

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Электрокардиостимуляция на пороге  
больших перемен: актуализация проблемы

Анатомия, гистология и электронная микроскопия  
проводящей системы сердца. Современное  
представление и новые сведения: обзор

Математические модели и искусственный интеллект  
для исследования проблемы диссинхронии желудочков  
и улучшения эффективности СРТ

Методы анализа формы левого желудочка в оценке  
диссинхронии сокращения и прогнозе ее коррекции

Визуализация диссинхронии  
для кардиоресинхронизирующей терапии

Электрокардиографические признаки блокады  
левой ножки пучка Гиса и прогнозирование ответа  
на бивентрикулярную стимуляцию и стимуляцию  
проводящей системы сердца

Неблагоприятное воздействие внутрисердечной  
диссинхронии и стимуляции правого желудочка  
на сократительную функцию и прогноз

Кардионейроабляция в лечении нейрокардиогенных  
обмороков и функциональных брадиаритмий.  
Обзор литературы

Стимуляция пучка Гиса. Технические аспекты и доказательная база для применения в качестве  
альтернативы ресинхронизирующей терапии и традиционной электрокардиостимуляции

Стимуляция левой ножки пучка Гиса. Технические аспекты. Доказательная база для применения  
в качестве альтернативы ресинхронизирующей терапии и традиционной электрокардиостимуляции

Программирование кардиальных имплантируемых электронных устройств при стимуляции проводящей  
системы: информационно-практический обзор

В ФОКУСЕ:

Диссинхрония. Ресинхронизация. Стимуляция. Хроническая сердечная недостаточность.

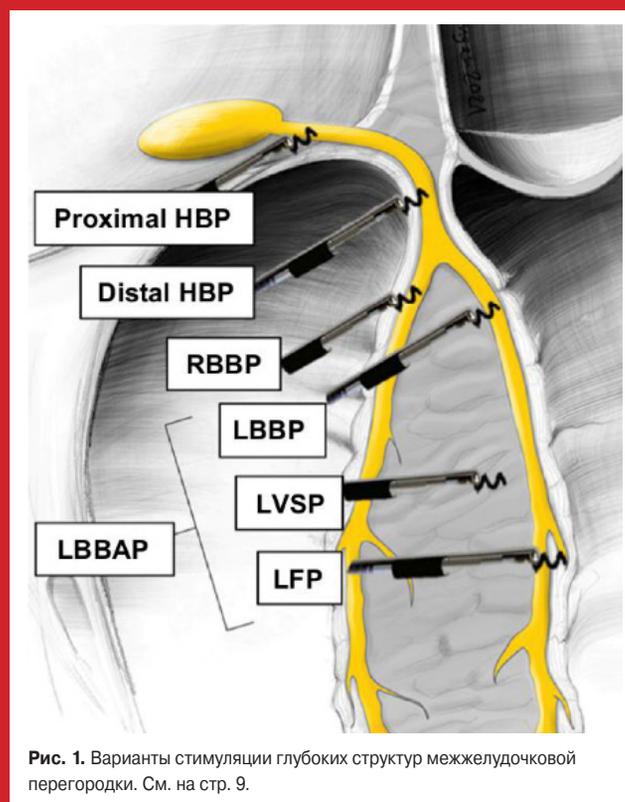


Рис. 1. Варианты стимуляции глубоких структур межжелудочковой перегородки. См. на стр. 9.







РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

**Периодичность:** 12 номеров в год  
**Установочный тираж** — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих научных  
журналов и изданий ВАК**

**Журнал включен в Scopus, DOAJ  
РИНЦ (ядро), RSCI**

**Полнотекстовые версии**  
всех номеров размещены на сайте  
Научной Электронной Библиотеки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Архив номеров:** [www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Правила публикации авторских материалов:**  
<https://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

**Прием статей в журнал:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru), <https://journal.scardio.ru>

**Информация о подписке:**  
[www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html)

**Открытый доступ к архивам  
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только  
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность  
рекламных публикаций несет рекламодатель**

**Отпечатано:** типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 31.01.2025

Цена свободная

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

**т. 29 (4S) 2024, (4-2024)**

издается с 1996 г.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

*Шляхто Е. В.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

*Алекян Б. Г.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Арутюнов Г. П.* (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН  
*Барбараш О. Л.* (Кемерово) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Беленков Ю. Н.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Бойцов С. А.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Васюк Ю. А.* (Москва) д.м.н., профессор  
*Виллевалде С. В.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор  
*Галявич А. С.* (Казань) д.м.н., профессор  
*Дупляков Д. В.* (Самара) д.м.н., профессор  
*Иртюга О. Б.* (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент  
*Карпов Р. С.* (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Карпов Ю. А.* (Москва) д.м.н., профессор  
*Кобякова О. С.* (Москва) д.м.н., профессор  
*Козиолова Н. А.* (Пермь) д.м.н., профессор  
*Конради А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор  
*Лопатин Ю. М.* (Волгоград) д.м.н., профессор  
*Мареев В. Ю.* (Москва) д.м.н., профессор  
*Моисеева О. М.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор  
*Недогода С. В.* (Волгоград) д.м.н., профессор  
*Недошивин А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор  
*Никулина С. Ю.* (Красноярск) д.м.н., профессор  
*Ревивили А. Ш.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Стародубов В. И.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Таратухин Е. О.* (Москва) к.м.н., доцент  
*Чазова И. Е.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Чумакова Г. А.* (Барнаул) д.м.н., профессор  
*Шальнова С. А.* (Москва) д.м.н., профессор  
*Якушин С. С.* (Рязань) д.м.н., профессор

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**  
*Ратова Л. Г.* (Санкт-Петербург)

**Адрес Редакции:**

119049, Москва,  
ул. Шаболовка, 23-254  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)  
Тел. +7 (985) 768 43 18

**Издательство:**

ООО "Силицея-Полиграф"  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Абдуллаев А. А.* (Махачкала)  
*Атьков О. Ю.* (Москва)  
*Габинский Я. Л.* (Екатеринбург)  
*Голухова Е. З.* (Москва)  
*Готье С. В.* (Москва)  
*Кашталап В. В.* (Кемерово)  
*Концевая А. В.* (Москва)  
*Космачева Е. Д.* (Краснодар)  
*Либис Р. А.* (Оренбург)  
*Мацкеплишвили С. Т.* (Москва)  
*Михайлов Е. Н.* (Санкт-Петербург)  
*Недбайкин А. М.* (Брянск)  
*Овчинников Д. А.* (Санкт-Петербург)  
*Олейников В. Э.* (Пенза)

*Палеев Ф. Н.* (Москва)  
*Периуков И. В.* (Воронеж)  
*Покровский С. Н.* (Москва)  
*Попов С. В.* (Томск)  
*Протасов К. В.* (Иркутск)  
*Рагино Ю. И.* (Новосибирск)  
*Скибицкий В. В.* (Краснодар)  
*Тюрина Т. В.* (Ленинградская область)  
*Хаишева Л. А.* (Ростов-на-Дону)  
*Хлудеева Е. А.* (Владивосток)  
*Чернова А. А.* (Красноярск)  
*Чернявский А. М.* (Новосибирск)  
*Шульман В. А.* (Красноярск)  
*Явелов И. С.* (Москва)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Карлен Адамян* (Армения)  
*Стефан Анкер* (Германия)  
*Салим Беркинбаев* (Казахстан)  
*Рихард Чешка* (Чешская республика)  
*Франческо Косентино* (Италия)  
*Роберто Феррари* (Италия)  
*Жан Шарль Фрушар* (Франция)  
*Владимир Габинский* (США)  
*Владимир Коваленко* (Украина)  
*Мишель Комажда* (Франция)  
*Равшанбек Курбанов* (Узбекистан)  
*Стивен Ленц* (США)

*Жильбер Массар* (Франция)  
*Маркку Ниеминен* (Финляндия)  
*Питер Нильсон* (Швеция)  
*Джанфранко Парати* (Италия)  
*Михаил Попович* (Молдова)  
*Фаусто Дж. Пинто* (Португалия)  
*Адам Торбицки* (Польша)  
*Ярле Вааге* (Норвегия)  
*Панагиотис Вардас* (Греция)  
*Маргус Виигимаа* (Эстония)  
*Хосе-Луис Заморано* (Испания)

## РЕДАКЦИЯ

**Шеф-редактор** *Родионова Ю. В.*

**Секретарь редакции** *Кулаков П. А.*  
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

**Выпускающие редакторы** *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

**Научные редакторы** *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

**Ответственный переводчик** *Клещенко А. С.*

**Дизайн, верстка** *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Корякин В. Ю.*

**Отдел распространения** *Гусева А. Е.*  
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

**Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов** *Абросимова Алина,*  
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества  
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543  
e-mail: partners@scardio.ru

**Научный секретарь** *Замятин К. А.*  
e-mail: kazamyatin@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388  
dated 06.04.1998

**Periodicity** — 12 issues per year  
**Circulation** — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading  
scientific journals and publications  
of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus,  
DOAJ, Russian Science Citation Index

Complete versions of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Instructions for authors:**  
<https://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

**Submit a manuscript:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru), <https://journal.scardio.ru/>

**Subscription:**  
[www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html)

**Open Access**

For information on how to request permissions  
to reproduce articles/information from  
this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial  
products or organizations, and the inclusion  
of advertisements in the journal do not imply  
endorsement by editors, editorial board  
or publisher

**Printed:** OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 29 (4S) 2024, (4-2024)

founded in 1996

## EDITOR-IN-CHIEF

*Evgeny V. Shlyakhto* (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

## ASSOCIATE EDITORS

*Bagrat G. Alekyan* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Grigory P. Arutyunov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Olga L. Barbarash* (Kemerovo) Professor, Academician RAS

*Yury N. Belenkov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Sergey A. Boytsov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yury A. Vasyuk* (Moscow) Professor

*Svetlana V. Villevalde* (St. Petersburg) Professor

*Albert S. Galyavich* (Kazan) Professor

*Dmitry V. Duplyakov* (Samara) Professor

*Olga B. Irtyuga* (St. Petersburg) Docent

*Rostislav S. Karpov* (Tomsk) Professor, Academician RAS

*Yury A. Karpov* (Moscow) Professor

*Olga S. Kobyakova* (Moscow) Professor

*Natalya A. Koziolova* (Perm) Professor

*Aleksandra O. Konradi* (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

*Dmitry S. Lebedev* (St. Petersburg) Professor

*Yury M. Lopatin* (Volgograd) Professor

*Viacheslav Yu. Mareev* (Moscow) Professor

*Olga M. Moiseeva* (St. Petersburg) Professor

*Sergey V. Nedogoda* (Volgograd) Professor

*Alexandr O. Nedoshivin* (St. Petersburg) Professor

*Svetlana Yu. Nikulina* (Krasnoyarsk) Professor

*Amiran Sh. Revishvili* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Vladimir I. Starodubov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow) Associate Professor

*Irina E. Chazova* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Galina A. Chumakova* (Barnaul) Professor

*Svetlana A. Shalnova* (Moscow) Professor

*Sergey S. Yakushin* (Ryazan) Professor

## EXECUTIVE SECRETARY

*Ludmila G. Ratova* (St. Petersburg)

## Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Tel. +7 (985) 768 43 18

## Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## ADVISORY BOARD

*Aligadzhi A. Abdullaev* (Makhachkala)  
*Oleg Yu. Atkov* (Moscow)  
*Yan L. Gabinsky* (Ekaterinburg)  
*Elena Z. Goluhova* (Moscow)  
*Sergey V. Gauthier* (Moscow)  
*Vasily V. Kashtalap* (Kemerovo)  
*Anna V. Kontsevaya* (Moscow)  
*Elena D. Kosmachova* (Krasnodar)  
*Roman A. Libis* (Orenburg)  
*Simon T. Matskeplishvili* (Moscow)  
*Evgeny N. Mikhaylov* (St. Petersburg)  
*Andrei M. Nedbaikin* (Bryansk)  
*Dmitry A. Ovchinnikov* (St. Petersburg)  
*Valentin E. Oleynikov* (Penza)

*Philip N. Paleev* (Moscow)  
*Igor V. Pershukov* (Voronezh)  
*Sergey N. Pokrovskiy* (Moscow)  
*Sergey V. Popov* (Tomsk)  
*Konstantin V. Protasov* (Irkutsk)  
*Yulia I. Ragino* (Novosibirsk)  
*Vitalii V. Skibitskiy* (Krasnodar)  
*Tatiana V. Tyurina* (Leningradskaya oblast)  
*Larisa A. Haisheva* (Rostov-on-Don)  
*Elena A. Khludeeva* (Vladivostok)  
*Anna A. Chernova* (Krasnoyarsk)  
*Alexandr M. Chernyavsky* (Novosibirsk)  
*Vladimir A. Shulman* (Krasnoyarsk)  
*Igor S. Yavelov* (Moscow)

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Karlen Adamyan* (Armenia)  
*Stefan Anker* (Germany)  
*Salim Berkinbayev* (Kazakhstan)  
*Richard Ceska* (Czech Republic)  
*Francesco Cosentino* (Italy)  
*Roberto Ferrari* (Italy)  
*Jean Charles Fruchart* (France)  
*Vladimir Gabinsky* (USA)  
*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)  
*Michel Komajda* (France)  
*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)  
*Steven Lentz* (USA)

*Gilbert Massard* (France)  
*Markku Nieminen* (Finland)  
*Peter Nilsson* (Sweden)  
*Gianfranco Parati* (Italy)  
*Mihail Popovici* (Moldova)  
*Fausto J. Pinto* (Portugal)  
*Adam Torbicki* (Poland)  
*Jarle Vaage* (Norway)  
*Panagiotis Vardas* (Greece)  
*Margus Viigimaa* (Estonia)  
*Jose-Luis Zamorano* (Spain)

## EDITORIAL OFFICE

**Managing Editor** *Yulia V. Rodionova*

**Secretary** *Petr A. Kulakov*  
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

**Scientific secretary** *Kirill A. Zamiatin*  
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

**Assistant Managing Editors** *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

**Scientific Editors** *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

**Senior translator** *Anton S. Kleschenogov*

**Design, desktop publishing** *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Valentin Yu. Korjakin*

**Distribution department** *Anna Guseva*  
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

**Advertising department** *Alina Abrosimova*  
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543  
e-mail: partners@scardio.ru

---

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Обращение к читателям

7 Address to the readers

### ДИССИНХРОНИЯ. РЕСИНХРОНИЗАЦИЯ. СТИМУЛЯЦИЯ. ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

### DISSYNCHRONY. RESYNCHRONIZATION. STIMULATION. CHRONIC HEART FAILURE

*Лебедев Д. С., Лебедева В. К.*

Электрокардиостимуляция на пороге больших перемен:  
актуализация проблемы

8 *Lebedev D. S., Lebedeva V. K.*

Cardiac pacing on the verge of great changes: updating  
the issue

*Митрофанова Л. Б.*

Анатомия, гистология и электронная микроскопия  
проводящей системы сердца. Современное  
представление и новые сведения: обзор

16 *Mitrofanova L. B.*

Anatomy, histology, and electron microscopy of the cardiac  
conduction system. Current views and new data: review

*Нестерова Т. М., Кабак В. Ю., Лебедев Д. С.,  
Соловьева О. Э.*

Математические модели и искусственный интеллект  
для исследования проблемы диссинхронии  
желудочков и улучшения эффективности сердечной  
ресинхронизирующей терапии

28 *Nesterova T. M., Kabak V. Yu., Lebedev D. S.,  
Solovyova O. E.*

Mathematical models and artificial intelligence for studying  
the ventricular dyssynchrony and improving the effectiveness  
of cardiac resynchronization therapy

*Рокеах Р. О., Чумарная Т. В., Соловьева О. Э.*

Методы анализа формы левого желудочка в оценке  
диссинхронии сокращения и прогнозе ее коррекции

71 *Rokeakh R. O., Chumarnaya T. V., Solovyova O. E.*

Methods of left ventricle shape analysis in assessment  
and prediction of treatment effect in cardiac dyssynchrony

*Зубарев С. В., Мишкина А. И., Сазонова С. И.*

Визуализация диссинхронии  
для кардиоресинхронизирующей терапии

82 *Zubarev S. V., Mishkina A. I., Sazonova S. I.*

Dyssynchrony imaging for cardiac resynchronization therapy

*Малишевский Л. М., Лебедев Д. С.*

Электрокардиографические признаки блокады  
левой ножки пучка Гиса и прогнозирование ответа  
на бивентрикулярную стимуляцию и стимуляцию  
проводящей системы сердца

92 *Malishevsky L. M., Lebedev D. S.*

Electrocardiographic signs of left bundle branch block  
and prediction of response to biventricular and conduction  
system pacing

*Андреев Д. Ю., Глезер М. Г., Калемберг А. А.*

Неблагоприятное воздействие внутрисердечной  
диссинхронии и стимуляции правого желудочка  
на сократительную функцию и прогноз

101 *Andreev D. Yu., Glezer M. G., Kalemberg A. A.*

Adverse effects of intracardiac dyssynchrony and right  
ventricular pacing on contractile function and prognosis

*Горев М. В., Рзаев Ф. Г., Вахрушев А. Д., Михайлов Е. Н.*

Кардионейроабляция в лечении нейрокардиогенных  
обмороков и функциональных брадиаритмий. Обзор  
литературы

109 *Gorev M. V., Rzaev F. G., Vakhrushev A. D., Mikhailov E. N.*

Cardioneuroablation in the treatment of neurocardiogenic  
syncope and functional bradyarrhythmias. A literature review

*Криволапов С. Н., Горев М. В., Гуляев Ю. Ю., Хлынин М. С.,  
Баталов Р. Е.*

Стимуляция пучка Гиса. Технические аспекты  
и доказательная база для применения в качестве  
альтернативы ресинхронизирующей терапии  
и традиционной электрокардиостимуляции

121 *Krivilapov S. N., Gorev M. V., Gulyaev Yu. Yu., Khlynin M. S.,  
Batalov R. E.*

His bundle pacing. Technical aspects and evidence base  
for use as an alternative to cardiac resynchronization therapy  
and conventional electrical pacing

---

Приходько Н. А., Замудряков С. С., Лебедев Д. С.,  
Иваницкий Э. А.

Стимуляция левой ножки пучка Гиса. Технические  
аспекты. Доказательная база для применения  
в качестве альтернативы ресинхронизирующей терапии  
и традиционной электрокардиостимуляции

Лебедева В. К.

Программирование кардиальных имплантируемых  
электронных устройств при стимуляции проводящей  
системы: информационно-практический обзор

132 Prikhodko N. A., Zamudriakov S. S., Lebedev D. S.,  
Ivanitsky E. A.

Left bundle branch stimulation. Technical aspects. Evidence  
base for use as an alternative to resynchronization therapy  
and conventional cardiac pacing

143 Lebedeva V. K.

Programming of cardiac implantable electronic devices  
for conduction system pacing: an information and practical  
review

---

**Ответственные редакторы номера:** Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) ORCID: 0000-0002-2334-1663,  
Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург) ORCID: 0000-0002-3109-034X.

**Ответственные секретари:** Кручинова С. В. (Краснодар) ORCID: 0000-0002-7538-0437, Ляпина И. Н. (Кемерово) ORCID: 0000-0002-4649-5921, Скородумова Е. Г. (Санкт-Петербург) ORCID: 0000-0002-4961-5570, Хунхинова С. А. (Томск) ORCID: 0000-0002-5000-4216, Цыганкова Д. П. (Кемерово) ORCID: 0000-0001-6136-0518.

**Executive editors of the issue:** Lebedev D. S. (Saint Petersburg) ORCID: 0000-0002-2334-1663, Ratova L. G. (Saint Petersburg) ORCID: 0000-0002-3109-034X.

**Executive secretaries:** Kruchinova S. V. (Krasnodar) ORCID: 0000-0002-7538-0437, Lyapina I. N. (Kemerovo) ORCID: 0000-0002-4649-5921, Skorodumova E. G. (Saint Petersburg) ORCID: 0000-0002-4961-5570, Hunkhinova S. A. (Tomsk) ORCID: 0000-0002-5000-4216, Tsygankova D. P. (Kemerovo) ORCID: 0000-0001-6136-0518.

---

**Дорогие коллеги!**

Перед вами тематический выпуск журнала "Российский кардиологический журнал. Образование". Его тема "Диссинхрония. Ресинхронизация. Стимуляция. Хроническая сердечная недостаточность". Мы хотели показать вам как возможности технологий современной электрокардиостимуляции, так и клинические подходы использования новых данных исследований.

Рутинная кардиостимуляция при брадиаритмиях и ресинхронизирующая терапия при нарушениях внутрижелудочковой проводимости — все это точки применения прямой стимуляции проводящей системы сердца. Еще вчера казалось, что двухкамерные частотно-адаптивные кардиостимуляторы максимально физиологичны, а устранение диссинхронии сердца с помощью сердечной ресинхронизирующей терапии является клинически доказанным методом лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с нарушениями внутрижелудочковой проводимости. Но вот оказалось, что у 10% больных на фоне правожелудочковой стимуляции развивается кардиомиопатия, вызванная диссинхронией, до 30-40% больных ХСН не отвечают на кардиоресинхронизирующую терапию. Развитие технологий стимулирующих электродов с активной фиксацией, возможностей управляемых систем доставки позволили имплантировать электрод в заданную точку в сердце и тем самым реализовать прямую стимуляцию проводящей системы сердца.

Как устроена проводящая система сердца, что лежит в основе нарушений ее проводимости, как определить уровень блокады проведения, как выявить, визуализировать и оценить диссинхронию, как влияет внутрисердечная диссинхрония и стимуляция правого желудочка на сократительную функцию и прогноз, как выполнить стимуляцию проводящей системы сердца и как при этом программировать



устройство? Надеемся на все эти вопросы ответит наш тематический выпуск. Вы даже узнаете, есть ли способ избежать имплантации кардиостимулятора при брадиаритмиях?

Много и фундаментальных, и клинических вопросов еще не решены. Даже классификация видов стимуляции еще несовершенна. Готов ли метод прямой стимуляции проводящей системы сердца стать рутинным? Использоваться в каждодневной практике лечения как брадиаритмий, так и больных с ХСН. Конечно, покажет время, но очевидно, что мы стоим на пороге больших перемен в мире электрокардиостимуляции.

Заслуженный деятель науки РФ,  
профессор РАН, Лебедев Д. С. и коллектив авторов выпуска



## Электрокардиостимуляция на пороге больших перемен: актуализация проблемы

Лебедев Д. С., Лебедева В. К.

**Ключевые слова:** электрокардиостимуляция, стимуляция проводящей системы, стимуляция пучка Гиса, стимуляция левой ножки пучка Гиса, современное состояние, обзор.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, г.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Лебедева В. К.\* — д.м.н., в.н.с. НИЛ интервенционной аритмологии Института сердца и сосудов, доцент, профессор кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-0507-096X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lebedeva\_vk@almazovcentre.ru

AB — атриовентрикулярный, Бив-СРТ — бивентрикулярная стимуляция — сердечная ресинхронизирующая терапия, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ПЖ — правый

желудочек, ПЖС — правожелудочковая стимуляция, ПСС — проводящая система сердца, СИКМ — сепсис-индуцированная кардиомиопатия, СЛНПГ — стимуляция левой ножки пучка Гиса, СН — сердечная недостаточность, СОЛНПГ — стимуляция области левой ножки пучка Гиса, СПГ — стимуляция пучка Гиса, СПСС — стимуляция проводящей системы сердца, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HOT-CRT — сердечная ресинхронизирующая терапия, оптимизированная со стимуляцией пучка Гиса, QRSr — стимулированный интервал QRS, LOT-CRT — сердечная ресинхронизирующая терапия, оптимизированная со стимуляцией левой ножки пучка Гиса.

Рукопись получена 20.12.2024

Принята к публикации 28.12.2024



**Для цитирования:** Лебедев Д. С., Лебедева В. К. Электрокардиостимуляция на пороге больших перемен: актуализация проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6251. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6251. EDN MVNVFP

## Cardiac pacing on the verge of great changes: updating the issue

Lebedev D. S., Lebedeva V. K.

**Keywords:** cardiac pacing, conduction system stimulation, His bundle pacing, left bundle branch pacing, current state, review.

**Relationships and Activities:** none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Lebedeva V. K.\* ORCID: 0000-0002-0507-096X.

\*Corresponding author:

lebedeva\_vk@almazovcentre.ru

**Received:** 20.12.2024 **Accepted:** 28.12.2024

**For citation:** Lebedev D. S., Lebedeva V. K. Cardiac pacing on the verge of great changes: updating the issue. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4S):6251. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6251. EDN MVNVFP

*Всё новое — это хорошо забытое старое  
Козьма Прутков, афоризмы*

Одна из главных задач электростимуляции сердца состоит в достижении максимальной ее физиологичности. Под этим термином мы подразумеваем приближение к нативной функции проводящей системы сердца (ПСС). Основные функции и физиологические механизмы работы сердца, которые кардиостимулятор замещает, это:

- хронотропная функция,
- атриовентрикулярная синхронизация,
- межжелудочковая синхронизация,
- внутрижелудочковая синхронизация.

Поэтому на разных этапах развития технологии электрической стимуляции сердца появление функ-

ции частотной адаптации с использованием различных сенсоров физической активности в секвенциальной предсердно-желудочковой кардиостимуляции были прорывными в достижении физиологичности. Помимо технологий самих кардиостимуляторов, позиции электродов для стимуляции и детекции менялись не столь значимо. Стандартная апикальная позиция стала рутинной ввиду своей простоты и надежности желудочковой стимуляции.

Однако еще первые публикации начала XXв и исследования показали зависимость насосной функции сердца от последовательности и синхронности распространения возбуждения по предсердиям и желудочкам. Так, в работе С. Wiggers [1], известного американского физиолога, датированной 1925г, сообщается о нефизиологичности стимуляции вер-

хушки правого желудочка (ПЖ) у млекопитающих. Причиной негативных эффектов апикальной стимуляции явилась диссинхрония — несинхронное сокращение сегментов левого желудочка (ЛЖ) с запаздыванием активации обычно задне-боковой стенки ЛЖ и развитием ряда гемодинамических и механических нарушений, таких как продление систолы и укорочение диастолы, дисфункция митрального клапана с развитием митральной недостаточности, развитие левостороннего пейсмейкер-синдрома, приводящего к сокращению левого предсердия при закрытом митральном клапане, ухудшение систолической функции и наполнения желудочков. Диссинхрония легче всего идентифицировать по наличию расширения QRS и конфигурации блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) на электрокардиограмме или по задержке внутривентрикулярной проводимости и продолжительности QRS  $\geq 150$  мс даже при отсутствии БЛНПГ [2]. Особенно чувствительными к развитию диссинхронии оказались пациенты со структурной патологией сердца, в первую очередь с кардиомиопатиями, у которых диссинхрония ЛЖ становится одной из основных причин развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН).

С развитием кардиостимуляции был опубликован ряд работ, посвященных поиску наиболее оптимального положения электрода с точки зрения влияния распространения возбуждения на сократимость миокарда и сердечную гемодинамику [3-6]. Авторы делали попытки доказать, что левожелудочковая или многофокусная стимуляция являются более предпочтительными методиками, чем правожелудочковая стимуляция (ПЖС). Появление метода бивентрикулярной стимуляции — сердечной ресинхронизирующей терапии (БиВ-СРТ) в значительной мере позволило решить эту проблему.

Первой публикацией по сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) явилась статья Cazeau S, et al., 1994 [7]. Авторы описали клинический случай четырехкамерной постоянной стимуляции сердца у пациента с терминальной сердечной недостаточностью (СН) (IV функционального класса по NYHA), БЛНПГ с длительностью QRS  $>200$  мс и атриовентрикулярной (АВ) блокадой I степени. Пациенту был имплантирован электрокардиостимулятор в режиме DDD с эндокардиальными электродами в правых камерах сердца, коронарном синусе и торакоскопически имплантированным электродом для эпикардальной левожелудочковой стимуляции. В результате проведения СРТ на госпитальном этапе отмечалось увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на 20-25%, а состояние пациента стало соответствовать II функциональному классу по NYHA.

Сегодня устранение диссинхронии сердца с помощью СРТ является клинически доказанным методом лечения ХСН [8, 9]. Под термином "СРТ"

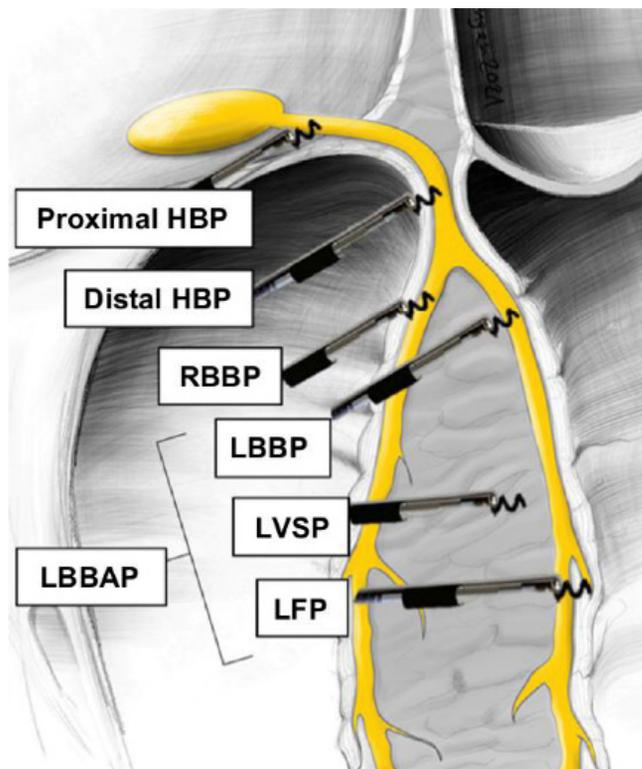
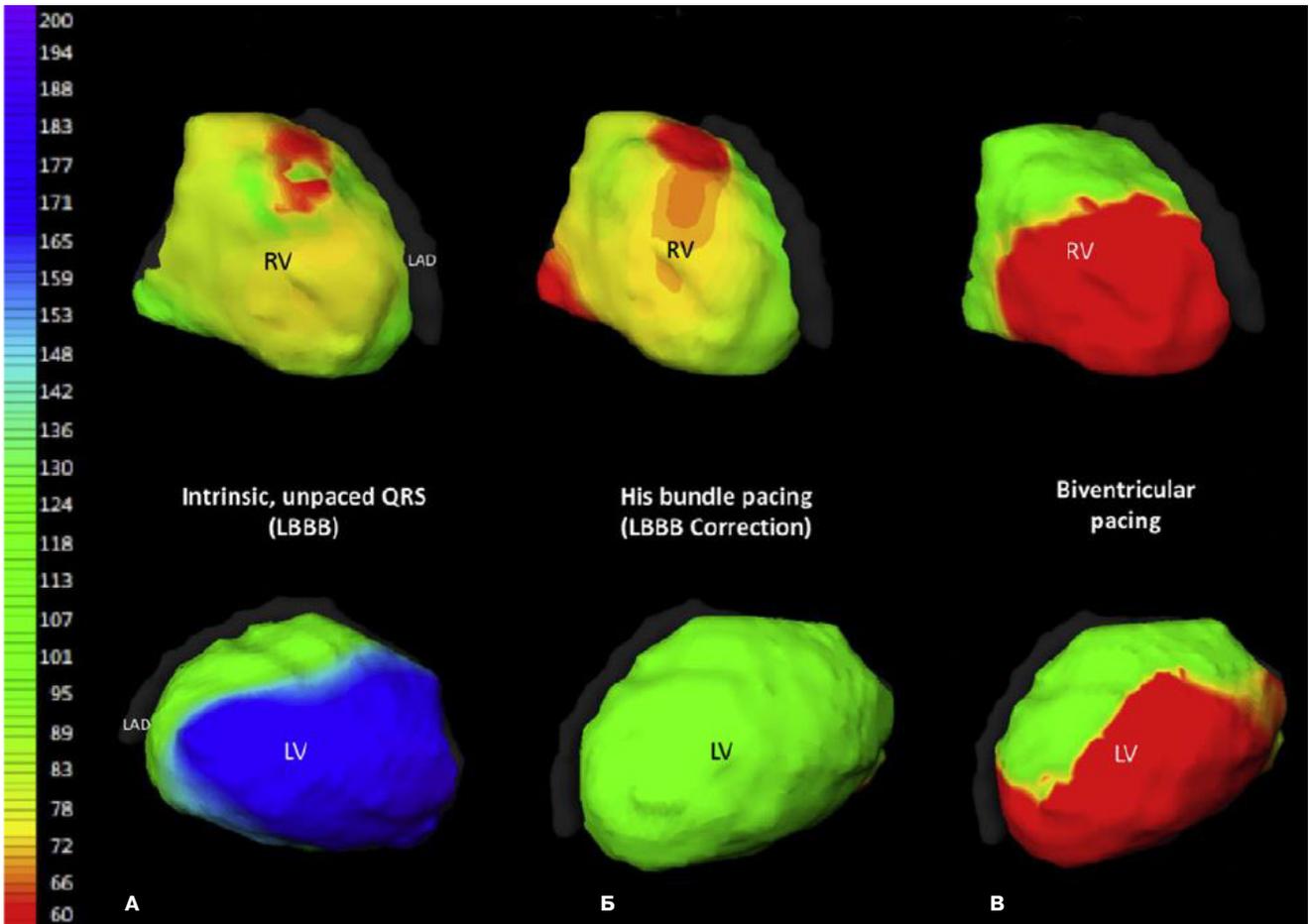


Рис. 1. Варианты стимуляции глубоких структур межжелудочковой перегородки [10].

**Сокращения:** Proximal HBP — проксимальный отдел пучка Гиса, Distal HBP — дистальный отдел пучка Гиса, RBBP (right bundle branch pacing) — стимуляция правой ножки пучка Гиса, LBBP (left bundle branch pacing) — стимуляция левой ножки пучка Гиса, LBBAP (left bundle branch area pacing) — стимуляция области разветвления левой ножки пучка Гиса, LVSP (left ventricular septal pacing) — левожелудочковая стимуляция, LFP (left fascicular pacing) — стимуляция фасцикулярной мышцы.

понимают стимуляцию ПЖ и ЛЖ, синхронизированную с предсердным ритмом, которая позволяет корректировать внутрисердечную активацию с целью минимизации механической диссинхронии сердца. Однако зависимость метода от анатомии русла коронарного синуса, высокий процент больных, не отвечающих на СРТ — нереспондеров, ограничивают использование метода.

В то же время развитие технологии электродов с активной фиксацией, совершенствование метода имплантации с использованием специальных систем доставки позволило имплантировать электроды для стимуляции практически в любую точку эндокардиальной поверхности желудочков. Таким образом, появилась возможность стимуляции глубоких структур межжелудочковой перегородки с выходом стимулирующего полюса электрода под эндокард ЛЖ в области пучка Гиса и левой его ножки (ЛНПГ) (рис. 1). Прямая стимуляция ПСС (СПСС) дает преимущество максимально координированного сокращения ЛЖ за счет более высокой скорости распространения электрического возбуждения по сравнению с прове-



**Рис. 2.** Неинвазивные карты активации ЛЖ и ПЖ, записанные у одного и того же пациента с полной БЛНПГ при (А) собственном ритме (LBBB), (Б) селективной электрокардиостимуляции пучка Гиса и (В) бивентрикулярной электрокардиостимуляции.

**Примечание:** цветовая шкала (слева) показывает, что поздняя (синяя) активация, возникающая на боковой стенке ЛЖ во время спонтанной активности, отсутствует при СПГ, т.к. больше не наблюдается паттерн активации ЛНПГ; вместо этого виден нормальный физиологический желудочковый паттерн. Небольшие участки красного цвета, ранняя активация на ПЖ во время СПГ может отражать незначительную неселективность захвата или интерполяции шумового сигнала, ошибочно идентифицируемого как активация. Во время бивентрикулярной стимуляции волна возбуждения распространяется из мест ранней активации как в ПЖ, так и в ЛЖ [11]. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

дением по миокарду, как это происходит при стандартной стимуляции ЛЖ из коронарных вен сердца. Это хорошо видно при неинвазивном электрофизиологическом картировании (рис. 2).

Использование прямой стимуляции пучка Гиса (СПГ) имело ряд трудностей и ограничений: необходимость интактного проведения по дистальным отделам ПСС и риск его развития в отдаленном периоде, трудность имплантации и высокий риск дислокаций, высокие пороги стимуляции, особенно в отдаленном периоде, проблемы с сенсингом ввиду небольшой амплитуды желудочковой электрограммы и другие. Все это обусловило рост интереса к стимуляции ЛНПГ (СЛНПГ). В идеале, при достаточно простой технике имплантации мы достигаем прямой захват ЛНПГ, стабильные, низкие пороги при отдаленном наблюдении, и в результате получаем QRS типа БЛНПГ со средней длительностью QRS 120 мс [12].

### Рутинная стимуляция ПЖ

Кардиомиопатия, вызванная электрокардиостимуляцией (СИКМ — стимулятор-индуцированная кардиомиопатия), является потенциальным осложнением электрокардиостимуляции ПЖ. В разных исследованиях определение ее варьирует, а оптимальный подход к лечению остается неопределенным. Метаанализ с моделированием случайных эффектов был использован для оценки связи между потенциальными факторами риска и СИКМ [13]. В окончательный анализ были включены 26 исследований (6 проспективных), в которых приняли участие в общей сложности 57993 пациента (возраст 51-78 лет; 45% женщин). Общая распространенность СИКМ составила 12% (95% доверительный интервал: 11-14%). В ходе метаанализа ключевыми факторами риска развития СИКМ оказались: мужской пол, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, хронические заболевания почек, фибрилляция пред-

сердий, исходная ФВ ЛЖ, продолжительность QRS, процентная частота сердечных сокращений ПЖ и продолжительность QRS в динамике.

Таким образом, становится очевидно, что при рутинной стимуляции ПЖ для лечения брадиаритмий, СИКМ развивается в среднем у 10-20% пациентов за период наблюдения 3-4 года [13]. Остается открытым вопрос, каков процент развития кардиомиопатии в более отдаленные сроки?

#### **Нарушения проведения по системе Гиса-Пуркинье**

Одним из ключевых критериев выбора для СРТ является БЛНПГ, идентификация которой представляет значительные трудности из-за неоднородности уровней блокады проводимости. В частности, в случаях дистальной блокады ЛНПГ СПГ не приводит к сужению комплекса QRS, несмотря на успешное расположение электродов. Это ограничение может быть преодолено с помощью СЛНПГ, при которой электрод располагается более дистально [14]. Интересно выделение отдельной формы кардиомиопатии — кардиомиопатия, вызванная блокадой ЛНПГ [15], при которой стимуляция ПСС (СПСС) может стать "патогенетическим" методом лечения.

На сегодняшний день было предложено несколько стратегий СРТ, в т.ч. и с использованием СПСС. Эти стратегии могут обеспечить превосходные результаты для пациентов с особыми формами БЛНПГ [16]. Однако вариабельность уровня блокады проводимости и анатомические различия между сердцами пациентов затрудняют проведение комплексных сравнительных клинических испытаний для всех стратегий СРТ.

Многообещающий подход предполагает использование компьютерных моделей сердца для конкретного пациента, интегрирующих данные визуализации сердца с персонализированными моделями и методами машинного обучения. Такие модели продемонстрировали повышенную точность в прогнозировании результатов СРТ [17]. Предыдущие методики моделировали БЛНПГ без указания местоположения блока проводимости и были ориентированы исключительно на стандартную СРТ. Математическое моделирование открывает перспективы разработки новых электрографических критериев уровня блокады ЛНПГ [18, 19] и прогнозирования эффекта различных подходов к СРТ.

#### **Классификация методов**

##### **электрокардиостимуляции. Стратегии СРТ**

Вопрос классификации остается открытым. Следует отметить, что благодаря активному внедрению СПСС в современных рекомендациях, для традиционной СРТ как бивентрикулярной системы с правожелудочковым и установленным через коронарный синус левожелудочковым электродом принято обо-

значение BiV-CRT (БиВ-СРТ) в отличие от ресинхронизирующей терапии путем СПСС [20].

Учитывая наш опыт и информацию современной литературы, можем предложить к обсуждению следующую классификацию:

##### *Стимуляция при лечении брадиаритмий:*

- Стандартная ПЖС,
- СПГ,
- Стимуляция области ЛНПГ (СОЛНПГ):
  1. СЛНПГ,
  2. Стимуляция ветвей ЛНПГ (передней, септальной, задней).

##### *Стимуляция с целью ресинхронизирующей терапии:*

- Стандартная БиВ-СРТ,
- Ресинхронизация путем СПГ — Гис-СРТ,
- Ресинхронизация путем СОЛНПГ:
  1. Ресинхронизация путем СЛНПГ-СРТ,
  2. Ресинхронизация путем стимуляции ветвей ЛНПГ.
    - Комбинированная ресинхронизация путем СПГ и ЛЖ — НОТ-СРТ,
    - Комбинированная ресинхронизация путем стимуляции СОЛНПГ и ЛЖ — ЛОТ-СРТ.

Классификация несколько упрощена для детального обсуждения в специализированных изданиях и на научных форумах.

#### **Сравнение методов кардиостимуляции**

##### **СПСС в сравнении со стандартной стимуляцией для лечения брадикардии**

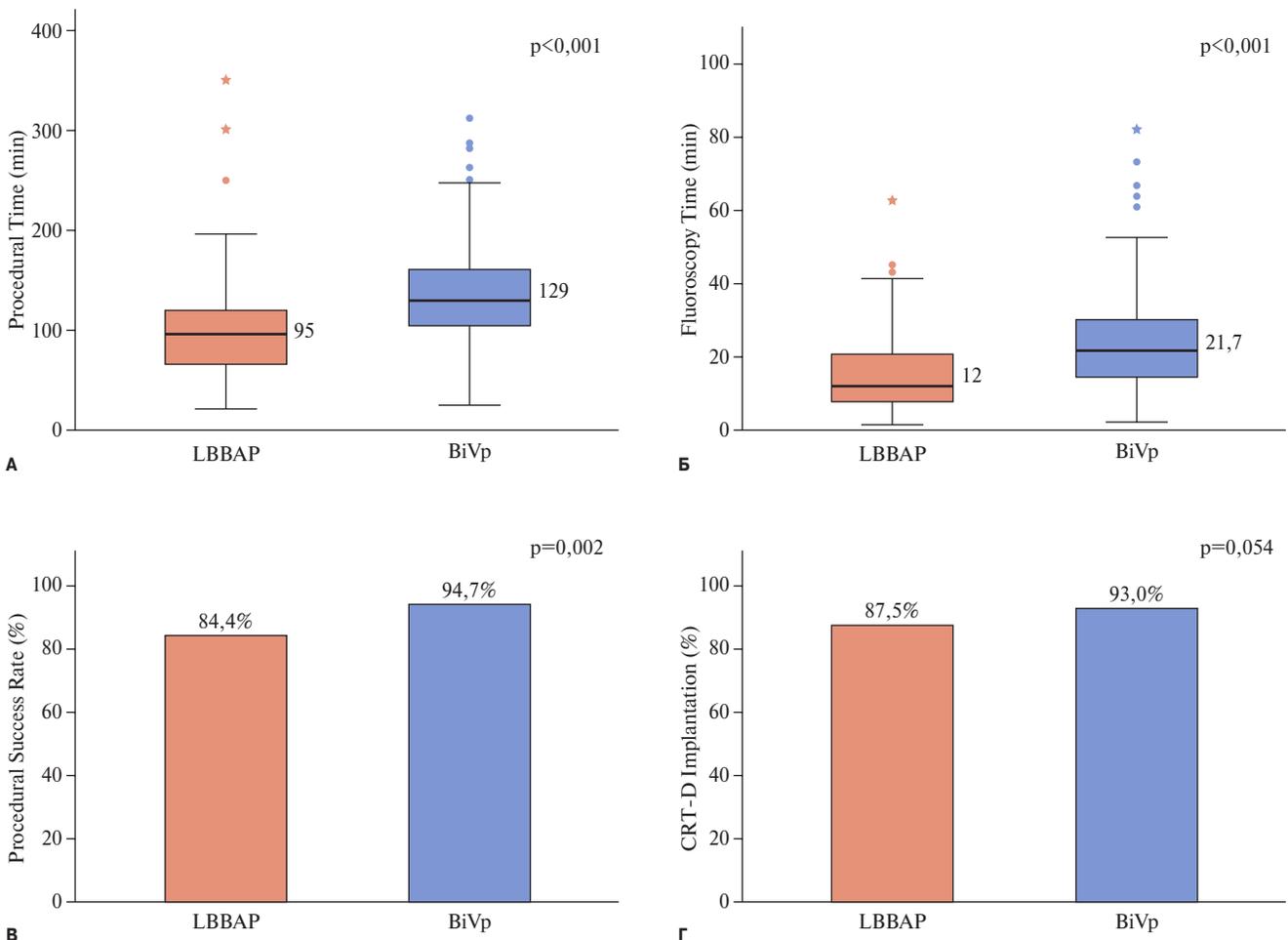
У пациентов с АВ-блокадой или другими показаниями к электрокардиостимуляции при брадикардии два метаанализа показали, что СПСС (включая как СПГ, так и СЛНПГ) была связана с сокращением продолжительности стимулированного интервала QRS (QRS<sub>p</sub>), известного предиктора сепсис-индуцированной кардиомиопатии (СИКМ), и лучшим сохранением ФВ ЛЖ по сравнению с ПЖС [21, 22]. Кроме того, отмечались незначительные тенденции к снижению частоты случаев СИКМ, госпитализаций, связанных с СН, и смерти от всех причин в пользу СПСС, в то время как в другом наборе данных сообщалось о значительном снижении госпитализаций, связанных с СН. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании с перекрестным дизайном Kronborg MB, et al. было обнаружено, что СПСС превосходит ПЖС по первичной конечной точке ФВ ЛЖ после 12 мес. электрокардиостимуляции [23]. Патологическим объяснением наблюдаемых преимуществ может быть продемонстрированное превосходство синхронности желудочков, а также увеличение перфузии миокарда и улучшение показателей работы миокарда по сравнению с ПЖС. Однако, как было показано в нескольких исследованиях, СПСС, по-видимому, эффективна не только для профилактики СИКМ, но и для лечения этого опасного состояния [24].

Таблица 1

Сравнение СПГ и СОЛНПГ. Сильные и слабые стороны и неизвестные аспекты стратегий СПСС [36]

	Точно	Сомнительно	Неизвестно
СПГ (стимуляция пучка Гиса)	Анатомические ориентиры и техника имплантации. Оценка QRS при захвате пучка Гиса ясна. Снижение риска госпитализации по сравнению с ПЖС. Рандомизированное сравнение с СРТ. Относительно безопасная экстракция	Относительно длинная кривая обучения оператора. Дольше процедура имплантации и время флюороскопии по сравнению с СОЛНПГ. Выше острый порог. Позднее нарастание порога после имплантации. Возможно повреждение трикуспидального клапана	Возрастание порога из-за вымывания стероида или анатомическое? Может ли дистальная СПГ обеспечить стабильный порог с эффектом ресинхронизации? Гибридная стратегия ЛЖ стимуляции лучше сочетания с СПГ или СОЛНПГ?
СОЛНПГ (стимуляция области ЛНПГ)	Короче время операции. Выше процент успеха, чем СПГ. Низкий стабильный порог стимуляции. Хороший сенсинг. Схожие результаты со СПГ и выше ПЖ стимуляции. Результаты показывают преимущество при показаниях к СРТ	Затруднена оценка захвата ЛНПГ или только миокарда перегородки. Выше риск септальной перфорации, септального ИМ и дислокации. Большинство данных получено на неишемической когорте	Будет ли достигнут захват ЛНПГ при большинстве имплантаций? Интрасептальная позиция также хороша, как ЛЖ септальная позиция? Как часто наблюдаются микродислокации при наблюдении? Каков риск экстракции в отдаленные сроки?

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, ПЖС — электрокардиостимуляция правого желудочка, СОЛНПГ — электрокардиостимуляция области левой ножки пучка Гиса, СПГ — электрокардиостимуляция пучка Гиса, СРТ — бивентрикулярная электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия.



**Рис. 3.** Сравнение успешности, длительности операции и рентгеновского времени для процедуры имплантации системы СОЛНПГ (LBBAP) по сравнению с бивентрикулярной стимуляцией БиВ-СРТ (BiVp) [20].

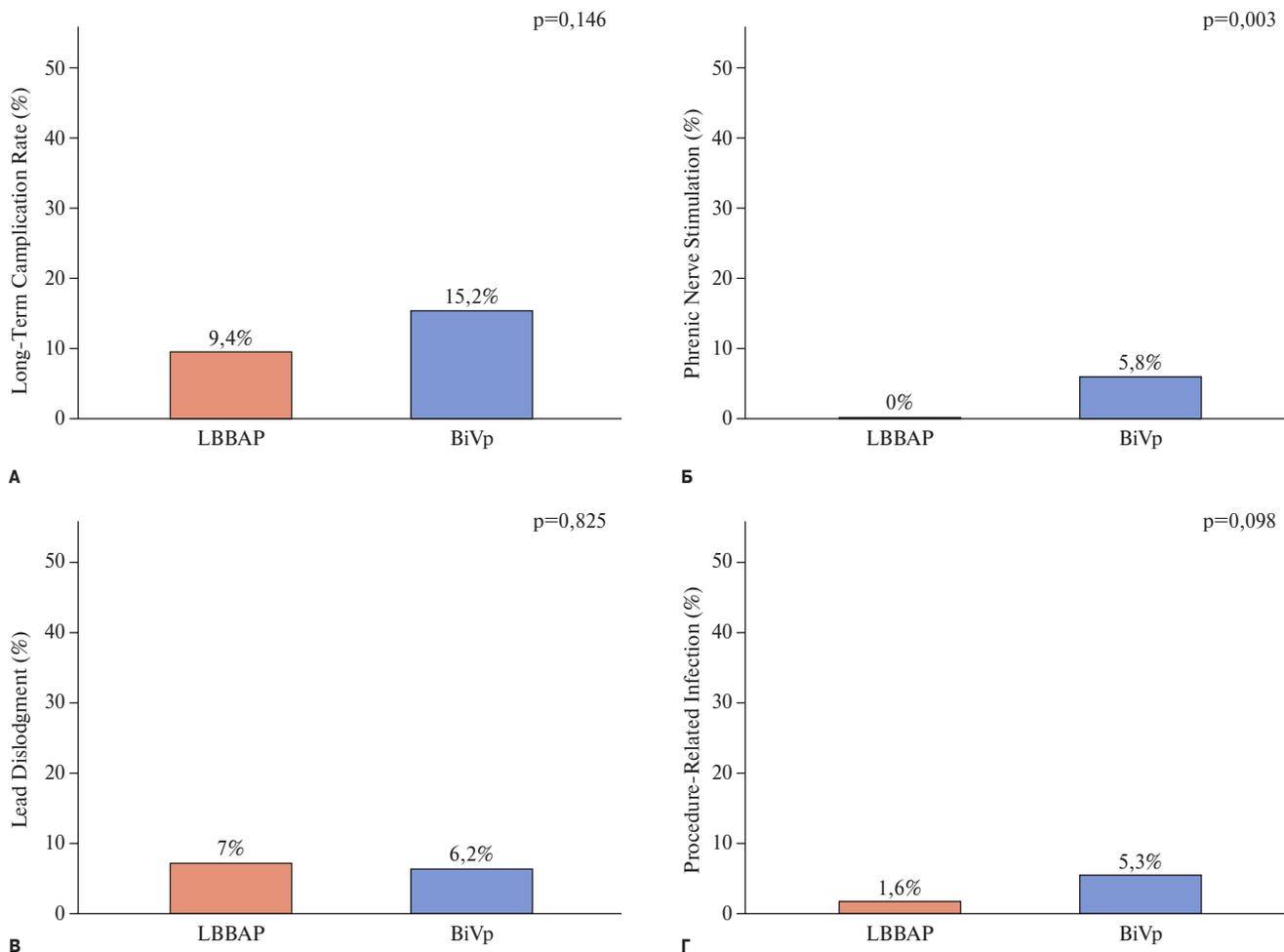


Рис. 4. Частота отдаленных осложнений, дислокации электродов, стимуляции диафрагмального нерва и инфекционных осложнений процедуры имплантации системы для СОЛНПГ (LBBAP) по сравнению с БиВ-СРТ (BiVp) [20].

Особым показанием к СПСС и предметом первоначального описания является электрокардиостимуляция у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий перед плановой аблацией АВ-узла. В нескольких небольших исследованиях, включая одно рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в 2006г, сообщалось, что СПСС ассоциирована с улучшением как функциональных показателей, так и качества жизни. Из-за близости целевых участков для СПГ и аблации АВ-соединения остается значительный риск осложнений, связанных с электродом для стимуляции или процедурных неудач при комбинировании обеих стратегий [25]. Это взаимодействие может быть преодолено с помощью СЛНПГ, которая столь же эффективна для сохранения ФВ ЛЖ по сравнению с СПГ, но связана с улучшением показателей успешности, параметров постоянной кардиостимуляции. СЛНПГ по сравнению с ПЖС неизменно ассоциировалась со значительным сужением QRS и улучшением резерва реполяризации-деполяризации как потенциальном

предикторе снижения риска желудочковой аритмии у пациентов со СЛНПГ [26, 27].

#### Сравнение СПСС и бивентрикулярной стимуляции для кардиоресинхронизации

В 2013г СПГ была предложена в качестве альтернативной стратегии СРТ у пациентов при невозможности установки электрода для стимуляции ЛЖ в коронарный синус, а уже четыре года спустя СПГ была применена в качестве основной стратегии СРТ [28]. С тех пор в большом количестве исследований сравнивались СПСС (включая как СПГ, СОЛНПГ и СЛНПГ) с БиВ-СРТ при различных показаниях. В опубликованных наблюдательных данных СПСС ассоциируется с более узким QRSp, улучшенным качеством жизни, ФВ ЛЖ и параметрами обратного ремоделирования по сравнению с БиВ-СРТ [29, 30]. В крупнейшем на сегодняшний день метаанализе сообщалось о значительном преимуществе лечения СПСС у пациентов с относительным риском 0,63 для количества госпитализаций, связанных с СН и 0,75 для смертности от всех причин [31]. Между тем, науч-

ные данные, полученные в ходе нескольких обсервационных исследований, указывают на значительное преимущество СОЛНПГ по сравнению с БиВ у пациентов с показаниями к СРТ с точки зрения сокращения QRSp, обратного ремоделирования, клинических и эхокардиографических показателей, ответ на СРТ (и супер-ответ), а также более низкий риск развития СН [32-34]. Механизмы улучшения могут заключаться в улучшении времени бивентрикулярной активации, показателей электрической и механической диссинхронии, эффективности работы миокарда и значительного хронического обратного ремоделирования. Следует отметить, что комбинация СПСС с традиционным электродом, введенным через коронарный синус (НОТ-CRT, ЛОТ-CRT), может еще больше повысить частоту ответа в конкретных клинических ситуациях [35].

Таким образом, СПСС имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными подходами к стимуляции сердца. В то же время преодолены еще не все недостатки метода и изучены все особенности (табл. 1) [34].

### Показания к СПСС

Использование СПСС возможно при любых стандартных показаниях к кардиостимуляции. Вероятнее всего оно показано при ожидаемом высоком проценте стимуляции (сочетание различных АВ-блокад, особенно в сочетании с дисфункцией ЛЖ), недостаточности трикуспидального клапана, связанной с электродами, как метод выбора при аблации АВ-узла, дисфункции ЛЖ, вызванной ПЖС, и других. Использование в качестве варианта ресинхронизирующей терапии возможно как в качестве первичной тактики, так и при отсутствии ответа на стандартную БиВ-СРТ. Подробно все варианты использования физиологической стимуляции сердца для предотвращения и смягчения последствий СН изложены в рекомендациях Всемирного общества сердечного ритма 2023г [20].

Обсуждая показания и готовность использования СПСС в качестве рутинной тактики, нужно оценивать метод, исходя из критериев "идеальной" операции: эффективность, простота и небольшое время операции (в т.ч. рентгеновское), безопасность, ко-

роткий "курс обучения" и низкие финансовые затраты. Так, при СПСС эффективность имплантации оказывается несколько меньше, чем при стандартной БиВ-СРТ. Возможно, это связано с меньшим опытом операторов, использованием различных электродов и систем доставки [37]. В то же время длительности операции флюороскопии оказалось достоверно меньшим (рис. 3). Операция достаточно безопасна, и частота осложнений не отличается от имплантации БиВ-СРТ, инфекционных осложнений наблюдается меньше (вероятно, это связано с меньшим временем операции и экспозиции раны), а такого осложнения, как стимуляция диафрагмального нерва, операция в принципе лишена (рис. 4).

Оценивать только интраоперационные финансовые затраты нужно в сравнении. Так, если использование специализированного электрода и системы доставки для СПСС эквивалентно расходам на стандартную БиВ-СРТ, то конечно же, стоимость операции кардиостимуляции при брадиаритмии окажется более высокой.

Таким образом, предварительные исследования на животных и людях показали, что как селективная СЛНПГ, так и неселективная септальная электрокардиостимуляция обеспечивают электрическую и механическую активацию ЛЖ на уровне, близком к физиологическому. Если это подтвердится в клинических исследованиях, то начнется новая эра упрощенного подхода с септальной электрокардиостимуляцией ЛЖ.

СПСС может рассматриваться в качестве начальной стратегии имплантации у пациентов как при лечении брадиаритмий, так и при СРТ ХСН после тщательного обсуждения потенциальных рисков и ожидаемых преимуществ, связанных с этим подходом. Современные инструменты и стратегии достижения СПСС развиваются, и поэтому ожидается улучшение результатов клинического использования метода.

Что является бесспорным, мы, безусловно, вступаем в новую эру кардиостимуляции.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Wiggers CJ. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am. J. Physiol.* 1925;73:346-78.
- Katritsis DG, Calkins H. Septal and Conduction System Pacing. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2023;12:e25. doi:10.15420/aer.2023.14.
- Vagnini FJ, Gourin A, Antell HI, et al. Implantation sites of cardiac pacemaker electrodes and myocardial contractility. *Ann. Thorac. Surg.* 1967;4:431-9.
- Tyers GF. Comparison of the effect on cardiac function of singlesite and simultaneous multiple site ventricular stimulation after A V block. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1970;59:211-7.
- Gibson DG, Chamberlain DA, Coltart DJ, et al. Effect of changes in ventricular activation on cardiac haemodynamics in man. Comparison of right ventricular, left ventricular, and simultaneous pacing of both ventricles. *Br. Heart J.* 1971;33:397-400.
- De Teresa E, Chamoro JL, Pupon A. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. *Proceedings of the VIIth World Congress on Cardiac Pacing.* Ed. by E. Steinbach. Vienna, 1983. P. 95.
- Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(11 Pt 2):1974-9. doi:10.1111/j.1540-8159.1994.tb03783.x.
- Revishvili ASH, Neminushchy NM. The evolution of indications and the modern concept of the correct selection of patients for cardiac resynchronization therapy. *Bulletin of Arrhythmology.* 2014;(76):41-50. (In Russ.) Ревишвили А. Ш., Неминушчий Н. М. Эволюция показаний и современная концепция правильного отбора пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Вестник аритмологии.* 2014;(76):41-50.

9. Revishvili ASH, Stupakov SI. Cardiac resynchronization therapy: evolution of indications and modern concept of clinical application. *Atmosphere. Cardiology news.* 2014;(1): 37-47. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Ступаков С.И. Сердечная ресинхронизирующая терапия: эволюция показаний и современная концепция клинического применения. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2014;(1):37-47.
10. Jastrzebski M, Dandamudi G, Burri H, Ellenbogen KA. Conduction system pacing: overview, definitions, and nomenclature. *Eur Heart J Suppl.* 2023;25(Suppl G):G4-G14. doi:10.1093/eurheartjsupp/suad114.
11. Arnold A, Shun-Shin M, Keene D, et al. His Resynchronization Versus Biventricular Pacing in Patients With Heart Failure and Left Bundle Branch Block. *JACC.* 2018;72(24): 3112-22.
12. Huang W, Chen X, Su L. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm.* 2019;16:1791-6. doi:10.1007/s11886-022-01723-3.
13. Somma V, Ha FJ, Palmer S, et al. Pacing-induced cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm.* 2023;20(2):282-90. doi:10.1016/j.hrthm.2022.09.019.
14. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns: Mechanistic Evidence of Left Intrahisian Block Circumvented by His Bundle Pacing. *Circulation.* 2019;139(16):1876-88.
15. Ponnusamy SS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Left Bundle Branch Block-associated Cardiomyopathy: A New Approach. *Arrhythmia & Electrophysiology Review.* 2024;13:e15. doi:10.15420/aer.2024.14.
16. Malishevskii L, Dokuchaev A, Zubarev S, et al. Selecting Cardiac Resynchronization Therapy Strategy for Left Bundle Branch Block at Different Levels: In Silico Comparative Study. *Computing in Cardiology Conference, 2024.* doi:10.22489/CinC.2024.349.
17. Dokuchaev A, Chumarnaya T, Bazhutina A, et al. Combination of personalized computational modeling and machine learning for optimization of left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Frontiers in Physiology.* 2023;14:1162520. doi:10.3389/fphys.2023.1162520.
18. Malishevsky LM, Zubarev SV, Gurshchenkov AV, et al. Analysis of electrocardiographic signs in hypertrophic cardiomyopathy before and after septal myectomy. A new criterion for the proximal blockade of the left leg of the His bundle. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5110. (In Russ.) Малишевский Л.М., Зубарев С.В., Гуршченков А.В. и др. Анализ электрокардиографических признаков при гипертрофической кардиомиопатии до и после септальной миэктомии. Новый критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5110. doi:10.15829/1560-4071-2022-5110.
19. Kuznetsov VA, Malishevsky LM, Todosiychuk VV, et al. Evaluation of the relationship of various criteria for blockage of the left leg of the His bundle with the response to cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. *Cardiologia.* 2020;60(7):78-85. (In Russ.) Кузнецов В.А., Малишевский Л.М., Тодосийчук В.В. и др. Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2020;60(7):78-85. doi:10.18087/cardio.2020.7.n785.
20. Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHRs/LAHRs guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm.* 2023;20(9):e17-e91. doi:10.1016/j.hrthm.2023.03.1538.
21. Zhang Y, Jia Y, Liu J, Du R. A systematic review and Bayesian network meta-analysis comparing left bundle branch pacing, his bundle branch pacing, and right ventricular pacing for atrioventricular block. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:939850. doi:10.3389/fcvm.2022.939850.
22. Peng X, Chen Y, Wang X, et al. Safety and efficacy of His-bundle pacing/left bundle branch area pacing versus right ventricular pacing: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2021;62(3):445-59. doi:10.1007/s10840-021-00998-w.
23. Kronborg MB, Mortensen PT, Poulsen SH, et al. His or para-His pacing preserves left ventricular function in atrioventricular block: a double-blind, randomized, crossover study. *Europace.* 2014;16(8):1189-96. doi:10.1093/europace/euu011.
24. Shan P, Su L, Zhou X, et al. Beneficial effects of upgrading to His bundle pacing in chronically paced patients with left ventricular ejection fraction <50. *Heart Rhythm.* 2018;15(3):405-12. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.031.
25. Pillai A, Kolominsky J, Koneru JN, et al. Atrioventricular junction ablation in patients with conduction system pacing leads: A comparison of Hisbundle vs left bundle branch area pacing leads. *Heart Rhythm.* 2022;19(7):1116-23. doi:10.1016/j.hrthm.2022.03.1222.
26. Wang J, Liang Y, Wang W, et al. Left bundle branch area pacing is superior to right ventricular septum pacing concerning depolarization-repolarization reserve. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;31(1):313-22. doi:10.1111/jce.14295.
27. König S, Hilbert S, Bode K. Conduction System Pacing: Hope, Challenges, and the Journey Forward. *Current Cardiology Reports.* 2024;26(8):801-14. doi:10.1007/s11886-024-02085-8.
28. Ajjola OA, Upadhyay GA, Macias C, et al. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: Initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Heart Rhythm.* 2017;14(9):1353-61. doi:10.1016/j.hrthm.2017.04.003.
29. Al Hennawi H, Khan MK, Khalid M, et al. Beyond biventricular pacing: Exploring the advantages of his-bundle pacing and left bundle branch pacing in heart failure-A systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2024;47(1):156-66. doi:10.1111/pace.14892.
30. Vijayaraman P, Zalavadia D, Haseeb A, et al. Clinical outcomes of conduction system pacing compared to biventricular pacing in patients requiring cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2022;19(8):1263-71. doi:10.1016/j.hrthm.2022.04.023.
31. Ezzeddine FM, Pistiolis SM, Pujol-Lopez M, et al. Outcomes of conduction system pacing for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure: A multicenter experience. *Heart Rhythm.* 2023;20(6):863-71. doi:10.1016/j.hrthm.2023.02.018.
32. Chen X, Ye Y, Wang Z, et al. Cardiac resynchronization therapy via left bundle branch pacing vs. optimized biventricular pacing with adaptive algorithm in heart failure with left bundle branch block: a prospective, multi-centre, observational study. *EP Europace.* 2022;24(5):807-16. doi:10.1093/europace/euab249.
33. Diaz JC, Sauer WH, Duque M, et al. Left Bundle Branch Area Pacing Versus Biventricular Pacing as Initial Strategy for Cardiac Resynchronization. *JACC: Clin Electrophysiol.* 2023;9(8 Pt 2):1568-81. doi:10.1016/j.jacep.2023.04.015.
34. Tavolinejad H, Kazemian S, Bozorgi A, et al. Effectiveness of conduction system pacing for cardiac resynchronization therapy: A systematic review and network meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023;34(11):2342-59. doi:10.1111/jce.16086.
35. Yousaf A, Ahmad S, Peltz J, et al. Left bundle branch area pacing vs biventricular pacing for cardiac resynchronization: A systematic review and metaanalysis. *Heart Rhythm O2.* 2023;4(11):671-80. doi:10.1016/j.hroo.2023.06.011.
36. Scheetz SD, Upadhyay GA. Physiologic Pacing Targeting the His Bundle and Left Bundle Branch: a Review of the Literature. *Current Cardiology Reports.* 2022;24:959-78. doi:10.1007/s11886-022-01723-3.
37. Cano Ó, Pooter J, Zanon F. Stylet-driven Leads or Lumenless Leads for Conduction System Pacing. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2024;13:e14. doi:10.15420/aer.2024.18.



## Анатомия, гистология и электронная микроскопия проводящей системы сердца. Современное представление и новые сведения: обзор

Митрофанова Л. Б.

В литературном обзоре дано современное представление об анатомии, гистологии, иммуногистохимии, электронной микроскопии и электронной иммуноцитохимии проводящей системы сердца (ПСС) на основании литературных данных и собственных исследований автора на протяжении более 30 лет. Описаны новая специализированная х-структура ПСС, открытая автором и опубликованная в 2014г, и еще один тип клеток, входящих в состав синусного и атриовентрикулярных узлов — телоцитов, способных генерировать и проводить электрический импульс. На основании послойного препарирования и серийных гистологических срезов, выполненных на более 400 сердцах взрослых людей, дана топографическая анатомия мышечного каркаса предсердий. В статье также описана иннервация предсердий.

**Ключевые слова:** специализированные клетки проводящей системы сердца, интерстициальные пейсмейкеры, х-структура, анатомия мышечных пучков предсердий и межпредсердной перегородки.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Митрофанова Л. Б. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с клиникой, г.н.с. научно-исследовательской лаборатории патоморфологии, ORCID: 0000-0003-0735-7822.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
lubamitr@yandex.ru

АВ — атриовентрикулярный, АБУ — атриовентрикулярный узел, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПСС — проводящая система сердца, Р-клетки — клетки пейсмейкеры проводящей системы сердца, СУ — синусный узел, Т-клетки — переходные клетки проводящей системы сердца, ЦФТ — центральное фиброзное тело.

**Рукопись получена** 22.11.2024

**Рецензия получена** 09.12.2024

**Принята к публикации** 13.12.2024



**Для цитирования:** Митрофанова Л. Б. Анатомия, гистология и электронная микроскопия проводящей системы сердца. Современное представление и новые сведения: обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6191. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6191. EDN KUNMPI

## Anatomy, histology, and electron microscopy of the cardiac conduction system. Current views and new data: review

Mitrofanova L. B.

The review provides a current view of the anatomy, histology, immunohistochemistry, electron microscopy, and electron immunocytochemistry of the cardiac conduction system (CCS) based on literature data and the author's own research over more than 30 years. The article describes a new specialized x-structure of the CCS, discovered by the author and published in 2014, and another type of cells that are part of the sinus and atrioventricular nodes — telocytes, capable of generating and conducting an electrical impulse. Based on layer-by-layer dissection and serial histological sections performed on more than 400 adult hearts, the topographic anatomy of the atrial muscular framework is given. The article also describes the atrial innervation.

**Keywords:** specialized cells of the cardiac conduction system, interstitial pacemakers, x-structure, anatomy of the atrial muscle bundles and interatrial septum.

Морфологическое и функциональное изучение проводящей системы сердца (ПСС) ведется уже давно. В 1839г J. Purkinе впервые описал волокна ПСС в "Ежегоднике медицинского факультета в Ягеллонском университете" и опубликовал эти данные в "Архиве анатомии" в 1845г [1]. В 1893г W. His выявил мышечный пучок, соединяющий предсердную мускулатуру с мышцами межжелудочковой перегородки, а A. F. S. Kent — боковые мышечные предсердно-желудочковые соединения [2].

**Relationships and Activities:** none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0003-0735-7822.

Corresponding author: lubamitr@yandex.ru

**Received:** 22.11.2024 **Revision Received:** 09.12.2024 **Accepted:** 13.12.2024

**For citation:** Mitrofanova L. B. Anatomy, histology, and electron microscopy of the cardiac conduction system. Current views and new data: review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4S):6191. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6191. EDN KUNMPI

Синусный узел (СУ) был открыт A. Keith и M. W. Flack в 1906г. В этом же году S. Tawara впервые описал атриовентрикулярный узел (АБУ), а в 1910г для предотвращения споров о существовании специализированных межузловых трактов, инициированных Ch. Thorell, в Эрлангене были выработаны критерии для специализированных структур ПСС:

- Специализированные клетки ПСС, повторяющиеся из среза в срез;

## Ключевые моменты

- В синусном и атриовентрикулярных узлах обнаружен новый тип клеток — интерстициальных пейсмекеров (телоцитов), способных проводить и генерировать электрический импульс.
- Овальная ямка представлена не только фиброзной мембраной, но содержит мышечные пучки рабочего миокарда и специализированную структуру проводящей системы сердца.
- Кроме пучка Бахмана описано еще шесть групп межпредсердных мышечных пучков.
- В одних и тех же ганглиях и нервных волокнах одновременно присутствует экспрессия антигенов симпатической и парасимпатической системы.

- Наличие фиброзной капсулы и жировой ткани по типу "бутерброда";
- Наличие собственных артерий;
- Наличие нервных окончаний и ганглиев вокруг структуры [3-5].

При этом на заседании Немецкого общества патологов присутствовали J. G. Mönckeberg, L. Aschoff, Ch. Thorell, W. Koch, J. Mackenzie и Th. Lewis. Все согласились, что на этом основании никаких изолированных путей не было обнаружено в стенках предсердий, разделяющих СУ и АВУ. На протяжении последующих десятилетий XXв другие исследователи заявляли о существовании предполагаемых путей, но всегда, по-видимому, игнорировали критерии, предложенные J. G. Mönckeberg, L. Aschoff [3, 4]. Однако Th. N. James впоследствии привлек внимание кардиологов к предполагаемым специализированным путям ПСС, так что в настоящее время они изображены на обложке "Heart Rhythm" и во многих учебниках. Он утверждал, что существование таких путей было доказано на основе клинических данных, и, следовательно, его задача состояла в том, чтобы просто проиллюстрировать их расположение [6-8]. Нет никаких сомнений в том, что Th. N. James был дотошным гистологом и ведущим американским кардиологом, исследующим ПСС, но послойные гистологические срезы, препарирование предсердий со стороны эпикарда и эндокарда на >1000 сердцах наших пациентов не подтвердили наличие специализированных трактов Ch. Thorell, K. F. Wenkebach, J. Tandler.

**Синусный (синусно-предсердный) узел**

Узел располагается под эпикардом между верхней полый веной и ушком правого предсердия (ПП) в терминальной бороздке, образованной латеральным со-

## Key messages

- A new type of cells, interstitial pacemakers (telocytes), capable of conducting and generating an electrical impulse, was discovered in the sinus and atrioventricular nodes.
- The oval fossa is not only a fibrous membrane, but also contains muscle bundles and a specialized structure of the cardiac conduction system.
- In addition to Bachmann's bundle, six more groups of interatrial muscle bundles have been described.
- The same ganglia and nerve fibers simultaneously express antigens of the sympathetic and parasympathetic systems.

единением нижней полый вены с остальной частью ПП, обычно имеет сигаровидную форму, длиной от 15 до 26 мм, шириной от 4 до 13 мм, толщиной от 1 до 3 мм. В центре или по периферии узла проходит артерия *r. nodi sinuatrialis*, которую можно увидеть на срезе (рис. 1 С, 2 А). Она имеет диаметр до 1 мм, в 75% случаев отходит обычно первой от правой артерии сердца, в 25% — от левой артерии. СУ нельзя однозначно распознать невооруженным глазом, но иногда в бороздке на этом месте виден белесоватый участок ткани.

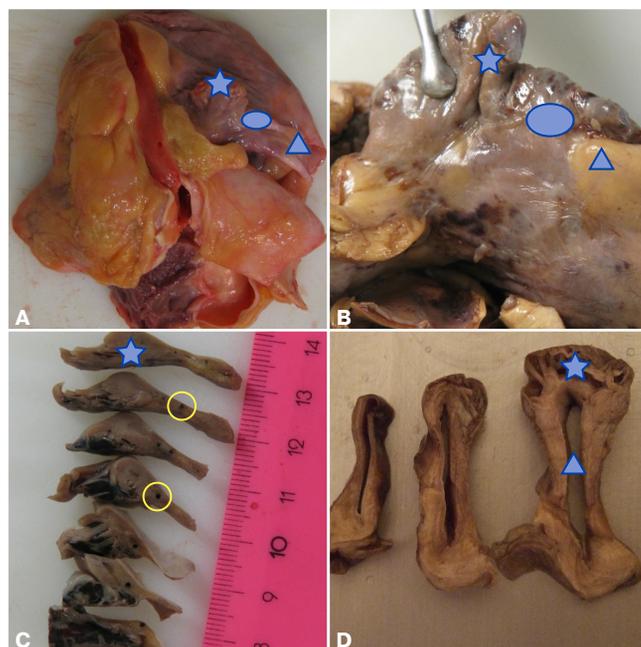
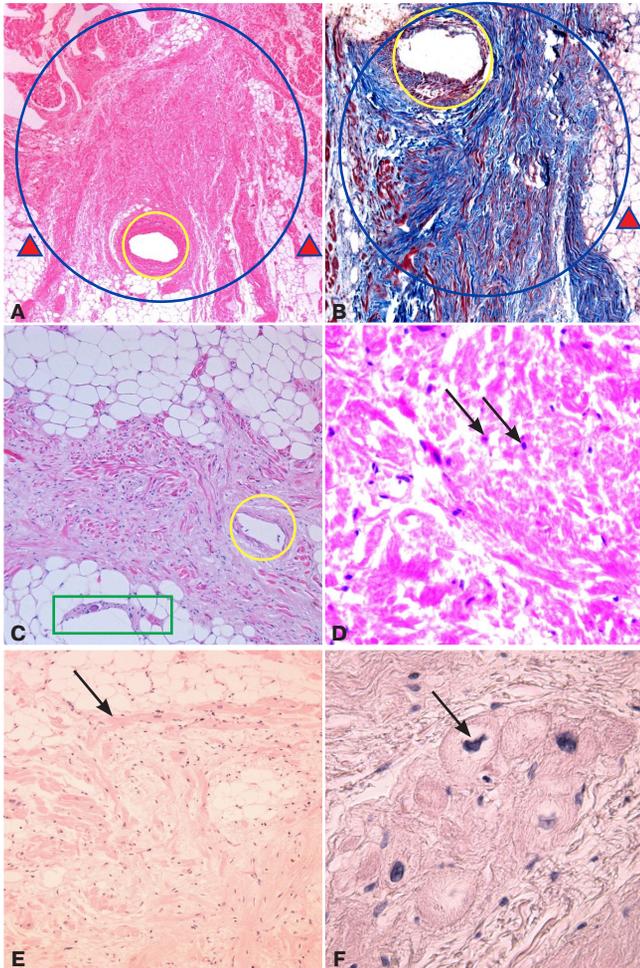


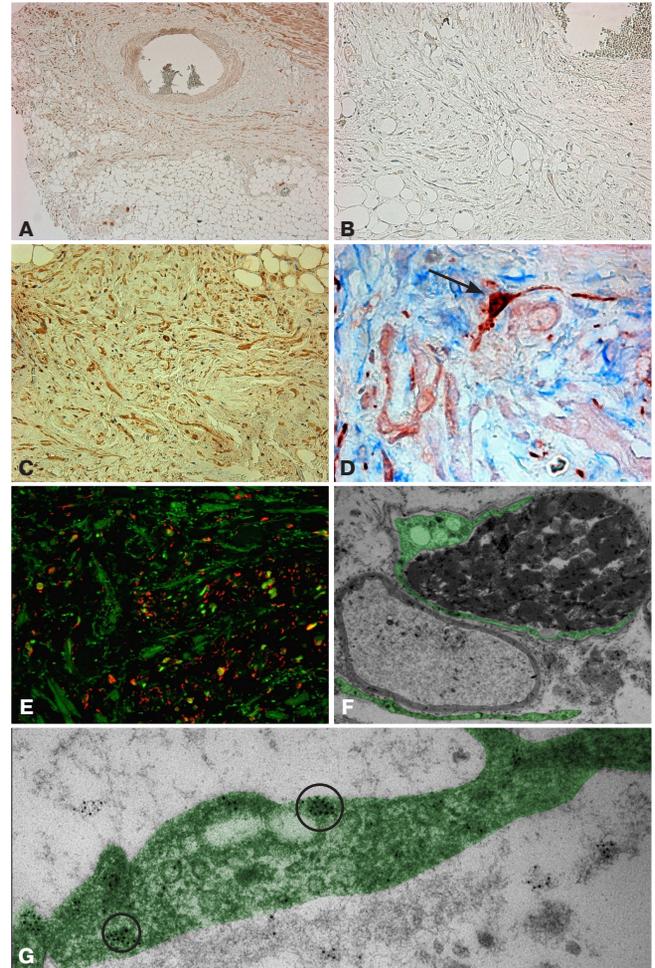
Рис. 1. СУ человека.

**Примечание:** голубым овалом обозначена зона синусного узла, звездочкой — правое ушко, треугольником — верхняя полая вена. **С, Д.** Послойные поперечные срезы. Хорошо видна артерия синусного узла (обведена желтым цветом). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



**Рис. 2.** Гистологическое строение СУ человека (обозначен голубым овалом). **Примечание:** А. Артерия синусного узла (выделена желтым) находится по периферии узла, который окружен жировой тканью (обозначена красными треугольниками). Окраска гематоксилином и эозином, х50. В. Окраска трихромом Массона (синее окрашивание фиброзной ткани, красное — мышечной ткани), обозначения те же; х50. С. В жировой ткани вокруг синусного узла располагается нервный ганглий (выделен зеленым цветом). Окраска гематоксилином и эозином, х50. D. Р-клетки-пейсмейкеры ПСС. E. Т-переходные клетки. F. Клетки Пуркинье (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, х200 [9]. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

При гистологическом исследовании специализированные клетки ПСС "замурованы" в плотную фиброзную ткань, состоящую из коллагеновых волокон (рис. 2). СУ окружен жировой тканью, нервными волокнами и ганглиями (рис. 2 C), содержит Р-клетки-пейсмейкеры (рис. 2 D), переходные Т-клетки, анастомозирующие друг с другом конец-в-бок (рис. 2 E), крупные клетки Пуркинье (рис. 2 F). В СУ преобладают Р-клетки, они имеют бледную цитоплазму, т.к. содержат минимальное количество миофибрилл, диаметр 4-6 мкм, располагаются обычно кластерами или по одной и контактируют с телоцитами — интерстициальными пейсмейкерами, уникальным типом клеток со специфическими отростками — телоподиями и дилатированными сегментами — подома-



**Рис. 3.** Иммуногистохимическое и ультраструктурное исследование СУ. **Примечание:** А. Экспрессия HCN4 (коричневое окрашивание) в клетках ПСС; х100. В. Отсутствие экспрессии connexin-43 в клетках ПСС; х200. С. Экспрессия HCN4 в клетках ПСС и телоцитах; х200. D. Двойная метка connexin-43/CD34 демонстрирует колокализацию антигенов в телоците (бордовое окрашивание), который находится под базальной мембраной кластера из двух Р-клеток и обволакивает их своими телоподиями (указан стрелкой); х400. E. Двойная иммунофлуоресцентная метка S100 (зеленое свечение)/CD34 (красное свечение): желтое свечение — коэкспрессия маркеров на телоцитах; х200. F. Электронная микроскопия демонстрирует телоцит (подкрашен зеленым цветом) под базальной мембраной Р-клетки. Его телоподия контактирует также с капилляром. G. Электронная иммуноцитохимия с золотой меткой показывают экспрессию HCN4 в телоците (кластеры коллоидного золота обведены черным) [9]. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ми, которые имеют иммунофенотип одновременно интерстициальных, эндотелиальных, гладкомышечных, нервных, тучных и гемопоэтических стволовых клеток и экспрессируют connexin43 — белок щелевых межклеточных контактов — gap junctions (рис. 3) [9, 10]. Т-клетки имеют диаметр 12-15 мкм, сравнимый с диаметром рабочего миокарда. Считается, что они служат для передачи электрического импульса от Р-клеток к клеткам Пуркинье и рабочему миокарду, но в центре СУ при увеличении 400 хорошо видны контакты клеток-пейсмейкеров ПСС только с тело-

цитами. Клетки Пуркиньи обычно располагаются по периферии СУ, содержат мало миофибрилл, имеют бледную цитоплазму, диаметр — более 20–25 мкм.

Иммуногистохимическое исследование позволяет определять экспрессию HCN4 (гиперполяризационный активируемый циклический нуклеотид-зависимый калиевый канал 4) и фактор транскрипции *tbx3* в клетках ПСС, а *connexin-43* — в рабочем миокарде (рис. 3 А, В). При этом HCN4 экспрессируется и в телочитах (рис. 3 С, G), что говорит об их способности не только проводить, но и генерировать электрический импульс. Наличие этих клеток в СУ хорошо демонстрирует иммуногистохимическое исследование с коктейлями антител HCN4/CD34, S100/CD34 (рис. 3 D, E) и электронная микроскопия/иммуноцитохимия с HCN4 (рис. 3 F, G).

Важно помнить, что клетками-предшественниками специализированных клеток ПСС являются кардиомиоциты. Когда сердечная трубка формируется у раннего эмбриона, активность водителя ритма может быть зарегистрирована на венозном полюсе [11]. Электрический импульс очень медленно распространяется по миокарду, что приводит к появлению синусоидальной электрокардиографии и перистальтического паттерна сокращений. Впоследствии в отдельных участках сердечной трубки образуются предсердия и желудочки. Они экспрессируют *connexin-40* и *connexin-43*, которые образуют щелевые каналы с высокой проводимостью, и  $\alpha$ -субъединицу сердечного натриевого канала Nav1.5, обеспечивая этим мышечным волокнам высокую скорость проводимости. Напротив, медленно проводящая зона между предсердной и желудочковой камерами не экспрессирует эти *connexins*, но положительна для *connexin-30.2* и *connexin-45*, которые образуют щелевые каналы с низкой проводимостью, чтобы задержать деполяризующий импульс. Таким образом, функция, обеспечиваемая системой проводимости, присутствует уже в раннем эмбриональном сердце и не требует образования морфологически отдельных компонентов, а путь развития, выбранный конкретным миоцитом, зависит от его положения в развивающемся сердце. При этом клетка-предшественник превратится либо в "проводящий", либо в рабочий кардиомиоцит.

Молекулярно-генетические исследования выявили функциональную потребность сети факторов транскрипции для формирования СУ и АВУ и быстропроводящих желудочковых путей. Они включают в себя широко экспрессируемые факторы транскрипции: *Tbx5* и *Nkx2-5* и транскрипционные репрессоры *Tbx2*, *Tbx3* и *Id2*, которые экспрессируются специфически в предшественниках этих компонентов ПСС [12, 13].

Самая каудальная часть примитивной сердечной трубки экспрессирует канал водителя ритма HCN4,

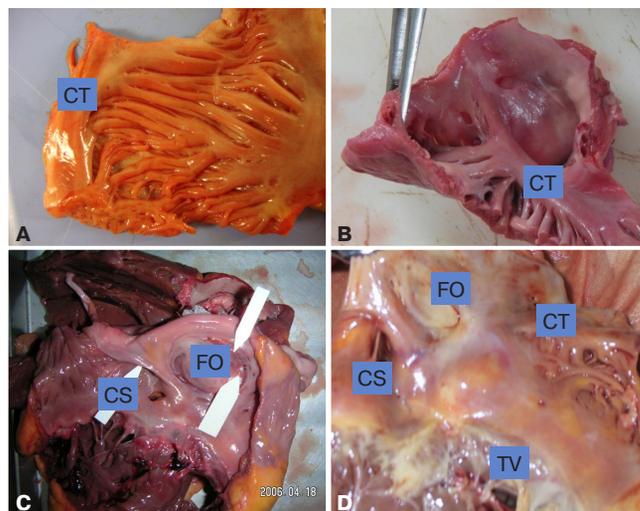


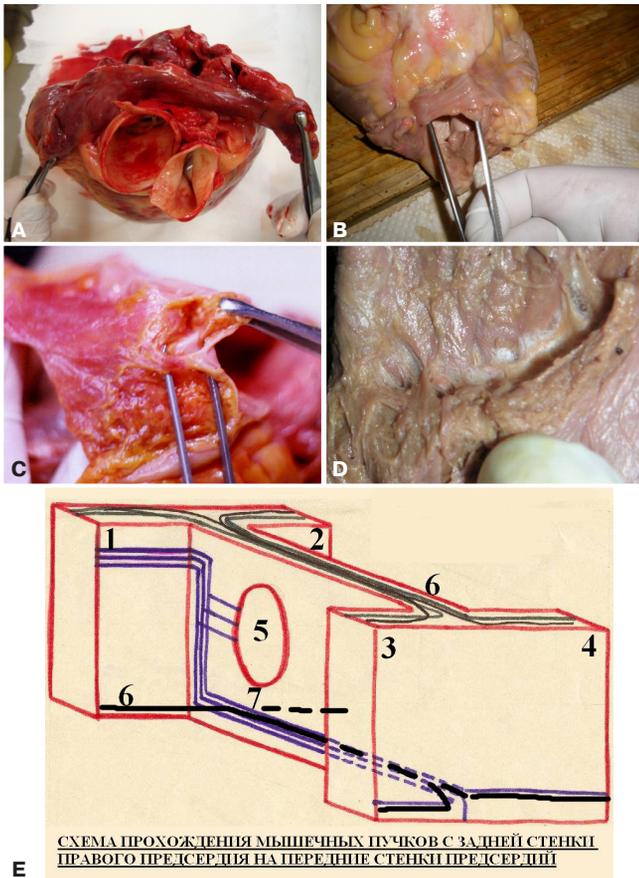
Рис. 4. Внутренний рельеф ПП со стороны эндокарда.

Примечание: А, В. Правое ушко с crista terminalis (CT). С, D. Вид на овальную ямку (FO), устье коронарного синуса (CS), трикуспидальный клапан (TV) [10, 17].

который необходим для активности водителя ритма у эмбриона, вероятно, отвечает за каудальную локализацию доминирующей активности водителя ритма в ранней сердечной трубке.

С развитием экспериментальных методов, изначально с микроэлектродами, а в последнее время с оптическим картированием, наше понимание функциональных свойств ПСС значительно продвинулось за последнее столетие. Так, микроэлектроды регистрируют внутриклеточные потенциалы от отдельных клеток в более крупных тканевых препаратах, а оптическое картирование основано на использовании потенциалзависимых флуоресцентных молекул красителя и позволяет регистрировать электрическую активность в форме оптических потенциалов действия от сотен до тысяч участков одновременно в пределах одного препарата [14]. Сочетание этих экспериментальных технологий с традиционными методами, такими как электрограмма, морфологический анализ, открыло дверь для все более комплексных морфофункциональных исследований сердца.

Так, Fedorov VV, et al. (2010) оптически картировали СУ в коронарно-перфузируемых препаратах из здоровых человеческих сердец ( $n=4$ , возраст  $54 \pm 15$  лет) с использованием красителя Di-4-ANBDQBS и блебистатина [15]. Трехмерная структура узла была реконструирована с использованием гистологии. Это позволило выявить, что СУ электрически изолирован от большей части близлежащего миокарда предсердий фиброзной и жировой тканью за исключением нескольких мышечных пучков — мест прорыва электрического импульса в предсердие с максимальным расстоянием между ними  $26,1 \pm 7,9$  мм.



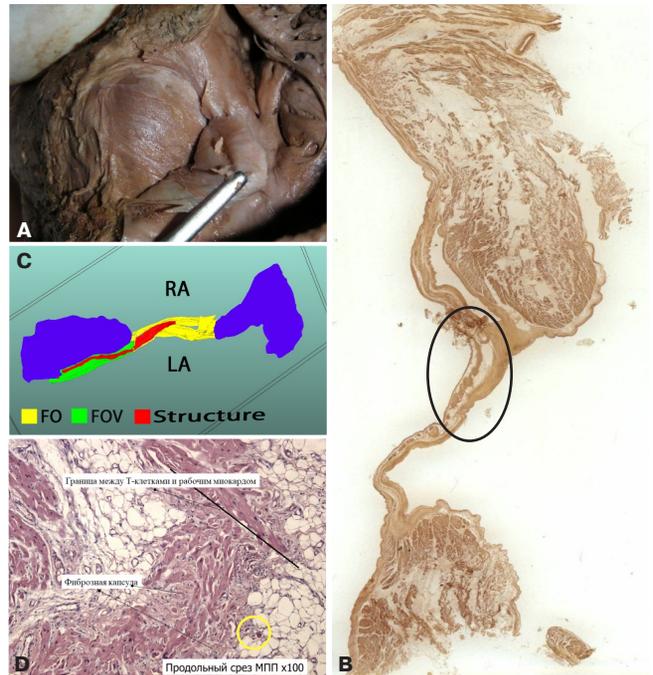
**Рис. 5.** Межпредсердные мышечные пучки.

**Примечание:** **А, В.** Пучок Бахмана. **С.** Задний межпредсердный пучок, идущий параллельно пучку Бахмана. **Д.** Верхние межпредсердные пучки на "крыше" предсердий. **Е.** Z-образные пучки рабочего миокарда: 1 — задняя стенка правого предсердия, 2 — задняя стенка левого предсердия, 3 — передняя стенка правого предсердия, 4 — передняя стенка левого предсердия, 5 — овальная ямка, 6 — Z-образные горизонтальные мышечные пучки, направляющиеся над и под овальной ямкой от задней стенки одного предсердия к передней стенке другого предсердия, 7 — мышечный пучок, идущий из верхней трети задней стенки правого предсердия к АВУ [17, 18].

На наш взгляд, электрическую гетерогенность можно объяснить одновременным наличием 2 типов клеток, способных к проведению электрического импульса в СУ — Т-клеток и телоцитов, а также 2 типов клеток, способных генерировать этот импульс — Р-клеток и телоцитов. Замедленное проведение импульса в центре может быть связано и с тем, что в центральной части СУ телоцитов в 2 раза больше, чем на периферии. Густая 3D-сеть телоподий этих клеток может являться субстратом для microreentry.

### Межузловые пути проведения электрического импульса

В целом эксперименты по картированию свдетельствуют против специализированных проводящих путей, они показывают, что межпредсердная

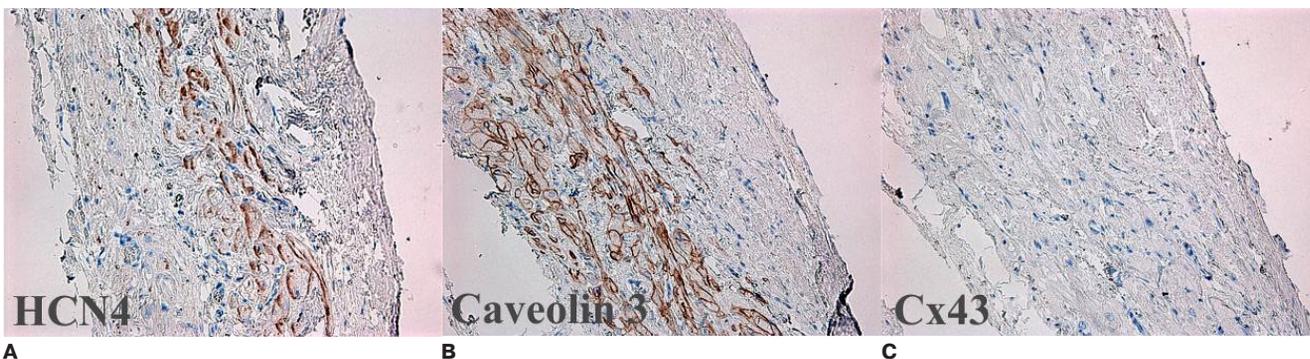


**Рис. 6.** Овальная ямка.

**Примечание:** **А.** Мышечные пучки в овальной ямке. **В.** Скан серийного гистологического среза межпредсердной перегородки. Овалом выделена зона х-структуры ПСС, распространяющаяся на клапан овальной ямки. Окраска по ван Гизону. **С.** 3D-изображение х-структуры ПСС. **Д.** Гистологический продольный срез х-структуры. Преобладают Т-клетки, "замурованные" в фиброзную ткань и окруженные жировой тканью с нервными ганглиями (выделены желтым); окраска гематоксилином и эозином, x200 [19]. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

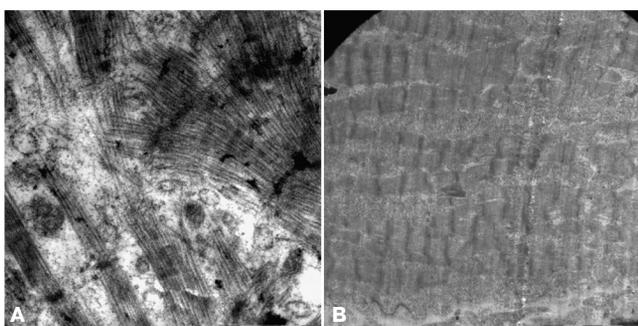
проводимость происходит преимущественно вдоль крупных, выступающих мышечных пучков с параллельной ориентацией мышечных волокон, в частности, терминального гребня, передней губы овальной ямки (рис. 4) и синусовой перегородки. Это самые прямые пути между СУ и АВУ [16].

