

ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИИ

Ю.В. Ставцева^{1*}, С.В. Виллевалде¹, А.В. Свешников², Ж.Д. Кобалава¹

¹ Российский университет дружбы народов

117198, Москва, Миклухо-Маклая ул., 6

² Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Приводится обзор научных данных, посвященных современным представлениям о патогенезе механической диссинхронии и ее значении у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: механическая диссинхрония, хроническая сердечная недостаточность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):220-230

Key pathogenetic aspects and clinical relevance of mechanical dyssynchrony

Yu.V. Stavtseva^{1*}, S.V. Villevalde¹, A.V. Sveshnikov², J.D. Kobalava¹

¹Russian Peoples' Friendship University, Mikluho-Maclaya Street, 6, Moscow, 117198 Russia

²National Center of Medicine and Surgery named after N.I. Pirogov, Nizhnyaya Pervomaiskaya ul., Moscow, 105203 Russia

Review of scientific evidences on contemporary concepts of the pathogenesis of mechanical dyssynchrony and its significance in patients with chronic heart failure is presented.

Key words: mechanical dyssynchrony, chronic heart failure.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(2):220-230

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): y.stavtseva@gmail.com

Введение

В середине девяностых годов прошлого века, когда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрижелудочковой проводимости было впервые продемонстрировано благоприятное влияние сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) на ряд гемодинамических параметров, казалось маловероятным, что полученные данные могут найти применение в условиях повседневной клинической практики [1]. Однако в последующем десятилетии произошла стремительная трансформация СРТ из экспериментальной методики в процедуру, которая заняла особое место в ведении пациентов с ХСН не только в качестве эффективного средства симптоматического лечения, но и в качестве вмешательства, оказывающего достоверное влияние на твердые конечные точки в клинических исследованиях [2].

В большинстве клинических исследований одним из критериев включения являлась продолжитель-

ность комплекса QRS, превышающая 120 мс (критерий электрической диссинхронии), и в настоящее время данный параметр используется в качестве единственного маркера диссинхронии при отборе пациентов для СРТ. Однако было установлено, что продолжительность комплекса QRS не всегда является достоверным прогностическим маркером ответа на СРТ, который может отсутствовать у 25-30% пациентов после вмешательства [3].

Поскольку, по крайней мере, теоретически параметры механической диссинхронии (МД) в отличие от продолжительности комплекса QRS позволяют с большей точностью охарактеризовать локальные особенности сократимости и релаксации миокарда, за последние несколько лет был предложен ряд подходов, направленных на количественную и полуколичественную оценку МД [4]. В действительности по данным ранних исследований была установлена корреляция между исходной выраженностью МД, а также степенью ее регрессирования на фоне бивентрикулярной стимуляции и ответом на вмешательство [5]. Одновременно было продемонстрировано значение МД в качестве независимого прогностического маркера [6].

Несмотря на то, что представленные выше обнадеживающие результаты не всегда находили подтверждение в последующих исследованиях с более совершенным дизайном, широкая распространенность ХСН, необходимость создания более эффективных методов отбора пациентов для СРТ диктуют сохраняющийся высокий интерес к проблеме.

Сведения об авторах:

Ставцева Юлия Вадимовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН

Виллевалде Светлана Вадимовна – д.м.н., профессор той же кафедры

Свешников Артем Валерьевич – к.м.н., заведующий отделением рентгено-хирургических методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН

Определения и классификация

Диссинхронией называется патологическая разобщенность сокращения или релаксации отдельных камер сердца или сегментов миокарда, обусловленная нарушением проведения электрических импульсов [7]. Феномен диссинхронии может наблюдаться как во время систолы (систолическая диссинхрония), так и во время диастолы (диастолическая диссинхрония). Следует отметить, что последний вариант изучен в значительно меньшей степени. В соответствии с нарушением характера активации и сокращения различных камер сердца выделяют следующие виды диссинхронии:

1. **АВ-диссинхрония** отмечается при патологическом изменении задержки между механическими сокращениями предсердий и желудочков. При АВ-диссинхронии наблюдаются уменьшение времени наполнения левого желудочка и преждевременное сокращение предсердий в фазу пассивного наполнения. Данное состояние может приводить к позднедиастолической митральной регургитации.
2. **Межжелудочковая диссинхрония** наблюдается при наличии механической задержки между сокращениями правого (ПЖ) и левого (ЛЖ) желудочков. Чаще всего межжелудочковая диссинхрония отмечается у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса, при которой происходит преждевременное сокращение ПЖ, что сопровождается патологическим движением межжелудочковой перегородки (МЖП), нарушением координированных сокращений ЛЖ и снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ.
3. **Внутрижелудочковая диссинхрония** возникает при изменении физиологической последовательности активации миокарда левого желудочка, что проявляется в виде некоординированных сокращений отдельных сегментов ЛЖ. При внутрижелудочковой диссинхронии сегменты ЛЖ, которые сокращаются раньше, не участвуют в изгнании крови и подвергаются растяжению при сокращении сегментов, активация которых происходит позже. Наличие внутрижелудочковой диссинхронии приводит к снижению эффективности систолы и увеличению метаболических потребностей миокарда левого желудочка.

Особенности электрической активации миокарда желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Общие положения

У пациентов с ХСН распространены нарушения ритма и проводимости, которые возникают за счет структурно-анатомических и функциональных изменений, объединенных термином «ремоделирование миокарда». Так, на фоне ХСН чаще встречаются дисфункция синусового узла и предсердные тахикардии. Нарушения

АВ-проведения различной степени регистрируются не менее чем у 50% пациентов с ХСН, нарушения внутрисердечной проводимости, в структуре которых наиболее распространена блокада левой ножки пучка Гиса – приблизительно у каждого третьего больного.

Ремоделирование является адаптивным механизмом, обеспечивающим сохранение насосной функции сердца на ранних этапах развития сердечной недостаточности, однако при последующем наблюдении данный процесс способствует последующему прогрессированию ХСН и увеличению смертности больных. Несмотря на то, что ремоделирование миокарда обычно происходит у пациентов со структурной патологией сердца (ранее перенесенный инфаркт миокарда, гипертрофия правого или левого желудочков, сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца), в некоторых случаях данный процесс может носить преимущественно функциональный характер (изменение порядка активации сегментов миокарда при стимуляции желудочков и нарушениях проводимости; устойчивое увеличение частоты сердечных сокращений).

