердечной дисфункции у пациентов группы ЭСПЖ оказалась динамика степени трикуспидальной регургитации (ТР). По данным ретроспективного анализа наблюдалось статистически значимое усугубление степени ТР на фоне ЭСПЖ ($p<0,001$). Согласно полученным данным, количество больных с умеренной ТР возросло на 16,3%, у 7,3% пациентов степень ТР была определена как тяжелая. В общей сложности увеличение степени ТР было обнаружено у 16 (29,9%) больных. При сравнении этих пациентов с пациентами с отсутствием нарастания степени клапанной недостаточности, каких-либо отличительных особенностей обнаружено не было. Отдельно было проанализировано потенциальное влияние локализации электрода для стимуляции ПЖ на динамику степени ТР. Однако, «низкая» локализация электрода для стимуляции ПЖ не была ассоциирована как с негативной динамикой ТР, так и со снижением ФВ ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование было направлено на всесторонний анализ этиопатогенетических механизмов БЛНПГ и ее влияния на развитие сердечной дисфункции. Результаты позволили охарактеризовать «портрет» БЛНПГ на трех уровнях – проводящей системы, тканевом и клеточном.

На основании данных ЭКГ и неинвазивного активационного картирования были разработаны критерии проксимальной блокады, которым полностью соответствуют пациенты с идиопатической БЛНПГ. У пациентов с показаниями к СРТ ширина комплекса QRS обусловлена не только проксимальной блокадой, но и дистальными нарушениями проводимости, в которые вносит вклад диффузный фиброз миокарда и ремоделирование на клеточном уровне.

Отвергнута гипотеза об основной этиологической роли фиброза в формировании БЛНПГ. Однако фиброз миокарда вносит существенный вклад в замедление внутрижелудочковой проводимости, что подтверждается его корреляцией с временами активации при посегментарном анализе ЛЖ.

Исследование белков межклеточных контактов – коксаки-аденовирусного рецептора и коннексина 43 – обнаружило снижение их экспрессии и перераспределение на боковые мембраны кардиомиоцитов, что может способствовать уменьшению сопряжения между кардиомиоцитами и снижению скорости проведения возбуждения.

Установлено, что патологические изменения миокарда на тканевом и клеточном уровне способствуют формированию кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ. У пациентов с идиопатической БЛНПГ обнаружены начальные признаки структурной дезорганизации миокарда.

Разработаны критерии кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, основанные на отсутствии признаков фиброзного замещения миокарда при нормальных показателях его работы и наличии критериев «типичной» БЛНПГ. Напротив, выраженное фиброзное поражение миокарда ЛЖ (доля плотного рубца > 4,5%) препятствует положительным эффектам СРТ. Установлена многофакторная природа формирования БЛНПГ и ассоциированной сердечной дисфункции.

Особенности электромеханической диссинхронии при ЭСПЖ существенно отличаются от БЛНПГ. Для развития сердечной дисфункции при этих двух состояниях в обоих случаях требуется участие дополнительных факторов, модифицирующих влияние электрической диссинхронии.

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

5. Все пациенты, ЭКГ которых соответствует БЛНПГ, характеризуются значительным объемом утраченной работы миокарда, что находит свое отражение в изменениях глобальной работы миокарда только у пациентов с тяжелым структурным поражением сердца. У пациентов с идиопатической БЛНПГ и пациентов с ЭСПЖ при исходно нормальной систолической функции ЛЖ наличие значительной утраченной работы миокарда не приводит к уменьшению глобальной работы миокарда.