Важно помнить, что тонкие стенки предсердий демонстрируют трехмерное расположение циркулярно и продольно ориентированных мышечных пучков, которые могут внезапно претерпевать переходы в архитектуре волокон из эндокардиального в эпикардиальный слой. Самым крупным межпредсердным пучком является пучок Бахмана, располагающийся субэпикардиально между ушками предсердий (рис. 5 А, В). Именно по нему в большинстве случаев распространяется электрический импульс в левое предсердие (ЛП). Он представлен только мышечными волокнами рабочего миокарда, как и остальные межпредсердные мышечные пучки, располагающиеся под эпикардом: задний межпредсердный, задний косо-горизонтальный, верхние межпредсердные пучки (рис. 5 С, D) [17, 18]. Послойное препарирование со стороны эндокарда и серийные гистологические срезы межпредсердной перегородки с шагом 1 мм



**Рис. 7.** Овальная ямка. Иммуногистохимическое исследование X-структуры.

**Примечание:** экспрессия HCN4, caveolin 3 (коричневое окрашивание) в клетках ПСС [19]. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



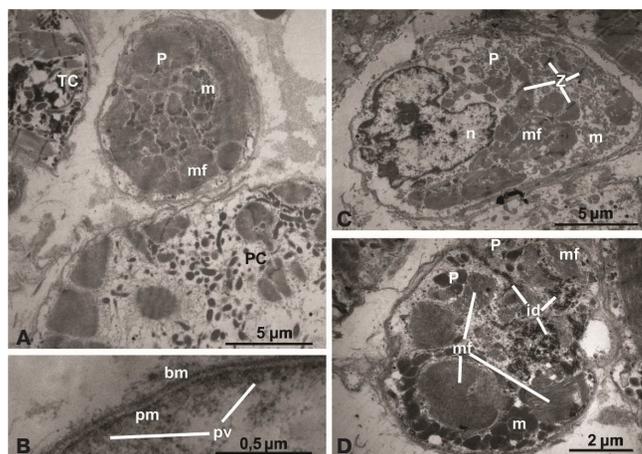
**Рис. 8.** Электронная микроскопия овальной ямки.

**Примечание:** **А.** Миофибриллы под углом друг к другу в Т-клетке. **В.** Параллельно расположенные миофибриллы в кардиомиоците рабочего миокарда.

позволили составить схему Z-образных межпредсердных пучков рабочего миокарда (рис. 5 Е).

Послойное препарирование и серийные гистологические срезы межпредсердной перегородки в направлении сверху-вниз от "крыши" предсердий к АВУ позволили выявить, что овальная ямка представлена не только фиброзной мембраной, но содержит мышечные пучки рабочего миокарда и специализированную структуру ПСС, удовлетворяющую все критерии Эрлангенского соглашения 1910г [19] (рис. 6). Средние размеры х-структуры сравнимы с АВУ —  $10,3 \pm 8,2$  —  $4,3 \pm 1,4$  —  $0,6 \pm 0,2$  мм, она располагается на  $20 \pm 15$  мм выше этого узла в овальной ямке, переходя на клапан овальной ямки, и контактирует с рабочим миокардом. Специализированные клетки х-структуры экспрессируют HCN4 и не экспрессируют connexin-43 (рис. 7), что полностью соответствует иммунофенотипу клеток ПСС [20, 21]. Представлены все типы, но преобладают Т-переходные клетки (рис. 8, 9).

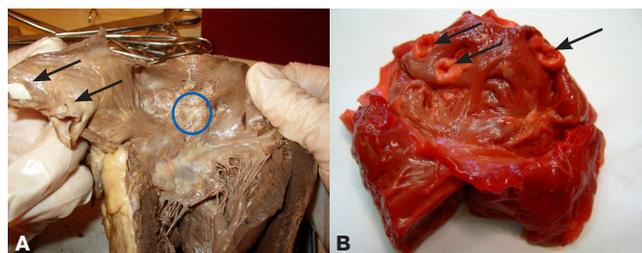
Пока предназначение х-структуры ПСС неясно, но ее гистологическое исследование и послойное препарирование стенки ЛП позволили выявить, что клетки ПСС сообщаются с пучками мышечных волокон из рабочего миокарда [22], которые охватывают устья легочных вен (рис. 10). Расстояние от устья



**Рис. 9.** Электронная микроскопия клеток х-структуры.

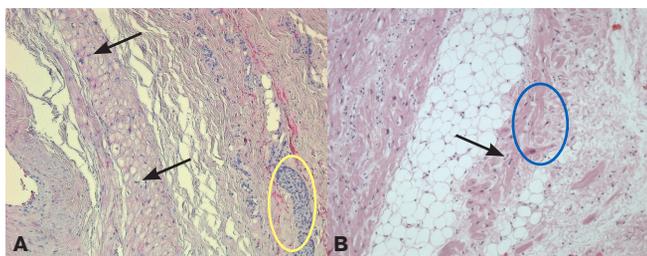
**Примечание:** **А.** Круглая Р-клетка, соседствующая с Т-клеткой и Пуркинье-подобной клеткой. **В.** Плазматическая мембрана Р-клетки, образующая множественные пиноцитарные пузырьки и окруженная базальной мембраной. **С.** Р-клетка с многочисленными пучками коротких миофиламентов, которые были разрезаны под разными углами. **Д.** Кластер из двух Р-клеток, соединенных посредством сложного вставочного диска.

**Сокращения:** Р — Р-клетка, РС — Пуркинье-подобная клетка, Тс — Т-клетка, рт — плазматическая мембрана, PV — пиноцитарные пузырьки, bm — базальная мембрана, m — митохондрии, n — ядро, mf — миофиламенты, id — вставочный диск, Z — Z-диски [19].



**Рис. 10.** Мышечные субэндокардиальные пучки рабочего миокарда ЛП.

**Примечание:** **А.** От овальной ямки (выделена синим овалом) отходят мышечные пучки к устьям легочных вен. **В.** Хорошо видны мышечные пучки, окутывающие устья легочных вен (указаны стрелками). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



**Рис. 11.** Гистологические срезы муфт легочных вен.

**Примечание:** **А.** Муфта представлена Пуркинье-подобными клетками (указаны стрелками), окруженными рыхлой фиброзной тканью и нервными волокнами (обведено желтым овалом). **В.** В муфте находятся Т-подобные клетки (обведены овалом) и мелкие Р-подобные клетки (указаны стрелкой), окруженные фиброзной и жировой тканью. Окраска гематоксилином и эозином;  $\times 200$ . Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

правой верхней легочной вены до ближайшей точки клапана овальной ямки составляет от 0,7 до 3,5 см, в среднем  $2,18 \pm 0,68$  см. При этом клапан овальной ямки не всегда четко контурируется, но во всех случаях имеет серповидную форму. Его длина составляет от 1,5 до 3 см, в среднем  $2,5 \pm 1,1$  см. В последнее время большое значение уделяют именно левой стороне межпредсердной перегородки, считая ее зоной риска для возникновения очаговых и reentry тахикардий [23].

В муфтах легочных вен некоторые авторы также описывают специализированные клетки ПСС (рис. 11), неравномерное расположение мышечных волокон с прохождением их пучков под углом друг к другу [24–26]. Кроме того, муфты имеют разную протяженность, толщину и высоту. Наше морфометрическое исследование на 43 сердцах взрослых пациентов показало, что в среднем наибольшую высоту мышечной муфты имеет верхняя левая легочная вена ( $1,4 \pm 0,5$  см у мужчин и  $0,4 \pm 0,4$  см у женщин), тогда как средняя высота муфт остальных легочных вен —  $0,3 \pm 0,2$  см. Считается, что большинство пароксизмальных форм фибрилляции предсердий обусловлено очаговыми источниками, чаще всего возникающими из мышечных муфт легочных вен. В целом геометрический анализ ЛП и легочных вен важен для оценки обратного структурного ремоделирования после абляции.

Оптический микроскоп был и остается золотым стандартом для гистологических исследований ПСС. Однако, начиная с середины двадцатого века, внутриклеточные и внеклеточные микроэлектроды и электронная микроскопия вошли в исследовательский арсенал анатома. За этими инструментами последовали многочисленные мощные технологии визуализации, такие как иммуногистохимия, волоконно-оптическая конфокальная микроскопия, 3-D и отражательная конфокальная микроскопия, магнитно-резонансная томография, микрокомпью-

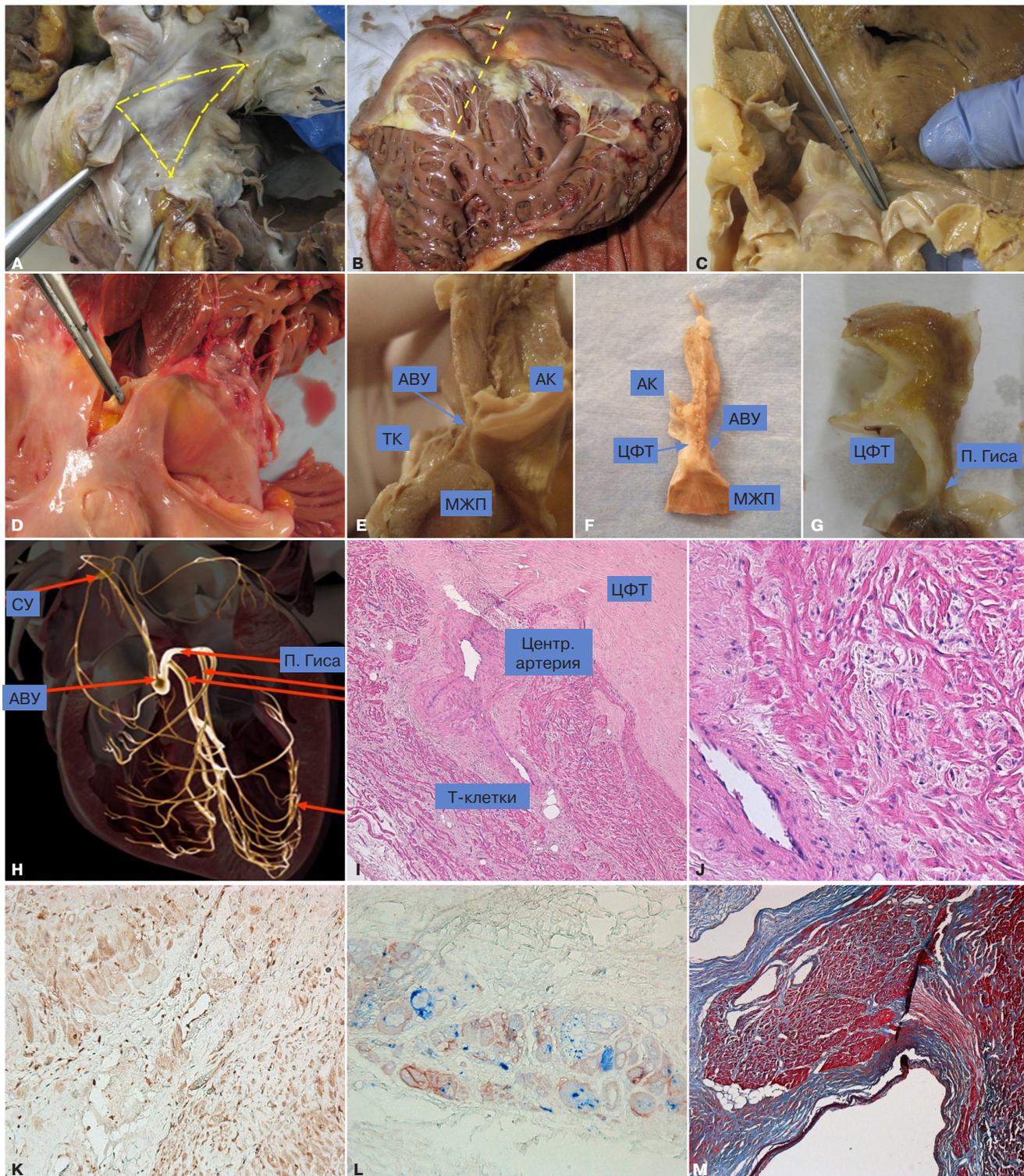
терная томография, оптическая когерентная томография, микрокомпьютерная томография высокого разрешения и иммунофлуоресцентные конъюгаты антител с красителем, нацеленные на клеточные компоненты, для визуализации ранее не обнаруживаемых компонентов ПСС [27]. Эти методики могут обеспечить 3-D изображения сердечных волокон, профилей экспрессии белков и клеточной архитектурной организации компонентов тканей. Электрические деполяризующие волны, распространяющиеся вдоль анизотропно организованных предсердных пучков, могут распространяться быстрее в продольном направлении, чем в поперечном, поскольку распространение волн в последнем направлении сталкивается с повышенным сопротивлением со стороны боковых мембран, которые не экспрессируют соответствующие кластеры функциональных щелевых контактов, являющиеся межклеточными каналами додекамеров коннексинов, напрямую связывающих соседние клетки. Математическая модель Roney CH, et al. (2019) показала, что направление самого быстрого проведения электрического импульса имеет тенденцию соответствовать локальной ориентации волокон [28]. Теперь мы знаем, что у здоровых взрослых людей волна деполяризации СУ распространяется через предсердия и достигает АВУ примерно за 100 мс через множественные анизотропно структурированные коридоры предсердной проводимости. Эти коридоры включают сократительные миоциты, уникально снабженные на своих полярных концах соответствующими средствами для быстрой межклеточной коммуникации (щелевые контакты, натриевые каналы Nav 1.5) и анизотропно структурированные межпредсердные пучки (например, пучок Бахмана).

#### АВУ и пучок Гиса

Область атриовентрикулярного (АВ) соединения — это совокупность специализированных проводящих тканей, связывающих рабочий миокард предсердий и желудочков:

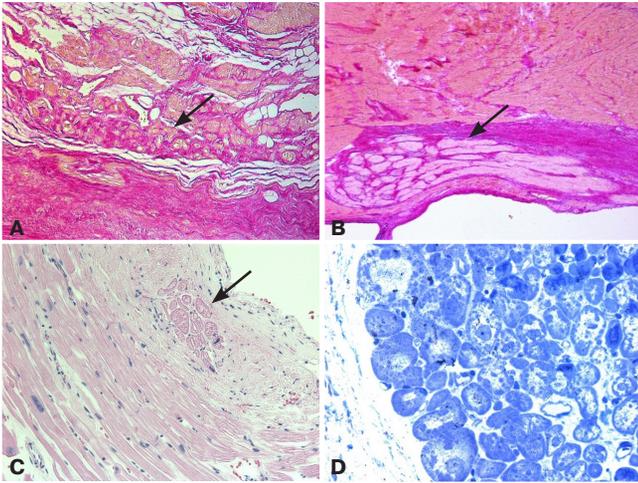
- АВУ и его переходная клеточная зона;
- проникающая часть АВ-пучка (пучка Гиса);
- разветвляющаяся часть пучка.

АВУ нужно искать в направлении переднего края треугольника, образованного продолжением клапана нижней полой вены (евстахиева клапана, или сухожилия Todaro), основанием перегородочной створки трикуспидального клапана и устьем коронарного синуса (рис. 12 А). У большинства людей треугольник Коха становится хорошо различимым при натягивании клапана нижней полой вены. На вершине этого треугольника сухожилие Todaro соединяется с центральным фиброзным телом (ЦФТ), которое, в свою очередь, служит ориентиром для забора АВУ для гистологического исследования, образуя втяжение



**Рис. 12.** АВ-соединение.

**Примечание:** **А.** Треугольник Коха (выделен желтым пунктиром). **В.** Линия разреза для забора АВУ. **С, D.** Проекция и разрез зоны пучка Гиса под заслонкой аортального клапана (указаны пинцетом). **Е, F.** Срезы АВУ. **Г.** Срезы пучка Гиса. **Н.** 3D-схема атриовентрикулярного соединения (из электронных ресурсов интернета). **И.** Компактная зона АВУ с центральной артерией узла и преобладающими Т-клетками. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 50$ . **Ж.** Компактная зона АВУ с артерией и Т-клетками. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ . **К.** Экспрессия HCN4 (коричневое окрашивание) в специализированных клетках ПСС. **Л.** Экспрессия HCN4 (синее окрашивание) и *sox10*-43 (красное окрашивание) в одних и тех же клетках переходной зоны АВУ в рабочем миокарде;  $\times 200$ . **М.** Пучок Гиса и его правая ножка (окрашены красным цветом); окраска трихромом Массона;  $\times 50$ . Цветное изображение доступно в электронной версии журнала. **Сокращения:** АВУ — атриовентрикулярный узел, АК — аортальный клапан, МЖП — межжелудочковая перегородка, СУ — синусный узел, ТК — трикуспидальный клапан, ЦФТ — центральное фиброзное тело.



**Рис. 13.** Левая ножка пучка Гиса в фиброзном и фиброзно-жировом "футляре" (указана стрелками).

**Примечание:** А, В. Окраска по ван Гизону, х50. С. Окраска гематоксилином и эозином, х100. Д. Клетки Пуркинье в левой ножке пучка Гиса. Полутонкий срез окрашен толуидиновым синим, х400. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

в фиброзном кольце трикуспидального клапана (рис. 12 В). Пучок Гиса находится выше и сзади от АВУ, под правой коронарной заслонкой аортального клапана (рис. 12 С, D, H). Пройдя в ткань желудочков, ствол пучка разветвляется на гребне мышечной части межжелудочковой перегородки, непосредственно под мембранозной частью.

Из тканей венечной борозды, эндокардиальных подушек и проводящей ткани формируется "сэндвич", который сохраняется и в зрелом сердце. Компактная зона зрелого АВУ и проникающая часть АВ-пучка имеют общий источник развития, который может быть назван "узловая-пучковая ось" (nodal-bundle axis). Положение границы между АВУ и проникающей частью пучка Гиса зависит от степени инволюции эндокардиальных подушек. Это зона, где изолирующая ткань ЦФТ (происходящего частично из подушек) отделяет миокард предсердий от оси узел — пучок. Поскольку при формировании АВУ межпредсердная перегородка растет вниз к стволу проводящей ткани, зрелый узел становится межпредсердной частью. Промежуточная зона между этими структурами и миокардом предсердий имеет иное происхождение. Пучок проводящей ткани, развившейся из входной части перегородки (ось узел — пучок), становится средним слоем сэндвича, образованного эндокардиальными подушками (изнутри сердечной трубки) и тканью АВ-борозды (снаружи сердечной трубки).

Функционально и гистологически АВУ можно подразделить на нижнее узловое расширение, компактную зону и нижний узловой пучок. Эта сложная структура образует медленно проводящий электрический путь,

который обеспечивает критическую АВ-задержку, которая гарантирует адекватное диастолическое наполнение желудочков [29]. Дифференциальная экспрессия белков щелевых контактов и быстродействующих потенциалзависимых ионных каналов придает особые электрические характеристики каждой области. По нашим данным, средние размеры АВУ —  $9,3 \pm 3,6$  —  $3,8 \pm 1,0$  —  $1,0 \pm 0,5$  мм. Границей между АВУ и пучком Гиса принято считать наиболее суженную часть узла, проникающую через правый фиброзный треугольник в месте соединения его с перепончатой частью межжелудочковой перегородки. АВУ находится под эндокардом ПП на расстоянии 1-8 мм от септальной створки трикуспидального клапана, 10-22 мм от нижнего края овальной ямки и 4-11 мм от заслонки венечного синуса. С левой стороны узел граничит с ЦФТ и аортальным клапаном (рис. 12 E, F, G). В 80% случаев узел кровоснабжается ветвью правой венечной артерии.

Таким образом, основной функцией специализированной области АВ-соединения является задержка в проведении импульса. За задержку чаще всего ответственны преобладающие специализированные Т-клетки, клетки переходной зоны области АВ-соединения (рис. 12 I, J, K, L), фиброзно-жировое окружение. Некоторая задержка проведения происходит также в пучке и его ветвях, т.к. все эти структуры изолированы от миокарда межжелудочковой перегородки фиброзной тканью (рис. 12 M), а нормальный импульс должен пройти через них, прежде чем он сможет активировать миокард желудочков.

Иммунофенотип и ультраструктура клеток ПСС в АВУ идентичны таковым в СУ и х-структуре (рис. 12 K, L). В АВУ также присутствуют телоциты — интерстициальные пейсмейкеры, в культурах которых определялся  $K^+$  ток и кальциевые осцилляции, были обнаружены натриевые каналы SCN5A, что свидетельствует о возможности клеток проводить электрический импульс [30].

Пройдя в ткань желудочков, ствол пучка разветвляется на гребне мышечной части межжелудочковой перегородки, непосредственно под мембранозной частью.

Специализированная проводящая ткань левого желудочка проходит непосредственно субэндокардиально по септальной поверхности выходящего тракта левого желудочка под некоронарной створкой аортального клапана.

В фиксированном сердце обычно можно увидеть проксимальную часть левой ножки АВ-пучка, спускающуюся по левожелудочковой поверхности межжелудочковой перегородки (рис. 13).

Правая ножка АВ-пучка отходит от общего ствола пучка интрамиокардиально.

В нормально сформированном сердце хорошим ориентиром при определении ее позиции служит медиальная сосочковая мышца.

В отличие от веерообразной левой ножки пучка, правая ножка пучка представляет собой узкую, похожую на шнур структуру. Она обычно проходит интрамиокардиально, чтобы достичь правой стороны перегородки, проходя через заднюю ножку септомаргинальной трабекулы и проходя под медиальным папиллярным мышечным комплексом. Затем она простирается до верхушки правого желудочка внутри тела трабекулы, разветвляясь на верхушке желудочка. Важно помнить, что по клеточному составу пучок Гиса и желудочковая ПСС в основном представлена клетками Пуркинье >20–25 мкм в диаметре и содержащих минимальное количество миофибрилл, что способствует более быстрому проведению электрического импульса [31]. Система Гиса-Пуркинье отвечает за быструю электрическую проводимость в сердце. Она передает электрические импульсы от узлов к мышечным волокнам и, таким образом, координирует сокращение желудочков, чтобы обеспечить надлежащую насосную функцию сердца.

Аномалии развития ПСС сами по себе могут быть причиной развития нарушений ритма сердца, таких как врожденная полная блокада сердца или преждевременное возбуждение желудочков. Кроме того, структуры ПСС могут быть анатомически нормальными, но располагаться атипично из-за врожденных пороков сердца. Преждевременное возбуждение желудочков может быть вызвано несколькими анатомическими субстратами, наиболее распространенными из которых являются особенно поддающиеся хирургическому лечению [32]. Предварительное возбуждение типа Вольфа-Паркинсона-Уайта (короткий PR-широкий QRS-дельта-волна) вызывается дополнительными АВ соединениями, которые могут быть легко разделены хирургической операцией. Более редкая форма синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта, которая обусловлена дополнительными нодовентрикулярными или фасцикуло-вентрикулярными волокнами (волокнами "Махайма"), сама не поддается хирургическому лечению, но может иногда требовать лечения путем разделения АВ-пучка. Это, вероятно, лучше всего сделать с помощью криотермии [33], ориентиры треугольника Коха используются в качестве руководства для проникающего пучка. Преждевременное возбуждение вариации Лоуна-Ганонга-Левина (короткий PR нормальный QRS) обусловлено либо атриофасцикулярными волокнами, либо внутриузловыми обходными путями. Пока что хирургическое лечение в этих случаях ограничивается разделением проникающего пучка в случаях некупируемой тахикардии. Поэтому именно классический тип преждевременного возбуждения Вольфа-Паркинсона-Уайта чаще всего требует хирургического лечения. Здесь знание анатомии дополнительных АВ-соединений значительно облегчает их успешное хирургическое разделение. Дополнительные

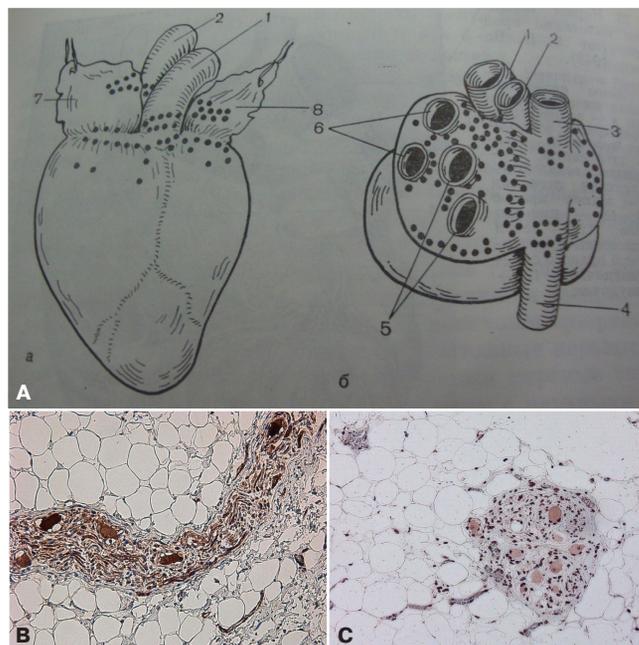


Рис. 14. Распределение ганглиев и рецепторов.

**Примечание:** А. Распределение нервных ганглиев в сердце (по R. Smith, 1971 г). В. Экспрессия ацетилхолиновых рецепторов MR1 (коричневое окрашивание) в нервном ганглии эпикарда в зоне коронарного синуса. С. Экспрессия адренергических рецепторов ARβ1 (коричневое окрашивание) в нервном ганглии эпикарда в зоне коронарного синуса; x100. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

АВ-соединения могут быть расположены вокруг митрального отверстия, вокруг отверстия трехстворчатого клапана или внутри самой перегородки. Левосторонние митральные соединения обычно вызывают так называемое предвозбуждение типа А и имеют особенно постоянную морфологию. Они берут свое начало из миокарда предсердий прямо над митральным кольцом, а затем проходят через эпикардиальную жировую подушку на внешней стороне кольца, очень плотно его охватывая, прежде чем войти в миокард желудочков. Для абляции соединения необходимо будет рассечение жировой подушки на эпикардиальной стороне кольца. Также следует иметь в виду, что эти соединения могут быть множественными. Правосторонние соединения обычно вызывают так называемый тип В преждевременного возбуждения. Они также могут быть множественными и могут распространяться через эпикардиальную жировую подушку, чтобы соединить миокард предсердий и желудочков. Трикуспидальное кольцо, однако, гораздо менее хорошо сформировано, чем митральное, и эти соединения могут пересекать фиброзное кольцо субэндокардиально через дефекты в нем. Тем не менее разрез на кольце с рассечением в эпикардиальной жировой подушке обычно необходим, чтобы быть уверенным в достижении разделения правостороннего соединения. Септальные до-

бавочные соединения являются наиболее трудными для лечения, как с точки зрения локализации, так и хирургического разделения.

### Иннервация сердца и его проводящей системы

За иннервацию сердца в целом отвечают:

- Верхний, средний и нижний шейные узлы, шейно-грудной звездчатый узел симпатического ствола — верхние, средние и нижние шейные сердечные нервы;
- I-VI грудные узлы симпатического ствола — грудные сердечные нервы;
- Блуждающий нерв (парасимпатическая система). В основном формирует ветви заднего сплетения предсердий;
- Грудное аортальное сплетение (ветви шейных и грудных узлов симпатического ствола, блуждающие, диафрагмальные, возвратные нервы, ветви шейной петли — более 200 нервов);

• Субэпикардиальные, эпикардиальные, миокардиальные и эндокардиальные нервные сплетения [34].

К субэпикардиальным сплетениям относят:

- Переднее левое — левая поверхность легочного ствола, передняя поверхность левого желудочка;
- Переднее правое — правая поверхность легочного ствола, восходящая аорта, передняя поверхность правого желудочка;
- Заднее правое — между полыми венами, до коронарного синуса;
- Заднее левое — латеральное устьев легочных вен, ветви к ЛПП, межпредсердной и межжелудочковым перегородкам;
- Заднее сплетение предсердий — между устьями легочных вен;
- Переднее сплетение предсердий — передние стенки предсердий и передние отделы межпредсердной и межжелудочковой перегородок.

### Литература/References

1. Mikhailov SS. Clinical anatomy of the heart. M.: Medicine, 1987. p. 288 (In Russ.) Михайлов С. С. Клиническая анатомия сердца. М: Медицина, 1987. с. 288.
2. Sinev AF, Krymsky LD. Surgical anatomy of the cardiac conduction system. M.: Medicine, 1985. p. 272. (In Russ.) Синева А. Ф., Крымский Л. Д. Хирургическая анатомия проводящей системы сердца. М: Медицина, 1985. с. 272.
3. Aschoff L. Referat über die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den Spezifischen Muskel system des Herzens. Verh Dtsch Pathol Ges. 1910;14:3-35.
4. Mönckeberg JG. Beitrage zur normalen und pathologischen Anatomie des Herzens. Verh Dtsch Pathol Ges. 1910;14:64-71.
5. Anderson RH, Christoffels VM, Moorman AFM. Controversies concerning the anatomical definition of the conduction tissues. Anat Rec. 2004;280B:8-14.
6. James TN. The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and left atrium in the human heart. Am. Heart J. 1963;66:498-508.
7. James TN. The internodal pathways of the human heart. Prog. Cardiovasc. Dis. 2001; 43:495-535. doi:10.1053/pcad.2001.24598.
8. Sternick EB, Sánchez-Quintana D. Critical Assessment of the Concepts and Misconceptions of the Cardiac Conduction System over the Last 100 Years: The Personal Quest of Robert H. Anderson. Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2021;8(1):5. doi:10.3390/jcdd8010005.
9. Mitrofanova LB, Gorshkov AN, Konovalov PV, et al. Telocytes in the human sinoatrial node. Morphological evidence of pacemaker activity of cells and the ability to conduct an electrical impulse. Russian Journal of Cardiology. 2017;(9):42-9. (In Russ.) Митро-

При этом максимальная плотность нервных ганглиев в субэпикардиальных нервных сплетениях зафиксирована в зоне "крыши" предсердий (рис. 14 А). Наше морфометрическое исследование плотности нервных ганглиев и волокон в 23 зонах стенок предсердий, межпредсердной перегородки, СУ, АБУ на 41 сердце взрослых пациентов показало, что максимальная плотность этих структур сосредоточена не в зонах ПСС, а вокруг коронарного синуса и между верхними и нижними легочными венами [35]. Кроме того, иммуногистохимическое исследование показало, что в одних и тех же ганглиях и нервных волокнах одновременно присутствует экспрессия антигенов симпатической и парасимпатической системы, в частности, адренергических и ацетилхолиновых рецепторов, ацетилхолинэстеразы (рис. 14 В, С). Сравнивая результаты своих исследований с литературными данными, мы пришли к выводу о чрезмерном завышении роли нервной системы в деятельности сердца, а тем более влияния ее на ПСС. Одно лишь несомненно — это влияние на частоту и силу сокращений органа.

### Заключение

Таким образом, несмотря на прицельное изучение ПСС с 1839г, все еще остаются "серые зоны". В частности, необходимо дальнейшее изучение роли интерстициальных пейсмекеров, нервной системы и специализированной структуры ПСС в овальной ямке.

**Отношения и деятельность:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- фанова Л. Б., Горшков А. Н., Коновалов П. В. и др. Телоциты в сино-атриальном узле человека. Морфологические доказательства пейсмекерной активности клеток и возможности проводить электрический импульс. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):42-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-42-49.
10. Mitrofanova LB, Gorshkov AN, Konovalov PV, Krylova JS. Telocytes in the human sinoatrial node. J Cell Mol Med. 2018;22(1):521-32. doi:10.1111/jcmm.13340.
11. Christoffels VM, Moorman AF. Development of the cardiac conduction system: why are some regions of the heart more arrhythmogenic than others? Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2(2):195-207. doi:10.1161/CIRCEP.108.829341.
12. Moskowitz IP, Kim JB, Moore ML, et al. A molecular pathway including id2, tbx5, and nrx2-5 required for cardiac conduction system development. Cell. 2007;129:1365-76. doi:10.1016/j.cell.2007.04.036.
13. Bakker ML, Boukens BJ, Mommersteeg MTM, et al. Transcription factor Tbx3 is required for the specification of the atrioventricular conduction system. Circ Res. 2008;102:1340-9. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.169565.
14. Kurian T, Ambrosi C, Hucker W, et al. Anatomy and electrophysiology of the human AV node. Pacing Clin Electrophysiol. 2010;33(6):754-62. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02699.
15. Fedorov VV, Glukhov AV, Chang R, et al. Optical mapping of the isolated coronary-perfused human sinus node. J Am Coll Cardiol. 2010;56(17):1386-94. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.098.
16. Anderson RH, Ho SY, Becker A. The surgical anatomy of the conduction tissues. Thorax. 1983;38:408-20. doi:10.1136/thx.38.6.408.

17. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Yen Ho S. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2226-32. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.061.
18. Mitrofanova L, Ivanov V, Platonov PG. Anatomy of the inferior interatrial route in humans. *Europace*. 2005;7(Suppl2):49-55. doi:10.1016/j.eupc.2005.03.014.
19. Mitrofanova LB, Gorshkov AN, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Evidence of specialized tissue in human interatrial septum: histological, immunohistochemical and ultrastructural findings. *PLoS ONE*. 2014;9(11):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0113343.
20. Sizarov A, Devalla HD, Anderson RH, et al. Molecular Analysis of Patterning of Tissues in the Developing Human Heart Clinical Perspective. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:532-42. doi:10.1161/CIRCEP.111.963421.
21. Yanni J, Boyett MR, Anderson RH, et al. The extent of the specialized atrioventricular ring tissues. *Heart Rhythm*. 2009;6:672-80. doi:10.1016/j.hrthm.2009.01.021.
22. Platonov PG, Ivanov V, Ho SY, Mitrofanova L. Left atrial posterior wall and without atrial fibrillation: data from 298 consecutive autopsies. *J Cardiovascular Electrophysiol*. 2008;19(7):689-92. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01102.x.
23. Deaconu S, Deaconu A, Marascu G, et al. Arrhythmic Risk and Treatment after Transcatheter Atrial Septal Defect Closure. *Diagnostics*. 2024;14(1):33. doi:10.3390/diagnostics14010033.
24. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(8):888-94. doi:10.1111/j.1540-8167.2000.tb00068.x.
25. Steiner I, Hájková P, Kvasnicka J, Kholová I. Myocardial sleeves of pulmonary veins and atrial fibrillation: a postmortem histopathological study of 100 subjects. *Virchows Arch*. 2006;449(1):88-95. doi:10.1007/s00428-006-0197-2.
26. Gupta T, Randhawa A, Sahni D. Histological evaluation of atrial muscle sleeve of pulmonary veins as relevant to trigger mapping and ablation. *Surg Radiol Anat*. 2020;42(11):1271-7. doi:10.1007/s00276-020-02473-z.
27. Cavero I, Holzgrefe H. Internodal conduction pathways: revisiting a century-long debate on their existence, morphology, and location in the context of 2023 best science. *Adv Physiol Educ*. 2023;47(4):838-50. doi:10.1152/advan.00029.2023.
28. Roney CH, Whitaker J, Sim I, et al. A technique for measuring anisotropy in atrial conduction to estimate conduction velocity and atrial fibre direction. *Comput Biol Med*. 2019;104:278-90. doi:10.1016/j.combiomed.2018.10.019.
29. Sheng YeX, Qu Y, Dan P, et al. Isolation and characterization of atrioventricular nodal cells from neonate rabbit heart. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(6):936-46. doi:10.1161/CIRCEP.111.964056.
30. Mitrofanova LB, Bobkov DE, Oganessian MG, et al. Study of electrophysiological properties of telocytes of the atrioventricular node and perifocal zone of the sinus node in humans and pigs. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3927. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Бобков Д.Е., Оганесян М.Г. и др. Исследование электрофизиологических свойств телочитов атриовентрикулярного узла и перифокальной зоны синусного узла у человека и свиньи. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3927. doi:10.15829/1560-4071-2020-3927.
31. Blackwell DJ, Faggioni M, Wleklinski MJ, et al. The Purkinje-myocardial junction is the anatomic origin of ventricular arrhythmia in CPVT. *JCI Insight*. 2022;7(3):e151893. doi:10.1172/jci.insight.151893.
32. Anderson RH, Ho SY, Becker AE. Anatomy of the human atrioventricular junctions revisited. *Anat Rec*. 2000;260(1):81-91. doi:10.1002/1097-0185(20000901)260:1<81::AID-AR90>3.0.CO;2-3.
33. Anderson RH, Becker AE, Tranum-Jensen J, Janse MJ. Anatomico-electrophysiological correlations in the conduction system—a review. *Br Heart J*. 1981;45:67-82. doi:10.1136/hrt.45.1.67.
34. Novikov II. Nerves and vessels of the heart. Minsk: Science and Technology, 1975. p.152. (In Russ.) Новиков И. И. Нервы и сосуды сердца. Минск: Наука и техника, 1975. с. 152.
35. Mitrofanova LB, Patsyuk AV, Konovalov PV, et al. Gender differences in atrial remodeling and their intramural innervation in structural heart diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(12):79-83. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Пацюк А.В., Коновалов П.В. и др. Половые различия в ремоделировании предсердий и их интрамуральной иннервации при структурных заболеваниях сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(12):79-83. doi:10.15829/1560-4071-2017-12-79-83.



## Математические модели и искусственный интеллект для исследования проблемы диссинхронии желудочков и улучшения эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии

Нестерова Т. М.<sup>1</sup>, Кабак В. Ю.<sup>1,2</sup>, Лебедев Д. С.<sup>1,3</sup>, Соловьева О. Э.<sup>1,2</sup>

Обзор посвящен современному состоянию применения методов искусственного интеллекта (ИИ), математического моделирования (ММ) и их комбинации в анализе механизмов сердечной диссинхронии и ее коррекции при помощи сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Недавние научные статьи и обзоры демонстрируют высокую перспективность применения ИИ и ММ в персонализированной медицине, но также выявляют существующие препятствия к их внедрению в клиническую практику. Обсуждаемые работы посвящены ряду актуальных задач клинической кардиологии: анализу фенотипов пациентов с сердечной диссинхронией, поиску новых прогностических факторов эффективности СРТ, оптимизации стимуляции, построению высокоточных предиктивных моделей ответа на СРТ. Впервые дается обзор работ, в которых предлагаются комбинированные подходы с использованием механистических ММ и ИИ. Такие подходы открывают новые горизонты применения персонализированных моделей сердца и для генерации реалистичных синтетических данных (цифровых двойников), на которых обучаются модели ИИ, и в качестве предикторов, которые наряду с клиническими признаками используются в обученных прогностических моделях ИИ для повышения точности персонализированной диагностики, прогноза эффективности и оптимизации лечения.

Обзор состоит из трех разделов, сфокусированных на исследованиях с использованием: 1) ИИ; 2) персонализированных ММ желудочков сердца; 3) комбинированных подходов (ММ+ИИ).

**Ключевые слова:** сердечная ресинхронизирующая терапия, хроническая сердечная недостаточность, сердечная электрическая и механическая диссинхрония, искусственный интеллект и машинное обучение в кардиологии, математические модели сердца, персонализированные сердечные модели в кардиологии.

**Отношения и деятельность.** Выполнено при поддержке грантом РНФ № 24-15-00335.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность А. В. Белоусовой за прочтение текста и полезные советы по его улучшению.

<sup>1</sup>ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург; <sup>3</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Нестерова Т. М.\* — н.с. лаборатории математической физиологии им. член-корр. РАН В. С. Мархасина, ORCID: 0000-0002-7551-8109, Кабак В. Ю. — аспирант, инженер-программист лаборатории математической физиологии им. член-корр. РАН В. С. Мархасина, ORCID: 0009-0008-4692-8433, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, руководитель, г.н.с. НИО аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета подготовки

кадров высшей квалификации Института медицинского образования Центра Алмазова; в.н.с., ORCID: 0000-0002-2334-1663, Соловьева О. Э. — д.ф.-м.н., профессор, директор, зав. лабораторией математической физиологии им. член-корр. РАН В. С. Мархасина; зав. лабораторией "Математическое моделирование в физиологии и медицине с использованием суперкомпьютерных технологий", ORCID: 0000-0003-4423-8734.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
tatiannesterova@gmail.com

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ИИ — искусственный интеллект, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛЖЭ — левожелудочковый электрод, ММ — математическое моделирование, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, СРТ (CRT) — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, AD<sub>RVLV</sub> — задержка возбуждения ЛЖ по сравнению с ПЖ, AHR — острый гемодинамический ответ (acute hemodynamic response), AT090 — время активации 90% миокарда желудочков, BiV — бивентрикулярная стимуляция, BSPM — картирование потенциала на поверхности тела (body surface potential mapping), dP/dtmax — максимальное увеличение скорости нарастания внутрижелудочкового давления, ESV — конечно-систолический объем (end-systolic volume), HBP — стимуляция пучка Гиса (His-bundle pacing), LBP — стимуляция левой ножки пучка Гиса (left bundle pacing), LR — логистическая регрессия (logistic regression), MAF — максимальный фронт волны активации, ML — машинное обучение (machine learning), QLV — время от начала Q-зубца ЭКГ до прихода волны возбуждения к ЛЖ электроду при естественной активации, QRSd — ширина комплекса QRS, ROC AUC — площадь под кривой рабочей характеристики приемника, RR — обратное ремоделирование (reverse remodeling), RVP — стимуляция только ПЖ (RV pacing), SD<sub>MVC</sub> — стандартное отклонение регионального напряжения волокон стенки, TAT — общее время активации (total activation time).

Рукопись получена 25.11.2024

Рецензия получена 09.12.2024

Принята к публикации 13.12.2024



**Для цитирования:** Нестерова Т. М., Кабак В. Ю., Лебедев Д. С., Соловьева О. Э. Математические модели и искусственный интеллект для исследования проблемы диссинхронии желудочков и улучшения эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6194. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6194. EDN LNDWQI

## Mathematical models and artificial intelligence for studying the ventricular dyssynchrony and improving the effectiveness of cardiac resynchronization therapy

Nesterova T. M.<sup>1</sup>, Kabak V. Yu.<sup>1,2</sup>, Lebedev D. S.<sup>1,3</sup>, Solovyova O. E.<sup>1,2</sup>

The review is devoted to the current status of artificial intelligence (AI), mathematical modeling (MM) and their combination in the analysis of cardiac dyssynchrony mechanisms and its treatment using cardiac resynchronization therapy (CRT). Recent articles and reviews demonstrate the high promise of AI and MM in personalized medicine, but also identify existing obstacles to their implementation

in clinical practice. The works discussed are devoted to a number of topical problems of clinical cardiology as follows: analysis of phenotypes of patients with cardiac dyssynchrony, search for novel prognostic factors of CRT effectiveness, pacing optimization, creation of highly accurate predictive models of response to CRT. For the first time, a review of studies is given that use combined approaches

of mechanistic MM and AI. Such approaches break new ground for the application of personalized heart models both for generating realistic synthetic data (digital twins) on which AI models are trained, and as predictors that, along with clinical signs, are used in trained prognostic AI models to improve the accuracy of personalized diagnostics, predict the effectiveness and optimize treatment. The review consists of three sections focused on studies using AI, personalized MM of heart ventricles, and combined approaches (MM+AI).

**Keywords:** cardiac resynchronization therapy, heart failure, cardiac electrical and mechanical dyssynchrony, artificial intelligence and machine learning in cardiology, heart mathematical models, personalized heart models in cardiology.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 24-15-00335.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to Belousova A. V. for reading the text and providing useful advice on its improvement.

<sup>1</sup>Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg; <sup>2</sup>Ural Federal University, Yekaterinburg; <sup>3</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Nesterova T. M.\* ORCID: 0000-0002-7551-8109, Kabak V. Yu. ORCID: 0009-0008-4692-8433, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Solovyova O. E. ORCID: 0000-0003-4423-8734.

\*Corresponding author: tatiannesterova@gmail.com

**Received:** 25.11.2024 **Revision Received:** 09.12.2024 **Accepted:** 13.12.2024

**For citation:** Nesterova T. M., Kabak V. Yu., Lebedev D. S., Solovyova O. E. Mathematical models and artificial intelligence for studying the ventricular dyssynchrony and improving the effectiveness of cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4S):6194. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6194. EDN LNDWQI

### Ключевые моменты

- Дан обзор статей, в которых используются современные методы искусственного интеллекта и многомасштабного компьютерного моделирования применительно к проблемам диссинхронии сердца и сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).
- Впервые проанализированы перспективные подходы, сочетающие механистические модели и модели искусственного интеллекта.
- Описаны особенности применения клинических данных различных модальностей, а также результатов персонифицированного моделирования для фенотипирования групп пациентов, прогнозирования результатов электрокардиотерапии и ее оптимизации с использованием методов машинного обучения.
- Рассмотрены собственные работы авторов, в которых впервые на основе прогностической модели, построенной на комбинированных клинических и модельных данных, разработан и валидирован алгоритм отбора кандидатов на СРТ и оптимизации положения левожелудочкового электрода при ViV-стимуляции.

Обзор дает представление о современном состоянии применения методов искусственного интеллекта (ИИ), компьютерного моделирования, в т.ч. использования персонифицированных сердечных моделей, а также их комбинации в исследованиях, посвященных анализу механизмов сердечной диссинхронии и ее коррекции при помощи электрокардиотерапии и, в частности, сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Природа сердечной диссинхронии разнообразна, она может быть обусловлена хрониче-

### Key messages

- This article reviews articles that use modern methods of artificial intelligence and multiscale modeling in cardiac dyssynchrony and cardiac resynchronization therapy (CRT).
- For the first time, promising approaches combining mechanistic and artificial intelligence models are analyzed.
- The article describes the features of using clinical data of various modalities, as well as the results of personalized modeling for phenotyping patient groups, predicting and optimization of CRT using machine learning methods.
- The authors' own works are considered, in which, for the first time, an algorithm for selecting candidates for CRT and optimizing the position of the left ventricular lead in biventricular pacing was developed and validated based on a prognostic model built on combined clinical and model data.

скими нарушениями функции проводящей системы, генетически-обусловленными заболеваниями, хроническими последствиями ишемии, постинфарктными повреждениями миокарда, приводящими к и/или сопровождающими хроническую сердечную недостаточность (ХСН). В данной работе мы сосредоточимся на обзоре только тех публикаций, где используются клинические данные пациентов, направляемых на СРТ согласно существующим клиническим рекомендациям [1]. Среди основных рекомендаций — широкий QRS комплекс >150 мс, свидетельствующий о наличии электрической диссинхронии возбуждения желудочков, низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <35%, как основной признак ХСН, и специфическое нарушение функ-

ции проводящей системы сердца — полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), которая может быть как причиной, так и следствием ХСН. Именно для таких пациентов эффективность имплантации устройств СРТ, обеспечивающих стимуляцию предсердия и одного или двух желудочков сердца с целью его более синхронного возбуждения и сокращения, была доказана в многочисленных клинических исследованиях, продемонстрировавших улучшение гемодинамических показателей сердца и общего состояния пациентов. Однако, несмотря на рекомендованный отбор кандидатов на СРТ и получение ими оптимального медикаментозного лечения, у 30-50% пациентов не наблюдалось улучшения состояния после проведения дорогостоящей и небезопасной процедуры. В связи с этим продолжается активный поиск новых, более чувствительных и специфичных характеристик состояния пациентов, которые повысят точность прогноза ответа и улучшат отбор потенциальных кандидатов на СРТ. Кроме этого, разрабатываются новые подходы для оптимизации процедуры, в т.ч. с применением мультисайтовой стимуляции ЛЖ, стимуляции пучка Гиса или проводящей системы, а также комбинации различных вариантов стимуляции [2, 3]. Среди основных параметров оптимизации СРТ рассматривается выбор целевого расположения стимулирующих электродов, в частности левожелудочкового электрода (ЛЖЭ), при бивентрикулярной (BiV) стимуляции, наиболее часто применяемой в клинической практике. В современных работах авторы акцентируют внимание на необходимости применения индивидуального подхода к пациенту в отличие от традиционной практики, основанной на популяционных правилах. В данном обзоре мы фокусируем внимание читателя на применении современных цифровых технологий для персонифицированной медицины — ИИ и компьютерного моделирования, которые активно развиваются в последние несколько лет и все более успешно заявляют о себе как об эффективных инструментах в помощь принятия решений врачу.

Внедрение ИИ во многие сферы человеческой деятельности не обошло стороной и медицину. Ярким примером тому может служить радиомика, т.е. компьютерный анализ медицинских изображений с целью извлечения специфических признаков для дальнейшего фенотипирования болезней или построения прогностических моделей различной направленности. Кроме того, ИИ уже сейчас широко применяется для автоматической сегментации медицинских снимков, что значительно упрощает жизнь рентгенологам и другим врачам. Способность алгоритмов машинного обучения (ML) выявлять сложные нелинейные связи между параметрами может помочь в прогнозировании исходов лечения, в частности, в кардиологии.

В последнее время появились обзорные работы, описывающие применение ИИ в терапии сердечной недостаточности. Например, в своем обзоре Gautam N, et al. [4] отмечают большое количество данных, считываемых носимыми устройствами и датчиками (тоны сердца, грудной импеданс, частота дыхания, частота сердечных сокращений, электрокардиограмма (ЭКГ), фотоплетизмограмма), что может значительно увеличить точность существующих алгоритмов ML. При этом остается проблемой интеграция этих данных в единые базы медицинской информации для последующей структуризации и использования их в обучении моделей.

Среди проблем, стоящих на пути внедрения ИИ в рутинную клиническую практику, авторы выделяют использование ретроспективных данных, зачастую малого объема, которые невозможно обобщить на целую популяцию. Плохая интерпретируемость результатов ИИ мешает принимать клинически обоснованные решения. Воспроизводимость результатов некоторых моделей вызывает вопросы в связи с отсутствием публично доступных обучающих данных и самих алгоритмов, поэтому, чтобы справиться с проблемой генерализуемости и валидации, необходимы большие открытые базы данных.

В отношении применения ML для решения задач ресинхронизации сердца, авторы указывают на возможность фенотипирования пациентов по вероятности ответа на лечение и оценки риска гибели пациента в заданный период на основе данных ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ), клинических и других важных признаков (например, амплитуда деформации, наличие аномального движения перегородки (септальный флэш), вид кардиомиопатии, пол, возраст и т.д.), а также клинических визуализаций различных модальностей. В первой части нашего обзора мы обсудим несколько недавних обзоров и оригинальных статей, посвященных применению ИИ для оптимизации СРТ.

Многмасштабные компьютерные модели сердца являются важным инструментом исследования сердечной функции, который основан на надежных физических представлениях, предоставляет полный контроль над параметрами эксперимента, обеспечивая его воспроизводимость и возможность комплексной оценки механизмов работы сердца в норме и при патологии. Компьютерные многомасштабные модели включают математическое описание биологических процессов в клетках и ткани, а также представление об анатомических структурах органа. Такие модели в зарубежной литературе часто называют механистическими (или основанными на теории). Большая часть оригинальных работ и обзоров, посвященных сердечным механистическим моделям и их успешному использованию в фундаментальной и клинической медицине, сосредоточены на их при-

менении для анализа механизмов сердечных аритмий и их лечения [5]. Значительно меньше работ посвящено моделированию нарушений механической функции сердца и проблеме ХСН [6]. Во втором разделе статьи мы сосредоточимся на применении механистических моделей к решению еще более конкретных проблем, связанных с диссинхронией сердца и ресинхронизацией.

Благодаря развитию реалистичных механистических компьютерных моделей сердца и появлению разнообразных методов ИИ объединение этих перспективных методов генерации и анализа данных представляет новые возможности для исследования механизмов сердечных патологий и открывает новую эпоху в применении цифровых технологий в кардиологии. Возможности механистических (биофизических, биомеханических) моделей исследовать более широкий набор переменных, которые затруднительно или невозможно наблюдать в клинике, могут позволить не только улучшить точность, но и объяснимость моделей ИИ, сделать прогнозы ИИ интерпретируемыми на уровне механизмов, лежащих в основе функции сердца. Возможность моделирования предсказывать ответы миокардиальной системы в различных условиях и при широком диапазоне варьируемых параметров, что также практически невозможно реализовать в клинических испытаниях, дает огромный материал для обучения моделей ИИ, которые затем можно тестировать и на ретроспективных клинических данных, и в проспективных клинических исследованиях. Более того, можно объединять и реальные клинические данные, и виртуальные результаты механистических моделей, имитирующие ответы сердца пациентов на предполагаемое воздействие, чтобы до проведения того или иного воздействия оценить его эффективность и в популяции (виртуальные клинические исследования), и персонально для конкретного субъекта (персонализируемая медицина). Такие комбинированные алгоритмы применения математических моделей и методов ИИ должны помочь в выборе инструментов и решений для персонализированной терапии и повысить эффективность диагностики, лечения и профилактики ухудшения состояния пациентов.

Целый ряд успешных примеров применения перспективного комбинированного подхода (математическое моделирование (ММ) + ИИ) [7-11] был продемонстрирован в работах, посвященных анализу механизмов, поиску субстрата и выбору стратегии лечения сердечных аритмий. Для знакомства с ними мы адресуем читателя к недавним обзорам [12-14]. В отношении проблематики сердечной диссинхронии такие работы пока единичны. В третьем разделе нашего обзора мы остановимся именно на этих работах, которые появились в последние несколько лет. Начнем мы с короткого описания собственных работ,

которые предлагают пионерский и, на наш взгляд, потенциально эффективный подход использования в моделях ИИ комбинированных клинических и расчетных данных, полученных в механистических моделях, для улучшения персонализированного отбора пациентов на СРТ и оптимизации ее проведения для конкретного пациента. Далее мы сделаем обзор других работ и обсудим сходство и отличия применяемых подходов и постановок задач, а также перспективы развития новых технологий рассматриваемой области цифровой кардиологии.

### **ML в изучении сердечной диссинхронии и ресинхронизации**

В систематическом обзоре [15] Nazar W, et al. исследуют две группы алгоритмов ML — с учителем (20 моделей) и без учителя (9 моделей) в контексте их применимости в качестве альтернативы традиционным клиническим рекомендациям по отбору пациентов для СРТ. Были проанализированы результаты, полученные на когортах свыше 100 пациентов, которым были установлены пейсмейкеры и дефибрилляторы СРТ. Большинство моделей ИИ были основаны на данных, собранных в ходе ретроспективных когортных исследований (n=16,55%). Оставшиеся включали в себя проспективные когортные исследования (n=8,28%), рандомизированные контролируемые исследования (n=5,17%) и исследования типа "случай-контроль" (n=1,3%). Медиана числа пациентов составила 328 [117; 1668] человек. Конечные точки делились на ЭхоКГ (снижение конечно-систолического объема, увеличение ФВ ЛЖ) и клинические (смерть, госпитализация, изменение функционального класса и т.д.). Медиана достижения первичной контрольной точки (как правило смерть, уменьшение конечного систолического объема ЛЖ, улучшение ФВ ЛЖ) — 47% (диапазон 15-78%). Наиболее часто используемым алгоритмом без учителя оказался k-means. Все модели сумели выявить фенотипы со значимо худшим прогнозом терапии. В алгоритмах с учителем медиана ROC AUC для предсказания респондеров составила 0,76 (диапазон 0,69-0,81) и 0,75 (диапазон 0,69-0,86) для ЭхоКГ и клинических исходов соответственно.

Анализ авторами выявленных кластеров вероятностей ответа на СРТ показал, что более благоприятные исходы (определяемые отношением рисков) наиболее часто были ассоциированы с наличием БЛНПГ, широкого QRSd, неишемической кардиомиопатией и меньшей дилатацией желудочков. В дополнение к этому, многие клинические, демографические, электрокардиографические и ЭхоКГ признаки, выявленные с помощью моделей ИИ с учителем, были прогностическими для ответа на СРТ. Следовательно, необходимо включать в оценку широкий спектр факторов риска сердечно-

сосудистых заболеваний. Более того, идентификация тех же самых предикторов ответа на СРТ, что и в клинических рекомендациях, с помощью моделей ИИ подтверждает надежность и достоверность использования ИИ в этой области.

Основные выводы, которые делают авторы: модели ИИ более точно определяют респондеров по сравнению с существующими рекомендациями (точность >80% vs 70%), и их использование возможно и оправдано в клинической практике. Кроме того, они отмечают сложности с определением ответа в группе мужчин без БЛНПГ с ишемической кардиомиопатией и QRSd <150 мс.

Качество модели ML напрямую определяется данными, которые используются для обучения. Как уже отмечалось выше, данными могут являться: демографические характеристики, результаты анализов, особенности заболевания, анамнез, изображения и видео, показания диагностических приборов и в последнее время результаты моделирования тех или иных биологических и физиологических процессов (рис. 1). Далее мы рассмотрим особенности применения различных данных в работах последних лет по теме использования ML в СРТ.

Мы приводим обзор недавних оригинальных статей, посвященных применению ИИ к анализу клинических данных пациентов, прошедших процедуру СРТ. В таблице ЭП1 (см. приложение) представлена краткая информация о рассмотренных исследованиях и их основные результаты.

В исследовании Cai C, et al. [16] использовался широкий спектр предоперационных клинических характеристик для разработки классификатора ответа на СРТ (увеличение на 5% ФВ ЛЖ через 6 мес.). Они включали: демографические данные пациентов (возраст и пол), сопутствующие заболевания, лабораторные анализы и полученные данные ЭКГ (частота сердечных сокращений, интервал PR, QRSd, интервал QT) и доплеровской ЭхоКГ за 12 мес. до начала операции. Всего было проанализировано 487 параметров. Отбор признаков проводился при помощи нейронной сети. Классификатором ответа авторы выбрали ансамбль равнозначных алгоритмов (bagging/adaboost/xgboost) с целью избежать переобучения и добиться наибольшей генерализации входных данных. Целью было изучение зависимости качества предсказаний от используемого набора данных. Группы признаков выглядели следующим образом: (1) CRT Guide = предиктор на основе клинических рекомендаций (QRSd >120 мс, БЛНПГ, блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), нарушение внутрижелудочковой проводимости), (2) CRT Base = CRT Guide + демография + результаты ЭхоКГ + медикаменты, (3) CRT Labs = CRT Base + результаты лабораторных исследований, (4) CRT Clinical = CRT Labs + сопутствующие заболевания, (5) CRT ECG = CRT Clinical + параметры ЭКГ.

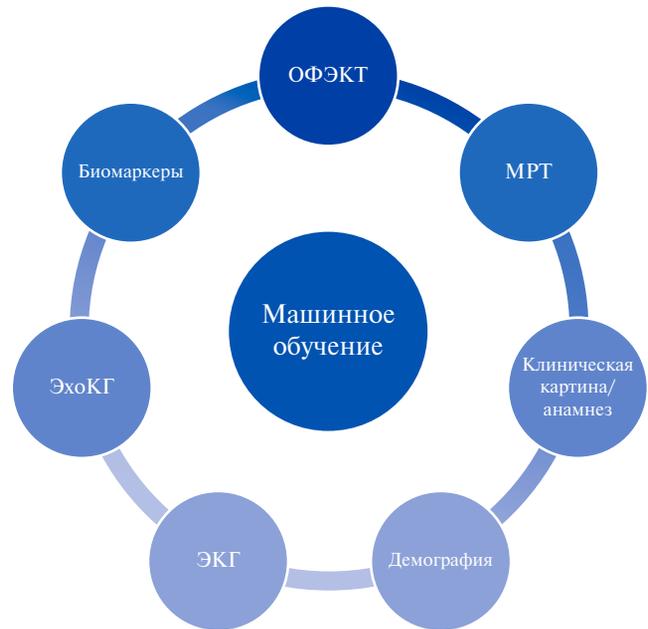


Рис. 1. Применение различных данных в статистических моделях.

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Результаты предсказаний на первой группе были наименее впечатляющими (ROC AUC =0,56). При переходе из второй в третью группу качество предсказаний практически не изменилось (ROC AUC =0,69 и 0,70). Переход в четвертую и пятую группы сопровождался повышением метрик на три процентных пункта каждый раз (ROC AUC =0,73 и 0,76). Таким образом, переход из первой в пятую группу добавил 35% к площади под ROC-кривой. Данный факт говорит о необходимости расширения набора критериев для отбора пациентов для СРТ.

В похожем исследовании Naque A, et al. [17] изучалось влияние биохимических биомаркеров (таких как матриксная металлопротеиназа 2, растворимый супрессор туморогенности 2, С-реактивный белок, рецептор фактора некроза опухоли 2 и т.д.) на качество предсказаний. Увеличение ROC AUC при добавлении маркеров к функциональным и демографическим признакам составило 5%.

Gallard A, et al. [18] использовалась комбинация только ЭхоКГ и ЭКГ признаков для предсказания вероятности ответа на СРТ в виде снижения конечно-систолического объема (ESV, end-systolic volume) на 15% в течение полугода после операции. Данные были предоставлены тремя клиниками Франции, Норвегии и Бельгии и включали в себя информацию о пациентах, прошедших СРТ в период с 2010 по 2017гг. Условием включения в исследование были показания к СРТ: симптоматическая сердечная недостаточность, ФВ <35%, QRSd >120 мс [19].

Данные для моделей ML включали интегральные и локальные параметры стрейна в 16-ти сегментах АНА (амплитуда, время), ширину QRS, наличие септального флэша (аномального внутрь направленного движения перегородки до начала систолы), конечно-диастолический объем и др. Всего из 311 признаков было отобрано 14, которые затем отправлялись на вход классификатору случайного леса. Площадь под ROC-кривой составила 0,81. Наиболее значимыми признаками оказались: наличие септального флэша (присутствует у 78% респондеров и у 34% нереспондеров), максимальная скорость кровотока при расслаблении ЛЖ в раннюю диастолу (E), отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока (E/A). Интересно отметить, что ширина QRS оказалась лишь на 13 месте в списке значимых признаков.

Важным источником информации о работе сердца является магнитно-резонансная томография (МРТ). Ее применение в задачах классификации может увеличить точность предсказаний. Так, в работе Bivona DJ, et al. [20] используется целый спектр предоперационных исследований, таких как результаты анализов, параметры ЭхоКГ и электрокардиографии, функциональная МРТ и применявшиеся медикаменты. Всего было отобрано 39 признаков, которые подавались на вход линейной регрессии для предсказания комбинированной трехфакторной конечной точки. Результаты регрессии использовались для кластеризации пациентов на три группы в соответствии со степенью вероятности быть респондером (61,5% пациентов в группе высокой вероятности, 22% — в группе промежуточной вероятности и 16,5% в группе низкой вероятности). Затем принадлежность к тому или иному кластеру включалась в набор из четырех признаков для предсказания 4-летней выживаемости после СРТ при помощи логистической регрессии (LR). Три других признака, наиболее важные для предсказания респондеров, оказались следующими: CURE-SVD (показывает, насколько равномерно сокращаются и укорачиваются стенки ЛЖ, определяется по МРТ), уровень натрийуретического пептида В-типа в сыворотке крови до операции и пиковое значение потребления кислорода. Разница в ROC AUC между классификацией с использованием кластеров и без нее составила 10% (0,86 vs 0,78). Это говорит о потенциальном ответе на СРТ как о важном предикторе долгосрочной выживаемости пациентов с ХСН.

Попытка построить предсказательную модель, основанную целиком на данных кино-МРТ, была принята в Puycol-Antón E, et al. [21]. Для этого вариационный автоэнкодер (англ. Variational AutoEncoder) предобучался на 10 тыс. снимках сердца из медицинской базы данных Великобритании (как здоровых, так и патологических) и дообучался на снимках 73 пациентов с ХСН. Автоэнкодер состоит из двух нейронных

сетей, одна из которых является кодировщиком (последовательно снижает размерность данных, оставляя наиболее важные особенности), а другая — декодировщиком (восстанавливает размерность, основываясь на результате работы кодировщика). Цель — добиться наибольшего сходства между изображением на входе и на выходе. Полученные опорные признаки автоэнкодера отправлялись на вход классификатору полносвязной нейронной сети, которая предсказывала ответ на СРТ (снижение ESV ЛЖ на 15% в течение 6 мес.). Поскольку нейронные сети известны своей плохой интерпретируемостью, авторы добавили в алгоритм процесс определения септального флэша на тех же признаках, чтобы клиницист мог обосновать полученный моделью результат. В принципе, наряду с септальным флэшем модель можно научить выделять любые другие признаки, которые определяются по данным МРТ. Чувствительность и специфичность предложенной модели в задаче прогнозирования ответа на СРТ составляют 88,43% и 84,39%, что является очень хорошим показателем, учитывая, что никаких других клинических признаков не использовалось. Тем не менее небольшая выборка пациентов заставляет относиться к этим результатам с осторожностью. Кроме того, МРТ является относительно дорогостоящим и не всегда доступным исследованием, и понимая это, те же авторы [22] разработали методику прогнозирования ответа на СРТ при помощи данных ЭхоКГ. Ключевая особенность заключается в использовании канонического корреляционного анализа для связи изображений двух модальностей (МРТ и ЭхоКГ) в единый вектор признаков, на котором обучается предсказательная модель (метод опорных векторов). При этом для тестирования (соответственно, и применения в клинике) использовались только изображения двухмерного ЭхоКГ, что значительно повышает применимость алгоритма на практике. Разница в точности предсказаний между алгоритмами, обученными только на ЭхоКГ и на МРТ + ЭхоКГ, составила 6% (72,9% vs 77,4%, соответственно). Однако, опять же, тестовая выборка состояла из крайне малого числа пациентов (12 человек, 7 респондеров).

Продолжая тему использования "сырых" данных, упомянем об исследовании Wouters PC, et al. [23], где авторы предложили регрессионную модель предсказания комбинированной конечной точки и ответа на СРТ (имплантация вспомогательного устройства для работы ЛЖ, трансплантация сердца или смерть от любой причины) на основе лишь сигнала ЭКГ (ROC AUC = 0,69, протестировано на 1306 пациентах). Статья демонстрирует принципиальную возможность клинического внедрения прогностических информационных моделей, которые эффективны как с точки зрения сбора данных, так и с точки зрения точности прогнозирования ответа на СРТ.

Модель находится в открытом доступе. Более того, когда к исходной модели ЭКГ были добавлены дополнительные клинические данные, авторы заметили увеличение качества всего на 4,3% (с 0,69 до 0,72). Таким образом, пожертвовав небольшим снижением прогностической точности, можно добиться значительного увеличения потенциальной клинической применимости.

ИИ также может использоваться не только на предоперационном, но и на послеоперационном этапе. Krzowski B, et al. [24] применяют сверточные нейронные сети для оценки эффективности СРТ по данным 30-секундного сигнала ЭКГ. Данные размечались на несколько паттернов активации врачом-специалистом (эффективная/неэффективная стимуляция, собственный ритм), и по этим данным обучался классификатор. Такой подход может использоваться в случае необходимости обработать большое количество данных за обозримый срок (например, для создания обучающей выборки) или при недостатке квалифицированных специалистов, хотя при этом возникает вопрос об ответственности за принимаемые решения.

Еще одним методом получения информации об активности сердца является однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). He Z, et al. [25] применяют автоэнкодер для поиска более устойчивой к искажениям альтернативы фазовому стандартному отклонению и ширине фазовой гистограммы как параметрам диссинхронии ЛЖ. В наборе из клинических признаков и ширины фазовой гистограммы классификатор ответа на СРТ показал ROC AUC 0,69, в то время как в наборе из клинических и отобранных автоэнкодером признаков — 0,72. Среди преимуществ авторы отмечают отсутствие необходимости в ручной предобработке данных.

Данные ОФЭКТ использовались также в исследовании de A Fernandes F, et al. [26]. В нем также прогнозировался ответ на СРТ, но уже с двумя вариантами положительного исхода: респондеры (увеличение ФВ ЛЖ на 5% в течение полугода) и суперреспондеры (увеличение ФВ ЛЖ на 15%). Модели обеих конечных точек на первом месте по значимости имели признаки, определяемые по ОФЭКТ, что говорит о высокой важности данного метода исследования при сердечной недостаточности.

Несмотря на большой диапазон различных методов диагностики сердечных патологий, клиническая применимость модели ML зависит от практической осуществимости всех необходимых для этой модели исследований. В других работах [27-29] авторы сконцентрировались на предсказании ответа на СРТ [27, 29] и пятилетней выживаемости [28], ограничиваясь лишь рутинно собираемыми данными. Наибольшую точность достигла модель Tokodi (ROC AUC =0,79). В двух моделях наличие БЛНПГ является значимым

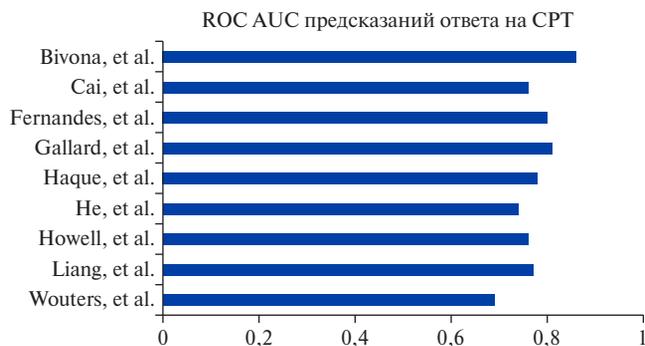


Рис. 2. Значения метрик предсказания ответа на СРТ.  
Сокращение: СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

предиктором достижения конечной точки. Кроме того, предлагаются онлайн-калькуляторы.

Из десяти моделей ML, предсказывающих ответ на СРТ, девять имеют площадь под ROC-кривой >0,7 (рис. 2). Наилучшие результаты из всех показала модель предсказания смертности Bivona (ROC AUC =0,86), в которой использовалась комбинация большого числа признаков (МРТ, ЭхоКГ, ЭКГ, биохимия, функциональное состояние и т.д.).

К сожалению, не все исследования имеют одинаковые конечные точки, методы оценки качества и валидации моделей, поэтому прямое сравнение провести не удалось. Это еще раз поднимает проблему внешней независимой оценки как гарантии клинической применимости новых методов в медицине.

### ММ сердечной диссинхронии и ее коррекции

Среди единичных обзорных работ, сфокусированных на применении компьютерных моделей сердца в исследованиях диссинхронии сокращений сердца и СРТ, остановимся на недавней статье Lee AWC, et al., 2018 [30]. Здесь дается обзор исследований, в которых компьютерные модели применялись для изучения влияния свойств эндокардиального слоя миокарда и постинфарктных рубцов на электрическую и механическую диссинхронию при БЛНПГ и стимуляции желудочков, для выбора оптимального расположения стимулирующих электродов и внутрисердечных задержек активации электродов с точки зрения улучшения модельных признаков диссинхронии желудочков, а также для изучения потенциала новых способов стимуляции желудочков, применяемых с развитием технологий СРТ, в т.ч. многосайтовой стимуляции или эндокардиальной стимуляции ЛЖ. Авторы обзора отмечают, что основными причинами, препятствующими применению моделей в клинической практике, являются: 1) отсутствие вычислительных инструментов, которые бы позволяли выполнять персонализацию моделей и расчеты в клинически реализуемые временные рамки и не требовали при этом от специалиста экспертных знаний в области

вычислительного моделирования и построения сеток; 2) недостаток данных, в т.ч. инвазивных, требуемых для персонализации модели; 3) большой объем вычислительных ресурсов, главным образом, времени, для расчета моделей. Отмечалась необходимость демонстрации надежности прогнозов моделей и количественной оценки погрешности таких прогнозов, связанных как с допущениями моделирования, так и точностью входных данных.

Со времени написания обзора прошло более 6 лет. За этот период появились новые работы и новые подходы, использующие компьютерные модели для анализа проблемы электрической и механической диссинхронии активности миокарда и ее коррекции при помощи СРТ.

Ниже мы проанализировали 17 статей, опубликованных после 2020г, в которых персонализированные компьютерные модели сердечной функции (от 2-х и более моделей) используются в исследованиях СРТ (см. краткую информацию о целях проведенных исследований, клинических данных, моделях и полученных результатах в таблице ЭП2 в приложении к статье). Работы нашего научного коллектива представлены в следующем разделе, где описываются результаты исследований с использованием комбинированного подхода применения компьютерного моделирования активности сердца и ML. Можно выделить несколько основных целей применения вычислительных моделей: 1) для определения области поздней активации ЛЖ, как одной из потенциальных целевых зон для установки ЛЖЭ при ViV-стимуляции, 2) для поиска новых предикторов ответа на СРТ, 3) для исследования возможностей новых техник стимуляции при СРТ, 4) для оптимизации расположения электродов при различных методах стимуляции желудочков, 5) для предсказания респондеров/нереспондеров на СРТ.

#### **Виды моделей, применяемых в исследованиях диссинхронии и СРТ**

В зависимости от целей моделирования и описания тех или иных биофизических свойств и процессов, многомасштабные модели сердца на органном уровне могут включать различные комбинации из четырех основных блоков, описывающих биологические процессы в миокарде в различной степени детализации. В данном обзоре мы остановимся только на моделях желудочков сердца, как наиболее значимых камер в определении феномена диссинхронии сокращения сердца и возможности ее электрокардиотерапии.

1) Анатомическая модель желудочков — представление геометрии желудочков как конечно-элементной сетки, построенной по реальным клиническим данным компьютерной томографии (КТ), МРТ, или при помощи идеализированных объектов. Модели могут содержать информацию о поврежденных участках

миокардиальной ткани — фиброзе, постинфарктных рубцах, жировых инфильтратах и др., которые могут влиять на электрическую и механическую функцию миокарда.

2) Электрофизиологическая модель миокарда — воспроизводит электрическую активацию (возбуждение) миокарда при распространении динамической волны изменения мембранного потенциала в сердечных клетках ткани в геометрической области заданной формы. Эти модели опираются на клеточные ионные модели генерации потенциала действия в клетке, а также описывают сердечную ткань, как проводящую анизотропную среду с различными свойствами проводимости вдоль и поперек миокардиальных волокон. Временной ход активации сердца зависит от источников начальной активации миокарда, которые имитируют либо естественный ход возбуждения с участием проводящей системы сердца, либо воспроизводят искусственную стимуляцию сердца при помощи устройств электрокардиотерапии, например, традиционную ViV-стимуляцию желудочков из точечных источников, установленных в определенных зонах поверхности правого желудочка (ПЖ) и ЛЖ. Результатом модели служат динамические карты мембранного потенциала в миокарде, а также активационные карты — т.е. карты времени прихода волны возбуждения в локальные участки миокарда. На основе этих данных рассчитываются разнообразные показатели электрической активности желудочков, в т.ч. полное время активации обоих и каждого из желудочков (TAT, total activation time); индексы межжелудочковой диссинхронии, например, задержка активации ЛЖ по отношению к ПЖ; индексы внутривентрикулярной диссинхронии, например, вариабельность времени активации ЛЖ, задержка активации боковой стенки по сравнению с перегородкой; а также другие пространственные и временные показатели. Наряду с активностью сердца могут рассчитываться временные карты потенциала на поверхности тела и соответствующие сигналы ЭКГ. На их основе рассчитываются количественные признаки ЭКГ, которые традиционно оцениваются в клинике, и по которым может происходить либо настройка параметров модели и даже персонализация модели по индивидуальным данным, либо верификация предсказаний модели. Детальный обзор существующих электрофизиологических моделей от клеточного до органного уровня с описанием уравнений моделей и их применения к разнообразным задачам электрофизиологии и кардиологии можно найти в недавней статье Bai J, et al. [12].

3) Модель механики миокарда — описывает механическую деформацию и напряжение миокарда в течение цикла сокращения, на основе которых может рассчитываться изменение объема полости желудочков, давление, работа и другие характеристики

сократительной и насосной функции сердца, в т.ч. индексы механической активности и диссинхронии желудочков: ФВ ЛЖ, задержка сокращения между желудочками, вариабельность пика механической активности внутри ЛЖ и другие [6].

4) Модель циркуляции крови (гемодинамики) — описывает кровоток в закрытой системе кровообращения и позволяет воспроизвести равенство объема крови, поступающей в ПЖ и выбрасываемой из ЛЖ [31, 32].

Конечно, в реальном сердце электрические и механические процессы взаимосвязаны прямыми и обратными связями и вместе влияют на гемодинамику и зависят от нее. Прямые и обратные связи между возбуждением и сокращением описываются в электромеханических моделях миокарда от клеточного до органного уровня, в т.ч. сопряженных с моделями циркуляции [33]. Однако, в соответствии с целями исследования, а также исходя из наличия определенных входных данных и разработанных инструментов для моделирования, ситуацию часто упрощают: те или иные блоки модели заменяют феноменологическими описаниями, позволяющими разделить процессы между собой. Поэтому далее мы будем рассматривать электрофизиологические модели, не содержащие механических переменных; механические модели, не описывающие в деталях процессы активации; объединенные электромеханические модели, связывающие электрические и механические процессы в миокарде и интегративные модели, содержащие все 4 блока — сердечно-сосудистые модели.

Расчет многомасштабных моделей, а особенно электромеханической связи [30], имеет высокую вычислительную стоимость. Для ускорения вычислений могут применяться редуцированные модели, упрощающие описание тех или иных процессов. Например, часто исследователя интересует только характер распространения фронта волны электрического возбуждения, а этого бывает достаточно, например, для расчета QRS комплекса ЭКГ. Тогда вместо трудоемких бидоменных или монодоменных моделей, описывающих временной ход изменения внутриклеточного и внеклеточного потенциала в миокарде в виде уравнений реакционно-диффузионного типа, можно использовать очень эффективные и быстро рассчитываемые модели эйконала, описывающие непосредственно время активации миокарда на основе параметров электропроводности ткани [34–36]. Вместо сложных механических моделей, основанных на уравнениях механики деформируемого тела, можно использовать редуцированные модели, в т.ч. и регрессионные, которые позволяют проводить расчет механических переменных на основе феноменологических правил (см. обзоры [30, 37], а также оригинальные работы с участием нашей группы [38]). Кроме того, для упрощения моделирования реали-

стические модели геометрии желудочков заменяются простыми суррогатными моделями. Примером такой модели, в которой выходными параметрами являются механические и гемодинамические характеристики, является CircAdapt ([www.circadapt.org](http://www.circadapt.org)) [39]. По аналогии с анатомическими моделями, применяемыми для решения различных клинических задач, в версии CircAdapt MultiPatch реализована возможность деления стенки желудочка на определенное количество сегментов, что позволяет назначать сегментам локальные свойства, например, различное время локальной активации, и частично сохранять информацию о пространственной неоднородности миокарда.

Среди рассматриваемых далее работ в десяти статьях использовались электрофизиологические модели 2-х желудочков (BiV модели) [40–48] или только ЛЖ [49]; в одной статье рассмотрена механическая модель ЛЖ [50] и в одной электромеханическая BiV модель [51]; в двух статьях представлены сердечно-сосудистые модели с 2-мя желудочками [52, 53]; в двух статьях — сердечно-сосудистые модели CircAdapt с редуцированными моделями ЛЖ (18 сегментов) [54] или ПЖ (6 сегментов) [55]. Наконец, в Taconné M, et al., 2024 [56] использовалась редуцированная сердечно-сосудистая модель с 16-сегментным ЛЖ и 3-сегментным ПЖ.

В обзоре Lee AWC, et al., 2018 [30] сообщалось, что наиболее распространенными для исследования электрического ответа на стимуляцию желудочков являются монодоменные модели. В проанализированных нами недавних работах, бидоменные или монодоменные модели использовались значительно реже, всего в трех статьях [45, 52, 53], а большинство авторов для электрофизиологических моделей применяли уравнения эйконала [40–43, 46–49, 51]. Это отражает тенденцию к сокращению времени вычислений, что более приемлемо для клинических приложений. Еще одним вариантом упрощения расчета электрической функции миокарда является использование клеточных автоматов. Такой подход применялся в редуцированной модели из Taconné M, et al., 2024 [56].

Быстрые вычислительные модели могут позволить проводить большие серии симуляций, что важно для проведения виртуальных клинических исследований. В некоторых случаях вычисления можно проводить почти в реальном времени, что в перспективе может позволить применять такие модели интраоперационно [44, 48]. Однако упрощение моделей ведет к потере информации, например, об анатомических особенностях сердца или субклеточных процессах. Таким образом, перед использованием упрощенных моделей следует убедиться, что их предсказания значимо не отличаются от предсказаний более детализированных моделей.

### Персонализация параметров моделей

Как отмечалось Lee AWC, et al., 2018 [30], компьютерные модели имеют множество входных параметров, и, как следствие, персонализация моделей требует большого объема клинических измерений, в т.ч. инвазивных. Персонализированные анатомические модели, кроме непосредственно самих конечно-элементных сеток сердца, должны включать информацию о структурно-функциональных повреждениях миокарда (фиброз и постинфарктные рубцы), а также о коронарных венах, если расположение электродов связано с ними. Однако такая информация не всегда доступна. Данные о расположении и конфигурации фиброза и рубца обычно получают из МРТ исследований с усилением контрастом. Могут применяться и данные визуализации различной модальности. Например, рубец определялся как плохо перфузируемые области по данным КТ с динамической перфузией [46].

Как уже отмечалось выше, миокард — анизотропный материал, и его электрические и механические свойства отличаются в направлении вдоль миокардиальных волокон или поперек. Поэтому вопрос отображения в моделях поля направления волокон является одним из важных элементов построения реалистичных моделей. В рассмотренных работах направления волокон в миокарде не были персонализированы в моделях. В большинстве работ ход волокон задавался по основанным на правилах алгоритмам [57]. Только в исследовании Stocchi M, et al., 2020b [51] персонализированную ориентацию миофибрилл построили по ЭКГ-синхронизированным КТ изображениям, и в Craine A, et al., 2024 [52] топология волокон была получена на основе проецирования данных диффузионно-тензорной МРТ, полученных пост-мортум на референтном сердце, на индивидуальную геометрию желудочков конкретного пациента.

Особую проблему при моделировании электрической активности желудочков на естественном ритме представляет определение областей начальной активации миокарда. В цитируемых работах для этого использовались либо феноменологические модели проводящей системы волокон Пуркинье в виде дерева одномерных элементов [40-42], связывающих волокна Пуркинье и миокард, либо применялся так называемый быстрый эндокардиальный слой [43, 46, 47, 53], проводимость в котором задавалась в несколько раз выше, чем в миокарде. Оба варианта моделей основывались на общих представлениях о системе Пуркинье и в большинстве работ не были персонализированы. Только в работах [44, 53] расположение зон начальной активации, связанных с волокнами Пуркинье, было оптимизировано при решении задачи минимизации различий между расчетным и клиническим ЭКГ. Но при этом авторы также не имели

возможности оценить, насколько предсказанные области соответствуют реальным. В работе Taconné M, et al. [56] проводящая система моделировалась как система из пяти клеточных автоматов.

Как мы обсуждали выше, для описания возбуждения миокарда нужны клеточные модели генерации потенциала действия, а также параметры проведения возбуждения от клетки к клетке в ткани. В большинстве рассмотренных нами работ параметры клеточной активности не были персонализированы, и применялись модели, которые генерируют реалистичный усредненный сигнал потенциала действия, характерный для клеток человека в популяции. А вот параметры электропроводности миокарда в персонализированных моделях, как правило, настраиваются по индивидуальным клиническим данным. Для этого в рассматриваемых работах использовались данные инвазивного электроанатомического картирования, т.е. сигналы электрограмм, записанные непосредственно на поверхности миокарда [49]; сигналы ЭКГ, записанные на поверхности тела [44, 47, 53], а также преобразованные сигналы, например, векторкардиограммы, полученные из ЭКГ [52]. Для того, чтобы минимизировать разницу между вычисленными и измеренными характеристиками, наряду с фитингом параметров электропроводности [47, 48, 52], могут учитываться зоны ранней активации [44, 53], а также геометрия постинфарктного рубца и трансмуральное распределение параметров клеточных моделей [53].

В механических моделях миокарда для персонализации механических и гемодинамических свойств миокарда авторы наиболее часто использовали данные ЭхоКГ [50, 52-56], например, данные о динамических локальных деформациях (англ. strain), изменении объема желудочков. В моделях циркуляции применяли данные ультразвуковой кардиограммы о характеристиках кровообращения [53], инвазивные измерения внутрижелудочкового давления [50, 52], неинвазивные измерения артериального давления [52, 53]. Одним из способов персонализации редуцированных моделей была минимизация расстояния между рассчитанными и клиническими кривыми деформации сегментов [54, 56], при этом большинство параметров подбиралось индивидуально для каждого сегмента. Такой подход также позволяет редуцированным моделям опосредованно учитывать влияние постинфарктного рубца, влияющего на кривые деформации.

Вслед за обзором Lee AWC, et al., 2018 [30] отметим, что входные параметры модели в разной степени влияют на характеристики диссинхронии и ответ на СРТ, поэтому в моделях, как правило, персонафицируют лишь немногие значимые параметры. Например, сообщалось о сопоставимых паттернах распространения электрической волны возбужде-

ния при моделировании ориентации волокон, основанной на правилах, и на основе диффузионно-тензорной МРТ у животных [57, 58]. Кроме того, при недоступности индивидуальных измерений можно использовать популяционные клинические данные, в соответствии с которыми будут определяться усредненные значения параметров. В рассматриваемых работах этот подход наиболее часто применялся для моделирования паттерна активации желудочков при БЛНПГ. Однако, как и в случае с применением редуцированных моделей, отказ от персонализации тех или иных параметров требует предварительного анализа чувствительности модели к их вариации, в частности, при моделировании стимуляции желудочков.

Стоит отметить, что если целью исследования не является получение индивидуального прогноза, а проводится оценка эффективности той или иной техники для групп пациентов, использование моделей с частичной персонализацией параметров представляется вполне оправданным. Так, в серии работ [40-42, 48], выполненных на одном наборе из двадцати четырех конечно-элементных сеток сердца, результаты представлены для групп моделей в целом. При этом модели были персонализированы только по анатомии сердца, валидация электрофизиологических характеристик происходила на уровне групп моделей по соответствию модельных результатов диапазонам величин из литературных данных. Моделирование постинфарктного рубца осуществлялось с помощью трансляции его геометрии и расположения из другой анатомии [41, 42], а в другом исследовании для расчета ЭКГ использовалась общая анатомия торса [40].

#### **Основные результаты, полученные с использованием компьютерных моделей**

В работах Sidhu BS, et al., 2023, Vergara C, et al., 2022 и Melgaard J, et al., 2022 [44, 46, 48] результаты электрофизиологических моделей желудочков были использованы вместе с другими клиническими визуализациями для нахождения целевой зоны, в которую необходимо имплантировать электроды устройств СРТ с целью потенциального уменьшения времени и повышения эффективности процедуры имплантации. Так, в проспективном исследовании Sidhu BS, et al., 2023 [46] перед имплантацией WiSE-CRT целевой сегмент для установки эндокардиального стимулирующего электрода в ЛЖ определялся как зона поздней электрической и механической активации с толщиной стенки  $\geq 5$  мм (предположительно без постинфарктных повреждений) и без дефектов перфузии. Зона поздней электрической активации вычислялась в электрофизиологической модели, а остальные измерения были получены из данных КТ, в т.ч. КТ с динамической перфузией. Интраоперационное тестирование подтвердило, что наилучший острый ответ на стимуляцию, оцененный

как максимальное увеличение скорости нарастания внутрижелудочкового давления ( $dP/dt_{max}$ ) по сравнению с естественным ритмом, достигался именно в целевом сегменте у всех 10 пациентов, и у 8 из них электрод был установлен в пределах целевого сегмента.

Разработанная Vergara C, et al. [49] модель ЛЖ воспроизводит пациент-специфичную карту активации по данным электроанатомического картирования (electroanatomic mapping) у 10 пациентов. Во время процедуры имплантации СРТ с помощью электроанатомического картирования были получены локальные времена активации на эпикарде ЛЖ, которые измерялись в процентах относительно ширины QRS комплекса. Зона поздней активации определялась как область, в которой локальные времена активации превышали 80% от длительности QRS. Для простоты зону поздней активации определяли как точку с абсолютной максимальной активацией внутри этой области. Модели были использованы для проведения двух тестов, в первом тесте персонализация модели, а именно подбор скоростей проводимости, осуществлялась на полных данных электроанатомического картирования (тест согласованности), во втором тесте с этой же целью использовались только измерения в области коронарного синуса. По результатам первого теста расстояние между рассчитанными и измеренными зонами поздней активации не превышало 4,1 мм, после второго теста не было отмечено увеличения максимальной ошибки по сравнению с первым. Таким образом, в перспективе модели могут использоваться для вычисления зоны поздней активации по меньшему количеству данных инвазивного картирования, что позволит упростить эту процедуру.

Время от начала Q-зубца ЭКГ до прихода волны возбуждения к ЛЖЭ (QLV) при естественной активации рассматривается в ряде работ в качестве предикторов ответа на СРТ. Melgaard J, et al., 2022 [44] предлагают неинвазивный метод измерения QLV по данным 12-канальной ЭКГ. Для этого модель расчета ЭКГ используется в алгоритме решения обратной задачи электрофизиологии, который по сигналу ЭКГ воспроизводит карту активации на референтной анатомии желудочков, оптимизируя расположение ранних зон активации и задержки между ними. Для проверки метода использовались ретроспективные данные 135 пациентов, прошедших процедуру имплантации СРТ с расположением ЛЖЭ в зоне поздней механической активации, а именно записанные одновременно во время процедуры 12-канальные поверхностные ЭКГ и биполярные электрограммы в месте окончательного расположения ЛЖЭ, используемые для измерения QLV. При этом расположение ЛЖЭ в модели определялось как центр сегмента ЛЖ, в который электрод был имплантирован пациенту.

Разница между рассчитанными в персонифицированных по ЭКГ моделях, и измеренными QLV составила  $3,0 \pm 22,5$  мс. Авторы работы предполагают, что расчетное QLV потенциально может использоваться во время отбора пациентов, а также для оптимизации процедур имплантации и моделирования оптимальных параметров стимуляции перед процедурой. Однако использование референтной анатомии является серьезным ограничением метода и требует валидации.

С помощью компьютерных моделей можно вычислять и тестировать потенциальные предикторы ответа на СРТ, получение которых в клинике может быть ограничено, например, из-за необходимости инвазивного вмешательства, или невозможно в принципе. Кроме того, моделирование позволяет использовать в качестве предикторов ответа модельные изменения тех или иных характеристик в ответ на стимуляцию миокарда. Заметим, что в клинике такие показатели могут быть получены либо интраоперационно и использоваться в качестве критериев оценки эффективности СРТ в остром ответе или в отдаленном периоде после операции и использоваться для прогноза долгосрочного хронического ответа. В отличие от этого вычисление и анализ эффектов стимуляции желудочков в рамках моделей можно проводить предоперационно на стадии принятия решения об отборе пациента на терапию.

Во многих клинических исследованиях снижение ESV ЛЖ после СРТ ( $\Delta$ ESV), например, более чем на 10-15%, является критерием хронического ответа на СРТ. В ряде работ компьютерные модели используются для отыскания предикторов снижения ESV. В Albatat M, et al., 2023 [50] персонифицированные по данным ЭхоКГ механические модели использовались для вычисления напряжения волокон с помощью вычисления тензора напряжений Коши и выделения компонента вдоль оси волокна. Анализировалось стандартное отклонение регионального напряжения волокон стенки ( $SD\_MVC$ ), вычисленного во всех узлах конечно-элементной сетки во время закрытия митрального клапана (начальной точки изоволюметрической фазы, четко определяемой в петлях давление-объем). Было показано, что рассчитанное  $SD\_MVC$  коррелирует с клиническим значением  $\Delta$ ESV ( $r=-0,859$ ,  $p=0,018$ ,  $n=7$ ), и поэтому предполагает возможность использовать найденный показатель для прогноза ответа на СРТ.

Была изучена связь между изменением максимальной скорости нарастания давления в ЛЖ ( $\Delta dP/dt_{max}$ ) и снижением ESV [53, 54]. У Isotani A, et al., 2020 [53] ViV-стимуляция с оптимизированным расположением ЛЖЭ была рассчитана в 8 персонифицированных сердечно-сосудистых моделях. Для этого в каждой модели была проведена ViV-стимуляция при четырех наиболее часто используемых положе-

ниях ЛЖЭ: в базальном или срединном передне-боковом, базальном или срединном ниже-боковом сегменте, и выбран вариант позиции ЛЖЭ с максимальным расчетным  $\Delta dP/dt_{max}$ . Для каждой модели был вычислен  $\Delta dP/dt_{max}$  и было обнаружено, что порог равный 11,6% позволяет точно разделить все модели на респондеров и нереспондеров в соответствии с клиническим критерием ( $\Delta$ ESV < 15%), измеренным у пациентов. Далее 5 других моделей были классифицированы по критерию  $\Delta dP/dt_{max} > 11,6\%$ , и в 4 случаях ответ совпал с ответом по клиническому критерию. Также отметим, что вычисленное изменение полного времени активации желудочков имело более низкий предсказательный потенциал, чем  $\Delta dP/dt_{max}$ . Однако количество изученных моделей было слишком мало, чтобы сделать надежные выводы.

В отличие от результатов Isotani A, et al. [53], Koopsen T, et al., 2023 [54] не обнаружили корреляцию между модельными значениями  $\Delta dP/dt_{max}$ , рассчитанными в персонифицированных моделях CircAdapt, и  $\Delta$ ESV, измеренным у пациентов ( $r=-0,34$ ,  $P=0,02$ ,  $n=45$ ). Поэтому Koopsen T, et al. предложили дополнительный индекс механической диссинхронии ЛЖ — разница в локальной работе между септальными и латеральными регионами ЛЖ. Его базовый уровень, а также изменение при стимуляции в отличие от  $\Delta dP/dt_{max}$ , коррелировали с  $\Delta$ ESV ( $r=-0,60$ ,  $P<0,001$  и  $r=0,62$ ,  $P<0,001$ , соответственно,  $n=45$ ) [54].