При изменении последовательности активации отдельных сегментов миокарда желудочков фронт активации частично распространяется по рабочим кардиомиоцитам со значительно меньшей скоростью, в четыре раза отличающейся от таковой по сравнению со специализированными клетками проводящей системы сердца. Следует отметить, что скорость проведения электрического импульса увеличивается при совпадении направления вектора электрической активации и длинника мышечного волокна (изотропное проведение) [8]. В некоторых работах продемонстрировано, что даже при отсутствии нарушений проводимости распространение эктопических импульсов происходит преимущественно по рабочему миокарду желудочков, что может иметь особое значение в патогенезе отдельных вариантов ХСН [9].

Для мышечных волокон, расположенных в близости от эндокарда, характерны большая скорость деполаризации и меньший объем по сравнению с интрамиокардиальными и эпикардиальными волокнами, что способствует сравнительно быстрому распространению фронта активации [10].

Электрическое ремоделирование предсердий

Увеличение давления в левых отделах сердца сопровождается апоптозом, ишемией и замещением предсердных кардиомиоцитов соединительной тканью, что на субклеточном уровне приводит к изменению экспрессии генов с последующим нарушением функции ионных каналов, формированием патологических трансмембранных токов ионов и изменением формы потенциала действия [11]. Представленные патологические процессы способствуют изменению последо-

вательности активации предсердий и возникновению локальных нарушений проводимости [12].

Ремоделирование и фиброз предсердий у пациентов с ХСН способствует возникновению структурно-анатомических (смещение синусового узла в каудальном направлении) и электрофизиологических изменений проводящей системы сердца. На фоне ХСН происходит замедление проведения по предсердным кардиомиоцитам (в том числе по пучку Бахмана), увеличение эффективного рефрактерного периода предсердий и расширение зоны функциональных нарушений проводимости в области пограничного гребня [13]. Представленные изменения способствуют нарушению функции синусового узла, которое проявляется в виде характерных ЭКГ-синдромов (синусовая брадикардия и хронотропная недостаточность), возникновению предсердных тахикардий с различным механизмом, увеличению продолжительности активации предсердий и АВ-узла с последующим выраженным нарушением транспортной функции предсердий [14]. При электроанатомическом картировании на фоне ХСН в предсердиях происходит снижение амплитуды электрограмм и их фракционирование, формируются зоны «электрического молчания» и двойные потенциалы [15].

Блокада левой ножки пучка Гиса

Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) обусловлена нарушениями проводимости в расположенных слева отделах левосторонней проводящей системы желудочков (собственно ЛНПГ и ее ветви, реже – дистальные волокна пучка Гиса) и чаще регистрируется у больных со структурной патологией сердца. У пациентов с БЛНПГ наблюдаются изменения последовательности активации сегментов левого желудочка, обусловленные особенностями проведения электрического импульса по рабочему миокарду.

Изучение внутрижелудочковой проводимости на фоне БЛНПГ проводилось как в экспериментальных моделях на животных (после катетерной абляции проксимального отдела ЛНПГ и при правожелудочковой стимуляции), так и в рамках клинических исследований с использованием эндо- и эпикардиального картирования, в ходе которых было установлено, что БЛНПГ является сложным нарушением проводимости, для которого характерны индивидуальные особенности распространения электрического импульса [16], [17]. Первые данные о последовательности электрической активации у пациентов с БЛНПГ были получены в работах Wyndham C.R. [18] и Vassallo J. [19], которые выполняли эпи- и эндокардиальное электрофизиологическое картирование ЛЖ во время правожелудочковой стимуляции, а также на фоне синусового ритма у пациентов с ранее верифицированной БЛНПГ. В более поздних работах информация о последовательности ак-

тивации миокарда у пациентов с БЛНПГ была получена при трехмерном электрофизиологическом картировании [16].

У пациентов с комплексом QRS, морфология которого соответствует БЛНПГ, наиболее ранний участок активации миокарда располагается в передне-латеральной области правого желудочка. Впоследствии наблюдается распространение электрического импульса по направлению к межжелудочковой перегородке, выносящему тракту и базальным отделам ПЖ по интактным волокнам Пуркинье. Одновременно электрический импульс медленно возбуждает левые отделы МЖП (транссептальное проведение электрического импульса). Обычно наиболее ранний участок эндокардиальной активации левого желудочка, которая происходит через 40–70 мс после начала электрического возбуждения ПЖ, располагается в области перегородки или передней стенки ЛЖ. Следует отметить, что приблизительно в каждом третьем случае у пациентов с ХСН и БЛНПГ продолжительность транссептальной активации практически не отличается от нормальной и составляет менее 20 мс [16]. Также установлено, что продолжительность времени проведения электрического импульса по МЖП коррелирует с локализацией участка наиболее раннего возбуждения ЛЖ. Так, у пациентов с продолжительностью данного показателя менее 20 мс происходит распространение электрического импульса по септальным фрагментам системы Гиса-Пуркинье с регистрацией наиболее ранней электрической активности в базально-перегородочном или переднем отделах ЛЖ. При медленной транссептальной активации (более 40 мс) фронт деполяризации распространяется по рабочему миокарду МЖП с последующим возбуждением средне- или апикально-перегородочных отделов ЛЖ.

При детальном анализе процесса активации желудочков сердца посредством контактного и неконтактного картирования у пациентов с БЛНПГ по сравнению с интрамиокардиальными слоями миокарда были продемонстрированы более выраженные изменения характера активации в субэндокардиальных слоях ЛЖ [16]. Фронт активации распространяется от межжелудочковой перегородки или передней стенки левого желудочка в вертикальной плоскости по направлению к передне-боковым отделам ЛЖ. Однако при контактном трехмерном картировании наблюдалось медленное распространение фронта активации в последовательности, идентичной таковой у здоровых испытуемых. И, напротив, по данным неконтактного трехмерного картирования фронт активации достигает латеральных и задне-латеральных отделов ЛЖ, распространяясь в нисходящем направлении вокруг верхушки ЛЖ (так называемый U-образный паттерн активации). Вне зависимости от вида картирования активация ЛЖ завер-

шается в базально- или задне-боковых отделах ЛЖ в анатомической близости от кольца митрального клапана.