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

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

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

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

10. У пациентов с постоянной электростимуляцией правого желудочка фактором, влияющим на показатели электрической и механической диссинхронии, является положение стимулирующего электрода. Отличительным проявлением сердечной дисфункции у этих пациентов является появление и усугубление трикуспидальной регургитации в отсутствие признаков снижения ФВ ЛЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1 Римская Е.М. Работа миокарда при электрической диссинхронии, обусловленной блокадой левой ножки пучка Гиса / **Е.М. Римская**, С.В. Добровольская, Е.В. Кухарчук, С.Ю. Каштанова, Н.А. Миронова, Г.С. Тарасовский, А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев, М.А. Саидова, С.П. Голицын // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т.30, №2. – С.61-70.
- 2 Римская Е.М. Работа миокарда при сердечной ресинхронизирующей терапии и факторы, значимые для ее положительной динамики / **Е.М. Римская**, С.Е. Добровольская, Г.С. Тарасовский, С.Ю. Каштанова, В.Н. Шитов, В.В. Слободяник, Н.А. Миронова, М.А. Саидова, С.П. Голицын // Терапевтический архив. – 2025. – Т.97, №4. – С.306-314.
- 3 Rimsкая E. Relationship between myocardial fibrosis and left bundle branchblock. Does it exist? / **E. Rimsкая**, O. Aparina, O. Stukalova, S. Kormilitsyn, N. Mironova, P. Chumachenko, S. Ternovoy, S. Golitsyn // Cardiovascular Pathology. – 2025. – Vol. 75. – 107713
- 4 Gupalo E.M. Implication of inflammation on Cocksackie virus and Adenovirus receptor expression on cardiomyocytes and the role of platelets in patients with dilated cardiomyopathy / **E.M. Gupalo**, L.I. Buryachkovskaya, P.V. Chumachenko, N.A. Mironova, O.Y. Narusov, S.N. Tereschenko, S.P. Golitsyn, M. Othman // Cardiovascular Pathology. – 2022. – Vol. 60. – 107452
- 5 Римская Е.М. Воспаление и фиброз миокарда: есть ли связь с блокадой левой ножки пучка Гиса / **Е.М. Римская**, Стукалова О.В., Апарина О.П., Н.А. Миронова, Кузнецова Т.В., Чумаченко П.В., С.П. Голицын // Терапевтический архив. – 2024. – Т.96, №1. – С.22-28.
- 6 Римская Е.М. Диагностические критерии проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса и их значимость в предсказании эффекта от сердечной ресинхронизирующей терапии / **Е.М. Римская**, С.Ю. Каштанова, Х.Ф. Салами, Е.В. Кухарчук, Т.А. Малкина, С.А. Гаман, А.Е. Комлев, Н.А. Миронова, О.В. Стукалова, Т.Э. Имаев, Р.С. Акчурина, С.П. Голицын // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №8. – С.72-82.

- 7 Римская Е.М. Блокада левой ножки пучка Гиса – дилатационная кардиомиопатия – сердечная недостаточность: общие звенья замкнутой цепи патогенеза / Е.М. Римская, Н.А. Миронова, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 2. – С. 68-76.
- 8 Каштанова С.Ю. Оценка электрической диссинхронии миокарда с помощью неинвазивного активационного картирования и ее роль в достижении успеха проведения сердечной ресинхронизирующей терапии / С.Ю. Каштанова, Н.А. Миронова, **Е.М. Гупало**, С.А. Гаман, Т.А. Малкина, Г.С. Тарасовский, В.В. Слободяник, М.А. Саидова, С.П. Голицын // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S4. – С. 21-32.
- 9 Уцумуева М.Д. Топография структурного поражения миокарда левого желудочка и последовательность его электрической активации при различной эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью / М.Д. Уцумуева, Н.А. Миронова, О.В. Стукалова, **Е.М. Гупало**, С.Ю. Каштанова, Т.А. Малкина, В.Г. Киктев, С.П. Голицын // Вестник аритмологии. – 2019. – Т. 26, № 3(97). – С. 5-14.
- 10 Каштанова С.Ю. Оптимизация отбора пациентов для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии: роль электрокардиографии и эхокардиографии / С.Ю. Каштанова, Н.А. Миронова, **Е.М. Гупало**, В.В. Долгополова, М.А. Саидова, С.П. Голицын // Кардиологический вестник. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 94-101.
- 11 Каштанова С.Ю. Комплексная оценка электрокардиографических и эхокардиографических параметров у больных с блокадой левой ножки пучка Гиса в прогнозировании успеха сердечной ресинхронизирующей терапии / С.Ю. Каштанова, Н.А. Миронова, В.Н. Шитов, **Е.М. Гупало**, В.Г. Киктев, М.А. Саидова, С.П. Голицын // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, №12. – С. 76-83.
- 12 Гупало Е.М. Роль воспаления в развитии нарушений ритма и проводимости / **Е.М. Гупало**, Н.А. Миронова, Т.А. Малкина, Т.Ю. Полевая, С.П. Голицын // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30, № 1. – С. 16-21.
- 13 Гупало Е.М. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в выявлении воспаления у больных с идиопатическими нарушениями проводимости сердца и у