Индексы локальной работы миокарда были рассмотрены в рамках 8 персонифицированных моделей CircAdapt как потенциальные предикторы ответа на СРТ в Craine A, et al., 2024 [52]. Работа рассчитывалась как площадь петли напряжение-деформация в различных сегментах миокарда. Петли, направленные против часовой стрелки, указывали на положительную работу, выполняемую миокардом, а по часовой стрелке — на отрицательную работу, выполняемую над миокардом. При БЛНПГ часто наблюдается аномальное движение ранее активируемых септальных регионов (septal flash) — пресистолическое сокращение, которому соответствует близкая к нулю или отрицательная работа этих регионов. Напротив, в латеральных поздно активируемых регионах наблюдается гиперположительная работа, компенсирующая неэффективное сокращение перегородки. При стимуляции неоднородность локальной работы уменьшается. Оказалось, что в моделях наиболее высокая корреляция была обнаружена между  $\Delta$ ESV и объемной долей ЛЖ, выполняющей отрицательную работу, при естественном ритме в условиях БЛНПГ ( $R^2=0,82$ ,  $p<0,01$ ). Примечательно, что ни величина исходной или увеличение глобальной работы, ни снижение гиперположительной работы поздно активируемых сегментов, ни степень неоднородности региональной работы не

были способны предсказать ответ на стимуляцию. Результаты моделирования позволяют предположить, что обратимые изменения в перфузии, метаболизме и клеточной сигнализации, которые происходят в рано активированных областях перегородки при БЛНПГ, могут быть важными факторами, определяющими возможность обратного ремоделирования (RR, reverse remodeling) желудочков после СРТ. Кроме того, авторы предложили метод упрощенной оценки работы миокарда, который, однако, также позволяет разделять респондеров и нереспондеров.

Как уже упоминалось выше, в ряде работ в рамках моделей исследовался потенциал применения новых техник исполнения СРТ, в т.ч. стимуляции пучка Гиса (His-bundle pacing, НВР), стимуляции левой ножки пучка Гиса (left bundle pacing, LBP) или комбинации стимуляции эпикардиального ЛЖЭ с НВР (His-optimized CRT) и LBP (LBVP-optimized CRT), беспроводная стимуляция LBP или эндокарда боковой стенки, а также мультисайтовая стимуляция (Multisite pacing), при которой устанавливается несколько ЛЖЭ или, например, четырехполюсный электрод. В работах Stocchi M, et al., 2020a, 2022a, 2022b и 2023 [40-42, 48] с помощью электрофизиологических моделей исследовалось влияние разных техник стимуляции на индексы электрической диссинхронии желудочков, в частности, на полное время активации желудочков. Оценивали степень уменьшения индексов диссинхронии активации при различных типах стимуляции для различных семейств моделей, имитирующих наличие или отсутствие повреждений миокарда. В целом, в большинстве рассмотренных случаев лучшие результаты моделирования ресинхронизации были получены при стимуляции проводящей системы (НВР, LBP, LBVP-optimized CRT) по сравнению со стандартной ViV-стимуляцией. Однако в некоторых случаях, например, у пациентов с септальным рубцом, наиболее эффективной оказалась стандартная ViV-стимуляция. Кроме того, было показано, что LBP требует оптимизации предсердно-желудочковой задержки, что невозможно при полной предсердно-желудочковой блокаде. В то же время, когда оптимизация предсердно-желудочковой задержки возможна, стандартная LBP позволяет достигать лучшей синхронности, чем беспроводная LBP, в противном случае, применение беспроводной LBP более эффективно, чем стандартной LBP. Наконец, при БЛНПГ НВР, как правило, эффективнее стандартной ViV-стимуляции и LBP, при которых сохраняется задержка активации ПЖ. Однако при сильном снижении проведения в системе Гиса-Пуркинье в ПЖ стандартная ViV-стимуляция превосходит НВР, а при сильном снижении проведения в системе Гиса-Пуркинье в ЛЖ и НВР, и ViV-стимуляция не эффективна. Сочетание LBP с анодным захватом перегородки ПЖ улучшает ответ по сравнению с просто

LBP. Влиянию стимуляции проводящей системы на механическую функцию была посвящена работа Stocchi M, et al., 2020b [51], в которой на группе из четырех электромеханических моделей было показано, что НВР восстанавливает нормальное движение перегородки, а LBP без предсердно-желудочковой задержки, напротив, вызывает аномальное движение перегородки слева направо из-за задержки активации ПЖ. Более подробно *in-silico* исследования стимуляции проводящей системы описаны в обзоре Stocchi M, et al., 2024 [59].

Кроме того, стоит упомянуть работу Albatat M, et al., 2021 [45], в которой электрофизиологические модели, построенные на данных 3-х пациент-специфичных желудочковых анатомий с постинфарктными рубцами, использовались для анализа максимального фронта волны активации (MAF, maximum activation front) при СРТ. Фронт активации в момент времени  $t$  мс рассчитывался как объем активированных элементов, нормализованный на общий объем ЛЖ, в промежутке времени ( $t-5$ ,  $t+5$ ) мс. Площадь под графиком зависимости фронта активации от времени всегда одинакова и соответствует объему ЛЖ. Поэтому более высокий MAF означает, что за более короткий период времени активируется больший объем ЛЖ, что может быть достигнуто либо за счет сокращения общего времени активации, либо за счет более крутого роста фронта активации после начала возбуждения, либо за счет того и другого. Моделировали ViV-стимуляцию, в т.ч. мультисайтовую, с ПЖ электродом в стандартном апикальном положении и 12 вариантами расположения электрода в ЛЖ, из которых комбинаторно выбирались комбинации от одного до трех мест одновременного размещения ЛЖЭ. Было показано, что при стимуляции с одним ЛЖЭ максимальный MAF достигается, когда этот электрод находится в зоне поздней активации для естественного ритма и вне постинфарктного рубца. При мультисайтовой стимуляции максимальный MAF достигается, когда электроды расположены таким образом, чтобы слияние всех фронтов активации происходило как можно позже. Авторы предполагают, что MAF можно использовать интраоперационно для анализа острого ответа на СРТ во время выбора оптимального расположения электродов при мультисайтовой стимуляции.

Наиболее часто СРТ используется при БЛНПГ, но она может быть также полезна и при БПНПГ, возникающей, например, после восстановления тетрады Фалло. Ložek et al., 2024 [55] на двух персонализированных моделях CircAdapt исследовали влияние ПЖ-СРТ на механические и гемодинамические характеристики ПЖ. Цифровые двойники, как были названы сердечно-сосудистые модели в данной работе, подтвердили вклад электромеханической диссинхронии ПЖ в его дисфункцию и продемон-

стрировали улучшение эффективности сокращения ПЖ после его стимуляции, в т.ч. увеличение  $dP/dt_{max}$ . У одного пациента, которому была проведена успешная постоянная ПЖ-СРТ в рамках процедуры ревальвации легочного клапана, улучшения функции ПЖ соответствовали прогнозам, сделанным на основе его цифрового двойника. Авторы считают, что построение цифровых двойников способно помочь оценить необходимость в ПЖ-СРТ в рамках выбора стратегии лечения тетрады Фалло и подобных врожденных пороков сердца.

#### **Ограничения исследований с использованием моделей**

Основное ограничение описанных выше исследований — слишком малый размер когорты, не позволяющий гарантировать надежность предсказаний. В трех работах использовалось всего 2-3 модели, в других от 8 до 45, и только в 2 работах [44, 56] количество моделей превышает 100. Однако либо персонифицировались только параметры электрической функции миокарда и применялась общая референтная модель анатомии сердца [44], либо использовали редуцированную модель анатомии [56]. Это иллюстрирует другое ограничение применения моделей — недостаток данных для персонализации моделей.

Представленные в нашем обзоре результаты применения компьютерных моделей, несмотря на их ограничения, а в моделях всегда присутствуют элементы идеализации и упрощения реальности, убедительно демонстрируют пользу применения моделирования для решения разнообразных фундаментальных и практических задач клинической медицины. Модели позволяют проанализировать механизмы диссинхронии сердца, выявить наиболее частые фенотипы проявления диссинхронии и связать их с прогнозом эффективности коррекции. Благодаря возможности проводить неограниченное количество разнообразных тестов модели могут служить для проведения первичного виртуального клинического исследования новых технологий стимуляции, для выбора индивидуальной стратегии и тактики проведения процедуры имплантации для конкретного пациента. К сожалению, затруднения к практическому внедрению компьютерных моделей в клиническую практику сохраняются и стимулируют дальнейшую разработку подходов для ускорения расчетов, упрощения моделей, персонализации индивидуальных параметров, оценки модельных результатов и их применения в прогностических моделях.

Особенно интересных решений можно ожидать от применения механистических компьютерных моделей в комбинации с моделями ИИ, благодаря потенциальным объемам генерируемых данных, а также возможности предсказывать изменения функции сердца пациента в результате лечения, в частности, при электрокардиостимуляции и в дооперационном периоде. В следующем разделе мы приведем обзор

еще немногочисленных, но уже многообещающих, собственных и других работ, сделанных в этой области применительно к задачам анализа сердечной диссинхронии и ресинхронизации.

#### **Комбинированные подходы применения ММ и ИИ к проблеме сердечной диссинхронии**

##### **Комбинированные методы компьютерного моделирования и ИИ для прогноза ответа на СРТ и оптимизации стимуляции желудочков**

Ранее нашей группой в рамках проекта, поддержанного грантом РНФ, при помощи методов ML на основе комбинированного датасета, включающего наряду с клиническими данными, результаты ММ, была построена прогностическая модель успешности СРТ [60]. Насколько нам известно, в наших работах впервые были применены персонифицированные модели сердца пациентов для предсказания ответа желудочков на стимуляцию. Полученные расчетные индексы диссинхронии активации желудочков до и после стимуляции были использованы для обучения классификатора, прогнозирующего положительный или отрицательный ответ на СРТ. Точность построенного классификатора достигла 84%, что превысило точность предложенных ранее калькуляторов ответа, основанных только на дооперационных клинических данных, традиционно регистрируемых при предварительном обследовании пациентов перед назначением на процедуру СРТ.

Основная идея метода заключается в применении персонифицированных моделей для оценки влияния стимуляции желудочков конкретного пациента на электрическую активность миокарда и прогноза изменения количественных показателей диссинхронии активации. Модельные данные можно рассчитывать дооперационно и использовать их при расчете классификатора (калькулятора), прогнозирующего ответ на терапию.

Важно отметить, что в отличие от эмпирических подходов для выбора места установки стимулирующих электродов, во многом зависящего от опыта оператора, наш метод дает возможность оптимизировать процедуру и указать позицию электрода, обеспечивающую наибольшую вероятность положительного ответа, если такой вариант теоретически возможен [61]. А именно, математическая модель позволяет провести серию виртуальных испытаний с разнообразными вариантами размещения электродов, в частности, ЛЖЭ. Например, можно протестировать различные положения ЛЖЭ на поверхности эпикарда ЛЖ. При этом, имея сопряженную модель желудочков и вен коронарного синуса, можно ограничиться только контактными зонами, доступными для трансвенозного доступа оператора, и указать целевую вену, обеспечивающую наибольшую вероятность ответа на стимуляцию [62]. А можно протести-

ровать и другие зоны на внутренней и внешней поверхностях ЛЖ для потенциального эпикардального или эндокардиального доступа, если трансвенозный доступ не дал желаемого результата, либо оцененный шанс на успех такой стимуляции невелик. Можно также в рамках модели сравнить шансы на успех при стандартной ViV-стимуляции и при стимуляции проводящей системы для выбора оптимального способа стимуляции. Возможность моделирования активации желудочков конкретного пациента при различных способах стимуляции и расчет вероятности успеха при помощи обученного классификатора, использующего результаты моделирования, позволяют оценить шансы на успех СРТ дооперационно и решить сразу 2 задачи — проводить стратификацию пациентов для СРТ и оптимизировать планируемую процедуру. Такая методика может помочь врачу принять решение в отборе пациентов для СРТ, а также выбрать тактику проведения операции.

В рамках предлагаемой технологии нам представляются особенно важными следующие факты: в анатомически детализированных 3-мерных персонифицированных моделях желудочков, построенных на основе КТ изображений сердца, учитываются не только индивидуальные геометрические особенности формы желудочков, но и данные МРТ о структурных повреждениях миокарда в виде постинфарктных рубцов или миокардиального фиброза. Известно, что такие повреждения существенно влияют на процессы распространения волны возбуждения в миокарде и усугубляют диссинхронию активации, вызванную нарушениями проводящей системы сердца, в частности, при БЛНПГ, которая входит в основные рекомендации по отбору пациентов для СРТ. В частности, мы показали, что среди признаков (независимых переменных), значимо влияющих на вероятность положительного ответа пациента, выделяются близость ЛЖЭ к зоне постинфарктного рубца или фиброза, а также расстояние от ЛЖЭ до зоны поздней активации, которая определяется при моделировании исходной активации желудочков без стимуляции. Оптимизация положения ЛЖЭ представляет собой некий компромисс между близостью к зоне поздней активации, но без пересечения или близкого расположения к зоне структурных нарушений, препятствующих эффективной активации ЛЖ. Предлагаемый нами алгоритм автоматически находит оптимальное расположение ЛЖЭ на эпикардальной поверхности ЛЖ.

Ниже мы вкратце опишем разработанную нами технологию построения классификатора и его применения.

**Клинические данные.** Для построения персонифицированных моделей и разработки классификатора ответа на СРТ были использованы ретроспективные данные, полученные для когорты пациентов (n=80)

с ХСН, которым была выполнена имплантация устройств СРТ в НИМЦ им. В.А. Алмазова [60-62]. Были собраны клинические данные из стандартных протоколов обследования пациента с ХСН: пол, рост, вес, анамнез, сопутствующие заболевания, медикаментозная терапия, этиология кардиомиопатии, функциональный класс ХСН, лабораторные исследования (клинический и биохимический анализ крови, скорость клубочковой фильтрации), 12-канальная ЭКГ, стандартное исследование ЭхоКГ. По данным ЭКГ у всех пациентов была констатирована полная БЛНПГ согласно критерию Strauss [63].

Эффективность терапии оценивалась по данным, полученным при повторном визите пациента через 6 мес. после установки СРТ устройства с проведением повторных инструментальных исследований: стандартной ЭхоКГ, 12-канальной ЭКГ. Положительный ответ на терапию определялся по результатам ЭхоКГ при увеличении ФВ ЛЖ пациентов более чем на 10%. Выбор этого критерия был обусловлен потребностью сравнения разрабатываемого нами классификатора с известными классификаторами ответа на СРТ на основе клинических данных, в которых применялся аналогичный критерий [64]. При построении классификатора ответа также были протестированы и другие традиционно используемые критерии ответа — уменьшение ESV более чем на 15% и сочетанные критерии улучшения ЭхоКГ показателей сократительной функции ЛЖ.

Клинические показатели в когорте из 57 пациентов демонстрировали улучшение объективных показателей сердечно-сосудистой системы у пациентов после процедуры СРТ [60, 61]. Так, в среднем QRSd уменьшился на  $23 \pm 14\%$ , ESV и конечно-диастолический объем уменьшились на  $18 \pm 31\%$  и  $24 \pm 36\%$ , соответственно, ФВ увеличилась на  $9 \pm 8\%$ , функциональный класс NYHA снизился, как минимум, на 1 балл у 54% пациентов.

Респондеры и нереспондеры на СРТ в когорте пациентов классифицировались по увеличению ФВ ЛЖ в течение года после проведения СРТ на  $\geq 10\%$ . В нашей когорте пациентов оказалось 40% положительных и 60% отрицательных по этому критерию пациентов [60]. По клиническим индексам, таким как пол, возраст, функциональный класс, QRSd, мы не нашли значимых различий между респондерами и нереспондерами. При этом ФВ была исходно несколько выше у нереспондеров. После СРТ значительно большее увеличение ФВ ЛЖ ( $17 \pm 5$  vs  $3 \pm 5$ ,  $p < 0,01$ ), а также уменьшение ESV ( $-47 \pm 19$  vs  $-9 \pm 37$ ,  $p < 0,01$ ) наблюдалось в группе респондеров по сравнению с нереспондерами. Интересно отметить, что мы не обнаружили значимых различий в динамике снижения ширины QRSd между группами.

Для построения персонифицированных моделей желудочков сердца пациентов использовались

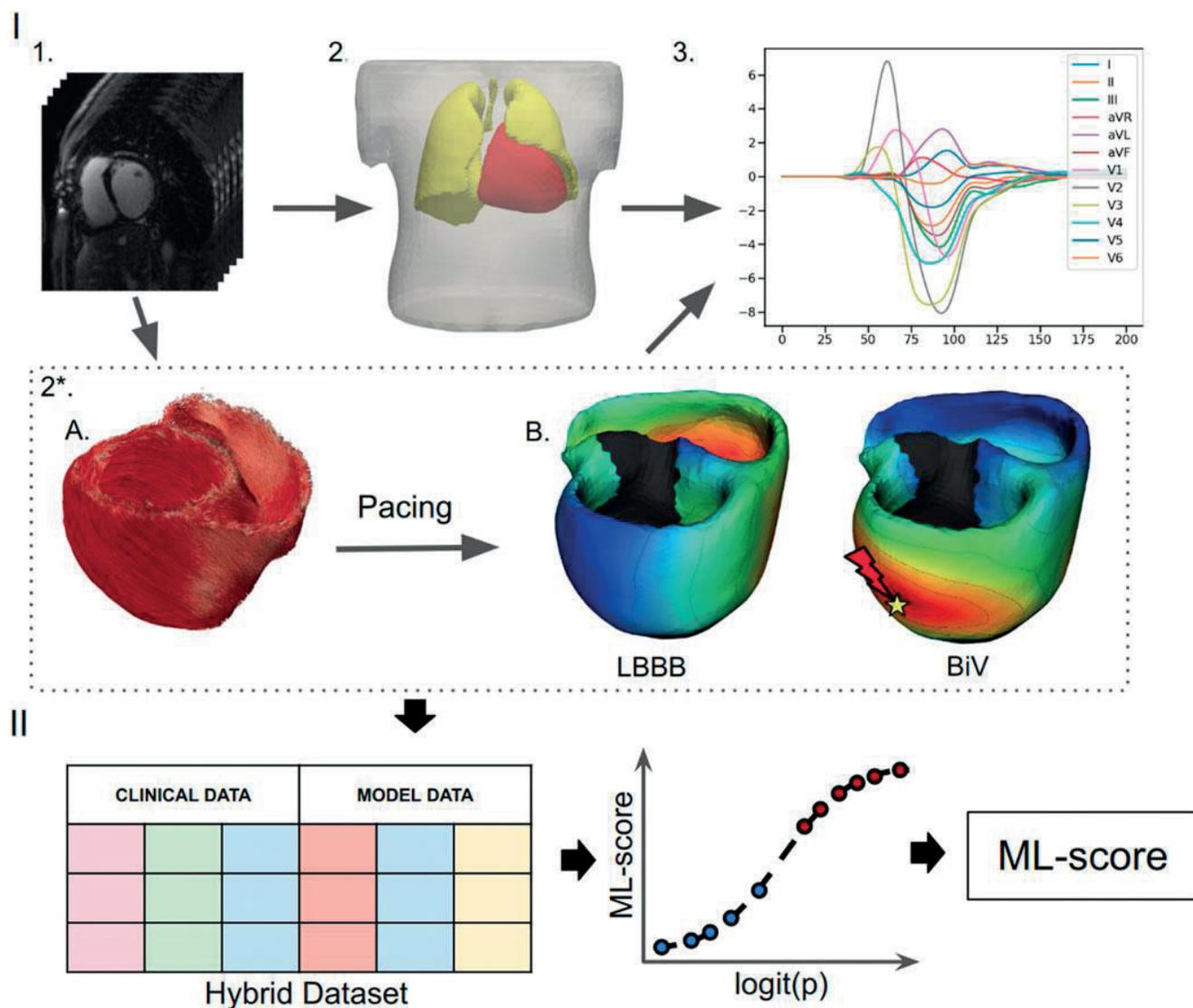


Рис. 3. Схема разработки модели ML [61].

**Примечание:** (I) Построение и расчет персонализированной электрофизиологической модели желудочков: (1) Обработка данных КТ-изображения. (2) Сегментация конечно-элементных сеток торса, легких и желудочков; (2\*) Персонализация модели желудочков: (A) Генерация миокардиальных волокон методом, основанным на правилах. (B) Назначение области постинфарктного рубца/фиброза в желудочках (показано сзади) и расчет карты активации желудочков при базовом паттерне БЛНПГ и ViV-кардиостимуляции с клиническим положением электродов. (3) Расчет ЭКГ-сигналов по карте активации желудочков. (II) Разработка классификатора машинного обучения с учителем: создание набора данных, включающего комбинацию клинических данных и смоделированных признаков электрофизиологической модели от каждого из 57 пациентов, отмеченных как респондеры и нереспондеры; обучение классификатора ML с учителем и расчет ML-баллов ответа на CPT.

данные КТ, выполненной в течение 6 мес. после установки СРТ устройств. Первичная сегментация изображений была проведена экспертом при помощи программного обеспечения системы неинвазивного электрофизиологического картирования АМИКАРД (Amycard, EP Solutions SA, Yverdon, Switzerland). Точное расположение установленных стимулирующих электродов определялось согласно данным КТ. Кроме того, пациентам выполнялось исследование МРТ с отсроченным контрастированием до имплантации кардиостимуляторов. Протоколы исследо-

вания со схематическим описанием расположения постинфарктных рубцов и миокардиального фиброза в сегментах миокарда ЛЖ согласно 17-сегментной схеме ЛЖ были использованы для разметки участков миокарда со сниженной электропроводностью в электрофизиологической модели желудочков. Для части пациентов (n=19) наряду со схематическим описанием повреждений миокарда, была проведена детальная сегментация фиброзной и рубцовой зон в ЛЖ [62]. Кроме того, данные КТ визуализации вен коронарного синуса этих же пациентов были сег-

ментированы и интегрированы в единую модель для определения целевых вен, в которые устанавливается ЛЖЭ [62].

#### **Создание цифровой когорты персонифицированных электрофизиологических моделей сердца**

**Цифровая модель желудочков сердца.** Для создания персонифицированных моделей сердца человека мы разработали и применили оригинальную методику построения цифровых моделей желудочков сердца и расчета их электрической активности (рис. 3), основанную на работах Khamzin S, et al., 2021; Dokuchaev A, et al., 2023 [60, 61].

Для каждого пациента по данным КТ с помощью полуавтоматических методов сегментируются индивидуальные геометрии торса, легких, сердца, и на основе полученной сегментации строятся геометрические сеточные модели. Ткань стенки ЛЖ дополнительно аннотируется либо как проводящая миокардиальная ткань, либо как поврежденный миокард (постинфарктный рубец или фиброзная ткань на основе данных МРТ [60]).

**Моделирование электрической активации желудочков.** Для моделирования электрической активности миокарда сердечная ткань рассматривается как анизотропная непрерывная среда с большей скоростью проведения электрического сигнала в продольном направлении миокардиальных волокон по сравнению с поперечным. Глобальный коэффициент проводимости миокарда в направлении волокна задается единственным параметром  $\sigma$  для всех регионов желудочков. В персонифицированных моделях именно этот коэффициент настраивается индивидуально для каждой модели, чтобы воспроизвести основную клиническую характеристику электрической диссинхронии возбуждения желудочков — ширину QRS комплекса ЭКГ. Соотношение проводимостей вдоль и поперек волокна тоже является параметром модели. В наших работах он был взят равным 16:1, что обеспечивает соотношение 4:1 для скоростей проведения волны возбуждения вдоль и поперек волокон, как и в ряде других работ. Для определения тензора направления волокон в каждой точке миокарда используется подход, основанный на правилах [57]. Сегменты с постинфарктным рубцом моделируются как невозбудимые и непроводящие области желудочков, а сегменты с фиброзом моделируются как участки с пониженной проводимостью ткани (например, мы задавали проводимость в фиброзных зонах от 1% до 50% проводимости здорового миокарда). Для расчета времени прихода волны возбуждения в каждую точку сердца (локального времени активации) используется модель эйконала [34]. Уравнения модели приведены в Neic A, et al. [36].

Результаты расчета визуализируются в форме карты активации миокарда желудочков [61]. На основе этой карты рассчитывается ряд характеристик

диссинхронии возбуждения желудочков, в т.ч. ТАТ, время активации ЛЖ и ПЖ и задержка возбуждения ЛЖ по сравнению с ПЖ ( $AD_{RVLV}$ , activation delay), среднее время активации желудочков, его дисперсия и др.

**Протоколы стимуляции моделей.** Последовательность активации желудочков зависит от области начальной активации миокарда. Эта область определяется двумя способами: при активации из проводящей системы сердца в условиях БЛНПГ (собственный ритм) или при искусственной стимуляции. В модели исходной (дооперационной) активации желудочков используется модель проводящей системы сердца [65]. Поскольку проведение возбуждения в проводящей системе происходит на порядок быстрее (3 м/с), чем в миокарде (0,3-0,7 м/с), ее конфигурация определяет точки начальной активации поверхностей желудочков. В случае БЛНПГ мы исключали из модели проводящей системы всю левую ножку, так что начальная активация осуществлялась на поверхности ПЖ в точках контакта с ветвями правой ножки (красные зоны на рис. 3 В, LBVV). Далее волна возбуждения распространяется по миокарду ПЖ и ЛЖ, и зона поздней активации наблюдается в свободной стенке ЛЖ (синие зоны на рис. 3 В, LBVV). Именно такая последовательность активации миокарда характерна для пациентов с БЛНПГ.

Последовательность активации при ViV-стимуляции сердца (после имплантации СРТ устройств) определяется расположением стимулирующих электродов. Имея данные КТ о расположении клинически установленных электродов в верхушке ПЖ и на свободной стенке ЛЖ, мы могли воспроизвести ход активации при стимуляции желудочков и использовать модельные показатели электрической активности для обучения классификаторов ответа на СРТ [61]. Кроме того, мы могли варьировать положение электродов, в частности, ЛЖЭ, и оценить влияние его положения на эффективность стимуляции. Эти модельные данные мы использовали для выбора оптимального расположения ЛЖЭ.

**Моделирование ЭКГ.** Как уже отмечалось выше, основным показателем электрической диссинхронии возбуждения желудочков и отбора пациентов на терапию является ширина QRS комплекса ЭКГ (QRSd). Укорочение QRSd при стимуляции часто используется при настройке аппарата и в качестве критерия эффективности терапии [66-70]. Для моделирования ЭКГ на торсе пациента мы использовали псевдобидоменный подход [71] на основе модельного временного сигнала потенциала действия в одиночных клетках, используемого в узлах сетки желудочков с временными сдвигами, установленными в соответствии с рассчитанной картой активации желудочков. Решение псевдобидоменного уравнения дает сигнал внеклеточного потенциала на торсе, что

позволяет вычислить ЭКГ в стандартных отведениях [61] и определить ее признаки, в т.ч. ширину QRSd.

Естественно, что ширина QRSd зависит от паттерна активации желудочков, в частности, полного времени активации ТАТ, которое, в свою очередь, зависит от коэффициента проводимости миокарда  $\sigma$ . Мы делали настройку параметра проводимости по известному клиническому значению ширины QRSd. Для этого использовали решение задачи оптимизации, обеспечивающее минимальное отклонение модельного значения от клинического [60].

Модельные ЭКГ хорошо воспроизводят сигналы ЭКГ, записанные в клинике и на собственном ритме без стимуляции желудочков и при BiV-стимуляции для каждого из пациентов [61]. Корреляция между модельным и клиническим QRSd превышает  $k=0,94$ ,  $p<0,01$ . Хотя параметры модели были подобраны таким образом, чтобы были близки только средние значения модельного и клинического QRSd, морфология самих комплексов также показала хорошее соответствие для обоих протоколов стимуляции.

**Семейство моделей.** Нами построена коллекция из 57 персонифицированных электрофизиологических моделей сердца на основе клинических изображений, информации о повреждениях миокарда и ЭКГ сигналов. Модели реалистично предсказывают изменение электрических признаков после СРТ. Средние значения ТАТ и модельного QRSd уменьшились на  $45\pm 22\%$  и  $26\pm 17\%$ , что хорошо согласуется с уменьшением клинического QRSd. Индексы электрической диссинхронии также демонстрируют значительное снижение в популяции моделей, с наибольшим снижением индекса межжелудочковой диссинхронии  $AD_{RVLV}$  на  $-76\pm 24\%$ .

Анализируя индексы геометрии у респондеров и нереспондеров, мы не обнаружили различий в относительном объеме инфаркта/фиброза в миокарде ЛЖ между группами респондеров и нереспондеров [60]. В то же время мы нашли, что расстояние от места стимуляции ЛЖ до поврежденной зоны миокарда в группе нереспондеров значимо меньше, чем у респондеров ( $28\pm 27$  мм у нереспондеров vs  $45\pm 28$  мм у респондеров), что предполагает менее эффективную стимуляцию нормальной ткани у нереспондеров. Расстояние между стимулирующими ПЖ и ЛЖ электродами между группами статистически не различалось. Не было обнаружено значимого отличия и в расстоянии от места стимуляции ЛЖ до области поздней активации, определенной при моделировании исходной активации при БЛНПГ. Между модельными индексами электрической диссинхронии, например, ТАТ, QRSd, мы также не обнаружили значимых различий как в случае БЛНПГ, так и в случае BiV-стимуляции. Не было найдено и различия в относительном снижении показателей при BiV между группами респондеров и нереспондеров [60].

### Построение классификатора ответа на СРТ с использованием модельных данных

Важно, что в большинстве своем ни отдельно взятые дооперационные клинические индексы, ни модельные индексы до и после BiV-стимуляции не различались в нашей когорте между группами респондеров и нереспондеров на терапию. Это не позволило качественно разделить пациентов на базе какого-либо одного набора данных. Поэтому мы впервые использовали результаты персонифицированных моделей вместе с дооперационными клиническими данными для построения классификатора ответа на СРТ, обученного на основе данных об ЭхоКГ ответе пациентов (10% увеличение ФВ ЛЖ) [60]. Кроме этого, созданная коллекция моделей была нами использована для изучения влияния расположения ЛЖЭ на результат СРТ и выбора оптимального местоположения электродов [61].

Для разработки классификатора мы применили несколько подходов ML с учителем для определения комбинации оптимального набора признаков и алгоритма обучения, которая имеет наилучшие показатели точности для нашего набора данных для пациентов, содержащего гибридные данные [60]. На шаге предобработки признаки с пропущенными значениями исключались. Некатегориальные данные нормализовывались вычитанием среднего и делением на стандартное отклонение. Коллинеарные признаки с коэффициентом корреляции  $>0,85$  также исключались.

Среднее значение AUC для различных алгоритмов и методов автоматического отбора признаков варьировало в пределах от 0,7 до наилучшего значения 0,84. Несколько классификаторов демонстрировали ROC AUC, превышающий 0,8, в т.ч. Support Vector Machines и Linear Discriminant Analysis [60], а также LR [61]. Для дальнейшего применения и сравнения с другими опубликованными классификаторами мы выбрали LR классификатор как наиболее простой в интерпретации и устойчивый к переобучению, при этом демонстрирующий высокую точность, схожую с более сложными ML-моделями.

Из всего набора входных признаков, рассматриваемых для LR-классификации, были выбраны 7 наиболее значимых признаков с наибольшими весами LR [61].

Среди них 3 дооперационных клинических признака: ФВ ЛЖ (%), индекс массы тела (безразмерный) и конечный диастолический диаметр ЛЖ (в мм). Заметим, что дооперационное значение ФВ ЛЖ показывает наибольшую важность среди остальных признаков, что соответствует обнаруженной корреляции между этим показателем и изменением ФВ после операции, и согласуется с необходимостью оценки ФВ ЛЖ в клинических рекомендациях для отбора пациентов на СРТ. Показатели индекса мас-

сы тела и конечного диастолического диаметра ЛЖ не входят в клинические рекомендации, хотя ранее в многочисленных работах было показано, что наличие избыточного веса и увеличенные размеры ЛЖ являются важными признаками, влияющими на состояние сердечно-сосудистой системы пациентов и исход СРТ [64, 72].

Большинство (4 из 7) отобранных для классификатора признаков — это модельные признаки: геометрические индексы, найденные в рамках цифровой модели желудочков, построенной на основе КТ/МРТ изображений; и рассчитанные модельные признаки, характеризующие активацию желудочков в режимах исходного ритма при БЛНПГ и при ViV-стимуляции. Среди модельных индексов в классификатор вошли следующие 4 признака: расстояние от места расположения ЛЖЭ до зоны постинфарктного рубца (Scar-LVPS расстояние, мм), общее время активации 95% миокарда желудочков (TAT95, мс) на собственном ритме и индексы электрической межжелудочковой диссинхронии, а именно, задержка активации между ПЖ и ЛЖ ( $AD_{RVLV}$ , мс) на собственном ритме и при ViV-стимуляции. Оказалось, что расстояние между ЛЖЭ и зоной инфаркта/фиброза ранжируется вторым в списке важности прогностических признаков. Кроме того, отметим, что 2 из 4 показателей, полученных с помощью модели, расстояние Scar-LVPS и  $AD_{RVLV}$  при ViV-кардиостимуляции, зависят от положения ЛЖЭ и могут изменяться при перемещении ЛЖЭ по поверхности ЛЖ.

Эти 7 признаков были использованы для обучения окончательной LR модели классификации [61], ROC AUC составил 0,84, точность модели — 77%, чувствительность 0,65 и специфичность 0,85 [61].

Построенный LR классификатор на основе набора клинических и модельных признаков рассчитывает ML-балл, прогнозирующий потенциальных респондеров и нереспондеров с пороговым значением 0,5, разделяющим классы. Важно отметить, что значения ML-балла в нашей когорте пациентов коррелировали с пост-операционным улучшением ФВ ЛЖ ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ). Более того, распределения баллов в группах респондеров и нереспондеров значительно различались, и медиана ML-балла у респондеров была значимо выше, чем у нереспондеров (0,73 [0,36; 0,95] vs 0,19 [0,07; 0,39],  $p<0,01$  [61]). Это позволило нам рассматривать величину ML-балла как оценку вероятности положительного или отрицательного ответа и использовать ее значение не только для бинарной классификации потенциальных респондеров и нереспондеров, но и для оптимизации выбора ЛЖЭ.

Важным результатом нашего исследования является тот факт, что классификаторы, построенные на гибридных данных, показали существенно более высокую точность по сравнению с классификаторами,

построенными только на клинических данных. Мы сравнили наш классификатор с калькулятором, основанным на клинических дооперационных показателях, предложенным Feeny AK, et al. [64]. Эти авторы для отбора прогностических признаков и обучения классификатора использовали набор клинических данных более 1000 пациентов и получили прогностическую модель LR с ROC AUC равным 0,7, что значительно ниже, чем у нашего классификатора на гибридных данных. Применение этого калькулятора для нашей группы пациентов дало еще более низкие характеристики качества прогноза со средним AUC 0,63, средней точностью 0,56, чувствительностью 0,56 и специфичностью 0,57 по сравнению с классификатором на гибридных данных [60]. Заметим, что калькулятор на множественных клинических признаках давал точность, близкую к LR классификатору, обученному только на дооперационных значениях ФВ ЛЖ, что позволяет предположить, что остальные клинические данные значительного влияния на предсказания модели не имели.

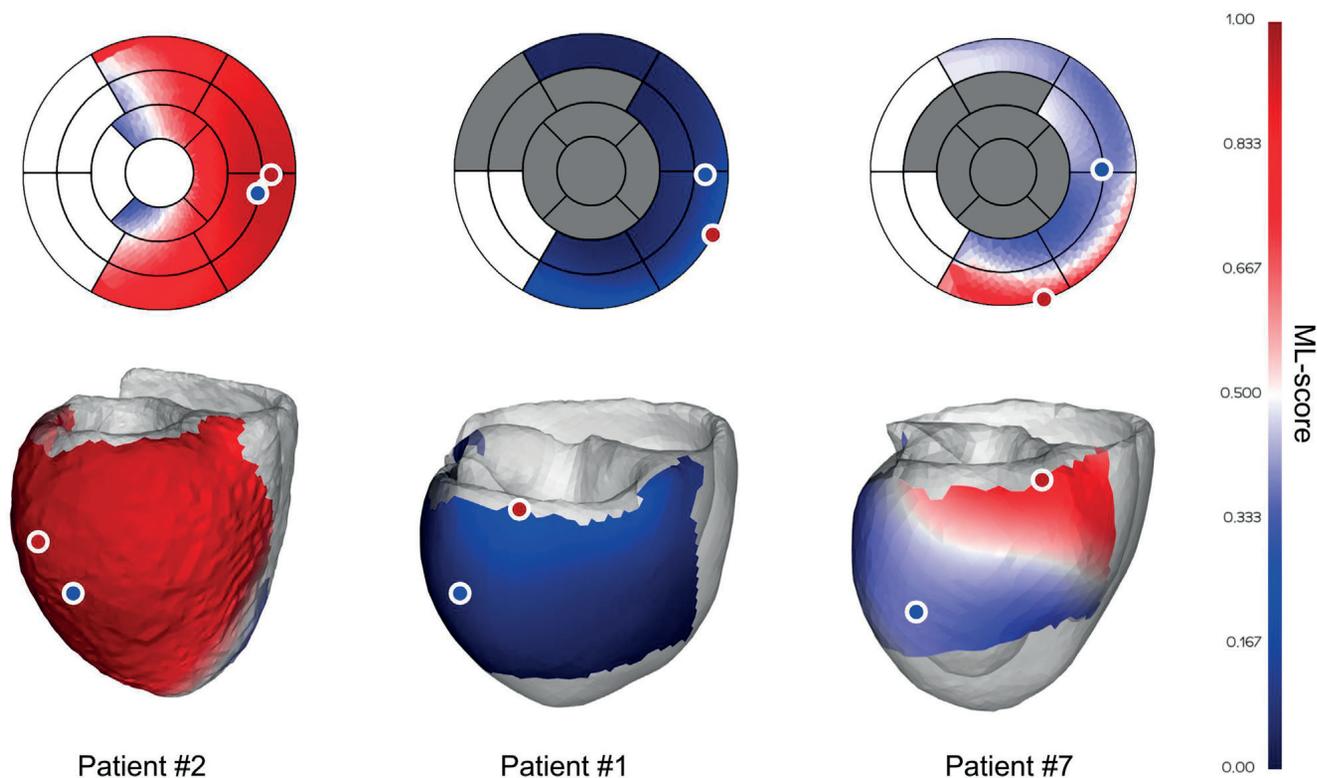
Итак, мы разработали и валидировали ML-классификаторы для прогнозирования долгосрочного улучшения ФВ ЛЖ более чем на 10% у пациентов, получивших СРТ [60, 61]. Далее мы опишем как мы использовали такой LR-классификатор в качестве важного компонента новой технологии для оптимизации СРТ.

#### **Способ оптимизации расположения стимулирующих электродов при СРТ с применением результатов персонализированных моделей сердца**

Как мы отметили выше, ML-балл разработанного нами классификатора зависит от модельных признаков, связанных с расположением ЛЖЭ. Это обстоятельство позволило нам предположить, что, варьируя положение ЛЖЭ и рассчитывая соответствующие значения ML-балла при помощи нашего классификатора, мы сможем предсказать расположение ЛЖЭ на поверхности ЛЖ, которое дает максимальную вероятность прогноза успешности СРТ. Такой подход, во-первых, даст оценку целесообразности отбора данного пациента на СРТ. Если максимальный ML-балл ниже порога ( $<0,5$ ), что дает отрицательный прогноз при любом расположении ЛЖЭ, то следует серьезно подумать о целесообразности проведения операции, по крайней мере, в стандартном варианте ViV-стимуляции. И, во-вторых, в случае положительного прогноза ( $>0,5$ ), наш алгоритм указывает целевую зону для установки ЛЖЭ, при которой успех процедуры наиболее вероятен.

#### **Алгоритм оптимизации ML-балла**

Для отыскания зоны с оптимальным расположением электрода (т.е. зоны с максимально возможным ML-баллом) выполняется следующая итерационная процедура расчетов [61]. Сначала моделируются различные комбинации размещения ЛЖЭ с полюсами



**Рис. 4.** Примеры карты ML-балла с оптимальным расположением места кардиостимуляции ЛЖ в персонализированных моделях желудочков.

**Примечание:** цветные карты ML-балла показаны на поверхности ЛЖ персонализированных моделей и на схемах сегментов ЛЖ АНА. Темно-серым цветом на схеме АНА ЛЖ отмечены сегменты, содержащие постинфарктный рубец, которые исключаются из области установки ЛЖЭ. Оттенки красного цвета показывают зоны поверхности ЛЖ с ML-баллами  $>0,5$  (положительный прогноз ответа), а оттенки синего — с ML-баллами  $<0,5$  (отрицательный прогноз ответа). Синяя и красная точки показывают расположение имплантированного ЛЖЭ и оптимального расположения ЛЖЭ. Слева направо показаны примеры карты ML-баллов у респондера (пациент № 2) с положительным прогнозом по максимальному ML-баллу  $>0,5$ ; нереспондера (пациент № 1) с отрицательным прогнозом по карте ML-баллов, и нереспондера (пациент № 7), которому алгоритм дает положительный прогноз при оптимальном положении ЛЖЭ на основе ML-балла, но который не ответил на терапию, возможно вследствие расположения имплантированного ЛЖЭ в нереконструируемой зоне на значительном расстоянии от теоретически рекомендованного оптимального расположения ЛЖЭ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

электрода, установленного поочередно в центр каждого из сегментов свободной стенки ЛЖ на эпикардиальной поверхности (согласно 17-сегментной схеме ЛЖ). Если электроды попадают в зону постинфарктного рубца, то данный сегмент исключается из рассмотрения. Результаты моделирования для каждой комбинации расположения электродов подаются на вход классификатора и рассчитывается соответствующий ML-балл для прогноза успеха СРТ.

Полученный набор значений ML-балла используется для его дальнейшей интерполяции на всей доступной для стимуляции поверхности ЛЖ. Интерполяция проводится методом регрессии на основе гауссовских процессов (GP регрессия) [73]. В итоге получается регрессионная модель, предсказывающая значение ML-балла в зависимости от местоположения электродов. Выбор оптимального местоположения ЛЖЭ, соответствующего максимальному значению ML-балла, производится с помощью метода байесовской оптимизации [74]. Подробное описание алгоритма представлено в работе Dokuchaev A, et al. [61].

Результатом работы алгоритма является карта значений ML-балла на поверхности ЛЖ (рис. 4). На этой карте зоны со значениями ML-балла выше порога  $0,5$  указывают рекомендуемые места для установки ЛЖЭ с потенциально положительным ответом (красная зона), а зоны с ML-баллом ниже порога картируют места, нежелательные для установки ЛЖЭ с потенциально отрицательным прогнозом (синяя зона). При максимальном значении ML-балла  $\geq 0,5$  прогнозируют положительный ответ на СРТ, а при значении ML-балла  $<0,5$  прогнозируют отрицательный ответ на СРТ (рис. 4).

#### Результаты оптимизированного прогноза

В нашей когорте из 57 пациентов в подгруппу с максимальным значением ML-балла  $>0,5$ , предсказывающим положительный ответ на СРТ, вошел 31 (54% от общего числа) пациент. При этом клинический ответ, т.е. увеличение ФВ ЛЖ более, чем на 10% без оптимизации расположения электрода при его установке, был получен у 20 пациентов, т.е. у 65% данной группы. Этот показатель эффективности значительно выше частоты успеха 40% во всей

нашей когорте, отобранной согласно клиническим рекомендациям. Напротив, в группе с максимальным ML-баллом  $<0,5$  ( $n=26,46\%$  от общего числа) оказалось только 3 (12%) клинических респондера и подавляющее большинство 23 (88%) нереспондеров. Отношение шансов стать респондером с положительным прогнозом по сравнению с отрицательным составило в нашей когорте пациентов 13,9 (доверительный интервал: 3,4; 57). Таким образом, наш подход является перспективным инструментом, помогающим врачу отбирать кандидатов на СРТ.

Кроме того, 11 (19%) из 57 пациентов при клиническом расположении электродов классифицировались как отрицательные (ML-балл  $<0,5$ ), а при оптимальном положении ЛЖЭ (максимальный ML-балл  $>0,5$ ) прогнозировались как положительные. Один из таких примеров представлен на рисунке 4 (правая панель). Данный факт также свидетельствует в пользу потенциального увеличения частоты положительного прогноза на ответ при оптимизации расположения ЛЖЭ на основе величины ML-балла. Оптимизированный выбор расположения ЛЖЭ в нашей когорте потенциально увеличил бы долю положительных прогнозов (31 к 26  $\approx 1,2$ ) по сравнению с фактическим соотношением респондеров и нереспондеров (23 к 34  $\approx 0,67$ ).

#### Валидация ML модели

Для валидации предложенной модели прогноза успешности СРТ на нашей когорте пациентов мы оценили, влияет ли близость имплантированных ЛЖЭ к теоретически предсказанному оптимальному положению на частоту успеха. Оказалось, что у клинических респондеров среднее расстояние от ЛЖЭ до оптимального положения значительно меньше, чем у нереспондеров ( $42 \pm 25$  мм (медиана 35 [21; 61] мм) vs  $65 \pm 30$  мм (медиана 64 [41; 92] мм,  $p=0,005$ , соответственно). Более того, в группе с положительным прогнозом (максимальный ML-балл  $>0,5$ ) расстояние от установленного ЛЖЭ до оптимального положения было значительно меньше у респондеров по сравнению с нереспондерами ( $40 \pm 25$  мм, медиана 29 [20; 61] мм vs  $66 \pm 28$  мм, медиана 72 [45; 88] мм,  $p=0,005$ ). Высокий потенциал предлагаемого нами алгоритма отбора пациентов также подтверждается тем фактом, что частота ответа в подгруппе пациентов с положительным прогнозом и расстоянием до оптимального положения ЛЖЭ  $<30$  мм ( $n=12$ , 21% от общего числа) достигла 83% (10 респондеров из 12), что значительно выше частоты ответа 29% (13 респондеров из 45) в остальной группе пациентов.

Таким образом, наш алгоритм позволяет улучшить отбор пациентов на основе оценки максимального ML-балла успеха СРТ. Кроме того, для пациентов с положительным прогнозом наш алгоритм дает карту рекомендуемых мест для установки ЛЖЭ, прогнозирующих положительный ответ, в т.ч. опти-

мальную позицию, обеспечивающую максимальный ML-балл. Близость к оптимальному положению при установке ЛЖЭ еще более увеличивает шанс на успех СРТ. В целом, предложенный нами подход может помочь существенно повысить эффективность СРТ.

#### Электрофизиологическое компьютерное моделирование и анализ данных для предсказания оптимальной конфигурации квадриполярного электрода

В недавней статье Rodero C, et al., 2022 [43] был предложен основанный на модели подход к выбору оптимального места расположения активных полюсов ЛЖ квадриполярного электрода путем минимизации ТАТ желудочков в персонализированных электрофизиологических моделях сердца. Величина ТАТ часто используется как показатель желудочковой диссинхронии, и его снижение с помощью ViV-стимуляции или других видах стимуляции рассматривается как цель при выборе позиции электродов [43, 61, 75-77].

Rodero C, et al. попытались проанализировать влияние сердечной анатомии и выбора вены, в которой установлен ЛЖЭ, а также RR сердца в направлении нормальной конфигурации на оптимальное расположение электродов и величину потенциального ответа, оцененную как относительное снижение времени активации желудочков при ViV-стимуляции по сравнению с ПЖ стимуляцией.

В исследовании были использованы персонализированные геометрические модели (тетраэдральные сетки) желудочков пациентов, построенные на основе КТ изображений сердца для 24 пациентов с ХСН (HF группа) и 20 здоровых индивидов без сердечной патологии, у которых геометрия сердца предполагалась нормальной. Эта когорта моделей имитировала идеализированный вариант полного RR геометрии сердца в сторону нормальной геометрии, поэтому группа называлась RR группой.

Каждая сетка включала универсальные желудочковые координаты [78], которые, в частности, использовались для разметки ЛЖ на 17 сегментов согласно АНА модели. Направления миокардиальных волокон, используемые для электрофизиологического моделирования, задавались методом, основанным на правилах [57]. В данной работе параметры электрофизиологической модели не персонализировались, для всех моделей использовался один и тот же глобальный коэффициент электродиффузии, дающий скорость проведения 0,5 м/с вдоль волокон, как в нормальном миокарде. Скорость поперек волокон задавалась 0,3 м/с соотношением коэффициентов электропроводности вдоль и поперек волокон. Скорость проведения на эндокардиальном слое желудочков задавалась в 5 раз больше, чем в остальном миокарде. Моделирование электрической активации

желудочков проводилось при помощи решения уравнения эйконала с различными начальными условиями, зависящими от положения и конфигурации стимулирующих электродов.

Расположение квадриполярных электродов в ЛЖ моделировалось на поверхности эпикарда феноменологически на основе 17 сегментной АНА модели ЛЖ без привязки к персональной анатомии вен коронарного синуса. Рассмотрены 5 идеализированных положений вен вдоль границы между соседними (4,5), (5,6), (6,1) сегментами или вдоль центральной линии 5 и 6 сегментов. Вдоль каждой линии рассмотрено 8 возможных позиций полюсов на расстоянии 7,5 мм друг от друга, расположенных от верхнего уровня базальных сегментов (на уровне 80% апикобазальной оси) до нижнего уровня срединных сегментов с максимальным расстоянием между базальным и апикальным полюсами 52,5 мм. В каждом электроде предполагалось 4 активных полюса.

Стимуляция ПЖ велась из апикальной позиции на эндокарде, традиционно используемой при установке устройств СРТ. Характеристики активации желудочков при ПЖ стимуляции (RV pacing, RVP) использовались в качестве контрольных, с которыми сравнивались характеристики ViV-стимуляции. При ViV-стимуляции, стимуляция ЛЖ велась либо из 1 полюса, имитируя стандартный вариант, или из 2-х полюсов, имитируя мультисайтовую стимуляцию. Всего рассмотрено 70 комбинаций расположения 1 или 2-х активных полюсов в каждой из 5 вен ЛЖ для  $24+20=44$  пациентов, что составило:  $n=70 \times 5 \times 44=15400$  различных вариантов ViV-стимуляции, рассчитанных в моделях.

В качестве показателя электрической диссинхронии желудочков использовали время активации 90% миокарда желудочков (AT090). Относительное укорочение  $\Delta AT090$  при ViV стимуляции по сравнению с контрольным при RVP использовали в качестве количественной меры ответа на ViV стимуляцию. Расположение полюсов ЛЖЭ с максимальным значением  $\Delta AT090$  для конкретной модели называли персонализированной оптимальной конфигурацией. Конфигурацию ЛЖЭ, обеспечивающую оптимальную стимуляцию в большинстве моделей для каждой из рассмотренных когорт (HF, RR или HR+RR), называли когортной оптимальной конфигурацией.

Сначала авторы собрали в один датасет результаты моделирования ViV стимуляции при всех возможных позициях ЛЖЭ и провели кластеризацию без учителя методом ML (Hierarchical Agglomerative Clustering, HAC [79]) для определения групп пациентов, которые имели сходную реакцию на близкие конфигурации электродов и для выявления конфигураций электродов, которые дали положительный результат наибольшему количеству пациентов. Получили 4 различных кластера, где один из класте-

ров в основном состоял из симуляций с апикальным расположением одного ЛЖЭ, и другой, самый большой кластер — с хотя бы одним базальным электродом. Примечательно, что кластеры не различались в зависимости от вен, где были установлены электроды. На всей когорте моделей авторы обнаружили, что больший разброс снижения AT090 наблюдался в зависимости от анатомии сердца, нежели в зависимости от выбора вены; это привело их к выводу, что выбор вены в меньшей степени влияет на ответ на стимуляцию.

И при персонифицированном, и при когортном выборе оптимальных электродов, их доминирующим положением было положение в базальных отделах идеализированных вен. В случае 2-х полюсной стимуляции ЛЖ, оптимальная комбинация у большинства пациентов при персонифицированном выборе оптимальной пары соответствовала наиболее удаленному расположению полюсов на базальном и апикальном уровнях. Однако при когортной оптимизации наиболее частые комбинации в HF группе включали также пары с полюсами на базальном и срединном продольном уровнях. Неожиданным и важным с практической точки зрения выводом проведенного исследования является отсутствие значимого улучшения ответа при персонифицированном выборе положения электродов по сравнению с когортным. Так, в HR когорте персонализированный оптимальный дизайн улучшил AT090 по сравнению с когортной оптимизацией незначительно — с 12,68% до 13,16%. А в RR когорте снижение AT090 составило в среднем 10,81% при когортной оптимизации до 11,13% при персонифицированной оптимизации.

Сравнение ответов в когортах привело авторов к заключению, что ответ в HF когорте превышал ответ в RR когорте, имитирующей возврат к нормальной геометрии желудочков вследствие RR. Возможно, этот результат частично объясняет снижение частоты положительного ответа при повторных имплантациях, связанных со сроком эксплуатации батареи, когда частичное ремоделирование желудочков и улучшение состояния уже произошло.

Кроме этого, авторы установили, что применение 2-х полюсов при стимуляции ЛЖ не слишком сильно увеличивает ответ по сравнению с 1-полюсной стимуляцией. Так, при когортной оптимизации в группе HF снижение AT090 составило  $14,52 \pm 3,25\%$  при 2-х полюсной стимуляции ЛЖ, и  $10,91 \pm 2,77\%$  при однополюсной стимуляции. Поэтому выбор конфигурации электродов должен быть тщательно взвешен с учетом не только прогноза степени улучшения ответа при 2-х полюсах стимуляции ЛЖ, но и потенциального сокращения срока службы батареи.

К ограничениям проведенного исследования можно отнести отсутствие сравнения предсказаний, полученных в рамках моделей, с реальными клиниче-

скими данными. Кроме того, в моделях не учитывались данные о повреждениях миокарда, что могло бы существенно повлиять на выводы, особенно в связи с выбором оптимальной вены для установки ЛЖЭ. В ряде клинических исследований было показано, что выбор вены, не пересекающейся с зонами фиброза, постинфарктного рубца приводил к улучшению ответа [80, 81].

Выбор критерия оптимизации ответа по величине снижения времени активации желудочков при ViV-кардиостимуляции также является спорным. Мы не обнаружили корреляции между улучшением ФВ ЛЖ и относительным снижением ТАТ по сравнению с исходным уровнем при различных стратегиях выбора позиции ЛЖЭ, которые мы протестировали, в т.ч. при минимизации ТАТ [61]. Кроме этого, расстояния между позицией реально установленного ЛЖЭ и прогнозируемой позицией, максимизирующей изменение ТАТ у пациента, не отличались между респондерами и нереспондерами, определенными по изменению ФВ ЛЖ. Эти результаты не соответствуют гипотезе о том, что близость к позиции, максимизирующей изменение ТАТ, может дать увеличение частоты или величины функционального ответа желудочков в реальной популяции.

Несмотря на ограничения исследования, оно ярко демонстрирует потенциал виртуальных клинических испытаний в качестве инструмента для изучения новых технологий кардиостимуляции. Объем проведенных виртуальных тестов (почти 15 тыс.) для различных конфигураций электродов значительно превышает реалистические возможности клинических испытаний и создает платформу для более целенаправленных протоколов проспективных исследований.

#### **Применение моделей механической активности и ИИ в прогнозе эффективности СРТ**

Во многих клинических исследованиях отмечается, что параметры электрической диссинхронии не являются исчерпывающими для понимания механизмов дискоординации возбуждения и сокращения миокарда и прогноза ответа на СРТ. В частности, механическая задержка в ЛЖ, отличия регионального стрейна и работы миокарда, особенно между перегородкой и боковой стенкой, дисперсия региональной механической активности, оценка напрасно потраченной энергии миокарда в разной степени выражены у респондеров и нереспондеров на СРТ. Это позволяет использовать механические характеристики сокращения миокарда в прогнозе ответа на СРТ [82-85]. Выше (см. раздел "ММ сердечной диссинхронии и ее коррекции") мы также упомянули несколько работ, в которых применяются модели электромеханического сопряжения в миокарде, которые также показывают значимость механических

признаков для анализа паттернов диссинхронии и прогноза состояния пациентов.

Здесь мы остановимся на единичных работах, в которых описывается комбинированный подход применения механистических моделей и ИИ для анализа электромеханического сопряжения у пациентов с ХСН, прошедших процедуру СРТ.

В недавней работе Lee AWC, et al., 2021 [47] комбинированные методы компьютерного моделирования и ИИ применялись для предсказания острого гемодинамического ответа (АНР) на стимуляцию, который может определяться интраоперационно как увеличение максимальной скорости нарастания внутрижелудочкового давления ( $\Delta dP/dt_{max}$ ).

В своем желании оптимизировать положение ЛЖЭ на основе прогноза АНР, авторы опирались на положительные результаты недавнего многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, в котором было показано, что выбор положения ЛЖЭ с АНР >10% улучшает долгосрочный ответ по сравнению с традиционным СРТ (73% vs 60%) [86]. В этом исследовании также было обнаружено, что разброс АНР в лучших и худших позициях ЛЖЭ был относительно большим ( $21 \pm 18\%$ ), что предполагает возможность целенаправленного выбора оптимального положения.

Lee AWC, et al., 2021 [47] отвечали на вопрос, который мог бы помочь оптимизировать процедуру имплантации: могут ли электрические, механические или анатомические характеристики сердца предсказать АНР при разных положениях ЛЖЭ. Для построения классификатора АНР использовались комбинированные клинические и модельные данные, но и те, и другие признаки были получены при помощи цифровых моделей сердца. Авторы применили разнообразные методы извлечения и анализа данных различной модальности при помощи компьютерных моделей: автоматизированное определение региональных механических деформаций на основе динамической визуализации КТ изображений сердца в сердечном цикле на исходном ритме, построение цифровой модели желудочков и определение зон истончения стенки, предположительно связанных с наличием структурных повреждений миокарда, прямые электрофизиологические симуляции активации миокарда и анализ зависимости параметров активации от расположения электрода. В исследовании использовали ретроспективные данные 27 пациентов, которым ранее была установлена СРТ система с ПЖ стимуляцией и затем проведена повторная процедура имплантации устройства для ViV-стимуляции. Во время имплантации устройства у пациентов измеряли АНР, варьируя положение эпикардиального электрода (в среднем было протестировано по 2 места у каждого пациента, максимум 5 мест). Положительный ответ пациента определялся как

АНР  $\geq 10\%$ . Данных о долгосрочном ответе в работе не было представлено.

Сегментация ЛЖ использовалась для создания трехмерной сетки. При помощи построенной цифровой модели определяли толщину стенки в каждом месте тестового расположения ЛЖЭ и затем использовали этот признак в качестве входной переменной для классификатора положительного АНР.

Региональные особенности сокращения ЛЖ оценивали, вычисляя поле деформации на эндокардиальной поверхности ЛЖ сердца при контрольной ПЖ стимуляции. Применяли многоуровневый алгоритм деформации свободной формы на основе В-сплайнов для анализа КТ изображений на протяжении всего сердечного цикла. На автоматически сегментированных эндокардиальных поверхностях делали разметку на 16 сегментов в соответствии с АНА моделью ЛЖ, используя в качестве ориентиров точки прикрепления ПЖ, а также апикальные и базальные точки вдоль продольной оси сетки ЛЖ. Измеряли локальное изменение во времени площади в каждом из сегментов АНА модели на протяжении всего сердечного цикла. Также оценивали изменение площади эндокардиальных сегментов вокруг проекции каждого из тестируемых электродов, используя размеры областей ( $1/3$  высоты и  $1/6$  диаметра ЛЖ), сопоставимые с размерами АНА сегментов. Код для анализа КТ-изображений имеется в открытом доступе (<https://cemrg.com/software/cemrgapp.html>). Для классификации АНР использовали следующие контрольные характеристики механической диссинхронии ЛЖ: время достижения  $10\%$  и пика сокращения АНА сегментов, а также участков вокруг позиции стимулирующего ЛЖЭ. Отклонение времени механической активации в местах установки ЛЖЭ от средних показателей в неапикальных сегментах применяли как меру механического асинхронизма ЛЖ.

Электрофизиологические модели использовали для расчета активации желудочков и извлечения индексов электрической диссинхронии. BiV сетки были сгенерированы для каждого пациента на основе сегментации КТ-изображений. Для определения ориентации волокон использовались методы, основанные на правилах. Клеточные параметры миокарда менялись с учетом неоднородных свойств сердечных тканей. Электрическая активация моделировалась с помощью уравнений эйконала, при этом скорость проведения по эндокардиальным поверхностям ЛЖ и ПЖ устанавливали в 6 раз выше, чем в остальной части миокарда. Расположение ПЖ электрода было вручную сегментировано на КТ-изображениях в конце систолической фазы. Время полной BiV-активации использовали в качестве суррогата QRSd. Клинически зарегистрированный QRSd использовался для персонализации электрических свойств сердца для каждого пациента.

Персонализированные электрофизиологические модели для каждого пациента рассчитывались при контрольной RVP стимуляции, имитирующей исходный паттерн активации, а также при BiV стимуляции при варьируемом положении ЛЖЭ без временной задержки стимуляции между ПЖ и ЛЖ электродами. При тестировании различных положений ЛЖЭ предполагали, что места стимуляции ЛЖ на его эпикардиальной поверхности расположены в сегментах передней, передне-латеральной, латеральной, задне-латеральной стенки между средним и базальным участками 16-сегментной АНА модели ЛЖ на высоте  $2/3$  расстояния от апикального (0) до базального уровня (1). Рассчитывали следующие характеристики диссинхронии активации желудочков при различных положениях ЛЖЭ: время задержки активации ЛЖЭ при стимуляции ПЖ электродом (RV-LV задержка), а также изменение при BiV стимуляции по сравнению с RVP ширины комплекса QRS, основного ( $10-90\%$ ) времени активации желудочков (времени подъема активности), времени полной активации ЛЖ. Полученные признаки использовали для классификации положительного АНР.

Анализ полученных данных выявил прогностическую значимость следующих индивидуальных признаков для прогноза АНР в зависимости от положения ЛЖЭ: RV-LV задержка  $\geq 60\%$  от полного времени активации при ПЖ-стимуляции, время до  $10\%$  сокращения  $\geq 15\%$  длительности сердечного цикла при ПЖ-стимуляции и время до пика сокращения  $\geq 40\%$  сердечного цикла, а также более короткое время подъема электрической активности желудочков при BiV-стимуляции  $< 50\%$  от исходной величины признака при ПЖ-стимуляции. Показательно, что наряду с признаками, рассчитанными на исходном ритме при ПЖ стимуляции, модельный прогноз изменения времени активации желудочков при BiV-стимуляции также оказался значимым для предсказания положительного АНР. Далее авторы построили классификаторы положительного АНР по единичному признаку, комбинации 2-х признаков и по всем рассчитанным признакам. Из всех протестированных моделей ML наибольшую точность показала модель LR. При использовании единичных признаков наибольшая точность была получена в модели классификации на основе  $AD_{RV-LV}$  задержки (ROC AUC  $0,73$ , точность на обучающей выборке  $0,64 \pm 0,15$ , на тестовой выборке  $0,62$ , АНР в сегментах с положительным прогнозом  $11,81 \pm 15,18$ , в сегментах с отрицательным прогнозом  $0,85 \pm 7,33$ ). Добавление в модель показателя механической диссинхронии на исходном ритме — времени до пика сокращения в области ЛЖЭ, — увеличило точность классификатора (ROC AUC  $0,73$ , точность  $0,70 \pm 0,11$ ).

Модель, построенная с учетом всех рассчитанных признаков, давала сравнимые показатели точности.

Надо отметить, что толщина стенки ЛЖ в позиции ЛЖЭ в данном исследовании не показала прогностической значимости, возможно, потому, что в анализируемой выборке у всех пациентов толщина стенки ЛЖ в области ЛЖЭ была  $>5$  мм, что превосходит критическую толщину 5 мм, ранее ассоциированную с наличием рубцовой зоны [87], которая могла бы повлиять на ответ на стимуляцию.

Основным ограничением представленной работы является малость выборки ( $n=27$ ), что требует дальнейшей валидации модели на большем объеме данных. Авторы не пользовались автоматическим отбором признаков, позволяющим количественно сравнить их значимость для прогноза АНР. Они также не обсуждали возможности определения оптимального (наилучшего из хороших) положения ЛЖЭ среди потенциально положительных сегментов у конкретного пациента и не проводили их ранжирования с точки зрения величины АНР. Другим ограничением, на которое обращают внимание авторы работы, является отсутствие данных о наличии повреждений миокарда, в т.ч. фиброза и постинфарктных рубцов, влияющих на процессы активации и сокращения. В наших исследованиях [60, 61] расстояние от положения ЛЖЭ до зоны инфаркта было отобрано различными методами определения значимости признаков среди наиболее значимых переменных при построении моделей ML для прогноза долгосрочного ответа на СРТ. Этот результат согласуется с выводами ряда клинических исследований [88, 89]. Заметим, что в отличие от результатов Lee AWC, et al., 2021 [47], в нашем исследовании [61] RV-LV задержка не была отобрана среди наиболее значимых признаков для классификатора долгосрочного ответа на СРТ, который мы использовали для выбора оптимального расположения ЛЖЭ. Этот результат согласуется с полученными нами ранее данными [90] о том, что выбор активного полюса с максимальной RV-LV задержкой может ускорить процесс ремоделирования желудочков и обеспечить достижение положительного результата в более короткий послеоперационный срок. Однако выбор максимальной RV-LV задержки не влиял на результаты стимуляции в отдаленном периоде более года после операции. Поэтому важно было бы более детально оценить прогностическую значимость положительного АНР в отношении долгосрочной перспективы.

В статье Taconné M, et al., 2024 [56] было построено семейство из 162 персонализированных компьютерных моделей сердечно-сосудистой системы (авторы по аналогии со многими работами по моделированию называют множество моделей популяцией моделей) на основе предоперационных данных о региональной деформации ЛЖ у пациентов, перенесших СРТ. Датасет, состоящий из найденных пациент-специфичных параметров модели, проана-

лизирован методами ML без учителя и с учителем, чтобы определить фенотипы пациентов в отношении их ответа на СРТ и построить интерпретируемый классификатор.

Используемая модель сердечно-сосудистой системы содержит несколько блоков: электрическую активацию миокарда, сократительную функцию предсердий и желудочков, а также системный и легочный кровотоки. Модель была ранее описана и валидирована на клинических данных 20 пациентов с БЛНПГ и 10 здоровых добровольцах в предыдущих работах [91, 92]. Основной особенностью модели является усредненное описание региональной электромеханической функции желудочков, разделенных на регионы согласно общепринятой 16-сегментной АНА модели ЛЖ и 3-слойной модели ПЖ. Электрическая активность сердца представлена моделью 26 взаимосвязанных клеточных автоматов, каждый из которых описывается циклами из 4 фаз электрического возбуждения на основе предопределенного потенциала действия в клетках соответствующей миокардиальной ткани: синусного узла, атриовентрикулярного узла, пучка Гиса и ветвей проводящей системы, а также сегментов ЛЖ и ПЖ. Такой подход позволяет учесть особенности распространения возбуждения в миокарде и задавать особые свойства в поврежденных участках с нарушениями электрической функции кардиомиоцитов. Механическая активность желудочков моделируется в виде феноменологических формул, описывающих активное и пассивное напряжение в сегментах миокарда в зависимости от деформации. В модели можно менять сократимость сегмента, которая определяется рядом физически интерпретируемых параметров, варьировать свойства пассивной упругости миокарда. Это позволяет описать сократительную дисфункцию сегментов с измененными механическими свойствами, например, ишемически поврежденных. Наконец, сосудистая система описывается простой интегративной моделью, связывающей изменение объемов в камерах и давления в сосудах.

Авторы провели индивидуальную параметризацию моделей по клиническим данным регионального стрейна, записанного при ЭхоКГ у пациентов до проведения СРТ. На основе предварительного анализа чувствительности стрейна к параметрам модели были выбраны 7 наиболее значимых параметров для каждого из 16 сегментов ЛЖ, а также 2 параметра электрической активности (всего 113 параметров). Задача идентификации решалась методом эволюционных эпох, подробно описанным в работах группы. В итоге был получен датасет из 162 индивидуальных наборов параметров персонализированных моделей сердечно-сосудистой системы пациентов, при которых модель воспроизводит клинические данные регионального стрейна со средним значением глобаль-

ной по времени и сегментам ЛЖ ошибки (средняя в 16 сегментах величина средне-квадратичного отклонения между клиническими и модельными сигналами) 4,48% ( $\pm 1,08$ ).

Далее этот набор параметрических данных был подвергнут кластеризации без учителя. Наилучшее разделение было получено для 5 кластеров. Анализ особенностей параметров моделей в кластерах и результирующей сегментарной кинетики позволил выявить основные интерпретируемые различия между кластерами, определяющие различные фенотипы пациентов. Во-первых, кластеры отличались по частоте ответа на СРТ, который определялся на основе послеоперационных данных по снижению ESV более чем на 15%. Частота ответа варьировала от величин ниже среднего уровня 52-54% в 1-2 кластерах до высокой частоты 77%, 78% и 84% в 3-5 кластерах. Кластеры 4-5 с наиболее высокой частотой ответа имели большие значения параметра сократимости по сравнению с остальными кластерами. Интересно отметить, что значимо большее время электрической активации было отмечено в кластерах 1 (минимальная частота ответа) и 5 (максимальная частота) со средними значениями по 16 сегментам (82,0 мс и 88,4 мс) по сравнению с другими кластерами (69,1, 55,8 и 69,2 мс, соответственно). В соответствии с более длительной электрической задержкой, время задержки пика сокращения ЛЖ также было выше в кластерах 1 и 5. Это подтверждает, что одни только электрические параметры диссинхронии не дают достаточной информации об особенностях нарушений активности у пациентов и для прогноза ее коррекции. К сожалению, авторы не описывают, были ли такие важные свойства региональной сократимости, как, например: сниженная сократимость септальных или латеральных сегментов или глобальное снижение сократимости, ассоциировано с теми или иными кластерами.

Далее, проведя дихотомическую разметку набора данных на респондеров и нереспондеров, авторы построили классификатор ответа на СРТ на основе модельных параметров методом случайного леса. Они отобрали 22 наиболее значимых параметра: 11 — это параметры модели или извлеченные признаки, участвующие в определении активной силы сегментов, 8 — параметры, определяющие свойства ткани, 3 — параметры электрической модели или извлеченные признаки. В основном в список вошли признаки, характеризующие активность латеральных и септальных сегментов, а также базального слоя ЛЖ. Итоговая модель определения респондеров дала среднее значение ROC AUC  $0,86 \pm 0,06$ . Авторы обращают внимание, что построенные ими ранее классификаторы ответа на СРТ, использующие признаки, извлеченные из клинических записей регионального стрейна, давали меньшую точность  $\sim 0,8$  [18].

Таким образом, основным результатом рассмотренной работы можно считать построение классификатора, основанного не на выходных данных моделирования, а на параметрах модели, которые описывают особенности нарушений внутриклеточных процессов в различных регионах стенки ЛЖ, лежащие в основе электромеханической диссинхронии желудочков, и позволяют объяснить причины ответа или неответа при ресинхронизации.

К сожалению, авторы не обсуждают возможности использования и клинических, и модельных данных одновременно для построения классификатора. Интересно было бы проанализировать, какие модельные признаки вошли бы в итоговую модель прогноза. К сожалению, принадлежность пациента к тому или иному кластеру также не вошла в число прогностических признаков классификатора, хотя частота ответа существенно зависит от кластера. Авторы также не сравнивали значения прогнозируемых баллов классификатора для разных кластеров, что тоже помогло бы оценить значимость проведенной кластеризации. Кроме того, авторы использовали только дооперационные данные для фенотипирования пациентов и прогноза ответа. Казалось бы, их модели позволяют рассчитывать активность желудочков при стимуляции, и предсказания моделей также могли бы быть учтены в прогнозе ответа на СРТ.

Представленные работы ярко демонстрируют существенное значение не только электрофизиологической диссинхронии миокарда, но и других характеристик: особенностей региональной механической функции и извлеченных параметров механической диссинхронии в нарушении активности сердца у пациентов с ХСН и для эффективности ее ресинхронизации при помощи электрокардиостимуляции.

#### **Комбинированный подход применения математических моделей и ИИ для решения обратной задачи электрофизиологии**

При описании схемы построения персонифицированных моделей мы обращали внимание на необходимость нахождения параметров, специфичных для конкретного пациента, что представляет собой самостоятельную и непростую математическую задачу и зачастую требует проведения инвазивных измерений [93]. Ранее для идентификации параметров электрофизиологических моделей, прежде всего проводимости миокарда и начальных зон активации предлагалось использовать данные неинвазивного картирования потенциала на поверхности тела (Body Surface Potential Mapping, BSPM) [93-96].

Giffard-Roisin S, et al. [97] для обучающего датасета, содержащего карты активации желудочков и соответствующие им BSPM сигналы электрограмм на торсе, использовали синтезированные данные прямого моделирования стимуляции желудочков в рефе-

рентной (эталонной) персонифицированной модели желудочков и торса, построенной на основе данных КТ. Анизотропная электрическая активация сердца моделировалась с помощью монодоменной версии феноменологической модели Митчелла-Шеффера [98]. Электрические потенциалы на поверхности эталонного торса в стандартизованных 251 позициях датчиков рассчитывались одновременно с потенциалами миокарда в упрощенной схеме, состоящей из источников и датчиков в бесконечной и однородной области. Такой подход, согласно исследованию Giffard-Roisin S, et al. [95], экономит время расчетов и генерирует сигналы BSPM, близкие к результатам стандартного метода граничных элементов.

Было синтезировано и рассчитано 5 тыс. виртуальных моделей с различными значениями параметров. Одна симуляция рассчитывалась примерно за 2 мин на кластере (CPU core Xeon 2.6 GHz). Для моделирования большой вариативности карт активации и связанных с ними сигналов BSPM случайным образом варьировали 3 вида параметров: 1-2 места начальной активации среди вершин эндо- и эпиповерхности сердечной сетки; глобальную скорость проведения по миокарду в клинически приемлемом диапазоне значений [0,3; 0,7] м/с; положение и форму рубцовой ткани в 50% моделей.

Далее на полученном датасете синтезированных данных была обучена регрессионная модель, рассчитывающая карту активации желудочков по стандартизованному вектору BSPM параметров, включающему по 7 признаков QRS комплекса электрограммы, извлеченных для сигнала BSPM в каждом из 251 референтных позиций на торсе, т.е. входной вектор содержал всего  $7 \times 251$  признаков для каждого случая. Для решения обратной задачи восстановления карты активации применяли процедуру снижения размерности пространства (декомпозицию) формы желудочков при помощи разложения по первым  $M$  собственным векторам матрицы жесткости, связанной с Лапласианом исходной тетраэдральной формы желудочков. Для решения обратной задачи регрессии времени активации миокарда по признакам BSPM использовали метод регрессии вектора релевантности (the relevance vector regression) [99]. Средняя ошибка реконструкции карты активации (показана на одном из примеров из синтезированного датасета) составила  $< 1,5$  мс (максимум: 8 мс). Общее время подготовительной работы для создания модели регрессии составило 6 ч. При этом определение индивидуальной карты активации занимало всего около 2 мин.

Разработанные алгоритмы восстановления карты активации были использованы для предсказания карт активации для 20 пациентов, прошедших процедуру имплантации СРТ устройства. У этих пациентов были записаны сигналы BSPM при различных вариантах активации желудочков — на естественном ритме (без

стимуляции), при одиночной ПЖ или ЛЖ активации, а также при ViV-стимуляции без задержки между ПЖ и ЛЖЭ или при задержке 40 мс одного из электродов. Восстановление карты активации и определение параметров проводимости миокарда проводили на основе клинических сигналов BSPM, записанных на естественном ритме, а карты активации при стимуляции желудочков рассчитывали при помощи прямого моделирования при найденных значениях проводимости. Поскольку реальных данных об активации желудочков пациентов не имелось, качество восстановления карты активации оценивали по близости восстановленной карты к карте, полученной с применением системы неинвазивного электрофизиологического картирования CardioInsight. Медиана отклонения времен активации между двумя картами составила 23,8 мс и практически не зависела от способа стимуляции. Ошибка в определении положения электрода по восстановленной карте для приведенного в статье примера составила 20–30 мм в зависимости от вида стимуляции. К сожалению, в работе не описана статистика по всем пациентам, чтобы оценить разброс возможных ошибок. Заметим, что в предлагаемом алгоритме для восстановления карты активации и BSMP при стимуляции желудочков не требуется проводить тесты со стимуляцией сердца пациента! Для этого нужна только запись BSPM на естественном ритме, по которой восстанавливается не только карта активации на естественном ритме, но еще и индивидуальные параметры электропроводности миокарда, необходимые для прямого расчета электрофизиологических моделей.

Обобщая результаты данной работы, можно резюмировать, что авторами был предложен достаточно конструктивный, хотя и трудоемкий, регрессионный метод восстановления карт активации желудочков и проводимости миокарда по данным BSMP на естественном ритме, позволяющий предсказать зоны нарушения проведения, возможно ассоциированные с наличием повреждений миокарда и постинфарктных рубцов (не проверялось). Важно, что для обучения регрессионной модели применялись синтетические данные, полученные при прямом моделировании на референтной модели с варьируемыми параметрами в широком диапазоне. При решении обратной задачи электрофизиологии для конкретного пациента индивидуальные клинические данные о форме желудочков и торса трансформировались на ту же самую референтную геометрию, и использовалась заранее построенная регрессионная модель. Это существенно сокращало процесс персонификации модели для конкретного пациента. Полученные персонифицированные параметры проводимости авторы использовали для прямого электрофизиологического моделирования и расчета карты активации при стимуляции желудочков. Результаты такого прогноза ответа на стимуляцию могли бы быть использованы

для дальнейшей классификации пациентов как респондеров или нереспондеров на СРТ. Но этот аспект применения процедуры в статье не обсуждался.

Основным ограничением для применения построенного алгоритма, на наш взгляд, является использование сигналов BSPM, который рутинно не применяется в клинической практике. Поэтому остается открытым вопрос, можно ли реализовать предлагаемую методику, используя только ЭКГ в стандартных отведениях. Также возникает вопрос, можно ли вместо трудоемкой итеративной процедуры обучения регрессионной модели использовать более современные методы ML и нейронные сети. Такой подход, например, был реализован в более поздней работе Vasouannis T, et al. [100], где для решения обратной задачи использовались глубокие генеративные нейронные сети, обученные на синтетических данных, сгенерированных в нескольких анатомических моделях при различных вариантах стимуляции желудочков. Предложенный метод продемонстрировал способность генерировать объемные карты активации с хорошей точностью на модельных данных: средняя абсолютная ошибка составляла 9,40 мс с отклонением 2,16 мс на тестовом наборе. Однако в этой работе алгоритм не был применен для анализа клинических данных, поэтому его применимость для решения клинических задач должна быть далее изучена.

Хочется отметить, что развитие методов ИИ в совокупности с безграничными возможностями моделирования в отношении генерации больших объемов реалистичных данных, позволяет решать все более амбициозные задачи. В частности, обратим внимание на недавнюю работу, в которой предлагается решение обратной задачи с применением нейронных сетей без использования данных о персонифицированной геометрии желудочков и торса пациента [101]. Применение такого подхода позволяет существенно упростить процедуру обследования пациента в клинике, не требуя получения трудоемких и дорогостоящих клинических визуализаций сердца (КТ, МРТ) и их постобработки. В данной работе предложено решение задачи пространственной локализации источника активации в обоих желудочках (в частности, источника внеочередного сокращения желудочков) непосредственно из BSPM с помощью нескольких сверточных нейронных сетей. Результат работы алгоритма визуализируется либо на некоторой усредненной форме желудочков, либо, при наличии, на геометрии желудочков конкретного пациента. Для обучения сетей авторы также использовали результаты прямого электрофизиологического моделирования. Эффективность применения построенных алгоритмов они демонстрируют применительно к реальным сигналам клинических пациентов.

В настоящем обзоре мы не останавливаемся подробно на многообразии существующих работ в об-

ласти решения обратных задач электрофизиологии, поскольку наше внимание сфокусировано на работах, в которых так или иначе отражено применение ИИ и компьютерного моделирования для анализа диссинхронии и ресинхронизации активности сердца, особенно в связи с клиническими приложениями моделей. Развернутый обзор существующих методов решения обратной задачи, в т.ч. с применением компьютерного моделирования и ИИ, можно найти в недавней статье Li L, et al., 2024 [102]. Следует отметить, что большинство представленных работ сфокусировано на поиске источников аритмий, связанных с наличием локального субстрата и спонтанной активности миокарда. Проблемам диссинхронии активации, вызванным нарушениями функционирования проводящей системы сердца, уделяется значительно меньше внимания, и эта ниша является областью дальнейшего применения компьютерных моделей и ИИ.

### Заключение

Мы представили современные работы, проведенные нашей группой и другими авторами, посвященные применению ММ и ИИ для решения важных фундаментальных и практических задач кардиологии в связи с диагностикой и лечением пациентов с электрической и механической диссинхронией желудочков. Разработанные методы демонстрируют высокий потенциал применения комбинированных технологий для выяснения механизмов реализации различных фенотипов диссинхронии и предсказания ответа на СРТ. Важно, что результаты механистического моделирования электрической и механической функции желудочков применяются и с целью генерации больших объемов синтетических данных для обучения моделей ИИ, и для предсказания пациент-специфичных характеристик активности желудочков на естественном ритме и при стимуляции, которые либо затруднительно, либо даже практически невозможно измерить в рутинной клинической практике. Это позволяет построить высокоточные прогностические модели ИИ, предсказывающие ответ на СРТ с более высокой точностью, чем модели, построенные только на клинических данных. Более того, прогноз ответа на стимуляцию желудочков различного типа с учетом результатов моделирования можно оценить дооперационно, что значительно повышает качество отбора пациентов и дает возможность оптимизировать саму процедуру для конкретного пациента, повышая эффективность индивидуального лечения и в популяции в целом.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность А.В. Белоусовой за прочтение текста и полезные советы по его улучшению.

**Отношения и деятельность.** Выполнено при поддержке грантом РФФИ № 24-15-00335.

## Литература/References

- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364.
- Wouters PC, Verrooy K, Cramer MJ, et al. Optimizing lead placement for pacing in dyssynchronous heart failure: The patient in the lead. *Heart Rhythm*. 2021;18(6):1024-32. doi:10.1016/j.hrthm.2021.02.011.
- Butter C, Georgi C, Stockburger M. Optimal CRT Implantation — Where and How To Place the Left-Ventricular Lead? *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(5):329-44. doi:10.1007/s11897-021-00528-9.
- Gautam N, Ghanta SN, Clausen A, et al. Contemporary Applications of Machine Learning for Device Therapy in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2022;10(9):603-22. doi:10.1016/j.jchf.2022.06.011.
- Magoon MJ, Nazer B, Akoum N, Boyle PM. Computational Medicine: What Electrophysiologists Should Know to Stay Ahead of the Curve. *Curr Cardiol Rep*. Published online September 20, 2024. doi:10.1007/s11886-024-02136-0.
- Rodero C, Baptiste TMG, Barrows RK, et al. Advancing clinical translation of cardiac biomechanics models: a comprehensive review, applications and future pathways. *Front Phys*. 2023;11:1306210. doi:10.3389/fphys.2023.1306210.
- Bifulco SF, Macheret F, Scott GD, et al. Explainable Machine Learning to Predict Anchored Reentry Substrate Created by Persistent Atrial Fibrillation Ablation in Computational Models. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(16):e030500. doi:10.1161/JAHA.123.030500.
- Gander L, Pezzuto S, Gharaviri A, et al. Fast Characterization of Inducible Regions of Atrial Fibrillation Models With Multi-Fidelity Gaussian Process Classification. *Front Physiol*. 2022;13:757159. doi:10.3389/fphys.2022.757159.
- Luongo G, Azzolin L, Schuler S, et al. Machine learning enables noninvasive prediction of atrial fibrillation driver location and acute pulmonary vein ablation success using the 12-lead ECG. *Cardiovasc Digit Health J*. 2021;2(2):126-36. doi:10.1016/j.cvdhj.2021.03.002.
- Halfar R, Lawson BAJ, Dos Santos RW, Burrage K. Machine Learning Identification of Pro-arrhythmic Structures in Cardiac Fibrosis. *Front Physiol*. 2021;12:709485. doi:10.3389/fphys.2021.709485.
- Lozoya RC, Berte B, Cochet H, et al. Model-Based Feature Augmentation for Cardiac Ablation Target Learning From Images. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019;66(1):30-40. doi:10.1109/TBME.2018.2818300.
- Trayanova NA, Lyon A, Shade J, Heijman J. Computational modeling of cardiac electrophysiology and arrhythmogenesis: toward clinical translation. *Physiol Rev*. 2024;104(3):1265-333. doi:10.1152/physrev.00017.2023.
- De Lepper AGW, Buck CMA, Van 'T Veer M, et al. From evidence-based medicine to digital twin technology for predicting ventricular tachycardia in ischaemic cardiomyopathy. *J R Soc Interface*. 2022;19(194):20220317. doi:10.1098/rsif.2022.0317.
- Bai J, Lu Y, Wang H, Zhao J. How synergy between mechanistic and statistical models is impacting research in atrial fibrillation. *Front Physiol*. 2022;13:957604. doi:10.3389/fphys.2022.957604.
- Nazar W, Szymanowicz S, Nazar K, et al. Artificial intelligence models in prediction of response to cardiac resynchronization therapy: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2024;29(1):133-50. doi:10.1007/s10741-023-10357-8.
- Cai C, Taiti AP, Ngufor C, et al. Using ensemble of ensemble machine learning methods to predict outcomes of cardiac resynchronization. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(9):2504-14. doi:10.1111/jce.15171.
- Haque A, Stubbs D, Hubig NC, et al. Interpretable machine learning predicts cardiac resynchronization therapy responses from personalized biochemical and biomechanical features. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022;22(1):282. doi:10.1186/s12911-022-02015-0.
- Gallard A, Hubert A, Smiseth O, et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using a multi-feature learning method. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(3):989-98. doi:10.1007/s10554-020-02083-1.
- Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: An update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31(21):2677-87. doi:10.1093/eurheartj/ehq337.
- Bivona DJ, Tallavajhala S, Abdi M, et al. Machine learning for multidimensional response and survival after cardiac resynchronization therapy using features from cardiac magnetic resonance. *Heart Rhythm O2*. 2022;3(5):542-52. doi:10.1016/j.hroo.2022.06.005.
- Puyol-Antón E, Chen C, Clough JR, et al. Interpretable Deep Models for Cardiac Resynchronization Therapy Response Prediction. In: Martel AL, Abolmaesumi P, Stoyanov D, et al., eds. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention — MICCAI 2020*. Springer International Publishing; 2020:284-93.
- Puyol-Antón E, Sidhu BS, Gould J, et al. A multimodal deep learning model for cardiac resynchronization therapy response prediction. *Med Image Anal*. 2022;79:102465. doi:10.1016/j.media.2022.102465.
- Wouters PC, van de Leur RR, Vessies MB, et al. Electrocardiogram-based deep learning improves outcome prediction following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2023;44(8):680-92. doi:10.1093/eurheartj/ehac617.
- Krzowski B, Rokicki J, Głowczyńska R, et al. The Use of Machine Learning Algorithms in the Evaluation of the Effectiveness of Resynchronization Therapy. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(1). doi:10.3390/jcdd9010017.
- He Z, Zhang X, Zhao C, et al. A method using deep learning to discover new predictors from left-ventricular mechanical dyssynchrony for CRT response. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. 2023;30(1):201-13. doi:10.1007/s12350-022-03067-5.
- de A Fernandes F, Larsen K, He Z, et al. A machine learning method integrating ECG and gated SPECT for cardiac resynchronization therapy decision support. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(10):3022-33. doi:10.1007/s00259-023-06259-4.
- Howell SJ, Stivland T, Stein K, et al. Using Machine-Learning for Prediction of the Response to Cardiac Resynchronization Therapy: The SMART-AV Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(12):1505-15. doi:10.1016/j.jacep.2021.06.009.
- Tokodi M, Schwertner WR, Kovács A, et al. Machine learning-based mortality prediction of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the SEMMELWEIS-CRT score. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1747-56. doi:10.1093/eurheartj/ehz902.
- Liang Y, Ding R, Wang J, et al. Prediction of response after cardiac resynchronization therapy with machine learning. *Int J Cardiol*. 2021;344:120-6. doi:10.1016/j.ijcard.2021.09.049.
- Lee AWC, Costa CM, Strocchi M, et al. Computational Modeling for Cardiac Resynchronization Therapy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018;11(2):92-108. doi:10.1007/s12265-017-9779-4.
- Bokzt R. Mathematical modeling of cardiac function to evaluate clinical cases in adults and children. *Tolkacheva EG, ed. PLOS ONE*. 2019;14(10):e0224663. doi:10.1371/journal.pone.0224663.
- Shi Y, Lawford P, Hose R. Review of Zero-D and 1-D Models of Blood Flow in the Cardiovascular System. *Biomed Eng Online*. 2011;10(1):33. doi:10.1186/1475-925X-10-33.
- Solovyova O, Katsnelson LB, Kohl P, et al. Mechano-electric heterogeneity of the myocardium as a paradigm of its function. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;120(1-3):249-54. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.007.
- Keener JP. An eikonal-curvature equation for action potential propagation in myocardium. *J Math Biol*. 1991;29(7):629-51. doi:10.1007/BF00163916.
- Wallman M, Smith NP, Rodriguez B. A Comparative Study of Graph-Based, Eikonal, and Monodomain Simulations for the Estimation of Cardiac Activation Times. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012;59(6):1739-48. doi:10.1109/TBME.2012.2193398.
- Neic A, Campos FO, Prassl AJ, et al. Efficient computation of electrograms and ECGs in human whole heart simulations using a reaction-eikonal model. *J Comput Phys*. 2017;346:191-211. doi:10.1016/j.jcp.2017.06.020.
- Corral-Acero J, Margara F, Marciniak M, et al. The 'Digital Twin' to enable the vision of precision cardiology. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4556-64. doi:10.1093/eurheartj/ehaa159.
- Di Achille P, Harouni A, Khamzin S, et al. Gaussian Process Regressions for Inverse Problems and Parameter Searches in Models of Ventricular Mechanics. *Front Physiol*. 2018;9:1002. doi:10.3389/fphys.2018.01002.
- Arts T, Delhaas T, Bovendeerd P, et al. Adaptation to mechanical load determines shape and properties of heart and circulation: the CircAdapt model. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2005;288(4):H1943-H1954. doi:10.1152/ajpheart.00444.2004.
- Strocchi M, Lee AWC, Neic A, et al. His-bundle and left bundle pacing with optimized atrioventricular delay achieve superior electrical synchrony over endocardial and epicardial pacing in left bundle branch block patients. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1922-9. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.028.
- Strocchi M, Wjiesuriya N, Elliott MK, et al. Leadless biventricular left bundle and endocardial lateral wall pacing versus left bundle only pacing in left bundle branch block patients. *Front Physiol*. 2022;13:1049214. doi:10.3389/fphys.2022.1049214.
- Strocchi M, Gillette K, Neic A, et al. Effect of scar and His-Purkinje and myocardium conduction on response to conduction system pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(4):984-93. doi:10.1111/jce.15847.
- Rodero C, Strocchi M, Lee AWC, et al. Impact of anatomical reverse remodelling in the design of optimal quadripolar pacing leads: A computational study. *Comput Biol Med*. 2022;140:105073. doi:10.1016/j.combiomed.2021.105073.
- Melgaard J, van Dam PM, Sommer A, et al. Non-invasive estimation of QLV from the standard 12-lead ECG in patients with left bundle branch block. *Front Physiol*. 2022;13:939240. doi:10.3389/fphys.2022.939240.
- Albatat M, Arevalo H, Bergsland J, et al. Optimal pacing sites in cardiac resynchronization by left ventricular activation front analysis. *Comput Biol Med*. 2021;128:104159. doi:10.1016/j.combiomed.2020.104159.
- Sidhu BS, Lee AWC, Gould J, et al. Guided implantation of a leadless left ventricular endocardial electrode and acoustic transmitter using computed tomography anatomy, dynamic perfusion and mechanics, and predicted activation pattern. *Heart Rhythm*. 2023;20(11):1481-8. doi:10.1016/j.hrthm.2023.07.007.
- Lee AWC, Razeghi O, Solis-Lemus JA, et al. Non-invasive simulated electrical and measured mechanical indices predict response to cardiac resynchronization therapy. *Comput Biol Med*. 2021;138:104872. doi:10.1016/j.combiomed.2021.104872.