Продолжительность эндокардиальной активации ЛЖ на фоне БЛНПГ значительно превышает аналогичный показатель при отсутствии нарушений проводимости (80-150 мс и 50-80 мс, соответственно). Во время неконтактного картирования в области передних отделов ЛЖ наблюдается изменение морфологии униполярных электрограмм в виде их фрагментации, формирования двойных и многофазных сигналов, свидетельствующих о наличии локального блока проведения, соответствующего воображаемой линии, параллельной МЖП, которая направлена от основания к вершине ЛЖ по его передней или передне-боковой стенке [16]. Блокада левой ножки пучка Гиса, по крайней мере, в некоторой степени носит функциональный характер, что может быть продемонстрировано при стимуляции различных отделов правого и левого желудочков на фоне изменяющейся длительности цикла и АВ-задержки. Следует отметить, что функциональный блок проведения может быть выявлен при униполярной регистрации сигналов во время неконтактного картирования и отсутствует при регистрации биполярных электрограмм во время контактного картирования. Таким образом, большая выраженность нарушений проведения электрического импульса характерна для интрамуральных слоев миокарда, что может быть обусловлено особенностями анизотропного проведения в данной области.

Представленные выше данные позволяют объяснить различия внутрижелудочковой активации у пациентов с БЛНПГ. Следует отметить, что морфология комплекса QRS в отличие от его продолжительности не коррелирует с последовательностью активации сегментов ЛЖ. Так, практически у всех пациентов с БЛНПГ и продолжительностью комплекса QRS свыше 150 мс наблюдается увеличение времени активации МЖП и передняя локализация линии блока проведения; при меньшей продолжительности комплекса QRS наблюдается меньшая продолжительность активации МЖП при более латеральной локализации блока проведения, что может свидетельствовать о меньшей выраженности внутри- и межжелудочковой диссинхронии и более однородном процессе электрической активации. По данным некоторых исследований у пациентов с меньшей продолжительностью комплекса QRS могут потребоваться разработка и применение новых, отличных от стандартных методов и технологий СРТ.

В исследовании С. Fantoni и соавт. у пациентов с сердечной недостаточностью и БЛНПГ изучалась последовательность трансмуральной активации миокарда (в области, ограниченной передней и латеральной венами сердца) посредством стандартного и трехмерного неконтактного электрофизиологического картирования [20]. В ходе исследования было продемонстрировано

наличие независимых фронтов активации, формирование которых обусловлено различными характеристиками электрической проводимости в эпи- и эндокардиальных слоях миокарда у пациентов с БЛНПГ.

Блокада правой ножки пучка Гиса

Блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) обусловлена нарушением проведения (блок или замедление) в любых отделах проводящей системы сердца, расположенных справа (дистальный отдел пучка Гиса, проксимальные или дистальные отделы правой ножки пучка Гиса).

Относительная уязвимость к механическим факторам и особенности локализации правых отделов проводящей системы сердца позволяют объяснить сравнительно высокую распространенность БПНПГ в общей популяции. Однако следует отметить, что впервые возникшая БПНПГ ассоциирована со значительным увеличением риска ишемической болезни сердца и является потенциальным субстратом для сердечной недостаточности. У пациентов с ИБС наличие БПНПГ свидетельствует о более выраженном поражении венечных артерий (проксимальный отдел ПМЖВ или трехсосудистое поражение). Блокада правой ножки пучка Гиса является не менее важным предиктором смертельного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью, чем БЛНПГ [21].

По данным электроанатомического картирования у пациентов с БПНПГ участок наиболее ранней активации ЛЖ расположен в области МЖП [22]. Активация МЖП происходит одновременно с началом комплекса QRS. После достаточно выраженной задержки (50-70 мс), обусловленной медленным проведением электрического импульса по миокарду желудочков слева направо, происходит активация МЖП в области ПЖ. Электрическая активация остальных отделов ПЖ происходит медленно через межклеточные контакты. От наиболее раннего участка активации МЖП электрический импульс распространяется по направлению к передней стенке правого желудочка, далее к свободной стенке и выносящему тракту ПЖ. Таким образом, при блокаде правой ножки пучка Гиса наблюдается отсроченное возбуждение переднего и бокового отделов ПЖ с последовательностью активации, которая практически зеркально отражает таковую у пациентов с БЛНПГ. На фоне БПНПГ наблюдается увеличение суммарной продолжительности эндокардиальной активации ПЖ (80-120 мс; при нормальных значениях 50-80 мс).

При отсутствии структурной патологии сердца у пациентов с БПНПГ происходит быстрая активация ЛЖ по интактной левой ножке пучка Гиса от МЖП по направлению к передней и боковой стенкам ЛЖ. По данной причине деполяризация большей части миокарда ПЖ происходит после завершения активации ЛЖ. Следо-

вательно, при БПНПГ фронт активации ПЖ регистрируется в виде позднего компонента комплекса QRS, с формированием характерной ЭКГ-морфологии БПНПГ.

Значение механической диссинхронии

Диссинхрония и систолическая функция левого желудочка

Диссинхрония является важным фактором, который оказывает независимое влияние на функцию ЛЖ. Пассивное растяжение одних участков миокарда во время сокращения других способствует снижению сердечного выброса при неизменных метаболических потребностях. Некоординированные сокращения камер сердца, обусловленные изменениями фронта активации, способствуют возникновению ряда гемодинамических изменений даже при отсутствии кардиологических заболеваний, что продемонстрировано как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях [23]. Следует отметить, что влияние асинхронной электрической активации ЛЖ на его насосную функцию не зависит от пред- и постнагрузки и наблюдается не только в покое, но и при различных видах физической активности [24].

Нарушения взаимодействия между предсердиями и желудочками на фоне АВ-блокад различной степени или правожелудочковой стимуляции способствуют уменьшению диастолического наполнения ЛЖ и возникновению митральной регургитации [24]. При асинхронной активации миокарда наблюдается увеличение продолжительности деполяризации ЛЖ с изменениями транссептального градиента давления и возникновением аномального пресистолического движения задних отделов межжелудочковой перегородки [25]. Представленные изменения могут способствовать смещению задней папиллярной мышцы по направлению к кольцу митрального клапана и ранней систолической регургитации. Увеличение продолжительности фаз изоволюметрического сокращения и релаксации без изменений суммарной продолжительности систолы, обусловленные внутривентрикулярной диссинхронией, способствуют уменьшению длительности фазы изгнания сердечного выброса и снижению ударного объема ЛЖ. В совокупности представленные факторы способствуют дилатации левого желудочка и увеличению давления заклинивания легочной артерии [24].