- больных с клиническим синдромом дилатационной кардиомиопатии / **Е.М. Гупало**, О.В. Стукалова, Н.А. Миронова, О.Ю. Нарусов, Л.В. Величко, П.В. Чумаченко, А.Н. Самко, С.П. Голицын // Вестник аритмологии. – 2014. – Т. 77. – С. 32-41
- 14 Rinskaya E. Myocardial work in different patients with electrical dyssynchrony due to left bundle branch block / **E. Rinskaya**, D. Svetlana, E. Kucharchuk, S. Kashtanova, N. Mironova, A. Komlev, T. Imaev, G. Tarasovskiy, M. Saidova, S. Golitsyn // Circulation. – 2024 – Т. 150, №S1. – С. 4135061
 - 15 Rinskaya E. A novel methodology for simultaneous analysis of electrical activation parameters and myocardial fibrosis in patients with LBBB and indications to cardiac resynchronization therapy / **E. Rinskaya**, M. Chmelevsky, O. Aparina, A. Bazhutina, M. Budanova, S. Khamzin, O. Stukalova, S. Ternovoy, S. Golitsyn // Circulation. – 2024 – Т. 150, №S1. – С. 4137510
 - 16 Уцумуева М.Д. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия у больной дилатационной кардиомиопатией и сопутствующими нарушениями проводимости сердца. Клинический случай и обсуждение проблемы / **Е.М. Римская**, М.М. Беляева, Н.А. Миронова, С.В. Добровольская, Г.С. Тарасовский, Х.Ф. Салами, В.Г. Киктев, С.П. Голицын // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19- №3. – С. 78-85. (Статья)
 - 17 Стукалова О.В. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием в диагностике миокардита различного клинического течения / О.В. Стукалова, **Е.М. Гупало**, П.В. Чумаченко, А.Н. Самко, Е.А. Буторова, Р.М. Шахнович, Н.А. Миронова, О.Ю. Нарусов, А.А. Сафиуллина, С.П. Голицын, С.К. Терновой, И.Е. Чазова.// Терапевтический архив. - 2019. - - 2019. - Т. 91. - №4. - С. 28-36
 - 18 Стукалова О.В. Роль МРТ сердца с контрастированием в диагностике миокардита с различным клиническим течением / О.В. Стукалова, **Е.М. Гупало**, Н.А. Миронова, Л.Г. Егиазарян, М.Д. Уцумуева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19- №3. – С. 78-85.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD3+ - Т-лимфоциты

GCW – конструктивная работа миокарда (global constructive work)

GWE – эффективность глобальной работы (global work efficiency)

GWI – индекс глобальной работы миокарда (global work index)

GWW – утраченная работа миокарда (global wasted work)

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

БВ - бивентрикулярный

БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса

БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса

ВА – время активации

ВЖ – внутривентрикулярный

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ДИ – доверительный интервал

ЗД – здоровые добровольцы

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДК – индекс диффузного контрастирования

ИС – интенсивность сигнала

КАР – коксаки-аденовирусный рецептор

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем

КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка

КИБ – кардиомиопатия, индуцированная блокадой левой ножки пучка Гиса

КСО ЛЖ – конечно-систолический объем

КСР ЛЖ - конечный систолический размер левого желудочка

ЛБП – линия блока проведения

ЛЖ – левый желудочек

ЛЖЭ – электрод для электростимуляции левого желудочка

МЖП – межжелудочковая перегородка

МРТ сердца - магнитно-резонансная томография сердца

НеИКМП – неишемическая кардиомиопатия

НИАК – неинвазивное электроанатомическое картирование

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОК – отсроченное контрастирование

ОР – отношение рисков

ОШ - отношение шансов

ПЖ – правый желудочек

ПЖЭ – электрод для электростимуляции правого желудочка

РВА – разница времен активации правого и левого желудочков

РК – раннее контрастирование

СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия

тПА – точка поздней активации ЛЖ

ТРФ-β1 – трансформирующий ростовой фактор-β1

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ — электрокардиограмма

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

эндо – эндокардиальный

эпи – эпикардиальный

ЭСПЖ — электростимуляция правого желудочка

ЭхоКГ - эхокардиографическое исследование

ЭКС - электрокардиостимулятор