48. Strocchi M, Gillette K, Neic A, et al. Comparison between conduction system pacing and cardiac resynchronization therapy in right bundle branch block patients. *Front Physiol.* 2022;13:1011566. doi:10.3389/fphys.2022.1011566.
49. Vergara C, Stella S, Maines M, et al. Computational electrophysiology of the coronary sinus branches based on electro-anatomical mapping for the prediction of the latest activated region. *Med Biol Eng Comput.* 2022;60(8):2307-19. doi:10.1007/s11517-022-02610-3.
50. Albatat M, Finsberg HN, Arevalo H, et al. Regional Left Ventricular Fiber Stress Analysis for Cardiac Resynchronization Therapy Response. *Ann Biomed Eng.* 2023;51(2):343-51. doi:10.1007/s10439-022-03030-y.
51. Strocchi M, Neic A, Gsell M, et al. His Bundle Pacing but not Left Bundle Pacing Corrects Septal Flash in Left Bundle Branch Block Patients. In: 2020. doi:10.22489/CinC.2020.030.
52. Craine A, Krishnamurthy A, Villongco CT, et al. Successful cardiac resynchronization therapy reduces negative septal work in patient-specific models of dyssynchronous heart failure. *PLOS Comput Biol.* 2024;20(10):e1012150. doi:10.1371/journal.pcbi.1012150.
53. Isotani A, Yoneda K, Iwamura T, et al. Patient-specific heart simulation can identify non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Heart Vessels.* 2020;35(8):1135-47. doi:10.1007/s00380-020-01577-1.
54. Koopsen T, Gerrits W, van Osta N, et al. Virtual pacing of a patient's digital twin to predict left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Pac Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2023;26(1). doi:10.1093/europace/eaec009.
55. Ložek M, Kovanda J, Kubuš P, et al. How to assess and treat right ventricular electromechanical dyssynchrony in post-repair tetralogy of Fallot: insights from imaging, invasive studies, and computational modelling. *Eur J Pac Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2024;26(2). doi:10.1093/europace/eaec024.
56. Taconné M, Le Rolle V, Galli E, et al. Characterization of cardiac resynchronization therapy response through machine learning and personalized models. *Comput Biol Med.* 2024;180:108986. doi:10.1016/j.combiomed.2024.108986.
57. Bayer JD, Blake RC, Plank G, Trayanova NA. A Novel Rule-Based Algorithm for Assigning Myocardial Fiber Orientation to Computational Heart Models. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(10):2243-54. doi:10.1007/s10439-012-0593-5.
58. Bishop MJ, Hales P, Plank G, et al. Comparison of Rule-Based and DTMRI-Derived Fibre Architecture in a Whole Rat Ventricular Computational Model. In: Ayache N, Delingette H, Sermesant M, eds. *Functional Imaging and Modeling of the Heart.* Springer Berlin Heidelberg; 2009:87-96.
59. Strocchi M, Wijesuriya N, Mehta V, et al. Computational Modelling Enabling In Silico Trials for Cardiac Physiologic Pacing. *J Cardiovasc Transl Res.* 2024;17(3):685-94. doi:10.1007/s12265-023-10453-y.
60. Khamzin S, Dokuchaev A, Bazhutina A, et al. Machine Learning Prediction of Cardiac Resynchronization Therapy Response From Combination of Clinical and Model-Driven Data. *Front Physiol.* 2021;12. doi:10.3389/fphys.2021.753282.
61. Dokuchaev A, Chumarnaya T, Bazhutina A, et al. Combination of personalized computational modeling and machine learning for optimization of left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Front Physiol.* 2023;14:1162520. doi:10.3389/fphys.2023.1162520.
62. Bazhutina A, Ushenin K, Khamzin S, et al. Personalized Cardiac Computer Models and Machine-Learning for Target Vein Selection in Cardiac Resynchronization Therapy. In: 2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB). 2023:236-41. doi:10.1109/CSGB60362.2023.10329851.
63. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2011;107(6):927-34. doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.010.
64. Feeny AK, Rickard J, Patel D, et al. Machine Learning Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(7):e007316. doi:10.1161/CIRCEP.119.007316.
65. Sahli Costabal F, Hurtado DE, Kuhl E. Generating Purkinje networks in the human heart. *Cardiovasc Biomech Health Dis.* 2016;49(12):2455-65. doi:10.1016/j.jbiomech.2015.12.025.
66. Korantzopoulos P, Zhang Z, Li G, et al. Meta-Analysis of the Usefulness of Change in QRS Width to Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol.* 2016;118(9):1368-73. doi:10.1016/j.amjcard.2016.07.070.
67. Jastrzębski M, Baranchuk A, Fijorek K, et al. Cardiac resynchronization therapy-induced acute shortening of QRS duration predicts long-term mortality only in patients with left bundle branch block. *EP Eur.* 2019;21(2):281-9. doi:10.1093/europace/euy254.
68. Coppola G, Ciaramitaro G, Stabile G, et al. Magnitude of QRS duration reduction after biventricular pacing identifies responders to cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2016;221:450-5. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.203.
69. Molhoek SG, Bax JJ, Boersma E, et al. QRS Duration and Shortening to Predict Clinical Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with End-Stage Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(3):308-13. doi:10.1111/j.1540-8159.2004.00433.x.
70. Rickard J, Popovic Z, Verhaert D, et al. The QRS Narrowing Index Predicts Reverse Left Ventricular Remodeling Following Cardiac Resynchronization Therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(5):604-11. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.03022.x.
71. Bishop MJ, Plank G. Bidomain ECG simulations using an augmented monodomain model for the cardiac source. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011;58(8). doi:10.1109/TBME.2011.2148718.
72. Echouffo-Tcheugui JB, Masoudi FA, Bao H, et al. Body mass index and outcomes of cardiac resynchronization with implantable cardioverter-defibrillator therapy in older patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(9):1093-102. doi:10.1002/ehf.1552.
73. Rasmussen CE, Nickisch H. Gaussian Processes for Machine Learning (GPML) Toolbox. *J Mach Learn Res.* 2010;11(100):3011-35.
74. Mockus J, Belevičius R, Šešok D, et al. On Bayesian approach to grillage optimization. *Inf Technol Control.* 2012;41(4):332-9. doi:10.5755/ITC.41.4.1670.
75. Pereira H, Jackson TA, Claridge S, et al. Comparison of Echocardiographic and Electrocardiographic Mapping for Cardiac Resynchronization Therapy Optimisation. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:1-9. doi:10.1155/2019/4351693.
76. Zweerink A, Zubarev S, Bakelants E, et al. His-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy With Ventricular Fusion Pacing for Electrical Resynchronization in Heart Failure. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(7):881-92. doi:10.1016/j.jacep.2020.11.029.
77. Fyenbo DB, Sommer A, Nørgaard BL, et al. Long-term outcomes in a randomized controlled trial of multimodality imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy. *EP Eur.* 2022;24(5):828-34. doi:10.1093/europace/eaeb314.
78. Bayer J, Prassl AJ, Pashaie A, et al. Universal ventricular coordinates: A generic framework for describing position within the heart and transferring data. *Med Image Anal.* 2018;45:83-93. doi:10.1016/j.media.2018.01.005.
79. Ward JH. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *J Am Stat Assoc.* 1963;58(301):236-44. doi:10.1080/01621459.1963.10500845.
80. Sommer A, Kronborg MB, Nørgaard BL, et al. Longer inter-lead electrical delay is associated with response to cardiac resynchronization therapy in patients with presumed optimal left ventricular lead position. *EP Eur.* 2018;20(10):1630-7. doi:10.1093/europace/eux384.
81. Stephansen C, Sommer A, Kronborg MB, et al. Electrically vs. imaging-guided left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: a randomized controlled trial. *EP Eur.* 2019;21(9):1369-77. doi:10.1093/europace/euz184.
82. Lim P, Donal E, Lafitte S, et al. Multicentre study using strain delay index for predicting response to cardiac resynchronization therapy (MUSIC study). *Eur J Heart Fail.* 2011;13(9):984-91. doi:10.1093/eurjhf/hfr073.
83. Vecera J, Penicka M, Eriksen M, et al. Wasted septal work in left ventricular dyssynchrony: a novel principle to predict response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J — Cardiovasc Imaging.* 2016;17(6):624-32. doi:10.1093/ehjci/jev019.
84. Hasselberg NE, Haugaa KH, Bernard A, et al. Left ventricular markers of mortality and ventricular arrhythmias in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J — Cardiovasc Imaging.* 2016;17(3):343-50. doi:10.1093/ehjci/jev173.
85. Galli E, Leclercq C, Fournet M, et al. Value of Myocardial Work Estimation in the Prediction of Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(2):220-30. doi:10.1016/j.echo.2017.10.009.
86. Sohal M, Hamid S, Perego G, et al. A multicenter prospective randomized controlled trial of cardiac resynchronization therapy guided by invasive dP/dt. *Heart Rhythm O2.* 2021;2(1):19-27. doi:10.1016/j.hroo.2021.01.005.
87. Ghannam M, Cochet H, Jais P, et al. Correlation between computer tomography-derived scar topography and critical ablation sites in postinfarction ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(3):438-45. doi:10.1111/jce.13441.
88. Marsan NA, Westenberg JJM, Ypenburg C, et al. Magnetic resonance imaging and response to cardiac resynchronization therapy: relative merits of left ventricular dyssynchrony and scar tissue. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2360-7. doi:10.1093/eurheartj/ehp280.
89. Chaili S, Foley PWX, Muyhaldeen SA, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace.* 2007;9(11):1031-7. doi:10.1093/europace/eum133.
90. Chumarnaya TV, Lyubimtseva TA, Lebedeva VK, et al. Evaluation of interventricular delay during cardiac resynchronization therapy in patients with quadripolar systems in long-term postoperative follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5121. (In russ.). Чумарная Т.В., Любимцева Т.А., Лебедева В.К., Гасимова Н.З., Лебедев Д.С., Соловьева О.Э. Оценка межжелудочковой электрической задержки при сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с квадриполярными системами в долгосрочном послеоперационном наблюдении. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5121. doi:10.15829/1560-4071-2022-5121.
91. Taconné M, Le Rolle V, Gallard A, et al. Model-based and Unsupervised Machine-learning Approaches for the Characterization of Responder Profiles for Cardiac Resynchronization Therapy. In: 2022. doi:10.22489/CinC.2022.324.
92. Duport O, Rolle VL, Guerrero G, et al. Parametric analysis of an integrated cardio-respiratory model in preterm newborns during apnea. *Comput Biol Med.* 2024;173:108343. doi:10.1016/j.combiomed.2024.108343.

93. Sermesant M, Chabiniok R, Chinchapatnam P, et al. Patient-specific electromechanical models of the heart for the prediction of pacing acute effects in CRT: A preliminary clinical validation. *Med Image Anal.* 2012;16(1):201-15. doi:10.1016/j.media.2011.07.003.
94. Li G, He B. Localization of the site of origin of cardiac activation by means of a heart-model-based electrocardiographic imaging approach. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001;48(6):660-9. doi:10.1109/10.923784.
95. Giffard-Roisin S, Jackson T, Fovargue L, et al. Noninvasive Personalization of a Cardiac Electrophysiology Model From Body Surface Potential Mapping. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2017;64(9):2206-18. doi:10.1109/TBME.2016.2629849.
96. Dhamala J, Arevalo HJ, Sapp J, et al. Spatially Adaptive Multi-Scale Optimization for Local Parameter Estimation in Cardiac Electrophysiology. *IEEE Trans Med Imaging.* 2017;36(9):1966-78. doi:10.1109/TMI.2017.2697820.
97. Giffard-Roisin S, Delingette H, Jackson T, et al. Transfer Learning From Simulations on a Reference Anatomy for ECGI in Personalized Cardiac Resynchronization Therapy. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2019;66(2):343-53. doi:10.1109/TBME.2018.2839713.
98. Mitchell C. A two-current model for the dynamics of cardiac membrane. *Bull Math Biol.* 2003;65(5):767-93. doi:10.1016/S0092-8240(03)00041-7.
99. Tipping ME, Faul AC. Fast Marginal Likelihood Maximisation for Sparse Bayesian Models. In: *International Workshop on Artificial Intelligence and Statistics*. PMLR. 2003:276-83.
100. Bacoyannis T, Ly B, Cedilnik N, et al. Deep learning formulation of electrocardiographic imaging integrating image and signal information with data-driven regularization. *EP Eur.* 2021;23(Supplement\_1):i55-i62. doi:10.1093/europace/eaab391.
101. Pilia N, Schuler S, Rees M, et al. Non-invasive localization of the ventricular excitation origin without patient-specific geometries using deep learning. *Artif Intell Med.* 2023;143:102619. doi:10.1016/j.artmed.2023.102619.
102. Li L, Camps J, Rodriguez B, Grau V. Solving the Inverse Problem of Electrocardiography for Cardiac Digital Twins: A Survey. *IEEE Rev Biomed Eng.* Published online 2024:1-19. doi:10.1109/RBME.2024.3486439.

## Приложение

Таблица ЭП1

## Обзор статей, посвященных применению ИИ к анализу клинических данных пациентов, прошедших процедуру СРТ

Исследование	N (число достигших к.т.)	Цель	Конечные точки	Данные для обучения	Лучший алгоритм	Результаты	Наличие калькулятора
Вивопа (2022)	200 (51 поггло)	(1) Предсказание ответа на СРТ (2) Предсказание долгосрочной выживаемости	(1) Комбинированный ответ на СРТ (относительное снижение КСО ЛЖ, пиковое VO <sub>2</sub> , уровень натрийуретического пептида В-типа в сыворотке крови) (2) Смерть в течение 4 лет	Клинические, демографические признаки, сопутствующие заболевания, медикаменты, лабораторные исследования, МРТ сердца, ЭхоКГ, ЭКГ	(1) Linear Regression + Gaussian Mixture Model Clusters для выявления кластеров респондеров (2) Logistic Regression для предсказания смертности	(2) ROC AUC =0,86±0,02 Наиболее значимые признаки: CURE-SVD, уровень натрийуретического пептида В-типа перед СРТ, пиковое потребление кислорода перед СРТ	gmmlxcrf.pythonanywhere.com/
Cai (2021)	1664 (846)	Предсказание ответа на СРТ	Увеличение на 5% ФВ ЛЖ через 6 мес.	Демографические, клинические признаки, отсутствующие заболевания, лабораторные исследования, ЭКГ, ЭхоКГ	Stacked Contractive Autoencoder для выявления значимых признаков Bagging, Boosting для предсказания ответа	ROC AUC =0,76	Нет
Fernandes (2023)	153 (70 респондеров, 28 суперреспондеров)	Предсказание ответа на СРТ	(1) Увеличение на 5% ФВ ЛЖ через 6 мес. (респондеры) (2) Увеличение на 15% ФВ ЛЖ через 6 мес. (суперреспондеры)	Клинические, демографические признаки, ОФЭКТ перфузии миокарда, ЭКГ	(1) Prediction of Analysis Microarrays (2) Naive Bayes	(1) ROC AUC =0,80 (95% ДИ: 0,64-0,97) (2) ROC AUC =0,87 (95% ДИ: 0,73-1,00) Наиболее значимые признаки: (1) SPECT stroke volume, Myocardial infarct, NYHA 3, Coronary arterial disease (2) SPECT stroke volume SPECT EDV, SPECT systolic phase peak, SPECT systolic standard deviation	Нет
Gaillard (2020)	323 (221)	Предсказание ответа на СРТ	Снижение КСО ЛЖ на 15% в течение 6 мес.	ЭхоКГ, ЭКГ	Random Forest	ROC AUC =0,81±0,05 Наиболее значимые признаки: Septal Flash, E/A, E, Mid Lateral 4-chamber Peak Strain Amplitude	Нет

Таблица ЭП1. Продолжение

Исследование	N (число достигших к.т.)	Цель	Конечные точки	Данные для обучения	Лучший алгоритм	Результаты	Наличие калькулятора
Naque (2022)	794 (398)	Предсказание ответа на СРТ	Снижение КСО ЛЖ на 15 мл в течение 6 мес.	26 демографических показателей пациентов и данных анамнеза, 12 биомаркерных показателей и 18 функциональных показателей ЛЖ	Majority-voting Ensemble	ROC AUC =0,78 Accuracy =0,73 Recall =0,71 F1 =0,73 Наиболее значимые признаки: 1D stretch, биомаркерный счет, отсутствие ишемической кардиомиопатии, счет оценки качества жизни	Нет
He (2023)	278 (155)	Предсказание ответа на СРТ	Увеличение на 5% ФВ ЛЖ через 6 мес.	ЭКГ, ЭхоКГ, ОФЭКТ перфузии миокарда, клинические, демографические признаки	Deep Learning AutoEncoder (DLAE) для выявления значимых признаков в изображениях Logistic Regression для предсказания ответа на СРТ	ROC AUC =0,74 (95% ДИ: 0,64-0,83) (клинические признаки, объединенные с RBW и предиктором DLAE)	Нет
Howell (2021)	741 (337)	Предсказание комбинированной конечной точки	Отсутствие летального исхода и госпитализации по поводу СН, а также снижение КСО ЛЖ на 15% через 6 мес. после СРТ	Демографические, клинические признаки, сопутствующие заболевания, медикаменты, лабораторные исследования, ЭКГ, ЭхоКГ	Adaptive Lasso	ROC AUC=0,76 (95% ДИ: 0,68-0,84) 70% accuracy, 70% sensitivity и 70% specificity Наиболее значимые признаки: Тип электрического проведения Неишемическая кардиомиопатия QRSd, мс Натрийуретического гормона (B-типа) N-концевой пропептид, пмоль/л	Да, в приложении к публикации
Kzowski (2022)	547 (Н/Д)	Классификация эффективности СРТ	Сокращение длительности QRS комплекса, оцениваемое специалистом	30-секундный сигнал ЭКГ	Convolutional Neural Network (CNN)	Sensitivity определения эффективного паттерна стимуляции =99,2% Precision =92,4	Нет

Таблица ЭП1. Продолжение

Исследование	N (число достигших к.т.)	Цель	Конечные точки	Данные для обучения	Лучший алгоритм	Результаты	Наличие калькулятора
Liang (2021)	752 (354)	Предсказание ответа на CRT	Абсолютное увеличение ФВ ЛЖ не менее чем на 10% в течение 12 мес.	Демографические характеристики, анамнез, клинический статус, биохимические анализы, ЭКГ, ЭхоКГ, медикаменты	Logistic Regression	ROC AUC =0,77 (95% ДИ: 0,69-0,84) Наиболее значимые признаки: Coronary artery bypass grafting, LBBB, post-specific interventricular conduction delay, percutaneous coronary intervention	Ссылка не активна
Pujol-Antón (2020)	73 (47)	Предсказание ответа на CRT, наличия септального флеша	Снижение КСО ЛЖ на 15% в течение 6 мес.	MPT сердца	Variational AutoEncoder (VAE) для выявления признаков Fully Connected Neural Network для классификации	Sensitivity =88,4% Specificity =84,4%	Нет
Pujol-Antón (2022)	62 (39)	Предсказание ответа на CRT	Снижение КСО ЛЖ на 15% в течение 6 мес.	MPT сердца, ЭхоКГ	CNN для сегментации CNN + Canonical Correlation Analysis для выявления признаков Support Vector Machines для классификации	Sensitivity =83,3% Specificity =71,4%	Нет
Tokodi (2020)	1668 (885)	Предсказание 1-5-летней выживаемости	Смерть от любых причин в заданный период	Клинические, демографические данные, лабораторные исследования, ЭхоКГ, ЭКГ	Random Forest	ROC AUC =0,79 в среднем для всех периодов Наиболее значимые признаки: возраст, морфология QRS, класс NYHA, применение аллопуринола	arguscognitive.com/crt
Wouters (2022)	(1) 1306 (385) (2) 821 (355)	Предсказание комбинированной конечной точки и ответа на CRT	(1) Имплантация вспомогательного устройства для работы ЛЖ, трансплантация сердца или смерть от любой причины (2) Снижение КСО ЛЖ на 15% в течение 6-12 мес.	Сигнал ЭКГ (FactorECG)	VAE для выявления признаков (1) Cox Regression (2) Logistic Regression	(1) ROC AUC =0,69 (95% ДИ: 0,66-0,72) (2) ROC AUC =0,69 (95% ДИ: 0,65-0,72)	crt.esqx.ai

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, MPT — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная томография, CRT (CRT) — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиограмма, ROC AUC — площадь под кривой рабочей характеристикой приемника, VO<sub>2</sub> — потребление кислорода.



Таблица ЭП2. Продолжение

Статья	Цель	Клинические данные			Моделирование			Основной результат		
		Пациенты	Исследования	Ответ на СРТ	Тип	Персонализируемые параметры	Стимуляция	Выходные данные	Основной результат	
Stocchi 2020a	сравнение эффективности разных видов СРТ и оптимизация стимуляции	24	КТ	-	А КЭС 2Ж ПС дерево ЭФ эйконал	КЭС желудочков; 17С АНА модель ЛЖ	LBVV; ViV-eri, ViV-endo, HBR, LBR, LVSP	QRSd, BIVdI, LVAT-95, ViVAT-90 (мин. при стимуляции из 10 в ViV-eri и 12 в ViV-endo положениях ЛЖЭ)	<b>ОС:</b> 1) HBR эффективнее ViV-eri и ViV-endo; 2) эффективность LBR с A-V задержкой сопоставима с HBR	
Stocchi 2020b	сравнение эффективности разных техник СРТ в устранении аномального движения межжелудочковой перегородки	4	1) КТ, 2) ВЖД	-	А КЭС 2Ж ПС дерево ЭФ эйконал М феноменологическая (активная) + Giucione (пассивная механика) Г Windkessel	КЭС желудочков; геометрия волокон; постоянное давление во время преднагрузки ЛЖ	синхронная, LBVV, HBR, LBR	движение перегородки, пик в движении перегородки при пред-выбросе желудочков	<b>ОС:</b> движение межжелудочковой перегородки: 1) при LBVV — аномальное в сторону ЛЖ; 2) при LBR — аномальное в сторону ПЖ; 3) при HBR — нормальное, близкое к движению при синхронной стимуляции (пик в движении перегородки при пред-выбросе желудочков; синхронная стимуляция: -0,4±0,5 мм, LBVV: -3,7±0,9 мм, HBR: -0,4±0,5 мм и LBR: 0,9±0,5 мм)	
Albatat 2021	<i>in-silico</i> оценка потенциального критерия острого ответа на СРТ и оптимизация стимуляции	3	МРТ	-	А КЭС 2Ж Р анатомический ЭФ монодоменная	КЭС желудочков; 17С АНА модель ЛЖ; анатомическая разметка постинфарктного рубца	RVP; ViV-eri, MSP	MAF (макс. доля одномоментно активируемых элементов КЭС ЛЖ) при стимуляции из 12С ЛЖ	<b>ПФ:</b> величина MAF — количественный показатель острого ответа; <b>ОС:</b> выбор расположения ЛЖЭ с макс. MAF; 1) при ViV-eri макс. MAF — при ЛЖЭ в зоне поздней активации; 2) при MSP макс. MAF — при 2-3 ЛЖЭ, обеспечивающих наиболее позднее слияние волн активации	

Таблица ЭП2. Продолжение

Статья	Цель	Клинические данные		Моделирование		Персонализированные параметры			Стимуляция	Выходные данные	Основной результат
		Пациенты	Исследования	Ответ на СРТ	Тип	Персонализированные параметры	Персонализированные параметры	Персонализированные параметры			
Meigaard 2022	разработка <i>in-silico</i> метода неинвазивного измерения QLV	135	1) ЭКГ; 2) данные о процедуре СРТ	-	А КЭС 2Ж ПС зоны нач. активации обратная задача ЭФ физиологии (КДС)	зоны нач. активации, их расположение и задержки активации, расположение ЛЖЭ с точностью до сегмента	-	QLV	ПФ: ошибка модельного QLV: -3,0±22,5 мс		
Strocchi 2022a	сравнение эффективности разных видов СРТ и оптимизация стимуляции	24	КТ	-	А КЭС 2Ж Р анатомический ПС дерево ЭФ эйконал	КЭС желудочков; анатомическая разметка постинфарктного рубца перенесена из референтной модели на персонализированную	LBVV, BIV-endo-lateral, BIV-LBP; LBP	LVAT-95, BIVAT-90, BIVDI, LVDI	ОС: BIV-endo-lateral и BIV-LBP эффективнее чем LBP без оптимизации A-V задержки, но LBP с оптимизацией A-V задержки эффективнее BIV-endo-lateral и BIV-LBP		
Strocchi 2022b	сравнение эффективности разных техник СРТ при БПНП	24	КТ	-	А КЭС 2Ж ПС дерево ЭФ эйконал	КЭС желудочков	RVVV, BIV-eri, HBP, LBP, LBP + перегорodka ПЖ, LBP + правый пучок	RVAT-95, LVAT-95, BIVAT-90, BIVDI, RVDI, LVDI	ОС: 1) HBP эффективнее BIV-eri и LBP при БПНП; без других нарушений, с блокадой правой или задней ветви ЛНПГ, с умеренным замедлением проведения в системе Пуркинье, с умеренным или сильным замедлением проведения в миокарде; 2) BIV-eri эффективнее HBP при сильном замедлении проводимости системы Пуркинье в ПЖ; 3) BIV-eri и HBP не эффективны при сильной задержки проводимости в ЛЖ; 4) LBP с захватом перегорodka ПЖ или правого пучка более эффективна чем просто LBP		

Таблица ЭП2. Продолжение

Статья	Цель	Клинические данные			Моделирование			Персонализируемые параметры	Стимуляция	Выходные данные	Основной результат
		Пациенты	Исследования	Ответ на СРТ	Тип	КЭС ЛЖ	ЛЖ				
Vergara 2022	разработка <i>in-silico</i> метода нахождения зоны поздней активации по данным инвазивного ЭАК в области коронарного синуса	10	1) МРТ; 2) времена активации в точках из ЭАК	-	A P ЭФ	КЭС ЛЖ сегментарная разметка фиброза, фиброз эйконал	КЭС ЛЖ; сегментарная разметка коронарных вен по данным ЭАК; 17С АНА модель ЛЖ; скорости проведения	LBVV	зоны поздней активации	<b>ОС:</b> ошибка модельных зон поздней активации по данным ЭАК в области коронарного синуса, $\leq 4,1$ мм	
Albatat 2023	<i>in-silico</i> оценка потенциальных предикторов ответа на СРТ	7 (Control) + 7 (LBVV)	1) ЭхоКГ изображения, объемы ЛЖ и деформации; 2) ВЖД (для LBVV)	$\Delta ESV < 15\%$ (6 мес.)	A M	КЭС ЛЖ MCC	КЭС ЛЖ; 17С АНА модель ЛЖ; механические параметры	-	SD_MVC (разброс регионального напряжения волокон стенки при закрытии митрального клапана)	<b>ПФ:</b> 1) корреляция между $\Delta ESV$ и $SD\_MVC$ : $r = -0,859$ , $p = 0,018$ ; 2) $SD\_MVC$ выше в LBVV по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ )	
Koorsen 2023	<i>in-silico</i> оценка потенциальных предикторов ответа на СРТ	45	1) ЭхоКГ кривые деформации для сегментов ЛЖ и объемы; 2) данные о процедуре СРТ	$\Delta ESV$ (6 мес.)	A M Г	редуцированная, 18С "bulseye" ЛЖ CircAdapt CircAdapt	75 п-ров (сердечный выброс, глобальная длительность активации ЛЖ, A-V задержка и 4 механических параметра для всех 18 сегментов); расположение ЛЖЭ с точностью до сегмента или границы сегментов	LBVV, BiV-eri	MMLW-S (разница локальной работы между септальными и латеральными регионами ЛЖ), dP/dtmax, $\Delta MMLW-S$ , $\Delta dP/dtmax$	<b>ПФ:</b> корреляция 1) между MMLW-S и $\Delta ESV$ : $r = -0,60$ , $P < 0,001$ ; 2) между $\Delta MMLW-S$ и $\Delta ESV$ : $r = 0,62$ , $P < 0,001$ ; 3) между $\Delta dP/dtmax$ и $\Delta ESV$ : $r = -0,34$ , $P = 0,02$	
Sidhu 2023	оценить метод нахождения целевого сегмента (ЦС) для ЛЖЭ при WISE-CRT по вычисленной <i>in-silico</i> зоне поздней электрической активации ЛЖ и данным КТ о зоне поздней механической активации, толщине стенки и перфузии	10 (проспективное)	для моделирования: КТ анатомия; другие исследования для поиска ЦС: 1) перфузионная КТ, 2) измерения деформации и площади сегментов ЛЖ по КТ	$\Delta dP/dtmax$ (остр.)	A ЭФ	КЭС 2Ж эйконал	КЭС желудочков; 16С АНА модель ЛЖ	RVP	зона поздней электрической активации; толщина стенки	<b>ОС:</b> 1) увеличение ответа при стимуляции в ЦС (% $\Delta dP/dtmax$ : 25,5% $\pm$ 8,8% (ЦС) против 12,9% $\pm$ 8,6% (не ЦС), $P < 0,001$ ); 2) электрод имплантирован в ЦС у 80% пациентов	

Таблица ЭП2. Продолжение

Статья	Цель	Клинические данные			Моделирование			Основной результат		
		Пациенты	Исследования	Ответ на СРТ	Тип	Персонализированные параметры	Стимуляция	Выходные данные	Основной результат	
Stocchi 2023	сравнение эффективности разных техник СРТ	24	КТ	-	А КЭС 2Ж Р анатомический ПС дерево ЭФ эйонал	КЭС желудочков; анатомическая разметка постинфарктного рубца перенесена из референтной модели на персонализированную	LBVV, BiV-eri, HBR, LBR, HOT-CRT, LOT-CRT	LVAT-95, BiVAT-90, BiVDI, LVDI	<b>ОС:</b> наиболее эффективны: 1) при снижении скорости проводимости в системе Гиса-Пуркинье ЛЖ до 1,05 м/с — LOT-CRT и HOT-CRT; 2) при септальном рубце — BiV-eri, 3) при уменьшении скорости проведения в миокарде, умеренном снижении скорости проводимости в системе Гиса-Пуркинье и при латеральном рубце — HBR и LBR	
Staine 2024	<i>in-silico</i> оценка потенциальных предикторов ответа на СРТ	8	1) анамнез; 2) КТ или МРТ; 3) ОФЭКТ 4) времени активации по ВКГ из ЭКГ; 5) ВЖД; 6) ПЖ и ЛЖ объемы, характеристики клапанов, сердечный выброс по ЭхоКГ; 7) АД; 8) данные о процедуре СРТ	↓ФК по НУНА; ΔESV <10% (6 мес.)	А КЭС 2Ж Р сегментарный ЭФ монодоменная М МСС Г CigsAdapt	КЭС желудочков; 17С АНА модель ЛЖ; разметка постинфарктного рубца; параметры клеточных моделей; скорости проведения; эктопический стимул в субэндокарде ПЖ; пассивные параметры материала; активные сократительные параметры; параметры кровообращения; V-V задержки и расположение электродов для BiV-eri	RVP, BiV-eri	региональная работа, приближенные измерения работы, характеристики работы	<b>ПФ:</b> 1) самая высокая корреляция получена между ΔESV и объемной долей ЛЖ, выполняющей отрицательную работу (R <sup>2</sup> =0,82, p<0,01); 2) стат. значимые различия между некоторыми характеристиками работы, в т.ч. при приближенном расчете, в группах респондеров и нереспондеров (p<0,05)	
Ložek 2024	разработка и валидация модели ПЖ при БПНП и ее коррекции	2	1) анамнез; 2) желудочковые объемы, характеристики клапанов, механическая задержка от перегородки к боковой стенке из ЭхоКГ	-	А редуцированная 6С (ПЖ) М CigsAdapt Г CigsAdapt	механические задержки в 6 сегментах ПЖ, увеличивающиеся от перегородки к боковой стенке; другие параметры CigsAdapt	PRToF, RV-CRT	параметры механической и насосной функции желудочков	продемонстрировано возможное применение модели для прогноза эффективности ПЖ стимуляции	

Таблица ЭП2. Продолжение

Статья	Цель	Клинические данные		Моделирование		Персонафицированные параметры	Стимуляция	Выходные данные	Основной результат
		Пациенты	Исследования	Ответ на СРТ	Тип				
<b>Математические модели + искусственный интеллект</b>									
Giffard-Roisin 2019	решение обратной задачи ЭФИ по данным неинвазивного картирования на основе синтезированных модельных данных, валидация на данных пациентов	20	BSPM, КТ	-	А КЭС 2Ж ПС БЭС ЭФ эйжонал	карта активации ЛЖ и ПЖ на естественном ритме, локальные скорости проведения	для обучения регрессионной модели — 1-2 места начальной активации среди вершин эндо-и эпи- поверхности и эпи- поверхности сердечной сетки. Для тестирования RVP, LVP, BIV	7 признаков QRS комплекса электрограммы, извлеченных для сигнала BSPM в каждом миокарда по данным из 251 референтных позиций на торсе, т.е. входной вектор содержал всего 7x251 признаков для каждого случая	предложен регрессионный метод восстановления карт активации желудочков и проводимости миокарда по данным BSPM на естественном ритме на основе синтетического датасета (5000 строк) из модельных данных прямого ЭФ моделирования на референтной модели. Протестировано на данных пациентов при стимуляции желудочков. Медиана отклонения времени активации на восстановленных картах в сравнении с картами Cardiolsight — 23,8 мс. Ошибка в положении ЛЖ электрода по восстановленной карте 20-30 мм
Lee 2021	оптимизация положения ЛЖ электрода и разработка классификатора острого ответа на СРТ на основе клинических признаков, КТ-признаков и модельных ЭФ признаков	27	1) КТ, 2) ЭКГ, 3) клинические параметры, 4) ВЖД	AHR ( $\Delta dP/dt_{max}$ ) $\geq 10\%$ (остр.)	А КЭС 2Ж ПС БЭС ЭФ монодоменная	КЭС желудочков; позиции ЛЖ и ПЖ электродов; скорости проведения	RVP, BIV-epi	RV-LV delay, QRSd, LVTA, Risetime	КО: лог. регрессия: 1) ROC AUC $> 0,7$ — лучший показатель по двум признакам, включая RV-LV delay; 2) ROC AUC = 0,79 — по всем признакам

Таблица ЭП2. Продолжение

Статья	Цель	Клинические данные		Моделирование		Персонализированные			Выходные данные	Основной результат
		Пациенты	Исследования	Ответ на CRT	Тип	Персонализированные параметры	Стимуляция	Персонализированные параметры		
Khamzin 2021	разработка классификатора ответа на CRT на основе клинических и модельных данных	57	1) клинические параметры, 2) КТ, 3) МРТ, 4) ЭКГ, 5) ЭхоЭКГ	ΔLVEF > 10%	A КЭС 2Ж P сегментарный дерево ПС эйконал ЭФ	КЭС желудочков; сегментарная разметка фиброза и рубцов, позиции ЛЖ и ПЖ электродов; скорость проведения	LBVV, BV-eri	набор клинических параметров, модельных индексов электрической диссинхронии (TAT, ADLVRV) на LBVV и при BV стимуляции, расстояние до рубца, расстояние до зоны поздней активации	КО: лучший ROC AUC = 0,82 (SVM). Среди наиболее значимых индексов — большинство модельных — расстояние до зоны рубца, расстояние до зоны поздней активации, общее время активации без стимуляции и при стимуляции	
Rodero 2022	1) разработка оптимальной конфигурации четырехполюсного электрода 2) анализ влияния обратного ремоделирования геометрии желудочков на ответ на CRT	24 (HF) + 20 (RR)	КТ	-	A КЭС 2Ж ПС БЭС ЭФ	КЭС желудочков	BV-eri или MSP (двухполюсная ЛЖ стимуляция с четырехполюсного электрода)	BIVAT-90, ΔBIVAT-90	ОС: 1) отсутствие значимого увеличения ΔBIVAT-90 при персонализированном выборе положения ЛЖ электродов по сравнению с когортным; 2) снижение ΔBIVAT-90 при обратном ремоделировании желудочков; 3) небольшое увеличение ΔBIVAT-90 при 2-х полюсной ЛЖ стимуляции по сравнению с однополюсной	

Таблица ЭП2. Продолжение

Статья	Цель	Клинические данные		Моделирование		Персонализируемые параметры	Стимуляция	Выходные данные	Основной результат
		Пациенты	Исследования	Ответ на СРТ	Тип				
Dokuchaev 2023	1) построение логистической регрессии — калькулятора ответа на СРТ. 2) оптимизация стимуляции на основе максимального балла калькулятора ответа и алгоритм отбора кандидатов на СРТ	57	1) клинические параметры, 2) КТ, 3) МРТ, 4) ЭКГ, 5) ЭхоКГ	ΔLVEF > 10%	А КЭС 2Ж Р сегментарный ПС дерево ЭФ эйконал	КЭС желудочков; сегментарная разметка фиброза и рубцов; позиции ЛЖ и ПЖ электродов; скорость проведения, 1ТС АНА модель	LBVV, ВIV-eri при референтном расположении электродов и при вариации позиции ЛЖЭ в 1ТС ЛЖ	набор клинических параметров, модельных индексов электрической диссинхронии (TAT, ADLVRV) на LBVV и при ВIV стимуляции, расстояние до рубца, расстояние до зоны поздней активации, RV-LV delay	КО: логистическая регрессия на клинических и модельных данных ROC AUC = 0,84. ОС: Алгоритм оптимизации положения ЛЖ электрода на основе максимального балла логистической регрессии. Навигационные карты прогноза ответа на СРТ в зависимости от положения ЛЖ электрода с указанием оптимальной позиции. Валидация алгоритма: положительный прогноз ответа при максимальном балле >0,5 и близость ЛЖ электрода к предсказанному оптимальному положению <30 мм предсказывает респондеров с точностью 0,77. Частота ответа при выполнении этих условий 0,8
Tasopné 2024	разработка классификатора ответа на СРТ на основе индивидуальных параметров моделей сердечно-сосудистой системы пациента	162	кривые деформации для сегментов ЛЖ по ЭхоКГ	ΔESV < 15% (6 мес.)	А ПС ЭФ М Г	113 параметров (7 наиболее значимых параметров модели для каждого из 16 сегментов ЛЖ, а также 2 параметра электрической активности)	-	113 персонализируемых параметров	КО: ROC AUC = 0,86±0,06 (случайный лес); наиболее важные предикторы ответа: параметры региональной сократимости миокарда, жизнеспособности тканей и задержки электрической активации

Таблица ЭП2. Продолжение

	Ссылки
Albatat 2021	Albatat M, Arevalo H, Bergsland J, et al. Optimal pacing sites in cardiac resynchronization by left ventricular activation front analysis. <i>Comput Biol Med.</i> 2021;128:104159. doi:10.1016/j.combiomed.2020.104159
Albatat 2023	Albatat M, Finsberg HN, Arevalo H, et al. Regional Left Ventricular Fiber Stress Analysis for Cardiac Resynchronization Therapy Response. <i>Ann Biomed Eng.</i> 2023;51(2):343-51. doi:10.1007/s10439-022-03030-y
Craine 2024	Craine A, Krishnamurthy A, Villongo CT, et al. Successful cardiac resynchronization therapy reduces negative septal work in patient-specific models of dyssynchronous heart failure. <i>PLOS Comput Biol.</i> 2024;20(10):e1012150. doi:10.1371/journal.pcbi.1012150
Dokuchaev 2023	Dokuchaev A, Chumarmaya T, Bazhutina A, et al. Combination of personalized computational modeling and machine learning for optimization of left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. <i>Front Physiol.</i> 2023;14:1162520. doi:10.3389/fphys.2023.1162520
Giffard-Roisin 2019	Giffard-Roisin S, Deिंगette H, Jackson T, et al. Transfer Learning From Simulations on a Reference Anatomy for ECGI in Personalized Cardiac Resynchronization Therapy. <i>IEEE Trans Biomed Eng.</i> 2019;66(2):343-53. doi:10.1109/TBME.2018.2839713
Isotani 2020	Isotani A, Yoneda K, Iwamura T, et al. Patient-specific heart simulation can identify non-responders to cardiac resynchronization therapy. <i>Heart Vessels.</i> 2020;35(8):1135-47. doi:10.1007/s00380-020-01577-1
Khamzin 2021	Khamzin S, Dokuchaev A, Bazhutina A, et al. Machine Learning Prediction of Cardiac Resynchronization Therapy Response From Combination of Clinical and Model-Driven Data. <i>Front Physiol.</i> 2021;12. doi:10.3389/fphys.2021.753282
Koopse 2023	Koopse T, Gerrits W, van Osta N, et al. Virtual pacing of a patient's digital twin to predict left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy. <i>Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Eur Soc Cardiol.</i> 2023;26(1). doi:10.1093/europace/eaue009
Lee 2021	Lee AWC, Razeghi O, Solis-Lemus JA, et al. Non-invasive simulated electrical and measured mechanical indices predict response to cardiac resynchronization therapy. <i>Comput Biol Med.</i> 2021;138:104872. doi:10.1016/j.combiomed.2021.104872
Ložek 2024	Ložek M, Kovanda J, Kubuš P, et al. How to assess and treat right ventricular electromechanical dyssynchrony in post-repair tetralogy of Fallot: insights from imaging, invasive studies, and computational modelling. <i>Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Eur Soc Cardiol.</i> 2024;26(2). doi:10.1093/europace/eaue024
Melgaard 2022	Melgaard J, van Dam PM, Sommer A, et al. Non-invasive estimation of QLV from the standard 12-lead ECG in patients with left bundle branch block. <i>Front Physiol.</i> 2022;13:939240. doi:10.3389/fphys.2022.939240
Rodero 2022	Rodero C, Strocchi M, Lee AWC, et al. Impact of anatomical reverse remodelling in the design of optimal quadripolar pacing leads: A computational study. <i>Comput Biol Med.</i> 2022;140:105073. doi:10.1016/j.combiomed.2021.105073
Sidhu 2023	Sidhu BS, Lee AWC, Gould J, et al. Guided implantation of a leadless left ventricular endocardial electrode and acoustic transmitter using computed tomography anatomy, dynamic perfusion and mechanics, and predicted activation pattern. <i>Heart Rhythm.</i> 2023;20(11):1481-8. doi:10.1016/j.hrthm.2023.07.007
Strocchi 2020a	Strocchi M, Lee AWC, Neic A, et al. His-bundle and left bundle pacing with optimized atrioventricular delay achieve superior electrical synchrony over endocardial and epicardial pacing in left bundle branch block patients. <i>Heart Rhythm.</i> 2020;17(11):1922-9. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.028
Strocchi 2020b	Strocchi M, Neic A, Gsell MAF, et al. His Bundle Pacing but not Left Bundle Pacing Corrects Septal Flash in Left Bundle Branch Block Patients. In: <i>Computing in Cardiology. Vol 2020-September.</i> 2020. doi:10.22489/CinC.2020.030
Strocchi 2022a	Strocchi M, Wjjesuriya N, Elliott MK, et al. Leadless biventricular left bundle and endocardial lateral wall pacing versus left bundle only pacing in left bundle branch block patients. <i>Front Physiol.</i> 2022;13:1049214. doi:10.3389/fphys.2022.1049214
Strocchi 2022b	Strocchi M, Gillette K, Neic A, et al. Comparison between conduction system pacing and cardiac resynchronization therapy in right bundle branch block patients. <i>Front Physiol.</i> 2022;13:1011566. doi:10.3389/fphys.2022.1011566
Strocchi 2023	Strocchi M, Gillette K, Neic A, et al. Effect of scar and His-Purkinje and myocardium conduction on response to conduction system pacing. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2023;34(4):984-93. doi:10.1111/jce.15847
Taconné 2024	Taconné M, Le Rolle V, Galli E, et al. Characterization of cardiac resynchronization therapy response through machine learning and personalized models. <i>Comput Biol Med.</i> 2024;180:108986. doi:10.1016/j.combiomed.2024.108986
Vergara 2022	Vergara C, Stella S, Maines M, et al. Computational electrophysiology of the coronary sinus branches based on electro-anatomical mapping for the prediction of the latest activated region. <i>Med Biol Eng Comput.</i> 2022;60(8):2307-19. doi:10.1007/s11517-022-02610-3



## Методы анализа формы левого желудочка в оценке диссинхронии сокращения и прогнозе ее коррекции

Рокеах Р. О., Чумарная Т. В., Соловьева О. Э.

В обзорной работе обсуждается важность анализа формы левого желудочка сердца для диагностики диссинхронии сердечного сокращения и оценки ее степени, прогноза успешности корректирующих мер. Последовательно рассматриваются различные способы оценки формы левого желудочка, начиная от распространенного в клинике индекса сферичности, переходя к более сложным и/или редким индексам, затем к авторским индексам функциональной геометрии левого желудочка, а также к методам геометрической морфометрии. Приводятся результаты, полученные с использованием анализа формы левого желудочка, в задачах диагностики и планирования лечения.

**Ключевые слова:** левый желудочек, анализ формы, функциональная геометрия, геометрическая морфометрия, неоднородность, патология сердца.

**Отношения и деятельность.** Выполнено при поддержке грантом РНФ № 24-15-00335.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность А. В. Белоусовой за прочтение текста и полезные советы по его улучшению.

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия.

Рокеах Р. О.\* — н.с. лаборатории математической физиологии им. член-корр. РАН В. С. Мархасина, ORCID: 0000-0002-8423-6023, Чумарная Т. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории математической физиологии им. член-корр. РАН В. С. Мархасина, ORCID: 0000-0002-7965-2364, Соловьева О. Э. — д.ф.-м.н., профессор, директор, зав. лабораторией математической физиологии им. член-корр. РАН В. С. Мархасина, ORCID: 0000-0003-4423-8734.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[roman.rokeakh@yandex.ru](mailto:roman.rokeakh@yandex.ru)

ГМ — геометрическая морфометрия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, MSD — умеренная систолическая дисфункция (mild systolic dysfunction), NSF — нормальная систолическая функция (normal systolic function), PCA — метод главных компонент (principal component analysis), SSD — тяжелая систолическая дисфункция (severe systolic dysfunction).

Рукопись получена 21.11.2024

Рецензия получена 09.12.2024

Принята к публикации 13.12.2024



**Для цитирования:** Рокеах Р. О., Чумарная Т. В., Соловьева О. Э. Методы анализа формы левого желудочка в оценке диссинхронии сокращения и прогнозе ее коррекции. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6189. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6189. EDN RILJYK

## Methods of left ventricle shape analysis in assessment and prediction of treatment effect in cardiac dyssynchrony

Rokeakh R. O., Chumarnaya T. V., Solovyova O. E.

The review discusses the importance of left ventricular shape analysis for diagnosis, severity assessment and prediction of treatment effectiveness in cardiac dyssynchrony. Various methods for assessing the left ventricle shape are consistently considered, starting from the sphericity index common in clinical practice, moving on to more complex and/or rare indices, then to the author's indices of left ventricular functional geometry, as well as to the methods of geometric morphometrics. The results obtained using left ventricular shape analysis in diagnostics and treatment planning are presented.

**Keywords:** left ventricle, shape analysis, functional geometry, geometric morphometrics, heterogeneity, heart pathology.

**Relationships and Activities.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant №24-15-00335.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to Belousova A. V. for reading the text and providing useful advice on its improvement.

Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russia.

Rokeakh R. O.\* ORCID: 0000-0002-8423-6023, Chumarnaya T. V. ORCID: 0000-0002-7965-2364, Solovyova O. E. ORCID: 0000-0003-4423-8734.

\*Corresponding author:  
[roman.rokeakh@yandex.ru](mailto:roman.rokeakh@yandex.ru)

**Received:** 21.11.2024 **Revision Received:** 09.12.2024 **Accepted:** 13.12.2024

**For citation:** Rokeakh R. O., Chumarnaya T. V., Solovyova O. E. Methods of left ventricle shape analysis in assessment and prediction of treatment effect in cardiac dyssynchrony. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4S):6189. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6189. EDN RILJYK

## Ключевые моменты

- Проведен первый обзор методов анализа формы применительно к кардиологическим данным.
- Рассмотрены исследования формы левого желудочка сердца, региональных особенностей движения стенки левого желудочка, диагностической значимости признаков его формы.
- На примерах собственных исследований продемонстрированы особенности неоднородности движения стенки левого желудочка в норме и при патологии, описан подход функциональной геометрии левого желудочка для оценки, и диагностики патологии сокращения желудочка.
- Дано описание методов геометрической морфометрии на эхокардиографических данных.

## Key messages

- The first review of shape analysis methods as applied to cardiology is conducted.
- The studies of left ventricular shape, regional features of the left ventricular wall motion, and the diagnostic significance of shape features are considered.
- Using examples from our own studies, the features of left ventricular wall motion heterogeneity with and without pathology are demonstrated, and an approach of left ventricular functional geometry for assessing and diagnosing ventricular contraction pathology is described.
- A description of geometric morphometrics on echocardiographic data is given.

На сегодняшний день имеется большое количество свидетельств того, что сердечная мышца гетерогенна, и эта гетерогенность имеет различные масштабы от молекулярного до тканевого уровня, когда она включает целые сегменты камер сердца [1-3]. Скоординированная электромеханическая активность сердца происходит в условиях целого ряда градиентов, вдоль которых наблюдаются закономерные изменения электромеханических свойств кардиомиоцитов [4, 5]. Так, имеется ярко выраженный трансмуральный градиент электрических характеристик кардиомиоцитов; градиент электрических свойств от верхушки сердца к его основанию [6]; трансмуральный градиент параметров сопряжения возбуждения с сокращением в кардиомиоцитах; трансмуральный градиент механических условий и свойств кардиомиоцитов, формирующий поле напряжений, возрастающее от эпикарда к эндокарду, а также продольный механический градиент от верхушки сердца к его основанию; градиенты деформации кардиомиоцитов, возрастающие от эпикарда к эндокарду и от основания желудочков к верхушке [3, 7-9].

Такая тонко скоординированная в пространстве и во времени неоднородность сердечной мышцы обеспечивает достаточно богатую кинематику стенок камер сердца, что, в свою очередь, обеспечивает оптимизацию насосной функции сердца [10].

Глубокий интерес к изучению региональных особенностей механической функции камер сердца, в частности, левого желудочка (ЛЖ), возник в связи с патологией сердца, что дало толчок к развитию методов оценки региональных движений стенки ЛЖ и его формы [11-13]. Сначала для визуализации камер сердца с последующей качественной оценкой

региональных особенностей движения стенок камер использовались рентгеноконтрастные методы, в частности, была осуществлена первая классификация локальных дисфункций стенок желудочков [14]. Качественная оценка страдала значительным субъективизмом и плохой воспроизводимостью, что повлекло дальнейшее развитие количественных оценок региональных особенностей движения стенок желудочков. Количественная оценка таких особенностей позволила показать, что индексы глобальной функции желудочков не способны отразить в полной мере тяжесть дисфункции стенок камер сердца вследствие компенсирующего влияния соседних регионов [14]. На сегодняшний день большим числом исследований подтверждено, что при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) наблюдается патологическое изменение (ремоделирование) формы ЛЖ и/или диссинхрония (дискоординация) движений стенок камер сердца [15-20].

В настоящей статье рассмотрены работы, в которых исследовалась форма ЛЖ сердца, региональные особенности движения стенки ЛЖ в течение сердечного цикла и оценивалась их диагностическая значимость при патологическом ухудшении функции ЛЖ, либо при ее восстановлении в процессе лечения. В нашем исследовательском коллективе проводится обширное и целенаправленное изучение физиологической и патофизиологической значимости специфических особенностей региональной кинетики стенки ЛЖ и изменения формы ЛЖ в течение сердечного цикла, роли этих особенностей в насосной функции желудочка, а также разработка критериев оценки и прогнозирования патологического состояния ЛЖ с целью профилактики прогрессирования нарушений функции желудочка. Здесь мы подробнее остановимся на методах, используемых в наших ис-

следованиях динамики формы ЛЖ: анализе функциональной геометрии и применении геометрической морфометрии (ГМ).

#### **Анализ формы ЛЖ при диагностике сердечных патологий**

Важность оценки формы камер сердца при диагностике сердечных патологий подтверждается многими исследованиями, где форма ЛЖ определена как важный маркер процессов ремоделирования у пациентов с митральной регургитацией, неишемической кардиомиопатией и инфарктом миокарда (ИМ), дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), внезапной сердечной смертью [21-23]. В этих работах предложены не использовавшиеся ранее индексы формы ЛЖ, такие как индекс сферичности Гибсона, индекс заостренности верхушечной области ЛЖ, индекс сложности формы Фурье. В своих работах для описания формы мы также использовали классический индекс сферичности (отношение короткой оси ЛЖ к длинной), индекс сферичности Гибсона, индекс сложности формы Фурье (см. раздел "Функциональная геометрия"). Ambale-Venkatesh B, et al. [24] исследовали связь формы ЛЖ с развитием различных типов сердечно-сосудистых событий в большой многоэтнической популяции (5004 наблюдения), не имеющей ССЗ на исходном уровне. В частности, рассматривалась связь индексов сферичности, объема и размеров ЛЖ с развитием следующих событий: любое ССЗ; ишемическая болезнь сердца (ИБС); сердечная недостаточность (СН) и фибрилляция предсердий в течение 10-летнего периода наблюдения. Форма ЛЖ оценивалась по изображениям магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца по двум кадрам сердечного цикла, конечно-диастолическому и конечно-систолическому. Авторы разбили распределение индекса сферичности в популяции на 5 квантилей с шагом 0,2. Самая низкая сферичность (квантиль 0,2) была предиктором возникновения ИБС, ССЗ и СН в течение 10-летнего периода наблюдения. Экстремальная сферичность (квантиль 0,8) была сильным предиктором инцидентной СН и фибрилляции предсердий.

Balaban G, et al. [18] оценивали форму ЛЖ у пациентов с ДКМП (156 наблюдений) в связи с риском развития будущих аритмий. Поиск прогностических маркеров проводился на основе трехмерной реконструкции анатомии ЛЖ, полученной на основе конечно-диастолического изображения МРТ. "Аритмическая" форма ЛЖ идентифицировала пациентов, достигших составной аритмической конечной точки, включающей внезапную сердечную смерть, предотвращенную внезапную сердечную смерть или устойчивую желудочковую тахикардию. Характерной формой ЛЖ для развития аритмического события являлся параболоидный продольный профиль с относительно широким основанием.

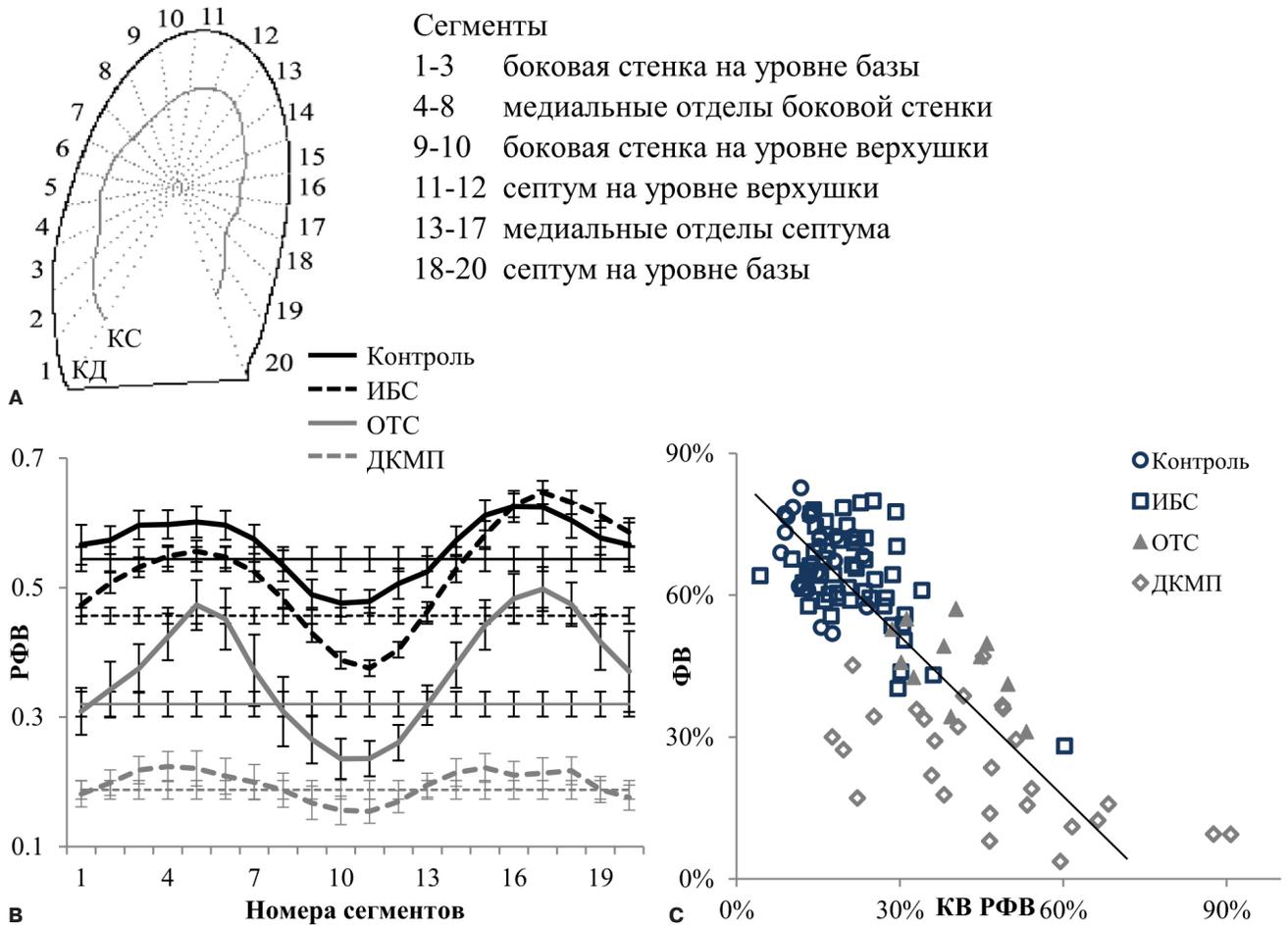
Обратим внимание, что указанные работы были сосредоточены на оценке статической формы ЛЖ, и не учитывали информации о ее изменении в течение сердечного цикла.

#### **Функциональная геометрия ЛЖ**

Особенности динамического изменения конфигурации ЛЖ во время сердечного цикла мы называем "функциональной геометрией" ЛЖ. Термин "функциональная геометрия" был впервые предложен членом корр. В. С. Мархасиным [25] и подчеркивал связь между особенностями динамического изменения формы, регионального движения стенки ЛЖ и глобальной функцией.

Для анализа региональной кинетики стенки ЛЖ мы использовали 2D изображения сердца в течение сократительного цикла, полученные с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). На последовательных кадрах, соответствующих сердечному циклу от конечной диастолы до последующей конечной диастолы, выделяются эндокардиальные контуры ЛЖ. Далее область ЛЖ, ограниченная конечно-диастолическим контуром, разбивается на несколько секторов (например, мы использовали 20 секторов) с равной площадью и центром в центре масс контура. Каждый последующий контур ЛЖ в течение сократительного цикла совмещается с конечно-диастолическим по центру масс, так что можно оценить изменение размеров сектора в течение сердечного цикла (рис. 1 А). Региональная кинетика стенки ЛЖ оценивается при помощи изменения площади соответствующего сектора в течение сердечного цикла, в частности, рассчитывается "региональная фракция выброса" (ФВ) как отношение разности между площадью сектора в конечную диастолу и минимальной площадью этого сектора в течение сердечного цикла, к величине конечно-диастолической площади сектора (рис. 1 В). Отметим, что время достижения минимальной площади сектора (региональной конечной систолы) может не совпадать со временем глобальной конечной систолы. Такое несовпадение отражает временной асинхронизм движения стенки ЛЖ в сократительном цикле, который также можно оценить количественно. В роли количественных индексов пространственной и временной неоднородности движения стенки ЛЖ мы использовали коэффициент варируемости региональной ФВ (рис. 1 С) и отклонения времени максимального регионального сокращения от времени конечной систолы [26].

Необходимо подчеркнуть, что вычисление описанных выше характеристик регионального движения стенки ЛЖ невозможно без анализа изображений ЛЖ в течение всего сократительного цикла, а не только двух фиксированных моментов времени — конечной диастолы и конечной систолы, — которые традиционно использовались в методиках оценки



**Рис. 1.** Анализ региональной кинетики стенки ЛЖ [26].

**Примечание:** **А.** Метод секторов. Показаны совмещенные по центру масс конечно-диастолический и конечно-систолический контуры ЛЖ, внутренняя область ЛЖ разбивается на секторы равной площадью. **Б.** Зависимость средней величины РФВ от пространственного положения участка стенки ЛЖ (толстые линии) по сравнению с двумерной оценкой глобальной ФВ (тонкие линии). **С.** Линейная регрессия между глобальной ФВ ЛЖ и величиной коэффициента вариации региональной ФВ (КВ РФВ). Значимая связь ( $r=0,73$ ;  $r^2=0,52$ ;  $p<0,01$ ;  $ФВ=0,65-0,74 \cdot КВ \text{ РФВ}$ ) установлена для объединенной совокупности данных, полученных для всех исследуемых групп.

**Сокращения:** ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КВ — коэффициент вариации, КД — конечная диастола, КС — конечная систола, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — ортотопическая трансплантация сердца, РФВ — региональная фракция выброса, ФВ — фракция выброса.

региональной функции, существовавших на момент разработки методов функциональной геометрии.

Кроме этого, в качестве характеристик функциональной геометрии мы также рассматривали индексы, описывающие форму ЛЖ, в частности, индекс сферичности как отношение короткой оси ЛЖ к длинной; индекс сферичности Гибсона как отношение площади сечения ЛЖ внутри его контура к площади круга, периметр которого равен длине контура; индекс конусности, который отражает степень заостренности верхушечной области и говорит о близости формы ЛЖ к эллипсу или окружности; а также индекс сложности формы (индекс Фурье), который рассчитывается на основе приближения рядом Фурье кривой контура ЛЖ и показывает, насколько форма ЛЖ сложна по сравнению с окружностью.

В наших работах [26-30] представлены результаты исследования функциональной геометрии ЛЖ в группах здоровых волонтеров и пациентов с сердечно-сосудистой патологией с различной степенью выраженности нарушений сократительной функции сердца и геометрического ремоделирования ЛЖ. Было проведено сравнение данных следующих групп: 1) здоровые добровольцы без признаков ССЗ (контроль); 2) пациенты с ИБС, направляемые на операцию стентирования, имеющие сохраненную ФВ ЛЖ, которая статистически значимо не отличалась от группы здоровых добровольцев; 3) пациенты с ДКМП до и после сердечной ресинхронизационной терапии в ранний послеоперационный период; 4) пациенты после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) в ранний и отдаленный послеоперационные периоды.

Исследования были направлены на установление особенностей функциональной геометрии ЛЖ при миокардиальных заболеваниях с разной степенью нарушения систолической функции ЛЖ. Проверялась гипотеза о связи показателей функциональной геометрии ЛЖ с характеристиками сократительной функции пациентов. Во всех рассматриваемых группах была выявлена существенная отрицательная корреляционная связь между индексом неоднородности индивидуальных региональных ФВ ЛЖ и глобальной ФВ ЛЖ, указывающая на то, что неоднородность региональной кинетики стенки ЛЖ является важным детерминантом насосной и сократительной функции сердца (рис. 1).

Обнаружено значимое увеличение и пространственного индекса неоднородности (вариабельности региональной ФВ), и индекса асинхронизма (вариабельности времени региональной систолы) движения стенки желудочка у больных ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ, несмотря на отсутствие видимых аномалий движения стенки ЛЖ при ультразвуковом исследовании. Более того, линейный дискриминационный анализ не позволял разделить набор клинических данных в группе ИБС с контрольной группой при использовании только стандартных показателей ЭхоКГ, точность классификации составила 13% (рис. 2). В то же время разработанные нами количественные показатели функциональной геометрии ЛЖ оказались более чувствительными к ИБС по сравнению со стандартными методами оценки насосной функции при ультразвуковом исследовании и позволили с 100% точностью разделить данные пациентов с ИБС и контрольных пациентов [30] (рис. 2).

Характеристики функциональной геометрии ЛЖ сердца у больных ДКМП до сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) существенно отличаются от контроля [27]. На фоне существенного снижения глобальной ФВ ЛЖ (<35%) наблюдалось также снижение региональных ФВ и усиление пространственной (ДКМП:  $46 \pm 3\%$ , здоровые добровольцы  $13 \pm 1\%$ ,  $p < 0,01$ ) и временной неоднородности движения стенки (ДКМП:  $37 \pm 2\%$ , здоровые добровольцы  $12 \pm 1\%$ ,  $p < 0,01$ ) в сердечном цикле по сравнению со здоровыми добровольцами. Интересно отметить, что в группе ДКМП средние значения региональных ФВ практически не отличались между секторами (min  $15 \pm 6\%$  и max  $22 \pm 8\%$ ,  $p > 0,05$ ), по сравнению с выраженными различиями между сокращениями срединных и верхушечных отделов в группе здоровых добровольцев (min  $47 \pm 6\%$  и max  $62 \pm 8\%$ ,  $p < 0,01$ ). Однако при этом вариабельность сокращения секторов ЛЖ в каждом сердце (индекс неоднородности) оказалась значительно выше в группе ДКМП (ДКМП:  $46 \pm 3\%$ , здоровые добровольцы  $13 \pm 1\%$ ,  $p < 0,01$ ). Эти результаты свидетельствуют о наличии глубокой дискоординации движения стенки ЛЖ у пациентов с тяжелой

систолической дисфункцией по сравнению с контролем. Все индексы формы ЛЖ указывали на более сферическую форму ЛЖ у пациентов с ДКМП. При этом в отличие от контрольной группы, у больных ДКМП индексы формы практически не менялись в течение сердечного цикла. Этот факт указывает на потерю при патологии способности динамического изменения конфигурации ЛЖ, которая имеет место в нормальном сердце и вносит вклад в обеспечение эффективного сердечного выброса.

У пациентов после имплантации СРТ устройств наблюдается существенная рекоординация движения стенки ЛЖ, которая сопровождается снижением индексов неоднородности и асинхронизма регионального сокращения и появлением динамики изменения индексов формы в течение сердечного цикла [27]. Полученные результаты позволяют предположить, что улучшение центральной гемодинамики у больных ДКМП в результате ресинхронизации активации и сокращения желудочков достигается в т.ч. за счет частичного восстановления функциональной геометрии ЛЖ.

Интересные результаты о предиктивном потенциале показателей функциональной геометрии ЛЖ были нами получены при исследовании состояния систолической функции ЛЖ в течение длительного периода времени после ОТС [28, 30]. Выявлены особенности региональной кинетики стенки ЛЖ у пациентов с трансплантированным сердцем при благоприятном течении и при остром отторжении аллотрансплантата в посттрансплантационном периоде. Клиническая картина отторжения трансплантата, подтвержденная результатами эндомикардиальной биопсии, сопровождалась изменениями кинетики стенки ЛЖ по сравнению с ее характером в группе сравнения, причем степень отклонений от исходных показателей находилась в прямой зависимости от степени тяжести отторжения. В связи с этим нами выдвинута гипотеза, что нарушение функциональной геометрии ЛЖ, в особенности увеличение индексов пространственной и временной неоднородности движения стенки ЛЖ, у пациентов с трансплантированным сердцем может быть основой для неинвазивной диагностики дисфункции трансплантата.

Для проверки гипотезы мы использовали ретроспективные данные, полученные у пациентов без патологии и с умеренно и сильно выраженной систолической дисфункцией ЛЖ, и использовали их как обучающие данные для классификации степени систолической дисфункции у пациентов [28, 30]. Для построения классификационных моделей группа здоровых добровольцев без признаков ССЗ рассматривалась как обучающая подвыборка субъектов с нормальной систолической функцией (NSF, normal systolic function) ЛЖ. Вторая группа с умеренно сниженной систолической функцией (MSD, mild systolic

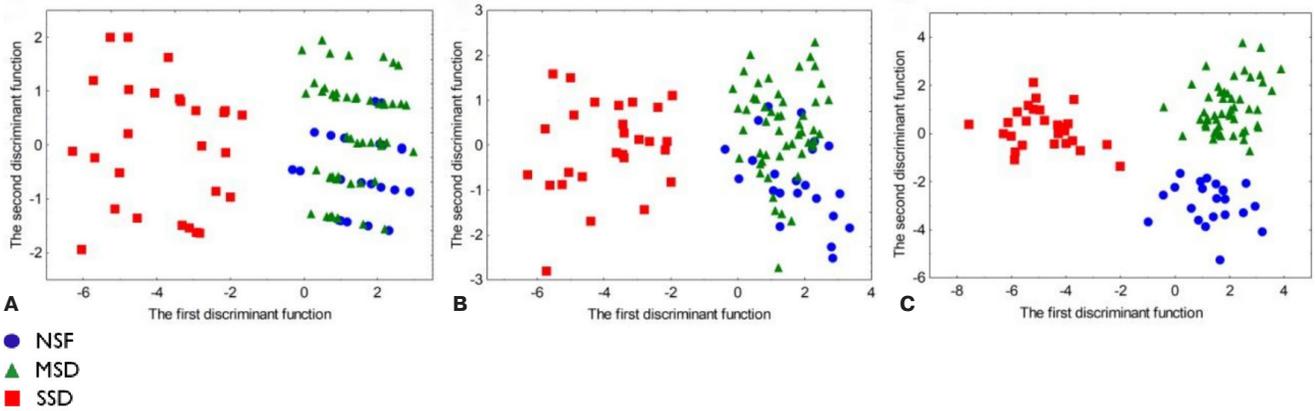


Рис. 2. Классификационные модели [30].

**Примечание:** А. Модель, обученная на стандартном ЭхоКГ протоколе. В. Модель, обученная на стандартном ЭхоКГ протоколе и глобальной продольной деформации. С. Модель, обученная на параметрах функциональной геометрии ЛЖ. По осям значения дискриминантных функций, полученные с помощью линейного дискриминантного анализа.

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография, MSD — умеренная систолическая дисфункция (mild systolic dysfunction), NSF — нормальная систолическая функция (normal systolic function), SSD — тяжелая систолическая дисфункция (severe systolic dysfunction).

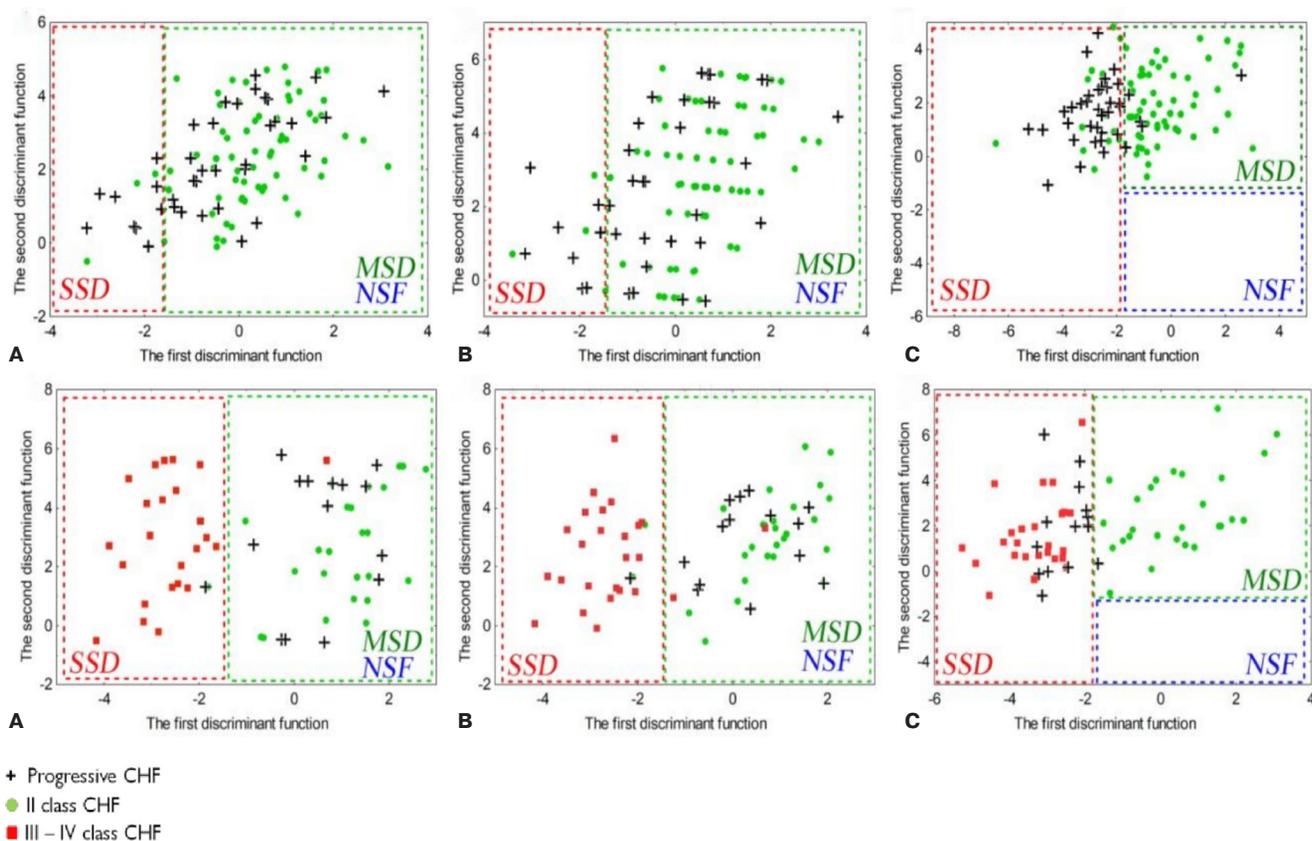
dysfunction) ЛЖ и сохраненной ФВ (>50%) была представлена 52 пациентами, страдающими ИБС. В третью группу с тяжелой систолической дисфункцией (SSD, severe systolic dysfunction) ЛЖ (ФВ ЛЖ <35%) вошли 25 пациентов с ДКМП.

Используя линейный дискриминантный анализ, были построены три модели классификации: первая модель обучена на данных из стандартного протокола ЭхоКГ и показала точность классификации 13% для NSF, 96% для MSD и 100% для SSD (рис. 2). Видно, что эта модель не смогла разделить группы NSF и MSD. Когда в дополнение к стандартным эхокардиографическим параметрам были включены характеристики глобальной продольной деформации, оцененной методом спекл-трекинг, качество классификации улучшилось, показав точность 45% для NSF, 90% для MSD и 100% для SSD. Но эта модель также не смогла аккуратно разделить группу MSD от группы NSF (рис. 2). Третья модель, построенная на характеристиках функциональной геометрии ЛЖ, классифицировала данные из всех трех групп с точностью 100% (рис. 2). Эта модель четко разделила данные между группами NSF и MSD.

Далее обученные классификаторы использовались для прогноза ухудшения состояния аллотрансплантата у пациентов после ОТС [28, 30]. В частности, для прогноза острого отторжения в послеоперационный период до 2 лет после ОТС (105 наблюдений, 38 из которых с острым отторжением трансплантата) и прогноза увеличения степени хронической СН (ХСН) у пациентов в период, превышающий 2 года после ОТС (67 наблюдений, из них: 27 — II функциональный класс (ФК) ХСН, 25 — III или IV ФК ХСН и 15 наблюдений, у которых в течение месяца наблюдалось прогрессирование ХСН, т.е. увеличение ФК).

Модель, обученная на стандартных эхокардиографических данных, и модель, обученная с учетом глобальной продольной деформации, классифицировали 21% и 24% случаев острого отторжения как SSD, и остальные случаи как MSD, соответственно (рис. 3). Таким образом, эти две модели не смогли разделить данные между группой отторжения аллогraftа и другими случаями ОТС. В то же время модель, обученная на данных функциональной геометрии ЛЖ, классифицировала 90% случаев с острым отторжением как SSD (рис. 3), показав высокую точность стратификации данных и высокую мощность прогнозирования ухудшения состояния пациентов при остром отторжении аллогraftа.

Все модели продемонстрировали высокую точность разделения данных между классами по классификации ФК ХСН. 96% случаев пациентов II ФК были отнесены к группе MSD, 92% случаев пациентов класса III и IV ФК — к группе SSD. Наибольшую точность в 100% продемонстрировала модель, обученная на данных функциональной геометрии ЛЖ (рис. 3). Затем мы классифицировали данные 15 пациентов, которые были обследованы в течение месяца до ухудшения их состояния и подтвердили прогрессирование ХСН с реклассификацией в больший класс ХСН. Модели, обученные на стандартных эхокардиографических характеристиках и глобальной продольной деформации, классифицировали только 1 из 15 случаев как SSD, тогда как остальные данные были классифицированы как MSD. Напротив, модель, обученная на данных функциональной геометрии, классифицировала 14 из 15 случаев как SSD, прогнозируя прогрессирование ХСН до наступления неблагоприятных исходов (рис. 3). Таким образом, характеристики функциональной геометрии ЛЖ показали высокую предсказательную способность для



**Рис. 3.** Классификация пациентов после ОТС [30].

**Примечание:** верхний блок: Острое отторжение аллотрансплантата. Нижний блок: Прогрессирование ХСН. **А.** Модель, обученная на стандартном ЭхоКГ протоколе. **В.** Модель, обученная на стандартном ЭхоКГ протоколе и глобальной продольной деформации. **С.** Модель, обученная на параметрах функциональной геометрии ЛЖ.

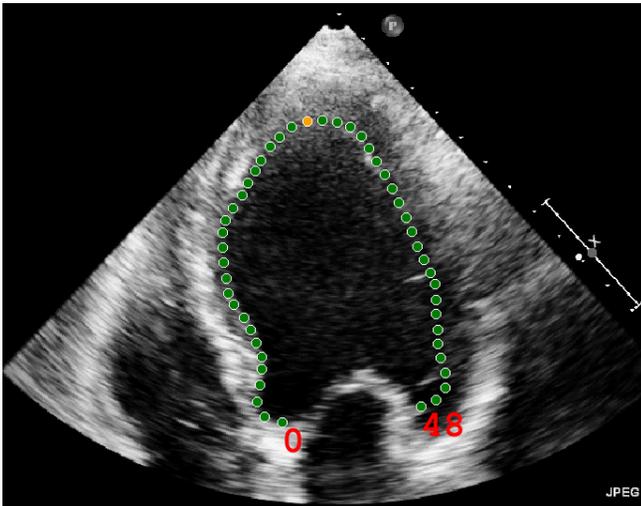
**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, MSD — умеренная систолическая дисфункция (mild systolic dysfunction), NSF — нормальная систолическая функция (normal systolic function), SSD — тяжелая систолическая дисфункция (severe systolic dysfunction).

диагностики острого отторжения и развития СН у пациентов с трансплантированным сердцем.

Результаты наших исследований демонстрируют связь между функциональной геометрией ЛЖ и его насосной функцией и показывают роль изменения формы и степени неоднородности движения стенки в патогенезе сердечной дисфункции. Важно, что характеристики функциональной геометрии позволяют ранее выявить ухудшение систолической функции ЛЖ, еще до снижения глобальных индексов насосной функции ЛЖ, регистрируемых стандартными методами ЭхоКГ.

Необходимо упомянуть, что в настоящее время для оценки локальной деформации миокарда желудочков в течение сердечного цикла существуют аппаратные методики с использованием ультразвуковых изображений, в частности, эхокардиографическая методика слежения пятна (speckle tracking), которая обрабатывает динамические изменения изображения ЛЖ в течение всего сердечного цикла. Это по-

зволяет провести количественную оценку глобальной и региональной систолической и диастолической функции сердца [31]. Важность анализа полной информации о деформации ЛЖ в течение сократительного цикла подтверждается в работе Taha K, et al. [32]. Авторы анализировали кривые локальной деформации (echocardiographic deformation curves) миокарда в течение сердечного цикла. С помощью нейронной сети были обнаружены диагностические признаки деформации в диастолическую фазу цикла для субъектов с генетически высоким риском развития ДКМП. В то же время пиковые значения деформации не имели диагностической ценности для этой когорты пациентов. В ряде работ оценка неоднородности региональных деформаций миокарда показала высокий потенциал в определении фенотипов механической диссинхронии желудочков сердца и прогнозе успешности ее коррекции при помощи СРТ [33, 34]. Однако к настоящему времени все еще не получено достаточного объема доказательств для



**Рис. 4.** Ориентиры расставленные на эндокардиальном контуре ЛЖ из эхокардиографического изображения.

включения показателей механической диссинхронии в текущие рекомендации по отбору пациентов. Следует отметить, что применение данной проприетарной методики, реализуемой непосредственно в ультразвуковых аппаратах, затруднено для исследовательских целей условиями приобретения специального программного обеспечения и его использования.

#### Методы геометрической морфометрии ЛЖ

Анализируя результаты, полученные методами функциональной геометрии, мы пришли к выводу, что детальное изучение формы ЛЖ и ее изменения в течение сердечного цикла может дать понимание физиологической и патофизиологической значимости вклада особенностей изменения формы ЛЖ в сердечном цикле в его механическую функцию, что, в свою очередь, позволит использовать характеристики формы для ранней диагностики механической дисфункции. Поэтому наряду с оценкой показателей функциональной геометрии ЛЖ, в частности, интегративных индексов формы ЛЖ, в основном отражающих близость или удаленность формы ЛЖ от сферы, мы решили также применить более общий подход для количественного анализа формы ЛЖ и ее динамического изменения в течение сердечного цикла — методы ГМ. Данный подход активно развивался с конца 1970-х годов, ранняя история описана в работе Bookstein FL, 1994, а для изучения методов можно рассмотреть книги Dryden and Mardia 2016 и Bookstein FL, 2018. Цель ГМ не отличается от целей классической морфометрии: оценка сходства и закономерностей изменчивости биологических объектов с помощью морфологической информации. Однако исходные данные для классической и ГМ имеют принципиально различные математические свой-

ства. Так, для классического подхода используемые характеристики являются измерениями размера изучаемого объекта, в частности, расстояния, площади и углы. Недостатком использования многих измерений размера является то, что большинство из них будут сильно коррелировать между собой, в результате, имеется малое число независимых переменных среди множества измерений.

ГМ использует координаты ориентиров на поверхности изучаемого объекта, в которых содержится пространственная информация, отсутствующая в традиционной морфометрии. На изучаемых объектах систематическим образом расставляются ориентиры, которыми могут быть точки, соответствующие анатомическим особенностям объекта. Например, на эхокардиографическом изображении сердца в четырехкамерной проекции мы можем обозначить точки соединения стенок ЛЖ с митральным клапаном (рис. 4). Ориентиры можно выставлять и по математическим правилам: мы можем обозначить вершущку ЛЖ как точку локального минимума на эндокардиальном контуре, затем расставить на равном расстоянии друг от друга определенное количество точек, которые будут находиться на участке от точки соединения с митральным клапаном до вершущки. Ориентиры без анатомической интерпретации усложняют дальнейший анализ, однако далеко не всегда мы можем найти на объекте достаточное количество анатомических ориентиров. Данные для каждого индивидуума состоят из конфигурации ориентиров, которые имеют смысл только в совокупности с другими такими же координатами и при условии их соответствующего совмещения в пространстве. Преимущество данного подхода состоит в возможности широкого анализа формы объекта без потери ковариационных взаимоотношений между положением разных его частей в пространстве [35].

Прежде чем анализировать форму объекта, надо дать этому понятию определение. В ГМ формой называется информация, содержащаяся в конфигурации, не зависящая от положения, масштаба и ориентации конфигурации в окружающем пространстве. На практике это означает, что для изучения набора конфигураций мы должны зафиксировать для них одно положение, масштаб и поворот. Для этого используется алгоритм обобщенного прокрустового анализа, который находит среднюю форму для набора конфигураций, затем переносит, масштабирует и поворачивает все конфигурации к этой средней форме. При условии достаточной близости полученных форм друг к другу (это условие очень часто выполняется на практике) можно использовать методы многомерной статистики для дальнейшего анализа.

Многомерные статистические методы могут использоваться для проверки статистических гипотез

о факторах, которые влияют на форму, и для визуализации их эффектов. Например, в качестве фактора может выступать возраст индивида в биологических исследованиях. Для обобщения вариации данных, снижения размерности и визуализации широко используют метод главных компонент (PCA, principal component analysis). Он формирует новые признаки (компоненты), являющиеся линейной комбинацией исходных, удаляя взаимную корреляцию между компонентами и заключая в первых нескольких компонентах максимально возможную долю дисперсии исходных данных. Каждая компонента PCA является собственным вектором ковариационной матрицы переменных формы. Первая компонента учитывает максимальную вариацию в данных, каждая последующая компонента максимальную вариацию данных за вычетом предыдущих компонент. Такое преобразование позволяет оставить в рассмотрении несколько первых компонент, которые суммарно объясняют основную долю вариации в данных. Полученные компоненты используют для кластеризации объектов, сравнения групп объектов и визуализации их схожести или отличий, чтобы визуализировать разницу между средней формой в популяции и отклонение формы индивидуума от среднего значения в популяции.

На данный момент методы ГМ широко используются в биологии, антропологии, эволюционной и популяционной экологии, археологии, истории архитектуры. Среди возможных вариантов анализа могут быть: тест на различие средних форм между группами, визуализация подтвержденных различий между формами. Например, Laragie M, et al. [36] исследовали изменения морфологии крыла красноглазого мухи при миграции в субантарктическом архипелаге. С помощью ГМ авторы сравнивали форму крыла между разными популяциями (фактор популяции) и в разные моменты времени (фактор времени), и продемонстрировали, что крылья мух претерпевали значительные изменения формы в процессе адаптации к окружающей среде, и эти траектории этих изменений отличались в разных популяциях. Hennessy RJ, et al. [37] искали отличия в форме лица пациентов с диагнозом биполярное расстройство от контрольной группы. С помощью ГМ также может быть изучено влияние количественных факторов. Например, Klingenberg CP [38] подробно разбирает методы исследования связи формы и размера на измерениях черепов крыс, произведенных в разном возрасте.

Исследования, использующие методы ГМ для оценки формы камер сердца, редки. Нами найдены лишь работы итальянской группы исследователей Piras P, et al. [39-41]. Самые ранние работы об использовании методов ГМ для кардиологических данных начинаются с 2014г, их исследования продолжаются и по сегодняшний день. Так, был предложен метод оценки движения ЛЖ с использованием мо-

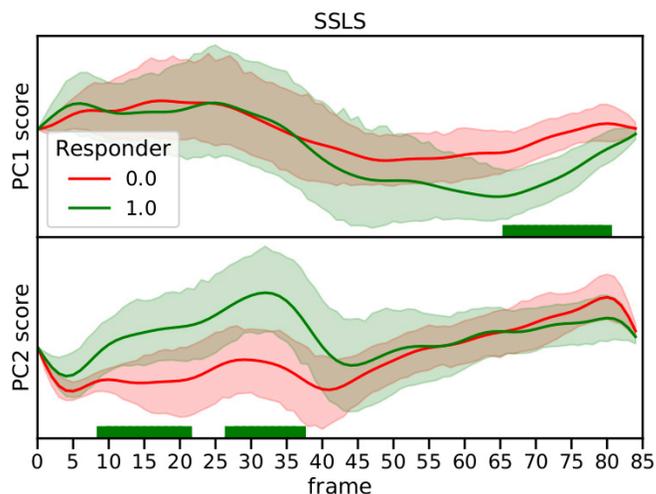


Рис. 5. Сравнение в течение сердечного цикла значений компонент формы респондеров (зеленая линия) и нереспондеров (красная линия) на СРТ [42].

**Примечание:** изображены средние значения вместе с 95% доверительными интервалами. Широкими линиями на горизонтальной оси подчеркнуты моменты времени, в которые группы статистически значимо отличаются. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

дифицированного набора инструментов ГМ для изучения не только формы ЛЖ, но также и ориентации его траектории во времени [39].

Piras P, et al. [40] использовали данные MPT сердца из базы данных Cardiac Atlas Project для построения классификатора, разделяющего асимптоматичных волонтеров ( $n=300$ ) и пациентов с ИМ ( $n=300$ ). Для каждого субъекта были извлечены 1089 ориентиров для эндокардиальной и эпикардиальных поверхностей в каждый момент времени. Затем была выполнена нормализация по времени, в результате которой каждый сердечный цикл был представлен 30 формами, с конечной диастолой в первой форме, и конечной систолой в одиннадцатой. С помощью метода главных компонент авторы выразили каждую форму через 10 главных компонент формы. Классификатор (метод опорных векторов), основанный на 10 компонентах формы эндокардиальной поверхности ЛЖ в каждый момент времени, позволил отличить пациентов с ИМ с точностью 94%.

Аналогичным образом по данным 3D-ЭхоКГ был построен классификатор, позволяющий отличить здоровую контрольную группу ( $n=82$ ) от пациентов с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия ( $n=21$ ) и субъектов без манифестации заболевания, но являющихся носителями мутации в генах саркомерных белков ( $n=11$ ) [41]. Метод опорных векторов, основанный на полученных признаках, достиг точности 91%.

В собственных исследованиях мы использовали методы ГМ для анализа формы ЛЖ пациентов с ХСН, прошедших имплантацию устройства СРТ [42]. В частности, мы провели пилотное исследо-

вание и оценили прогностическую способность дооперационных признаков формы ЛЖ и его деформации в сердечном цикле, полученных методами ГМ, для оценки эффективности СРТ через 6 мес. после имплантации ресинхронизирующего устройства. Критерием ответа на СРТ являлось увеличение ФВ ЛЖ более, чем на 5%, и снижение конечно-систолического объема ЛЖ более, чем на 15%, спустя 6 мес. после операции. Пациенты, ответившие на СРТ, были отнесены к группе респондеров (n=13), остальные — к группе нереспондеров (n=13). С помощью процедур ГМ и РСА были выделены 5 главных компонент формы ЛЖ. Были найдены статистические различия в деформациях формы ЛЖ в конечную систолу и в мезодиастолу сердечного цикла между респондерами и нереспондерами (рис. 5). Точность классификации на рассматриваемой когорте составила 92% (при кросс-проверке 88,5%). Важно отметить, что по дооперационным клиническим характеристикам, входящим в стандартные протоколы исследования пациентов до СРТ, не было выявлено значимых различий между пациентами, ответившими и не ответившими на терапию.

Как показывают результаты наших исследований, параметры формы ЛЖ и ее изменения в течение сердечного цикла обладают диагностической ценностью для раннего выявления ухудшения систолической функции сердца, прогноза прогрессирования заболевания у больных ХСН, также могут быть полезны для стратификации пациентов на процедуры имплантации устройства СРТ.

### Заключение

Рассмотренные работы подтверждают интерес и актуальность исследования формы ЛЖ и ее ди-

намики в течение сердечного цикла при различных состояниях сердечно-сосудистой системы. Опираясь на собственный опыт и на результаты других исследователей в этой области, мы видим, что динамическое изменение конфигурации ЛЖ в сердечном цикле тесно связано с его механической функцией. Полученные результаты свидетельствуют о перспективе применения предложенных методов для оценки изменения формы ЛЖ в течение сердечного цикла в контексте ранней диагностики сердечных патологий. Динамические характеристики формы ЛЖ обладают предсказательной способностью, позволяют выявить ранее ухудшение систолической функции до снижения глобальных индексов насосной функции ЛЖ. Также они демонстрируют высокий потенциал в прогнозе успешности коррекции механической диссинхронии желудочков сердца при помощи СРТ.

На наш взгляд, оценка особенностей изменения формы камер сердца во время сердечного цикла может стать новым стандартом клинического исследования состояния ЛЖ, облегчающим раннюю диагностику и лечение сердечных патологий, в т.ч. полезным инструментом для скрининговых исследований. В связи с этим остается большое поле для исследования формы ЛЖ в сердечном цикле при различных ССЗ, и уточнения имеющихся результатов на больших когортах пациентов.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность А. В. Белоусовой за прочтение текста и полезные советы по его улучшению.

**Отношения и деятельность.** Выполнено при поддержке грантом РНФ № 24-15-00335.

### Литература/References

- Davidson SM, Padró T, Bollini S, et al. Progress in cardiac research: from rebooting cardiac regeneration to a complete cell atlas of the heart. *Cardiovasc Res.* 2021;117(10): 2161-74. doi:10.1093/cvr/cvab200.
- Anto Michel N, Ljubojevic-Holzer S, Bugger H, Zirikli A. Cellular Heterogeneity of the Heart. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:868466. doi:10.3389/fcvm.2022.868466.
- Solovyova O, Katsnelson LB, Kohl P, et al. Mechano-electric heterogeneity of the myocardium as a paradigm of its function. *Prog Biophys Mol Biol.* 2016;120(1-3):249-54. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.007.
- Karbassi E, Fenix A, Marchiano S, et al. Cardiomyocyte maturation: advances in knowledge and implications for regenerative medicine. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(6):341-59. doi:10.1038/s41569-019-0331-x.
- Entcheva E, Kay MW. Cardiac optogenetics: a decade of enlightenment. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(5):349-67. doi:10.1038/s41569-020-00478-0.
- Kotadia I, Whitaker J, Roney C, et al. Anisotropic Cardiac Conduction. *Arrhythmia Electro-physiol Rev.* 2020;9(4):202-10. doi:10.115420/aer.2020.04.
- Khokhlova A, Balakina-Vikulova N, Katsnelson L, et al. Transmural cellular heterogeneity in myocardial electromechanics. *J Physiol Sci.* 2018;68(4):387-413. doi:10.1007/s12576-017-0541-0.
- Konovalev PV, Pravdin SF, Solovyova OE, Panfilov AV. Scroll wave dynamics in a model of the heterogeneous heart. *JETP Lett.* 2016;104(2):130-4. doi:10.1134/S0021364016140034.
- Khokhlova A, Konovalev P, Iribe G, et al. The Effects of Mechanical Preload on Transmural Differences in Mechano-Calcium-Electric Feedback in Single Cardiomyocytes: Experiments and Mathematical Models. *Front Physiol.* 2020;11:171. doi:10.3389/fphys.2020.00171.
- Katz AM. *Physiology of the Heart.* Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 576. ISBN 1608311716.
- Inoue K, Kawakami H, Akazawa Y, et al. Echocardiographic Assessment of Atrial Function: From Basic Mechanics to Specific Cardiac Diseases. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(3). doi:10.3390/jcdd9030068.
- Morariu VI, Arnautu DA, Morariu SI, et al. 2D speckle tracking: a diagnostic and prognostic tool of paramount importance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(11):3903-10. doi:10.26355/eurrev\_202206\_28958.
- Zhang X, Alexander RV, Yuan J, Ding Y. Computational Analysis of Cardiac Contractile Function. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(12):1983-94. doi:10.1007/s11886-022-01814-1.
- Marhasin VS, Solovyova O, Chumarnaya TV, Suhareva SV. Problema neodnorodnosti miokarda. *Rossiiskij Fiziologicheskij Zhurnal Im IM Sechenova.* 2009;95(9):919-43. (In Russ.) Мархасин В.С., Соловьева О., Чумарная Т.В., Сухарева С.В. Проблема неоднородности миокарда. *Российский Физиологический Журнал Им Им Сеченова.* 2009;95(9):919-43.
- Badura K, Buławska D, Dąbek B, et al. Primary Electrical Heart Disease — Principles of Pathophysiology and Genetics. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3). doi:10.3390/ijms25031826.
- Wright PT, Gorelik J, Harding SE. Electrophysiological Remodeling: Cardiac T-Tubules and  $\beta$ -Adrenoceptors. *Cells.* 2021;10(9). doi:10.3390/cells10092456.
- Hnat T, Veselka J, Honek J. Left ventricular reverse remodelling and its predictors in non-ischaemic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2070-83. doi:10.1002/ehf2.13939.
- Balaban G, Halliday BP, Hammersley D, et al. Left ventricular shape predicts arrhythmic risk in fibrotic dilated cardiomyopathy. *Europace.* 2022;24(7):1137-47. doi:10.1093/europace/ebab306.

19. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(27):2549-61. doi:10.1093/eurheartj/ehac223.
20. Varzideh F, Kansakar U, Donkor K, et al. Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction: Functional Contribution of microRNAs to Inflammation and Fibrosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.863238.
21. Di Donato M, Castelvecchio S, Kukulski T, et al. Left ventricular geometry in normal and post-anterior myocardial infarction patients: sphericity index and "new" conicity index comparisons. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2006;29 Suppl 1:S225-230. doi:10.1016/j.ejcts.2006.03.002.
22. Di Donato M, Castelvecchio S, Kukulski T, et al. Surgical Ventricular Restoration: Left Ventricular Shape Influence on Cardiac Function, Clinical Status, and Survival. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):455-61. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.10.071.
23. Okhovatian S, Mohammadi MH, Rafatian N, Radisic M. Engineering Models of the Heart Left Ventricle. *ACS Biomater Sci Eng*. 2022;8(6):2144-60. doi:10.1021/acsbomaterials.1c00636.
24. Ambale-Venkatesh B, Yoneyama K, Sharma RK, et al. Left ventricular shape predicts different types of cardiovascular events in the general population. *Heart Br Card Soc*. 2017;103(7):499-507. doi:10.1136/heartjnl-2016-310052.
25. Chumarnaya TV, Solovyova OE, Suhareva SV, Vargina TA. Spatiotemporal heterogeneity of left ventricular wall contraction in normal and ischemic heart disease. I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology. 2008;94(11):1217-39. (In Russ.) Чумарная Т.В., Соловьева О.Э., Сухарева С.В., Варгина Т.А. Пространственно-временная неоднородность сокращения стенки левого желудочка в норме и при ишемической болезни сердца. *Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова*. 2008;94(11):1217-39.
26. Chumarnaya TV, Alueva YUS, Kochmasheva VV, et al. Features of the functional geometry of the left ventricle in myocardial diseases with varying degrees of systolic dysfunction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;162(7):37-41. (In Russ.) Чумарная Т.В., Алуева Ю.С., Кочмашева В.В. и др. Особенности функциональной геометрии левого желудочка при миокардиальных заболеваниях с различной степенью нарушения систолической функции. *Бюллетень Экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(7):37-41.
27. Chumarnaya TV, Solovyova OE, Alueva YuS, et al. Functional geometry of the left ventricle in dilated cardiomyopathy before and after resynchronization therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(1):31-9. (In Russ.) Чумарная Т.В., Соловьева О.Э., Алуева Ю.С. и др. Функциональная геометрия левого желудочка при дилатационной кардиомиопатии до и после ресинхронизирующей терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):31-9. doi:10.15829/1728-8800-2016-1-31-39.
28. Chumarnaya TV, Idov EM, Kondrashov KV, et al. Comparative evaluation of a standard echocardiographic examination and a classification model based on the parameters of the functional geometry of the left ventricle in the diagnosis of systolic dysfunction of a transplanted heart. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(1):107-16. (In Russ.) Чумарная Т.В., Идов Э.М., Кондрашов К.В. и др. Сравнительная оценка стандартного эхокардиографического исследования и классификационной модели на основе параметров функциональной геометрии левого желудочка в диагностике систолической дисфункции трансплантированного сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(1):107-16. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-107-116.
29. Chumarnaya T, Solovyova O, Alueva Y, et al. Left ventricle functional geometry in cardiac pathology. In: 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC). 2015:353-6. doi:10.1109/CIC.2015.7408659.
30. Chumarnaya T, Bykov A, Idov EM, et al. Classification Model of Heart Transplant Outcomes Based on Features of Left Ventricular Functional Geometry. In: 2018 Computing in Cardiology Conference (CinC). 2018;45:1-4. doi:10.22489/CinC.2018.028.
31. Gherbesi E, Gianstefani S, Angeli F, et al. Myocardial strain of the left ventricle by speckle tracking echocardiography: From physics to clinical practice. *Echocardiography*. 2024;41(1):e15753. doi:10.1111/echo.15753.
32. Taha K, van de Leur RR, Vessies M, et al. Deep neural network-based clustering of deformation curves reveals novel disease features in PLN pathogenic variant carriers. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(11):2149-61. doi:10.1007/s10554-023-02924-9.
33. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tse G, et al. Global longitudinal strain predicts responders after cardiac resynchronization therapy—a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2022;27(3):827-36. doi:10.1007/s10741-021-10094-w.
34. Antoniou N, Kalaitzoglou M, Tsigrikli L, et al. Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy Who Undergo Cardiac Resynchronization Therapy: A Narrative Review. *Diagnostics*. 2024;14(11). doi:10.3390/diagnostics14111178.
35. Bookstein FL. A Course in Morphometrics for Biologists: Geometry and Statistics for Studies of Organismal Form. Cambridge University Press. 2018. doi:10.1017/9781108120418.
36. Laparie M, Vernon P, Cozic Y, et al. Wing morphology of the active flyer *Calliphora vicina* (Diptera: Calliphoridae) during its invasion of a sub-Antarctic archipelago where insect flightlessness is the rule. *Biol J Linn Soc*. 2016;119(1):179-93. doi:10.1111/bij.12815.
37. Hennessy RJ, Baldwin PA, Browne DJ, et al. Frontonasal dysmorphology in bipolar disorder by 3D laser surface imaging and geometric morphometrics: Comparisons with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;122(1):63-71. doi:10.1016/j.schres.2010.05.001.
38. Klingenberg CP. Methods for studying allometry in geometric morphometrics: a comparison of performance. *Evol Ecol*. 2022;36(4):439-70. doi:10.1007/s10682-022-10170-z.
39. Madeo A, Piras P, Re F, et al. A New 4D Trajectory-Based Approach Unveils Abnormal LV Revolution Dynamics in Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLOS ONE*. 2015;10(4):e0122376. doi:10.1371/journal.pone.0122376.
40. Piras P, Teresi L, Puddu PE, et al. Morphologically normalized left ventricular motion indicators from MRI feature tracking characterize myocardial infarction. *Sci Rep*. 2017;7(1):12259. doi:10.1038/s41598-017-12539-5.
41. Piras P, Torromeo C, Evangelista A, et al. Non-invasive prediction of genotype positive—phenotype negative in hypertrophic cardiomyopathy by 3D modern shape analysis. *Exp Physiol*. 2019;104(11):1688-700. doi:10.1113/EP087551.
42. Rokeakh R, Chumarnaya T, Zubarev S, et al. Statistical Shape Analysis Reveals Specific Features of Left Ventricular Wall Motion in Patients with Chronic Heart Failure. In: 2023 IEEE Ural-Siberian Conference on Computational Technologies in Cognitive Science, Genomics and Biomedicine (CSGB). 2023:231-5. doi:10.1109/CSGB60362.2023.10329847.



## Визуализация диссинхронии для кардиоресинхронизирующей терапии

Зубарев С. В.<sup>1,3</sup>, Мишкина А. И.<sup>2,3</sup>, Сазонова С. И.<sup>2,3</sup>

В статье представлен анализ собственного опыта в свете мировой литературы по широкому спектру методик в оценке электрической и механической диссинхронии сердца. За последние десятилетия были предложены различные варианты оценки, начиная от простых и легко выполнимых вариантов, таких как 12-канальная электрокардиография, и заканчивая более сложными и дорогостоящими методами, такими как инвазивное электроанатомическое картирование. Несмотря на многообещающие результаты, ни одна из методик пока не стала универсальной, способной ответить на все вопросы. В этой связи многогранный процесс оценки диссинхронии продолжается.

**Ключевые слова:** электрическая диссинхрония, механическая диссинхрония, сердечная ресинхронизирующая терапия.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда 24-15-00335.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>3</sup>ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия.

Зубарев С. В.\* — к. м. н., с. н. с. научно-исследовательской лаборатории интервенционной аритмологии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-4670-5861, Мишкина А. И. — к. м. н., н. с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-9453-1635, Сазонова С. И. — д. м. н.,

зав. лабораторией радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
zubarevstepan@gmail.com

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ВЖД — внутрижелудочковая диссинхрония, ВКГ — векторкардиография, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МЖД — межжелудочковая диссинхрония, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПСМ — перфузионная скintiграфия миокарда, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, УВЧ-ЭКГ — ультравысокочастотная электрокардиография, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, SD — стандартное отклонение.

Рукопись получена 18.11.2024

Рецензия получена 09.12.2024

Принята к публикации 13.12.2024



**Для цитирования:** Зубарев С. В., Мишкина А. И., Сазонова С. И. Визуализация диссинхронии для кардиоресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6183. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6183. EDN JKZVXX

## Dyssynchrony imaging for cardiac resynchronization therapy

Zubarev S. V.<sup>1,3</sup>, Mishkina A. I.<sup>2,3</sup>, Sazonova S. I.<sup>2,3</sup>

The article presents an analysis of our own experience in the light of world literature on a wide range of methods for assessing electrical and mechanical cardiac dyssynchrony. Over the past decades, various options have been proposed, ranging from simple and easily performed ones, such as 12-lead electrocardiography, to more complex and expensive methods, such as invasive electroanatomical mapping. Despite promising results, none of the methods has yet become universal, capable of answering all questions. In this regard, the multifaceted process of assessing dyssynchrony continues.

**Keywords:** electrical dyssynchrony, mechanical dyssynchrony, cardiac resynchronization therapy.

**Relationships and Activities.** The work was carried out within the grant of the Russian Science Foundation 24-15-00335.

Диссинхрония миокарда — это состояние, при котором происходит нарушение координации сокращений различных частей сердца. Различают электрическую и механическую диссинхронии. Механическая диссинхрония может быть первичной на фоне обширных рубцов, но без детектируемых нарушений электрической проводимости или вторичной, как физическое проявление электрической диссинхронии [1].

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>3</sup>Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russia.

Zubarev S. V.\* ORCID: 0000-0002-4670-5861, Mishkina A. I. ORCID: 0000-0001-9453-1635, Sazonova S. I. ORCID: 0000-0003-2799-3260.

\*Corresponding author: zubarevstepan@gmail.com

**Received:** 18.11.2024 **Revision Received:** 09.12.2024 **Accepted:** 13.12.2024

**For citation:** Zubarev S. V., Mishkina A. I., Sazonova S. I. Dyssynchrony imaging for cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4S):6183. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6183. EDN JKZVXX

Также можно подразделить диссинхронию на внутрижелудочковую (ВЖД), межжелудочковую (МЖД) и атриовентрикулярную. Несогласованность работы сегментов миокарда приводит к серьезным сдвигам с формированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Появление сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в арсенале помощи стало мощным инструментом в борьбе с ХСН и низкой

## Ключевые моменты

- Существуют различные методики визуализации электрической и механической диссинхронии сердца.
- Продемонстрированы все возможности качественной и количественной оценки диссинхронии до и после кардиоресинхронизирующей терапии.
- Требуется комплексная оценка, т.к. не существует единого универсального метода диагностики диссинхронии.

## Key messages

- There are various methods for imaging electrical and mechanical cardiac dyssynchrony.
- Potential of qualitative and quantitative assessment of dyssynchrony before and after cardiac resynchronization therapy are demonstrated.
- A comprehensive assessment is required, since there is no single universal method for diagnosing dyssynchrony.

фракцией левого желудочка (ЛЖ). Эффект лечения достигается путем индивидуально оптимизированной стимуляции миокарда. В этой связи определение диссинхронии имеет значение как перед имплантацией СРТ, так и в послеоперационном периоде наблюдения за таким пациентом.

**Оценка электрической диссинхронии****12-канальная электрокардиография**

Электрокардиография (ЭКГ) является наиболее часто выполняемым исследованием в рутинной клинической практике кардиолога. Это можно объяснить рядом факторов: простотой выполнения и низкой стоимостью затрат на исследование, что позволило использовать ЭКГ повсеместно.

**ЭКГ перед ресинхронизирующей терапией.** В современные рекомендации по классу и уровню доказательности отбора пациентов на СРТ включены ЭКГ критерии (ширина и морфология комплекса QRS). Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов [2], пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ, получающие оптимальную медикаментозную терапию, имеют право на проведение СРТ, если продолжительность QRS составляет  $\geq 130$  мс. Говоря о морфологии комплекса QRS, стоит сказать, что исходный паттерн по типу именно блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) сопряжен с большей диссинхронией и, как следствие, с большей вероятностью эффекта от СРТ [3]. На сегодняшний день для определения БЛНПГ определен ряд ЭКГ характеристик [2, 4]. Пациенты с паттерном БЛНПГ имеют класс I или IIА показаний к СРТ, а пациенты без такой морфологии — класс IIА или IIВ. По 12-канальной ЭКГ, наблюдая расширенный комплекс QRS с наличием или без морфологии в виде БЛНПГ, можно только в целом предположить о наличии диссинхронии.

**ЭКГ интраоперационно при имплантации СРТ устройства.** При операции стараются достичь мак-

симально узкого стимулированного комплекса QRS насколько это возможно. Это будет косвенно свидетельствовать о выполнении оптимальной синхронизации сердца. Нужно понимать, что ЭКГ отражает суммарный процесс активации сердца на поверхность тела.

Также интраоперационно можно измерить показатель QLV на собственном ритме. Он отражает временной интервал от начала комплекса QRS до начала электрограммы чувствительности с активного полюса левожелудочкового электрода на собственном ритме. При вторичном анализе многоцентрового SMART-AV исследования было установлено, что при увеличении интервала QLV  $>95$  мс наблюдается значимое обратное ремоделирование за счет коррекции диссинхронии [5]. Однако не во всех работах QLV демонстрировал такую связь [6]. В настоящее время считается, что QLV обладает умеренной предсказательной ценностью.

**ЭКГ после имплантации СРТ устройства.** В послеоперационном периоде пациент наблюдается амбулаторно в кабинете программирования устройств. Во время визитов стараются оптимизировать параметры так, чтобы добиться максимально узкого стимулированного комплекса QRS. Это достигается с использованием интегрированных режимов автоматической настройки имплантированного устройства либо врачом вручную.

**Векторкардиография**

Векторкардиография (ВКГ) — это старый метод, который вновь обрел популярность у ряда научных групп. Измеряется электрическая активность сердца в виде векторной петли, состоящей из мгновенных магнитуд и направлений в трехмерном пространстве для каждой временной точки сердечного цикла. ВКГ может быть получена с помощью настоящей ВКГ системы Франка (7 регистрирующих электродов) или реконструирована из стандартной 12-канальной ЭКГ с помощью математической матрицы преобразования. Площадь QRS, полученная с помощью реконструированной ВКГ, используется для выявления

Таблица 1

Коммерческие системы для электрокардиографического имиджинга

Параметр	Cardio insight	Амикард	Acorys	VIVO	CINE ECG	vMAP	Xspline
Многоканальность	да	да	да	нет	нет	нет	нет
Томография	МСКТ	МСКТ/МРТ	нет	МСКТ	нет	нет	МСКТ
Оценка эпикарда	да	да	да	да	да	да	да
Оценка эндокарда	нет	да	нет	да	да	нет	да
Сегментация автоматическая	нет	нет	—*	нет	—*	—*	да
Обработка автоматическая	нет	нет	да	да	да	да	да
Использование для СРТ	да	да	нет	нет	нет	нет	да

Примечание: \* — модель.

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

пациентов, которым будет полезна СРТ. Показаны преимущества по сравнению с обычной ЭКГ [7, 8]. В целом появляется все больше доказательств того, что большая площадь QRS ассоциируется с благоприятными клиническими исходами после СРТ и что поэтому ВКГ имеет дополнительное значение при отборе пациентов.

**Ультравысокочастотная ЭКГ**

Стандартные системы ЭКГ регистрируют в диапазоне 0,05-100 Гц или 0,5-150 Гц с шестью прекардиальными отведениями и тремя отведениями от конечностей. Метод ультравысокочастотной (УВЧ) ЭКГ регистрирует сигналы с высокой частотой дискретизации и шириной полосы до 1500 Гц. При этом ЭКГ анализируется в 16 частотных диапазонах (ширина 100 Гц, шаг 50 Гц, диапазон 150-1050 Гц) от восьми прекардиальных отведений (V1-V8) [9, 10]. Электрическая задержка в желудочках по методу УВЧ-ЭКГ  $\geq 31$  мс была значимо ассоциирована с высоким риском смерти у пациентов с БЛНПГ [9]. После валидации в популяции MADIT-CRT электрическая задержка желудочков, полученная с помощью УВЧ-ЭКГ, стала использоваться в качестве измерения диссинхронии в ряде клинических исследований [11, 12]. В целом УВЧ-ЭКГ может быть применена в клинической практике. Ее основное преимущество — оценка и визуализация диссинхронии в реальном времени, что может оказаться полезным при имплантации и оптимизации любых устройств для СРТ.

**Неинвазивное картирование потенциала поверхности тела**

Данная методика (body surface potential mapping) представляет собой неинвазивное определение потенциала на поверхности торса. Реализована она в виде ЭКГ системы, которая представляет из себя пояс со встроенными 50 электродами. Данный пояс накладывается на грудную клетку. С каждого электрода записывается сигнал и рассчитывается время активации. Далее подсчитывается стандартное отклонение (SD) времени активации. Это было

предложено в качестве новой метрики для оценки электрической диссинхронии. Было проведено рандомизированное исследование. Однако несмотря на значительное снижение SD времени активации, после СРТ, в группе с ЭКГ-поясом по сравнению с контрольной группой, между двумя группами в целом не было значительной разницы в обратном ремоделировании ЛЖ [13].

Производный метод от ЭКГ-пояса был недавно предложен Bank AJ, et al., где данные сигнала из 18 отведений были преобразованы в карту электрической диссинхронии, которая отображала атрио-вентрикулярную задержку против межжелудочковой задержки в двухмерном режиме цветовой кодировки для индекса сердечной ресинхронизации, который был получен из площади QRS [14]. Использование карты электрической диссинхронии позволило оптимизировать СРТ устройства у 39 пациентов с первоначальным субоптимальным ответом [15].

**Электрокардиографический имиджинг**

В 2004г в журнале "Nature medicine" была опубликована статья под руководством Y. Rudy [16]. Впервые был предложен термин ECGI (electrocardiographic imaging) — электрокардиографический имиджинг. Данная работа может являться точкой отсчета использования методики в мировой клинической медицинской практике. ЭКГ имиджинг представляет собой неинвазивную методику реконструкции и визуализации распространения электрического возбуждения в сердце на основе измерений ЭКГ на поверхности тела. Общее количество электродов ЭКГ, необходимых для анализа, варьирует от 12 до 256 в зависимости от системы неинвазивного картирования. В таблице 1 представлены наиболее известные и зарегистрированные в мире системы.

Исходя из таблицы 1, видны преимущества и недостатки каждой из систем. Для оценки диссинхронии в направлении СРТ можно использовать три коммерческие системы: Cardioinsight, Амикард и Xspline. Стоит отметить, что в России зарегистрирована только коммерческая система Амикард, которая является

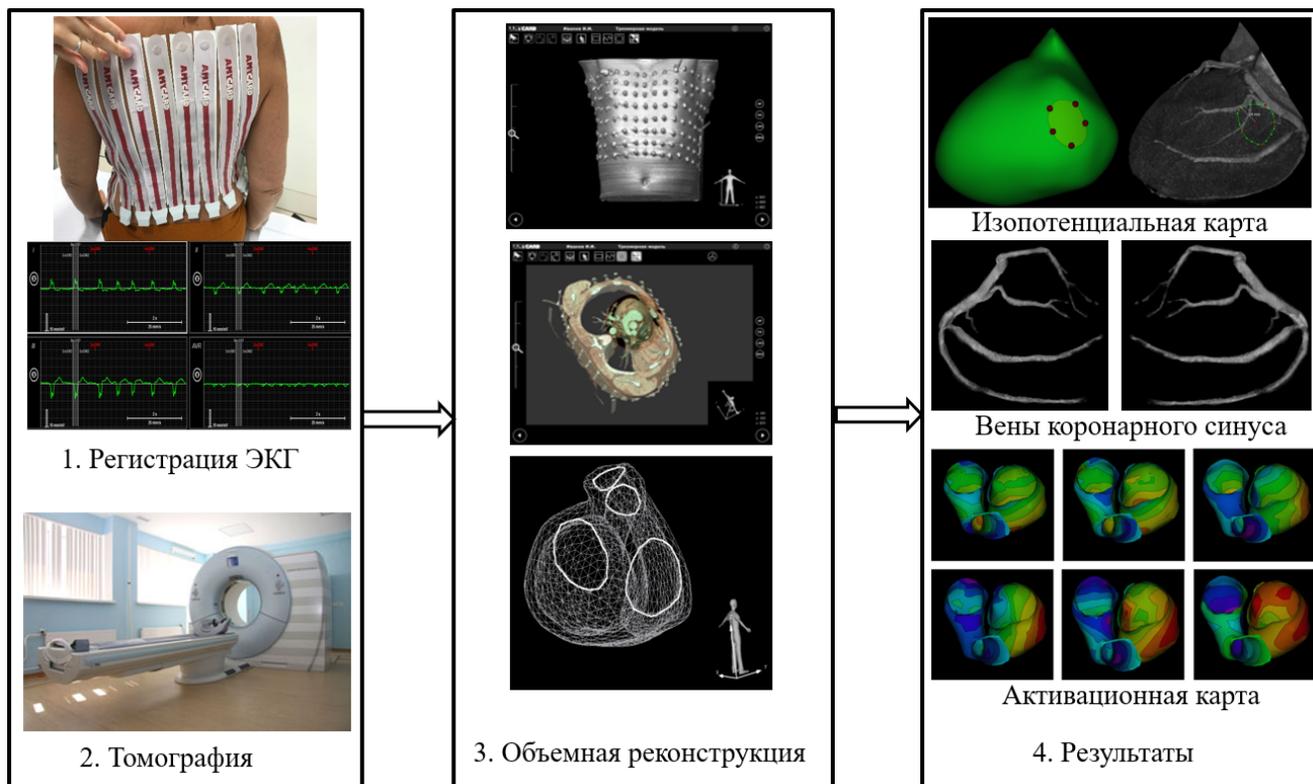


Рис. 1. Рабочий процесс проведения ЭКГ имиджинга на примере системы Амикард.  
Сокращение: ЭКГ — электрокардиография.

отечественной разработкой. Также существуют некоммерческие системы, используемые локально научными группами [17, 18].

В целом рабочий процесс проведения ЭКГ имиджинга схож и представлен на примере системы Амикард на рисунке 1. На первом этапе выполняется регистрация ЭКГ. На втором этапе выполняется томография. На третьем этапе выполняется объединение данных томографии и ЭКГ с последующей объемной реконструкцией эпи-/эндокардиальной желудочковой геометрии сердца. На четвертом этапе оцениваются вены коронарного синуса, строятся неинвазивные карты и формируется заключение.

#### ЭКГ имиджинг в оценке диссинхронии перед СРТ.

В первую очередь, ЭКГ имиджинг оценивает качественно и количественно диссинхронию. Время задержки от правого желудочка (ПЖ) до ЛЖ при БЛНПГ составляет в среднем  $83 \pm 34$  мс [19]. При этом для сравнения у здоровых взрослых лиц нормой проведения считается задержка  $< 40$  мс от момента активации эпикарда ПЖ до начала возбуждения эпикарда ЛЖ. Возбуждение ЛЖ разнообразно, с областями задержки или отсутствия проведения. Область поздней активации эпикарда ЛЖ разнообразна [20].

Показатель VEU (ventricular electrical uncoupling) — это межжелудочковая разница между средним временем активации ЛЖ и ПЖ в миллисекундах [21].

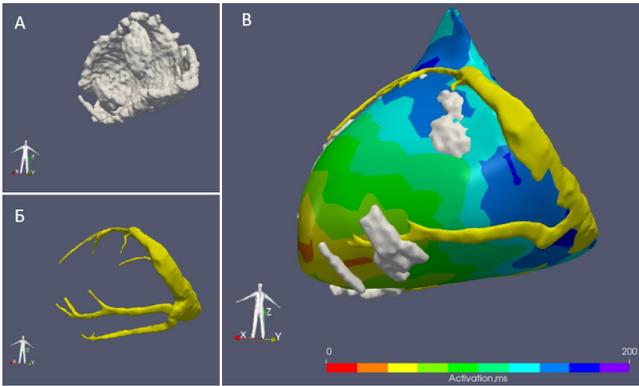
Позитивная величина индекса отражает замедление активации ЛЖ по отношению к ПЖ. Значимым считается величина  $> 50$  мс.

Показатель ВЖД ЛЖ рассчитывается как стандартное отклонение активации для всех записанных сигналов в камере. ВЖД ЛЖ считается при значении  $\geq 28$  мс [22].

В многоцентровом ретроспективном трайле показано, что расстояние между активным полюсом ЛЖ электрода и зоной поздней активации является сильным независимым предиктором ответа на СРТ. При увеличении данного расстояния  $> 47$  мм наблюдается переход к отсутствию ответа на данный вид лечения [23].

Интересной представляется статья Nguyen UC, et al., в которой предложена дополнительная дорожная карта обследования перед СРТ [17]. Суть заключается в комбинации данных неинвазивной активационной карты, реконструкции ветвей коронарного синуса и фиброза на трехмерной модели сердца. На основании такого мультимодального подхода можно предсказать наличие целевой вены коронарного синуса, ее приближенность к зоне поздней активации и соотношение с фиброзом. Пример подобного рабочего процесса представлен на рисунке 2.

Предложенный подход является мультимодальным, т.е. с одновременным применением нескольких



**Рис. 2.** Мультимодальная оценка перед СРТ.

**Примечание:** **А** — сегментация фиброза по данным магнитно-резонансной томографии, **Б** — сегментация коронарного синуса по данным мультиспиральной компьютерной томографии, **В** — активационная карта исходного ритма с интегрированным фиброзом и венами коронарного синуса. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

визуализирующих методик, что делает его более трудоемким и дорогостоящим.

В реальной клинической практике при проведении ЭКГ имиджинга можно ограничиться выполнением только мультиспиральной компьютерной томографии, т.к. современные аппараты позволяют детектировать не только вены коронарного синуса, но и трансмуральный фиброз. Клинический пример применения ЭКГ имиджинга с мультиспиральной компьютерной томографией представлен на рисунке 3.

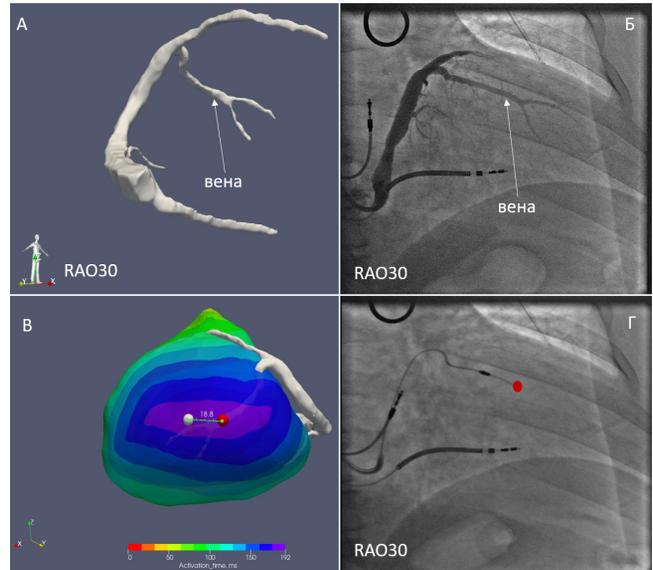
#### ЭКГ имиджинг в оценке диссинхронии после СРТ.

В послеоперационном периоде также можно проводить оценку диссинхронии качественно и количественно [22, 24]. Бивентрикулярная стимуляция приводит к ресинхронизации последовательности возбуждения желудочков и заметному снижению времени активации ЛЖ. ЭКГ имиджинг может быть полезен при выборе оптимального полюса, режима, атриовентрикулярного времени при имплантации квадриполярных электродов путем неинвазивной оценки как времени активации ЛЖ, ПЖ, так и индексов синхронизации [25-27].

В последние годы наблюдается тренд перехода на стимуляцию проводящей системы сердца, что приводит к формированию активации приближенной к физиологической. С помощью ЭКГ имиджинга показано более значимое улучшение времени активации и индексов синхронизации при стимуляции проводящей системы по сравнению с бивентрикулярным пейсингом [28-31].

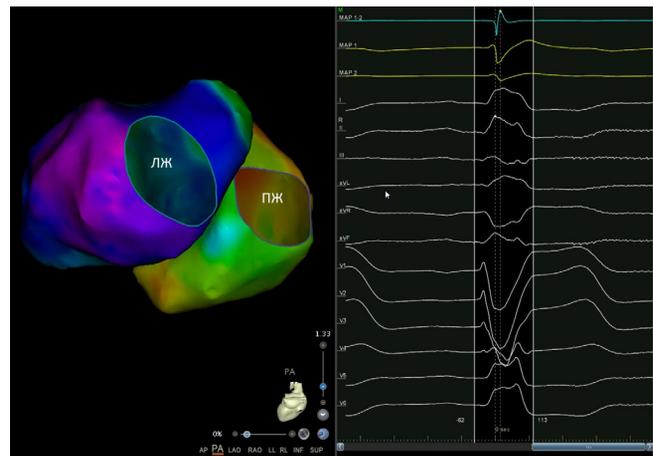
#### Инвазивное электроанатомическое картирование

В работе Rodriguez LM, et al. выявили два типа септальной активации у пациентов с БЛНПГ и низкой фракцией выброса ЛЖ: через транссептальную активацию справа налево или медленную проводимость через левую ножку [32]. Auricchio A, et al. отметили U-образный паттерн проводимости при акти-



**Рис. 3.** Планирование места имплантации левожелудочкового электрода.

**Примечание:** **А** — сегментация коронарного синуса до операции по данным томографии; **Б** — интраоперационное подтверждение аналогичного строения целевой вены; **В** — активационная карта на исходном ритме с интегрированной анатомией коронарного синуса. Белый маркер — зона максимального запаздывания. Красный маркер — положение активного полюса левожелудочкового электрода. Расстояние 18,8 мм отражает, что удалось близко поставить электрод к поздней зоне; **Г** — интраоперационное подтверждение положения левожелудочкового электрода. RAO30 — правая косая проекция на 30 градусов. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



**Рис. 4.** Инвазивное электроанатомическое картирование двух желудочков сердца при БЛНПГ. Активационная карта.

**Примечание:** фиолетовый цвет — обширная зона поздней активации левого желудочка. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек. ПЖ — правый желудочек.

вации ЛЖ в виде трансмуральной функциональной линии блокады, расположенной между перегородкой ЛЖ и боковой стенкой [33].

Upadhyay GA, et al. провели септальное картирование ЛЖ у 72 пациентов с ЭКГ паттерном БЛНПГ и 16 контрольных лиц [34]. Среди пациентов с паттерном БЛНПГ наблюдалась неоднородная септальная

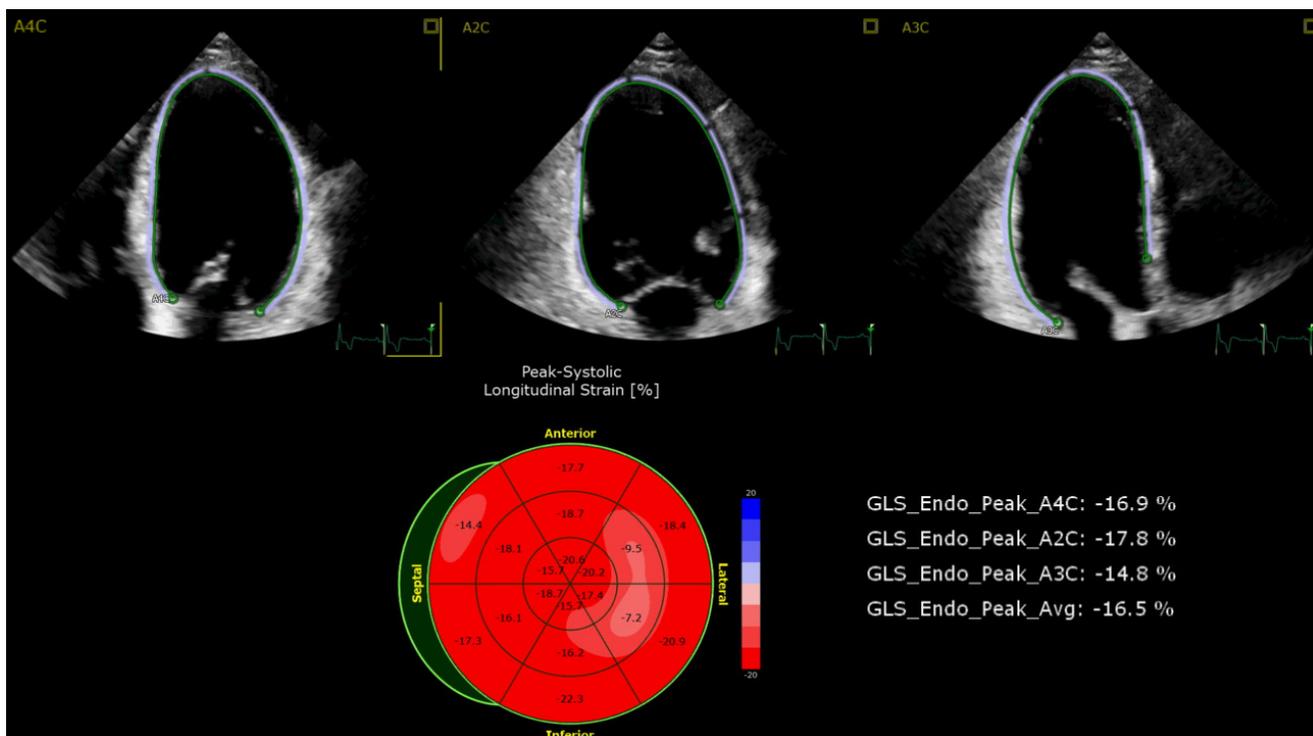


Рис. 5. ЭхоКГ с оценкой глобального продольного стрейна у кандидата на СРТ. Снижение значения деформации преимущественно в срединных переднебоковых и нижнебоковых сегментах ЛЖ.

проводимость. Так, полный блок проводимости в проксимальной части левой ножки пучка Гиса присутствовал у 64% пациентов, в то время как интактная активация Пуркинье наблюдалась у оставшихся 36% обследованных. Интактная активация Пуркинье была определена также у всех из контрольной группы.

В работе Rad MM, et al. показана возможность интраоперационной оценки поздней зоны электрической активации ЛЖ с помощью электроанатомического картирования на системе EnSite NavX из разных ветвей КС [35].

На рисунке 4 представлен собственный пример электроанатомического картирования при БЛНПГ.

В целом контактное картирование показывает, что пациенты с паттерном БЛНПГ на ЭКГ могут иметь различную степень, уровень нарушения проводимости и места поздней активации.

### Оценка механической диссинхронии

#### Эхокардиография

**Эхокардиография без тканевых режимов.** Показатель SPWMD с помощью М-режима эхокардиографии (ЭхоКГ) — это время задержки пика систолического движения задней стенки ЛЖ по отношению к пику систолического движения перегородки. Величина SPWMD  $\geq 130$  мс имеет специфичность 63%, точность в 85% и 80% положительное предсказательное значение ответа на СРТ. Имеет ряд недостатков: характеризует задержку только между двумя

стенками ЛЖ, трудно выделить пики систолического движения при выраженной гипокинезии миокарда. Кроме того, его невозможно определить при парадоксальном движении перегородки с наличием многофазных пиков.

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

Механическая МЖД считается как разница в продолжительности периодов предизгнания ЛЖ и ПЖ с помощью импульсного доплеровского режима ЭхоКГ. Задержка сокращения ЛЖ по отношению к ПЖ  $>40$  мс считается критерием наличия МЖД [36].

Время диастолического наполнения (dFT) ЛЖ используется для оценки атриовентрикулярной диссинхронии у пациентов на синусовом ритме. Время считается как интервал от начала волны Е до окончания волны А при записи трансмитрального кровотока импульсным доплером. При значении времени диастолического наполнения на синусовом ритме  $<40-45\%$  от продолжительности соответствующего QRS комплекса считается, что имеет место значимая атриовентрикулярная диссинхрония, требующая коррекции [37].

Измерение VTI (интеграл линейной скорости кровотока) в выходном тракте ЛЖ для оптимизации

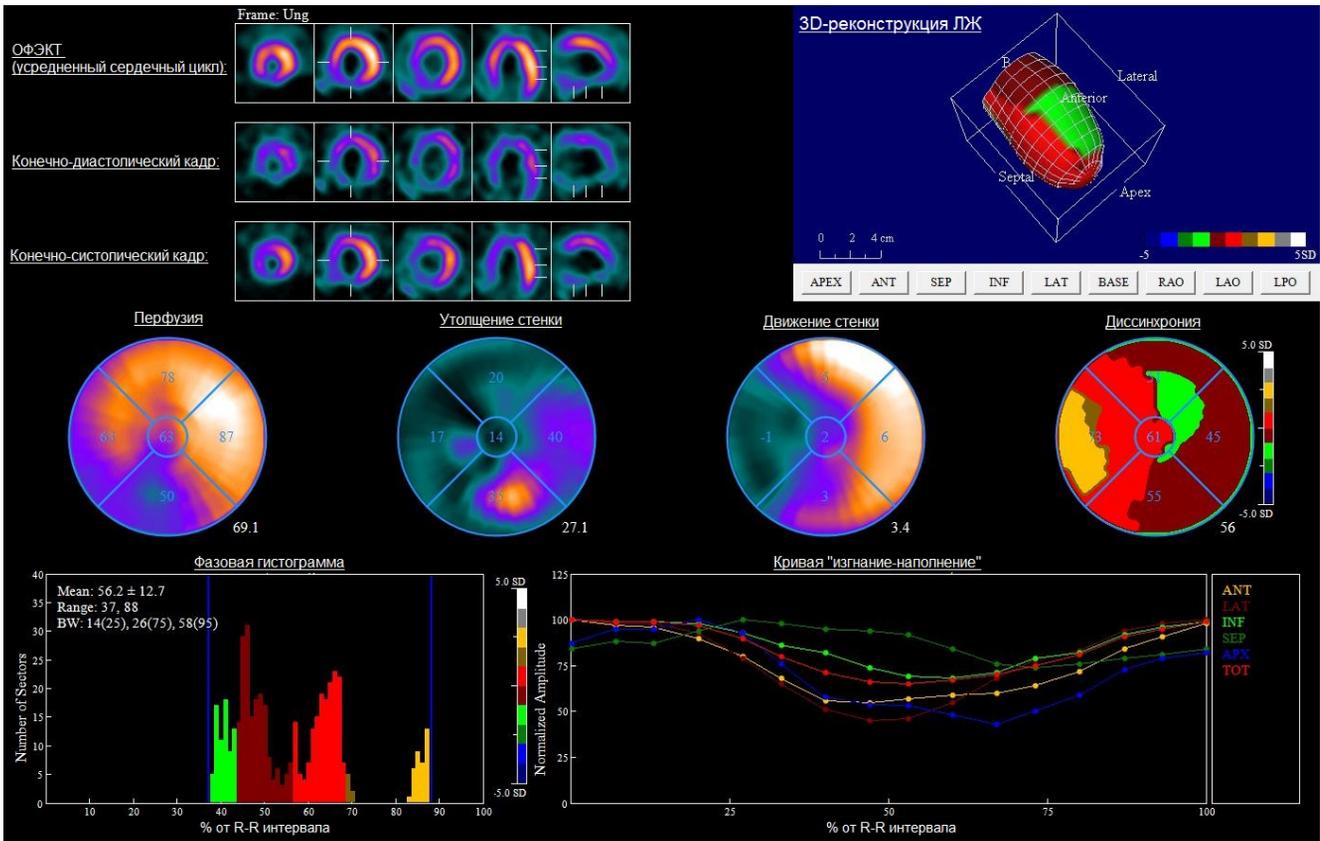


Рис. 6. Данные постобработки ЭКГ-ПСМ с оценкой механической диссинхронии.

**Примечание:** ЛЖ у пациента с дилатационной кардиомиопатией. На фазовой гистограмме, полярной карте "Диссинхрония" и трехмерной реконструкции ЛЖ различным цветом отмечены зоны миокарда, одновременно сокращающиеся в определенный момент сердечного цикла. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

межжелудочковой задержки при СРТ проводится путем поиска режима с максимальным значением VTJ. Данный подбор задержки является трудоемким и дискутабельным.

**ЭхоКГ с тканевыми режимами.** Цветной двухмерный тканевой режим для оценки времени задержки 12 сегментов ЛЖ. Считается от начала комплекса QRS до пика продольного систолического движения миокарда. ВЖД определяется как разница между двумя сегментами, один из которых имел максимальную задержку (Ts макс), а другой — минимальную (Ts мин). Значение ВЖД  $\geq 100$  мс предсказывало ответ от СРТ [38].

Следующим показателем ВЖД считается время стандартного отклонения активации 12 сегментов ЛЖ (SD12). При значении SD12  $\geq 34,4$  считалось, что есть ВЖД.

По результатам исследования PROSPECT был сделан вывод, что нет ни одного изолированного ЭхоКГ измерения диссинхронии, которое можно рекомендовать для улучшения отбора пациентов на СРТ. Все показатели обладают умеренной чувствительностью и специфичностью [39].

Далее фокус интереса сместился к оценке деформации (strain) сегмента методикой speckle tracking

(отслеживание движения пятен). Существует три вида глобальной деформации: продольная, циркуферентная, радиальная. В метаанализе были указаны нормативные значения. Нормальные значения глобального продольного стрейна варьировались от -15,9% до -22,1% (среднее значение -19,7%; 95% доверительный интервал (ДИ): -20,4% — -18,9%). Нормальная глобальная окружная деформация варьировала от -20,9 до -27,8% (среднее значение -23,3%; 95% ДИ: -24,6 — -22,1%). Глобальная радиальная деформация варьировала от 35,1 до 59,0% (среднее значение — 47,3%; 95% ДИ: 43,6-51,0%) [40].

Kleijn SA, et al. описали нормальные показатели стрейна в зависимости от пола и возрастной группы. Также был сделан акцент о наличии вариабельности измерения между исследователями [41]. В настоящее время в клинической практике применяют оценку глобального продольного стрейна как показателя с наименьшей вариабельностью в измерении.

На рисунке 5 представлен собственный пример оценки глобального продольного стрейна у кандидата на СРТ.

Также стоит сказать еще о двух показателях (septal flash и apical rocking), которые возможно оценить по

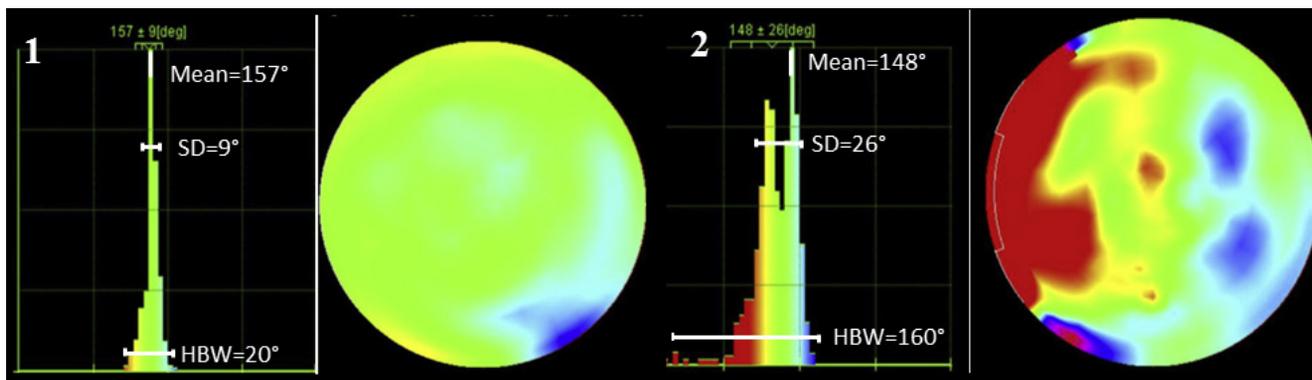


Рис. 7. 1 — фазовая гистограмма и полярная карта сократимости миокарда пациента без нарушения проводимости, 2 — фазовая гистограмма и полярная карта сократимости миокарда пациента с полной БЛНПГ.

**Сокращения:** Mean — пик фазовой гистограммы, SD — стандартное отклонение фазовой гистограммы, HBW — ширина фазовой гистограммы.

ЭхоКГ. Они являются ценными параметрами для подтверждения наличия механической диссинхронии ЛЖ и отбора пациентов для проведения СРТ [42].

#### Магнитно-резонансная томография сердца с контрастом

Наличие рубца в миокарде, особенно при проведении кардиостимуляции, связано с ухудшением результатов СРТ. Золотым стандартом оценки фиброза является безусловно магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастом.

Кроме того, описаны дополнительные возможности МРТ в контексте диссинхронии. Так, количественный параметр механической диссинхронии ЛЖ (16-сегментное стандартное отклонение времени до пиковой радиальной деформации), полученный с помощью МРТ, независимо ассоциировался с неблагоприятными исходами у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [43].

Комбинированная оценка рубца и septal flash в межжелудочковой перегородке с помощью МРТ позволяет с высокой точностью выявить ответчиков на СРТ и прогнозировать долгосрочную выживаемость [44].

Кроме того, МРТ может быть составной частью при проведении описанной выше методики ЭКГ имиджинга в оценке диссинхронии перед имплантацией СРТ.

#### Методы ядерной медицины

Методы радионуклидной визуализации позволяют оценивать различные физиологические и патологические процессы, протекающие в сердце, например, миокардиальную перфузию и кровоток, жизнеспособность и иннервацию миокарда, а также его сократимость [45]. Для скинтиграфической оценки механической диссинхронии желудочков сердца можно использовать две скинтиграфические методики: ЭКГ-синхронизированную перфузионную скинтиграфию миокарда (ЭКГ-ПСМ) и радионуклидную равновесную вентрикулографию. Преимуществами этих методов перед другими лучевыми модальностями являются

высокая воспроизводимость и повторяемость при оценке механической диссинхронии ЛЖ [46].

Запись радионуклидного исследования в ЭКГ-синхронизированном режиме позволяет оценить равномерность сокращения стенки ЛЖ в течение сердечного цикла. Для количественного анализа механической диссинхронии используют фазовую полярную карту сократимости ЛЖ и фазовые гистограммы [47] (рис. 6).

Выделяют следующие количественные характеристики фазовой гистограммы, характеризующие механическую диссинхронию ЛЖ:

- Пик фазовой гистограммы (Mean) — отражает усредненное время сердечного цикла, в которое происходит сокращение наибольшего объема миокарда;
- Ширина фазовой гистограммы (Histogram bandwidth (HBW)) — интервал, охватывающий 95% ширины фазовой гистограммы (т.е. интервал, в течение которого 95% миокарда ЛЖ инициирует сокращение);
- Фазовое стандартное отклонение (Phase Standard Deviation (PSD)) — является стандартным отклонением среднего времени сокращения всех отделов миокарда.

Приведенные выше основные показатели фазовой гистограммы, характеризующие механическую диссинхронию, выражают в градусах (0-360°). Кроме того, они могут быть представлены в миллисекундах или процентах от времени сердечного цикла (%R-R) [48].

В зависимости от используемого программного пакета, дополнительно могут быть вычислены следующие количественные показатели:

- Асимметрия фазовой гистограммы — отражает симметричность фазовой гистограммы (безразмерный коэффициент);
- Эксцесс фазовой гистограммы — отражает крутизну ее подъема (безразмерный коэффициент);
- Энтропия — индекс "неупорядоченности" механического сокращения (выражается в процентах, где 0% соответствует полной "неупорядоченности").

Пороговые значения показателей механической диссинхронии зависят от метода радионуклидной визуализации и используемого программного пакета. Для наиболее распространенных программных пакетов, используемых для оценки механической диссинхронии по данным ЭКГ-ПКСМ, были определены следующие пороговые значения:

- ECTb (Emory Cardiac Toolbox, Emory University/Syntermed, Atlanta, GA, USA) — фазовое стандартное отклонение  $<12,8^\circ$  для мужчин и  $<10,1^\circ$  для женщин;
- ширина фазовой гистограммы  $<31,3^\circ$  для мужчин и  $<27,3^\circ$  для женщин; QGS (Quantitative Gated SPECT; Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA) — фазовое стандартное отклонение  $<6,2^\circ$  для мужчин и  $<4,3^\circ$  для женщин;
- ширина фазовой гистограммы  $<25^\circ$  для мужчин и  $<18,5^\circ$  для женщин [49].

На рисунке 7 представлены собственные примеры фазовых гистограмм и полярных карт сократимости миокарда. Данный рисунок подчеркивает, что механическая диссинхрония вносит серьезный вклад в прогрессирование ХСН, способствуя усугублению ремоделирования сердца и снижению его систолической функции.

Проведенные ранее исследования показали, что скintiграфические характеристики механической диссинхронии являются независимыми предикторами наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН [50]. Также эти характеристики имеют высокую прогностическую ценность у кандидатов на СРТ [51, 52].

Abdellatif YA, et al. [53] выявили пороговые значения количественных индексов фазового анализа, которые позволяют с высокой точностью прогнозировать положительный ответ на СРТ: фазовое стандартное отклонение  $>33^\circ$ , ширина фазовой гистограммы  $>153^\circ$ .

## Литература/References

1. Jaffe LM, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy: history, present status, and future directions. *Ochsner J.* 2014;14(4):596-607.
2. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427-520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364.
3. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2012;163(2):260-7.e3. doi:10.1016/j.ahj.2011.11.014.
4. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2011;107(6):927-34. doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.010.
5. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2011;32(20):2516-24. doi:10.1093/eurheartj/ehr329.
6. van Everdingen WM, Zweerink A, Cramer MJ, et al. Can We Use the Intrinsic Left Ventricular Delay (QLV) to Optimize the Pacing Configuration for Cardiac Resynchronization Therapy With a Quadripolar Left Ventricular Lead? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(3):e005912. doi:10.1161/CIRCEP.117.005912.
7. van Stipdonk AMW, Ter Horst I, Kloosterman M, et al. QRS Area Is a Strong Determinant of Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(12):e006497. doi:10.1161/CIRCEP.118.006497.
8. Emerek K, Friedman DJ, Sørensen PL, et al. Vectorcardiographic QRS area is associated with long-term outcome after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2019;16(2):213-9. doi:10.1016/j.hrthm.2018.08.028.
9. Plesinger F, Viscor I, Vondra V, et al. VDI vision — analysis of ventricular electrical dyssynchrony in real-time. 2021 *Computing in cardiology (CinC).* 2021:5-13. doi:10.23919/CinC53138.2021.9662916.
10. Jurak P, Halamek J, Meluzin J, et al. Ventricular dyssynchrony assessment using ultra-high frequency ECG technique. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;49(3):245-54. doi:10.1007/s10840-017-0268-0.
11. Curila K, Prochazkova R, Jurak P, et al. Both selective and nonselective His bundle, but not myocardial, pacing preserve ventricular electrical synchrony assessed by ultra-high-frequency ECG. *Heart Rhythm.* 2020;17(4):607-14. doi:10.1016/j.hrthm.2019.11.016.
12. Curila K, Jurak P, Prinzen F, et al. P. Bipolar anodal septal pacing with direct LBB capture preserves physiological ventricular activation better than unipolar left bundle branch pacing. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1140988. doi:10.3389/fcvm.2023.1140988.
13. Rickard J, Jackson K, Gold M, et al. ECG Belt for CRT Response Study Group. Electrocardiogram Belt guidance for left ventricular lead placement and biventricular pacing optimization. *Heart Rhythm.* 2023;20(4):537-44. doi:10.1016/j.hrthm.2022.11.015.
14. Bank AJ, Brown CD, Burns KV, et al. Electrical dyssynchrony mapping and cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol.* 2022;74:73-81. doi:10.1016/j.jelectrocard.2022.08.006.

Международным агентством по атомной энергетике было организовано многоцентровое клиническое исследование, целью которого явилось определение прогностической значимости показателей ВЖД, оцененных с помощью ЭКГ-ПКСМ, у кандидатов на СРТ [54]. Результаты данного исследования показали, что уменьшение после СРТ стандартного отклонения фазовой гистограммы более чем на  $4^\circ$  является предиктором положительного ответа на интервенционное вмешательство.

Кроме того, данные фазового анализа могут быть полезны для определения зоны позднего сокращения и последующего выбора области оптимальной для установки ЛЖ электрода СРТ. В многоцентровом рандомизированном исследовании GUIDE-CRT [55], которое включало 194 пациента, было проанализировано расположение ЛЖ электрода по отношению к зоне наиболее позднего сокращения миокарда, оцененной по данным фазового анализа. Позитивный ответ на СРТ был более вероятным у пациентов, расположение ЛЖ электрода у которых совпадало с зоной наиболее позднего сокращения ЛЖ.

В целом результаты различных приведенных исследований показали, что ЭКГ-ПКСМ может быть использована для оценки прогноза и эффективности СРТ. В то же время определение диссинхронии радионуклидными методами не входит в современные рекомендации. В связи с этим необходимы дальнейшие научные исследования в данном направлении.

## Заключение

Широкий спектр методик, применяемых в медицине, позволяет качественно и количественно оценить все виды диссинхронии сердца.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда 24-15-00335.

15. Brown CD, Burns KV, Harbin MM, et al. Cardiac resynchronization therapy optimization in nonresponders and incomplete responders using electrical dyssynchrony mapping. *Heart Rhythm*. 2022;19(12):1965-73. doi:10.1016/j.hrthm.2022.07.016.
16. Ramanathan C, Ghanem RN, Jia P, et al. Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia. *Nat Med*. 2004;10(4):422-8. doi:10.1038/nm1011.
17. Nguyen UC, Cluitmans MJM, Strik M, et al. Integration of cardiac magnetic resonance imaging, electrocardiographic imaging, and coronary venous computed tomography angiography for guidance of left ventricular lead positioning. *Europace*. 2019;21(4):626-35. doi:10.1093/europace/euy292.
18. Webber M, Joy G, Bennett J, et al. Technical development and feasibility of a reusable vest to integrate cardiovascular magnetic resonance with electrocardiographic imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2023;25(1):73. doi:10.1186/s12968-023-00980-7.
19. Varma N. Left ventricular electrical activation during right ventricular pacing in heart failure patients with LBBB: visualization by electrocardiographic imaging and implications for cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol*. 2015;48(1):53-61. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.09.002.
20. Zubarev S, Chmelevsky M, Potyagaylo D, et al. Noninvasive electrocardiographic imaging with magnetic resonance tomography in candidates for cardiac resynchronization therapy. *Computing in Cardiology*. 2019;46:397. doi:10.22489/CinC.2019.397.
21. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, et al. Noninvasive electrocardiographic mapping to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy: beyond QRS duration and left bundle branch block morphology. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(24):2435-43. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.093.
22. Ghosh S, Silva JN, Canham RM, et al. Electrophysiologic substrate and intraventricular left ventricular dyssynchrony in nonischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2011;8(5):692-9. doi:10.1016/j.hrthm.2011.01.017.
23. Parreira L, Tsyganov A, Artyukhina E, et al. Non-invasive three-dimensional electrical activation mapping to predict cardiac resynchronization therapy response: site of latest left ventricular activation relative to pacing site. *Europace*. 2023;25(4):1458-66. doi:10.1093/europace/euad041.
24. Zubarev S, Chmelevsky M, Budanova M, et al. Noninvasive electrophysiological mapping in patients with complete left bundle branch block and different modes of biventricular pacing. *Kardiologiya*. 2017;57(5):33-7. (In Russ.) Зубарев С. В., Чмелевский М. П., Буданова М. А. и др. Возможности неинвазивного электрофизиологического картирования у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса и различными режимами бивентрикулярной электрокардиостимуляции. *Кардиология*. 2017;57(5):33-7.
25. Pereira H, Jackson TA, Sieniewicz B, et al. Non-invasive electrophysiological assessment of the optimal configuration of quadripolar lead vectors on ventricular activation times. *J Electrocardiol*. 2018;51(4):714-9. doi:10.1016/j.jelectrocard.2018.05.006.
26. Sieniewicz BJ, Jackson T, Claridge S, et al. Optimization of CRT programming using non-invasive electrocardiographic imaging to assess the acute electrical effects of multipoint pacing. *J Arrhythm*. 2019;35(2):267-75. doi:10.1002/joa3.12153.
27. Waddingham PH, Mangual JO, Orini M, et al. Electrocardiographic imaging demonstrates electrical synchrony improvement by dynamic atrioventricular delays in patients with left bundle branch block and preserved atrioventricular conduction. *Europace*. 2023;25(2):536-45. doi:10.1093/europace/euac224.
28. Arnold AD, Shun-Shin MJ, Keene D, et al. His Resynchronization Versus Biventricular Pacing in Patients With Heart Failure and Left Bundle Branch Block. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3112-22. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.073.
29. Ali N, Arnold AD, Miyazawa AA, et al. Comparison of methods for delivering cardiac resynchronization therapy: an acute electrical and haemodynamic within-patient comparison of left bundle branch area, His bundle, and biventricular pacing. *Europace*. 2023;25(3):1060-7. doi:10.1093/europace/euac245.
30. Zweerink A, Zubarev S, Bakelants E, et al. His-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy With Ventricular Fusion Pacing for Electrical Resynchronization in Heart Failure. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(7):881-92. doi:10.1016/j.jacep.2020.11.029.
31. Pujol-López M, Ferró E, Borràs R, et al. Stepwise application of ECG and electrogram-based criteria to ensure electrical resynchronization with left bundle branch pacing. *Europace*. 2023;25(6):euad128. doi:10.1093/europace/euad128.
32. Rodriguez LM, Timmermans C, Nabar A, et al. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(2):135-41. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.02421.x.
33. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. 2004;109(9):1133-9. doi:10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6.
34. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. *Circulation*. 2019;139(16):1876-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648.
35. Rad MM, Blaauw Y, Dinh T, et al. Left ventricular lead placement in the latest activated region guided by coronary venous electroanatomic mapping. *Europace*. 2015;17(1):84-93. doi:10.1093/europace/euu221.
36. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, et al.; CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2007;28(15):1827-34. doi:10.1093/eurheartj/ehm192.
37. Cazeau S, Bordachar P, Jaupart G, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(1P2):137-43. doi:10.1046/j.1460-9592.2003.00003.x.
38. Gorcsan J 3rd, Abraham T, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting — a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(3):191-213. doi:10.1016/j.echo.2008.01.003.
39. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120.
40. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185-91. doi:10.1016/j.echo.2012.10.008.
41. Kleijn SA, Pandian NG, Thomas JD, et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicenter study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):410-6. doi:10.1093/ehjci/jeu213.
42. Lazăr-Höcher AI, Cozma D, Cirin L, et al. Comparative Analysis of Apical Rocking and Septal Flash: Two Views of the Same Systole? *J Clin Med*. 2024;13(11):3109. doi:10.3390/jcm13113109.
43. Yuan Y, Sun J, Jin D, Zhao S. Quantitative left ventricular mechanical dyssynchrony by magnetic resonance imaging predicts the prognosis of dilated cardiomyopathy. *Eur J Radiol*. 2023;164:110847. doi:10.1016/j.ejrad.2023.110847.
44. Larsen CK, Smiseth OA, Duchenne J, et al. Cardiac Magnetic Resonance Identifies Responders to Cardiac Resynchronization Therapy with an Assessment of Septal Scar and Left Ventricular Dyssynchrony. *J Clin Med*. 2023;12(22):7182. doi:10.3390/jcm12227182.
45. Zavadovsky KV, Vesnina ZhV, Anashbaev ZhZh, et al. Current status of nuclear cardiology in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(12):5134. (In Russ.) Завадовский К. В., Веснина Ж. В., Анашбаев Ж. Ж. и др. Современное состояние ядерной кардиологии в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5134. doi:10.15829/1560-4071-2022-5134.
46. Mansour N, Nekolla SG, Reyes E, et al. Multi-center study of inter-rater reproducibility, image quality, and diagnostic accuracy of CZT versus conventional SPECT myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2023;30(2):528-39. doi:10.1007/s12350-022-03054-w.
47. Kuronuma K, Matsumoto N, Van Kriekinge SD, et al. Usefulness of phase analysis on ECG gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Journal of Cardiology*. 2023;82(2):87-92. doi:10.1016/j.jicc.2023.02.008.
48. Marques de Souza Filho E, Tinoco Mesquita C, Altenburg Gismondi R, et al. Are there normal values of phase analysis parameters for left ventricular dyssynchrony in patients with no structural cardiomyopathy?: a systematic review. *Nuclear medicine communications*. 2019;40(10):980-5. doi:10.1097/MNM.0000000000001068.
49. Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, et al. Comparison of phase dyssynchrony analysis using gated myocardial perfusion imaging with four software programs: Based on the Japanese Society of Nuclear Medicine working group normal database. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017;24(2):611-21. doi:10.1007/s12350-015-0333-y.
50. Titus Ngeno G, Borges-Neto S, Fudim M. Mechanical dyssynchrony in acute heart failure: A marker and a target? *J Nucl Cardiol*. 2021;28(1):150-2. doi:10.1007/s12350-020-02468-8.
51. Mishkina AI, Saushkin VV, Atabekov TA, et al. The value of cardiac sympathetic activity and mechanical dyssynchrony as cardiac resynchronization therapy response predictors: comparison between patients with ischemic and non-ischemic heart failure. *J Nucl Cardiol*. 2023;30(1):371-82. doi:10.1007/s12350-022-03046-w.
52. Mishkina AI, Atabekov TA, Shipulin VV, et al. Role of radionuclide assessment of global and regional mechanical dyssynchrony of the heart in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5497. (In Russ.) Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Шипулин В. В. и др. Роль радионуклидной оценки глобальной и регионарной механической диссинхронии сердца в оценке прогноза сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5497. doi:10.15829/1560-4071-2023-5497.
53. Abdellatif YA, Onsy AM, Eldemerdash SEH, et al. Prediction of Cardiac Resynchronization Therapy Response Using Quantitative Gated Myocardial Perfusion Imaging. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2023;14(1):5313-21. doi:10.19102/icrm.2023.14014.
54. Peix A, Karthikeyan G, Massardo T, et al. Value of intraventricular dyssynchrony assessment by gated-SPECT myocardial perfusion imaging in the management of heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy (VISION-CRT). *J Nucl Cardiol*. 2021;28(1):55-64. doi:10.1007/s12350-018-01589-5.
55. Zou J, Hua W, Su Y, et al. SPECT-Guided LV Lead Placement for Incremental CRT Efficacy: Validated by a Prospective, Randomized, Controlled Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(12):2580-3. doi:10.1016/j.jcmg.2019.



## Электрокардиографические признаки блокады левой ножки пучка Гиса и прогнозирование ответа на бивентрикулярную стимуляцию и стимуляцию проводящей системы сердца

Малишевский Л. М.<sup>1,2</sup>, Лебедев Д. С.<sup>1,2</sup>

В статье представлен анализ отечественных и зарубежных исследований, посвященных диагностике блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и анализу электрокардиографических (ЭКГ) критериев для отбора пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию. Рассмотрены особенности классификации БЛНПГ, включая истинную и ложную формы, а также различия в локализации блока проведения при схожей ЭКГ картине. Особое внимание уделено проблеме вариабельности существующих ЭКГ-критериев и прогностической значимости отдельных ЭКГ-признаков. Подчеркивается важность разработки новых критериев для улучшения диагностики и повышения эффективности лечения пациентов с БЛНПГ для улучшения отбора на бивентрикулярную стимуляцию и стимуляцию проводящей системы сердца.

**Ключевые слова:** блокада левой ножки пучка Гиса, электрокардиография, сердечная ресинхронизирующая терапия, стимуляция проводящей системы сердца.

**Отношения и деятельность.** Государственное задание А22-122012000074-3: Разработка программы персонализированного подхода к выбору оптимальной стратегии лечения и профилактики пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург, Россия.

Малишевский Л. М.\* — м.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-1025-3728, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, г.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [lev.m.ecg@gmail.com](mailto:lev.m.ecg@gmail.com)

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СПСС — стимуляция проводящей системы сердца, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЭКГ — электрокардиография, АНА — Американская ассоциация сердца, ESC — Европейское общество кардиологов.

Рукопись получена 15.11.2024

Рецензия получена 09.12.2024

Принята к публикации 13.12.2024



**Для цитирования:** Малишевский Л. М., Лебедев Д. С. Электрокардиографические признаки блокады левой ножки пучка Гиса и прогнозирование ответа на бивентрикулярную стимуляцию и стимуляцию проводящей системы сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6182. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6182. EDN OBRYEU

## Electrocardiographic signs of left bundle branch block and prediction of response to biventricular and conduction system pacing

Malishevsky L. M.<sup>1,2</sup>, Lebedev D. S.<sup>1,2</sup>

The paper presents an analysis of Russian and foreign studies on left bundle branch block (LBBB) and the analysis of electrocardiographic (ECG) criteria for selecting patients for cardiac resynchronization therapy. The features of LBBB classification are considered, including true and false forms, as well as differences in conduction block location with a similar ECG performance. Particular attention is paid to the problem of variability of existing ECG criteria and the prognostic significance of individual ECG signs. The importance of developing new criteria for improving diagnostics and increasing the effectiveness of treatment of LBBB patients is emphasized to improve selection for biventricular and conduction system pacing.

**Keywords:** left bundle branch block, electrocardiography, cardiac resynchronization therapy, conduction system pacing.

**Relationships and Activities.** State assignment А22-122012000074-3: Development of a personalized approach to choosing the optimal strategy for treatment and prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russia.

Malishevsky L. M.\* ORCID: 0000-0002-1025-3728, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663.

\*Corresponding author: [lev.m.ecg@gmail.com](mailto:lev.m.ecg@gmail.com)

Received: 15.11.2024 Revision Received: 09.12.2024 Accepted: 13.12.2024

**For citation:** Malishevsky L. M., Lebedev D. S. Electrocardiographic signs of left bundle branch block and prediction of response to biventricular and conduction system pacing. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4S):6182. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6182. EDN OBRYEU

Результаты эндокардиального и эпикардиального активационного картирования у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) свидетельствуют о неоднородности паттерна активации левого желудочка (ЛЖ) [1-4]. Примерно в 30% случаев

регистрируются нормальные время и направление транссептальной активации, что может свидетельствовать о сохранном проведении по волокнам левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) у значимой части пациентов [1, 2].

## Ключевые моменты

- Диагностика блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) остается сложной клинической проблемой в связи с разнообразием паттернов желудочковой активации, а также различной локализации блока проведения при схожей электрокардиографической картине.
- Представлен сравнительный анализ российских и международных критериев диагностики БЛНПГ и их прогностической ценности для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).
- Выявлены преимущества и ограничения актуальных электрокардиографических критериев для прогнозирования ответа на СРТ.
- Описаны новые диагностические подходы и критерии проксимальной БЛНПГ, выявленные на основе исследования пациентов с хирургически индуцированной блокадой проведения проксимальных волокон левой ножки пучка Гиса.

## Key messages

- Diagnosis of left bundle branch block (LBBB) remains a complex clinical problem due to the variety of ventricular activation patterns, as well as different conduction block location with a similar electrocardiographic pattern.
- A comparative analysis of Russian and international criteria for LBBB diagnosis and their prognostic value for cardiac resynchronization therapy (CRT) is presented.
- The advantages and limitations of current electrocardiographic criteria for predicting response to CRT are identified.
- Novel diagnostic approaches and criteria for proximal LBBB, identified based on a study of patients with surgically induced proximal left bundle branch block, are described.

Для разделения пациентов со схожей электрокардиографической (ЭКГ) картиной были предложены термины "истинная" и "ложная" БЛНПГ<sup>1</sup> [4]. В первом случае наблюдаются характерные изменения активации желудочков сердца, в то время как во втором случае регистрируется сохранное проведение по волокнам ЛНПГ, а последовательность возбуждения сердца соответствует норме. Считается, что при ложной БЛНПГ наблюдается сочетание блока передней ветви ЛНПГ и гипертрофии ЛЖ или неспецифического нарушения проведения [5].

Развитие сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) привело к увеличению интереса исследователей к этой проблеме. Крупные многоцентровые исследования продемонстрировали, что БЛНПГ является одним из важнейших критериев отбора пациентов на СРТ [6-10]. Однако примерно 30% пациентов не отвечают на эту терапию, что частично может объясняться имплантацией СРТ устройств пациентам с ложной БЛНПГ [11-13].

ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях считается основным методом диагностики БЛНПГ, однако диагностические критерии, представленные в рекомендациях Американской ассоциацией сердца (АНА) и Европейским обществом кардиологов (ESC), соответственно, имеют существенные различия [9, 14-16].

<sup>1</sup> Tung, Roderick & Sung, Weiping & Shatz, Nathan & Upadhyay, Gaurav. (2021). B-PO02-186 high resolution mapping of lv activation during left bundle branch block: correlation of transseptal breakthrough and strauss criteria. Heart Rhythm. 18. S174. doi:10.1016/j.hrthm.2021.06.439.

Более того, в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), которые продемонстрировали эффективность СРТ при различной морфологии комплекса QRS, также использовали неодинаковые ЭКГ-критерии [6-8]. Во многих исследованиях было показано, что существующие диагностические критерии БЛНПГ характеризуются низкой согласованностью и разной прогностической ценностью в предсказании ответа на СРТ [17-22].

Ренессанс стимуляции проводящей системы сердца (СПСС) дополнительно увеличил интерес к изучению не только факта наличия, но и локализации блока проведения при БЛНПГ. Исследования с использованием эндокардиального картирования показали, что эффективность ресинхронизации при стимуляции пучка Гиса зависит от расположения блока проведения при БЛНПГ: чем дистальнее блок, тем ниже вероятность успеха [23-25]. В связи с этим, помимо "истинной" и "ложной" БЛНПГ, современные исследования выделяют "проксимальную" и "дистальную" формы. Предполагается, что проксимальная форма соответствует истинной БЛНПГ, однако на сегодняшний день отсутствует консенсус о соответствии дистальной локализации блока проведения и ложной БЛНПГ [26]. Более того, Upadhyay GA, et al. выделяют не два, а три варианта БЛНПГ: проксимальную (left intrahisian), дистальную (left bundle branch block) и интактное проведение по волокнам Пуркинью (intact Purkinje activation) БЛНПГ [25]. Для улучшения отбора пациентов на стимуляцию пучка Гиса были предложены новые ЭКГ-критерии проксимальной БЛНПГ, разработанные при изучении пациентов после повреждения проксимальных отделов ЛНПГ [27-29].

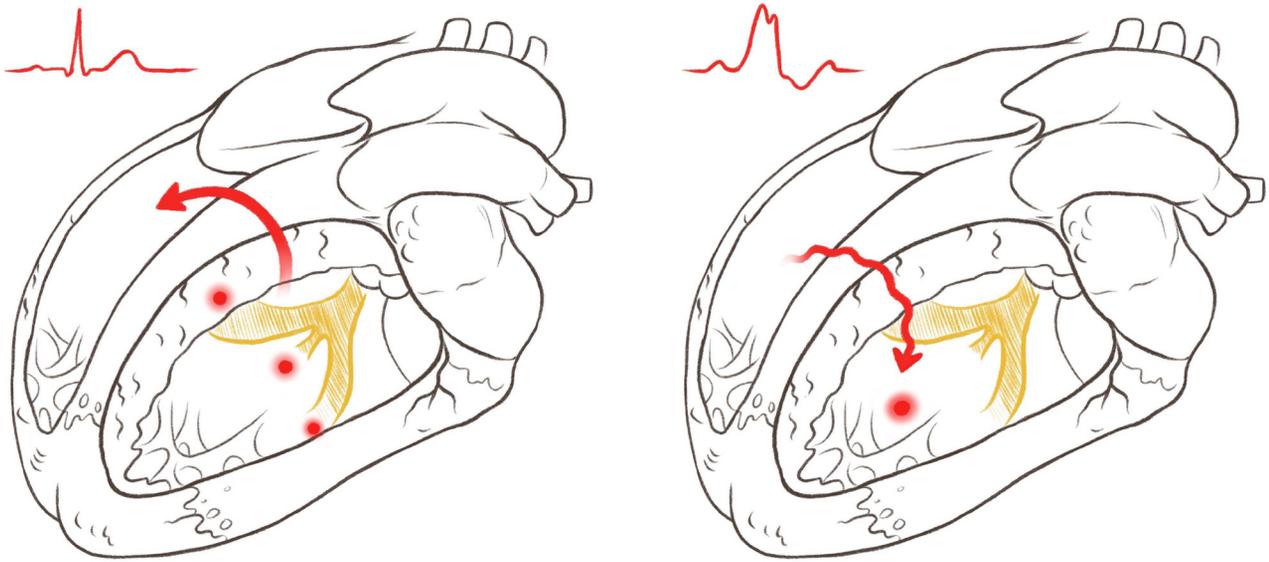


Рис. 1. Паттерн активации желудочков сердца в норме (слева) и при БЛНПГ (справа).

Однако на сегодняшний день эти критерии не были верифицированы в группах пациентов СПСС.

Учитывая разнообразие классификаций БЛНПГ, различия в диагностической ценности актуальных ЭКГ-критериев, а также их важную роль в отборе пациентов на СРТ и СПСС, диагностика этого нарушения проводимости остается актуальной проблемой современной медицины.

#### ЭКГ-критерии БЛНПГ в эпоху СРТ

Первые свидетельства о неоднородности паттерна активации при ЭКГ картине БЛНПГ были опубликованы еще в середине XXв. Еще в 1956г Grant и Dodge обнаружили, что у трети пациентов с БЛНПГ расширение комплекса QRS на поверхностной ЭКГ не сопровождается изменением направления вектора активации межжелудочковой перегородки (МЖП) [30, 31]. Первое эндокардиальное картирование пациентов с БЛНПГ также показало, что в 30% случаев регистрируется несколько точек наиболее ранней активации в эндокарде ЛЖ, что свидетельствует о сохранном проведении электрических сигналов через волокна ЛНПГ [2]. Тем не менее интерес исследователей к этой проблеме возрос только после выявления связи между БЛНПГ и ответом на СРТ. В частности, после публикации субанализов многоцентровых исследований MADIT-CRT, REVERSE и RAFT БЛНПГ была признана важным критерием отбора на СРТ, что нашло отражение в зарубежных и российских клинических рекомендациях [6-10].

Auricchio A, et al. в 2004г с помощью эндокардиального электроанатомического картирования подтвердили неоднородность паттернов активации желудочков сердца среди кандидатов на СРТ с БЛНПГ. Примерно у трети пациентов время трансептального

проведения оставалось нормальным. Последующие исследования с использованием наиболее современных методов инвазивного активационного картирования также подтвердили, что среди кандидатов на СРТ примерно треть пациентов имеют нормальный паттерн активации желудочков сердца, что свидетельствует об отсутствии субстрата для ресинхронизации, несмотря на ЭКГ картину БЛНПГ (рис. 1).

Значимость БЛНПГ при отборе пациентов на СРТ привела к систематическому пересмотру ЭКГ-критериев БЛНПГ в клинических рекомендациях на протяжении XXIв. Стоит отметить, что ЭКГ-критерии АНА и ESC эволюционировали автономно, что привело к существенным расхождениям в предлагаемых критериях.

Рекомендации АНА 2009г адаптировали критерии БЛНПГ из публикации Всемирной организации здравоохранения 1985г (табл. 1) [14, 32, 33]. Эта концепция сохранила свою актуальность и была интегрирована без изменений в новейшие рекомендации АНА 2023г [16]. С другой стороны, ESC неоднократно модифицировала свои критерии. Изначальные рекомендации ESC 2006г включали 6 ЭКГ-признаков (табл. 1) [32]. Критерии 2009г практически полностью повторяли рекомендации АНА того же периода, однако из них были исключены 3 признака, связанные с определением внутреннего отклонения зубца R, и включено наличие QS или rS в VI (табл. 1) [33].

При пересмотре критериев ESC в 2013г по сравнению с 2009г были исключены ранее используемые признаки: отсутствие зубца q в I стандартном отведении и наличие дискордантного зубца T [9]. Кроме того, была модифицирована интерпретация зазубренности и слаженности зубца R. Новая формулировка допускала более гибкий подход к оценке этих характеристик

Таблица 1

## ЭКГ-критерии и ЭКГ-признаки БЛНПГ

Признаки	Критерии	ESC 2006	AHA 2009	ESC 2009	Strauss 2011	ESC 2013	ESC 2021	MIRACLE	CARE-HF	MADIT-CRT	REVERSE	RAFT
Длительность комплекса QRS $\geq$ (мс)		120	120	120	ж — 130, м — 140	120	120	130	120	130	120	120
QS или rS в V1 с положительным T		+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Монофазный QS в V1		-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Нормальный интервал BO R в V1-V3		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Интервал BO R в I $\geq$ 60 мс		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Интервал BO R в V5 $\geq$ 60 мс		-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+
Интервал BO R в V6 $\geq$ 60 мс		+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+
Монофазный зубец R в I и aVL		-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Монофазный зубец R в V6		-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Зазубренный/сглаженный зубец R в I, aVL и V5-V6		-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Зазубрина/сглаженность в середине QRS, как минимум, в двух отведениях: I, aVL, V1-V2, V5-V6		-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Уширенный (с часто встречающимися зазубриной и сглаженностью) зубец R в I, aVL, V5-V6		-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Зазубренный/сглаженный зубец R в I и V6		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Отсутствие зубца q в I		-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+
Отсутствие зубца q в V5-V6		-	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+
QS с положительным зубцом T в aVR		+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
rS в aVF		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Дискордантный зубец T		+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-

**Сокращения:** BO — внутреннее отклонение, АНА — Американская ассоциация сердца, ESC — Европейское общество кардиологов.

в отведениях I, aVL, V5 и V6, не требуя их обязательно-го присутствия во всех указанных отведениях, а лишь частой встречаемости этого признака (табл. 1).

Наиболее значительные изменения произошли в рекомендациях ESC 2021г. Новый набор ЭКГ-признаков значительно отличался от рекомендаций 2006, 2009 и 2013гг [15]. В частности, изменились формулировки, описывающие зазубренность и сглаженность зубца R, а также были добавлены новые ЭКГ-признаки, которые ранее не фигурировали в клинических рекомендациях.

Важно подчеркнуть, что вариативность критериев проявляется не только в клинических рекомендациях, но и в РКИ, которые продемонстрировали эффективность СРТ при различной морфологии комплекса QRS [6–8, 34, 35]. Из всего спектра проведенных РКИ лишь исследование RAFT полностью придерживалось критериев, установленных в клинических рекомендациях, в частности, АНА (табл. 1). В рамках исследования REVERSE некоторые ЭКГ-признаки были исключены из критерия АНА.

Критерий, используемый в MADIT-CRT, практически полностью совпадал с критерием ESC 2013, однако, учитывая специфику отбора пациентов, ширина

комплекса QRS в этом критерии обычно указывается  $>130$  мс [6]. В исследованиях MIRACLE и CARE-HF также использовали уникальные, ни на что не похожие критерии [34, 35]. Таким образом, комбинации ЭКГ-признаков, применяемые в упомянутых исследованиях, существенно различались между собой и не соответствовали критериям, предложенным в клинических рекомендациях (табл. 1). Среди всех существующих критериев XXIв полное совпадение наблюдается только между рекомендациями АНА и критерием, использованным в RAFT, тогда как в остальных случаях были использованы уникальные комбинации из различных ЭКГ-признаков (табл. 1).

Наряду с официальными критериями, содержащимися в клинических рекомендациях и используемыми в РКИ, существуют альтернативные критерии, разработанные отдельными научными коллективами. Одним из наиболее известных является критерий БЛНПГ, предложенный Strauss DG, et al. в 2011г [5]. Опираясь на электрофизиологические и электрокардиографические данные, исследователи разработали метод, позволяющий дифференцировать истинную БЛНПГ от комбинации блокады передней ветви ЛНПГ и гипертрофией ЛЖ.

Ключевой особенностью данного подхода является установление более высокого минимального порога длительности комплекса QRS: 140 мс для мужчин и 130 мс для женщин [5]. Эти значения базируются на предположении о минимальной продолжительности желудочковой активации в 140 мс, включающей 40 мс на проведение от эндокарда правого желудочка к эндокарду ЛЖ, 50 мс на достижение свободной стенки ЛЖ и еще 50 мс на активацию заднебоковой стенки ЛЖ [5]. В поддержку своей теории авторы приводят результаты дополнительного анализа исследования MADIT-CRT. Согласно этим данным, положительный эффект СРТ чаще наблюдался у женщин при QRS  $\geq$  130 мс, в то время как у мужчин эффективность терапии отмечалась при QRS  $\geq$  140 мс [5, 6]. Исследователи объясняют гендерные различия разницей в массе миокарда желудочков сердца. Однако стоит отметить, что одним из критериев отбора пациентов на СРТ в РКИ MADIT-CRT было QRS  $\geq$  130 мс для всех участников [6], что ставит под вопрос обоснованность выбора нижнего порога ширины QRS для женщин в критерии Strauss. Более того, параметры активации желудочков могут существенно варьироваться даже среди пациентов одного пола в зависимости от наличия рубцовых изменений, фиброза миокарда, размеров камер сердца и массы миокарда. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения оптимальных порогов QRS при истинной БЛНПГ.

Критерий Strauss также отличается в оценке зубченности или сглаженности зубца R от подходов, предложенных АНА в 2009г и ESC в 2013г [5, 9, 14]. Во-первых, данный признак должен наблюдаться в средней части комплекса QRS. Во-вторых, помимо "левых" отведений (I, aVL, V5, V6), анализируются также V1 и V2. В-третьих, изменения должны быть зафиксированы как минимум в двух из следующих отведений: I, aVL, V1-V2, V5-V6. Этот подход отличается от подхода в рекомендациях АНА, где необходимо наличие зубченности или сглаженности во всех отведениях I, aVL, V5-V6, тогда как ESC 2013 предполагает их "частое" присутствие. Интересно отметить, что в критериях ESC 2021 был скопирован подход к определению этого признака, предложенный Strauss DG, et al. [15].

### Сравнение диагностической ценности различных ЭКГ-критериев

Важным этапом в изучении диагностической ценности различных критериев БЛНПГ стало исследование van Deursen C, et al., которые в 2014г впервые провели сравнительный анализ критериев ESC, АНА, Strauss, MADIT-CRT и REVERSE [17]. По результатам 6 мес. наблюдения после имплантации СРТ наибольшее снижение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ было зафиксировано у пациентов, у которых БЛНПГ была диагностирована только по критерию Strauss [17].

Исследование, проведенное группой ученых под руководством van Stipdonk A, обнаружило существенные расхождения в диагностировании БЛНПГ при применении различных критериев, включая АНА, ESC, Strauss и MADIT-CRT [21]. Примечательно, что лишь у небольшой части пациентов (13,8%) диагноз БЛНПГ был подтвержден всеми четырьмя методами одновременно. Анализ показал значительную вариабельность в чувствительности, специфичности и согласованности при выявлении БЛНПГ, с коэффициентом kappa, колеблющимся в широком диапазоне от 0,09 до 0,92. Независимо от выбранного критерия, наличие БЛНПГ было связано со снижением частоты комбинированной первичной конечной точки (смерть, трансплантация сердца или имплантация устройства для поддержки функции ЛЖ) [21].

Анализ, проведенный Caputo M, et al., продемонстрировал, что у пациентов, у которых БЛНПГ была диагностирована согласно всем современным критериям (ESC 2013, Strauss и АНА), на фоне СРТ наблюдаются более высокие показатели выживаемости и сниженная частота госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности [19]. Тем не менее при оценке комбинированной конечной точки (летальность и госпитализация) статистически достоверные отличия были обнаружены лишь при применении критериев ESC 2009, ESC 2013 и Strauss. Согласно мультивариантному анализу, только критерии ESC 2009 и 2013 оказались статистически значимо связанными с положительным ответом на СРТ (отношение шансов (ОШ) 8,8; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,3-56,5;  $p < 0,01$  и ОШ 8,7; 95% ДИ: 1,4-56,4;  $p < 0,01$ , соответственно) [19].

Согласно исследованию Кузнецова В.А. и др., современные критерии БЛНПГ (АНА, ESC 2013 и Strauss) чаще встречались среди респондеров с положительным эффектом от СРТ [22]. Критерий АНА продемонстрировал наибольшую специфичность (94,7%), однако был выявлен менее чем у половины респондеров. Высокая специфичность АНА, вероятно, связана с более точным выявлением электрической диссинхронии. Тем не менее из-за низкой чувствительности многие потенциальные респондеры могут не получить эффективную терапию. Наибольшую чувствительность показал критерий Strauss (80,3%). Однако БЛНПГ по этому критерию была диагностирована у значительной части нереспондеров, что указывает на его ограниченную специфичность. Критерий Strauss также продемонстрировал наибольшую общую точность в предсказании снижения КСО ЛЖ  $\geq$  15% на фоне СРТ (72,4%) [22]. Аналогичные выводы были сделаны в многоцентровом исследовании van Stipdonk A, где чувствительность и специфичность критерия АНА составили 21% и 87%, соответственно [21]. Критерий Strauss продемонстрировал наибольшую общую точность в прогнозировании уменьшения КСО ЛЖ на фоне СРТ.

Кузнецов В. А. и др. дополнительно оценили согласованность между различными критериями БЛНПГ [22]. Критерии, предложенные в клинических рекомендациях АНА и ESC 2013, продемонстрировали сильную согласованность в отношении определения БЛНПГ (коэффициент  $k = 0,818$ , 95% ДИ: 0,7-0,936,  $p < 0,001$ ). Однако между критериями Strauss и ESC 2006/АНА/ESC 2013 была установлена минимальная согласованность. Согласованность в определении БЛНПГ для критериев, описанных в РКИ, в большинстве случаев также была минимальной. Тем не менее в исследованиях, результаты которых послужили поводом для включения БЛНПГ в качестве критерия отбора (MADIT-CRT, REVERSE, RAFT), были использованы критерии с умеренной или сильной согласованностью [22].

Интересно отметить, что пересмотренные критерии ESC 2021г не принесли ожидаемого улучшения в прогнозировании ответа на СРТ [15]. Calle S, et al. выполнили сравнительный анализ диагностической ценности критериев ESC 2013 и ESC 2021 [36]. Результаты показали, что БЛНПГ по критерию ESC 2013 диагностировалась у всех обследованных, а по критерию ESC 2021 только в 12% случаев. Такая низкая частота обусловлена увеличением числа ЭКГ-признаков, включенных в обновленный критерий, что, по мнению авторов, приводит к излишней специфичности и ухудшает отбор пациентов на СРТ [36]. В другом исследовании 2023г было показано, что применение критерия ESC 2021 исключает значительную долю пациентов из I класса показаний для имплантации СРТ [37]. Кроме того, данный критерий не был с механической диссинхронией и обратным ремоделированием ЛЖ на фоне терапии, в сравнении с критерием ESC 2013 [37]. Анализ данных регистра MUG, включающего 1202 пациента, показал, что частота диагностики БЛНПГ значительно снижалась при использовании критерия ESC 2021 в сравнении с ESC 2013 (31,6% и 80,9%, соответственно) [38]. При этом только критерий ESC 2013 позволял прогнозировать эффект от СРТ, пациенты с БЛНПГ по критерию ESC 2021 не отличались по результатам терапии от пациентов с другой морфологией QRS [38].

Помимо анализа эффективности СРТ, дополнительно была изучена распространенность ЭКГ-критериев при проксимальной БЛНПГ. С этой целью были проанализированы пациенты с расширением комплекса QRS вследствие хирургического повреждения ЛНПГ. Примером клинической ситуации, при которой может произойти повреждение проксимальных отделов ЛНПГ, является транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) [39]. Интраоперационное нарушение проводимости в этом случае связано с близостью аортального клапана к проводящей системе сердца [39]. Calle S, et al. сравнили встречаемость ЭКГ-критериев у па-

циентов с БЛНПГ после ТИАК ( $n=59$ ) и у кандидатов на СРТ ( $n=118$ ). После ТИАК в 100% случаев встречалась БЛНПГ по критерию ESC 2013, в 95% случаев — по Strauss и только у 18% пациентов была выявлена БЛНПГ по критерию АНА [27]. Среди пациентов с БЛНПГ после ТИАК значимо чаще встречалась БЛНПГ по всем трем анализируемым критериям. Схожие результаты были получены в исследовании Римской Е. М. и др. 2023г, БЛНПГ по критерию Strauss встречалась среди 100% пациентов после ТИАК, в связи с чем этот критерий был предложен в качестве наилучшего для определения проксимальной БЛНПГ [28]. Однако без дополнительных неинвазивных критериев БЛНПГ по Strauss не была связана с ответом среди кандидатов на СРТ (ОШ 3,5, 95% ДИ: 0,37-33,3,  $p=0,3$ ) [28]. Анализ других ЭКГ-критериев в этой группе выполнен не был.

Таким образом, в отличие от критериев БЛНПГ из клинических рекомендаций, критерий Strauss во многих исследованиях продемонстрировал лучшую связь с клиническим и гемодинамическим ответом на СРТ, а также наличием проксимальной БЛНПГ [13, 17, 18, 22, 28]. Однако этот критерий характеризуется низкой специфичностью в предсказании обратного ремоделирования на фоне СРТ [22]. Более того, при эндокардиальном картировании МЖП было установлено, что у 39% пациентов с БЛНПГ, определенной по критерию Strauss, регистрируется остаточное проведение электрических импульсов по ЛНПГ [25]. В связи с этим актуален поиск и разработка новых ЭКГ-критериев БЛНПГ для предсказания ответа на СРТ.

#### **Анализ отдельных ЭКГ-признаков БЛНПГ**

Хотя существующие критерии БЛНПГ имеют свои особенности и ограничения, каждый конкретный ЭКГ-признак, входящий в состав этих критериев (табл. 1), отражает специфические изменения последовательности активации желудочков сердца при БЛНПГ. Так, замедленное трансептальное проведение косвенно отражает увеличение внутреннего отклонения зубца R  $\geq 60$  мс; изменение направления трансептальной активации — отсутствие зубца q в "левых" отведениях, а также монофазный QS в VI; изменение последовательности активации желудочков сердца и U-образный паттерн — зазубрена/сглаженность зубца R или комплекса QRS, а также более редкие признаки в стандартных и грудных отведениях.

Группа исследователей во главе с Perrin M предложила новый диагностический признак, который, по их мнению, позволяет выявить сохранное проведение по проксимальным волокнам ЛНПГ: наличие зубца r  $\geq 1$  мм в отведении VI и/или зубца q  $\geq 1$  мм в отведении aVL [40]. В ходе субанализа данных исследования PREDICT авторы установили, что пациенты с БЛНПГ и сохранным поведением, которое было определе-

Таблица 2

Новые ЭКГ-критерии проксимальной БЛНПГ

Признаки	Критерии	Критерий проксимальной БЛНПГ (Calle S, et al.)	Критерий проксимальной БЛНПГ (Малишевский и др.)	Критерий проксимальной БЛНПГ (Римская и др.)
Длительность комплекса QRS $\geq$ (мс)		120	120	ж — 130, м — 140
QS или rS в V1		+	-	+
Зазубрина/сглаженность в середине QRS, как минимум, в двух отведениях: I, aVL, V1-V2, V5-V6		+	+	+
Отсутствие зубца q в V5-V6		+	+	-
Дискордантный зубец T		-	+	-
<b>Дополнительные критерии</b>				
Отклонение электрической оси сердца влево		+	-	-
Наличие линии блока проведения в передне-перегородочной или задне-боковой области		-	-	+
Локализация точки поздней активации на базальном или среднем уровне задне-боковой стенки ЛЖ		-	-	+

**Сокращения:** БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЛЖ — левый желудочек.

но с помощью этого ЭКГ-признака, демонстрируют менее выраженный гемодинамический ответ на СРТ в сравнении с пациентами с БЛНПГ и без этого признака [40]. Однако в исследовании Grebmer C, et al. подобной закономерности выявлено не было [41]. Пациенты как с зубцом r  $\geq$  1 мм в отведении V1 и/или зубцом q  $\geq$  1 мм в отведении aVL (признак сохранного проведения по Perrin M, et al.), так и без этого ЭКГ-признака не продемонстрировали значимых различий ни в отношении гемодинамического ответа, ни в отношении прогноза на фоне СРТ [41].

Помимо разработки новых ЭКГ-признаков, перспективным направлением является независимый анализ уже существующих ЭКГ-признаков. Отечественные исследователи впервые выполнили анализ диагностической ценности ранее предложенных ЭКГ-признаков в предсказании ответа на СРТ [42]. При сравнении отдельных признаков между группами ответа было показано, что многие из них (10 из 17 анализируемых) значимо чаще встречались среди респондеров, которые были определены при снижении КСО ЛЖ на  $\geq$  15% за 12-мес. период наблюдения. Отсутствие зубца q в V5-V6 продемонстрировало наибольшие чувствительность (92,31%), прогностическую ценность отрицательного результата (70,59%) и общую точность (73,47%). Этот ЭКГ-признак отражает изменение направления трансептальной активации, встречается в большинстве современных критериев, но не был включен в критерий Strauss. В ходе мультивариантного анализа были выявлены ЭКГ-признаки, независимо связанные с обратным ремоделированием на фоне СРТ: ширина комплекса QRS (ОШ 1,022; 95% ДИ: 1,001-1,043; p=0,040), отсутствие зубца q в V5-V6 (ОШ 4,076; 95% ДИ: 1,071-15,51; p=0,039), наличие дискордантного зубца T (ОШ 4,565; 95% ДИ: 1,708-12,202; p=0,002). Объединение этих ЭКГ-признаков в математическую модель де-

монстрирует высокую прогностическую способность обратного ремоделирования (AUC=0,81) и значимое увеличение 5-летней выживаемости на фоне СРТ (84,4% vs 50%, p=0,001). Учитывая наибольшую вероятность ответа на СРТ, этот критерий можно отнести к критериям истинной БЛНПГ [42].

Как отмечалось выше, исследование пациентов при впервые возникшей БЛНПГ при хирургическом вмешательстве предоставляет возможность изучения ЭКГ картины проксимальной БЛНПГ. Calle S, et al. в 2021г проанализировали отдельные ЭКГ-признаки у 59 пациентов с БЛНПГ вследствие ТИАК [27]. Авторы отобрали признаки, которые встречались в 100% случаев после операции и объединили их в критерий проксимальной БЛНПГ. Критерий Calle S, et al. включал четыре основных ЭКГ-признака и один вспомогательный, которые представлены в таблице 2. Примечательно, что в качестве вспомогательного ЭКГ-признака исследователи включили отклонение электрической оси сердца влево [27]. Это решение вызывает сомнения, поскольку пациенты, направляемые на ТИАК, часто страдают гипертрофией ЛЖ. В связи с этим более выраженное отклонение влево в сравнении с кандидатами на СРТ, может быть связано с более выраженной гипертрофией ЛЖ в группе пациентов ТИАК, а не связью с проксимальным уровнем блока проведения.

Дополнительный анализ ЭКГ-признаков среди пациентов с БЛНПГ вследствие хирургического вмешательства выполнили Римская Е. М. и др. в 2023г [28]. Исследование включало 58 пациентов с БЛНПГ, возникшей после ТИАК, и 22 пациента с ДКМП, отобранных на СРТ. При анализе ЭКГ-признаков в группе ТИАК авторы отобрали те из них, что встречались в 100% случаев после операции. В результате в критерий проксимальной БЛНПГ были включены три ЭКГ-признака (табл. 2). Выявленная комбинация

признаков полностью совпадает с критерием Strauss (табл. 1). В сравнении с критерием Calle S, et al. авторы предлагают более широкий QRS для увеличения эффективности СРТ при отборе пациентов. В дополнение к ЭКГ-критериям Римская Е. М. и др. также проанализировали результаты неинвазивного активационного картирования и предложили два дополнительных признака проксимальной БЛНПГ. Разработанный критерий проксимальной БЛНПГ продемонстрировал относительно сильную статистически значимую связь с положительным эффектом от СРТ среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (критерий Хи-квадрат =5,46,  $p=0,02$ , критерий Крамера =0,5, ОШ 15,0, 95% ДИ: 1,32-169,9,  $p=0,002$ ). Такой подход оказался лучше в предсказании ответа на СРТ, чем использование ЭКГ-критерия.