Максимальная скорость увеличения давления в ЛЖ ($LJ \frac{dP}{dt}_{max}$) является высокочувствительным инвазивным маркером снижения систолической функции, обусловленного диссинхронией [26]. Несмотря на зависимость от величины преднагрузки, данный параметр не подвержен колебаниям, которые потенциально могут возникать при изменении режимов электрокардиостимуляции. Также отрицательный инотропный эффект электрокардиостимуляции может быть продемонстрирован посредством регистрации кри-

вой функции ЛЖ и отношения конечно-систолического давления к конечно-систолическому объему (КСД/КСО) [27]. В большинстве исследований на фоне механической диссинхронии продемонстрировано характерное увеличение КСД/КСО.

Комбинация представленных выше факторов способствует снижению ударного объема, систолического АД и давления в полости ЛЖ. Следует отметить, что для ударного объема характерны более выраженные изменения по сравнению с систолическим АД, обусловленные компенсаторными барорефлекторными механизмами, в том числе увеличением активности катехоламинов [28] и системного сосудистого сопротивления [24].

В исследовании Prinzen и соавт. посредством МРТ выполнялась оценка локальной работы, деформации и метаболических потребностей миокарда [29]. На фоне правопредсердной стимуляции не было продемонстрировано различий локальной работы сегментов миокарда. При стимуляции правого желудочка наблюдалось увеличение работы миокарда в области боковой стенки ЛЖ с аналогичным снижением данного показателя в области МЖП. Полученные изменения коррелируют с локальными изменениями метаболических потребностей миокарда.

В работе Owenand С.Н. и соавт. изучалось потребление кислорода миокардом (MVO_2) собаки при инвазивном измерении концентрации кислорода в коронарных артериях и системе венечного синуса [30]. На фоне правожелудочковой стимуляции наблюдалось выраженное снижение работы левого желудочка при отсутствии значимых изменений MVO_2 . В других исследованиях были получены аналогичные результаты [31].

Диссинхрония и диастолическая функция левого желудочка

Сокращение одного участка миокарда во время инактивации другого способствует увеличению продолжительности фазы релаксации [32]. При правожелудочковой стимуляции наблюдается замедление скорости инактивации отдельных участков миокарда ЛЖ с характерным изменением параметров фазы изоволюметрической ($LJ \frac{dP}{dt}_{min}$ и Tau) и, в несколько меньшей степени, изотонической релаксации (скорость удлинения сегментов ЛЖ, увеличение объема ЛЖ) [26]. В работе Yano M. и соавт. пережатие аорты в интактном желудочке собаки и последующее увеличение постнагрузки приводило к асинхронным сокращениям миокарда и увеличению времени релаксации [33]. Полученные данные были подтверждены в последующей работе Wang J. и соавт., в которой также наблюдалось уменьшение выраженности диастолической диссинхронии на фоне введения вазодилаторов и диуретических препаратов у пациентов с ХСН [34]. Сле-

дует отметить, что СРТ не позволяет в полной мере устранить нарушения релаксации, вызванные диссинхронией [35].

Макро- и микроанатомические изменения миокарда, обусловленные диссинхронией

Устойчивое нарушение координации сокращений камер сердца является одним из факторов, способствующих ремоделированию левого желудочка. В работе Vernooy K. и соавт. изучались структурно-анатомические и функциональные изменения миокарда собаки после абляции левой ножки пучка Гиса [23]. В течение 16 нед после вмешательства наблюдалось снижение фракции выброса ЛЖ на 25% при одновременном увеличении диаметра ЛЖ на 23%. В модели ХСН, индуцированной блокадой левой ножки пучка Гиса и частой предсердной стимуляцией в течение 3 нед, Helm P.A. и соавт. были продемонстрированы локальные изменения толщины стенок желудочков (уменьшение ширины межжелудочковой перегородки; утолщение свободной стенки ЛЖ) [36].

Полученные экспериментальные данные соответствуют изменениям, которые наблюдаются в условиях клинической практики. Так, в исследовании Thambo J.V. и соавт. изучались долгосрочные эффекты апикальной правожелудочковой стимуляции при физиологической частоте искусственного ритма у 23 пациентов с врожденной АВ-блокадой высокой степени, перенесших имплантацию двухкамерного ЭКС [37]. При последующем наблюдении отмечалось увеличение диаметра левого желудочка на 20% и отношения толщины задней стенки ЛЖ к толщине межжелудочковой перегородки на 30%.

Внутрижелудочковая диссинхрония сопровождается гистологическими изменениями структуры волокон миокарда. В вышеупомянутом исследовании Helm P.A. и соавт. посредством МРТ с высоким разрешением было продемонстрировано истончение волокон миокарда с их умеренной вертикализацией в области межжелудочковой перегородки при отсутствии аналогичных изменений в области боковой стенки ЛЖ [36]. Потенциально, представленные изменения могут оказывать влияние на локальные биофизические и механические свойства миокарда, в том числе на особенности проведения электрических импульсов.

Метаболические изменения, обусловленные диссинхронией

Изменения локального механического стресса, обусловленные механической диссинхронией, оказывают влияние на концентрацию различных биологически активных веществ, которая отличается от таковой у пациентов с сердечной недостаточностью при отсутствии МД.

В экспериментах на мышах, на фоне правожелудочковой стимуляции в течение 7-10 дней наблюдалось увеличение локальной экспрессии генов, участвующих в росте и гипертрофии клеток, формировании стресс-индуцированных сигналов и ремоделировании клеточного матрикса [38].

В исследовании Spragg D.D. и соавт. изучались локальные биохимические изменения в моделях сердечной недостаточности с электрической диссинхронией (блокада левой ножки пучка Гиса и частая стимуляция предсердий) и при нормальной координации сердечных сокращений [39]. На фоне диссинхронии наблюдалось уменьшение активности белков, участвующих в транспортировке кальция из цитоплазмы в саркоплазматический ретикулум (саркоплазматическая Ca^{2+} -АТФ-аза и фосфоламбан), в области боковой стенки ЛЖ на 20-30%. Также в ходе исследования в области боковой стенки ЛЖ отмечалось увеличение активности митоген-активируемой киназы *ERK1/2*, участвующей в апоптозе и дифференциации кардиомиоцитов, и снижение уровня коннексина-43, белка, обеспечивающего быструю последовательную деполяризацию. Представленные изменения отсутствовали в модели ХСН без диссинхронии. В исследовании Chakir K. и соавт. были выявлены изменения активности фактора некроза опухолей-альфа, Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой киназы II, p38 МА-киназы, отсутствующие в модели диссинхронии без ХСН [40].

