

Римская Е.М., Миронова Н.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П.
ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Блокада левой ножки пучка Гиса – дилатационная кардиомиопатия – сердечная недостаточность: ОБЩИЕ ЗВЕНЬЯ ЗАМКНУТОЙ ЦЕПИ ПАТОГЕНЕЗА

В обзоре обобщена доступная информация, посвященная эпидемиологии и прогнозу больных с блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), морфологическим изменениям миокарда, как приводящим к БЛНПГ, так и являющимся ее следствием, сердечной биомеханике при БЛНПГ, а также возможностям ее коррекции.

Ключевые слова	Блокада левой ножки пучка Гиса; хроническая сердечная недостаточность; дилатационная кардиомиопатия
Для цитирования	Rimskaya E.M., Mironova N.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. Left bundle branch block – dilated cardiomyopathy – heart failure: common links in the closed pathogenetic chain. <i>Kardiologiia</i> . 2023;63(2):68–76. [Russian: Римская Е.М., Миронова Н.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Блокада левой ножки пучка Гиса – дилатационная кардиомиопатия – сердечная недостаточность: общие звенья замкнутой цепи патогенеза. <i>Кардиология</i> . 2023;63(2):68–76].
Автор для переписки	Римская Елена Михайловна. E-mail: eleno4ka_g@mail.ru

Несмотря на то, что блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) была описана на электрокардиограмме более ста лет назад [1], интерес к этому электрокардиографическому феномену за последние годы только возрастает. И если первоначальные исследования были посвящены ее клинической и прогностической роли при остром инфаркте миокарда, то в последние десятилетия БЛНПГ привлекла пристальное внимание исследователей благодаря ее связи с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Именно БЛНПГ, а точнее возникающая вследствие нее электромеханическая диссинхрония работы камер сердца, является точкой приложения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), метода немедикаментозного лечения ХСН у таких больных посредством имплантации бивентрикулярного электрокардиостимулятора (БВ-ЭКС). Мета-анализ крупных рандомизированных контролируемых исследований COMPANION, MADIT CRT, RAFT и CARE-HF продемонстрировал, что среди пациентов с различными нарушениями внутрисердечной проводимости максимальный эффект от применения СРТ наблюдается у пациентов с БЛНПГ [2]. При этом наибольшего эффекта в плане обратного ремоделирования сердца, а в ряде случаев и нормализации показателей фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), удается достичь у больных ишемической кардиомиопатией [3]. Возможность коррекции электромеханической диссинхронии, обусловленной БЛНПГ, с помощью СРТ, убедительно доказанная целым рядом крупных исследований, а также достигающееся при этом восстановление насосной функции сердца с устранением симптомов ХСН послужили основой для возникновения гипотезы о существовании особой формы кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ [4–7].

Согласно этой гипотезе БЛНПГ принадлежит не только патогенетическая, но и этиологическая роль в развитии систолической дисфункции ЛЖ и кардиомиопатии.

В этиологии БЛНПГ многое остается неизвестным, так как появление этого феномена на ЭКГ в подавляющем большинстве случаев не соответствует каким-либо клиническим проявлениям или сердечно-сосудистым событиям. Среди здоровых молодых лиц БЛНПГ является относительно редким электрокардиографическим феноменом. Частота ее выявления колеблется от 0,1 до 0,8% у бессимптомных взрослых, включая атлетов [8–10]. Однако с возрастом доля лиц с БЛНПГ увеличивается. По данным проспективных популяционных исследований, изменения на ЭКГ, соответствующие БЛНПГ, обнаруживаются у 0,6% лиц старше 40 лет и у 6–17% лиц в возрасте 80 лет и старше [11, 12]. Наличие на стандартной ЭКГ полной БЛНПГ может быть ассоциировано с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, клапанными пороками сердца [8–11, 13]. При этом наиболее тесно БЛНПГ связана с ХСН. Наблюдательными исследованиями второй половины XX века было установлено, что у пациентов с вновь возникшей БЛНПГ при динамическом наблюдении признаки ХСН выявляются гораздо чаще, чем у пациентов без БЛНПГ [5, 12, 14, 15]. В то же время обращает на себя внимание крайне высокая (до 40% случаев) распространенность БЛНПГ среди пациентов с установленным диагнозом дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [16, 17]. Морфологические данные, полученные при аутопсии пациентов, страдавших ДКМП, свидетельствуют о тесной взаимосвязи между шириной комплекса QRS, степенью дилатации левого желудочка и тяжестью клинических проявлений ХСН [18, 19]. Эти данные подтверждаются результатами недавне-

го регистрового когортного исследования, продемонстрировавшего, что ширина комплекса QRS при БЛНПГ напрямую коррелирует с риском возникновения ХСН [20]. Кроме того, значительное расширение комплекса QRS на ЭКГ является независимым фактором риска сердечной смерти и предиктором возникновения показаний к трансплантации сердца [19, 21]. Работы по прямой оценке центральной и периферической гемодинамики свидетельствуют о том, появление даже преходящей БЛНПГ приводит к внезапному резкому снижению артериального давления (рис. 1), отсроченному началу и завершению фазы изгнания, укорочению диастолы, нарастанию частоты сердечного ритма, снижению ударного объема вплоть до развития отека легких [22–27]. Таким образом, идея о том, что сама по себе БЛНПГ может быть причиной снижения ФВ ЛЖ и развития или усугубления уже имеющейся ХСН, имеет патофизиологические подтверждения.