В приведенных исследованиях сравнивали пациентов с проксимальной БЛНПГ и кандидатов на СРТ с неопределенной локализацией блока проведения. В другом отечественном исследовании пациентов с проксимальной БЛНПГ была проанализирована динамика изменения ЭКГ до и после септальной миоэктомии по поводу гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [29]. Во время хирургического лечения обструктивной формы ГКМП при транс-аортальном доступе формируется изолированное повреждение базальных отделов МЖП без формирования дополнительных ятрогенных линий блока проведения. Такой подход наряду с исследованием пациентов с ТИАК позволяет изучить ЭКГ картину при известной проксимальной локализации блока проведения. В исследование были включены пациенты с узким QRS до операции, с расширением  $\geq 120$  мс в послеоперационном периоде [29]. Иссечение небольшого участка миокарда базальных отделов МЖП весом в среднем  $4,9 \pm 2$  г приводило к статистически значимому увеличению ширины комплекса QRS (на  $61 \pm 14,6$  мс) и частоты встречаемости практически всех ЭКГ-признаков БЛНПГ. В ЭКГ-критерий проксимальной БЛНПГ были включены ЭКГ-признаки, соответствующие двум условиям: статистически значимая динамика до/после операции (для исключения признаков, встречающихся и при ГКМП) и 100% встречаемость после септальной миоэктомии. Таким образом, были отобраны три ЭКГ-признака (табл. 2) наряду с ши-

риной QRS  $\geq 120$  мс. Выявленные ЭКГ-признаки практически полностью совпали с критерием Calle S, et al., за исключением QS или rS V1, потому что у пациентов с ГКМП этот ЭКГ-признак встречался и до операции в 98% случаев. Также в этот критерий не было включено отклонение электрической оси сердца влево по причинам, описанным выше.

Таким образом, анализ отдельных ЭКГ-признаков БЛНПГ позволяет более точно прогнозировать эффективность СРТ. Однако для увеличения точности диагностики истинной БЛНПГ актуально дополнительно использовать и другие методы неинвазивной диагностики. Исследования, проведенные на пациентах с ТИАК и септальной миоэктомией, предоставили ценную информацию о проксимальной БЛНПГ и помогли разработать новые критерии. Эти критерии, включающие специфические ЭКГ-признаки, могут быть использованы для улучшения отбора пациентов на СПСС. Однако необходимы дальнейшие исследования для валидации этих критериев на более широкой популяции пациентов и оценки их долгосрочной прогностической ценности.

### Заключение

Диагностика БЛНПГ является сложной задачей в связи с гетерогенностью паттернов активации желудочков сердца при схожей ЭКГ картине и несогласованности существующих ЭКГ-критериев. Развитие СПСС требует разработки дополнительных ЭКГ-критериев для определения проксимальной и дистальной локализации блока проведения. В данный момент отечественными и зарубежными научными группами были предложены новые ЭКГ-критерии, которые требуют дополнительной валидации.

Учитывая сложность и многообразие форм БЛНПГ, а также их влияние на выбор терапии, необходимы дальнейшие исследования для разработки новых ЭКГ-критериев, а также других неинвазивных диагностических критериев для улучшения отбора пациентов на СРТ.

**Отношения и деятельность.** Государственное задание А22-122012000074-3: Разработка программы персонализированного подхода к выбору оптимальной стратегии лечения и профилактики пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

### Литература/References

- Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE, et al. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation*. 1984;69(5):914-23. doi:10.1161/01.cir.69.5.914.
- Rodríguez LM, Timmermans C, Nabor A, et al. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(2):135-41. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.02421.x.
- Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. 2004;109(9):1133-9. doi:10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6.
- Riedlbauchová L, Adla T, Suchánek V, et al. Is left bundle branch block pattern on the ECG caused by variable ventricular activation sequence? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(5):486-94. doi:10.1111/pace.13914.
- Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107(6):927-34. doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.010.
- Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898.
- Gold MR, Thebault C, Linde C, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*. 2012;126:822829. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097709.

8. Birnie DH, Ha A, Higginson L, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1190-8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000380.
9. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European heart journal.* 2013;34(29):2281-329. doi:10.1093/eurheartj/ehf150.
10. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Approved at the OSS Congress on December 7, 2012, the direction of the OSS on March 31, 2013 and the RKO Congress on September 25, 2013. *Journal of Heart failure.* 2013;14(7):379-472. (In Russ.) Мареев В. Ю., Ареев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал сердечная недостаточность.* 2013;14(7):379-472. EDN VHDBDT.
11. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, et al. Understanding non-response to cardiac resynchronization therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev.* 2019;24:41-54. doi:10.1007/s10741-018-9734-8.
12. Mascioli G, Padeletti L, Sassone B, et al. Electrocardiographic criteria of true left bundle branch block: a simple sign to predict a better clinical and instrumental response to CRT. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(8):927-34. doi:10.1111/j.1540-8159.2012.03427.x.
13. Tian Y, Zhang P, Li X, et al. True complete left bundle branch morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2013;15(10):1499-506. doi:10.1093/eurpace/eut049.
14. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACC/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;53(11):976-81. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.013.
15. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427-520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022;43(17):1651. doi:10.1093/eurheartj/ehac075.
16. Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHS/LAHR guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm.* 2023;20(9):e17-e91. doi:10.1016/j.hrthm.2023.03.1538.
17. van Deursen CJM, Blaauw Y, Witiens M, et al. The value of the 12-lead ECG for evaluation and optimization of cardiac resynchronization therapy in daily clinical practice. *Journal of Electrocardiology.* 2014;47(2):202-11. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.01.007.
18. Jastrzębski M, Kukla P, Kisiel R, et al. Comparison of four LBBB definitions for predicting mortality in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2018;23(5):e12563. doi:10.1111/anec.12563.
19. Caputo ML, van Stipdonk A, Illner A, et al. The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy. *International Journal of Cardiology.* 2018;269:165-9. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.060.
20. Tung R, Upadhyay GA. Defining Left Bundle Branch Block Patterns in Cardiac Resynchronization Therapy: A Return to His Bundle Recordings. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020;9(1):28-33. doi:10.15420/aer.2019.12.
21. van Stipdonk AMW, Hoogland R, ter Horst I, et al. Evaluating Electrocardiography-Based Identification of Cardiac Resynchronization Therapy Responders Beyond Current Left Bundle Branch Block Definitions. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2020;6(2):193-203. doi:10.1016/j.jacep.2019.10.009.
22. Kuznetsov VA, Malishevsky LM, Todosiychuk VV, Soldatova AM. Evaluation of the relationship of various criteria for the blockade of the left leg of the His bundle with the response to cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure. *Cardiologia.* 2020;60(7):78-85. (In Russ.) Кузнецов В. А., Малишевский Л. М., Тодосийчук В. В., Солдатова А. М. Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2020;60(7):78-85. doi:10.18087/cardio.2020.7.n785.
23. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. On-treatment comparison between corrective His bundle pacing and biventricular pacing for cardiac resynchronization: a secondary analysis of His-SYNC. *Heart Rhythm.* 2019;16:1797-807. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.009.
24. Vinther M, Risum N, Svendsen JH, et al. A Randomized Trial of His Pacing Versus Biventricular Pacing in Symptomatic HF Patients With Left Bundle Branch Block (His-Alternative). *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(11):1422-32. doi:10.1016/j.jacep.2021.04.003.
25. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. *Circulation.* 2019;139(16):1876-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648.
26. Nguyen UC, Verzaal NJ, van Nieuwenhoven FA, et al. Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy. *Europace.* 2018;20(12):1898-909. doi:10.1093/eurpace/euy035.
27. Calle S, Coeman M, Demolder A, et al. Aortic valve implantation-induced conduction block as a framework towards a uniform electrocardiographic definition of left bundle branch block. *Neth Heart J.* 2021;29(12):643-53. doi:10.1007/s12471-021-01565-8.
28. Rimskaia EM, Kashtanova SYU, Salami KhF, et al. Diagnostic criteria for proximal left bundle branch block and their significance in predicting the success of cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(8):5403. (In Russ.) Римская Е. М., Каштанова С. Ю., Салами Х. Ф. и др. Диагностические критерии проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса и их значимость в предсказании эффекта от сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(8):5403. doi:10.15829/1560-4071-2023-5403.
29. Malishevsky LM, Zubarev SV, Gurshchenkov AV, et al. Analysis of electrocardiographic signs in hypertrophic cardiomyopathy before and after septal myectomy. New criterion for proximal left bundle branch block. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5110. (In Russ.) Малишевский Л. М., Зубарев С. В., Гуршченков А. В. и др. Анализ электрокардиографических признаков при гипертрофической кардиомиопатии до и после септальной миэктоми. Новый критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5110. doi:10.15829/1560-4071-2022-5110.
30. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, et al. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation.* 1970;41(6):899-912. doi:10.1161/01.cir.41.6.899.
31. Grant RP, Dodge HT. Mechanisms of QRS complex prolongation in man; left ventricular conduction disturbances. *Am J Med.* 1956;20(6):834-52. doi:10.1016/0002-9343(56)90204-2.
32. The ESC textbook of cardiovascular medicine. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, European Society of Cardiology, editors-Malden, Mass.; Oxford: Blackwell Pub./European Society of Cardiology; 2006. 1122 p. ISBN: 978-1-4051-2695-3.
33. Cosio FG, Palacios J, Pastor A, Núñez A. The Electrocardiogram, in A. John Camm, Thomas F. Lüscher, and Patrick W. Serruys (eds), *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2 edn, The European Society of Cardiology (Oxford, 2009; online edn, Oxford Academic, 1 Aug. 2009), doi:10.1093/med/9780199566990.003.002.
34. Aranda JM, Conti JB, Johnson JW, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and conduction abnormalities other than left bundle-branch block: analysis of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Clinical Cardiology.* 2004;27(12):678-82. doi:10.1002/clc.4960271204.
35. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *European Journal of Heart Failure.* 2009;11(7):699-705. doi:10.1093/eurjhf/hfp074.
36. Calle S, Timmermans F, De Pooter J. Defining left bundle branch block according to the new 2021 European Society of Cardiology criteria. *Neth Heart J.* 2022;30(11):495-8. doi:10.1007/s12471-022-01697-5.
37. Beela A, Rijks J, Vernooy K, et al. Associations of 2013 and 2021 ESC definitions of left bundle-branch block with mechanical dyssynchrony and CRT-induced reverse remodeling. *European Heart Journal.* 2023;44(Supplement\_2, November):ehad655.691. doi:10.1093/eurheartj/ehad655.691.
38. Rijks J, Ghossein MA, Wouters PC, et al. Comparison of the relation of the ESC 2021 and ESC 2013 definitions of left bundle branch block with clinical and echocardiographic outcome in cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2023;34(4):1006-14. doi:10.1111/jce.15882.
39. Kawashima T, Sato F. Visualizing anatomical evidences on atrioventricular conduction system for TAVI. *Int J Cardiol.* 2014;174(1):1-6. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.003.
40. Perrin MJ, Green MS, Redpath CJ, et al. Greater response to cardiac resynchronization therapy in patients with true complete left bundle branch block: a PREDICT substudy. *Europace.* 2012;14(5):690-5. doi:10.1093/eurpace/eur381.
41. Grebmer C, Friedrich L, Semmler V, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with left bundle branch block with residual conduction. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2021;21(1):14-7. doi:10.1016/j.ipej.2020.10.006.
42. Malishevsky LM, Kuznetsov VA, Todosiychuk VV, et al. Diagnostic value of electrocardiographic markers of left bundle branch block in predicting left ventricular reverse remodeling in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4500. (In Russ.) Малишевский Л. М., Кузнецов В. А., Тодосийчук В. В. и др. Анализ диагностической ценности электрокардиографических признаков блокады левой ножки пучка Гиса в предсказании обратного ремоделирования на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4500. doi:10.15829/1560-4071-2021-4500.



## Неблагоприятное воздействие внутрисердечной диссинхронии и стимуляции правого желудочка на сократительную функцию и прогноз

Андреев Д. Ю., Глезер М. Г., Калемберг А. А.

Пейсмейкер-индуцированная кардиомиопатия (ПИКМ) является осложнением частой правожелудочковой стимуляции, которое в большинстве работ рассматривается как снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на фоне постоянной правожелудочковой стимуляции, однако недостаточно описаны случаи возникновения ПИКМ с сохраненной ФВ ЛЖ, т.к. в начале состояния чаще всего протекает как фенотип хронической сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. В работе проведен анализ выполненных исследований о роли постоянной правожелудочковой стимуляции и ее вкладе в развитии ПИКМ.

**Ключевые слова:** пейсмейкер-индуцированная кардиомиопатия, правожелудочковая стимуляция, брадиаритмии, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия, фракция выброса левого желудочка.

**Отношения и деятельность:** нет.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Андреев Д. Ю. — м.н.с., отделение СНСР и ЭКС, ORCID: 0009-0007-8471-2927, Глезер М. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедры кардиологии ФУВ, ORCID: 0000-0002-0995-1924, Калемберг А. А.\* — руководитель отделения СНСР и ЭКС, ORCID: 0000-0002-1124-7426.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
kalemberg87@gmail.com

## Adverse effects of intracardiac dyssynchrony and right ventricular pacing on contractile function and prognosis

Andreev D. Yu., Glezer M. G., Kalemberg A. A.

Pacemaker-induced cardiomyopathy (PICM) is a complication of frequent right ventricular pacing, which in most studies is regarded as a decrease in the left ventricular ejection fraction with constant right ventricular pacing. However, cases of PICM with preserved left ventricular ejection fraction are insufficiently described, since the onset most often occurs as a phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. The paper analyzes the studies on the role of constant right ventricular pacing and its contribution to PICM development.

**Keywords:** pacemaker-induced cardiomyopathy, right ventricular pacing, bradyarrhythmia, heart failure, cardiomyopathy, left ventricular ejection fraction.

**Relationships and Activities:** none.

Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia.

В настоящее время можно выделить две причины диссинхронии, которые ведут к снижению систолической функции левого желудочка (ЛЖ): естественную (блокада проведения ножек пучка Гиса, среди которых основное место занимает блокада левой ножки) и искусственную (правожелудочковая стимуляция, которая имитирует блокаду проведения по типу полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ)).

АВ — атриовентрикулярный, АП — апикальная позиция, АТФ — аденозинтрифосфат, ВСП — высокая септальная позиция, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матричная металлопротеиназа, ПИКМ — пейсмейкер-индуцированная кардиомиопатия, ПЖ — правый желудочек, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, СН — сердечная недостаточность, ТИМП — тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ, ФВ — фракция выброса, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКС — электрокардиостимулятор.

**Рукопись получена** 09.12.2024

**Рецензия получена** 21.12.2024

**Принята к публикации** 28.12.2024



**Для цитирования:** Андреев Д. Ю., Глезер М. Г., Калемберг А. А. Неблагоприятное воздействие внутрисердечной диссинхронии и стимуляции правого желудочка на сократительную функцию и прогноз. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6259. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6259. EDN RWWBZV

Andreev D. Yu. ORCID: 0009-0007-8471-2927, Glezer M. G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Kalemberg A. A.\* ORCID: 0000-0002-1124-7426.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
kalemberg87@gmail.com

**Received:** 09.12.2024 **Revision Received:** 21.12.2024 **Accepted:** 28.12.2024

**For citation:** Andreev D. Yu., Glezer M. G., Kalemberg A. A. Adverse effects of intracardiac dyssynchrony and right ventricular pacing on contractile function and prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4S):6259. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6259. EDN RWWBZV

Диссинхрония на фоне ПБЛНПГ была описана на электрокардиограмме более ста лет назад [1], но сейчас интерес к данному электрокардиографическому феномену возрастает. Еще в XXв впервые был предложен термин кардиомиопатии, индуцированной ПБЛНПГ, в связи с чем мы можем рассматривать ПБЛНПГ не только как патофизиологический фактор развития кардиомиопатии, но и как этиологический [2-5].

## Ключевые моменты

- Пейсмейкер-индуцированная кардиомиопатия (ПИКМ) является осложнением частой правожелудочковой стимуляции.
- Случаи возникновения ПИКМ с сохраненной фракцией выброса левого желудочка описаны недостаточно.
- Проведен анализ выполненных исследований о роли постоянной правожелудочковой стимуляции и ее вкладе в развитии ПИКМ.

До появления классической постоянной бради-стимуляции интерес к диссинхронии как причине хронической сердечной недостаточности (ХСН) был невелик. Однако с появлением постоянной электрокардиостимуляции и распространением данной методики в виде стандарта оказания медицинской помощи стало более очевидно, что одной из наиболее актуальных причин развития ХСН является нарушение синхронности и скорости возбуждения стенок ЛЖ. Это было обусловлено искусственным эффектом правожелудочковой эндокардиальной стимуляции, которая была наиболее удобной для решения задач остро возникших брадиаритмий. В современных реалиях в мире имплантируется большое количество электрокардиостимуляторов в связи с отсутствием альтернативного их лечения, соответственно тема "искусственной" диссинхронии стала крайне актуальна из-за переосмысления ее роли как этиологического фактора ХСН. Важно отметить, что паттерн комплекса QRS при стимуляции правого желудочка (ПЖ) схож с паттерном ПБЛНПГ. Нельзя не отметить, что проводились эксперименты на животных и исследования с участием человека, где в связи с брадиаритмиями имплантировался электрокардиостимулятор (ЭКС) и проводилась постоянная правожелудочковая стимуляция, соответственно искусственно создавалась модель диссинхронии, как и при ПБЛНПГ. По результатам исследований было отмечено, что высокий процент стимулированных комплексов приводил к незамедлительному появлению радиальной диссинхронии и уменьшению систолического продольного укорочения ЛЖ. Уменьшается также и фракция выброса (ФВ) ЛЖ в связи с уменьшением конечного диастолического диаметра и объема ЛЖ, при этом конечный систолический диаметр ЛЖ остается неизменным [6]. Учитывая все вышесказанное, можно сделать вывод, что постоянная правожелудочковая стимуляция является этиологическим фактором развития ХСН и определяется термином пейсмейкер-индуцированная кардиомиопатия (ПИКМ).

## Key messages

- Pacemaker-induced cardiomyopathy (PICM) is a complication of frequent right ventricular pacing.
- Cases of PICM with preserved left ventricular ejection fraction are insufficiently described.
- An analysis of the studies on the role of constant right ventricular pacing and its contribution to PICM development is carried out.

В данном обзоре мы постарались объединить имеющиеся данные об эпидемиологии, генезе и факторах риска развития ПИКМ, понимая, что во многом все эти аспекты будут схожи или даже идентичны для пациентов с кардиомиопатией, индуцированной ПБЛНПГ.

## Определение

Общепринятого определения ПИКМ не существует, но само состояние характеризуется как снижение систолической функции ЛЖ на фоне постоянной или длительной (обусловлена высоким бременем) желудочковой стимуляции, которая приводит к клиническим проявлениям, таким как сердечная недостаточность (СН) [7, 8]. В клинических рекомендациях ПИКМ [9] характеризуется тремя критериями:

1. снижение ФВ ЛЖ не менее чем на 10%, начиная с исходной ФВ ЛЖ >50% до стимуляции ПЖ;
2. значительное бремя стимуляции ПЖ (процент стимуляции >20%);
3. отсутствие другой определенной причины снижения ФВ ЛЖ после начала стимуляции ПЖ [9].

Данный алгоритм применим только в ситуациях, когда мы зарегистрировали у пациентов снижение ФВ ЛЖ, которое хронологически связано с началом постоянной правожелудочковой стимуляции без наличия других очевидных причин ее возникновения. Таким образом, диагноз ПИКМ является диагнозом исключения в случаях, когда мы не можем доказать другую первичную причину кардиомиопатии (ишемическая болезнь сердца, миокардиты, первичные кардиомиопатии, обусловленные генетическими предпосылками, вторичными кардиомиопатиями и др.) [10].

При этом немаловажно обратить внимание на пациентов с сохраняющейся ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , на фоне постоянной правожелудочковой стимуляции. Так, было показано в исследовании PACE, что даже в этой группе пациентов отмечалось достоверное снижение ФВ ЛЖ без выхода из пределов референтных значений. Исследование включало 177 рандомизированных пациентов со средней ФВ ЛЖ 61,7%,

Таблица 1

## Исследования, показавшие изменения в уровне экспрессии генов на фоне постоянной стимуляции

	Группа исследования	Оценка экспрессии гена	Длительность наблюдения	Результат наблюдения
Arkolaki EG, et al. [24]	52 пациента с брадиаритмиями: Группа А: 24 пациента с АВ-блокадой Группа Б: 28 пациентов с синдромом слабости синусового узла	<i>SERCA2</i> , <i>MYH6</i> и <i>MYH7</i>	12 мес.	В группе А гены <i>SERCA2</i> и <i>MYH6</i> снизились по сравнению с <i>MYH7</i> , который увеличился. В общей сложности, 25% пациентов из группы А продемонстрировали значительное ремоделирование ЛЖ. Ранние изменения в экспрессии генов были связаны с ухудшением функции и геометрии ЛЖ, что стало очевидным спустя месяцы при эхокардиографической оценке
Vanderheyden M, et al. [28]	24 пациента, направленных на имплантацию ресинхронизирующего устройства	<i>MYH6</i> , <i>MYH7</i> и <i>NPPB</i>	4 мес.	У пациентов, ответивших на СРТ, наблюдалось увеличение уровней мРНК <i>MYH6</i> и соотношения белков $\alpha$ -/ $\beta$ -МНС. Кроме того, в той же популяции наблюдалось снижение уровней мРНК <i>NPPB</i>
Xu H, et al. [32]	60 пациентов с полной АВ-блокадой и сохранной фракцией выброса ЛЖ (>50%): — Группа А: 30 пациентов с апикальной стимуляцией правого желудочка — Группа Б: 30 пациентов со стимуляцией правого желудочка из выносящего тракта	<i>OPA1</i> и <i>SERCA2a</i>	24 мес.	Уровни мРНК <i>OPA1</i> и <i>SERCA2a</i> были значительно ниже в группе А по сравнению с группой Б. По сравнению с исходным значением уровни мРНК <i>SERCA2a</i> и <i>OPA1</i> были снижены в группе А в первый месяц оценки. В группе Б эта разница не была статистически значимой между начальными и конечными уровнями мРНК обоих генов

**Сокращения:** АВ — атриовентрикулярный, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия,  $\alpha$ -МНС — тяжелая цепь  $\alpha$ -миозина, *MYH* — ген тяжелой цепи миозина, *NPPB* — ген, кодирующий натрийуретический пептид В, *OPA1* — атрофия зрительного нерва 1, *SERCA2* — саркоплазматическая ретикулумная кальциевая АТФаза-2.

89 из которых были направлены на бивентрикулярную стимуляцию и 88 пациентов на правожелудочковую. За первый год наблюдения средняя ФВ ЛЖ в группе правожелудочковой стимуляции составляла 54,8%, когда средняя ФВ ЛЖ в группе бивентрикулярной стимуляции практически не изменилась и составляла 62,2%. После длительного наблюдения за данными пациентами (4,8 лет), были получены результаты, что в группе правожелудочковой стимуляции отмечалось снижение ФВ ЛЖ в среднем до 53,2% [11]. В исследовании Kaye G, et al. [12] сравнили три различных определения: (а) ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , если исходная ФВ ЛЖ была  $\geq 50\%$ , или абсолютное снижение ФВ ЛЖ  $\geq 5\%$ , если исходная ФВ ЛЖ была  $< 50\%$ ; (б) ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , если исходная ФВ ЛЖ была  $\geq 50\%$ , или абсолютное снижение ФВ ЛЖ  $\geq 10\%$ , если исходная ФВ ЛЖ была  $< 50\%$ ; и (в) абсолютное снижение ФВ ЛЖ  $\geq 10\%$ , независимо от исходного уровня. Период наблюдения длился  $3,4 \pm 1,4$  года, частота возникновения ПИКМ составила (а) 9,3%, (б) 5,9% и (в) 39,0%, соответственно. На основании данных исследований можно сделать вывод, что пациентам с постоянной правожелудочковой стимуляцией необходимо оценивать ФВ ЛЖ в динамике и оценить клинические, лабораторные проявления ХСН, потому что длительное время у данной группы пациентов эхокардиографические показатели остаются без изменений, что затрудняет верификацию ПИКМ.

Учитывая все вышеописанное важно отметить, что ПИКМ не всегда ассоциирована с изолирован-

ным снижением ФВ ЛЖ, соответственно необходимо обращать внимание на клиническую симптоматику, лабораторные маркеры ХСН, которые могут иметь фенотип ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

#### Патогенез развития ПИКМ

В настоящий момент, имеются уже обширные научные данные, что одними из значимых факторов ремоделирования камер сердца являются изменения транскрипции рибонуклеиновой кислоты и эпигенетические факторы [13-15], которые приводят к дисрегуляции кодирования различных белков, включая саркомерные и структурные белки и, что более важно, протеины, ответственные за возбуждение и сократительную способность [16]. Нарушенные энергетические и метаболические процессы миоцитов могут изменить экспрессию генов, которые регулируют захват ионов кальция или целостность цитоскелета и также могут приводить к структурным изменениям миокарда. Более того, в литературе описаны независимые генетические варианты, которые ассоциированы с различными фенотипическими проявлениями, такими как гипертрофия миокарда, интрамиокардиальный фиброз, и так называемыми идиопатическими "электрическими" заболеваниями сердца [17]. В настоящее время описано множество мутаций в генах (*ACTC*, *TNNT2*, *TNNI3*, *DES*, *LMNA* и др.), предрасполагающих к структурным и функциональным заболеваниям миокарда [17-22]. Многие из мутаций могут не привести к каким-либо существенным изменениям, однако в условиях предрас-

полагающих факторов, к которым может быть отнесена хроническая правожелудочковая стимуляция, реализовать свое негативное влияние [15]. Так, было выявлено, что длительность стимулированного комплекса QRS коррелирует с изменениями экспрессии гена *SERCA2* и предшествует ремоделированию и снижению функции ЛЖ у пациентов с имплантированным ЭКС и постоянной желудочковой стимуляцией. И что также примечательно, что у пациентов с узкими стимулированными комплексами QRS статистически значимых изменений экспрессии *SERCA2* выявлено не было [23]. Ранее были продемонстрированы и другие примеры изменения экспрессии не только *SERCA2*, но и *MYH6*, *MYH7*, *NPPA*, *NPPB*, *OPA1* на фоне длительной правожелудочковой стимуляции и взаимосвязью с развитием ремоделирования желудочков и снижения их сократительной способности [24–32] (табл. 1).

Активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем играет значимую роль в аритмогенезе и ремоделировании сердца. При СН перманентная активация  $\beta$ -адренергического пути может привести к нарушению регуляции и десенситизации  $\beta$ -адренорецепторов, которая, в свою очередь, приводит к снижению сократительной функции миокарда и снижению чувствительности на симпатическую активацию [33]. В свою очередь, лечение, включающее применение  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, препятствует этому процессу и в т.ч. развитию ПИКМ [34]. Известно, что даже временная стимуляция ПЖ повышает базовый уровень норэпинефрина, снижает сократимость ЛЖ, замедляет фазу изоволюмического расслабления и повышает конечно-диастолическое давление в нем [35]. Если же провести сравнение с бивентрикулярной стимуляцией [36], то уровень симпатической активации достоверно был выше у пациентов с апикальной правожелудочковой стимуляцией. У пациентов с сохранным атриовентрикулярным (АВ) проведением и предсердной стимуляцией также отличался уровень локальной симпатической активности в сравнении с изолированной правожелудочковой [37]. В настоящий момент отсутствуют убедительные данные о повышении уровня ангиотензина II на фоне стимулированного ритма, однако очевидно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система не может не участвовать в каскаде развития СН.

Перманентная стимуляция сердца обычно не приводит к гипертрофии миоцитов или минимально ее провоцирует, но при этом значительно влияет на ремоделирование желудочков, снижает общее количество миоцитов, что связано как с апоптозом, так и изменениями во внеклеточном матриксе [38]. Установлено несколько факторов, вызывающих индукцию апоптоза в кардиомиоцитах при СН, вклю-

чая нарушение цикла обмена  $Ca^{2+}$  и повреждения митохондрий [39]. При этом процесс апоптоза может не достигать финального разрыва сарколемы, но приводит к нарушению клеточных процессов и способствовать обширной потере митохондриями цитохрома и в конечном итоге потере сократительной способности [40]. В экспериментальных моделях индуцируемой стимуляцией СН было отмечено уменьшение общего числа миоцитов и связанной с этим уменьшением толщины стенок желудочков при увеличении конечно-диастолического объема.

Внеклеточный матрикс миокарда желудочков представляет собой динамическую ткань, которая содержит организованную структурную сеть матричных белков, включая матричные металлопротеиназы (ММП), тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ (ТИМП) и фибриллярные коллагены [41]. Правожелудочковая стимуляция влияет на внеклеточный матрикс, модулируя функцию различных металлопротеиназ и коллагена [41], играющих ключевую роль в процессе ремоделирования посредством деградации компонентов матрикса, таких как коллаген и эластин. Кроме того, внеклеточный матрикс включает в себя большое количество сигнальных молекул, включая ангиотензин, эндотелины и цитокины. Известно, что изменения в функциональной экспрессии ТИМП и ММП были идентифицированы как причина структурного ремоделирования при СН [42]. Экспрессия матричных ММП и ТИМП, а также коллагенов I и II типов была повышена в животных моделях с длительной правожелудочковой стимуляцией, а также экспрессия коллагена II типа, белка ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-3 в боковой стенке ЛЖ [36]. Считается, что механическое перенапряжение отделов ЛЖ с наиболее поздней активацией может быть одним из основных неблагоприятных факторов фиброза и структурного ремоделирования [43].

Длительная желудочковая стимуляция может вызывать воспалительную реакцию в миокарде, включая экспрессию цитокинов. В свою очередь, воспаление способствует не только всем ранее описанным механизмам ремоделирования миокарда, но и проаритмогенному эффекту. В настоящий момент есть данные, свидетельствующие о том, что это реализуется за счет опосредованного эффекта интерлейкина-6 [44] и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [45]. Более того, в контексте СН, вызванной желудочковой стимуляцией, у пациентов наблюдается значительная корреляция между концентрацией интерлейкина-6 в плазме и уровнем норадреналина в плазме, что предполагает потенциальную связь между нейрогормональной активацией и воспалением, опосредованным цитокинами [44].

Повышенная экспрессия ФНО- $\alpha$  у пациентов с ХСН считается одной из потенциальных причин

дисфункции ЛЖ. Это объясняется активацией проапоптотического эффекта, способствующего гибели кардиомиоцитов, а также способствующего экспрессии матричных ММП. Хотя экспрессия ФНО- $\alpha$  повышена у пациентов с длительной стимуляцией ПЖ, имеет ли она прямое значение в глобальном ремоделировании, до конца не ясно [45, 46], поскольку ранее было отмечено, что воспаление возникает в первую очередь в результате электрической стимуляции, локализованного в месте подачи энергетического импульса [47]. Похожую картину наблюдали в модели эпикардиальной левожелудочковой стимуляции, где отмечался воспалительный ответ непосредственно в прилегающем эпикарде [48]. Электрическая диссинхрония миокарда формируется за счет изменений его электрофизиологических свойств, структуры и метаболических процессов. Эти изменения представляют собой три механизма компенсации, направленные на задержку или уменьшение прогрессирования СН, однако при достижении порога дезадаптивности начинают способствовать прогрессированию заболевания [49]. Проведенные исследования с созданием животной модели тахииндуцированной ХСН показали, что электромеханическая диссинхрония приводила к метаболическим изменениям, связанным с энергетическими процессами. Так, в ходе анализа биоптата верхушки ЛЖ были получены данные, указывающие на заметные различия между моделями с желудочковой (диссинхронной) и наджелудочковой (синхронной) стимуляцией. В первом случае у лиц с диссинхронной моделью наблюдалось снижение уровня аденозинтрифосфата (АТФ), фосфокреатина и креатина и более низкое соотношение фосфокреатина/АТФ. Более того, уровень миокардиального карнитина и жирных кислот был значительно меньше в диссинхронной модели. Хотя и синхронная, и диссинхронная модели показали снижение уровня креатина и промежуточных продуктов гликолиза, а также цикла трикарбоновых кислот, степень скорости восстановления варьировалась в зависимости от этих двух условий. Эти данные свидетельствуют о системном несоответствии между предложением и спросом в энергетических процессах. Также крайне важным наблюдением являлся перевес энергетического дефицита во время диастолы, что можно объяснить значительным снижением доставки жирных кислот в путь  $\beta$ -окисления, прежде всего за счет снижения содержания миокардиального карнитина [50]. Аналогичным образом, в моделях с предсердной стимуляцией было обнаружено значительное снижение активности ферментов фосфотрансфераз, креатинкиназы и аденилаткиназы, а также истощение запасов высокоэнергетических фосфатов (АТФ и креатинфосфата), что указывает на схожую патофизиологию биоэнергетических процессов в предсердном миокарде [51].

### **Эпидемиология, сроки возникновения и факторы риска развития ПИКМ**

В настоящее время исследователи ставили перед собой очевидные вопросы, а именно: распространенность ПИКМ в популяции, временные рамки, за которые развивается патологическое состояние, и факторы риска, влияющие на ее развитие.

Наиболее показательный краткосрочный эффект правожелудочковой стимуляции был продемонстрирован в исследовании Nahlawi M, et al. [52], которое включало 12 пациентов (9 женщин) без структурных заболеваний сердца, сохраненной АВ-проводимостью, которым был имплантирован двухкамерный ЭКС с позиционированием желудочкового электрода в апикальной позиции (АП). На протяжении одной недели ЭКС пациентов были запрограммированы в режим ААI с минимизацией желудочковой стимуляции. Исходная ФВ ЛЖ после одной недели в режиме ААI с нормальной АВ-проводимостью составила  $66,5 \pm 4,5\%$ . Временное переключение устройств в р-синхронизированную правожелудочковую (апикальную) стимуляцию в течение 2 ч привело к снижению ФВ ЛЖ до  $60,3 \pm 5,2\%$  ( $p=0,0002$ ). Длительность QRS во время режима DDD составила  $168 \pm 16$  мс vs  $90 \pm 16$  мс на исходном уровне ( $p=0,0003$ ). Попытка обратного перехода в предсердную стимуляцию не привела к быстрому восстановлению насосной функции ЛЖ к исходным значениям. Влияние же 7-дневной апикальной стимуляции на ФВ ЛЖ проявлялось еще более значительным снижением функции ЛЖ по сравнению с исходным уровнем ( $66,5 \pm 4,5\%$  vs  $52,9 \pm 8,3\%$ ,  $p=0,0001$ ). Немедленное увеличение ФВ ЛЖ после прекращения 7-дневного периода произошло у 9 из 12 пациентов. У оставшихся троих пациентов через 2, 5, 8 и 24 ч после прекращения 7-дневного периода стимуляции ФВ ЛЖ оставалась сниженной (от 59% до 60%) по сравнению с исходным значением. Только через 32 ч ФВ ЛЖ восстановилась до уровня достоверно не отличающегося ( $62,9 \pm 7,6\%$ ).

При ретроспективных исследованиях, которые оценивали более длительный эффект стимуляции, наблюдались схожие патологические эффекты. Так, Li DL, et al. [53] включили 325 пациентов от 18 до 59 лет с полной АВ-блокадой и имплантированным ЭКС. У 38 пациентов регистрировалось снижение систолической функции ЛЖ на фоне  $\geq 20\%$  правожелудочковой стимуляции (другие причины снижения ФВ ЛЖ были исключены). Самый короткий период от имплантации ЭКС до развития ПИКМ был 2,5 мес., а самый длительный 16,9 лет. Более возрастные пациенты (группа 50-59 лет) имели более высокий риск развития ПИКМ (71%) в отличие от более молодых групп пациентов. По результатам данного исследования было выявлено, что пациенты старшего возраста более подвержены развитию ПИКМ, однако необхо-

димо отметить, что группы молодых пациентов, которым имплантировался ЭКС по поводу АВ-блокады, имели сравнимый риск развития ПИКМ с более возрастными пациентами в более позднее время. В исследовании Merchant FM, et al. [54], которое включало 21202 пациентов, в первые 6 мес. после имплантации ЭКС пациенты с АВ-блокадой 3 степени имели более высокий риск снижения ФВ ЛЖ в сравнении с группой пациентов с более низкой градацией АВ-блокады. Исходя из вышеописанного, можно сделать вывод, что процент правожелудочковой стимуляции (>20%) является первым и главным предиктором развития ПИКМ вне зависимости от возраста.

Наличие постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) с АВ-блокадой 3 степени увеличивает риск развития впервые возникшей ХСН у пациентов с имплантируемым ЭКС в сравнении с группой ФП без АВ-блокады 3 степени. В более длительном наблюдении было показано, что наличие ФП в группе без АВ-блокады 3 степени было прогностическим неблагоприятным фактором, который увеличивал риск возникновения ХСН [54].

Изначально сниженная ФВ ЛЖ также является фактором риска развития ПИКМ. В исследовании DAVID [55] пациенты были разделены на 2 группы, каждой группе была необходима имплантация кардиовертер-дефибриллятора с целью первичной или вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Сравнение заключалось в оценке бремени правожелудочковой стимуляции (первая группа пациентов режим стимуляции VVI, вторая группа пациентов DDDR). По результатам было отмечено, что изначально сниженная ФВ ЛЖ при высоком бремени ПЖ стимуляции является фактором риска для прогрессирования снижения систолической функции сердца. Одним из оцениваемых критериев была частота госпитализации по поводу ХСН, у пациентов с частотой стимуляции >40% риск госпитализации возрастал в 3 раза по сравнению с группой с более низким процентом стимуляции. Исследование DAVID II [56], проведенное среди пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, не продемонстрировало никакой разницы в смертности и прогрессировании ХСН, когда бремя правожелудочковой стимуляции поддерживалось на низком уровне с помощью предсердной стимуляции (AAI) или страховочной стимуляции (VVI 40).

В исследовании Pastore G, et al. [57], которое включало 153 пациента с имплантированным ЭКС, пациенты были разделены на 3 группы с ФВ ЛЖ >55%; ФВ ЛЖ <55-35%, ФВ ЛЖ <35%. По результатам наблюдения в 1 группе у 44,9% пациентов, во 2 группе у 92,9% пациентов, в 3 группе у 100% пациентов было отмечено увеличение ЛЖ диссинхронии.

В исследовании Kaue GC, et al. [58] было проведено прямое сравнение выбора места импланта-

ции правожелудочкового электрода. Было выбрано 240 пациентов, 120 из которых выполнена имплантация ПЖ электрода в АП, и 120 пациентам имплантация была выполнена в высокую септальную позицию (ВСП). Наблюдение проводилось на протяжении 2 лет, по результатам которого было отмечено, что значимых изменений в снижении ФВ ЛЖ, смерти, госпитализаций по поводу ХСН, повышения уровня натрийуретического пептида, возникновения ФП между группами исследования не было. Сердечно-сосудистая смерть произошла у 5 пациентов группы АП (2 внезапные и 3 связанные с СН) и у 4 пациентов с ВСП электрода (1 внезапная и 3 связанные с СН). Госпитализация из-за декомпенсации СН была зарегистрирована у 7 пациентов в группе ВСП, и у 2 в группе АП. Таким образом, подтверждалась теория об отсутствии разницы неблагоприятного воздействия любой из эндокардиальных позиций правожелудочкового электрода.

В исследовании MOST [59] были получены результаты, что у пациентов с высоким процентом желудочковой стимуляции (>40%) госпитализаций по поводу ХСН было в 2,5 раза больше в сравнении с пациентами с более низкой стимуляционной нагрузкой. По результатам исследования Khurshid S, et al. [46] из 257 пациентов, соответствующих критериям исследования, у 50 (19,5%) развилась ПИКМ со снижением средней ФВ ЛЖ с 62,1% до 36,2% за средний период наблюдения 3,3 года. Те, у кого развилась ПИКМ, были чаще мужчинами с более низкой исходной ФВ ЛЖ и более широкой нативной длительностью QRS (блокады ножек пучка исключены,  $p=0,005$ ,  $p=0,03$  и  $p=0,001$ , соответственно). В многофакторном анализе мужской пол (отношение рисков 2,15, 95% доверительный интервал: 1,17-3,94,  $p=0,01$ ) и более широкая нативная длительность QRS были независимо связаны с развитием ПИКМ. Собственная продолжительность QRS >115 мс была 90% специфична для развития ПИКМ.

Исследование Khurshid S, et al. [60], которое включало 184 пациента, с имплантированным ЭКС и сохраненной ФВ ЛЖ, ПИКМ развилась у 42 пациентов (22,8%) за период  $2,5 \pm 2,3$  года. ФВ ЛЖ с  $62,1 \pm 8,6\%$  на исходном уровне снизилась до  $35,3 \pm 9,7\%$  на момент постановки диагноза. Продолжительность стимуляционного QRS >150 мс являлась высокочувствительным маркером наличия ПИКМ. Пациенты с продолжительностью QRS <150 мс имели более низкий риск ее развития. В исследовании Kiehl EL, et al. [61] было отобрано 823 пациента с сохраненной ФВ ЛЖ и средним возрастом 68,9 лет. Средний показатель ФВ ЛЖ до имплантации ЭКС составил  $58 \pm 5\%$ . У 101 пациента развилась ПИКМ. При этом доля апикальной стимуляции составила 38,6%, а не-апикальной 62,4%, соответственно. Время наблюдения составило в среднем  $4,3 \pm 3,9$  года. ФВ ЛЖ после

окончания наблюдения у пациентов с ПИКМ составило  $33,7 \pm 7,4\%$  по сравнению с пациентами без ПИКМ  $57,6 \pm 6,1\%$ .

### Заключение

Как было упомянуто ранее, ПИКМ это кардиомиопатия, ассоциированная с постоянной правожелудочковой стимуляцией, при исключении других известных причин ее развития. Процесс ремоделирования миокарда имеет два этапа развития, которые схожи с классическим протеканием ХСН, а именно постепенный переход от ХСН с сохранной ФВ ЛЖ в аналогичное состояние со снижением глобальной функции миокарда. Очевидно, что к настоящему

моменту сложный генез заболевания имеет неверифицированные факторы риска его развития, однако наиболее достоверными на развитие ПИКМ определены высокий процент желудочковой стимуляции, исходно сниженная ФВ ЛЖ, продолжительность нативного и стимулированного комплекса QRS. Учитывая генез ПИКМ и невозможность точного выявления группы риска ее развития, следует обратить внимание на физиологические методы стимуляции у пациентов с ожидаемым ее высоким бременем.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Eppinger H, Rothberger CJ. Zur analyse des ektrokardiogramms. *Wien Klin Wochenschr.* 1909;22:1091-8.
- Vernooij K, Cornelussen RNM, Verbeek XAAM, et al. Cardiac resynchronization therapy cures dyssynchronopathy in canine left bundle-branch block hearts. *European Heart Journal.* 2007;28(17):2148-55. doi:10.1093/eurheartj/ehm207.
- Sze E, Daubert JP. Left bundle branch block-induced left ventricular remodeling and its potential for reverse remodeling. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2018;52(3):343-52. doi:10.1007/s10840-018-0407-2.
- Vaillant C, Martins RP, Donal E, et al. Resolution of Left Bundle Branch Block—Induced Cardiomyopathy by Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;61(10):1089-95. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.053.
- Curtius JM, Stechern V, Kuhn H, Loogen F. Echocardiographic follow-up in latent cardiomyopathy. *Zeitschrift Fur Kardiologie.* 1984;73(11):695-700.
- Liu W-H, Chen M-C, Chen Y-L, et al. Right Ventricular Apical Pacing Acutely Impairs Left Ventricular Function and Induces Mechanical Dyssynchrony in Patients with Sick Sinus Syndrome: A Real-time Three-dimensional Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2008;21(3):224-9. doi:10.1016/j.echo.2007.08.045.
- Merchant FM. Pacing-induced cardiomyopathy: just the tip of the iceberg? *European Heart Journal.* 2019;40:3649-50.
- Merchant FM, Mittal S. Pacing induced cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2020;31:286-92.
- Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm.* 2023;20(9):e17-e91. doi:10.1016/j.hrthm.2023.03.1538.
- Zhang H, Zhou YJ, Zeng YJ. Prognostic factors of pacing-induced cardiomyopathy. *Chin Med J.* 2020;133:1533-9. doi:10.1097/CM9.0000000000000856.
- White PD, Sharpe MC, Chalder T, et al. Protocol for the PACE trial: A randomised controlled trial of adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, and graded exercise as supplements to standardised specialist medical care versus standardised specialist medical care alone for patients with the chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis or cephalopathy. *BMC Neurol.* 2007;7:6. doi:10.1186/1471-2377-7-6.
- Kaye G, Ng JY, Ahmed S, et al. The prevalence of pacing-induced cardiomyopathy (PICM) in patients with long term right ventricular pacing — is it a matter of definition? *Heart Lung Circ.* 2018;28:1027-33.
- Shah S, Henry A, Roselli C, et al. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure. *Nat. Commun.* 2020;11:163.
- Anand P, Brown JD, Lin CY, et al. BET Bromodomains Mediate Transcriptional Pause Release in Heart Failure. *Cell.* 2013;154:569-82.
- Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al.; MODe Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation.* 2003;107(23):2932-7. doi:10.1161/01.CIR.0000072769.17295.B1.
- Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation.* 2013;128(4):388-400. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001878.
- Oka T, Xu J, Molkenin JD. Re-employment of developmental transcription factors in adult heart disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2007;18(1):117-31. doi:10.1016/j.semcdb.2006.11.012.
- Cimiotti D, Fujita-Becker S, Möhner D, et al. Infantile restrictive cardiomyopathy: cTnI-R170G/W impair the interplay of sarcomeric proteins and the integrity of thin filaments. *PLoS One.* 2020;15(3):e0229227. doi:10.1371/journal.pone.0229227.
- Tucker NR, McLellan MA, Hu D, et al. Novel Mutation in *FLNC* (Filamin C) Causes Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(6):e001780. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001780.
- Kiselev A, Vaz R, Knyazeva A, et al. De novo mutations in *FLNC* leading to early-onset restrictive cardiomyopathy and congenital myopathy. *Hum Mutat.* 2018;39(9):1161-72. doi:10.1002/humu.23559.
- Park RC, Little WC, O'Rourke RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res.* 1985;57(5):706-17. doi:10.1161/01.res.57.5.706.
- Veltrop RJA, Kukk MM, Topouzidou K, et al. From gene to mechanics: a comprehensive insight into the mechanobiology of LMNA mutations in cardiomyopathy. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):197. doi:10.1186/s12964-024-01546-5.
- Simantirakis E, Arkolaki E, Kontaraki J, et al. The impact of paced QRS duration on the expression of genes related to contractile function of the left ventricle in chronically paced patients from the right ventricular apex. *Hellenic J Cardiol.* 2020;61(4):274-8. doi:10.1016/j.hjc.2019.04.011.
- Arkolaki EG, Simantirakis EN, Kontaraki JE, et al. Alterations in the expression of genes related to contractile function and hypertrophy of the left ventricle in chronically paced patients from the right ventricular apex. *Europace.* 2015;17(10):1563-70. doi:10.1093/europace/euv071.
- Shareef MA, Anwer LA, Poizat C. Cardiac SERCA2A/B: therapeutic targets for heart failure. *Eur J Pharmacol.* 2014;724:1-8. doi:10.1016/j.ejphar.2013.12.018.
- Hayward C, Banner NR, Morley-Smith A, et al. The Current and Future Landscape of SERCA Gene Therapy for Heart Failure: A Clinical Perspective. *Hum Gene Ther.* 2015;26(5):293-304. doi:10.1089/hum.2015.018.
- Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med.* 2002;346(18):1357-65. doi:10.1056/NEJMoa012630.
- Vanderheyden M, Mullens W, Delrue L, et al. Myocardial gene expression in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy responders versus nonresponders. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):129-36. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.087.
- MacLennan DH, Kranias EG. Phospholamban: a crucial regulator of cardiac contractility. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(7):566-77. doi:10.1038/nrm1151.
- Haghighi K, Kolokathis F, Gramolini AO, et al. A mutation in the human phospholamban gene, deleting arginine 14, results in lethal, hereditary cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(5):1388-93. doi:10.1073/pnas.0510519103.
- Eijgenraam TR, Boukens BJ, Boogerd CJ, et al. Author Correction: The phospholamban p.(Arg14del) pathogenic variant leads to cardiomyopathy with heart failure and is unresponsive to standard heart failure therapy. *Sci Rep.* 2020;10(1):16710. doi:10.1038/s41598-020-70780-x. Erratum for: *Sci Rep.* 2020;10(1):9819. doi:10.1038/s41598-020-66656-9.
- Xu H, Xie X, Li J, et al. Early Right Ventricular Apical Pacing-Induced Gene Expression Alterations Are Associated with Deterioration of Left Ventricular Systolic Function. *Dis Markers.* 2017;2017:8405196. doi:10.1155/2017/8405196.
- Mahmood A, Ahmed K, Zhang Y.  $\beta$ -Adrenergic Receptor Desensitization/Down-Regulation in Heart Failure: A Friend or Foe? *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:925692. doi:10.3389/fcvm.2022.925692.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling — concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):569-82. doi:10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
- Al-Hesayen A, Parker JD. Adverse effects of atrioventricular synchronous right ventricular pacing on left ventricular sympathetic activity, efficiency, and hemodynamic status. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(5):H2377-9. doi:10.1152/ajpheart.00254.2006.
- Thames MD. Effect of d- and l-propranolol on the discharge of cardiac vagal C fibers. *Am J Physiol.* 1980;238(4):H465-70. doi:10.1152/ajpheart.1980.238.4.H465.

37. Lee MA, Dae MW, Langberg JJ, et al. Effects of long-term right ventricular apical pacing on left ventricular perfusion, innervation, function and histology. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(1):225-32. doi:10.1016/0735-1097(94)90567-3.
38. Kajstura J, Zhang X, Liu Y, et al. The cellular basis of pacing-induced dilated cardiomyopathy. Myocyte cell loss and myocyte cellular reactive hypertrophy. *Circulation.* 1995;92(8):2306-17. doi:10.1161/01.cir.92.8.2306.
39. Johnson TM, Yu ZX, Ferrans VJ, et al. Reactive oxygen species are downstream mediators of p53-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(21):11848-52. doi:10.1073/pnas.93.21.11848.
40. Naspro R, Rossini R, Musumeci G, et al. Antiplatelet therapy in patients with coronary stent undergoing urologic surgery: is it still no man's land? *Eur Urol.* 2013;64(1):101-5. doi:10.1016/j.eururo.2013.01.026.
41. Passino C, Barison A, Vergaro G, et al. Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2015;443:29-38. doi:10.1016/j.cca.2014.09.006.
42. Armstrong PW, Moe GW, Howard RJ, et al. Structural remodeling in heart failure: gelatinase induction. *Can J Cardiol.* 1994;10(2):214-20.
43. Tomaselli GF. Pacing-induced remodeling of the ventricle: fire in the matrix. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(10):1150-2. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01784.x.
44. Birner CM, Uluhan C, Fredersdorf S, et al. Head-to-head comparison of BNP and IL-6 as markers of clinical and experimental heart failure: Superiority of BNP. *Cytokine.* 2007;40(2):89-97. doi:10.1016/j.cyto.2007.08.009.
45. Tian M, Yuan YC, Li JY, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review. *Chronic Dis Transl Med.* 2015;1(1):18-26. doi:10.1016/j.cdtm.2015.02.002.
46. Khurshid S, Epstein AE, Verdino RJ, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11(9):1619-25. doi:10.1016/j.hrthm.2014.05.040.
47. Châtelain P, Adamec R, Cox JN. Morphological changes in human myocardium during permanent pacing. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* 1985;407:43-57.
48. Yamazaki KG, Villarreal FJ. Ventricular pacing-induced loss of contractile function and development of epicardial inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(4):H1282-90. doi:10.1152/ajpheart.01079.2010.
49. Kirk JA, Kass DA. Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. *Circ Res.* 2013;113(6):765-76. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300270.
50. Shibayama J, Yuzyuk TN, Cox J, et al. Metabolic remodeling in moderate synchronous versus dyssynchronous pacing-induced heart failure: integrated metabolomics and proteomics study. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118974. doi:10.1371/journal.pone.0118974.
51. Cha Y-M, Dzeja PP, Shen WK, et al. Failing atrial myocardium: Energetic deficits accompany structural remodeling and electrical instability. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2003;284:H1313-H1320.
52. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):1883-8. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.074.
53. Li DL, Yoneda ZT, Issa TZ, et al. Prevalence and predictors of pacing-induced cardiomyopathy in young adult patients (<60 years) with pacemakers. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(7):1961-8. doi:10.1111/jce.15029.
54. Merchant FM, Hoskins MH, Musat DL, et al. Incidence and Time Course for Developing Heart Failure With High-Burden Right Ventricular Pacing. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(6):e003564. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003564.
55. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al.; Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288(24):3115-23. doi:10.1001/jama.288.24.3115.
56. Wilkoff BL, Kudenchuk PJ, Buxton AE, et al.; DAVID II Investigators. The DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) II trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(10):872-80. doi:10.1016/j.jacc.2008.10.057.
57. Pastore G, Noventa F, Piovesana P, et al. Left ventricular dyssynchrony resulting from right ventricular apical pacing: relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(11):1456-62. doi:10.1111/j.1540-8159.2008.01209.x.
58. Kaye GC, Linker NJ, Marwick TH, et al.; Protect-Pace trial investigators. Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. *Eur Heart J.* 2015;36(14):856-62. doi:10.1093/eurheartj/ehu304.
59. Lamas GA, Lee K, Sweeney M, et al. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J.* 2000;140(4):541-51. doi:10.1067/mhj.2000.109652.
60. Khurshid S, Liang JJ, Owens A, et al. Longer Paced QRS Duration is Associated With Increased Prevalence of Right Ventricular Pacing-Induced Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(10):1174-9. doi:10.1111/jce.13045.
61. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm.* 2016;13(12):2272-8. doi:10.1016/j.hrthm.2016.09.027.



## Кардионейроабляция в лечении нейрокардиогенных обмороков и функциональных брадиаритмий. Обзор литературы

Горев М. В.<sup>1</sup>, Рзаев Ф. Г.<sup>2,3</sup>, Вахрушев А. Д.<sup>4</sup>, Михайлов Е. Н.<sup>4</sup>

Не угасает интерес к автономной нервной регуляции сердечно-сосудистой системы. Изменения активности автономной нервной системы участвуют в патогенезе острых и хронических состояний, таких как синусовая брадикардия, остановка синусового узла и атриовентрикулярная блокада, вазовагальный обморок и другие типы синкопальных состояний. Традиционные способы профилактики и лечения подобных состояний включают изменения образа жизни, фармакотерапию и, в определенных обстоятельствах, имплантацию электрокардиостимулятора, однако во многих случаях они не способны ни устранить симптомы, ни излечить данное заболевание. Мы провели описательный обзор наиболее значимых публикаций, посвященных исследованию эффективности и разработке методики кардионейроабляции у пациентов с вазовагальными обмороками и нейрогенными функциональными брадиаритмиями — дисфункцией синусового узла и нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Эта методика позволяет эффективно предупреждать рецидивы нейрокардиогенных обмороков, снижать склонность к функциональным брадиаритмиям за счет устранения патологического парасимпатического тонуса от сердца. Кардионейроабляция позволяет устранить показания для имплантации электрокардиостимулятора или отсрочить ее выполнение.

**Ключевые слова:** кардионейроабляция, атриовентрикулярная блокада, нейрокардиогенный обморок, синкопе, вазовагальный, дисфункция синусового узла.

**Отношения и деятельность.** Работа частично выполнена в рамках государственного задания (Регистрационный номер НИОКТР 124021600052-5).

<sup>1</sup>ГБУЗ ГКБ № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Российский университет медицины, Москва; <sup>4</sup>ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Горев М. В.\* — врач-аритмолог, ORCID: 0000-0003-1300-4986, Рзаев Ф. Г. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции; доцент кафед-

ры кардиологии, ORCID: 0000-0002-4094-7771, Вахрушев А. Д. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-0200-7674, Михайлов Е. Н. — д.м.н., профессор, декан факультета послевузовского и дополнительного образования, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии института медицинского образования, руководитель научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-6553-9141.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drgorevmv@gmail.com

АВБ — атриовентрикулярная блокада, АВУ — атриовентрикулярный узел, АД — артериальное давление, АНС — автономная нервная система, ВВО — вазовагальный обморок, ВЧС — высокочастотная стимуляция, ГС — ганглионарное сплетение, ДИ — доверительный интервал, КНА — кардионейроабляция, КТ — компьютерная томография, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, СУ — синусовый узел, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭСБН — экстракардиальная стимуляция блуждающего нерва, <sup>123</sup>I-МИБГ — <sup>123</sup>I-метайодобензилгуанидином.

Рукопись получена 09.12.2024

Рецензия получена 19.12.2024

Принята к публикации 27.12.2024



**Для цитирования:** Горев М. В., Рзаев Ф. Г., Вахрушев А. Д., Михайлов Е. Н. Кардионейроабляция в лечении нейрокардиогенных обмороков и функциональных брадиаритмий. Обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6206. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6206. EDN WNTMBA

## Cardioneuroablation in the treatment of neurocardiogenic syncope and functional bradyarrhythmias. A literature review

Gorev M. V.<sup>1</sup>, Rzaev F. G.<sup>2,3</sup>, Vakhrushev A. D.<sup>4</sup>, Mikhailov E. N.<sup>4</sup>

Interest in the autonomic regulation of the cardiovascular system does not wane. Changes in autonomic nervous system activity are involved in the pathogenesis of acute and chronic conditions, such as sinus bradycardia, sinus arrest and atrioventricular block, vasovagal syncope and other types of syncopal conditions. Traditional methods of prevention and treatment of such conditions include lifestyle changes, pharmacotherapy and, in some cases, pacemaker implantation, but in many cases they are unable to eliminate the symptoms or cure the disease. We conducted a descriptive review of the most significant publications on effectiveness and development of the cardiac neuroablation technique in patients with vasovagal syncope and neurogenic functional bradyarrhythmias — sinus node dysfunction and atrioventricular conduction disorders. This technique allows to effectively prevent neurocardiogenic syncope relapses, reduce the tendency to functional bradyarrhythmias by eliminating pathological parasympathetic tone. Cardioneuroablation allows to eliminate indications for pacemaker implantation or to delay its implementation.

**Keywords:** cardiac neuroablation, atrioventricular block, neurocardiogenic syncope, syncope, vasovagal, sinus node dysfunction.

**Relationships and Activities.** The work was partially carried out within the state assignment (Registration number NIOKTR 124021600052-5).

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 52, Moscow; <sup>2</sup>Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; <sup>3</sup>Russian University of Medicine, Moscow; <sup>4</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Gorev M. V.\* ORCID: 0000-0003-1300-4986, Rzaev F. G. ORCID: 0000-0002-4094-7771, Vakhrushev A. D. ORCID: 0000-0002-0200-7674, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141.

\*Corresponding author: drgorevmv@gmail.com

Received: 09.12.2024 Revision Received: 19.12.2024 Accepted: 27.12.2024

bradyarrhythmias. A literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(4S):6206. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6206. EDN WNTMBA

For citation: Gorev M. V., Rzaev F. G., Vakhrushev A. D., Mikhailov E. N. Cardio-neuroablation in the treatment of neurocardiogenic syncope and functional

**Ключевые моменты**

- Кардионейроабляция — альтернативный метод лечения вазовагальных обмороков и функциональных нейрогенных брадиаритмий (нарушений атриовентрикулярной проводимости или дисфункции синусового узла).
- Перед имплантацией электрокардиостимулятора необходимо дообследование пациента для исключения нейрогенной природы брадиаритмии и решения вопроса о возможности и необходимости в выполнении кардионейроабляции, позволяющей избежать имплантации электрокардиостимулятора или отсрочить ее выполнение.

Не угасает интерес к автономной нервной регуляции сердечно-сосудистой системы. Изменения активности автономной нервной системы (АНС) участвуют в патогенезе острых и хронических состояний, таких как синусовая брадикардия, остановка синусового узла (СУ) и атриовентрикулярная блокада (АВБ), вазовагальный обморок (ВВО) и другие типы синкопальных состояний [1-10]. Традиционные способы профилактики и лечения подобных состояний включают изменения образа жизни, фармакотерапию и, в определенных обстоятельствах, имплантацию электрокардиостимулятора (ЭКС), однако во многих случаях они не способны ни устранить симптомы, ни излечить данное заболевание [11, 12]. Перечисленные состояния чаще встречаются у молодых людей без структурной патологии сердца и связаны с относительно более высоким тонусом парасимпатической нервной системы по сравнению с симпатической. Тем не менее аналогичные нарушения баланса АНС могут наблюдаться и у пожилых людей, и у людей со структурными заболеваниями сердца [13, 14].

Заполнением существующего пробела в возможностях лечения стала кардионейроабляция (КНА). Как относительно новый способ лечения, КНА основывается на понимании того, что АНС и сердечно-сосудистая система тесно интегрированы между собой с наличием множественных механизмов обратной связи [15-21]. На поверхности сердца ранее были идентифицированы области преимущественного скопления парасимпатических ганглионарных сплетений (ГС). Целенаправленная деструкция этих зон

**Key messages**

- Cardioneuroablation is an alternative treatment for vasovagal syncope and functional neurogenic bradyarrhythmias (atrioventricular conduction disorders or sinus node dysfunction).
- Before pacemaker implantation, additional examination of the patient is required to exclude the neurogenic bradyarrhythmia and consider cardiac neuroablation, which allows avoiding pacemaker implantation or delaying it.

приводит к частичной парасимпатической денервации сердца. Некоторые из ключевых принципов, определяющих эффективность КНА при ВВО, могут быть применены к другим состояниям с похожей нейрокардиогенной патофизиологической основой, включая некоторые варианты синусовой брадикардии, АВБ, гиперчувствительности каротидного синуса и другие формы ситуационных обмороков [15, 16]. В этом обзоре мы рассмотрим применение КНА в лечении нейрокардиогенных обмороков, синусовой брадикардии и АВБ.

Поэтому, по причине необходимости поиска методов лечения брадикардии, альтернативных имплантации постоянных ЭКС в последние годы, интерес к КНА в мире вырос. Однако результаты крупных клинических рандомизированных исследований в мировой литературе пока не опубликованы, поэтому в данной обзорной статье представлены результаты основных проведенных клинических исследований и клинических случаев, посвященных эффективности и безопасности КНА в качестве метода коррекции брадиаритмий.

**Анатомия иннервации сердца**

АНС является сложной системой с центральной регуляцией (преимущественно продолговатый и промежуточный мозг), регуляцией на уровне спинного мозга, паравертебральными и интрамуральными ганглиями, отдельными нервами. АНС непосредственно взаимодействует с хемо- и механорецепторами эффекторных органов. В сердце существует плотная сеть афферентных и эфферентных нервов, а также петли обратной связи, модулирующие генерацию сердечного импульса в СУ и проводимость через атриовентрикулярный узел (АВУ) и систему Гиса-Пуркинье, а также сократимость миокарда [4, 22-24]. Эта часть

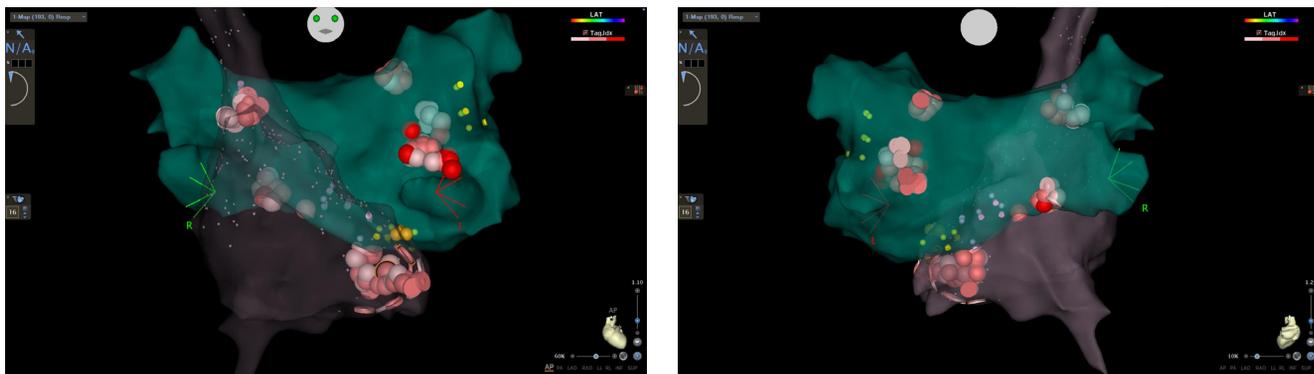


Рис. 1. Схематическое изображение анатомии ГС.

**Примечание:** сверху — вид спереди, передняя проекция. Снизу — вид сзади, задняя проекция. Красными точками обозначены места РЧА. Правое верхнее (переднее) ГС обозначено синим кругом, левое верхнее ГС — желтым, правое нижнее — красным, ГС связки Маршалла — зеленым, задне-медиальное ГС — фиолетовым. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

АНС интегрируется с более высокими уровнями и называется АНС сердца. Таким образом, АНС сердца существует на 2 уровнях: внешняя часть и внутренняя часть [25-30].

Частота генерации электрических импульсов в водителя ритма (в норме — синусовый узел) и скорость активации проводящей системы сердца регулируются относительно независимо от контроля высших вегетативных центров. Дисбаланс АНС сердца является одной из причин возникновения аритмий, в т.ч. брадикардии [31]. Более того, нарушение этой регуляции может проявляться функциональной синусовой брадикардией/асистолией, АВБ и повторяющимися эпизодами кардиоингибиторного обморока даже в отсутствие структурной патологии сердца [32, 33], а также способствовать развитию фибрилляции предсердий и желудочковой тахикардии [34-37].

#### Расположение ГС

ГС представляют собой скопления парасимпатических ганглиев, парасимпатических и симпатических нервов, сгруппированных на эпикардиальной поверхности сердца. ГС состоят из плотной сети взаимосвязанных нейронов, а также афферентных и эфферентных выходов [38].

На основе обширных анатомических исследований были определены места преимущественного расположения предсердных ГС [39]. Важно отметить, что плотность и распределение ГС могут значительно варьировать у разных людей [25].

Через связку/вену Маршалла также проходят соединительные нервы между внешней и внутренней АНС сердца, включающие парасимпатические волокна к левому предсердию (ЛП) и коронарному синусу и симпатические к левому желудочку [40]. Однако в номенклатуре, используемой для определения отдельных ГС разными авторами, существуют некоторые разночтения.

На основании анатомических исследований установлено, что преимущественная иннервация СУ

обеспечивается из верхнего правого предсердного ГС [38, 39]. Несмотря на физиологические эксперименты, которые показали, что удаление автономных ганглиев вокруг задне-медиального левого предсердного ГС устраняет отрицательные дромотропные эффекты стимуляции блуждающего нерва, не влияя на частоту синусового ритма, последовательные анатомические попытки определить нервы, которые идут к АВУ, были сложными из-за небольшого размера этих эндокардиальных нервов [38]. Однако постганглионарные волокна от задне-медиального левого предсердного ГС, нижнего правого предсердного ГС и вены Маршалла простираются к межпредсердной перегородке и, как полагают, иннервируют область АВУ [38, 41].

Примечательно, что эндокардиальная абляция вблизи СУ и АВУ в основном повреждает постганглионарные нервные волокна. Последствия аксонального повреждения кратковременны, учитывая, что тела нейронов остаются нетронутыми и могут регенерировать аксоны в здоровом сердце. Следовательно, автономная денервация, если не затрагивает тела нейрональных клеток, может быть кратковременной. По этой причине при КНА пытаются воздействовать на нейроны, расположенные в ГС, снижая вероятность реиннервации. Кроме того, абляция в месте впадения верхней полой вены в правое предсердие (ПП) сначала влияет на постганглионарные парасимпатические нервные волокна от верхнего правопредсердного ГС к СУ, что вызывает мгновенное увеличение частоты синусового ритма без предварительной вагусной реакции. В то же время абляция в местах расположения других ГС может вызывать транзиторную вагусную реакцию из-за стимуляции соответствующего ГС. Типичное местоположение ГС можно определить с использованием современных методов трехмерного электроанатомического картирования в электрофизиологической лаборатории, как показано на рисунке 1.

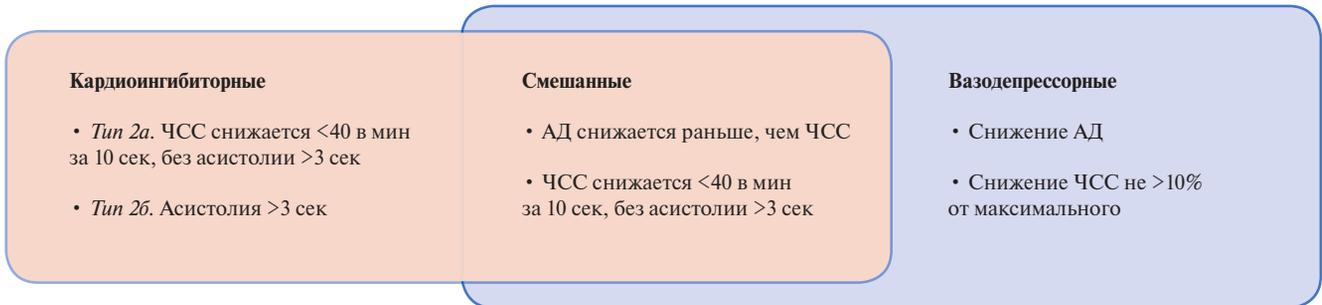


Рис. 2. Подтипы ВВО.

Сокращения: АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

### Роль КНА в лечении обмороков и вагусно-опосредованных брадиаритмий

Нарушения в работе АНС сердца могут вызывать ряд нейроопосредованных состояний, влияющих на сердечно-сосудистую систему, включая ВВО, ситуационные обмороки, гиперчувствительность каротидного синуса, вагус-опосредованную синусовую брадикардию/асистолию и вагус-опосредованную АВБ.

#### Нейрокардиогенные обмороки

Нейрокардиогенные обмороки представляют собой группу состояний, приводящих к временной потере сознания, и включают ВВО и ситуационные обмороки. ВВО является наиболее распространенной формой обморока и тесно ассоциирован с гиперваготонией. К 60 годам у 42% женщин и 32% мужчин уже был по крайней мере один эпизод обморока. Популяционные исследования показывают, что ВВО может встречаться у каждого третьего жителя планеты [42, 43]. Результаты традиционных методов лечения, включая повышенное потребление натрия хлорида и воды, увеличение физической активности, медикаментозная терапия с назначением мидодрин и флудрокортизона (исследование COMFORTS) не показали достаточной эффективности [44]. Основой нейрокардиогенного обморока являются гипотония и брадикардия, вызванные повышением тонуса блуждающего нерва на фоне воздействия определенных триггеров (эмоции/боль/длительное вертикальное положение тела) или повреждения и демиелинизация вагусных волокон [33]. Для ВВО были определены две категории сердечно-сосудистых реакций: кардиоингибиторная, которая характеризуется остановкой СУ, развитием АВБ или длительной брадикардией, и вазодепрессорная, при которой наблюдается выраженное депонирование крови в венозном русле из-за снижения периферического венозного тонуса (рис. 2) [45]. При вазодепрессорной реакции артериальная гипотония, как правило, является доминирующим признаком и не обязательно сопровождается брадикардией. Однако у многих людей наблюдается смешанная реакция, как с кардиоингибиторными, так и с вазодепрессорными компонентами.

У некоторых людей это может приводить к повторным эпизодам обмороков, которые могут привести к серьезным травмам (рис. 2).

Другим ключевым механизмом нейрокардиогенного обморока является синдром гиперчувствительности каротидного синуса, который характеризуется паузами ритма длительностью >3 с, иногда сочетающимися с падением систолического артериального давления (АД) более, чем на 50 мм рт.ст. при массаже каротидного синуса. В повседневной жизни такая реакция может быть вызвана быстрым движением головы, бритьем или объемными опухолями головы и шеи.

Понимание действующего механизма позволяет определить, какие способы лечения будут наиболее эффективными при нейрокардиогенном обмороке.

Центральным моментом в лечении ВВО (и других форм ситуационных обмороков), а также функциональной АВБ и синусовой брадикардии с помощью КНА является устранение эфферентного звена вагусного рефлекса.

#### Доказательства в поддержку КНА

Использование КНА в лечении ВВО и брадиаритмий было впервые описано Pachon JC, et al. в 2005г [46]. Основой этого подхода было то, что постганглионарные парасимпатические клетки, участвующие в кардиоингибиции, часто располагаются в стенке предсердий в эпикардиальных жировых отложениях, но могут быть идентифицированы и повреждены с помощью эндокардиального доступа [25].

В данное исследование был включен 21 пациент (средний возраст 48 лет) с нейрокардиогенными обмороками, функциональной АВБ высокой степени и/или синусовой брадикардией/асистолией. Чтобы установить локализацию ГС с эндокардиальной стороны, Pachon JC, et al. использовали спектральный анализ электрических потенциалов для определения различных паттернов (компактный и фибриллярный) электрической активации миокарда предсердий и отметили, что фибриллярный паттерн наблюдался в местах расположения нервных входов в миокард. В местах, демонстрирующих фибриллярный паттерн,

выполнялась абляция с целью устранения фракционированных потенциалов с частотой  $>300$  Гц. Кроме того, они выполнили абляцию в заранее определенных анатомических местах, где, как известно, обычно присутствуют ГС, включая эпикардиальные жировые прослойки между аортой и верхней полой веной, между правой верхней легочной веной и ПП, а также в верхней части межпредсердной перегородки. Это исследование показало значительное уменьшение выраженности симптомов после КНА. Из 21 исследованных пациентов у 7 до операции были ВВО. В течение периода наблюдения в 9,2 мес. повторных эпизодов обморока не было. Кроме того, было статистически значимое уменьшение количества эпизодов симптомной брадикардии, вызванной АВБ высокой степени или дисфункцией СУ. Однако в последующем возникли важные вопросы, касающиеся техники выполнения операции, в частности, касающиеся способов локализации ГС и выбора целевых ГС для абляции [46].

Для повышения точности и интраоперационной оценки эффективности КНА Pachon EI, et al. провели следующее исследование, в котором использовалась оценка вагусной денервации сердца с помощью экстракардиальной стимуляции блуждающего нерва (ЭСБН). Стимуляцию проводили с помощью 4-полюсного электрода около яремного отверстия черепа ретроградно через верхнюю полую и внутреннюю яремную вены [16]. В этом исследовании стимуляция блуждающего нерва импульсным электрическим полем (1 В/кг веса тела до 70 В, ширина импульса 50 мс, частота 50 Гц в течение 5 с) до КНА вызывала транзиторную АВБ или асистолию. Отсутствие подобного ответа после КНА использовалось для контроля эффективности операции. У пациентов после абляции в местах фракционированных сигналов, наблюдалась практически полная вагусная денервация, что было продемонстрировано с помощью ЭСБН [16].

С тех пор было проведено несколько исследований, изучающих роль КНА в лечении ВВО и других состояний, опосредованных нейронами [47-50]. Aksu T, et al. оценили среднесрочный эффект КНА по сравнению с консервативной терапией у пациентов с доминирующим кардиоингибиторным механизмом [51]. Доля пациентов с отсутствием рецидива обморока составила 0,86 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,63-1,00) для группы КНА и 0,50 (95% ДИ: 0,30-0,82) для группы традиционного лечения в контрольной группе, подобранной с помощью псевдорандомизации. Baysal E, et al. проспективно включили 27 пациентов (возраст  $34 \pm 14$  лет, 51,8% мужчин), перенесших КНА для лечения ВВО с преимущественно кардиоингибиторным ВВО [47]. При 12-мес. наблюдении все 27 пациентов оставались свободными от обмороков. Качество жизни, оцениваемое по шкале SF-36, значительно улучшилось. Аналогичным

образом, наблюдались значительные улучшения в областях подвижности, самообслуживания и обычной активности EQ-5D и оценка по опроснику EQ-VAS [46]. В другом исследовании КНА сравнивалась с постоянной ЭКС по эффективности и безопасности у пациентов с рецидивирующими кардиоингибиторными ВВО [49]. В группе КНА использовался подход с электроанатомическим картированием для обнаружения и абляции ГС. Двухкамерные трансвенозные или безэлектродные ЭКС с функциями реакции на внезапное падение частоты собственного ритма и регуляции частоты стимуляции по закрытому контуру имплантировались с использованием стандартной техники. Первичной конечной точкой была свобода от обмороков. При наблюдении в течение 1 года 97% и 89% в группе КНА и ЭКС, соответственно, достигли первичной конечной точки (скорректированное отношение рисков 0,27, 95% ДИ: 0,06-1,24,  $p=0,09$ ).

Стоит отметить, что все исследования, как правило, показывали значительное улучшение симптомов и снижение рецидивов синкопе, несмотря на различные методы идентификации ГС или выбора конкретных ГС для абляции. Кроме того, существует неоднородность в других важных факторах, таких как критерии отбора пациентов (чистые ВВО, или дисфункция СУ, или комбинация того и другого), используемый источник энергии, частичная или полная абляция ГС, конечные точки процедуры. Для содействия стандартизации этой методики, а также для отслеживания результатов был разработан регистр КНА для лечения рецидивирующего ВВО и симптоматической брадикардии (CNA-FWRD) [52].

#### **Синдром гиперчувствительности каротидного синуса**

Существует несколько небольших исследований, описывающих применение КНА в лечении гиперчувствительности каротидного синуса [53]. В одном случае абляция проводилась с использованием анатомического подхода, причем воздействия проводились на уровне перегородочной части верхней полых вен, а также кзади от устья коронарного синуса. Конечные точки процедуры включали повышение частоты синусового ритма и отсутствие ответа на стимуляцию блуждающего нерва. Кроме того, наблюдалось повышение точки Венкебаха в АВУ [54]. Существуют важные вопросы относительно того, на какие нейронные входы следует ориентироваться в этой популяции и следует ли проводить частичную эндокардиальную денервацию или полную.

Zerpa Acosta JC, et al. описали случай рецидива синдрома каротидного синуса у пациента, ранее прошедшего лечение с помощью частичной КНА, которая была выполнена 6 мес. назад [55]. В первоначальной процедуре ГС были выбраны на основе результатов картирования фракционированных потенциалов, а также на основе анатомического подхода. Целевыми участками были верхнее правопредсердное ГС, сеп-

тальное ГС, заднемедиальное левопредсердное ГС и заднее правопредсердное ГС. Конечной точкой процедуры в первичной процедуре была вагусная денервация СУ блуждающего нерва, подтвержденная ЭСБН. Денервации АВУ не было. Во время последующей процедуры полная вагусная денервация была достигнута путем воздействий на заднюю поверхность левой верхней и левой нижней легочных вен, а также заднее медиальное ГС в обоих предсердиях и по крыше коронарного синуса. При таком подходе не наблюдалось рецидивов синдрома каротидного синуса, что подтверждает возможную роль полной вагусной денервации в этой популяции [55].

Однако, учитывая малочисленность исследований, изучающих это конкретное показание, потребуются дальнейшие исследования для подтверждения долгосрочной эффективности этого подхода, а также для определения его профиля безопасности.

#### **Вагус-ассоциированная синусовая брадикардия/асистолия**

Механизм, лежащий в основе развития дисфункции СУ, пока до конца не изучен, известно, что дисфункция может быть вызвана изменениями в самом СУ (дегенеративные заболевания, ишемия или инфаркт миокарда, воспаление и эндокринные нарушения) или изменениями, связанными с автономным дисбалансом [56].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по электрокардиостимуляции 2021г, гиперваготония является потенциально обратимой или поддающейся лечению причиной дисфункции СУ [57]. Механизмы, лежащие в основе гиперваготонии, включают повышенную возбудимость блуждающих нейронов.

В экспериментальном исследовании на животных показано, что хирургическое удаление жировой подушечки, расположенной у правой верхней легочной вены, а также между непарной веной и правой верхней легочной веной, привело к утрате угнетающего вагусного влияния на электрическую активность сердца [58].

Абляция предсердных ГС изучается как метод лечения симптомной синусовой брадикардии [59]. Zhao и др. исследовали 11 пациентов не пожилого возраста (средний возраст  $45,9 \pm 10,9$  лет) с симптомной брадикардией, которым была проведена КНА [60]. У всех пациентов в этой группе наблюдалось уменьшение симптомов, связанных с брадикардией, с увеличением средней и минимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), которые сохранялись в течение всего периода наблюдения ( $18,4 \pm 6,2$  мес.) [2]. В более крупном исследовании, проведенном Qin M, et al., 62 пациентам с симптомной брадикардией выполнялась "анатомическая" КНА [61]. Авторы обнаружили, что наибольший эффект после абляции был отмечен у пациентов моложе 50 лет (40/62) с уве-

личением частоты СУ на  $19,3 \pm 9,9$  уд./мин и улучшением в 5 из 8 областей у 36 здоровых пациентов по опроснику Medical Outcomes Study Short-Form [61]. Абляция верхнего (переднего) правопредсердного ГС оказала наибольшее влияние на частоту синусового ритма в этой группе. Последующее исследование, проведенное Song Z-L, et al., сравнило стратегию тотальной абляции, нацеленной на все ГС, с упрощенной абляцией, нацеленной только на нижние (задние) ГС ПП и верхние (передние) ГС ПП у 73 пациентов с симптомной брадикардией [62]. Авторы не обнаружили никакой разницы в увеличении ЧСС между стратегиями абляции ( $19,5 \pm 6,8$  уд./мин vs  $20,5 \pm 5,9$  уд./мин,  $p=0,485$ ) [62]. Аналогичным образом, в этом проспективном исследовании возраст отрицательно коррелировал с увеличением ЧСС после абляции. Другое исследование 6 пациентов подтвердило эти результаты, используя ЭСБН для проверки эффектов последовательной КНА на дисфункцию СУ [63]. Оно также подтвердило, что абляция верхнего правопредсердного ГС привела к значительному увеличению ЧСС и в этом случае к устранению склонности к остановке СУ, вызванной ЭСБН. В данном случае Chen W, et al. обнаружили увеличение ЧСС и исчезновение симптомов, которые сохранялись на протяжении всего исследования.

#### **Вагус-ассоциированная АВБ**

Атриовентрикулярное проведение осуществляется по АВУ и ряду специализированных волокон, называемых системой Гиса-Пуркинье [64, 65]. Активность АНС может корректировать проводимость по АВУ.

Выраженная активация парасимпатического тонуса может вызвать вагус-ассоциированную АВБ. Эти формы брадиаритмий обычно возникают как временные эпизоды и называются вагус-опосредованными, учитывая отсутствие структурного поражения атриовентрикулярной проводящей системы. Пациенты с вагус-ассоциированной АВБ могут иметь симптомы даже при отсутствии обморока; однако часто бывает трудно доказать причинно-следственную связь [66]. До последнего времени основой лечения неизлечимой АВБ была имплантация кардиостимулятора [49]. С учетом негативных последствий постоянной кардиостимуляции, значительный интерес представляют альтернативные методы коррекции АВБ [47].

Особенно сложную клиническую задачу лечение пароксизмальной АВБ представляет у молодых и здоровых пациентов без анамнеза структурных заболеваний сердца и КНА представляет собой один из вариантов для таких ситуаций [67]. Однако эксперты сходятся во мнении, что КНА следует рассматривать только при отсутствии структурной патологии и когда устранение вагусного тонуса считается потенциальным способом улучшения АВ проводимости. Таким образом, исключение дегенеративной и прогресси-

рующей патологии является ключевым фактором при отборе пациентов на КНА для лечения вагусопосредованной АВБ. Кроме того, если диагноз остается неоднозначным с имеющимися клиническими данными, то перед аблацией следует провести электрофизиологическое исследование с изучением проводимости и фармакологическими тестами.

В первой публикации о группе из 21 пациента с показаниями к лечению брадиаритмии, которым Pashon JC, et al. выполнили КНА, 7 пациентов имели преходящую АВБ высокой степени (3 пациента — только ночью). После КНА наблюдалось устранение склонности к АВБ у 6/7 пациентов (до аблации: точка Венкебаха  $124 \pm 22$  уд./мин; интервал АН  $87 \pm 13$  мс, рефрактерный период АВУ  $430 \pm 83$  мс; после аблации: точка Венкебаха  $160 \pm 18$  уд./мин; интервал АН  $69 \pm 18$  мс, рефрактерный период АВУ  $325 \pm 55$  мс) [40]. В этой группе у 3 пациентов выполнена аблация только в ПП [45].

Исследования на животных показали отличия в иннервации для СУ и АВУ, которые могут повлиять на технику аблации. В частности, эпикардальная жировая подушка между нижней полой веной и ЛП или заднемедиальное левопредсердное ГС могут быть преимущественной целью денервации у пациентов с вагус-ассоциированной АВБ [68].

Среди 241 лиц с симптомной АВБ у 12,9% пациентов была определена функциональная или вагусная АВБ, из которых у 59% АВБ носила постоянный характер [20]. В 31 случае выполнено 3D-электроанатомическое картирование и целевая аблация зон, в которых выявлены фрагментированные электрограммы, коррелирующие с участками ГС. Конечной точкой процедуры для исследователей было устранение положительного вагусного ответа во время радиочастотных воздействий. Двухпредсердная аблация была выполнена у 24 из 31 пациентов, в то время как 4 пациентам выполнен только левопредсердный и 3 пациентам — только правопредсердный этапы. Острый эффект процедуры наблюдался в 96,7%. Среди пациентов с персистирующей АВБ у 12 из 15 (80%) наблюдалось восстановление атриовентрикулярной проводимости 1:1 во время аблации в заднемедиальном левопредсердном ГС, тогда как у остальных 3 наблюдалось восстановление атриовентрикулярной проводимости при аблации в верхнем правопредсердном ГС. При наблюдении в течение  $19,5 \pm 15$  мес. после КНА у всех пациентов не наблюдалось рецидива обмороков [20].

В самом крупном и недавно опубликованном международном многоцентровом ретроспективном регистре PIRE-CNA участвовало 20 медицинских учреждений. У 130 пациентов с симптомной преходящей и персистирующей АВБ была выполнена КНА под контролем электро-анатомического картирования с ЭСБН и без нее [69]. Острый успех процедуры был

достигнут в 96,2% случаев и был определен как достижение атриовентрикулярной проводимости 1:1 у пациентов с персистирующей АВБ в состоянии покоя и для пациентов с пароксизмальной АВБ достижение по крайней мере одного из следующих показателей: 75% от конечного интервала PR, зарегистрированного во время теста на реакцию атропина перед аблацией, сокращение интервала PR >25% или достижение конечной частоты СУ <75% от той, которая была зарегистрирована во время теста на реакцию атропина перед аблацией. Из 12 пациентов, которым не проводилась биатриальная аблация, 5 пациентов перенесли только аблацию в ПП, а 7 пациентов — только в ЛП. Острый успех процедуры был достигнут в 125 (96,2%) случаях. В течение медианного периода наблюдения 300 дней [150; 496] первичная конечная точка наступила в 17/125 (14%) случаях с острым успехом процедуры (рецидив АВБ у 9 и обморок у 8 пациентов). Опыт оператора и использование ЭСБН были схожи для пациентов с рецидивом и без. Наличие в анамнезе указания на фибрилляцию предсердий, гипертонию и ишемическую болезнь сердца ассоциировалось с более высокой частотой возникновения рецидива. Только 4 пациентам с рецидивами потребовалась имплантация ЭКС.

Таким образом, КНА может быть приемлемой альтернативой имплантации ЭКС у тщательно отобранных пациентов с функциональной/вагус-ассоциированной АВБ. КНА у таких пациентов приводит к повышению качества жизни. В среднесрочной перспективе результаты КНА по поводу АВБ могут быть менее выраженными, чем при других показаниях. Исключение органических и прогрессирующих патологических процессов, ответственных за возникновение АВБ, имеет решающее значение для долгосрочного успеха процедуры. Необходимы новые проспективные исследования для надежной оценки безопасности и эффективности КНА при вагус-ассоциированной АВБ и уточнения интраоперационной тактики аблации.

#### **Практические аспекты КНА. Пошаговый алгоритм**

Основываясь на своем опыте и данных литературы, мы предлагаем следующий поэтапный алгоритм подготовки и выполнения КНА у пациентов с нейро-кардиогенными обмороками и вагус-ассоциированными дисфункцией СУ и нарушениями атриовентрикулярной проводимости.

##### **Этап 1. Отбор пациентов**

Текущий опыт показывает, что КНА может быть наилучшим способом лечения для молодых людей с рефрактерным ВВО, рецидивирующими несмотря на коррекцию образа жизни и при максимальной возможной фармакотерапии [51, 69]. Роль тилт-теста в скрининге для этих пациентов неубедительна, но может рассматриваться для определения подтипа

Таблица 1

**Характеристики пациента, свойственные эффективной КНА**

Заболевание	Параметр	Вариант, выявляющий хороший прогноз КНА
Вазовагальный обморок	Механизм обморока	Преимущественно кардиоингибиторный вазовагальный обморок
	Ответ на в/в введение атропина	Повышение ЧСС >90 уд./мин или прирост 25% от исходного
	Ответ на тилт-тест	Кардиоингибиторный (снижение ЧСС <40 уд./мин за 10 сек) без асистолии (пауза >3 с) Кардиоингибиторный с асистолией
Дисфункция синусового узла	Зарегистрированная по ЭКГ во время симптомов	Постепенное снижение ЧСС для подтверждения повышения вагусного тонуса
Атриовентрикулярный блок	АВБ зарегистрированная по ЭКГ	Постепенное снижение ЧСС и удлинение PQ для подтверждения повышения вагусного тонуса
	Уровень аденозина в плазме	Высокий, но нет установленного порогового значения

**Сокращения:** АВБ — атриовентрикулярная блокада, КНА — кардионейроабляция, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

ВВО. Точный механизм ВВО и лежащие в его основе изменения гемодинамики требуют дальнейших исследований. Однако хорошо выполненный тилт-тест может прояснить патофизиологию ВВО, продемонстрировав временную связь между вазодепрессией и кардиоингибированием. Более того, используя стандартный алгоритм во время тилт-теста с одновременным непрерывным анализом ЧСС и систолического АД, можно достичь чувствительности 97,6% и специфичности 88,2% у пациентов с ВВО [70]. Для тех, у кого синусовая брадикардия и АВБ сочетаются, важно исключить обратимые причины этих состояний, такие как дисфункция щитовидной железы и прием ритм-урежающих лекарственных препаратов, а также некоторые состояния, достаточно редко ассоциирующиеся со значимой брадикардией (эрозии или язвенная болезнь желудка, желчекаменная болезнь). Также крайне важно убедиться, что имеющиеся симптомы связаны именно с повышенной активностью блуждающего нерва.

Это можно определить, подтвердив адекватный хронотропный ответ посредством блокады парасимпатической иннервации с помощью атропина сульфата. Для этого атропин вводится внутривенно (0,01 мг/кг) с непрерывным мониторингом электрокардиограммы (ЭКГ). Положительным считается ответ, если регистрируется увеличение ЧСС на 25% (или абсолютная частота СУ становится выше 90 уд./мин) в течение первых 15 мин после введения [71].

Для пациентов с преходящими АВБ и дисфункцией СУ ключевую роль играет тщательная оценка внутренних и внешних механизмов. Оценка ЭКГ во время синкопальных эпизодов может быть полезна в этой ситуации, чтобы отличить вагус-ассоциированную АВБ от АВБ, связанной с блокадой в 4 фазе потенциала действия. Первый вариант характеризуется прогрессирующим увеличением интервалов PR и удлинением интервала PR до возникновения АВБ. В таблице 1 обобщены признаки, указывающие на вероятный хороший клинический ответ на КНА.

**Этап 2. Планирование операции**

Учитывая возможную потребность доступа к левым отделам сердца, существенную продолжительность операции, вероятность эпизодов асистолии во время аблации и неприятных ощущений у пациента во время провокационных тестов, следует тщательно продумать вариант анестезиологического пособия. В настоящее время описано использование многоэлектродного электроанатомического картирования с использованием навигационных систем Carto (Biosense Webster; Irvine, Ca) и EnSite (Abbott; Chicago, IL) [72-74].

**Этап 3. Картирование расположения ГС**

Ранние исследования были сосредоточены на спектральном анализе локальных электрограмм. В последующем стала использоваться комбинация быстрого анализа преобразования Фурье и высокочастотной стимуляции (ВЧС) для обнаружения участков ГС [17]. В последнее время большинством операторов используется КНА под контролем электроанатомического картирования с реконструкцией ЛП и ПП, выявлением зон регистрации фрагментированных электрограмм, маркирования аблационных точек. Она ассоциируется с более коротким временем процедуры и флюороскопии при сохранении показателей успеха [48, 75, 76].

При выполнении аблации с прицелом на зоны фрагментированных электрограмм в предсердиях, следует учитывать ряд ограничений, влияющих на чувствительность и специфичность картирования. Например, на специфичность могут влиять фрагментированные электрограммы, вызванные другими причинами — фиброз предсердий, предшествующие аблации в предсердиях и наличие потенциалов легочных вен. Кроме того, было отмечено, что сердечная жировая ткань сердца может вызывать неоднородную активацию миокарда, создавая предпосылки к формированию фрагментированных электрограмм. Комбинация электроанатомического картирования фрагментированных электрограмм и анатомические

Таблица 2

## Основные ГС и показания для КНА

Состояние	ГС
Кардиоингибиторный вазовагальный обморок	Верхнее правое ГС
	Нижнее правое ГС
	Верхнее левое ГС
	Нижнее левое ГС
Вагус-ассоциированная дисфункция синусового узла	Верхнее правое ГС
	Нижнее правое ГС
Вагус-ассоциированное нарушение атриовентрикулярной проводимости	Заднемедиальное лево-предсердное ГС
	ГС связки Маршалла

**Сокращение:** ГС — ганглионарное сплетение.

критерии позволяют повысить эффективность выполнения КНА.

В 2014г Ben-Haim S, et al. [77] впервые показали, что скintiграфия миокарда с  $^{123}\text{I}$ - метайодобензилгуанидином ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ) (захватывается пресинаптическими нервными окончаниями постганглионарных нейронов) может указывать локализацию ГС. Накопление  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в эпикардальных жировых подушечках ЛП может быть спроецировано на данные контрастной компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии сердца и далее импортироваться в систему трехмерного электроанатомического картирования. В указанном исследовании все, кроме двух участков фокального поглощения  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, были подтверждены у 5 из 12 пациентов.