Механическая диссинхрония и функциональная митральная регургитация

При функциональной митральной регургитации (ФМР) нарушение коаптации створок митрального клапана (МК) происходит при отсутствии структурных изменений клапанного аппарата, сосочковых мышц и сухожильных хорд. Являясь последствием изменений геометрии и нарушений сократительной функции левого желудочка, ФМР дополнительно способствует перегрузке объемом левых отделов сердца. Функциональная митральная регургитация часто встречается у пациентов с ХСН, особенно при нарушении систолической функции ЛЖ. В крупном исследовании, в котором приняли участие более 2000 пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 40% и симптомами ХСН, функциональная митральная регургитация наблюдалась в 60% случаев [41]. В другом исследовании у 1421 пациента с нарушением систолической функции левого желудочка (фракция выброса ЛЖ менее 35%) при доплер-эхокардиографии митральная регургитация умеренной и тяжелой степени была диагностирована в 30% и 19% случаев, соответственно [42]. Кроме того, ФМР является независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН. Так, в нескольких исследованиях была продемонстрирована пря-

мая корреляция между степенью ФМР и риском общей и сердечно-сосудистой смертности [41,42].

Функциональная митральная регургитация, главным образом, обусловлена двумя факторами: избыточным натяжением сухожильных хорд за счет смещения сосочковых мышц и снижением силы закрытия митрального клапана на фоне дисфункции левого желудочка [43]. Кроме того, в патогенезе ФМР следует отметить роль ремоделирования левого желудочка, механической диссинхронии, «тентинга» створок и растяжения кольца митрального клапана. Представленные изменения способствуют дальнейшей деформации аппарата митрального клапана и взаимному отдалению его створок при закрытии.

Внутрижелудочковая механическая диссинхрония является важным звеном патогенеза ФМР, эффект которого преимущественно реализуется за счет снижения эффективности сокращений левого желудочка с последующим уменьшением силы закрытия клапана, нарушением контакта и «тентингом» створок. Некоординированные сокращения базальных сегментов левого желудочка, расположенных вблизи сосочковых мышц, могут приводить к избыточному натяжению сухожильных хорд, смещению и неполному закрытию створок митрального клапана [44]. По данным Soyama A. и соавт. у 32 пациентов с дилатационной кардиомиопатией наличие ФМР сопровождалось значительной задержкой механической активации сегментов левого желудочка, участвующих в сокращении латеральной и медиальной сосочковых мышц [45].

Также следует обратить внимание, что механическая диссинхрония сама по себе может способствовать изменению геометрии митрального клапана и приводить к ФМР. В экспериментах на животных электростимуляция в области верхушки правого желудочка приводила к выраженному расхождению створок митрального клапана в фазу поздней диастолы, при этом наблюдалось отсроченное и асинхронное смыкание створок [46]. Некоординированное сокращение базальных сегментов левого желудочка, увеличение площади кольца митрального клапана в фазу систолы и изменение ориентации створок МК могут способствовать увеличению выраженности митральной регургитации [47].

В перекрестном проспективном исследовании Liang Y.J. и соавт. приняли участие 136 пациентов с сердечной недостаточностью, фракцией выброса левого желудочка менее 50% и ФМР умеренной и тяжелой степени [48]. При последующем многофакторном регрессионном анализе в качестве переменных использовались параметры деформации, размер и функции митрального клапана, маркеры глобального и регионального ремоделирования левого желудочка, эхокардиографические показатели сократимости и механической диссинхронии. В ходе исследования было уста-

новлено, что независимыми детерминантами выраженной ФМР являлись механическая диссинхрония левого желудочка (величина стандартного отклонения электромеханического интервала по 12 сегментам левого желудочка [Ts-CO]), площадь между створками митрального клапана и линией фиброзного кольца.

По данным многоцентровых исследований при использовании СРТ наблюдалось уменьшение выраженности ФМР в 13-50% случаев при наблюдении продолжительностью 6-12 мес [43]. Следует отметить, что механическая диссинхрония, выявленная до имплантации устройства, являлась одним из основных предикторов уменьшения выраженности ФМР на фоне СРТ [49]. Вероятно, представленные изменения вызваны коррекцией механической диссинхронии, увеличением силы закрытия митрального клапана, обратным ремоделированием левого желудочка и уменьшением площади левого АВ-отверстия [44,50,51]. Таким образом, СРТ является вмешательством, которое в перспективе может применяться у пациентов с механической диссинхронией, выраженной ФМР и высоким периоперационным риском при открытых кардиохирургических операциях.

Диссинхрония и диастолическая сердечная недостаточность

Диастолическая дисфункция левого желудочка часто встречается у пациентов с сердечной недостаточностью [52]. В последнее время механическая диссинхрония рассматривается в качестве одного из патогенетических факторов диастолической ХСН.

В одной из ранних работ систолическая, диастолическая и комбинированная диссинхрония встречались у 25,0%, 21,7% и 14,1% пациентов с диастолической ХСН, соответственно. Следует отметить, что распространенность МД в данной группе была ниже по сравнению с пациентами с систолической дисфункцией левого желудочка [53]. У пациентов с острым коронарным синдромом и диастолической ХСН диастолическая диссинхрония наблюдалась в 35% случаев, систолическая диссинхрония – в 47% [54]. Механическая диссинхрония у пациентов с артериальной гипертензией и диастолической ХСН может носить динамический характер. Так, в одном исследовании при проведении фармакологической нагрузочной пробы систолическая и диастолическая диссинхронии были верифицированы в 85% и 87%, соответственно, что в значительной степени превышало исходные значения (36% и 38%) [55].

Несмотря на распространенность, до сих пор не получен однозначный ответ на вопрос относительно роли механической диссинхронии в патогенезе ХСН у пациентов с нарушением диастолической функции миокарда левого желудочка. Асинхронная релаксация ЛЖ гипотетически может приводить к нарушению его диа-

столического наполнения, однако в настоящее время не подтверждено наличие достоверной взаимосвязи между МД и диастолической ХСН [34]. Представляет интерес, что лекарственные препараты, используемые для лечения диастолической ХСН (диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина), вызывают укорочение диастолической межжелудочковой задержки. Данный эффект коррелирует с уменьшением ригидности левого желудочка и снижением диастолического давления [34]. Однако для определения значения левожелудочковой диссинхронии в патогенезе диастолической ХСН необходимы дополнительные исследования.