Stirrup J, et al. [78] определили протокол однофотонной эмиссионной КТ высокого разрешения для идентификации ГС с высокой точностью (81%) по сравнению с ВЧС в этих местах. В недавно опубликованном исследовании была протестирована способность эпикардальной жировой ткани по данным КТ указывать на предпочтительные места абляции при КНА [79]. Несмотря на значительную изменчивость в расположении и размере таких областей, эпикардальный жир, идентифицированный с помощью КТ, продемонстрировал хорошую корреляцию с фрагментированной электрограммой и вагусным ответом на участки ВЧС.

#### Этап 4. Решение о том, какие ГС необходимо устранить

У пациентов с ВВО, демонстрирующих кардиоингибиторную реакцию без значимой АВБ, радиочастотные аппликации осуществляются в следующем порядке: верхнее левопредсердное ГС, ГС вены Маршалла, нижнее левопредсердное ГС, верхнее правое предсердное ГС и нижнее правое предсердное ГС через ЛП. Поскольку устранение вагусных реакций во время радиочастотной абляции (РЧА) может служить маркерами эффективности абляции, воздействие в области верхнего правого предсердно-

го ГС в первую очередь может устранить постганглионарные волокна к СУ и ослабить вагусные реакции во время абляции вокруг левосторонних ГС. Кроме того, может выполняться дополнительная абляция в верхних отделах заднеперегородочной стенки в ПП для устранения верхнего правого предсердного ГС. Рутинная абляция в заднемедиальном левопредсердном ГС у пациентов с ВВО нежелательна из-за тесной связи между целевой областью и АБУ. В случае сопутствующей АВБ к процедуре следует добавить абляцию этого ГС через ЛП. У пациентов с синусовой брадикардией/асистолией может быть выбрана селективная абляция верхних и нижних ГС как конечного общего пути иннервации блуждающего нерва СУ. У пациентов с АВБ можно попробовать выполнить абляцию заднемедиального левого предсердного ГС и ГС вены Маршалла. Однако для достижения желаемого ответа атриовентрикулярной проводимости может потребоваться расширенная абляция на другие участки ГС.

Есть некоторые доказательства в пользу целенаправленного воздействия на определенные ганглии в зависимости от варианта вагус-индуцированного состояния. Хотя по этому вопросу нет консенсуса, предлагаемая система представлена в таблице 2.

#### Этап 5. Выбор энергии абляции

РЧА является основным способом выполнения КНА. Обычно она выполняется в режиме контролируемой мощности с использованием ирригационных катетеров. В медицинской литературе существуют некоторые различия в применении мощности и продолжительности поражения [80]. Чаще используется мощность 30 Вт по задней стенке и крыше ЛП и 40 Вт в остальных областях. В некоторых клиниках используется РЧА с высокой мощностью и короткими аппликациями.

После криобаллонной изоляции легочных вен некоторые авторы отмечали частичную парасимпатическую денервацию сердца, наподобие такой же, как и после РЧА [37]. Кроме того, в условиях эксперимента изучалось применение лазерной абляции для КНА [36].

### Этап 6. Интраоперационная оценка эффективности. Конечные точки КНА

Конечная точка процедуры варьируется в зависимости от показаний и от того, было ли желание достичь полной вагусной денервации или нет. Отсутствие реакции на атропина сульфат в конце процедуры является приемлемой конечной точкой в случаях, когда были предприняты попытки полной денервации. Однако, учитывая длительный эффект атропина, повторное тестирование невозможно. В связи с этим в качестве альтернативного метода оценки вагусной денервации могут использоваться ЭСБН или локальная ВЧС. Перспективным способом интраоперационной оценки полноты парасимпатической денервации является тест с фенилэфрином. Этот селективный альфа-адреномиметик вызывает кратковременное повышение периферического сосудистого сопротивления в большом круге кровообращения, что приводит к повышению АД и рефлекторному повышению вагусного тонуса на сердце. При выполнении теста до КНА в сочетании с инвазивным электрофизиологическим исследованием, он позволяет оценить возможности вагусного снижения частоты синусового ритма и точки Венкебаха. В процессе КНА с помощью теста с фенилэфрином возможно выявление неполного эффекта и принятие решения о дополнительных воздействиях. Перед окончанием процедуры контрольный тест помогает подтвердить отсутствие замедления синусового ритма и сохранение высокой точки Венкебаха при проведении через АВУ. Для теста используется капельное введение фенилэфрина со скоростью 3–6 мкг/кг/мин. В качестве критических точек для остановки теста рассматриваются повышение систолического АД >180 мм рт.ст. или снижение частоты сердцебиения <35 уд./мин или переход в атриовентрикулярный узловой ритм [81].

### Этап 7. Послеоперационное наблюдение

Учитывая отсутствие результатов долгосрочного наблюдения после КНА, важно тщательно наблюдать за всеми пациентами. Контроль ЭКГ может осуществляться путем периодического мониторинга ЭКС, имплантируемыми петлевыми регистраторами. По мере необходимости возможно выполнение повторных тилт-тестов. Обязательна периодическая оценка симптомов после КНА, по мере необходимости. Следует рассмотреть возможность расширенного наблюдения более 3–5 лет для определения долгосрочной эффективности и безопасности вагусной денервации. Оптимальная методика последующего наблюдения (например, холтеровское или имплантируемое

мониторирование, провокационные тесты, такие как массаж каротидного синуса, тест наклона головы вверх и маневры для ситуационного синкопе) должна быть определена в каждом конкретном случае.

Следует учитывать, что частично необратимая и долгосрочная потеря парасимпатических влияний после КНА приводит к снижению физиологической variability сердечного ритма, что может привести к длительному симпатическому доминированию, которое неблагоприятно для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Парасимпатическая иннервация имеет антиаритмические эффекты при наличии ишемии миокарда, следовательно устранение парасимпатических нейронов, не способных к регенерации, может привести к пожизненному симпатическому доминирующему состоянию и повышенной восприимчивости к желудочковым нарушениям ритма у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за относительной симпатикотонии. В литературе имеется описание случая повреждения артерии СУ при воздействии на верхнее задне-септальное ГС в ПП. Безопасность процедуры должна быть изучена при долгосрочном наблюдении. В настоящее время не выработаны специализированные протоколы командного принятия решения, стандартизации процедуры КНА и последующего наблюдения пациентов. В настоящее время проводится не менее 12 клинических исследований, направленных на изучение КНА, в т.ч. инициированное в Российской Федерации многоцентровое рандомизированное исследование КНА против "ложной" процедуры при брадиаритмиях с твердой конечной точкой в виде имплантации ЭКС (clinical trials identifier, NCT06288633).

### Заключение

Таким образом, КНА — это перспективный метод лечения нейрокардиогенных обмороков, функциональной АВБ и дисфункции СУ. Остается малоизученной долгосрочная эффективность КНА и последствия вагусной денервации сердца.

Имеющиеся сегодня научные данные свидетельствуют, что в случае с ВВО, КНА может использоваться как временная мера для подавления симптомов. В некоторых случаях преходящей АВБ и дисфункции СУ, особенно у молодых пациентов, КНА может быть выполнена в качестве альтернативы имплантации ЭКС.

**Отношения и деятельность.** Работа частично выполнена в рамках государственного задания (Регистрационный номер НИОКТР 124021600052-5).

## Литература/References

- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and Prognosis of Syncope. *N Engl J Med*. 2002;347:878-85. doi:10.1056/NEJMoa012407.
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39:1883-948. doi:10.1093/eurheartj/ehy037.
- Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;136. doi:10.1161/CIR.0000000000000499.
- Shields RW. Functional Anatomy of the Autonomic Nervous System. *J Clin Neurophysiol*. 1993;10:2-13. doi:10.1097/00004691-199301000-00002.
- Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1189-206. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.064.
- Westfall TC. Local regulation of adrenergic neurotransmission. *Physiol Rev*. 1977;57:659-728. doi:10.1152/physrev.1977.57.4.659.
- Smolen AJ. Morphology of synapses in the autonomic nervous system. *J Electron Microscop Tech*. 1988;10:187-204. doi:10.1002/jemt.1060100205.
- Ito M, Zipes DP. Efferent sympathetic and vagal innervation of the canine right ventricle. *Circulation*. 1994;90:1459-68. doi:10.1161/01.CIR.90.3.1459.
- Crick SJ, Anderson RH, Ho SY, Sheppard MN. Localisation and quantitation of autonomic innervation in the porcine heart II: endocardium, myocardium and epicardium. *J Anat*. 1999;195:359-73. doi:10.1046/j.1469-7580.1999.19530359.x.
- Aksu T, Yalin K, Mutluer FO, et al. The impact of the clinical diagnosis on the vagal response and heart rate after ganglionated plexus ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022. doi:10.1007/s10840-022-01270-5.
- Sra JS, Jazayeri MR, Avitall B, et al. Comparison of Cardiac Pacing with Drug Therapy in the Treatment of Neurocardiogenic (Vasovagal) Syncope with Bradycardia or Asystole. *N Engl J Med*. 1993;328:1085-90. doi:10.1056/NEJM199304153281504.
- Romme JJ, Reitsma JB, Black CN, et al. Drugs and pacemakers for vasovagal, carotid sinus and situational syncope. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2013. doi:10.1002/CD004194.pub3.
- Sridharan A, Bradford JS, Shivkumar K, Ajijola OA. Autonomic nervous system and arrhythmias in structural heart disease. *Auton Neurosci*. 2022;243:103037. doi:10.1016/j.autneu.2022.103037.
- Calvillo L, Vanoli E, Andreoli E, et al. Vagal Stimulation, Through its Nicotinic Action, Limits Infarct Size and the Inflammatory Response to Myocardial Ischemia and Reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;58:500-7. doi:10.1097/FJC.0b013e31822b7204.
- Pachon JC, Pachon EI, Cunha Pachon MZ, et al. Catheter ablation of severe neurally mediated reflex (neurocardiogenic or vasovagal) syncope: cardioneuroablation long-term results. *Europace*. 2011;13:1231-42. doi:10.1093/europace/eur163.
- Pachon M EI, Pachon-Mateos JC, Higuti C, et al. Relation of Fractionated Atrial Potentials With the Vagal Innervation Evaluated by Extracardiac Vagal Stimulation During Cardioneuroablation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2020;13. doi:10.1161/CIRCEP.119.007900.
- Aksu T, Golcuk E, Yalin K, et al. Simplified Cardioneuroablation in the Treatment of Reflex Syncope, Functional AV Block, and Sinus Node Dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39:42-53. doi:10.1111/pace.12756.
- Aksu T, Padmanabhan D, Shenthar J, et al. The benefit of cardioneuroablation to reduce syncope recurrence in vasovagal syncope patients: a case-control study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022;63:77-86. doi:10.1007/s10840-020-00938-0.
- Aksu T, Guler TE, Bozyel S, Yalin K. Selective vagal innervation principles of ganglionated plexi: step-by-step cardioneuroablation in a patient with vasovagal syncope. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;60:453-8. doi:10.1007/s10840-020-00757-3.
- Aksu T, Gopinathannair R, Bozyel S, et al. Cardioneuroablation for Treatment of Atrioventricular Block. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2021;14:E010018. doi:10.1161/CIRCEP.121.010018.
- Linz D, Stavrakis S. Cardioneuroablation for vasovagal syncope: How to move beyond "learning by burning"? *J Interv Card Electrophysiol*. 2022. doi:10.1007/s10840-022-01232-x.
- Aksu T, Gopinathannair R, Gupta D, Pauza DH. Intrinsic cardiac autonomic nervous system: What do clinical electrophysiologists need to know about the "heart brain"? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32:1737-47. doi:10.1111/jce.15058.
- Levy MN. Brief Reviews. *Circ Res*. 1971;29:437-45. doi:10.1161/01.RES.29.5.437.
- Levy MN, Zieske H. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *J Appl Physiol*. 1969;27:465-70. doi:10.1152/jappl.1969.27.4.465.
- Armour JA. Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. *Exp Physiol*. 2008;93:165-76. doi:10.1113/expphysiol.2007.041178.
- Fedele L, Brand T. The Intrinsic Cardiac Nervous System and Its Role in Cardiac Pacemaking and Conduction. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2020;7:54. doi:10.3390/jcdd7040054.
- Fernholm M. On the development of the sympathetic chain and the adrenal medulla in the mouse. *Zeitschrift für Anat und Entwicklungsgeschichte*. 1971;133:305-17. doi:10.1007/BF00519305.
- Becker RF, Grunt JA. The cervical sympathetic ganglia. *Anat Rec*. 1957;127:1-14. doi:10.1002/ar.1091270102.
- Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)*. 2005;209:425-38. doi:10.1007/s00429-005-0462-1.
- Ellison JP, Williams TH. Sympathetic nerve pathways to the human heart, and their variations. *Am J Anat*. 1969;124:149-62. doi:10.1002/aja.1001240203.
- Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, et al. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias: The neuro-cardiac axis, more foe than friend? *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31:290-302. doi:10.1016/j.tcm.2020.04.011.
- Lee S, Wellens HJJ, Josephson ME. Paroxysmal atrioventricular block. *Heart Rhythm*. 2009;6:1229-34. doi:10.1016/j.hrthm.2009.04.001.
- Guo YP, McLeod JG, Baverstock J. Pathological changes in the vagus nerve in diabetes and chronic alcoholism. *J Neurol Neurosurg; Psychiatry*. 1987;50:1449-53. doi:10.1136/jnnp.50.11.1449.
- Chen P-S, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation. *Circ Res*. 2014;114:1500-15. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.
- Schauerer P, Scherlag BJ, Patterson E, et al. Focal Atrial Fibrillation: Experimental Evidence for a Pathophysiologic Role of the Autonomic Nervous System. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:592-9. doi:10.1046/j.1540-8167.2001.00592.x.
- Vakhrushev AD, Condori Leandro EI, Korobchenko LE, et al. Laser catheter ablation of atrial zones with ganglionated plexi: impact on atrial fibrillation inducibility and the risk of esophageal damage in experimental settings. *J Arrhythmology*. 2024;31:44-53. doi:10.35336/VA-1209.
- Rachkova II, Sergeeva OA, Gorev MV, et al. Additional left atrial lesions improve the effect of cryoballoon pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation patients. *J Arrhythmology*. 2023;30:27-34. doi:10.35336/VA-2023-2-04.
- Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardial neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec*. 2000;259:353-82. doi:10.1002/1097-0185(20000801)259:4%3C353::AID-AR10%3E3.0.CO;2-R.
- Armour JA, Murphy DA, Yuan B-X, et al. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 1997;247:289-98. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199702)247:2%3C289::AID-AR15%3E3.0.CO;2-L.
- Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, et al. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6:S26-34. doi:10.1016/j.hrthm.2009.07.029.
- Ulphani JS, Arora R, Cain JH, et al. The ligament of Marshall as a parasympathetic conduit. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2007;293:H1629-35. doi:10.1152/ajpheart.00139.2007.
- Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG, et al. 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:e39-110. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.003.
- Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, et al. Lifetime Cumulative Incidence of Syncope in the General Population: A Study of 549 Dutch Subjects Aged 35-60 Years. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:1172-6. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00595.x.
- Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, et al. 2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12:e41-63. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.029.
- Jardine DL. Vasovagal Syncope. *Cardiol Clin*. 2013;31:75-87. doi:10.1016/j.ccl.2012.10.010.
- Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, et al. "Cardioneuroablation" — new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *EP Eur*. 2005;7:1-13. doi:10.1016/j.eupc.2004.10.003.
- Baysal E, Mutluer FO, Dagsail AE, et al. Improved health-related quality of life after cardioneuroablation in patients with vasovagal syncope. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022. doi:10.1007/s10840-022-01420-9.
- Aksu T, De Potter T, John L, et al. Procedural and short-term results of electroanatomic-mapping-guided ganglionated plexus ablation by first-time operators: A multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33:117-22. doi:10.1111/jce.15278.
- Gopinathannair R, Olshansky B, Turagam MK, et al. Permanent pacing versus cardioneuroablation for cardioinhibitory vasovagal syncope. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022. doi:10.1007/s10840-022-01456-x.
- Prata A, Katsuyama E, Scardini P, et al. Cardioneuroablation in patients with vasovagal syncope: An updated systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2024. doi:10.1016/j.hrthm.2024.07.103.
- Aksu T, Chung MK. Cardioneuroablation for Cardioinhibitory Vasovagal Syncope: Rationale, Approaches, and Its Role in Long-Term Management. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2024;18:55-64. doi:10.1007/s12170-024-00736-7.
- Aksu T, Tung R, De Potter T, et al. Cardioneuroablation for the management of patients with recurrent vasovagal syncope and symptomatic bradyarrhythmias: the CNA-FWRD Registry. *J Interv Card Electrophysiol*. 2024. doi:10.1007/s10840-024-01789-9.
- Baskovski E, Ates B, Altin T, Akyurek O. Cardioneuroablation for carotid sinus syndrome mediated by complete atrioventricular block. *J Arrhythmia*. 2023;39:810-2. doi:10.1002/joa3.12915.

54. Palamà Z, Ruvo E De, Grieco D, et al. Carotid sinus hypersensitivity syncope: is there a possible alternative approach to pacemaker implantation in young patients? *Adv Interv Cardiol.* 2017;2:184-5. doi:10.5114/pwki.2017.67993.
55. Zerpa Acosta JC, Oliveira de Souza K, Ortencio FA, et al. Carotid sinus syndrome treated by cardioneuroablation: Is sinus node denervation enough? Insights from a syncope recurrence report. *Heart Rhythm Case Reports.* 2023;9:48-52. doi:10.1016/j.hrcr.2022.10.015.
56. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive summary. *Heart Rhythm.* 2019;16:e227-79. doi:10.1016/j.hrthm.2018.10.036.
57. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5159. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5159. doi:10.15829/1560-4071-2022-5159.
58. Ardell JL, Randall WC. Selective vagal innervation of sinoatrial and atrioventricular nodes in canine heart. *Am J Physiol.* 1986;251:H764-73. doi:10.1152/ajpheart.1986.251.4.H764.
59. Aksu T, Mutluer FO, Huang H. Cardioneuroablation for the treatment of vasovagal syncope and sinus bradycardia with atrial escape. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022. doi:10.1007/s10840-022-01198-w.
60. Zhao L, Jiang W, Zhou L, et al. Atrial autonomic denervation for the treatment of long-standing symptomatic sinus bradycardia in non-elderly patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015;43:151-9. doi:10.1007/s10840-015-9981-8.
61. Qin M, Zhang Y, Liu X, et al. Atrial Ganglionated Plexus Modification. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3:950-9. doi:10.1016/j.jacep.2017.01.022.
62. Song Z-L, Qin M, Liu X. Cardioneuroablation for the treatment of symptomatic bradycardia mediated by the cardiac autonomic nervous. *J Geriatr Cardiol.* 2023;20:615-7. doi:10.26599/1671-5411.2023.09.001.
63. Chen W, Liu Z, Xiao P, et al. Extracardiac Vagal Stimulation-Assisted Cardioneuroablation: Dynamically Evaluating the Impact of Sequential Ganglionated Plexus Ablation on Vagal Control of SAN and AVN in Patients with Sinoatrial Node Dysfunction. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9:188. doi:10.3390/jcdd9060188.
64. Kashou AH, Goyal A, Nguyen T, et al. Atrioventricular Block. *StatPearls.* 2024.
65. Orlov VN, Orlov MV. *Electrocardiography Guidelines.* 11th, add. ed. Moscow: MIA; 2023. p. 760. (In Russ.) Орлов В. Н., Орлов М. В. Руководство по электрокардиографии. 11-е изд., перераб. и доп. Москва: ООО "Издательство "Медицинское информационное агентство", 2023. 760 с. ISBN 978-5-9986-0506-2.
66. Alboni P, Holz A, Brignole M. Vagally mediated atrioventricular block: pathophysiology and diagnosis. *Heart.* 2013;99:904-8. doi:10.1136/heartjnl-2012-303220.
67. Pachonn JC, Pachon EI, Lobo TJ, et al. Syncope High-Degree AV Block Treated with Catheter RF Ablation without Pacemaker Implantation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:318-22. doi:10.1111/j.1540-8159.2006.00340.x.
68. Randall WC, Ardell JL, Wurster RD, Milosavljevic M. Vagal postganglionic innervation of the canine sinoatrial node. *J Auton Nerv Syst.* 1987;20:13-23. doi:10.1016/0165-1838(87)90077-4.
69. Aksu T, Piotrowski R, Tung R, et al. Procedural and Intermediate-term Results of the Electroanatomical-guided Cardioneuroablation for the Treatment of Supra-Hisian Second- or Advanced-degree Atrioventricular Block: the PIRECNA multicentre registry. *Europace.* 2024;26. doi:10.1093/europace/eaue164/7702740.
70. Virag N, Erickson M, Taraborrelli P, et al. Predicting vasovagal syncope from heart rate and blood pressure: A prospective study in 140 subjects. *Heart Rhythm.* 2018;15:1404-10. doi:10.1016/j.hrthm.2018.04.032.
71. Aksu T, Guler TE. Cardioneuroablation in the Management of Vasovagal Syncope, Sinus Node Dysfunction and Functional Atrioventricular Block: Patient Selection Based on Supporting Evidence. *J Atr Fibrillation.* 2019;13. doi:10.4022/jafib.2396.
72. Joza J, Gustavo Bravosi da Rosa L, Alturki A, et al. Cardioneuroablation as a strategy to prevent pacemaker implantation in young patients with vasovagal syncope. *IJC Hear Vasc.* 2024;51:101360. doi:10.1016/j.ijcha.2024.101360.
73. Piotrowski R, Baran J, Sikorska A, et al. Cardioneuroablation: comparison of acute effects of the right vs. left atrial approach in patients with reflex syncope: the ROMAN2 study. *Europace.* 2024;26. doi:10.1093/europace/eaue042/7601242.
74. John L, Mullis A, Payne J, et al. Fractionation Mapping of the Ganglionated Plexi for Cardioneuroablation. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2021;12:4473-6. doi:10.19102/icrm.2021120405.
75. Aksu T, Guler TE, Mutluer FO, et al. Electroanatomic-mapping-guided cardioneuroablation versus combined approach for vasovagal syncope: a cross-sectional observational study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;54:177-88. doi:10.1007/s10840-018-0421-4.
76. Güler TE, Aksu T. Long-term Efficacy and Safety of Cardioneuroablation in Patients with Vagally Mediated Bradyarrhythmias. *e-Journal Cardiovasc Med.* 2020;8:28-34. doi:10.32596/ejcm.galenos.2020.02.07.
77. Ben-Haim S, Menichetti F, Roth N, et al. Localization of ganglionated plexi in patients with cardiac arrhythmia — A new application for 123I-mIBG SPECT. *J Nucl Med.* 2014;55:184.
78. Stirrup J, Gregg S, Baavour R, et al. Hybrid solid-state SPECT/CT left atrial innervation imaging for identification of left atrial ganglionated plexi: Technique and validation in patients with atrial fibrillation. *J Nucl Cardiol J.* 2020;27:1939-50. doi:10.1007/s12350-018-01535-5.
79. Markman TM, Khoshknab M, Santangeli P, et al. Feasibility of Computed Tomography-Guided Cardioneuroablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol [Internet].* 2022;8:1449-50. doi:10.1016/j.jacep.2022.06.004.
80. Stavrakis S, Po S. Ganglionated Plexi Ablation: Physiology and Clinical Applications. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* 2017;6:186. doi:10.15420/aer2017.26.1.
81. Gorev MV, Nardaia SG, Petelko SV, et al. Baroreflex activity change after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation. *J Arrhythmology.* 2023;30:44-50. doi:10.35336/VA-2023-2-06.



## Стимуляция пучка Гиса. Технические аспекты и доказательная база для применения в качестве альтернативы ресинхронизирующей терапии и традиционной электрокардиостимуляции

Криволапов С. Н.<sup>1</sup>, Горев М. В.<sup>2</sup>, Гуляев Ю. Ю.<sup>2</sup>, Хлынин М. С.<sup>1</sup>, Баталов Р. Е.<sup>1</sup>

Стимуляция проводящей системы представляет собой прямую стимуляцию специализированной проводящей системы сердца Гиса-Пуркинье с целью физиологической активации желудочков, в отличие от диссинхронной активации, производимой обычной стимуляцией миокарда.

В этой обзорной статье, посвященной стимуляции проводящей системы Гиса-Пуркинье, авторы оценивают имеющиеся данные и текущую практику, а также оценивают появляющиеся и будущие направления в этой быстро развивающейся области. Проведен анализ имеющихся публикаций по теме стимуляции пучка Гиса (СПГ) и проводящей системы.

С момента первого сообщения о постоянной СПГ в 2000г методика с использованием стилета в ее самом раннем воплощении была заменена более эффективным подходом без стилета. Широкое внедрение в практику привело к формированию большой доказательной базы. Одноцентровые наблюдательные исследования дополнились крупными многоцентровыми международными регистрами, механистическими исследованиями и первыми рандомизированными контролируруемыми трайлами. Новые данные прояснили механизмы СПГ и проиллюстрировали природу и масштаб ее потенциальных преимуществ для предотвращения стимуляционной кардиомиопатии и коррекции блокады ножек пучка Гиса.

Стимуляция проводящей системы сердца является наиболее физиологическим видом кардиостимуляции у пациентов с узким комплексом QRS. Стимуляция проводящей системы сердца может явиться эффективной альтернативой бивентрикулярной стимуляции при кардиоресинхронизирующей терапии. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований для расширения доказательной базы.

**Ключевые слова:** стимуляция пучка Гиса, стимуляция проводящей системы, кардиоресинхронизирующая терапия, блокада ножки пучка Гиса.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; <sup>2</sup>ГБУЗ города Москвы Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Криволапов С. Н.\* — врач по рентген-эндоваскулярным диагностике и лечению лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений

ритма сердца, ORCID: 0000-0001-8121-8287, Горев М. В. — врач по рентген-эндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-1300-4986, Гуляев Ю. Ю. — врач по рентген-эндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0009-0002-7833-1742, Хлынин М. С. — к.м.н., с.н.с. лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-9885-5204, Баталов Р. Е. — д.м.н., зав. лабораторией высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-1415-3932.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
cardiorhythm@mail.ru

АВБ — атриовентрикулярная блокада, БВС — бивентрикулярная стимуляция, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ДСУ — дисфункция синусового узла, КРТ — кардиоресинхронизирующая терапия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МС — миокардиальная стимуляция, НСПГ — неселективная стимуляция пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, ПЖАС — правожелудочковая апикальная стимуляция, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СН — сердечная недостаточность, СПГ — стимуляция пучка Гиса, ССПГ — селективная стимуляция пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, Н-кQRS — интервал от потенциала Гиса до окончания комплекса QRS, HV — интервал от потенциала пучка Гиса до начала QRS, St-kQRS — интервал от артефакта стимула до окончания комплекса QRS, St-nQRS — интервал от артефакта стимула до начала комплекса QRS.

Рукопись получена 09.12.2024

Рецензия получена 19.12.2024

Принята к публикации 27.12.2024



**Для цитирования:** Криволапов С. Н., Горев М. В., Гуляев Ю. Ю., Хлынин М. С., Баталов Р. Е. Стимуляция пучка Гиса. Технические аспекты и доказательная база для применения в качестве альтернативы ресинхронизирующей терапии и традиционной электрокардиостимуляции. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6211. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6211. EDN WTIJWJ

## His bundle pacing. Technical aspects and evidence base for use as an alternative to cardiac resynchronization therapy and conventional electrical pacing

Krivozapov S. N.<sup>1</sup>, Gorev M. V.<sup>2</sup>, Gulyaev Yu. Yu.<sup>2</sup>, Khlynin M. S.<sup>1</sup>, Batalov R. E.<sup>1</sup>

His bundle pacing is a direct pacing of the specialized His-Purkinje conduction system with the aim of physiological ventricular activation, in contrast to the dyssynchronous activation by conventional myocardial pacing.

In this review article on His-Purkinje conduction system pacing, the authors evaluate the available data and current practice, and assess emerging and future directions in this fast growing area. We analyzed the available publications on His bundle and conduction system pacing.

Since the first report of permanent His-bundle pacing (HBP) in 2000, the earliest incarnation of stylet-driven technique has been replaced by the more effective non-stylet-driven approach. Widespread adoption has generated a large evidence base. Single-center observational studies have been complemented by large multicenter international registries, mechanistic studies, and the first randomized controlled

trials. New data have clarified the mechanisms of PIZ and illustrated the nature and extent of its potential benefits in preventing pacing cardiomyopathy and correcting bundle branch block.

Conduction system stimulation is the most physiological type of cardiac pacing in patients with a narrow QRS complex. Conduction system pacing may be an effective alternative to biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy. Randomized controlled trials are needed to expand the evidence base.

**Keywords:** His bundle pacing, conduction system pacing, cardiac resynchronization therapy, bundle branch block.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk; <sup>2</sup>City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia.

Krivolapov S. N.\* ORCID: 0000-0001-8121-8287, Gorev M. V. ORCID: 0000-0003-1300-4986, Gulyaev Yu. Yu. ORCID: 0009-0002-7833-1742, Khlynin M. S. ORCID: 0000-0002-9885-5204, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932.

\*Corresponding author: cardiorythm@mail.ru

Received: 09.12.2024 Revision Received: 19.12.2024 Accepted: 27.12.2024

**For citation:** Krivolapov S. N., Gorev M. V., Gulyaev Yu. Yu., Khlynin M. S., Batalov R. E. His bundle pacing. Technical aspects and evidence base for use as an alternative to cardiac resynchronization therapy and conventional electrical pacing. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4S):6211. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6211. EDN WTUJW

### Ключевые моменты

- Стимуляция пучка Гиса является наиболее физиологичным вариантом кардиостимуляции.
- Стимуляция проводящей системы может приводить к коррекции нарушений проведения по ножкам пучка Гиса
- Стимуляция проводящей системы может быть альтернативой традиционной бивентрикулярной стимуляции при кардиоресинхронизирующей терапии.

Правожелудочковая апикальная стимуляция (ПЖАС) приводит к диссинхронной активации желудочков, которая может привести к ухудшению их функции. Альтернативные места стимуляции миокарда, такие как стимуляция перегородки правого желудочка (ПЖ) и стимуляция выходного тракта ПЖ, по-прежнему полагаются на межклеточную проводимость миокарда и не продемонстрировали своей способности предотвращать кардиомиопатию, вызванную стимуляцией [1]. Бивентрикулярная стимуляция (БВС) безусловно лучше ПЖАС, но все еще производит нефизиологический паттерн активации [2]. Прямая стимуляция проводящей системы Гиса-Пуркинье (СПГ) дает возможность сохранить физиологическую активацию желудочков у пациентов с изначально нормальными, узкими комплексами QRS. У пациентов с блокадой ножек пучка Гиса кардиоресинхронизирующая терапия (КРТ) может корректировать нарушения проводимости путем стимуляционной синхронизации активации желудочков [3].

Изначально наиболее предпочтительным местом стимуляции проводящей системы был пучок Гиса, и в настоящее время накоплен большой мировой опыт стимуляции в этой области с публикацией значительного количества данных. В последнее время новые методы привлекли внимание к стимуляции в области левой ветви пучка Гиса, что подтверждается растущим количеством публикаций [4]. В этом современном обзоре СПГ мы оцениваем последние данные и текущую практику, а также изучаем новые и будущие направления в этой быстро развивающейся области.

### Key messages

- His bundle pacing is the most physiological type of cardiac pacing.
- Conduction system pacing can correct conduction disorders in the His bundle branches.
- Conduction system stimulation can be an alternative to traditional biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy.

### Терминология

#### Терминология стимуляции пучка Гиса

Классификация и номенклатура стимуляции проводящей системы сердца изменились с момента своего появления [5], и многие определения теперь стандартизированы [6, 7]. В ранних публикациях упоминалась прямая СПГ [8], а также парагисальная стимуляция [9]. Селективная и неселективная СПГ (ССПГ и НСПГ, соответственно) — это два термина, которые сейчас используются для обозначения СПГ, и их особенности описаны в этом обзоре. При SSPГ происходит захват только пучка Гиса без захвата миокарда. При НСПГ в дополнение к СПГ происходит захват окружающего миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП), что приводит к предвозбуждению МЖП на протяжении большей части времени проведения возбуждения от пучка Гиса к желудочкам (HV).

#### Терминология блока пучка Гиса

Когда СПГ позволяет сузить QRS у пациентов с блокадой левой или правой ножки пучка Гиса (БЛНПГ и БПНПГ), для объяснения основных явлений используются различные термины. Термины "Гис ресинхронизация" или "Гис-КРТ" не отражают механизм укорочения QRS [2]. "Захват ножки" относится к захвату ранее нефункционирующих проводящих волокон, и этот термин используется для дифференциации от сливного фронта волн активации в миокарде, которое может вызывать сужение QRS, когда НСПГ не может захватить правую ножку у пациентов с БПНПГ.

Иллюстрация современной терминологии, анатомии и концептуальной классификации стимуляции проводящей системы представлена на рисунке 1.

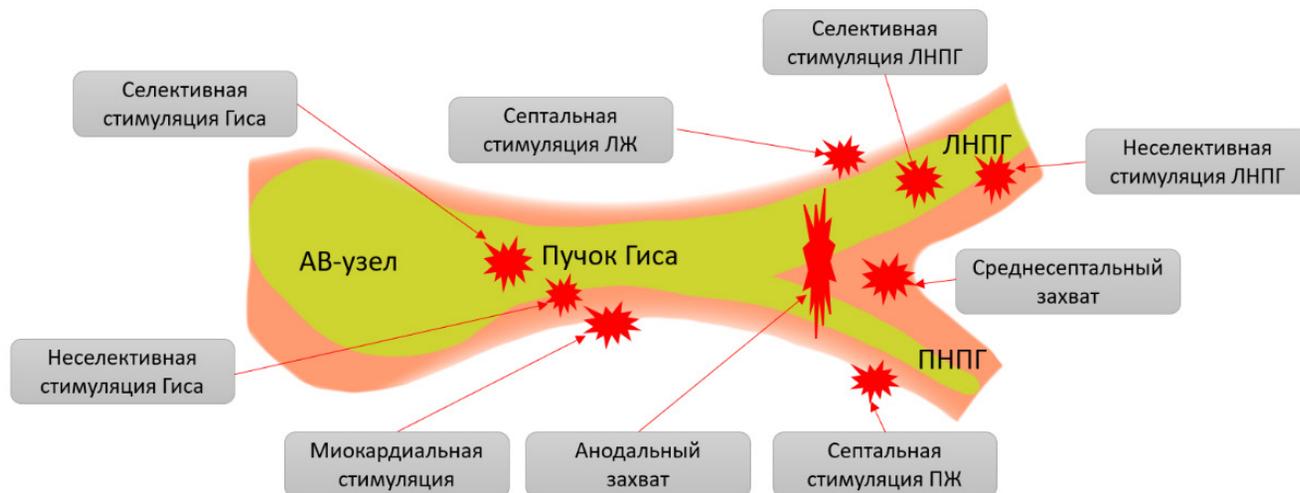


Рис. 1. Стимуляция проводящей системы.

**Примечание:** терминология в зависимости от захваченных стимуляцией проводящей системы структур. Зеленый цвет представляет проводящую систему, а миокард перегородки представлен оранжевым цветом. Красные "звезды" представляют область расположения электрода при различных видах стимуляции. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращения:** АВ — атриовентрикулярный, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса.

### Возможные показания для стимуляции проводящей системы

Можно выделить три широкие категории потенциальных показаний для стимуляции проводящей системы: когда ожидается большой процент желудочковой стимуляции, это будет при атриовентрикулярной блокаде (АВБ), при брадисистолическом варианте фибрилляции предсердий (ФП), при стимуляционной кардиомиопатии, после абляции атриовентрикулярного соединения; КРТ у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и блокадой ножек пучка Гиса; дисфункция синусового узла (ДСУ), когда нарушение атриовентрикулярной проводимости может уже существовать или развиваться за время наблюдения, для хирурга операция у последней категории пациентов может стать источником опыта в стимуляции проводящей системы, поскольку неуспех этой стимуляции не так критичен для пациента с ДСУ. Учитывая, что СПГ выполняется все более широко, крупные регистры собрали международный опыт, чтобы отразить текущую практическую картину, включая показания [6, 10, 11]. В работе Keene D, et al. (2019) в многоцентровом регистре, куда было включено 529 пациентов, наиболее распространенным показанием была АВБ, которая была отмечена в половине случаев, а следующее по частоте — брадисистолическая ФП (27,8%) [11]. У остальных пациентов были КРТ, ДСУ и абляция атриовентрикулярного соединения в схожих пропорциях (6,6–8,9%). В многоцентровом исследовании Zanon F, et al. (2019) включены данные 844 пациентов, АВБ (41,2%) и ФП (39,7%) также были наиболее распространенными показаниями, но меньшее количество пациентов получили Гис-КРТ (1,7%) [10]. АВБ

первой степени с узким QRS, где стимуляция проводящей системы может быть использована для сокращения предсердно-желудочковой задержки с сохранением физиологической активации желудочков, стоит особняком как потенциальное показание, СПГ при этом показании оценивалась в His Optimized Pacing Evaluated for Heart Failure (HOPE-HF) слепом рандомизированном перекрестном исследовании [12]. В исследование было включено и рандомизировано 167 пациентов с АВ-блокадой I степени, узким комплексом QRS и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), всем пациентам была реализована СПГ, в одной группе стимуляцию включали на 6 мес., в другой выключали, на 6 месячном контроле производили переход в другую группу еще на 6 мес. В результате исследователи пришли к выводу, что у пациентов достоверно улучшилось качество жизни и большинство из них предпочло режим с включенной стимуляцией, при этом показатели основного обмена не менялись и функция ЛЖ не ухудшалась [13].

### Методы стимуляции проводящей системы История техники СПГ

Стимуляция в области проводящей системы сердца для достижения физиологической активации желудочков и нормализованного вида QRS посредством прямого захвата пучка Гиса или его ветвей была впервые описана у людей в 1970г [14]. Диагностическая парагисальная стимуляция была стандартным маневром в электрофизиологических исследованиях в течение десятилетий [15], но имплантация электрода с активной фиксацией в пучок Гиса была впервые

**Таблица 1**  
**Электрокардиографические параметры при стимуляции проводящей системы у пациентов с узким комплексом QRS**

Параметр	Стимуляция пучка Гиса
Ширина QRS	MC > НСПГ > ССПГ = спонтанный
Стимул — кQRS	MC > НСПГ = ССПГ = Гис-кQRS
Стимул — нQRS	MC = НСПГ < спонтанный Н-V = ССПГ
Подтверждение захвата	Несколько порогов стимуляции* Программированная стимуляция** Гис-кQRS = стимул кQRS

**Примечание:** сравнение параметров ЭКГ с различными видами захвата, наблюдаемыми при стимуляции проводящей системы при исходно узком QRS. \* — во время проверки порога СПГ: переход от НСПГ к ССПГ или захвату только миокарда (MC) при снижении амплитуды стимуляции, за которым следует второй переход от любого из них до потери захвата. Переходы оцениваются по длительности и морфологии QRS, Стимул-V и времени Стимул-конец QRS (кQRS) из таблицы. Например, переход от НСПГ к ССПГ приведет к сокращению длительности QRS, потере предвозбуждения, удлинению Стимул-V и сохранению времени Стимул-кQRS. \*\* — программированная стимуляция может помочь, когда нет нескольких порогов стимуляции. Один порог при широком стимулированном QRS до потери захвата может говорить либо о MC, либо НСПГ до потери захвата одновременно миокарда и пучка Гиса. Во время программируемой стимуляции (аналогично декрементному изменению проводимости во время электрофизиологического исследования при наджелудочковых тахикардиях) постепенно укорачивающиеся экстрасимюлы, могут выявить разницу рефрактерного периода между тканью пучка Гиса и миокардом.

**Сокращения:** Гис-кQRS — длительность от потенциала Гиса до окончания QRS, MC — захват только миокарда, НСПГ — неселективная стимуляция пучка Гиса, ССПГ — селективная стимуляция пучка Гиса, Стимул-кQRS — интервал от стимула до окончания QRS, Стимул-V — интервал от стимула до начала QRS, ЭКГ — электрокардиограмма, Н-V — интервал от потенциала Гиса до начала QRS.

описана в 2000г [8]. Первоначальная техника включала картирование области пучка Гиса с помощью управляемого электрофизиологического катетера, проведенного через бедренную вену, после чего формировалась кривизна стилета для позиционирования электрода к области с откартированным пучком Гиса [16]. Этот трудоемкий метод был усовершенствован до современной техники, при которой электрод направляется к пучку Гиса с помощью направляющего катетера специальной формы [15]. На начальном этапе эта методика была дополнена картированием области Гиса с помощью электрофизиологического катетера, также группой, занимающейся СПГ в медицинских центрах Geisinger, была описана возможность картирования сигналов проводящей системы и прилегающего миокарда с использованием встроенного картирующего биполя внутри самой доставочной системы [17].

#### Современная техника СПГ

Сигнал Гиса и соответствующие предсердные и желудочковые компоненты (желудочковый сигнал, как правило, в 2 раза превышает амплитуду предсердного сигнала) регистрируются на эндокардиаль-

ной электрограмме с имплантируемого электрода. Характеристики эндокардиальной электрограммы и электрокардиограммы (ЭКГ) (табл. 1) во время стимуляции помогают определиться с местом для фиксации. В зависимости от используемой модели электрода производится либо вращение самого тела электрода, если это безстiletный электрод с открытой спиралью фиксации, либо выдвижение спирали активной фиксации путем вращения катода на конекторной части. Когда спирали удается проникнуть в фиброзную капсулу пучка Гиса, волокна проводящей системы внутри пучка Гиса могут быть захвачены при относительно низких порогах.

Регистровые исследования продемонстрировали, что основным методом было использование безстiletного электрода SelectSecure 3830, который показал свою эффективность в стимуляции проводящей системы [6, 10, 11]. В подавляющем большинстве случаев использовалась доставочная система с фиксированной кривизной C315HIS (Medtronic) для достижения пучка Гиса, значительно реже используется управляемая доставочная система C304 (Medtronic), а еще реже модифицированные доставочные системы для коронарного синуса [18]. Вероятно, популярность системы доставки C315HIS связана прежде всего с тем, что в ней реализованы две кривизны — одна для прохождения трикуспидального клапана и вторая для перпендикулярного позиционирования относительно МЖП. С 2020-х годов свои решения для стимуляции проводящей системы предложили все основные производители — Biotronik, Boston Scientific, Abbott. Их основной отличительной особенностью является использование стандартных стiletных электродов, которые проводятся через специальную доставочную систему в область проводящей системы.

#### Электрические характеристики при стимуляции пучка Гиса

ССПГ возникает, когда стимуляция происходит без локального захвата окружающего желудочкового миокарда. При этом у пациентов с узкими собственными комплексами QRS на ЭКГ в 12 отведениях регистрируется изоэлектрический интервал между артефактом стимула и началом комплекса QRS (интервал St-нQRS), который обычно приблизительно равен собственному интервалу от потенциала пучка Гиса до начала QRS (интервал HV). Ширина комплексов QRS во время стимуляции равна ширине на собственном ритме, поскольку ЛЖ и ПЖ активируются полностью через проводящую систему Гиса-Пуркинье. Следовательно, время от артефакта стимула до окончания комплекса QRS (St-кQRS) равно времени от потенциала Гиса до окончания комплекса QRS (Н-кQRS). Локальная желудочковая электрограмма будет регистрироваться отдельно от артефакта стимула, что указывает на отсутствие локального захвата миокарда (рис. 2).

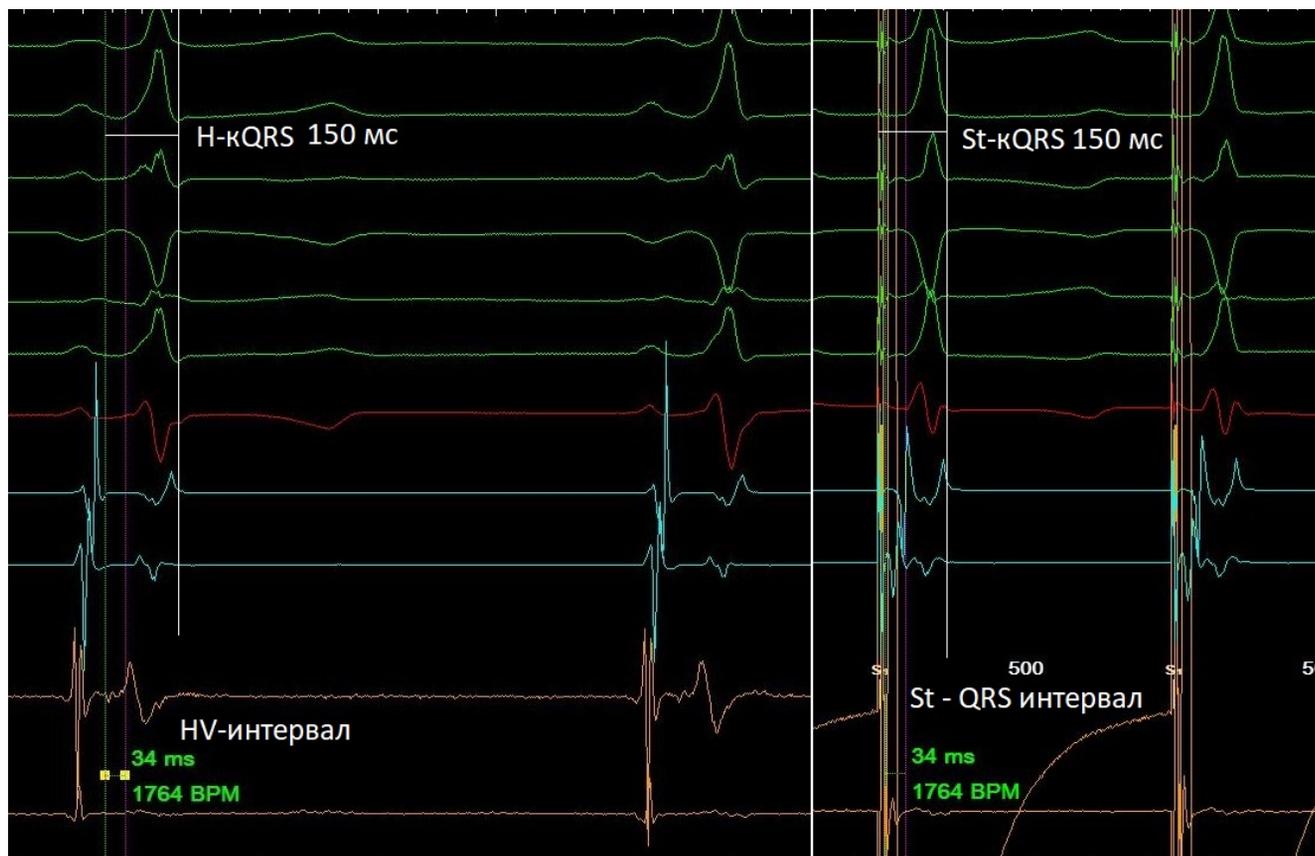


Рис. 2. ССПГ.

**Примечание:** стандартные отведения ЭКГ и электрограммы области коронарного синуса и области регистрации пучка Гиса. Во время стимуляции с электрода, регистрирующего Гис, виден селективный захват с морфологией QRS, идентичной исходной.

**Сокращения:** H — потенциал Гиса, H-QRS — время от сигнала Гиса до окончания комплекса QRS, HV — интервал Гис-желудочек, St-QRS — время от стимула до окончания комплекса QRS, St-QRS — интервал между стимулом и началом QRS.

При НСПГ вместе с захватом пучка Гиса происходит локальный захват миокарда МЖП. Пока волна возбуждения проходит через пучок Гиса и далее по проводящей системе, из-за локального захвата начинается локальная активация рабочего миокарда в базальной части МЖП. В связи с этим комплекс QRS начинается сразу после стимула и характеризуется медленной начальной частью из-за низкой скорости межклеточного проведения в рабочем миокарде. Остальная часть желудочков активируется быстро через систему Гиса-Пуркинье, поэтому активация желудочков (и, следовательно, комплекс QRS) завершается с той же продолжительностью от стимула до конца QRS, что и при ССПГ, но ширина QRS при НСПГ получается больше из-за более раннего начала активации желудочков. Медленное "преждевременное" возбуждение желудочков при НСПГ похоже на дельта-волну у пациентов с манифестными дополнительными путями и называется псевдо-дельта-волной. Из-за наличия местного захвата миокарда локальная желудочковая электрограмма включается в состав артефакта стимуляции или начинается сразу после него (рис. 3).

Если захват пучка Гиса отсутствует, но стимул тем не менее вызывает желудочковую активацию, говорят о миокардиальной стимуляции (МС). Это приводит к медленной активации от клетки к клетке всего миокарда как ПЖ, так и ЛЖ. Измерения, которые помогают различить ССПГ, НСПГ и МС, приведены в таблице 1, показывающей, что интервал H-QRS является ключевым референтным измерением для различения отдельных комплексов НСПГ от МС. Во время неселективного захвата пучка Гиса H-QRS будет равен St-QRS. Для этого требуется одновременная визуализация отведений электрограммы и 12-канальной ЭКГ, предпочтительно в условиях лаборатории для электрофизиологических исследований. При отсутствии возможности измерить длительность референтного интервала H-QRS можно увидеть внезапное изменение ширины QRS и изменения в морфологии QRS от НСПГ к ССПГ или МС при снижении амплитуды стимула во время проверки порога стимуляции. Это явление позволяет отличить НСПГ от МС.

Если описанный переход одной морфологии в другую не наблюдается (и отсутствует возможность измерения H-QRS), то при всех амплитудах стимуляции

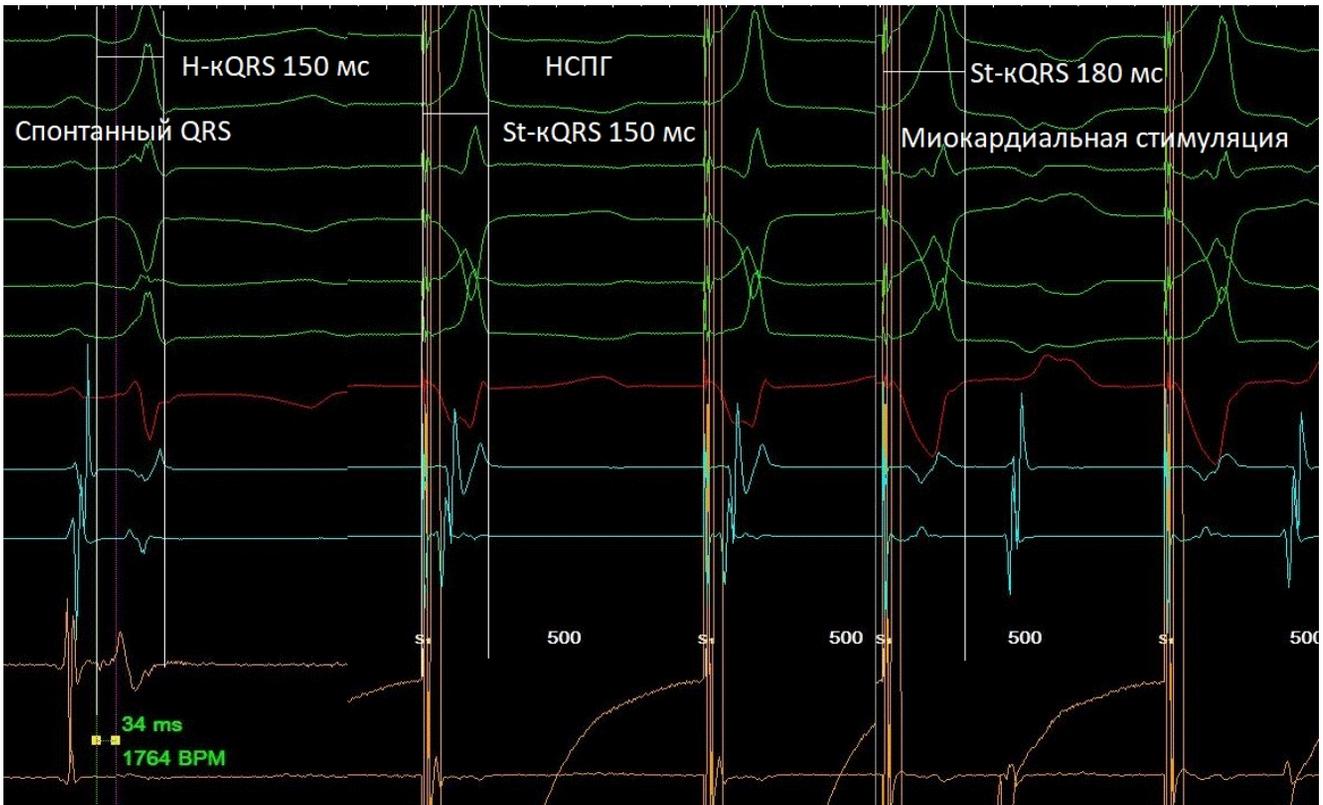


Рис. 3. НСПГ и миокардиальный захват.

**Примечание:** ЭКГ в стандартных отведениях и электрограммы из коронарного синуса и области пучка Гиса (СПГ). При СПГ виден неселективный захват с морфологией QRS по типу предвозбуждения миокарда (псевдо-дельта-волна). Стимуляция с меньшей амплитудой демонстрирует захват только миокарда межжелудочковой перегородки с более широкими QRS и более длинным интервалом от стимула до конца QRS по сравнению с комплексами с захватом ПГ. Короткое или отсутствующее время Stim-V является общей чертой НСПГ и МС.

**Сокращения:** МС — миокардиальная стимуляция, НСПГ — неселективная стимуляция пучка Гиса, СПГ — стимуляция пучка Гиса, ЭКГ — электрокардиограмма, Н — потенциал Гиса, H-кQRS — время от сигнала Гиса до окончания комплекса QRS, HV — интервал Гис-желудочек, St-кQRS — время от стимула до окончания комплекса QRS, Stim-V — интервал между стимулом и началом QRS.

может иметь место либо НСПГ, либо МС, и установить различие может быть не просто. Данные о различии в рефрактерных периодах между проводящей системой и рабочим миокардом привели к разработке метода, впервые предложенного Jastrzebski M, et al. (2019). Этот метод позволяет различать СПГ и МС в подобных случаях [19]. Программируемая стимуляция с фиксированным интервалом S1 и укороченным интервалом сцепления S2 может выявить переход от НСПГ при более длинных интервалах сцепления к МС при самых коротких интервалах сцепления экстрасимула. Поскольку критерии и маневры для подтверждения захвата становятся все более сложными, использование искусственного интеллекта может приобрести важное значение, и было продемонстрировано доказательство этой гипотезы [20]. Оценка и определение захвата проводящей системы у пациентов с нарушением проводимости является более сложной задачей (табл. 2).

#### ССПГ и НСПГ

Превосходство НСПГ над МС имеет четкую физиологическую основу, и из этих двух видов стиму-

ляции только НСПГ обеспечивает захват проводящей системы. Хотя при МС морфология QRS иногда может лишь слегка отличаться от НСПГ, при МС активация ЛЖ происходит за счет медленного распространения волны возбуждения от клетки к клетке (а не за счет быстрой физиологической активации по проводящей системе) [21]. Однако относительные достоинства и недостатки ССПГ и НСПГ являются темой продолжающейся дискуссии среди специалистов по стимуляции проводящей системы сердца. Морфология ЭКГ в 12 отведениях при ССПГ предполагает, что оба желудочка активируются физиологически, тогда как при НСПГ наблюдается нефизиологическая активация некоторой части септального миокарда. Физиологические последствия этого локального захвата МЖП имеют важное значение, поскольку НСПГ имеет некоторые потенциальные преимущества по сравнению с селективным захватом пучка Гиса. Во-первых, локальный захват миокарда допускает возможность продолжения желудочковой стимуляции в случае развития инфра-гисальной блокады. Во-вторых, вызванный потенциал захвата

Таблица 2

## Варианты электрического ответа при СПГ при широких собственных комплексах QRS

Спонт QRS	Степень коррекции при СПГ	Признаки стимуляции пучка Гиса	
БЛНПГ	Полная коррекция	<b>ССПГ</b> Нормальный QRS (без блокады ножек ПГ) Stim-кQRS < Н-кQRS Стим шQRS < 120 мс < Спонт шQRS	<b>НСПГ</b> Нормальный QRS с предвозбуждением (без блокады ножек ПГ) Stim-кQRS < Н-кQRS (обычно) Стим шQRS > 120 мс Стим шQRS < Спонт шQRS (обычно)
	Частичная коррекция	<b>ССПГ</b> Морфология БЛНПГ Stim-кQRS < Н-кQRS Стим шQRS < Спонт шQRS	<b>НСПГ</b> Морфология БЛНПГ Stim-кQRS < /= Н-кQRS Стим шQRS > 120 мс Стим шQRS < Спонт шQRS (обычно)
	Нет коррекции	Stim-кQRS = Н-кQRS	
	Захват только миокарда	<b>ССПГ</b> Морфология БЛНПГ Стим шQRS = Спонт шQRS	<b>НСПГ</b> Морфология БЛНПГ Стим шQRS > Спонт шQRS
БПНПГ*	Захват ПНПГ	<b>ССПГ</b> Нормальный QRS (без блокады ножек ПГ) Stim-кQRS < Н-кQRS Стим шQRS < 120 мс < Спонт шQRS	<b>НСПГ</b> Нормальный QRS с предвозбуждением (без блокады ножек ПГ) Stim-кQRS < Н-кQRS Стим шQRS <=> Спонт шQRS (обычно)
	Ресинхронизация	<b>НСПГ без захвата ПНПГ</b> Нормальный QRS с предвозбуждением (без блокады ножек ПГ) Stim-кQRS < Н-кQRS Стим шQRS < Спонт шQRS	
	Нет захвата ПНПГ или ресинхронизации	<b>ССПГ без захвата ПНПГ</b> Морфология БПНПГ Stim-кQRS = Н-кQRS Стим шQRS = Спонт шQRS	
	Захват только миокарда	Морфология БЛНПГ Stim-кQRS > Н-кQRS Стим шQRS > Спонт шQRS	
НВЖБ	Частичная коррекция	Возможны различные варианты морфологии QRS и соотношения интервалов †	
	Нет коррекции	<b>ССПГ</b> Stim-кQRS = Н-кQRS Стим шQRS = Спонт шQRS	<b>НСПГ</b> Stim-кQRS < Н-кQRS Стим шQRS <=> Спонт шQRS (обычно)
	Захват только миокарда	Морфология БЛНПГ Stim-кQRS <=> Н-кQRS Стим шQRS <=> Спонт шQRS	

**Примечание:** сравнение вариантов ответов ЭКГ в 12 отведениях на различные виды захвата проводящей системы при СПГ при широких спонтанных комплексах QRS. \* — блокада ПНПГ может быть ресинхронизирована двумя способами: захват ПНПГ с захватом миокарда или без него; и НСПГ без захвата ПНПГ, которая ресинхронизирует правый желудочек из-за наличия по крайней мере двух волновых фронтов в правом желудочке (один от локального захвата миокарда и один от левого желудочка). † — ЭКГ-ответ на стимуляцию проводящей системы при неспецифической внутрижелудочковой блокаде зависит от наличия участков, предрасположенных к коррекции, в правых и левых отделах проводящей системы.

**Сокращения:** БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, НВЖБ — неспецифическая внутрижелудочковая блокада, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, СПГ — стимуляция пучка Гиса, ССПГ — селективная стимуляция пучка Гиса, шQRS — ширина QRS, ЭКГ — электрокардиограмма, Н-кQRS — длительность от потенциала пучка Гиса до окончания QRS, Stim-кQRS — длительность от стимула до окончания QRS.

миокарда при НСПГ может быть обнаружен с помощью алгоритмов автоматического определения порога стимуляции, что не наблюдается при ССПГ, ограничивая ценность этих алгоритмов [22].

Результаты электроанатомического картирования показывают, что локально происходит захват средне-

базального отдела ПЖ, а по данным оценки индексов механической синхронности диссинхрония активации ЛЖ проявляется только при отсутствии захвата проводящей системы (как это происходит при МС), и что при НСПГ диссинхрония ЛЖ не развивается [13, 23]. Измерения с использованием сверхвысоко-

частотной ЭКГ, которая может пространственно разделять сигналы в пределах комплекса QRS для изменения электрической синхронности ЛЖ, подтверждают данные неинвазивного ЭКГ-картирования о том, что при НСПГ синхронность ЛЖ существенно не отличается от ССПГ или спонтанного проведения [24]. Beer D, et al. (2019) сравнили долгосрочные результаты, включающие госпитализацию по поводу СН или смерть, между ССПГ и НСПГ и не обнаружили существенных отличий [25]. Область локальной активации миокарда при НСПГ слишком мала и скорее похожа на область предвозбуждения от дополнительного пути проведения, которая лишь изредка вызывает кардиомиопатию, связанную с диссинхронией [26].

В настоящее время эксперты сходятся в том, что в подавляющем большинстве случаев диссинхрония, вызванная НСПГ, минимальна, если только спонтанный интервал HV не слишком велик, и в основном ограничивается миокардом ПЖ. В относительно редких случаях, предположительно у лиц с генетической предрасположенностью к дилатационной кардиомиопатии и/или при наличии значительного предвозбуждения миокарда на фоне НСПГ, диссинхрония, вызванная этой стимуляцией, может приводить к нежелательным последствиям. С этим может быть связано небольшое, статистически незначимое расхождение в результатах между ССПГ и НСПГ, наблюдаемое в обсервационном исследовании Beer D, et al. (2019) (хотя эти отличия могут быть связаны с различиями исследуемых групп) [25].

#### **Детекция по электродам, имплантированным в пучок Гиса**

Амплитуда зубцов R, измеряемая на электроде в пучке Гиса, как правило, имеет значения <5 мВ. Кроме того, на записи электрической активности с этого электрода могут присутствовать предсердные потенциалы различной амплитуды [3]. Таким образом, существует вероятность недостаточного восприятия желудочковой активности (гипосенсинг) и избыточного (неуместного) восприятия предсердной активности (гиперсенсинг).

#### **Пороги стимуляции по электродам, имплантированным в пучок Гиса**

Порог захвата пучка Гиса обычно выше, чем для захвата миокарда ПЖ, но усовершенствования в технике имплантации значительно уменьшили эту проблему. Средние значения порогов захвата пучка Гиса, наблюдавшиеся в двух последних крупных регистрах, составили  $1,4 \pm 0,9$  В при  $0,8 \pm 0,3$  мс и  $1,6 \pm 1,0$  В при  $0,8 \pm 0,4$  мс [8, 10, 11]. Данные регистра, собранного Keene D, et al. (2019), показали, что существует кривая обучения при СПГ, и что после 30-50 операций получаемый порог стимуляции, как и время рентгеноскопии, снижается [11]. Недавнее исследование, посвященное оценке "тока повреждения" на элек-

трограмме с электрода, имплантированного в пучок Гиса, для определения надежности фиксации электрода в проводящей системе, также позволило улучшить пороги стимуляции [11].

Повышение порога после имплантации наблюдается примерно в 7% случаев при СПГ и может быть вызвано микродислокацией или развитием фиброза. Это явление наблюдается достаточно часто и побуждает некоторых хирургов имплантировать страховочный электрод в ПЖ (хотя эта практика становится все более редкой) [11]. Повышение порога может происходить рано (до первичного контрольного осмотра), хотя случаи очень позднего повышения порога (позже 6 мес. и даже через 1 год после имплантации) также наблюдались, несмотря на стабильные низкие предыдущие пороги [10].

#### **Результаты стимуляции проводящей системы Вероятность успеха имплантации и профиль безопасности стимуляции проводящей системы**

Сообщения об успешности имплантации электродов для СПГ варьируют от 72 до 92%, но в определении, что является успехом отсутствует стандартизованный подход. К тому же при СПГ с целью КРТ (СПГ-КРТ) отмечаются более низкие показатели успеха [3, 11, 27, 28]. Во время имплантации могут наблюдаться переходящая АВБ и БПНПГ. Макродислокации встречаются не часто, но с другой стороны — повышение порогов не является редкостью. Объединяя макродислокацию и высокий порог стимуляции в качестве показаний для повторных интервенций, в наиболее крупных долгосрочных исследованиях частота повторных вмешательств составляет от 6% до 8% [10, 11, 28, 29].

#### **Клинические результаты стимуляции проводящей системы**

Несмотря на более чем 20-летний опыт применения постоянной СПГ, несколько лет широкого интереса и внедрения во всем мире, а также значительное присутствие в социальных сетях [30], долгосрочные, крупномасштабные, ориентированные на клинические результаты рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) до сих пор не проводились. В первое десятилетие использования БВС в рамках РКИ было рандомизировано >6 тыс. пациентов для сравнения со стандартными методиками, но если текущие темпы сохранятся, то маловероятно, что даже десятая часть этого количества будет рандомизирована в РКИ, посвященные СПГ [31]. Действительно, наличие БВС, которая является стандартом лечения, затрудняет разработку исследований, посвященных СПГ [31]. Поэтому нам приходится полагаться на данные обсервационных исследований, чтобы сделать какие-либо выводы о долгосрочных клинических результатах стимуляции проводящей системы. Улучшение качества жизни, повышение результата теста с 6-минутной

ходьбой, увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение размеров ЛЖ, снижение риска госпитализаций по поводу СН и смертности были показаны при СПГ по сравнению со стимуляцией ПЖ. Некоторые из наиболее убедительных доказательств получены при сравнении результатов в разных лечебных учреждениях: выполняющем СПГ и выполняющем имплантацию в ПЖ, но со схожими параметрами пациентов и стандартами лечения [32]. СПГ ассоциировалась со статистически значимым снижением на 29% достижения первичной конечной точки, состоящей из смерти, развития СН или смены на БВС. При 2-летнем наблюдении в этом исследовании с участием 756 пациентов эффект был наиболее выражен в подгруппе с бременем желудочковой стимуляции >20% [32].

#### **Ресинхронизирующая терапия с помощью СПГ**

Роль стимуляции проводящей системы для ресинхронизации при блокадах ножек пучка Гиса у пациентов с СН является особым показанием. Недавние открытия в этом направлении существенно изменили наш взгляд на данную проблему. El-Sherif N, et al. (1978) наблюдали в 1970-х годах, что стимуляция дистальной части пучка Гиса может скорректировать БЛНПГ и привести к сужению комплексов QRS [33]. В 2010г Lustgarten DL, et al. (2009) продемонстрировали, что этого можно достичь с помощью постоянной СПГ [34]. Последующие обсервационные исследования показали, что СПГ может уменьшить ширину QRS и улучшить насосную функцию сердца, снизить выраженность симптомов у пациентов с СН и БЛНПГ [35-37].

Учитывая эти данные, СПГ-КРТ приобрела распространение как спасение в случаях отсутствия ответа на БВС, но актуальный вопрос заключался в том, дает ли более физиологическая ресинхронизация при СПГ-КРТ лучшие результаты, чем БВС. В 2019г были опубликованы результаты пилотного прямого сравнения двух методик — исследования HIS-SYNC [38], СПГ-КРТ приводила к более выраженному сужению ширины QRS, чем БВС, но статистически значимой разницы в улучшении ФВ ЛЖ обнаружено не было. К сожалению, слабой стороной этого исследования стала высокая частота перехода из группы СПГ в группу БВС, и причины этих переходов показывают текущие проблемы, связанные с СПГ-КРТ. Половина переходов была связана с выявлением по ЭКГ признаков задержки внутрижелудочковой проводимости, а не БЛНПГ. 30% переходов были связаны с невозможностью коррекции БЛНПГ [38]. Arnold AD, et al. (2018) продемонстрировали, что при успешной коррекции БЛНПГ с помощью СПГ гемодинамические и электрические улучшения более выражены, чем при БВС [2]. В то же время результаты HIS-SYNC указывают, что для успешной СПГ-КРТ требуется отбор пациентов с нарушениями в проводящей системе, поддающимися коррек-

ции с помощью СПГ, и что для облегчения коррекции у этих пациентов требуются специализированные инструменты для имплантации [38].

Uradhyau GA, et al. (2019) выявили физиологические основы нарушений проводимости, которые можно использовать для отбора пациентов [39]. Они обнаружили, изучая левостороннюю часть проводящей системы сердца, что у пациентов с картиной БЛНПГ по ЭКГ в 12 отведениях наблюдаются отличия в характере нарушений проводимости. У большинства наблюдалась блокада проведения внутри пучка Гиса, очевидно поддающаяся коррекции с помощью СПГ. У меньшей доли пациентов наблюдалась блокада проведения в рамках проксимальных отделов проводящей системы, но дистальнее пучка Гиса: уровень блока был расположен в левой ножке пучка Гиса [39]. Такие пациенты могли бы ответить на коррекцию с помощью СПГ, но стимуляция левой ножки пучка Гиса представляется более реальным методом коррекции таких дефектов проведения. Важно, что в этой группе, состоящей из поступающих для радиочастотной аблации по поводу желудочковой тахикардии, у существенного количества пациентов (36%) левосторонняя часть проводящей системы оказалась интактной, а наиболее вероятной причиной расширения QRS у этих пациентов была задержка внутрижелудочковой проводимости. Очевидно наличие типичной БЛНПГ по данным ЭКГ в 12 отведениях не позволяют надежно отличать эти подгруппы. Поэтому для повышения эффективности СПГ-КРТ необходимы разработка методов для выявления этих фенотипов БЛНПГ в рутинной практике, а также внедрение инструментов, позволяющих достигать максимальной ресинхронизации при СПГ. Следует отметить, что даже если стимуляция проводящей системы не осуществима, остается возможность стимуляции перегородки ЛЖ, которая может помочь у пациентов с задержкой внутрижелудочковой проводимости и сохранной проводящей системой. К этой группе, например, относятся пациенты с комбинацией гипертрофии ЛЖ и отклонением оси влево, которая может выглядеть на 12-канальной ЭКГ как БЛНПГ. В такой ситуации можно рассчитывать на оптимизацию атриовентрикулярной задержки и улучшение паттерна активации ЛЖ по сравнению со спонтанным проведением [40].

Учитывая, что при стимуляции левой ножки пучка Гиса по ЭКГ наблюдается паттерн БЛНПГ, СПГ, вероятно, будет иметь преимущество для пациентов с БЛНПГ. СПГ может ресинхронизировать БЛНПГ двумя способами: прямым захватом правой ножки пучка Гиса; или через НСПГ столкновение волны возбуждения из базального отдела ПЖ (локальный захват миокарда) с волной возбуждения, возникающей более апикально (от активации ПЖ через левую ножку пучка Гиса) [41].

## Достижения и будущие направления в стимуляции проводящей системы

Новые, специализированные доставочные системы для СПГ от разных производителей продолжают развиваться, и вполне вероятно, что последует и специализированное оборудование для стимуляции левой ножки пучка Гиса. Недавно некоторые хирурги вернулись к СПГ с использованием стилета [42, 43]. Это позволяет изменять форму электрода, а также использовать альтернативный подход в сложных случаях. Использование трехмерного электроанатомического картирования дает хирургу возможность исключить или минимизировать использование флюороскопии, но сильно увеличивает общее время процедуры [44, 45]. В качестве альтернативы подход с использованием только электрограмм и ЭКГ для успешной СПГ с минимальной флюороскопией был описан группой Zanon F, et al. (2020) для электродов SelectSecure 3830 и доставочных интродьюсеров C315 His (Medtronic) [46]. Автоматизированный анализ ЭКГ при СПГ находится в стадии разработки, и это также может способствовать повышению скорости имплантации [20].

### Заключение

Таким образом, стимуляция проводящей системы рассматривается как набор методов: СПГ, проксимальной левой проводящей системы и области вокруг нее. Первоначальные исследования СПГ

в основном ограничивались одноцентровыми сериями наблюдений, но широкий интерес и внедрение СПГ привели к крупным многоцентровым международным регистрам, долгосрочным исследованиям наблюдения и первым РКИ. С увеличением объема доказательной базы мы получили новое представление о механизмах СПГ, природе и масштабах ее преимуществ, включая ее способность предотвращать вызванную стимуляцией кардиомиопатию и ресинхронизировать БЛНПГ. Более тщательное изучение также выявило ограничения СПГ, такие как высокие пороги, малую амплитуду спонтанной активности, длительное время рентгеноскопии и более низкую вероятность успеха имплантации, но значимость этих ограничений существенно снижается при совершенствовании опыта хирурга. Разработка новых электродов и систем доставки, специально предназначенных для стимуляции проводящей системы, устраняющих текущие ограничения, необходима для ее более широкого использования. Поскольку постоянная стимуляция проводящей системы вступает в свое третье десятилетие, в ближайшие годы мы надеемся, что физиологическая стимуляция раскроет свой полный потенциал.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Ng AC, Allman C, Vidaic J, et al. Long-term impact of right ventricular septal versus apical pacing on left ventricular synchrony and function in patients with second-or third-degree heart block. *Am J Cardiol.* 2009;103:1096-101. doi:10.1016/j.amjcard.2008.12.02.
- Arnold AD, Shun-Shin MJ, Keene D, et al. His resynchronization versus biventricular pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:3112-22. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.073.
- Ali N, Keene D, Arnold A, et al. His bundle pacing: a new frontier in the treatment of heart failure. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7:103-10. doi:10.15420/aer.2018.6.2.
- Verma N, Knight BP. Update in cardiac pacing. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019;8:228-33. doi:10.15420/aer.2019.15.3.
- Dandamudi G, Vijayaraman P. History of His bundle pacing. *J Electrocardiol.* 2017;50:156-60. doi:10.1016/j.jelectrocard.2016.09.011.
- Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing: recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm.* 2018;15:460-8. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.039.
- Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, et al. His bundle pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:927-47. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.017.
- Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His—Purkinje activation. *Circulation.* 2000;101:869-77. doi:10.1161/01.CIR.101.8.869.
- Occhetta E, Bortnik M, Marino P. Permanent parahisian pacing. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2007;7:110-25.
- Zanon F, Abdelrahman M, Marcantoni L, et al. Long term performance and safety of His bundle pacing: a multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30:1594-601. doi:10.1111/jce.14063.
- Keene D, Arnold AD, Jastrzebski M, et al. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: insights from a large international observational study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30:1984-93. doi:10.1111/jce.14064.
- Keene D, Arnold A, Shun-Shin MJ, et al. Rationale and design of the randomized multicentre His Optimized Pacing Evaluated for Heart Failure (HOPE-HF) trial. *ESC Heart Fail.* 2018;5:965-76. doi:10.1002/ehf2.12315.
- Keene D, Arnold A, Shun-Shin MJ, et al. Effects of haemodynamically atrio-ventricular optimized His bundle pacing on heart failure symptoms and exercise capacity: the
- Optimized Pacing Evaluated for Heart Failure (HOPE-HF) randomized, double-blind, cross-over trial. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(2):274-83. doi:10.1002/ehf.2736.
- Narula OS, Scherlag BJ, Samet P. Perivenous pacing of the specialized conducting system in man: His bundle and AV nodal stimulation. *Circulation.* 1970;41:77-87. doi:10.1161/01.CIR.41.1.77.
- Hirao K, Otomo K, Wang X, et al. Para-Hisian pacing: a new method for differentiating retrograde conduction over an accessory AV pathway from conduction over the AV node. *Circulation.* 1996;94:1027-35. doi:10.1161/01.CIR.94.5.1027.
- Zanon F, Baracca E, Aggio S, et al. A feasible approach for direct His-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:29-33. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.00285.x.
- Sharma PS, Dandamudi G, Naperkowski A, et al. Permanent His-bundle pacing is feasible, safe, and superior to right ventricular pacing in routine clinical practice. *Heart Rhythm.* 2015;12:305-12. doi:10.1016/j.hrthm.2014.10.021.
- Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Approach to permanent His bundle pacing in challenging implants. *Heart Rhythm.* 2018;15:1428-31. doi:10.1016/j.hrthm.2018.03.006.
- Jastrzebski M, Moskal P, Bednarek A, et al. Programmed His bundle pacing: a novel maneuver for the diagnosis of His bundle capture. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12:e007052. doi:10.1161/CIRCEP.118.007052.
- Arnold AD, Howard JP, Gopi A, et al. Discriminating electrocardiographic responses to His bundle pacing using machine learning. *Cardiovascular Digital Health Journal.* 2020. doi:10.1016/j.cvdhj.2020.07.001.
- Theodoros Z. Letter to the editor: His bundle pacing: a new frontier in the treatment of heart failure. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7:218-9. doi:10.15420/aer.2018.7.3.L1.
- Starr N, Dayal N, Domenichini G, et al. Electrical parameters with His-bundle pacing: considerations for automated programming. *Heart Rhythm.* 2019;16:1817-24. doi:10.1016/j.hrthm.2019.07.035.
- Zhang J, Guo J, Hou X, et al. Comparison of the effects of selective and non-selective His bundle pacing on cardiac electrical and mechanical synchrony. *Europace.* 2018;20:1010-7. doi:10.1093/europace/eux120.
- Curila K, Prochazkova R, Jurak P, et al. Both selective and nonselective His bundle, but not myocardial, pacing preserve ventricular electrical synchrony assessed by ultra-high-frequency ECG. *Heart Rhythm.* 2020;17:607-14. doi:10.1016/j.hrthm.2019.11.016.

25. Beer D, Sharma PS, Subzposh FA, et al. Clinical outcomes of selective versus nonselective His bundle pacing. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5:766-74. doi:10.1016/j.jacep.2019.04.008.
26. Emmel M, Balaji S, Sreeram N. Ventricular preexcitation associated with dilated cardiomyopathy: a causal relationship? *Cardiol Young.* 2004;14:594-9. doi:10.1017/S1047951104006031.
27. Vijayaraman P, Dandamudi G, Lustgarten D, et al. Permanent His bundle pacing: electrophysiological and echocardiographic observations from long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40:883-91. doi:10.1111/pace.13130.
28. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, et al. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. *Europace.* 2018;20:1819-26. doi:10.1093/europace/euy058.
29. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, et al. Permanent His-bundle pacing: long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart Rhythm.* 2018;15:696-702. doi:10.1016/j.hrthm.2017.12.022.
30. Beer D, Dandamudi G, Mandrola JM, et al. His-bundle pacing: impact of social media. *Europace.* 2019;21:1445-50. doi:10.1093/europace/euz169.
31. Arnold AD, Vijayaraman P. Editorial commentary: His bundle pacing: the road ahead. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29:333-4. doi:10.1016/j.tcm.2018.10.004.
32. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical outcomes of His bundle pacing compared to right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:2319-30. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.048.
33. El-Sherif N, Amay-Y-Leon F, Schonfield C, et al. Normalization of bundle branch block patterns by distal His bundle pacing. Clinical and experimental evidence of longitudinal dissociation in the pathologic his bundle. *Circulation.* 1978;57:473-83. doi:10.1161/01.CIR.57.3.473.
34. Lustgarten DL, Calame S, Crespo EM, et al. Electrical resynchronization induced by direct His-bundle pacing. *Heart Rhythm.* 2010;7:15-21. doi:10.1016/j.hrthm.2009.09.066.
35. Ajjola OA, Upadhyay GA, Macias C, et al. Permanent His-bundle pacing for cardiac resynchronization therapy: initial feasibility study in lieu of left ventricular lead. *Heart Rhythm.* 2017;14:1353-61. doi:10.1016/j.hrthm.2017.04.003.
36. Huang W, Su L, Wu S, et al. Long-term outcomes of His bundle pacing in patients with heart failure with left bundle branch block. *Heart.* 2019;105:137-43. doi:10.1136/heartjnl-2018-313415.
37. Teng AE, Massoud L, Ajjola OA. Physiological mechanisms of QRS narrowing in bundle branch block patients undergoing permanent His bundle pacing. *J Electrocardiol.* 2016;49:644-8. doi:10.1016/j.jelectrocard.2016.07.013.
38. Upadhyay GA, Vijayaraman P, Nayak HM, et al. His corrective pacing or biventricular pacing for cardiac resynchronization in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:157-9. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.026.
39. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac delineation of septal conduction in left bundle branch block patterns: mechanistic evidence of left intra-Hisian block circumvented by His pacing. *Circulation.* 2019;139:1876-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648.
40. Lin J, Dai Y, Wang H, et al. A comparison of left bundle branch pacing with His bundle pacing in a patient with heart failure and left bundle branch block. *HeartRhythm Case Rep.* 2019;6:293-6. doi:10.1016/j.hrcr.2019.10.007.
41. Sharma PS, Naperkowski A, Bauch TD, et al. Permanent His bundle pacing for cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and right bundle branch block. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11:e006613. doi:10.1161/CIRCEP.118.006613.
42. Kneller J. His bundle pacing: new approach using stylet-supported pacing leads. *EP Lab Digest.* 2018;18:10-2.
43. Orlov MV, Casavant D, Koulouridis I, et al. Permanent His-bundle pacing using stylet-directed, active-fixation leads placed via coronary sinus sheaths compared to conventional lumen-less system. *Heart Rhythm.* 2019;16:1825-31. doi:10.1016/j.hrthm.2019.08.017.
44. Sharma PS, Huang HD, Trohman RG, et al. Low fluoroscopy permanent His bundle pacing using electroanatomic mapping: a feasibility study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12:e006967. doi:10.1161/CIRCEP.118.006967.
45. Vijayaraman P, Panikkath R, Mascarenhas V, et al. Left bundle branch pacing utilizing three dimensional mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30:3050-6. doi:10.1111/jce.14242.
46. Zanon F, Marcantoni L, Zuin M, et al. Electrogram-only guided approach to His bundle pacing with minimal fluoroscopy: a single-center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31:805-12. doi:10.1111/jce.14366.



## Стимуляция левой ножки пучка Гиса. Технические аспекты. Доказательная база для применения в качестве альтернативы ресинхронизирующей терапии и традиционной электрокардиостимуляции

Приходько Н.А.<sup>1</sup>, Замудряков С.С.<sup>2</sup>, Лебедев Д.С.<sup>1</sup>, Иваницкий Э.А.<sup>2</sup>

Стимуляция левой ножки пучка Гиса — новый вид электрокардиостимуляции, один из вариантов физиологической стимуляции сердца, при котором стимулом возбуждается проводящая система сердца. Он имеет преимущества у пациентов с брадикардиями и с сердечной недостаточностью. Однако данный вид лечения вызывает у ряда докторов ряд вопросов. Возникает недопонимание технических аспектов процедуры имплантации, а также остаются неясными аспекты доказательной базы данного метода ввиду малого количества крупных исследований в мировой литературе, а также отсутствия данного вида лечения в отечественных клинических рекомендациях. В данной статье группой авторов решено отразить решение вышеперечисленных проблем в клинической практике, а именно: отразить технические аспекты стимуляции левой ножки пучка Гиса, и показать преимущества данного вида лечения в виде альтернативы ресинхронизирующей терапии и традиционной электрокардиостимуляции.

**Ключевые слова:** блокада левой ножки пучка Гиса, кардиомиопатия, ассоциированная с кардиостимуляцией, физиологическая электрокардиостимуляция, методика имплантации электрода, критерии стимуляции проводящей системы, LOT-CRT.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск, Россия.

Приходько Н.А. — м.н.с. НИЛ клинической аритмологии, врач сердечно-сосудистый хирург рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-5304-8003, Замудряков С.С.\* — врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-

0003-4356-3332, Лебедев Д.С. — д.м.н., профессор РАН, г.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Иваницкий Э.А. — д.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, зав. кардиохирургическим отделением № 2, ORCID: 0000-0002-4946-8005.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zamudriakovss@mail.ru

АВ — атриовентрикулярный, Бив — бивентрикулярный, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор, СЛНПГ — стимуляция левой ножки пучка Гиса, СН — сердечная недостаточность, СПГ — стимуляция пучка Гиса, СПС — стимуляция проводящей системы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 30.11.2024

Рецензия получена 09.12.2024

Принята к публикации 16.12.2024



**Для цитирования:** Приходько Н.А., Замудряков С.С., Лебедев Д.С., Иваницкий Э.А. Стимуляция левой ножки пучка Гиса. Технические аспекты. Доказательная база для применения в качестве альтернативы ресинхронизирующей терапии и традиционной электрокардиостимуляции. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6201. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6201. EDN FHLMWD

## Left bundle branch stimulation. Technical aspects. Evidence base for use as an alternative to resynchronization therapy and conventional cardiac pacing

Prikhodko N.A.<sup>1</sup>, Zamudriakov S.S.<sup>2</sup>, Lebedev D.S.<sup>1</sup>, Ivanitsky E.A.<sup>2</sup>

Left bundle branch pacing is a new type of physiological cardiac pacing. It has advantages in patients with bradycardia and heart failure. However, this type of treatment raises a number of questions among specialists. There is a misunderstanding of implantation technical aspects, and evidence base for this method remains unclear due to the small number of large-scale studies in the world literature, as well as the absence of this type of treatment in Russian clinical guidelines. In this article, a group of authors reflects the solution of the above problems in clinical practice by describing the technical aspects of left bundle branch pacing and showing its advantages as an alternative to resynchronization therapy and conventional electrical pacing.

**Keywords:** left bundle branch block, pacing-induced cardiomyopathy, physiological electrical pacing, lead implantation technique, criteria for conduction system pacing, LOT-CRT.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; <sup>2</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia.

Prikhodko N.A. ORCID: 0000-0002-5304-8003, Zamudriakov S.S.\* ORCID: 0000-0003-4356-3332, Lebedev D.S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Ivanitsky E.A. ORCID: 0000-0002-4946-8005.

\*Corresponding author: zamudriakovss@mail.ru

Received: 30.11.2024 Revision Received: 09.12.2024 Accepted: 16.12.2024

**For citation:** Prikhodko N.A., Zamudriakov S.S., Lebedev D.S., Ivanitsky E.A. Left bundle branch stimulation. Technical aspects. Evidence base for use as an alternative to resynchronization therapy and conventional cardiac pacing. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4S):6201. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6201. EDN FHLMWD

## Ключевые моменты

- Методика стимуляции левой ножки пучка Гиса является безопасной, эффективной и воспроизводимой. При этом она позволяет реализовать физиологическую деполяризацию желудочков.
- В рамках кардиоресинхронизирующей терапии, методика стимуляции левой ножки пучка Гиса является многообещающей и может применяться у большого количества пациентов как альтернатива традиционной бивентрикулярной стимуляции.

На сегодняшний день в клинической практике чаще применяется не стимуляция пучка Гиса (СПГ), а усовершенствованная методика — имплантация в область левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ). Исследования [1, 2] демонстрируют преимущества новой методики над имплантацией в пучок Гиса. Эти преимущества обусловлены анатомическими особенностями [3]: пучок Гиса — маленькая структура, которая располагается в толще фиброзной части межжелудочковой перегородки (МЖП), что обуславливает недостатки имплантации в эту область: относительные высокие пороги стимуляции, низкая чувствительность к R волне из-за большого количества фиброзной ткани и малого количества кардиомиоцитов, возможная гиперчувствительность потенциала пучка Гиса или предсердного сигнала [4]. Также возможно потенциальное развитие более дистальной блокады в проводящей системе: при подузловой форме атриовентрикулярной (АВ) блокады успех имплантации в пучок Гиса составляет 76%, а в ЛНПГ — 97,8% [5]. Вышеперечисленные факты дают предпосылки к ограничению методики СПГ.

В отличие от пучка Гиса, ЛНПГ представляет собой обширную, веерообразную сеть волокон проводящей системы, располагающуюся под субэндокардом левого желудочка (ЛЖ) (рис. 1). Эти волокна окружены со всех сторон миокардом, а не фиброзной тканью. Чаще всего левая ножка имеет 3 ветви — переднюю, заднюю и септальную, однако анатомия может сильно варьироваться. Таким образом, ЛНПГ представляет более "широкую" цель для имплантации электрода, а окруженность миокардом обуславливает хороший сенсинг и, как правило, низкие пороги стимуляции. При имплантации электрода в область пучка Гиса порог стимуляции проводящей системы (СПС) у 27,6% пациентов >2,5 В, потеря захвата пучка Гиса у 7,6% пациентов [6], а при стимуляции левой ножки <1% [5].

Первый опыт имплантации в область ЛНПГ был описан в 2017г группой исследователей из Китая [7].

## Key messages

- The technique of left bundle branch pacing is safe, effective and reproducible. At the same time, it allows ventricular physiological depolarization.
- In the context of cardiac resynchronization therapy, left bundle branch pacing shows promise and may be used in a large number of patients as an alternative to conventional biventricular pacing.

Стимуляция ЛНПГ (СЛНПГ) возникла как альтернативная методика для обеспечения максимально физиологичной активации ЛЖ, особенно у пациентов с инфранодальной АВ блокадой и блокадой ЛНПГ (БЛНПГ) [8]. При этом по степени синхронизации СЛНПГ не уступает СПГ [9].

## Определение СЛНПГ

СЛНПГ подразумевает собой прямой захват ЛНПГ (ствола ЛНПГ или её ветвей). При этом обычно наблюдаются удовлетворительные параметры стимуляции (порог стимуляции <1,0 В при длительности стимула 0,4 мс). Имплантация электрода осуществляется через правый желудочек (ПЖ), через МЖП [10]. Ход имплантации описан ниже и разделен на

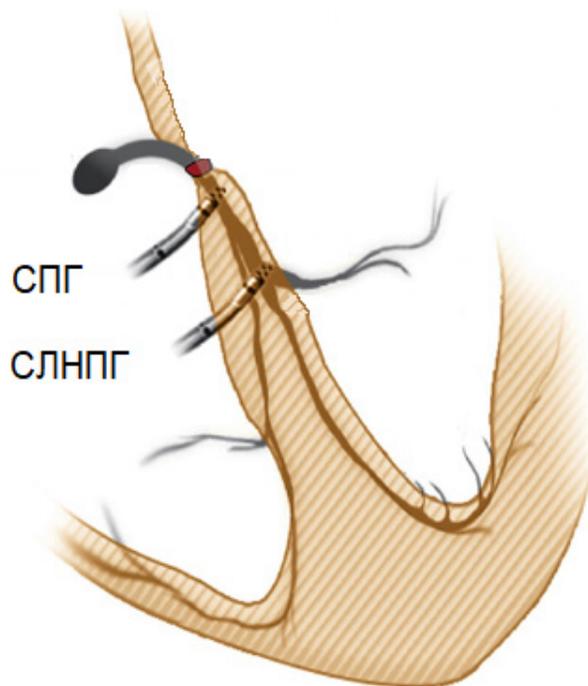


Рис. 1. СПГ и СЛНПГ [27].

**Примечание:** на изображении схематически отображена позиция электрода при разных типах стимуляции проводящей системы.

**Сокращения:** СПГ — стимуляция пучка Гиса, СЛНПГ — стимуляция левой ножки пучка Гиса.

Таблица 1

Рекомендуемые настройки электрофизиологической системы

Метка	Тип	Входы (+/-)	Усиление	Высокие частоты	Низкие частоты
Фильтрованный сигнал	биполярный	6/5	10,000	30,00 Гц	500 Гц
Нефильтрованный сигнал	биполярный	6/5	5,000	0,50 Гц	500 Гц

Таблица 2

Сравнительная характеристика различных электродов для имплантации в проводящую систему сердца [13]

	Электрод без внутреннего стилета	Электрод со стилетом
Потенциальные преимущества	<ul style="list-style-type: none"> <li>• меньший диаметр электрода (4,1 Fr) позволяет электроду быть менее подверженным кинетическим движениям МЖП;</li> <li>• изодиаметричный дизайн способствует пенетрации электрода вглубь перегородки;</li> <li>• фиксированная спираль — ретракция невозможна;</li> <li>• в случае неуспешной имплантации в ЛНПГ, имплантация в пучок Гиса технически проще</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• больший диаметр (&gt;5,5 Fr) и жесткость обеспечивают большую маневренность при вкручивании вглубь перегородки;</li> <li>• больший диаметр системы доставки обеспечивает лучшую поддержку;</li> <li>• при дислокации возможна репозиция электрода классическим способом</li> </ul>
Потенциальные недостатки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• отсутствие стилета и меньший диаметр приводят к меньшей жесткости и, соответственно, маневренности электрода;</li> <li>• система доставки меньшего диаметра создаёт меньшую поддержку электроду;</li> <li>• для репозиции электрода необходим новый сосудистый доступ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• при вкручивании возможна ретракция спирали;</li> <li>• при репозиции выше риск повреждения спирали;</li> <li>• больший диаметр системы доставки потенциально может быть причиной большего объёма коллатерального повреждения (ткани МЖП, интерференция с клапаном и т.д.)</li> </ul>

Сокращения: ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МЖП — межжелудочковая перегородка.

следующие этапы: I — сосудистый доступ, II — позиционирование электрода в субэндокардиальную часть МЖП со стороны ЛЖ (в область ЛНПГ), III — подтверждение захвата ЛНПГ.

I. Подготовительные этапы, необходимое оборудование, сосудистый доступ

Для выполнения данной процедуры необходимо следующее оборудование:

- 1) Рентгеновская установка с возможностью выставления проекций RAO 30 и LAO 30;
- 2) Регистрация 12 отведений электрокардиограммы в онлайн режиме и в режиме просмотра для проведения измерений;
- 3) Анализатор (Pacing system analyzer) с возможностью оценки чувствительности, порога стимуляции и импеданса;
- 4) Электрофизиологическая система для подключения катетеров для временной стимуляции или записи внутрисердечных сигналов (табл. 1);
- 5) Электроды и система доставки не в единственном экземпляре.

Так как методика предполагает вкручивание через толщу МЖП, необходимо знать толщину её базальной части и наличие в ней фиброзных изменений, которые могут значительно затруднить прохождение через толщу МЖП. Желудочковая страхующая стимуляция рекомендована до начала имплантации в левую ножку пациентов с БЛНПГ, поскольку полная АВ блокада может возникнуть в течение процедуры, из-за транзиторной блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) во время манипуляций доста-

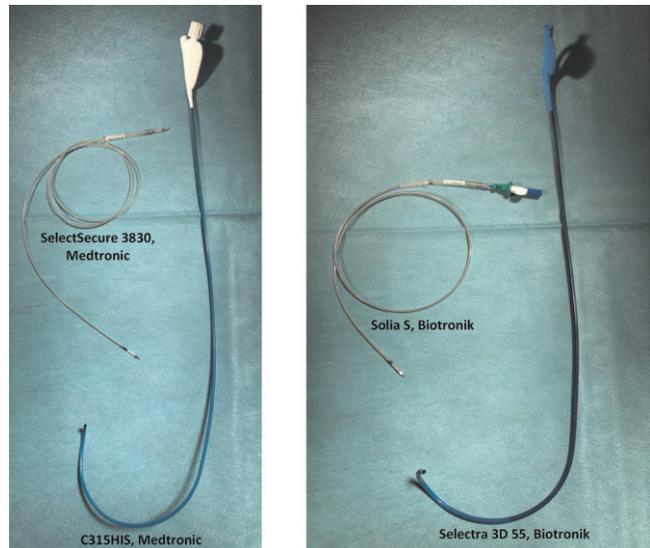


Рис. 2. Представлены системы доставки и электроды различных производителей [28].

точной системой. Для этого можно использовать либо имплантируемый электрод, который позже будет репозиционирован в предсердие, либо электрод для проведения электрофизиологического исследования, позиционированный другим доступом.

Для имплантации в проводящую систему используются безстилетные электроды (чаще всего — Medtronic SelectSecure™ MRI SureScan™ Model 3830), но могут использоваться и стандартные электроды с внутренним стилетом (табл. 2).

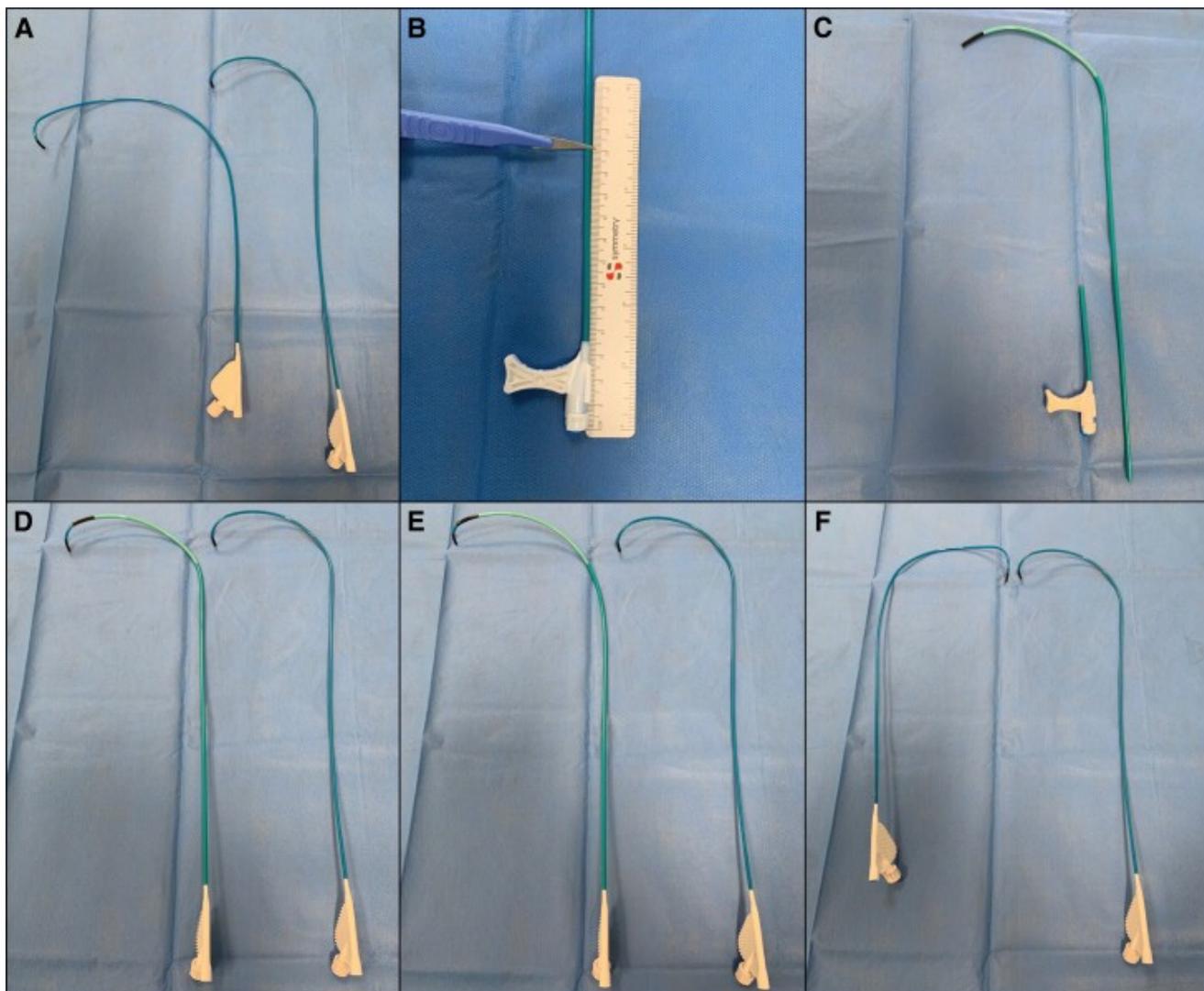


Рис. 3. Различные варианты формирования системы доставки, в т.ч. с использованием методики "sheath in sheath" (B-E) [29].

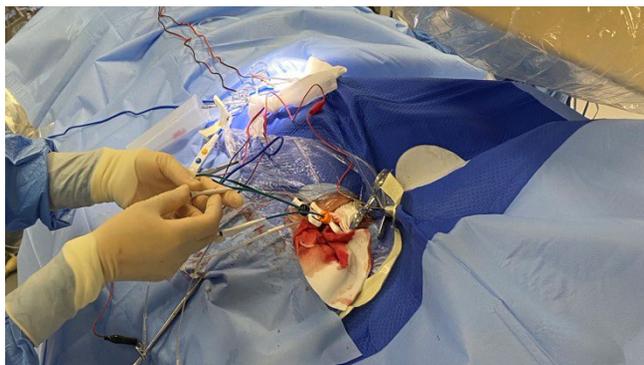


Рис. 4. Заведение системы доставки через внешний интродьюсер. Архив авторов.

Также важной составляющей является система доставки, они могут быть разной длины и с различной конфигурацией изгиба. Важной конструктивной особенностью современных систем доставки явля-

ется наличие септального изгиба, который упрощает позиционирование электрода перпендикулярно МЖП (рис. 2). У пациентов с показаниями к ресинхронизирующей терапии часто отмечается выраженная дилатация правого предсердия, что может затруднить позиционирование инструмента. В таких случаях для дополнительной поддержки может быть использована методика "sheath in sheath", которая придаст жесткости всей конструкции (рис. 3).

Строго рекомендуется заведение системы доставки через внешний интродьюсер для предотвращения её перегибания, что может значительно затруднить процесс вкручивания электрода из-за создания дополнительного внутреннего трения (рис. 4).

## II. Позиционирование электрода

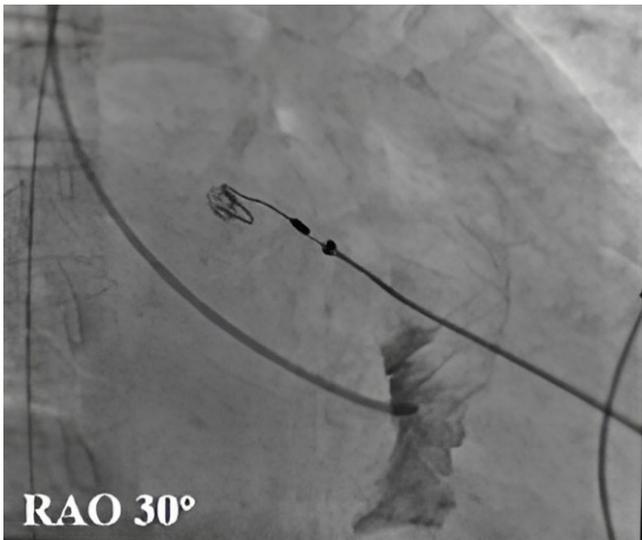
После осуществления сосудистого доступа система доставки на проводнике заводится в ПЖ, после чего в неё заводится электрод. Спираль электрода должна немного выходить из системы доставки.

**Определение точки входа электрода в МЖП**

Для понимания анатомии рекомендуется сначала зарегистрировать потенциал пучка Гиса или путём ангиографии обозначить кольцо трехстворчатого клапана (рис. 5).

Место первичного позиционирования электрода находится в МЖП, чаще всего на 1-1,5 см апикальнее места регистрации потенциала пучка Гиса по вымышленной линии, проведённой до верхушки ПЖ (или на границе проксимальной средней трети). Позиционирование системы доставки проводится в правой косо́й проекции (RAO 30°) (рис. 6).

В данной позиции морфология стимулированного комплекса QRS до фиксации имеет характерную морфологию по типу буквы "W" с зазубриной в отведении V1. При наличии R волны в отведениях aVR и aVL комплексы будут иметь разную противоположную направленность (рис. 7).



**Рис. 5.** Выполнение ангиографии через систему доставки для определения позиции кольца трикуспидального клапана [30].

**Вкручивание электрода в МЖП**

Доставочное устройство ротируется против часовой стрелки, с целью перпендикулярного положения к области базальной части МЖП. Данный маневр позволяет обеспечить поддержку электрода для фиксации в толще перегородки. Вкручивание электрода выполняется двумя руками под контролем флюороскопии. С продвижением электрода сквозь толщу перегородки ожидается: 1) смена паттерна активации с БЛНПГ до БПНПГ, 2) сначала увеличение, а потом уменьшение монополярного импеданса; 3) смена положения электрода в толще МЖП, в сравнении с начальным положением электрода; 4) сначала увеличение, а потом снижение амплитуды монополярного сигнала с кончика электрода. В момент вкручивания также могут наблюдаться механически вызванные эктопические комплексы.

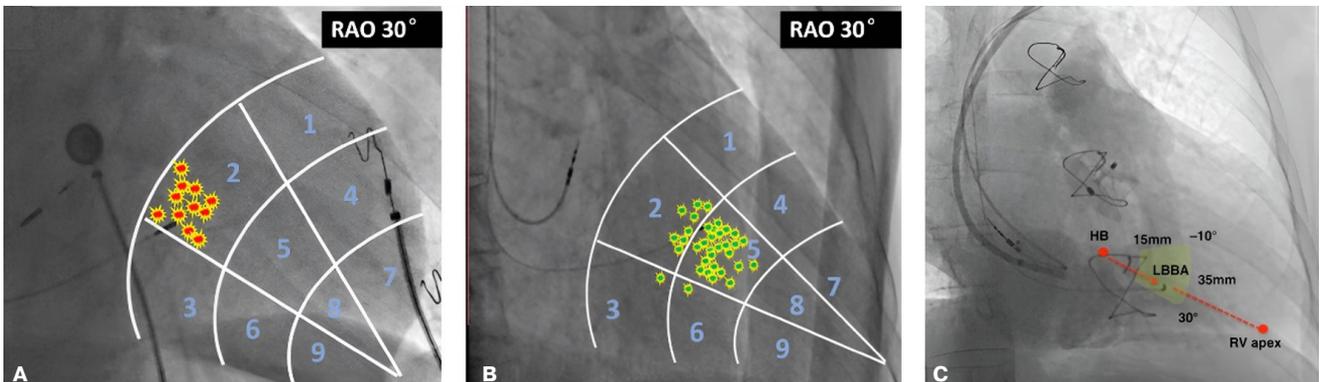
При избыточном вкручивании электрода в МЖП может произойти её перфорация и выход электрода в полость ЛЖ. Перфорация МЖП интраоперационно по данным исследований случается у 14,1% пациентов [11].

Критерии диагностики перфорации МЖП:

1. Итоговое снижение униполярного импеданса <450 Ом;
2. Одновременное снижение более, чем на 100 Ом;
3. Также перфорация перегородки сопровождается снижением амплитуды R волны (и изменение морфологии сигнала — от "R" до "Q" или "RS" и увеличением порогов стимуляции) (рис. 8).

При выявлении перфорации заново позиционировать электрод ввиду того, что простая тракция электрода в пределах сформированного канала в отдаленном периоде приведёт к дислокации.

Также для оценки позиции электрода может быть использована ангиография для визуализации МЖП. Толщина перегородки пациента известна из данных предоперационного обследования, а размеры электродов известны (рис. 9).



**Рис. 6.** Выбор точки фиксации для электрода.

**Примечание:** А. НВ — пучок Гиса (His bundle), LBBA — область левой ножки (left bundle branch area), RV apex — верхушка правого желудочка [13]. В, С. Точками отмечены возможные места для позиционирования электрода при имплантации. Для удобства МЖП разделена на сектора [31].

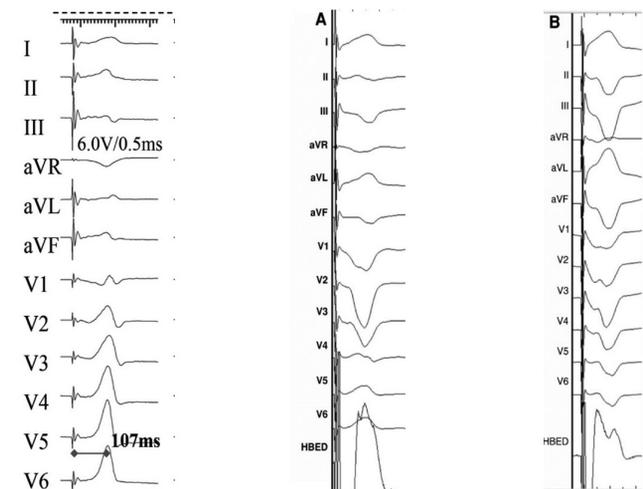


Рис. 7. Варианты морфологии стимулированного комплекса QRS в месте фиксации [13].

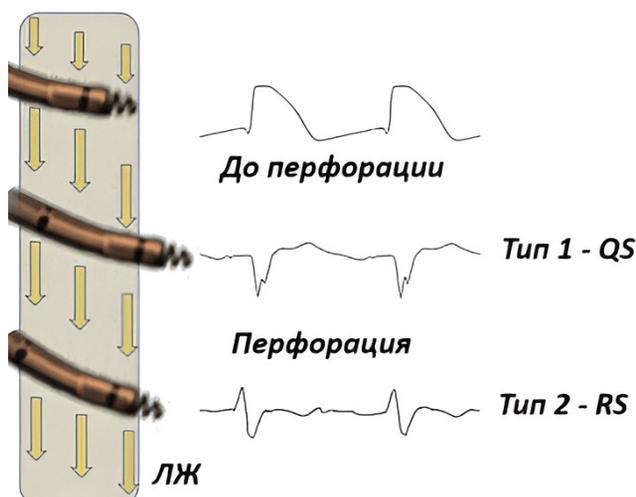


Рис. 8. Изменение морфологии монополярного сигнала в процессе вкручивания электрода [28].

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

### III. Оценка критериев стимуляции левой ножки

#### Морфология стимулированного комплекса QRS по типу БЛНПГ

Морфология стимулированного комплекса QRS является важным критерием того, что электрод достиг проводящей системы. При вкручивании электрода морфология будет постепенно меняться от БЛНПГ до БПНПГ (рис. 10). Ширина стимулированного комплекса не является абсолютным критерием и зависит от скорости проведения по миокарду и типа стимуляции, но чаще всего составляет <140 мс.

#### Идентификация потенциала ЛНПГ

У пациентов с собственным ритмом без блокады ЛНПГ во время процедуры может детектироваться потенциал ЛНПГ с кончика электрода, время до потенциала желудочкового сигнала составляет 20-30 мс.

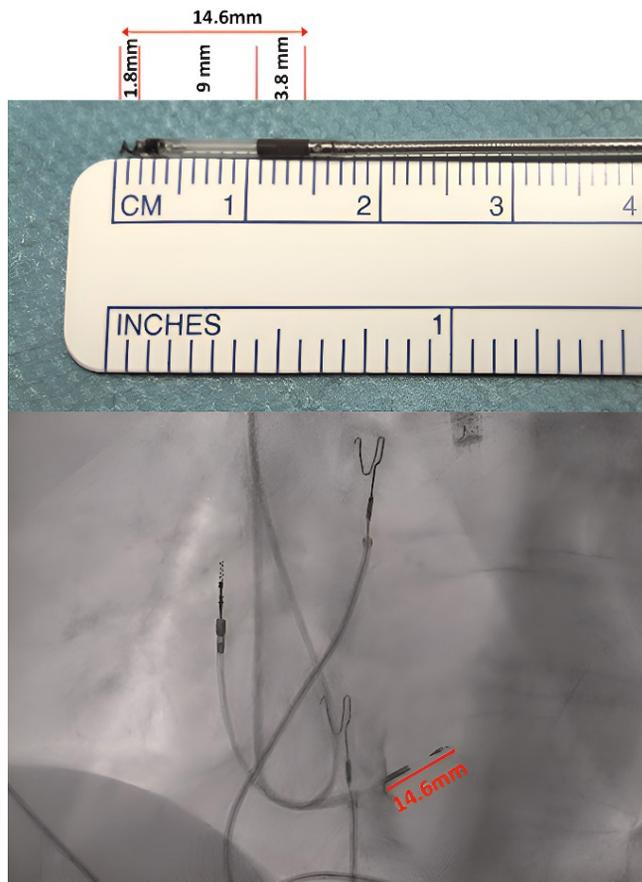


Рис. 9. Выполнение ангиографии для оценки глубины проникновения электрода в толщу МЖП [32].

Однако у пациентов с БЛНПГ или полной АВ блокадой потенциал ЛНПГ может быть фиксирован только во время восстановления проводимости по ЛНПГ. Более того, важно не просто зарегистрировать этот потенциал, а подтвердить электрофизиологически его захват стимулом.

#### Время активации стимулированного ЛЖ

Время активации стимулированного комплекса ЛЖ (left ventricle activation time, LVAT, синоним — RWPT — R-wave peak time) измеряется как интервал от спайки стимуляции, до пика R волны в левых грудных отведениях (чаще всего V6). Целевыми значениями являются: <75 мс для пациентов узким комплексом QRS и <85 мс — для пациентов с БЛНПГ. Этот параметр для СЛНПГ будет меньше, чем при СПГ на 10 мс. Поэтому если в начале процедуры была проведена СПГ с коррекцией проведения по ЛНПГ и было измерено время активации стимулированного комплекса ЛЖ, при достижении СЛНПГ этот параметр должен быть на 10 мс меньше.

#### Определение селективной и неселективной стимуляции

Селективная СЛНПГ охватывает только ЛНПГ. Как прямой признак селективной СЛНПГ, может

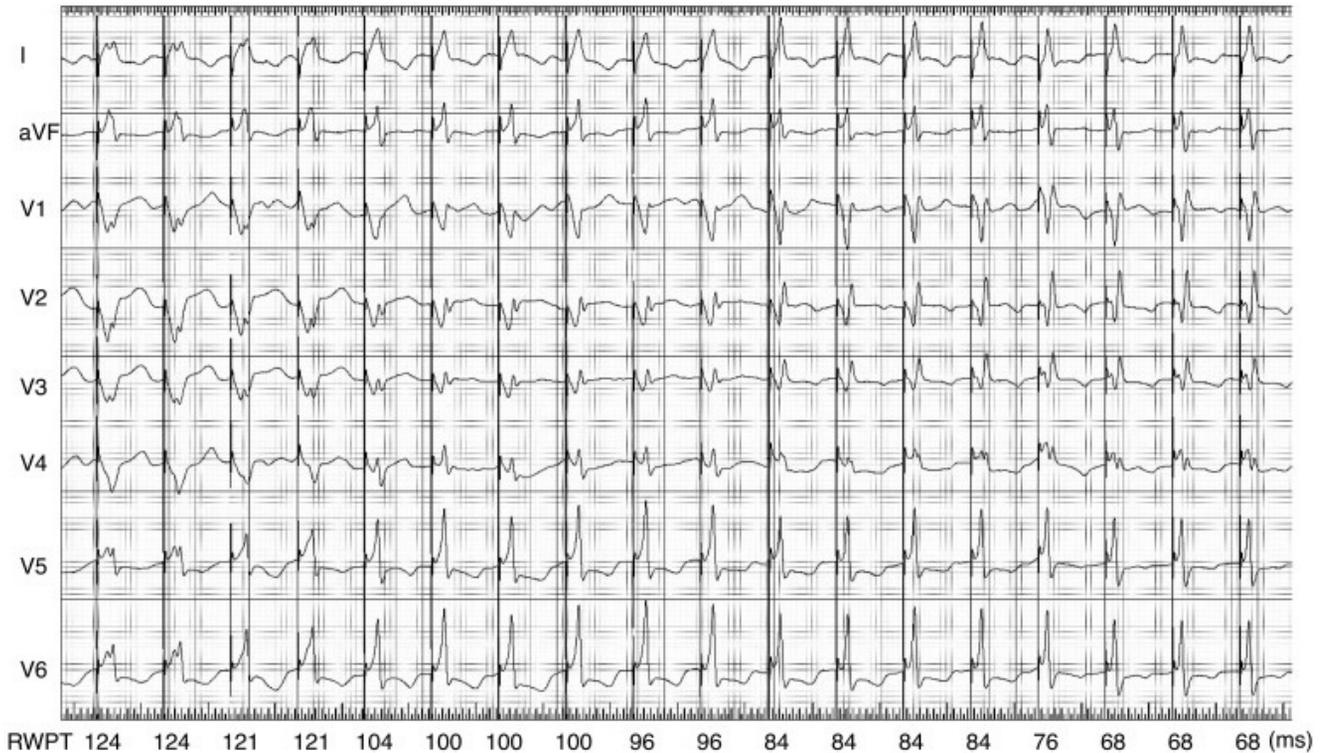


Рис. 10. Постепенное (слева-направо) изменение морфологии стимулированного комплекса [13].

быть продемонстрирован с помощью отдельного артефакта на униполярной электрограмме. Захват как ЛНПГ, так и локального септального миокарда приводит к неселективной СЛНПГ без локальной электрограммы, также морфология электрокардиограммы немного отличается от селективной.

**Межпиковый интервал V1-V6**

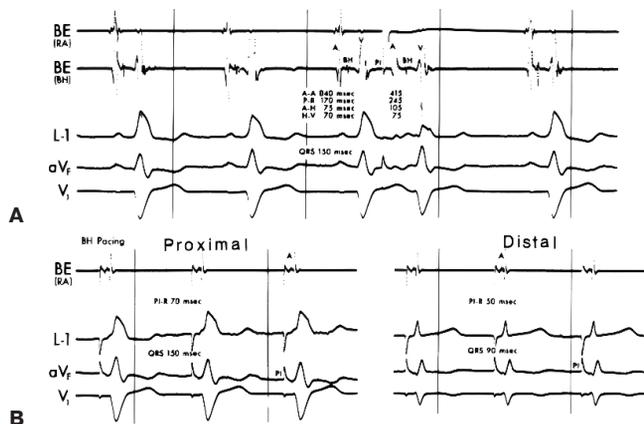
Ещё один критерий подтверждения захвата проводящей системы — измерение межпикового интервала в отведениях V1-V6 (от пика R волны в V6 до второго R зубца в отведении V1 при достижении морфологии БНПГ). Он должен составлять >44 мс. Данный параметр позволяет объективизировать морфологию комплекса QRS, подтвердить, что ЛЖ действительно активируется через проводящую систему, а вслед за ним — правый (рис. 11) [12].

После подтверждения захвата проводящей системы можно приступать к удалению системы доставки. При выведении доставки в правое предсердие электрод выводится слегка вперед в правое предсердие для создания достаточной петли. Производится повторное измерение параметров стимуляции. Адекватная петля позволит избежать перфорации и смещения электрода, после удаления доставляющего устройства. Предоперационная оценка МЖП путём эхокардиографии или магнитно-резонансной томографии может помочь диагностировать такие состояния, как некомпактность миокарда желудочков, утолщение МЖП, либо гипокинезию и акине-



Рис. 11. Методика измерения межпикового интервала при имплантации электрода в область ЛНПГ [12].

зию. Интерпретация этих данных позволяет нивелировать имплантацию электрода в данную область. Потенциально существует риск повреждения септальных ветвей передней межжелудочковой артерии, диагностически данное состояние диагностируется методом введения контраста в систему доставки. Следует размещать электрод ниже и кзади во избежание повреждения артериального русла.



**Рис. 12.** Стимуляция дистальных (distal) участков пучка Гиса с использованием внутрисердечного электрода позволяет достичь сужения комплекса QRS и коррекции проведения по ЛНПГ.

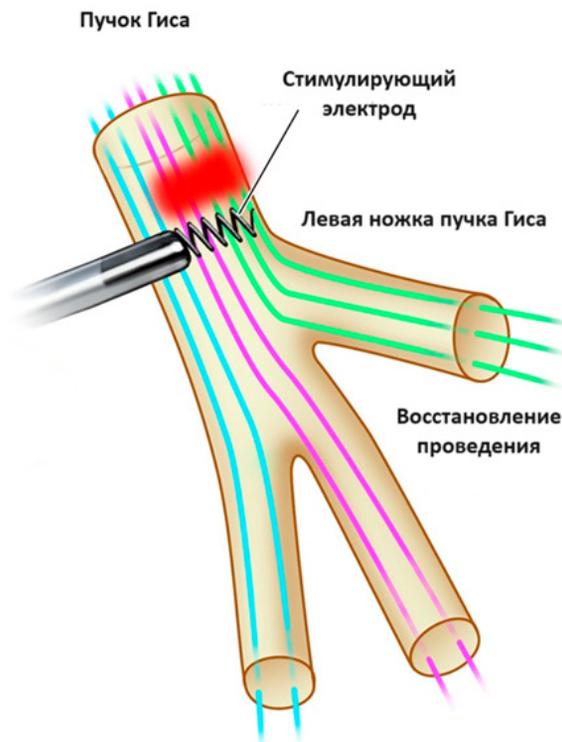
**Примечание:** **А** — нативный комплекс. **В** — стимуляция проксимальных (Proximal) и дистальных (Distal) участков пучка Гиса [33].

СЛНПГ осуществима в клинической практике. Данная методика требует определённого оснащения и опыта оперирующего хирурга. Электроды в раннем послеоперационном периоде имеют адекватные параметры стимуляции. Для накопления информации о безопасности и эффективности методики требуется проведение многоцентровых рандомизированных исследований о СПС, а также экстракции данных электродов. Не исключается, что эволюция доставочных систем и электродов позволит стандартизировать методику, улучшить технику имплантации, а также повысится эффективность операций в отдалённом периоде, что в конечном счете скажется на улучшении качества жизни пациентов в послеоперационном периоде [10].

#### Механизм коррекции проведения по ЛНПГ

Ещё в 70-х годах прошлого века было показано, что стимуляция дистальных волокон пучка Гиса с большой амплитудой приводила к сужению комплекса QRS у пациентов с БЛНПГ (рис. 12) [13].

Это показало, что БЛНПГ может находиться на проксимальном уровне в проводящей системе сердца — внутри пучка Гиса или в основном стволе левой ножи. Более того, современные данные показывают, что чаще всего имеет место быть такой проксимальный тип нарушения проводимости [14]. Это означает, что большинству пациентов с БЛНПГ путём СПС можно скорректировать нарушение проведения по ЛНПГ, при этом электрод должен быть позиционирован дистальнее места блокады (рис. 13). Путём подбора АВ задержки можно выбрать такой интервал, при котором ПЖ будет активироваться спонтанно через правую ножку, а стимуляция левой ножки будет приводить к одновременному возбуждению ПЖ и ЛЖ.



**Рис. 13.** Схематически изображена позиция электрода дистальнее места блокады в ЛНПГ [33].

#### СЛНПГ для лечения брадиаритмий

Как верхушечная, так и септальная стимуляция ПЖ приводят к асинхронному сокращению желудочков, что, в свою очередь, приводит к нарушению перфузии миокарда, развитию митральной и трикуспидальной регургитации, повышает риск развития фибрилляции предсердий и систолической дисфункции ЛЖ. Кардиомиопатия, индуцированная стимуляцией ПЖ, развивается примерно у 12% пациентов [15, 16]. Факторами риска для развития кардиомиопатии, ассоциированной со стимуляцией, являются [17]: сниженная фракция выброса (ФВ) ЛЖ, широкий нативный комплекс QRS, большой процент желудочковой стимуляции, ширина стимулированного QRS, мужской пол, инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий.

В связи с этим актуальные клинические рекомендации продвигают концепцию минимизации желудочковой стимуляции во всех случаях, где это возможно [18]. Другой путь уменьшения вероятности развития дисфункции ЛЖ — максимальная физиологичность проводимой стимуляции путем разработки новых методов, которые могли бы уменьшить внутрижелудочковую и АВ диссинхронию за счет обеспечения более физиологического паттерна электрической активации желудочков с целью поддержания сократительной функции и уменьшения клинических осложнений, связанных с высоким процентом стимуляции ПЖ. Концептуальные преимущества СПС по

сравнению с традиционной правожелудочковой стимуляцией проявляются ввиду уменьшения ширины стимулированного комплекса QRS, по морфологии близкого к нативному или более узкому.

На сегодняшний день 2 наиболее современных международных согласительных документа описывают показания к СЛНПГ:

1) 2023 HRS/APHRS/LAHRS Guideline on Cardiac Physiologic Pacing for the Avoidance and Mitigation of Heart Failure [19].

2) 2023 EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) [13].

Пациентам, у которых на фоне большого процента (>40% или даже >20%) желудочковой стимуляции отмечается снижение ФВ (кардиомиопатия, ассоциированная со стимуляцией) и прогрессирование сердечной недостаточности (СН), рекомендовано: имплантация бивентрикулярного устройства (БиВ) (добавление левожелудочкового электрода) (1-V, NR (non randomized) или СПС (2a-V, NR). Следует отметить, что в имеющихся исследованиях отмечается тренд в пользу СПС по динамике функционального класса (ФК) СН и уменьшению митральной регургитации по сравнению с БиВ стимуляцией [20].

Основываясь на имеющихся данных, у пациентов с показаниями к имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС) с ФВ ЛЖ 36-50% с большим ожидаемым процентом желудочковой стимуляции, рекомендована имплантация БиВ или СПС (2a, V-R (randomized) БиВ; V-NR СПС), а нормальной ФВ ЛЖ с большим ожидаемым процентом желудочковой стимуляции, рекомендована имплантация БиВ или СПС, но уже с меньшим классом показаний и уровнем доказательности (2b, V-NR).

Существуют исследования, доказывающие профилактическое действие при имплантации электрода в область проводящей системы. Согласно исследованию, у таких пациентов за 6 мес. наблюдения даже отмечалась положительная динамика по ФВ ЛЖ [21].

Наибольшее преимущество от данной методики получают пациенты, нуждающиеся в желудочковой стимуляции. А пациентам без необходимости в желудочковой стимуляции на сегодняшний день предпочтительной тактикой является имплантация стандартного электрода:

- У пациентов с показаниями к имплантации ПЭКС с ФВ ЛЖ >35% с небольшим ожидаемым процентом желудочковой стимуляции, рекомендована имплантация стандартного правожелудочкового электрода и минимизация правожелудочковой стимуляции (2a, V-R);

- У пациентов с показаниями к имплантации ПЭКС и нормальной ФВ ЛЖ с небольшим ожидаемым

процентом желудочковой стимуляции, имплантация электрода в ЛНПГ может быть рассмотрена как альтернатива правожелудочковой стимуляции (2b, C-LD);

- У пациентов с показаниями к имплантации ПЭКС и ФВ ЛЖ 36-50% с небольшим ожидаемым процентом желудочковой стимуляции, можно рассмотреть СПС (2b, C-LD (limited data));

- У пациентов с показаниями к имплантации ПЭКС и нормальной ФВ ЛЖ с небольшим ожидаемым процентом желудочковой стимуляции, БиВ не показана (3, V-R).

Обращает на себя внимание, что впервые в клинических рекомендациях СПС имеет более высокий класс показаний, чем БиВ стимуляция, что обусловлено необходимостью имплантации 1 желудочкового электрода, а не двух. Проводится большое количество исследований, посвященных различным аспектам применения стимуляции левой ножки у пациентов с нарушениями АВ проводимости. Вот наиболее крупные из них: OptimPacing, LEAP-CAR, PROTECT-HF.

Ещё одна категория пациентов, нуждающихся в постоянной стимуляции — пациенты, которым показана абляция АВ соединения, поскольку эти пациенты полностью зависимы от ЭКС. У пациентов с интактным проведением по системе Гиса-Пуркинье (узким комплексом QRS) как правожелудочковая, так и БиВ стимуляция будут приводить к развитию диссинхронии. У пациентов с ФП, у которых планируется проведение абляции АВ соединения, СПГ (или ЛНПГ) может быть целесообразна для улучшения или сохранения ФВ ЛЖ и улучшения ФК СН (2b C-LD). Для БиВ стимуляции — 2a V-R. Однако имеются исследования [22], которые показывают преимущество СПС в этом вопросе, поэтому, возможно, скоро мы увидим изменения в этом пункте рекомендаций в пользу СПС.

Согласно крупнейшему на сегодняшний день многоцентровому исследованию MELOS, успех имплантации в ЛНПГ у пациентов с АВ блокадами составил 92,4%. Дислокация электрода была зарегистрирована у 1,5% пациентов, перфорация МЖП во время процедуры у 3,7%, рост порогов стимуляции у 0,7% пациентов [23].

### СЛНПГ для ресинхронизирующей терапии

В связи с тем, что БиВ ресинхронизирующая терапия имеет обширную доказательную базу и применяется более 25 лет, она рекомендована в рамках первой линии для пациентов с показаниями к ресинхронизирующей терапии. СПС для этой цели имеет более низкий класс показаний.

СПГ или ЛНПГ целесообразна, если при БиВ ресинхронизирующей терапии не удаётся достигнуть удовлетворительного результата из-за анатомических особенностей (2a C-LD) в качестве второй линии те-

рапии. В качестве первой линии — (2b C-LD) у пациентов с ФК СН по NYHA II-IV, синусовым ритмом и QRS >150 мс.

Также в рамках профилактики развития кардиомиопатии, вызванной БЛНПГ, предлагается профилактически имплантировать электрод в проводящую систему и корригировать БЛНПГ, однако данный подход не распространён и имеет невысокую доказательную базу.

Более того, при ФВ ЛЖ 36-50%, СПС может быть рассмотрена для поддержания или улучшения ФВ ЛЖ (2b C-LD).

Важной особенностью является правильный отбор пациентов. Для СПС лучше всего подходят пациенты с "типичной" БЛНПГ с не ишемическим генезом кардиомиопатии и отсутствием рубцовых изменений в МЖП. Для пациентов с "нетипичной" морфологией ПЛНПГ и, вероятно, наличием неспецифического нарушения внутрижелудочковой проводимости СПС показана только в рамках второй линии терапии, если не удалось имплантировать БиВ систему, причём комплекс QRS должен быть >150 мс.

Два основных рандомизированных исследования, посвященных сравнению эффективности БиВ CRT и СПС — LEVEL-AT [24] и LBVP-RESYNC [25]. Это небольшие исследования со сроком наблюдения в 6 мес., которые показали, что эффективность СПС в данной категории пациентов не только не хуже, но

и может превосходить БиВ стимуляцию по динамике ФВ ЛЖ. Безусловно, необходимо ждать результатов более крупных исследований, которые проводятся в настоящий момент: PROTECT-SYNC, Left vs Left.

Также возможно сочетание двух методик: БиВ стимуляции и СПС [26]. Такой подход обозначают термином LOT-CRT (left bundle pacing optimized cardiac resynchronization therapy). Такой подход позволяет добиться максимально возможного на сегодняшний день сужения комплекса QRS и скорости активации ЛЖ, однако требует заведения в сердце большего количества электродов и, как правило, применяется у пациентов, у которых оказалась не так эффективна одна из методик. Решение о первичной имплантации такого количества электродов может быть принято у пациентов с комбинированным нарушением внутрижелудочковой проводимости: ЛНПГ и замедлением проведения по миокарду ЛЖ.

### Заключение

В статье отражены технические аспекты СЛНПГ и показаны преимущества данного вида лечения в виде альтернативы ресинхронизирующей терапии и традиционной электрокардиостимуляции.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Ye Y, Gao B, Lv Y, et al. His bundle pacing versus left bundle branch pacing on ventricular function in atrial fibrillation patients referred for pacing: a prospective crossover comparison. *J Geriatr Cardiol.* 2023;20(1):51-60. doi:10.26599/1671-5411.2023.01.006.
- Padala SK, Master VM, Terricabras M, et al. Initial Experience, Safety, and Feasibility of Left Bundle Branch Area Pacing: A Multicenter Prospective Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(14):1773-82. doi:10.1016/j.jacep.2020.07.004.
- Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021;44(1):15-25. doi:10.1111/pace.14107.
- Burri H, Keene D, Whinnett Z, et al. Device Programming for His Bundle Pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(2):e006816. doi:10.1161/CIRCEP.118.006816.
- Su L, Wang S, Wu S, et al. Long-Term Safety and Feasibility of Left Bundle Branch Pacing in a Large Single-Center Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(2):e009261. doi:10.1161/CIRCEP.120.009261.
- Zanon F, Abdelrahman M, Marcantoni L, et al. Long term performance and safety of His bundle pacing: A multicenter experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(9):1594-601. doi:10.1111/jce.14063.
- Huang W, Su L, Wu S, et al. A Novel Pacing Strategy With Low and Stable Output: Pacing the Left Bundle Branch Immediately Beyond the Conduction Block. *Can J Cardiol.* 2017;33(12):1736.e1-1736.e3. doi:10.1016/j.cjca.2017.09.013.
- Vijayaraman P, Subzposh FA, Napierkowski A, et al. Prospective evaluation of feasibility and electrophysiologic and echocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing. *Heart Rhythm.* 2019;16(12):1774-82. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.011.
- Zhuo W, Zhong X, Liu H, et al. Pacing Characteristics of His Bundle Pacing vs. Left Bundle Branch Pacing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:849143. doi:10.3389/fcvm.2022.849143.
- Huang W, Chen X, Su L, et al. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm.* 2019;16(12):1791-6. doi:10.1016/j.hrthm.2019.06.016.
- Chen X, Wei L, Bai J, et al. Procedure-Related Complications of Left Bundle Branch Pacing: A Single-Center Experience. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:645947. doi:10.3389/fcvm.2021.645947.
- Jastrzębski M, Burri H, Kiełbasa G, et al. The V6-V1 interpeak interval: a novel criterion for the diagnosis of left bundle branch capture. *Europace.* 2022;24(1):40-7. doi:10.1093/europace/euab164.
- Burri H, Jastrzębski M, Cano Ó, et al. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace.* 2023;25(4):1208-36. doi:10.1093/europace/euad043.
- Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. *Circulation.* 2019;139(16):1876-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648.
- Abdin A, Yalin K, Zink MD, et al. Incidence and predictors of pacemaker induced cardiomyopathy: A single-center experience. *J Electrocardiol.* 2019;57:31-4. doi:10.1016/j.jelectrocard.2019.08.016.
- Sanchez R, Nadkarni A, Buck B, et al. Incidence of pacing-induced cardiomyopathy in pacemaker-dependent patients is lower with leadless pacemakers compared to transvenous pacemakers. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(2):477-83. doi:10.1111/jce.14814.
- Somma V, Ha FJ, Palmer S, et al. Pacing-induced cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm.* 2023;20(2):282-90. doi:10.1016/j.hrthm.2022.09.019.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427-30. doi:10.1093/eurheartj/ehab364. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022;43(17):1651. doi:10.1093/eurheartj/ehac075.
- Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHS/LAHRS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm.* 2023;20(9):e17-e91. doi:10.1016/j.hrthm.2023.03.1538.
- Pujol-López M, Jiménez Arjona R, Guasch E, et al. Conduction system pacing vs. biventricular pacing in patients with ventricular dysfunction and AV block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022;45(9):1115-23. doi:10.1111/pace.14535.
- González-Matos CE, Rodríguez-Queralto O, Zárák F, et al. Conduction System Stimulation to Avoid Left Ventricle Dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2024;17(2):e012473. doi:10.1161/CIRCEP.123.012473.
- Huang W, Wang S, Su L, et al. His-bundle pacing vs biventricular pacing following atrioventricular nodal ablation in patients with atrial fibrillation and reduced ejection fraction: A multicenter, randomized, crossover study-The ALTERNATIVE-AF trial. *Heart Rhythm.* 2022;19(12):1948-55. doi:10.1016/j.hrthm.2022.07.009.
- Jastrzębski M, Kiełbasa G, Cano O, et al. Left bundle branch area pacing outcomes: the multicentre European MELOS study. *Eur Heart J.* 2022;43(40):4161-73. doi:10.1093/eurheartj/ehac445.

24. Pujol-Lopez M, Jiménez-Arjona R, Garre P, et al. Conduction System Pacing vs Biventricular Pacing in Heart Failure and Wide QRS Patients: LEVEL-AT Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(11):1431-45. doi:10.1016/j.jacep.2022.08.001.
25. Wang Y, Zhu H, Hou X, et al.; LBBP-RESYNC Investigators. Randomized Trial of Left Bundle Branch vs Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(13):1205-16. doi:10.1016/j.jacc.2022.07.019.
26. Jastrzębski M, Moskal P, Huybrechts W, et al. Left bundle branch-optimized cardiac resynchronization therapy (LOT-CRT): Results from an international LBBAP collaborative study group. *Heart Rhythm.* 2022;19(1):13-21. doi:10.1016/j.hrthm.2021.07.057.
27. Vijayaraman P, Cano Ó, Koruth JS, et al. His-Purkinje Conduction System Pacing Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Feasibility and Safety. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(6):649-57. doi:10.1016/j.jacep.2020.02.010.
28. Ponnusamy SS, Basil W, Vijayaraman P. Electrophysiological characteristics of septal perforation during left bundle branch pacing. *Heart Rhythm.* 2022;19(5):728-34. doi:10.1016/j.hrthm.2022.01.018.
29. O'Connor M, Riad O, Shi R, et al. Left bundle branch area pacing in congenital heart disease. *Europace.* 2023;25(2):561-70. doi:10.1093/europace/euac175.
30. Hua W, Gu M, Niu H, Gold MR. Advances of Implantation Techniques for Conduction System Pacing. *JACC Clin Electrophysiol.* 2022;8(12):1587-98. doi:10.1016/j.jacep.2022.09.022.
31. Jiang H, Hou X, Qian Z, et al. A novel 9-partition method using fluoroscopic images for guiding left bundle branch pacing. *Heart Rhythm.* 2020;17(10):1759-67. doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.018.
32. De Pooter J, Calle S, Timmermans F, Van Heuverswyn F. Left bundle branch area pacing using stylet-driven pacing leads with a new delivery sheath: A comparison with lumen-less leads. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(2):439-48. doi:10.1111/jce.14851.
33. Tan NY, Witt CM, Oh JK, Cha YM. Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(4):e008239. doi:10.1161/CIRCEP.119.008239.



## Программирование кардиальных имплантируемых электронных устройств при стимуляции проводящей системы: информационно-практический обзор

Лебедева В. К.

Стимуляция проводящей системы сердца получает широкое распространение в качестве альтернативы стимуляции правого желудочка и, в некоторых случаях, как альтернатива бивентрикулярной стимуляции для сердечной ресинхронизирующей терапии. Правильное программирование имплантируемого электронного устройства имеет важное значение для обеспечения безопасности пациента и получения максимальной пользы от кардиостимуляции. Целью статьи является предоставление информации о практических аспектах программирования стимуляции пучка Гиса и области левой ветви пучка Гиса и последующего наблюдения.

**Ключевые слова:** электрокардиостимуляция, программирование кардиальных имплантируемых электронных устройств, стимуляция проводящей системы, стимуляция пучка Гиса, стимуляция левой ножки пучка Гиса.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Лебедева В. К. — д.м.н., в.н.с. НИЛ интервенционной аритмологии Института сердца и сосудов; доцент; профессор кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-0507-096X.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lebedeva\_vk@almazovcentre.ru

АВ — атриовентрикулярный, бив — бивентрикулярная, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, БСЖ — безопасная стимуляция желудочков, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИЭУ — имплантируемое электронное устройство, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, С-СПГ — селективный захват пучка Гиса, СЛНПГ — стимуляция левой ножки пучка Гиса, СПГ — стимуляция пучка Гиса, СПС — стимуляция проводящей системы, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, AVD — атриовентрикулярная задержка, HOT-CRT — сердечная ресинхронизированная терапия, оптимизированная со стимуляцией пучка Гиса, LOT-CRT — сердечная ресинхронизированная терапия, оптимизированная со стимуляцией левой ножки пучка Гиса.

Рукопись получена 20.11.2024

Рецензия получена 09.12.2024

Принята к публикации 13.12.2024



**Для цитирования:** Лебедева В. К. Программирование кардиальных имплантируемых электронных устройств при стимуляции проводящей системы: информационно-практический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4S):6186. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6186. EDN PRCRUE

## Programming of cardiac implantable electronic devices for conduction system pacing: an information and practical review

Lebedeva V. K.

Conduction system pacing is widely used as an alternative to right ventricular pacing and, in some cases, as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy. Proper programming of an implantable electronic device is essential to ensure patient safety and maximize the benefits. The aim of this article is to provide information on the practical aspects of programming His bundle and left bundle branch pacing and subsequent monitoring.

**Keywords:** cardiac pacing, programming of cardiac implantable electronic devices, conduction system stimulation, His bundle pacing, left bundle branch pacing.

**Relationships and Activities:** none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lebedeva V. K. ORCID: 0000-0002-0507-096X.

Corresponding author: lebedeva\_vk@almazovcentre.ru

**Received:** 20.11.2024 **Revision Received:** 09.12.2024 **Accepted:** 13.12.2024

**For citation:** Lebedeva V. K. Programming of cardiac implantable electronic devices for conduction system pacing: an information and practical review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4S):6186. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6186. EDN PRCRUE

### Ключевые моменты

- Проведен анализ развития и продвижения подхода к физиологической электрокардиостимуляции с выделением особенностей настройки параметров современных стимулирующих систем в разных практических ситуациях.

### Key messages

- The article analyzes the development and advancement of the approach to physiological pacing, highlighting the programming of modern pacing systems in different practical situations.

Стимуляция проводящей системы (СПС) (conduction system pacing, CSP) включает в себя стимуляцию пучка Гиса (СПГ) и стимуляцию области левой ножки пучка Гиса (СЛНПГ) и быстро получает широкое распространение. Впервые о постоянной СПГ было сообщено почти 20 лет назад, но метод только недавно получил более широкое распространение после облегчения процедуры имплантации с помощью специальных инструментов — беспросветных электродов и интродьюсеров. Методика имплантации широко представлена в современной литературе, описаны подходы, нюансы достижения поставленной цели. Однако эффективная СПС зависит не только от успешной имплантации системы, но и от правильного программирования устройства. Современные кардиальные имплантируемые электронные устройства (ИЭУ) не предназначены специально для СПС. Для такой стимуляции можно использовать однокамерные, двухкамерные или трехкамерные (СРТ, сердечная ресинхронизирующая терапия) устройства в соответствии с основным сердечным ритмом (синусовый ритм или постоянная предсердная аритмия) и целями кардиостимуляции [1]. В зависимости от конфигурации устройства могут возникнуть различные особенности программирования, которые следует учитывать при имплантации и последующем наблюдении таких пациентов.

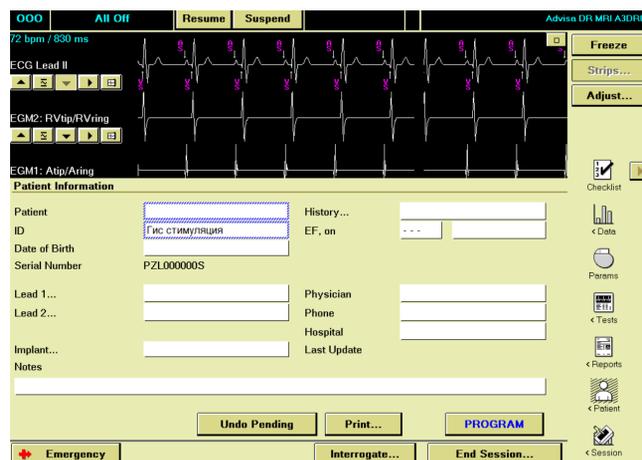
**Общие положения**

**Маркировка устройств.** Поскольку в настоящее время нет доступных ИЭУ с выделенным портом для СПС, в медицинской карте пациента, на карте устройства пациента и в окне свободного текста информации о пациенте непосредственно в самом устройстве должно быть ясно указано, что у системы стимуляции есть электрод для СПС (СПГ или СЛНПГ) и в какой порт он вставлен (рис. 1). Это особенно актуально, когда электрод СПС подключен к предсердному порту ИЭУ, что может сбить с толку, поскольку во время опроса устройства можно ошибочно предположить, что предсердный электрод дислоцирован в желудочек.

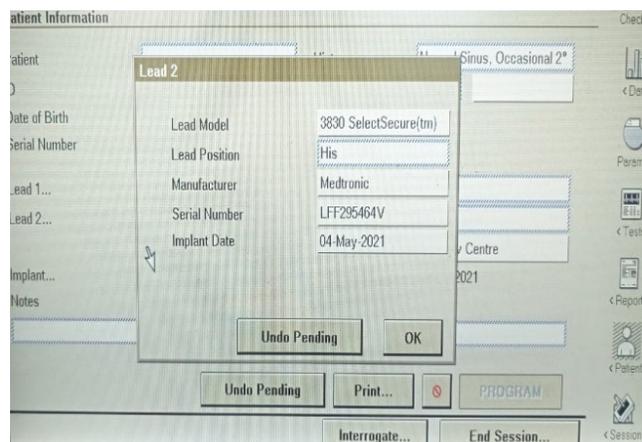
**Значение электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях.** Во время последующего наблюдения у части пациентов (4%) может наблюдаться потеря захвата элементов проводящей системы [2-4]. Поэтому рекомендуется выполнять 12-канальную ЭКГ во время каждой последующей оценки. При выполнении пороговых тестов ЭКГ в 12 отведениях имеет первостепенное значение для распознавания различных типов захвата (селективный или неселективный захват системы проводимости, захват только миокарда или анодный захват) [5]. Недавно были предложены критерии для дифференциации морфологии СПГ и перегородочно-го захвата правого желудочка (ПЖ) путем тщательного анализа электрограммы устройства ближнего и даль-

него поля [6]. Это может помочь сэкономить время в клинике при проведении процедуры программирования Follow up. Также Tan ESJ, et al. был предложен новый метод с использованием программируемой ЭКГ для оценки "псевдо-V1" и "псевдо-V6", который показал высокую корреляцию с измерениями, полученными с помощью 12-канальной ЭКГ [7]. Для достижения этого используется кабель ЭКГ программатора — отведения правой и левой руки располагаются рядом друг с другом справа в четвертом межреберье парастернально, в то время как электроды правой и левой ноги располагаются рядом друг с другом слева в пятом межреберье по средней подмышечной линии, рядом друг с другом. Псевдо-отведение V1 получается путем оценки отведения I в программаторе, тогда как псевдо-отведение V6 получается путем оценки отведения II/III в программаторе.

**Частота наблюдения.** Как правило, наблюдение за пациентами с СПС проводится непосредственно



**А**



**Б**

**Рис. 1.** Вид экрана программатора с полями для введения данных пациента, вариант обозначения наличия Гис-стимуляции в поле ID пациента (А), заполнение референтного номера, вида и серийного номера электрода в выпадающем окне Lead 2 (Б).

после имплантации, через 1, 3 и 6 мес., а затем продолжается каждые 6 мес. Это может происходить чаще, чем при стандартной стимуляции (обычно проводится ежегодно) из-за потенциально возможной потери захвата СПС, по некоторым данным, почти у 17% пациентов при СПГ, и необходимости ревизии электрода у 11% пациентов [8]. Долгосрочные результаты тестирования электродов для СЛНПГ показывают стабильные и высокие воспринимаемые амплитуды зубца R и низкие пороги захвата, поэтому скорее всего у пациентов с СЛНПГ в будущем такой частый ритм визитов может измениться на рутинное ежегодное наблюдение [9].

**Конфигурация устройства.** Порт генератора, к которому подключается электрод СПС, зависит от исходного ритма (синусовый ритм или хроническая предсердная аритмия), наличия резервного желудочкового электрода и показаний к электростимуляции (стимуляция для коррекции брадикардии или CRT). Однокамерные ИЭУ применяют при СПС при хронических предсердных аритмиях. Двухкамерные устройства можно использовать либо при синусовом ритме с предсердным электродом и электродом СПС, либо — в случае хронической предсердной аритмии — с электродом СПС, подключенным к предсердному порту, и резервным электродом для стимуляции ПЖ (используется в отдельных случаях СПГ и редко при СЛНПГ) или в случае выбора имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Бивентрикулярные (биВ) устройства можно использовать для имплантации в случаях наличия у пациента синусового ритма с предсердным электродом, электродом СПС, подключенным к порту левого желудочка (ЛЖ), и резервной стимуляцией ПЖ или электродом ИКД. У пациентов с хроническими предсердными аритмиями электрод СПС подключается к предсердному порту, а электроды ПЖ и ЛЖ обеспечивают CRT, оптимизированную по His (His-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy, HOT-CRT) или CRT, оптимизированную по левой ножке пучка Гиса (Left bundle branch pacing Optimized Cardiac Resynchronization Therapy, LOT-CRT), при этом СПС объединяется со стимуляцией ПЖ и/или ЛЖ для оптимизации электрической синхронизации [10, 11]. Запрограммированные параметры будут во многом зависеть от конфигурации устройства и показаний к кардиостимуляции.

### **HOT-CRT и LOT-CRT**

Перспективное и неисследованное направление применения СПС — HOT-CRT и LOT-CRT. В данной конфигурации стимуляция с электрода в гисальной позиции (или из области левой ножки) сочетается со стимуляцией эпикарда ЛЖ через венозную систему сердца. Методика позволяет преодолевать как полную блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), так

и нарушения внутрижелудочкового проведения, вызванные периферическими нарушениями в проводящей системе [12].

Такая конфигурация может быть полезна пациентам, у которых не удалось достичь ресинхронизации как путем СПС, так и путем биВ-стимуляции.

Большинство паттернов блокад внутрижелудочкового проведения с  $QRS < 150$  мс обычно представляют собой задержку внутримиекардиальной межклеточной проводимости и могут не принести пользы от СПС, учитывая отсутствие очагового заболевания в системе атриовентрикулярной (АВ) проводимости. Однако у пациентов с выраженной кардиомиопатией и расширенными желудочками могут сосуществовать нарушения АВ-проводимости, такие как БЛНПГ, и внутрижелудочковая блокада. В этих обстоятельствах ресинхронизация может быть более полной за счет стимуляции на уровне специализированной проводящей системы (дистальнее места АВ-проведения) в сочетании с последовательной стимуляцией ЛЖ в областях отсроченной активации миокарда, называемой His-оптимизированной CRT (HOT-CRT). HOT-CRT оценивалась на небольшой серии пациентов Vijayaraman P, et al. [10]. В этом исследовании 27 пациентов с БЛНПГ/внутрижелудочковой блокадой, у которых только частичное сужение QRS или отсутствие сужения QRS было достигнуто только за счет СПГ, подверглись имплантации эпикардиального электрода ЛЖ в дополнение к СПГ. HOT-CRT привела к улучшению электрической ресинхронизации по сравнению с обычной биВ-стимуляцией или СПГ и была сочтена лучшим клиническим вариантом для этих пациентов. Длительность QRS уменьшилась со  $183 \pm 27$  мс исходно до  $120 \pm 16$  мс (34%) при использовании HOT-CRT по сравнению со  $162 \pm 18$  мс (11%) при обычной биВ-стимуляции ( $p < 0,05$ ). У 95% пациентов с выраженной сердечной недостаточностью, получавших HOT-CRT, наблюдалось значительное эхокардиографическое и клиническое улучшение.

Vijayaraman P, et al. описали новый подход под названием "LOT-CRT", который сочетает в себе СЛНПГ и биВ-стимуляцию [13]. Для этого в трехкамерном устройстве с разъемом DF-1 используется стандартный электрод ЛЖ, который подключается к порту ЛЖ, и электрод СЛНПГ, который подключается к порту ПЖ. Изначально сообщалось, что успешность этой стратегии составляет 81%, в основном из-за невозможности выполнить СЛНПГ [14]. Однако в более позднем исследовании сообщалось об успешности в 96,8% случаев [15]. В рамках международного многоцентрового исследования авторы стремились оценить возможность и результаты CRT на основе СЛНПГ (СЛНПГ вместо правожелудочкового электрода) в сочетании с коронарно-венозной стимуляцией ЛЖ. LOT-CRT оказалась успешной у 91 из 112 пациентов (81%). Исходные характеристики были следующими:

Таблица 1

Рекомендации по программированию при СПС

Параметр	Рекомендации при СПГ	Рекомендации при СЛНПГ
Режим стимуляции	Однокамерное ИЭУ: VVI Двухкамерное или СРТ ИЭУ: • ГИС-электрод в порт RV: DDD(R), DDI или УЖС • ГИС-электрод в порт RA: хроническая ФП, со страховочным RV электродом: DDD(R), DDI(R) или DVI(R)	Однокамерное ИЭУ: VVI Двухкамерное или СРТ ИЭУ: • ЛНПГ-электрод в порт RV: DDD(R), DDI или УЖС • ЛНПГ-электрод в порт RA: хроническая ФП, со страховочным RV или дефибрилляторным электродом: DDI(R) или DVI(R)
Полярность стимуляции	Монополярная (лучше визуализируется спайк стимула, не спутать с собственным ритмом, ниже пороги стимуляции) Биполярная (меньше расход батареи из-за более высокого импеданса)	Биполярная (меньше расход батареи из-за более высокого импеданса, анодная стимуляция может сужать QRS) Монополярная — если анодная стимуляция нежелательна
Полярность сенсинга	Биполярная (монополярную можно пробовать при низкой амплитуде сигнала или овесенсинге P-волны или потенциала п. Гиса)	Биполярная
Чувствительность	ГИС электрод в RA: установите максимальную часть (минимальное значение), т.к. желудочковый сенсинг обеспечивается электродом RV ГИС-электрод в RV: подстройте чувствительность, чтобы обеспечить восприятие желудочкового сигнала, но избегать гиперсенсинга потенциалов предсердий или пучка Гиса	Обычно это не проблема, т.к. R-волны достаточной амплитуды
Вольтаж стимула	2 X порог стимуляции Фиксированный запас прочности, например, 1 В у ЭКС-независимых пациентов	2 X порог стимуляции
Длительность стимула	0,4 мс (1 мс при высоком пороге стимуляции). 0,2-0,4 мс можно применять в соответствии с хронаксией	0,4 мс (обычно порог стимуляции не проблема)
Алгоритмы автоматического контроля захвата	Деактивировать, только монитор (измерение может быть неточным или невозможным, особенно при коннекции ГИС-электрода в порт RA). Или активация, если точность будет подтверждена у пациента	Установить в режим монитора или автоматически, если точность будет подтверждена у пациента
АВ задержка (AVD)	ГИС-электрод в порт RV: вычтите длительность HV интервала (например, 40 мс) от желаемой AVD. ГИС-электрод в порт RA со страховочным желудочковым электродом: AVD >His расе-RVS интервал (например, 150 мс) ГИС-электрод в порт RA при HOT-CRT: оптимизируйте AVD в соответствии с самым узким QRS или установите эмпирически 60% от His расе-RVS интервала (например, 40-60 мс)	Электрод ЛНПГ в порт RV: вычтите LBB-V интервал (например, 20 мс) от желаемой AVD. ЛНПГ-электрод в порт RA со страховочным желудочковым электродом: AVD >LBBP-RVS интервал (например, 150 мс) ЛНПГ-электрод в порт RA при LOT-CRT: оптимизируйте AVD в соответствии с самым узким QRS
Межжелудочковая задержка VVD (Электрод СПС в порт LV)	При страховочной стимуляции RV — выберите максимально возможное опережение LV (например, 80 мс) Если слив с ПЖ нежелателен (например, при некорректированной БПНПГ), запрограммируйте опережение LV 30-60 мс, оптимизируйте по поверхностной ЭКГ	При страховочной стимуляции RV (например, в ИКД) выберите максимально возможное опережение LV (например, 80 мс)
Безопасная стимуляция желудочков (Ventricular safety pacing, VSP)	Отключить, если ГИС-электрод в RA порте со страховочным RV электродом после подтверждения отсутствия перекрестной чувствительности cross-talk	Отключить, если ЛНПГ-электрод в RA порте со страховочным RV электродом (например, ИКД или LOT-CRT) после подтверждения отсутствия перекрестной чувствительности cross-talk
Автоматические алгоритмы контроля чувствительности	Деактивировать (оверсенсинг P-волны или HV сенсинг могут привести к асистолии)	Можно оставить
Сенсинг, если СПС электрод подключен в порт LV	Деактивировать (Biotronik, Boston Scientific)	Деактивировать (Biotronik, Boston Scientific)
Алгоритмы оптимизации AV и VV интервалов	Деактивировать	Деактивировать
Триггерная стимуляция желудочков (VSR и т.п.)	Деактивировать	Деактивировать

**Сокращения:** АВ(AV)И — атриовентрикулярный интервал, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИЭУ — имплантируемое электронное устройство, ПЖ — правый желудочек, СПГ — стимуляция пучка Гиса, СПС — стимуляция проводящей системы, СЛНПГ — стимуляция левой ножки пучка Гиса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, УЖС — управляемая желудочковая стимуляция, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭКГ — электрокардиограмма, AVD — атриовентрикулярная задержка, HOT-CRT — сердечная ресинхронизирующая терапия, оптимизированная со стимуляцией пучка Гиса, HV — интервал ГИС-желудочек, LOT-CRT — сердечная ресинхронизирующая терапия, оптимизированная со стимуляцией левой ножки пучка Гиса, LV, RV, RA — порты электронного устройства, DDD, VVI, СРТ — режимы стимуляции, VV — межжелудочковый интервал.

средний возраст  $70 \pm 11$  лет, женщины — 20%, фракция выброса ЛЖ  $28,7 \pm 9,8\%$ , конечный диастолический диаметр ЛЖ  $62 \pm 9$  мм, уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида  $5821 \pm 8193$  пг/мл, БЛНПГ у 47 человек (42%), неспецифическая задержка внутрижелудочковой проводимости у 25 (22%), электростимуляция ПЖ у 26 человек (23%) и блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) у 14 (12%). Характеристики процедуры были следующими: среднее время рентгеноскопии  $27,3 \pm 22$  мин, порог захвата LBBAP  $0,8 \pm 0,5$  В при 0,5 мс и амплитуда зубца R 10 мВ. LOT-CRT привела к значительно большему сужению комплекса QRS со  $182 \pm 25$  мс исходно, до  $144 \pm 22$  мс ( $P < 0,0001$ ), чем биВ-CRT ( $170 \pm 30$  мс;  $P < 0,0001$ ) и СЛНПГ ( $162 \pm 0,0001$ ) 23 мс;  $P < 0,0001$ ). При сроке наблюдения  $\geq 3$  мес. фракция выброса ЛЖ улучшилась до  $37 \pm 12\%$ , конечный диастолический диаметр ЛЖ уменьшился до  $59 \pm 9$  мм, уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида снизился до  $2514 \pm 3537$  пг/мл, параметры электрокардиостимуляции были стабильными, а клиническое улучшение было отмечено у 76% пациентов (класс 2,9 по классификации NYHA vs 1,9). Заключением исследования стало заключение, что LOT-CRT осуществима и безопасна, и обеспечивает большую электрическую ресинхронизацию по сравнению с биВ-CRT и может быть альтернативой, особенно когда с помощью биВ-CRT достигается только субоптимальная электрическая ресинхронизация [14]. Таким образом, использование стратегии LOT-CRT было связано со значительно более короткой продолжительностью QRS, более высокой фракцией выброса ЛЖ и более низкой частотой комбинированного исхода в виде госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью, и смертности от всех причин по сравнению с биВ-стимуляцией [13, 14]. Эти результаты подтверждают целесообразность использования подхода LOT-CRT для пациентов, у которых изолированная СЛНПГ не приводит к значительному сокращению продолжительности QRS из-за дистальной БЛНПГ или неспецифической задержки внутрижелудочковой проводимости [13].

#### Программирование при прямой СПС сердца

Приводим некоторые обобщенные принципы, касающиеся настройки функционирования системы стимуляции с используемым электродом, имплантированным в область проводящей системы:

- "классический" тайминг электрокардиостимулятора (ЭКС) не предназначен для функционирования с СПС;

- общепринятый NBG (NASPE/BPEG Generic) код режимов стимуляции не всегда может корректно отразить схему СПС;

- некоторые автоматические функции могут работать некорректно;

- появляются дополнительные факторы выбора режима стимуляции и настроек;

- теряются некоторые диагностические возможности, а другие требуют интерпретации с учетом новых условий функционирования.

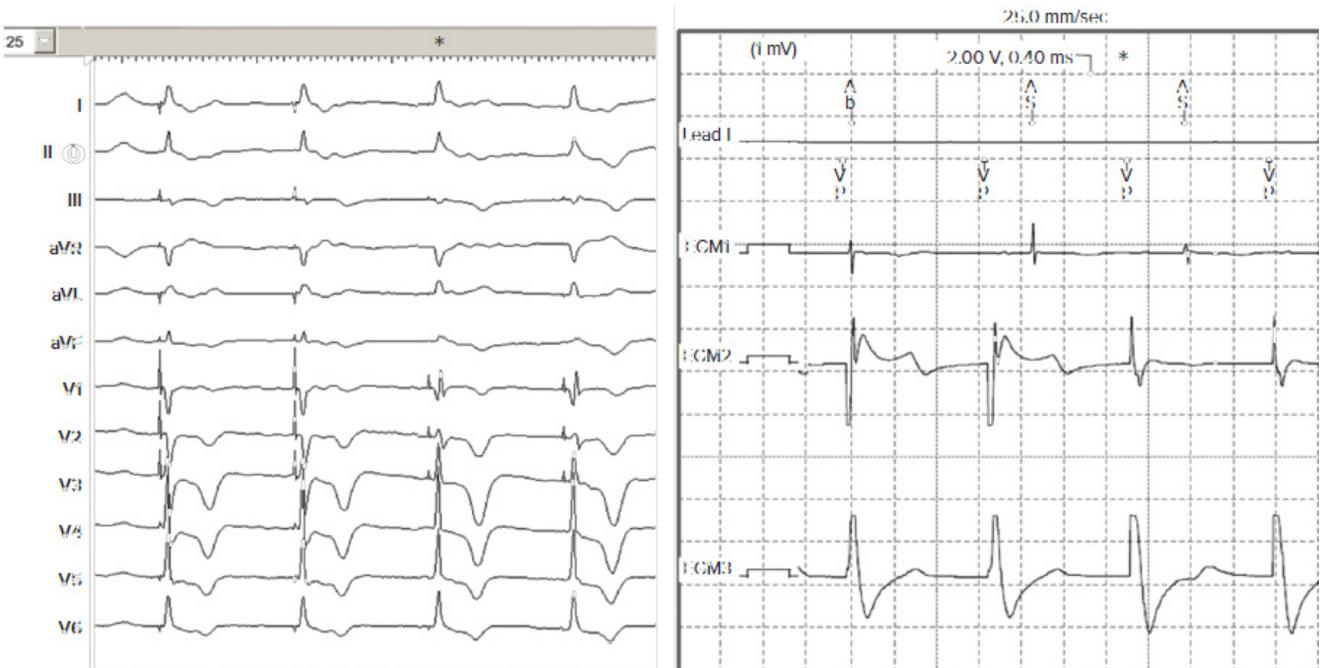
Отсутствие контролируемых статистически значимых данных пока не позволяет давать точные алгоритмизированные рекомендации по программированию ИЭУ с использованием прямой СПС. Программирование в таком случае всегда должно выполняться исходя из соображений конкретной клинической задачи, с учетом особенностей конфигурации системы и результатов выполненных тестов.

В таблице 1 представлен обзор рекомендаций по программированию ИЭУ с электродом, имплантированным в разные отделы проводящей системы сердца.

#### Режим стимуляции

**Электрод СПС, подключенный к ПЖ порту.** Пациенты с хроническими предсердными аритмиями и однокамерным устройством могут быть запрограммированы на режим VVI(R). Пациентам с двухкамерными или биВ устройствами чаще всего программируют режим DDD(R). Если собственная проводимость присутствует и желательна у пациентов с синусовым ритмом, можно запрограммировать алгоритм стимуляции, позволяющий избежать желудочковой стимуляции (например, "управляемая желудочковая стимуляция", MVP, Medtronic) или режим DDI(R).

**Электрод СПС подключен к предсердному порту RA.** В большинстве случаев можно запрограммировать режим DDI(R). Это особенно важно в случае СЛНПГ из-за того, что амплитуды восприятия часто превышают максимальные программируемые значения (например, 4 мВ) предсердного канала. Если устройство запрограммировано в режиме DDD, желудочковая экстрасистолия может распознаваться в предсердном канале и не распознаваться в желудочковом канале (из-за разной ориентации этих отведений). Это вызовет желудочковую стимуляцию, которая может попасть в уязвимый период. Еще одним соображением является то, что устройства работают с желудочковой синхронизацией, когда они запрограммированы в режиме DDI(R). Это приведет к тому, что частота стимуляции, управляемая стимулятором, превысит запрограммированную верхнюю частоту. Например, в устройстве с запрограммированной верхней частотой, управляемой аппаратом, 120 уд./мин (500 мс) и стимулированным АВ-интервалом 180 мс, интервал VA будет составлять 320 мс. Если интервал AP-VS составляет 80 мс, фактическая частота стимуляции составит 150 уд./мин (400 мс) [16]. Наконец, следует избегать режима AAI(R) (например, если отведение ПЖ используется только для функции ИКД), поскольку существует риск чрезмерной чувствительности зубца T.



**Рис. 2.** Анодный захват при биполярной стимуляции области ЛНПГ (захват с кончика (tip) и кольца (ring) электрода соответственно). **Примечание:** на левой панели: потеря анодного захвата при катодном (tip) захвате (\*) во время снижения амплитуды стимуляции ЛНПГ. На правой панели: изменения электрограммы во время потери анодного захвата (\*). Обратите внимание также на изменение морфологии электрограммы дальнего поля. EGM 1: сигнал с предсердного канала. EGM 2: кончик электрода СЛНПГ. EGM 3: Электрограмма дальнего поля (can-ring СЛНПГ).

**Полярность и вольтаж стимуляции**

Монополярная стимуляция (обычно недоступна в ИКД), за исключением канала ЛЖ в некоторых устройствах, приводит к четкому пику стимуляции на поверхностной ЭКГ, что позволяет легче отличить его от внутреннего ритма (т.к. QRS в СПГ, а иногда и СЛНПГ, может напоминать внутренний ритм). Пороги стимуляции значительно ниже, чем при биполярной стимуляции, но сопротивление электрода составляет около двух третей сопротивления биполярного электрода, что может отрицательно повлиять на срок службы батареи (поскольку  $E=V2 \times PW/R$ ) [17]. Когда электрод СПС подключен к порту ЛЖ устройства СРТ, можно запрограммировать расширенную конфигурацию биполярной стимуляции (т.е. использовать кончик электрода СПС в качестве катода, а кольцо или катушку ПЖ в качестве анода), и это может быть полезно в СРТ-Д, которые могут не иметь униполярной конфигурации стимуляции канала ЛЖ. Следует помнить, что такая конфигурация может привести к анодному захвату (т.е. захвату от кончика отведения СПС плюс кольца отведения ПЖ), что может привести к изменениям в морфологии QRS во время порогового тестирования и не должно быть ошибочно принято за доказательство захвата проводящей системы [12].

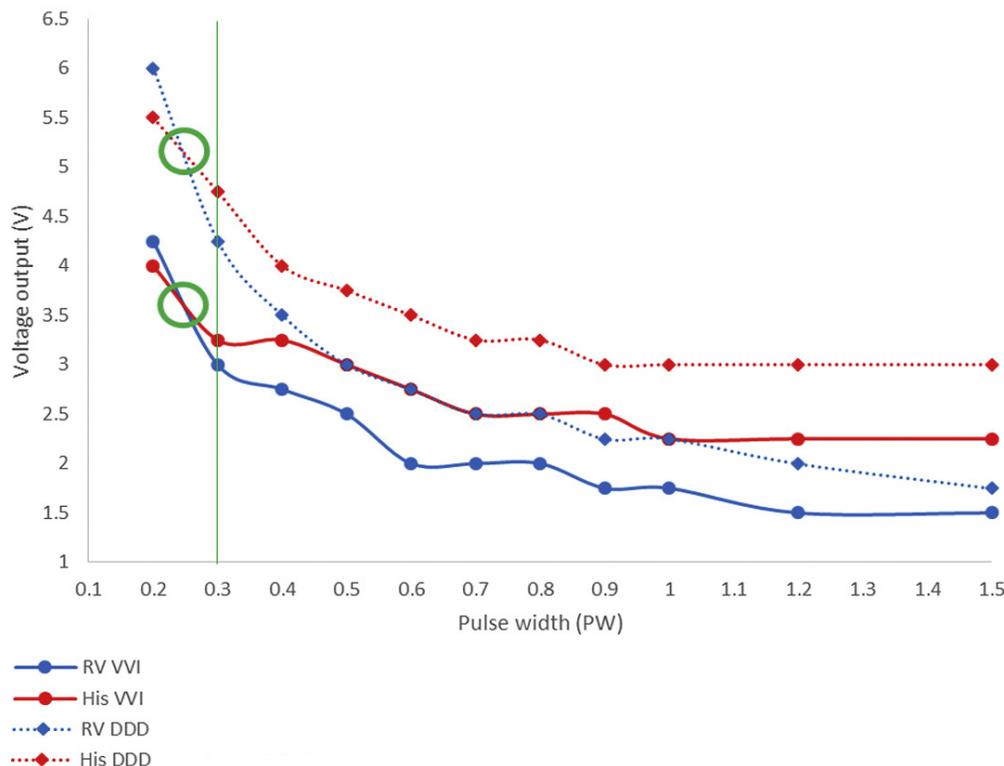
При СЛНПГ анодный захват (т.е. захват с помощью кольца отведения СПС) часто происходит

при стимуляции в биполярной конфигурации, поскольку и кончик, и кольцо стимулирующего электрода проникают в межжелудочковую перегородку. Анодный захват ослабит паттерн правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) (т.е. меньший зубец r в отведении V1) (рис. 2) [18].

Анодный захват следует тщательно наблюдать и документировать при проведении пороговых тестов, он обычно присутствует при более высоких напряжениях (>2,0 В/0,4 мс). За исключением обеспечения резервной стимуляции в случае перфорации кончика электрода или, в некоторых случаях, сужения QRS, анодный захват не дает каких-либо доказанных преимуществ, и запрограммированная амплитуда стимуляции должна сопоставлять клиническую необходимость анодного захвата с чрезмерным разрядом батареи. Если при СЛНПГ запрограммирована биполярная стимуляция, полезно проверить пороговые значения и импедансы в монополярной конфигурации, чтобы не пропустить вероятность перфорации кончика электрода во время первых последующих осмотров.

На графике кривые сила-продолжительность захвата пучка Гиса (His) имеют аналогичную картину по сравнению с кривыми захвата миокарда, хотя присутствует пересечение кривых (рис. 3) [19, 20].

Хронаксия (точка минимального расхода энергии) значительно ниже у пациентов с селективным захватом пучка Гиса (С-СПГ). Таким образом, хотя шири-



**Рис. 3.** Кривые сила-длительность для локального миокарда ПЖ (RV) и пучка Гиса (His) в режимах стимуляции VVI (сплошные линии) и DDD (пунктирные линии) при частоте стимуляции 80 уд./мин.

**Примечание:** стимуляция с длительностью импульса (pulse width) 0,3 мс и выше приводит к тому, что порог His (красные линии) превышает локальный порог RV (синие линии). При стимуляции длительностью импульса <0,3 мс порог RV выше порога His, что приводит к пересечению кривых (зеленые кружки) как в режиме стимуляции VVI, так и в режиме DDD. В режиме стимуляции DDD пороги напряжения (voltage output) выше для всего диапазона длительности импульса. На 0,1 мс был возможен только захват Гиса при пороге 8 В в режиме VVI (не показан); в режиме DDD захвата не было. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

на импульса 1 мс часто используется для снижения порога стимуляции при высокой амплитуде, меньшая длительность импульса (0,2-0,4 мс) может сэкономить срок службы батареи в случае короткой хронаксии ( $E=V^2 \times PW/R$ , где  $E$  — энергия стимула,  $V$  — вольтаж стимула,  $PW$  — длительность стимула,  $R$  — импеданс) [12]. В целом амплитуда стимуляции должна быть как минимум в 2 раза больше пороговой, но у отдельных пациентов (независимых от ЭКС, имеющих резервный желудочковый электрод или которым желательно использовать С-СПГ) также может быть установлен фиксированный запас безопасности (например, 1 В).

Было описано, что пороговые значения СПГ и миокарда могут значительно различаться в зависимости от режима стимуляции (DDD или VVI), который запрограммирован во время порогового теста [13]. Пока не будет определена распространенность этого результата, целесообразно проводить пороговые тесты в постоянно программируемом режиме.

Алгоритмы управления захватом для СПГ могут давать ошибочные значения или могут просто не работать вообще, если электрод подключен к предсердному порту устройства. Алгоритмы следует запро-

граммировать на "выключение" или "мониторинг" и активировать их только в случае клинической необходимости (например, в случае высокого порога захвата) и, если было доказано, что они обеспечивают точные измерения у данного пациента.

Следует отметить, что в устройствах СРТ Medtronic и Boston Scientific, если выходной сигнал резервного отведения ПЖ или ИКД запрограммирован на подпороговое значение (чтобы уменьшить потребление тока или избежать захвата ПЖ), алгоритм управления захватом ЛЖ должен быть деактивирован. Это связано с тем, что резервная стимуляция ПЖ осуществляется только с запрограммированной амплитудой во время порогового теста и может привести к временной асистолии в случае полной АВ-блокады. Другие производители обеспечивают биВ резервные импульсы (Biotronik) или мощные резервные импульсы ПЖ ( $5 \text{ В}/\geq 0,5 \text{ мс}$  для сердечно-сосудистой системы (Abbott) во время пороговых тестов ЛЖ).

### Сенсинг

При использовании СПГ амплитуды чувствительности ниже, чем при традиционной стимуляции



Рис. 4. Фрагмент записи эндограмм двукамерного ЭКС с желудочковым электродом, имплантированным в область пучка Гиса.

**Примечание:** на желудочковом канале регистрируются частые события VS, периодически совпадающие по частоте с предсердными потенциалами. По предсердному каналу — фибрилляция предсердий (собственный архив).

ПЖ (обычно 2–4 мВ, но иногда <1 мВ), и могут возникнуть серьезные проблемы с чувствительностью, когда электрод СПГ подключен к предсердному или ПЖ-порту (восприятие ЛЖ недоступно, за исключением устройств Biotronik и Boston Scientific, где оно может быть отключено). На рисунке 4 показан фрагмент избыточного восприятия предсердного сигнала правожелудочковым электродом, имплантированным в пучок Гиса, что может иметь критическое значение для пациентов с АВ-блокадой после имплантации или с ИКД — избыточное восприятие предсердных потенциалов или потенциалов пучка Гиса может привести к асистолии в случае полной АВ-блокады, или к нанесению ненужной электротерапии в случае ИКД.

Желудочковая гипочувствительность может возникнуть из-за низкой амплитуды желудочковой электрограммы. В то же время для СПГ программирование фиксированной чувствительности предпочтительнее, чем активация автоматической чувствительности, поскольку сигналы низкой амплитуды (например, потенциалы предсердий и пучка Гиса) могут заставить устройство запрограммировать низкие значения, что может привести к чрезмерной чувствительности. Гиперчувствительность, как правило, не является проблемой при СЛНПГ, поскольку амплитуды зубца R выше (аналогично традиционной стимуляции ПЖ), а предсердный потенциал или потенциал пучка Гиса отсутствуют. Если электрод СПС подключен к предсердному порту, резервная стимуляция ПЖ или электрод ИКД обеспечивает желудочковую чувствительность. В этих случаях чув-

ствительность предсердного канала можно запрограммировать на максимальное значение (например, 4 мВ), чтобы уменьшить проблемы чрезмерной чувствительности.

#### АВ и межжелудочковая задержки

Когда электрод СПГ подсоединен к порту ПЖ у пациентов с синусовым ритмом с предсердным электродом, следует учитывать интервал His-желудочка (HV) и вычитать его из желаемой АВ-задержки (AVD). В случае селективной СПГ можно измерить задержку начала спайка QRS или просто использовать значение по умолчанию 40 мс. Для электрода СЛНПГ, подключенного к порту ПЖ, можно запрограммировать AVD как обычно, поскольку задержка между потенциалом левой ветви пучка Гиса и началом QRS незначительна (<20 мс). Прямой захват левой ножки может даже отсутствовать у значительной части этих пациентов. У пациентов с хронической предсердной аритмией, у которых электрод СПС подключен к предсердному порту с помощью резервного электрода для стимуляции ПЖ или электрода ИКД, следует запрограммировать стимулированную AVD, достаточно длительную, чтобы избежать стимуляции из желудочкового канала (например, 150 мс). Потеря захвата от электрода СПС может быть оценена по проценту стимуляции от резервного отведения (%RVp). Интервал между СПГ и воспринятым потенциалом ПЖ составляет в среднем ~80 мс, но может достигать 150 мс при С-СПГ без коррекции БПНПГ [12]. Следует избегать режима AAI/DDD, чрезмерно длинных АВ-интервалов (>200 мс), а также АВ-гистерезиса, поскольку они могут привести



Что нужно сделать	Как это сделать
<p>Если нет захвата ЛНПГ или септальной стимуляции, переходите к шагу 2</p> <p>Шаг 1</p> <p>Определите продолжительность QRS при монополярной стимуляции ЛНПГ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выполните пороговый тест с использованием монополярной стимуляции</li> <li>• Начальная амплитуда стимуляции: 5 В при 0,4 мс</li> <li>• Запишите различные длительности QRS и пороговые значения стимуляции:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Во время селективной стимуляции ЛНПГ</li> <li>• Во время неселективной стимуляции</li> </ul> </li> <li>• В качестве ориентира следует использовать самую короткую длительность QRS</li> </ul>
<p>Шаг 2</p> <p>Проверьте анодный захват ПНПГ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выполните пороговый тест с использованием биполярной стимуляции</li> <li>• Начальная амплитуда стимуляции: 5 В при 0,4 мс</li> <li>• Запишите различные длительности QRS и пороговые значения стимуляции:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Анодный захват RBB (при наличии)</li> <li>• Захват ЛНПГ/миокарда</li> </ul> </li> <li>• Полученную самую короткую продолжительность QRS следует сравнить с монополярной продолжительностью стимулированного QRS</li> </ul>
<p>Анодный захват не приводит к укорочению QRS</p> <p>Шаг 3</p> <p>Подберите оптимальную АВЗ для достижения слияния</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Установите межжелудочковую задержку на LV -80 мс</li> <li>• Установите начальную АВ-задержку 50 мс</li> <li>• Последовательно увеличивайте АВ-задержку (с шагом 10 мс), чтобы произошло слияние с проведенным ритмом</li> <li>• Когда слияние достигнуто, наблюдается исчезновение зубца R в V1 с укорочением продолжительности QRS</li> </ul>

Рис. 6. Поэтапный подход к программированию устройств у пациентов с сердечной недостаточностью.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВЗ — атриовентрикулярный задержка, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса.

мизируют AVD и межжелудочковую (VV) задержку, должны быть отключены, поскольку они не предназначены для СПС.

Триггерные алгоритмы желудочковой стимуляции для СРТ: их, как правило, следует деактивировать (номинально активировать в большинстве СРТ-устройств), поскольку они приводят к псевдослиянию и ненужному разряду батареи.

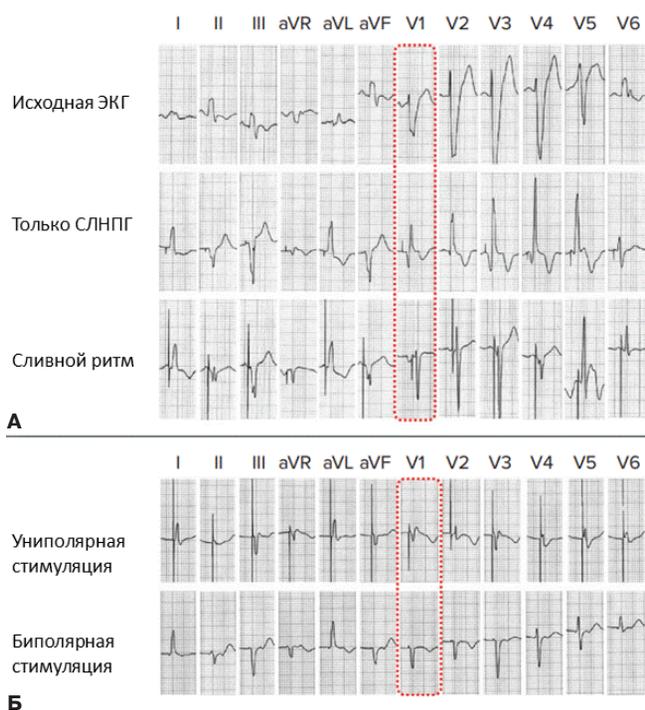
Программирование ИКД: если электрод СПС подключен к предсердному порту ИКД, все алгоритмы двухкамерной дискриминации должны быть деактивированы. В противном случае восприятие желудочковых событий ПЖ с помощью отведения СПС в случае истинной желудочковой тахикардии будет классифицироваться как узловая тахикардия 1:1, а все наджелудочковые тахикардии будут классифицироваться как желудочковая тахикардия, если отведение СПС не воспринимает желудочковые сигналы (критерий  $V > A$ ). Следует использовать только однокамерные дискриминаторы (начало, стабильность и морфология).

В качестве примера приводим предложенный Diaz JC, et al. [22] поэтапный подход к программированию устройств у пациентов с сердечной недостаточностью, у которых используется СЛНПГ.

Во время СРТ особенно важно добиться максимально короткого общего времени активации желудочков, поскольку это коррелирует с улучшени-

ем гемодинамических показателей [23]. Стратегия программирования устройства представлена на рисунке 6.

Сначала измеряется продолжительность QRS при униполярной стимуляции на разных амплитудах стимула для поиска наименьшей продолжительности QRS. Затем выполняется биполярная стимуляция с использованием разного вольтажа, при этом может быть достигнут анодный захват, что приводит к сокращению QRS [24, 25]. Однако, если для достижения анодного захвата требуется очень высокая энергия, его не следует использовать, т.к. это может привести к преждевременному разряду батареи ИЭУ. В этом случае выбор между униполярной и биполярной кардиостимуляцией основывается на самой короткой продолжительности QRS. Затем программируется AVD, направленная на достижение слияния СЛНПГ с собственной проводимостью пациента через ПНПГ, если таковая имеется. Поскольку электрод RA обычно располагается в ушке правого предсердия, используется очень короткий АВ-интервал (иногда может потребоваться всего 50 мс) для появления зубца R в отведении V1 на 12-канальной ЭКГ, который затем следует скорректировать постепенным увеличением АВ-интервала. Рекомендуется программировать АВ-интервал на 20 мс короче, чем требуется для достижения полной коррекции вызванной стимуляцией



**Рис. 7.** Важность правильного программирования устройства при СЛНПП.

**Примечание:** **А:** Влияние программирования АВ-интервала на продолжительность QRS. При использовании только стимуляции области левой ножки пучка Гиса наблюдается значительное сокращение продолжительности QRS по сравнению с базовой ЭКГ. Однако в отведении V1 (пунктирный прямоугольник) можно наблюдать неполную БПНПП. При изменении предсердно-желудочковых интервалов сохраняется проводимость по правой ножке пучка Гиса, что приводит к сливному ритму с дальнейшим сокращением QRS. **Б:** Пример анодного захвата во время биполярной стимуляции. При униполярной стимуляции наблюдается неполная форма волны правой ножки пучка Гиса (пунктирный прямоугольник). Однако при биполярной стимуляции происходит анодный захват эндокарда ПЖ, что приводит к дальнейшему укорочению QRS. **Сокращения:** АВ — атриовентрикулярный, БПНПП — блокада правой ножки пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, ЭКГ — электрокардиограмма.

блокады ПНПП. Это гарантирует, что во время физической активности, которая увеличивает скорость АВ-проводимости, ускоренное проведение по АВ-узлу и ПНПП не вызовет БЛНПП.

При соответствующей оптимизации программирования устройства для достижения одновременного сокращения обоих желудочков, межжелудочковая синхронность при СЛНПП может напоминать результаты СПГ (рис. 7) [24]. Наконец, поскольку во время СЛНПП задействовано так много различных пороговых значений (например, левую ножку пучка Гиса, септальный миокард, анодный захват миокарда ПЖ), выходные данные устройства должны быть запрограммированы таким образом, чтобы фиксировать желаемые компоненты и максимизировать шансы на улучшение межжелудочковой синхронности.

### Заключение

Программирование для СПС может быть запутанным и сложным, поскольку в настоящее время не существует специальных устройств. Программирование при стимуляции пучка Гиса обычно более сложное, чем при СЛНПП из-за большего количества проблем с распознаванием и более частого использования резервных желудочковых электродов. Однако отведения СЛНПП также могут быть подключены к предсердному или ЛЖ-порту ИКД и, следовательно, требуют специальных настроек программирования. Клиницисты должны осознавать возможные подводные камни, чтобы обеспечить безопасную и эффективную СПС для своих пациентов.

**Отношения и деятельность:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Arnold AD, Whinnett ZI, Vijayaraman P. His-Purkinje conduction system pacing: state of the art in 2020. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020;9:136-45. doi:10.15420/aer.2020.14.
- Huybrechts WLH, Bergonti M, Saenen JB, et al. Left Bundle Branch Area Defibrillator (LBBAD): A First-in-Human Feasibility Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023;9(5):620-7. doi:10.1016/j.jacep.2023.01.006.
- Jastrzębski M, Kiełbasa G, Cano Ó, et al. Left bundle branch area pacing outcomes: the multicentre European MELOS study. *Eur Heart J.* 2022;43:1461-733. doi:10.1093/eurheartj/ehac445.
- Ponnusamy SS, Ganesan V, Vijayaraman P. Loss of capture during long term follow-up after left-bundle-branch-pacing. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023;9:418-20. doi:10.1016/j.jacep.2022.10.006.
- Burri H, Jastrzębski M, Vijayaraman P. Electrocardiographic analysis for His bundle pacing at implantation and follow-up. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6:883-900. doi:10.1016/j.jacep.2020.03.005.
- Saini A, Serafini NJ, Campbell S, et al. Novel method for assessment of His bundle pacing morphology using near field and far field device electrograms. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12:e006878. doi:10.1161/CIRCEP.118.006878.
- Tan ESJ, Lee JY, Chan SP, et al. Simplifying follow-up of left bundle branch pacing leads: assessment of left bundle branch capture using a programmer only. *Heart Rhythm.* 2023;20:777-8. doi:10.1016/j.hrthm.2023.01.031.
- Teigeler T, Kolominsky J, Vo C, et al. Intermediate-term performance and safety of His-bundle pacing leads: a single-center experience. *Heart Rhythm.* 2021;18:743-9. doi:10.1016/j.hrthm.2020.12.031.
- Su L, Wang S, Wu S, et al. Long-Term Safety and Feasibility of Left Bundle Branch Pacing in a Large Single-Center Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(2):e009261. doi:10.1161/CIRCEP.120.009261.
- Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, et al. His-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy to Maximize Electrical Resynchronization: A Feasibility Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(2):e006934. doi:10.1161/CIRCEP.118.006934.
- Zweirink A, Zubarev S, Bakelants E, et al. His-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy With Ventricular Fusion Pacing for Electrical Resynchronization in Heart Failure. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7(7):881-92. doi:10.1016/j.jacep.2020.11.029.
- Sharma PS, Vijayaraman P. Conduction System Pacing for Cardiac Resynchronization. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2021;10(1):51-8. doi:10.15420/aer.2020.45.
- Vijayaraman P. Left bundle branch pacing optimized cardiac resynchronization therapy: a novel approach. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021;7:1076-8. doi:10.1016/j.jacep.2021.04.005.
- Jastrzębski M, Moskal P, Huybrechts W, et al. Left bundle branch-optimized cardiac resynchronization therapy (LOT-CRT): results from an international LBBAP collaborative study group. *Heart Rhythm.* 2022;19:13-21. doi:10.1016/j.hrthm.2021.07.057.
- Chen X, Li X, Bai Y, et al. Electrical resynchronization and clinical outcomes during long-term follow-up in intraventricular conduction delay patients applied left bundle branch pacing-optimized cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2023:e011761. doi:10.1161/CIRCEP.122.011761.
- Burri H, Keene D, Whinnett Z, et al. Device programming for His bundle pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12:e006816. doi:10.1161/CIRCEP.118.006816.

17. Starr N, Dayal N, Domenichini G, et al. Electrical parameters with His-bundle pacing: considerations for automated programming. *Heart Rhythm*. 2019;16:1817-24. doi:10.1016/j.hrthm.2019.07.035.
18. Bakelants E, Burri H. Troubleshooting Programming of Conduction System Pacing. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2021;10(2):85-90. doi:10.15420/aer.2021.16.
19. Jastrzebski M, Moskal P, Bednarek A, et al. His bundle has a shorter chronaxie than does the adjacent ventricular myocardium: Implications for pacemaker programming. *Heart Rhythm*. 2019;16:1808-16. doi:10.1016/j.hrthm.2019.06.001.
20. Bakelants E, Zweerink A, Burri H. Crossing of strength-duration curves with His bundle pacing and impact of pacing mode on thresholds. *HeartRhythm Case Rep*. 2021;7:123-6. doi:10.1016/j.hrcr.2020.11.015.
21. Padala SK, Ellenbogen KA, Koneru JN. Intermittent loss of capture in a His bundle pacemaker: what is the cause? *HeartRhythm Case Rep*. 2017;3:555-8. doi:10.1016/j.hrcr.2017.07.018.
22. Diaz JC, Duque M, Aristizabal J, et al. The Emerging Role of Left Bundle Branch Area Pacing for Cardiac Resynchronisation Therapy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2023;12:e29. doi:10.15420/aer.2023.15.
23. Ali N, Arnold AD, Miyazawa AA, et al. Comparison of methods for delivering cardiac resynchronization therapy: an acute electrical and haemodynamic within-patient comparison of left bundle branch area, His bundle, and biventricular pacing. *Europace*. 2023;25:1060-7. doi:10.1093/europace/euac245.
24. Curila K, Jurak P, Prinzen F, et al. Bipolar anodal septal pacing with direct LBB capture preserves physiological ventricular activation better than unipolar left bundle branch pacing. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1140988. doi:10.3389/fcvm.2023.1140988.
25. Wu H, Jiang L, Shen J, et al. Electrophysiological characteristics and possible mechanism of bipolar pacing in left bundle branch pacing. *Heart Rhythm*. 2022;19(12):2019-26. doi:10.1016/j.hrthm.2022.06.022.