Прогностическое значение диссинхронии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Впервые о прогностическом значении механической диссинхронии сообщается в исследовании Bader H. и соавт., в котором приняли участие 104 пациента с ХСН и фракцией выброса менее 45% [56]. Более чем в 50% случаев наблюдалось расширение комплекса QRS. Несмотря на то, что при наблюдении в течение 1 года не было зарегистрировано смертельных исходов, госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН потребовалась в 86 случаях (83%). Независимыми предикторами госпитализаций являлись межжелудочковая диссинхрония, верифицированная посредством тканевого доплера, фракция выброса левого желудочка и продолжительность комплекса QRS.

В другом раннем исследовании за 106 пациентами с ХСН, выраженным нарушением систолической функции левого желудочка (ФВ ЛЖ менее 35%) и шириной комплекса QRS не более 120 мс осуществлялось наблюдение продолжительностью 17 ± 11 мес. Оценка внутрижелудочковой диссинхронии проводилась посредством тканевого доплера. В апикальных двух- и четырехкамерных позициях оценивалась величина стандартного отклонения электромеханического интервала по базальным и средним сегментам левого желудочка (Ts-CO). В ходе исследования была продемонстрирована взаимосвязь между увеличением показателя Ts-CO свыше 37 мс и частотой нежелательных сердечно-сосудистых событий, в том числе трансплантации сердца и госпитализаций по поводу ХСН [6].

Недавно той же группой авторов были опубликованы результаты исследования, в котором приняли участие 167 пациентов с ХСН при средней продолжительности наблюдения 33 мес. В ходе исследования изучалась причинно-следственная связь между сердечно-сосудистыми событиями, электрической (продолжительность комплекса QRS не менее 120 мс) и механической диссинхронией (задержка между пиками систолических утолщений межжелудочковой перегородки и задней

стенки левого желудочка ≥ 65 мс) [57]. При использовании многофакторной регрессионной модели Кокса продемонстрирована более высокая прогностическая ценность механической диссинхронии (относительный риск [ОР] 2,37; $p=0,002$) по сравнению с продолжительностью комплекса QRS (ОР 1,88; $p=0,028$). Кроме того, у пациентов с электрической и механической диссинхронией величина относительного риска сердечно-сосудистых событий составила 3,98 ($p<0,001$) по сравнению с больными, у которых признаки диссинхронии отсутствовали.

В недавно опубликованных работах представлены данные о прогностическом значении механической диссинхронии у пациентов с ишемической кардиомиопатией. В исследовании VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction echocardiography study) оценка механической диссинхронии проводилась у 381 пациента с нарушениями функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда [58]. Медиана продолжительности наблюдения составила 611 дней. В ходе исследования было продемонстрировано значение механической диссинхронии в качестве независимого прогностического фактора смерти или госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью. Следует отметить, что ширина комплекса QRS более 120 мс встречалась в 5% случаев и не обладала статистически достоверной прогностической ценностью.

В другом исследовании у 215 пациентов с умеренно тяжелой систолической сердечной недостаточностью, перенесших аорто-коронарное шунтирование, проводилась оценка механической диссинхронии посредством тканевого доплера и жизнеспособности миокарда посредством однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [59]. Медиана продолжительности наблюдения составила 359 дней. При статистическом анализе было установлено статистически значимое различие частоты сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с пятью и более сегментами жизнеспособного миокарда без механической диссинхронии по сравнению с группой, в которой МД была зарегистрирована (3% и 64%; $p<0,001$). В данном исследовании продолжительность комплекса QRS не являлась предиктором сердечно-сосудистых событий.

Механическая диссинхрония и сердечная ресинхронизирующая терапия

Поскольку основным принципом СРТ является устранение электромеханической задержки сокращения левого желудочка, при отборе пациентов для вмешательства представляется клинически целесообразным прямое определение механической диссинхронии посредством эхокардиографического исследования и других визуализационных методик. За последние 10 лет в большом количестве одноцентровых исследований

была продемонстрирована связь между механической диссинхронией и ответом на СРТ. Однако в первом многоцентровом исследовании PROSPECT (Predictors of Response to CRT trial) ни один из эхокардиографических маркеров механической диссинхронии не обладал достаточными чувствительностью и специфичностью при прогнозировании эффективности вмешательства [60]. Следует отметить, что исследование PROSPECT обладало рядом ограничений, которые затрудняют его интерпретацию [61]. Так, полученные результаты могут быть, хотя бы отчасти, объяснены используемыми в исследовании эхокардиографическими критериями механической диссинхронии, влиянием сопутствующих факторов на клинические исходы ХСН, дефектами отбора пациентов и подготовки специалистов, принимающих участие в исследовании. У некоторых пациентов, включенных в исследование, на эффективность вмешательства могли повлиять наличие протяженных поражений миокарда левого желудочка, тяжелая митральная регургитация, выраженная легочная гипертензия, невозможность оптимального позиционирования левожелудочкового электрода и особенности программирования ресинхронизирующего устройства [3]. Таким образом, исследование PROSPECT не позволяет сделать окончательный вывод о роли эхокардиографии при оценке механической диссинхронии с целью прогнозирования ответа на СРТ.

После завершения исследования PROSPECT был опубликован ряд работ, посвященных отбору пациентов для СРТ, в которых, несмотря на адекватный дизайн, были получены противоречивые результаты [62,63].

Механическая диссинхрония у пациентов с узкими комплексами QRS на ЭКГ

По данным исследования CONQUEST (Congestive Heart Failure and QRS Duration: Establishing Prognosis), в котором приняли участие более 3000 пациентов с сердечной недостаточностью, комплекс QRS продолжительностью менее 120 мс был зарегистрирован в 42% случаев [64]. Учитывая высокую распространенность систолической диссинхронии в представленной популяции, теоретически представляется возможным применение СРТ у данных больных [65]. С представленной целью был проведен ряд одноцентровых исследований, в которых на фоне СРТ клинический и эхокардиографический ответы на вмешательство наблюдались с эквивалентной частотой у пациентов как с широкими, так и с узкими комплексами QRS [66,67]. В исследовании ESTEEM-CRT (Evaluation of CRT in Narrow QRS Patients With Mechanical Dyssynchrony From a Multicenter Study) приняли участие 68 пациентов с клиникой ХСН, соответствующей III функциональному классу по NYHA, продолжительностью комплекса QRS < 120 мс, фракцией выброса ЛЖ ≤ 35% и эхокардиографическими признаками

механической диссинхронии (величина стандартного отклонения электромеханического интервала по всем сегментам ЛЖ более 28,7 мс), которым было имплантировано устройство для СРТ с функцией дефибриллятора. Через 6 мес наблюдения отмечалось статистически значимое снижение функционального класса сердечной недостаточности ($-0,7 \pm 0,7$; $p < 0,01$), наряду с улучшением среднего балла качества жизни (-23 ± 21 ; $p < 0,01$). Следует отметить, что в ходе исследования не было выявлено статистически значимых изменений максимальной величины пикового потребления кислорода (VO_2) и фракции выброса ЛЖ [68].

В первое рандомизированное исследование СРТ у пациентов с узкими комплексами QRS (< 130 мс) Rethin Q trial были включены 172 пациента с ХСН и III функциональным классом ХСН по NYHA [69]. В ходе эхокардиографии (тканевый доплер в 96% случаев и стандартная эхокардиография в М-режиме в 4% случаев) механическая диссинхрония была верифицирована у всех испытуемых. После имплантации устройства для СРТ с функцией кардиовертера-дефибриллятора пациенты были рандомизированы в группу СРТ и группу контроля. При наблюдении в течение 6 мес не было продемонстрировано статистически значимых межгрупповых различий в отношении увеличения пикового потребления кислорода $\geq 1,0$ мл/кг (первичная конечная точка) и количества баллов оценки качества жизни (вторичная конечная точка). Следует отметить снижение функционального класса сердечной недостаточности в группе СРТ при неизменных величинах дистанции в 6-минутном тесте с ходьбой и основных эхокардиографических параметров. При проведении субанализа в подгруппе с продолжительностью комплекса QRS 120-130 мс наблюдалось увеличение VO_2 и снижение функционального класса сердечной недостаточности. Аналогичные результаты были получены в других исследованиях.

В исследовании EchoCRT приняли участие пациенты с ХСН III-IV функционального класса по NYHA, фракцией выброса ЛЖ ≤ 35%, продолжительностью комплекса QRS < 130 мс и признаками механической диссинхронии [70]. После имплантации устройства для СРТ с функцией ИКД пациенты были случайным образом разделены в группу активного вмешательства ($n=404$) и группу контроля ($n=405$). Исследование было прекращено после включения 809 пациентов при средней продолжительности наблюдения 19,4 мес. Частота регистрации первичной конечной точки (смерть от любых причин или первая госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН) не отличалась в группе активного вмешательства и группе контроля (28,7% и 25,2%, соответственно) при статистически значимом увеличении уровня смертности (11,1% и 6,4%, соответственно).

Случаи смерти, обусловленные сердечно-сосудистыми причинами, чаще наблюдались в группе СРТ (9% и 4%).

С учетом представленных данных в настоящее время не рекомендовано применение параметров механической диссинхронии в качестве единственного критерия при решении вопроса об имплантации устройства для СРТ.

Заключение

Появление сердечной ресинхронизирующей терапии оказало значительное влияние на возможности ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В настоящее время показаниями к имплантации устройства для СРТ являются клиника ХСН высокого функционального класса при фракции выброса ЛЖ менее 35% и продолжительности комплекса QRS на ЭКГ более 120 мс. С учетом не вызывающей сомнений роли механической диссинхронии в прогрессировании ХСН и высокой распространенности данного феномена, определение параметров МД за счет различных методов визуализации потенциально может дать дополнительные возможности при отборе больных и оптимизации эффективности СРТ.

Для используемых в настоящее время методов оценки механической диссинхронии характерен ряд представленных ниже ограничений:

1. Систolicкую диссинхронию нельзя назвать в полной мере специфичным маркером ХСН, поскольку

МД встречается при ряде других состояний, среди которых следует отметить гипертрофию миокарда ЛЖ и диастолическую ХСН.

2. Анализ МД, выполняемый в различные фазы сердечного цикла (например, время до начальной регистрации или пика скорости движения миокарда), наряду со сложной геометрией ЛЖ, изменяющейся на фоне прогрессирования ХСН, и отсутствием единого параметра, позволяющего интегрировать полученные данные, затрудняет интерпретацию результатов.
3. Для получения оптимальной точности и воспроизводимости параметров МД, особенно при использовании новых методов эхокардиографического исследования, необходимы дополнительные практические навыки.
4. Методы оценки МД в значительной степени зависят от эхокардиографического оборудования и программного обеспечения.

Необходимо отметить, что проблема, представленная в статье, требует междисциплинарного подхода с участием специалистов в области кардиологии, эхокардиографии и электрофизиологии.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99: 1567-73.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
3. Yu CM, Wing-Hong FJ, Zhang Q, Sanderson JE. Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy—current and future perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1117-24.
4. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J III. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:960-8.
5. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-40.
6. Cho GY, Song JK, Park WJ, et al. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 2237-43.
7. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1-9.
8. Spach MS, Miller WT, Geselowitz DB et al. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ Res* 1981; 48: 39-54.
9. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T et al. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990; 259: H300-H308.
10. Myerburg RJ, Gelband H, Nilsson K et al. The role of canine superficial ventricular fibers in endocardial impulse conduction. *Circ Res* 1978; 42: 27-35.
11. Li D, Fareh S, Leung TK et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999; 100: 87-95.
12. Sanders P, Kistler PM, Morton JB et al. Remodeling of sinus node function in patients with congestive heart failure. Reduction of sinus node reserve. *Circulation* 2004; 110: 897-903.
13. Bernheim A, Ammann P, Sticherling C et al. Right atrial pacing impairs cardiac function during resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1482-87.
14. Olgin JE, Kalman JM, Fitzpatrick AP et al. Role of right atrial endocardial structures as barriers to conduction during human type I atrial flutter: activation and entrainment mapping guided by intracardiac echocardiography. *Circulation* 1995; 92: 1839-48.
15. Sanders P, Morton JB, Davidson NC et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure. Electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003; 108: 1461-8.
16. 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: 1133-9.
17. Verbeek X, Vernoooy K, Peschar M et al. Quantification of interventricular asynchrony during left bundle branch block and ventricular pacing. *Am J Physiol* 2002; 283: H1370-H1378.
18. Wyndham CRC, Smith T, Meeran MK et al. Epicardial activation in patients with left bundle branch block. *Circulation* 1980; 61: 696-703.
19. Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE et al. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation* 1984; 69: 914-23.
20. Fantoni C, Regoli F, Kawabata M, Klein HU, Auricchio A. Reversed transmural activation timing in patients with heart failure and left bundle branch block. *Eur Heart J* 2004 (suppl): 2320.
21. Hesse B, Diaz LA, Snader CE et al. Complete bundle branch block as an independent predictor of all-cause mortality: report of 7,073 patients referred for nuclear exercise testing. *Am J Med* 2001; 110: 253-9.
22. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R et al. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block. A detailed analysis using 3D non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 112-9.
23. Vernoooy K, Verbeek XAAM, Peschar M et al. Left bundle branch block induces ventricular remodeling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* 2005; 26: 91-8.
24. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A et al. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995; 129: 1133-41.
25. Little WC, Reeves RC, Arciniegas J, Katholi RE, Rogers EW. Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circ Res* 1982; 65: 1486-90.
26. Prinzen FW, van Oosterhout MFM, Vanagt WYR, Storm C, Reneman RS. Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing. *PACE* 1998; 21: 2256-60.
27. Gilmore JP, Sarnoff SJ, Mitchell JH, Linden RJ. Synchronicity of ventricular contraction: observations comparing hemodynamic effects of atrial and ventricular pacing. *Br Heart J* 1963; 25: 299-307.
28. 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: 225-32.
29. Prinzen FW, Hunter WC, Wyman BT, McVeigh ER. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1735-42.
30. Owen CH, Esposito DJ, Davis JW, Glower DD. The effects of ventricular pacing on left ventricular geometry, function, myocardial oxygen consumption, and efficiency of contraction in conscious dogs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1417-29.

31. Baller D, Wolpers HG, Zipfel J, et al. Comparison of the effects of right atrial, right ventricular apex and atrioventricular sequential pacing on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency: a laboratory investigation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:394-403.
32. Aoyagi T, Izuka M, Takahashi T, et al. Wall motion asynchrony prolongs time constant of left ventricular relaxation. *Am J Physiol* 1989;257:H883-H890.
33. Yano M, Kohno M, Konishi M, et al. Influence of left ventricular regional nonuniformity on afterload-dependent relaxation in intact dogs. *Am J Physiol* 1994;267:H148-H154.
34. Wang J, Kurrelmeyer KM, Torre-Amione G, Nagueh SF. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:88-96.
35. Kass DA. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:12-7.
36. Helm PA, Younes L, Beg MF, et al. Evidence of structural remodeling in the dyssynchronous failing heart. *Circ Res* 2006;98:125-32.
37. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation* 2004;110:3766-72.
38. Bilchick KC, Saha SK, Mikolajczyk E, et al. Differential regional gene expression from cardiac dyssynchrony induced by chronic right ventricular free wall pacing in the mouse. *Physiol Genomics* 2006;26:109-15.
39. Spragg DD, Lederq C, Loughmani M, et al. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation* 2003;108:929-32.
40. Chakir K, Daya SK, Tunin RS, et al. Reversal of Global Apoptosis and Regional Stress Kinase Activation by Cardiac Resynchronization. *Circulation* 2008;117:1369-77.
41. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538-43.
42. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002;144:524-9.
43. Vinereanu D. Mitral regurgitation and cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2008;25:1155-66.
44. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, et al. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1619-25.
45. Soyama A, Kono T, Mishima T, et al. Intraventricular dyssynchrony may play a role in the development of mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2005;11:631-7.
46. Langer F, Tibayan FA, Rodriguez F, et al. Altered mitral valve kinematics with atrioventricular and ventricular pacing. *J Heart Valve Dis* 2005;14:286-94.
47. Szymanski P, Klisiewicz A, Hoffman P. Asynchronous movement of mitral annulus: an additional mechanism of ischaemic mitral regurgitation. *Clin Cardiol* 2007;30:512-6.
48. Liang YJ, Zhang Q, Fang F, et al. Incremental value of global systolic dyssynchrony in determining the occurrence of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2013;34(10):767-74.
49. Ypenburg C, Lancellotti P, Tops LF, et al. Mechanism of improvement in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2008;29:757-65.
50. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:765-70.
51. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al; Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-90.
52. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003;107:659-63.
53. Yu CM, Zhang Q, Yip GW, et al. Diastolic and systolic asynchrony in patients with diastolic heart failure: a common but ignored condition. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:97-105.
54. Lee AP, Zhang Q, Yip G, et al. LV mechanical dyssynchrony in heart failure with preserved ejection fraction complicating acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:348-57.
55. Lee AP, Song JK, Yip GW, et al. Importance of dynamic dyssynchrony in the occurrence of hypertensive heart failure with normal ejection fraction. *Eur Heart J* 2010;31:2642-9.
56. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248-56.
57. Cho GY, Kim HK, Kim YJ, et al. Electrical and mechanical dyssynchrony for prediction of cardiac events in patients with systolic heart failure. *Heart* 2010;96:1029-32.
58. Shin SH, Hung CL, Uno H, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Mechanical dyssynchrony after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation* 2010;121:1096-103.
59. Penicka M, Bartunek J, Lang O, et al. Severe left ventricular dyssynchrony is associated with poor prognosis in patients with moderate systolic heart failure undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1315-23.
60. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.
61. Yu CM, Sanderson JE, Gorcsan J 3rd. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010;31:2326-37.
62. Van Bommel RJ, Ypenburg C, Borleffs CJ, et al. Value of tissue Doppler echocardiography in predicting response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2010;105:1153-8.
63. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011;123:70-8.
64. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 2002;122:528-34.
65. Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;89:54-60.
66. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2243-50.
67. Gasparini M, Regoli F, Galimberti P, et al. Three years of cardiac resynchronization therapy: could superior benefits be obtained in patients with heart failure and narrow QRS? *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30(Suppl 1):S34-9.
68. Leon AR, Niazi I, Herrmann K, et al. Chronic evaluation of CRT in narrow QRS patients with mechanical dyssynchrony from a multicenter study: ESTEEM-CRT. Paper presented at Heart Rhythm Society Congress; May 15, 2008; San Francisco, CA.
69. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357:2461-71.
70. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395.

Поступила: 28.01.2014

Принята в печать: 10.02.2014