Один из примеров доказанного развития ХСН у пациентов с документированной БЛНПГ и исходно нормальной ФВ ЛЖ приведен в работе Vaillant С. и соавт. [6]. В ходе этого исследования среди пациентов с максимальным ответом на СРТ были обнаружены 6 пациентов, судьбу которых удалось проследить ретроспективно в ходе динамических наблюдений. Со временем у всех этих пациентов развилась ДКМП без какой-либо иной очевидной причины. При этом время от момента появления на ЭКГ БЛНПГ до значительного снижения ФВ ЛЖ и появления признаков сердечной недостаточности (СН) составило в среднем 11,6 лет. Применение СРТ этим пациентам привело к полному восстановлению сократительной функции ЛЖ [6]. По результатам более позднего динамического наблюдения, выполненного Sharma S. и соавт., было установлено, что кардиомиопатия с течением времени развивается у 17% пациентов с БЛНПГ и изначально сохранной ФВ ЛЖ [28]. Еще в одном ретроспективном исследовании прогноз 94 пациентов с БЛНПГ, сохранной ФВ ЛЖ и отсутствием значимых сердечных заболеваний сопоставили с прогнозом таких же пациентов, но с нормальным, «узким» комплексом QRS. Вероятность развития систолической дисфункции ЛЖ со снижением ФВ до величины 45% была в 3,78 раза больше у пациентов с БЛНПГ в сравнении с теми, у кого на ЭКГ регистрировались «узкие» комплексы QRS. При общем времени наблюдения за пациентами, составившем 10 лет, медиана до развития систолической дисфункции ЛЖ соответствовала 3,86 годам [29]. Более того, вероятность возникновения развернутой клинической картины ДКМП увеличилась в 4,14 раза при исключении из анализа пациентов, перенесших за время наблюдения инфаркт миокарда, и в 4,67 раза при включении в статистический анализ только пациентов с БЛНПГ, соответствующей «жестким»

электрокардиографическим критериям, предложенным в 2011 г. Strauss D. G. [30]. Согласно этим критериям диагноз БЛНПГ может быть установлен при расширении комплекса QRS до 130 мс у женщин и до 140 мс у мужчин при обязательном расщеплении зубца R с формированием двух пиков или зазубрин в одном из отведений: I, aVL, V₁, V₂, V₃, and V₆. Сформулированные Strauss D. G. и соавт. требования к морфологии и длительности желудочкового комплекса более точно отражают изменение последовательности активации различных отделов миокарда ЛЖ, соответствующие БЛНПГ, что подтверждают данные электроанатомического картирования [30, 31]. Необходимо отметить, что критерии Strauss D. G. являются всего лишь одними из применяемых для диагностики БЛНПГ ЭКГ-критериев наравне с критериями Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации сердца, а также критериев, использовавшихся в крупных многоцентровых исследованиях MIRACLE, CARE-HF, MADIT-CRT, REVERSE, RAFT и их субанализах [3, 32–35]. Многообразие существующих диагностических критериев делает определение БЛНПГ непростой задачей и создает предпосылки для разночтений в результатах исследований. Однако при оценке прогностической роли различных критериев в достижении обратного ремоделирования при СРТ наилучшее сочетание чувствительности и специфичности продемонстрировали именно ЭКГ-критерии, предложенные Strauss D. G. и соавт. [36–38].

Высокая степень коморбидности больных с БЛНПГ может вносить дополнительный вклад в развитие систолической дисфункции. Данные Фрамингемского исследования свидетельствуют, что в ряду известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний прослеживается ассоциация БЛНПГ с артериальной гипертензией [15]. Прогрессирующее поражение ЛЖ при этом заболевании приводит к увеличению миокардиальной жесткости и повышению диастолического давления. Это, в свою очередь, приводит к увеличению давления наполнения ЛЖ, нарушению коронарной перфузии субэндокардиальных слоев миокарда и может способствовать формированию субэндокардиального фиброза ЛЖ. Вовлечение в этот процесс субэндокардиально расположенной левой ножки пучка Гиса влечет за собой замедление процессов деполяризации миокарда ЛЖ и прогрессирующее нарушение проводимости вплоть до развития БЛНПГ. Косвенные подтверждения гипотезы о существовании такого рода патофизиологической цепи были получены в большом проспективном исследовании LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension). По результатам 5-летнего наблюдения было обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертензией наличие БЛНПГ, как независимого фактора, в 2 раза повышает относительный риск госпитализации в связи с декомпенса-

цией ХСН [39]. Aalen J. и соавт. [40] подтвердили данные проспективных исследований, экспериментально проанализировав изменение ФВ ЛЖ и показателей глобальной систолической деформации миокарда ЛЖ у 11 больных с БЛНПГ и здоровых лиц в условиях искусственно созданного повышения артериального давления. По результатам этого исследования повышение систолического артериального давления на 38 ± 12 мм рт. ст. у больных с БЛНПГ согласно критериями Strauss D. G. [30] приводило к более выраженному снижению ФВ ЛЖ, чем у лиц контрольной группы (с 56 ± 6 до $42 \pm 7\%$). Кроме того, при оценке глобальной продольной деформации у лиц с БЛНПГ было обнаружено значительное уменьшение амплитуды сокращения межжелудочковой перегородки (МЖП) во время фазы изгнания желудочка. На основании этих наблюдений Aalen J. и соавт. сделали вывод о повышенной чувствительности ЛЖ к постнагрузке при наличии у них БЛНПГ [40]. Таким образом, артериальная гипертензия может служить предрасполагающим фоном для возникновения систолической дисфункции вследствие БЛНПГ.

Применение стимуляции правого желудочка (ПЖ) в экспериментах на животных и у больных при лечении брадиаритмий является моделью искусственно созданной электрической и механической диссинхронии сердца, наглядно демонстрирующей аналогичные проявления диссинхронии при БЛНПГ [41–45]. Большой процент комплексов QRS, «навязанных» стимуляцией ПЖ у больных с имплантированным ЭКС, приводит к замедленному появлению радиальной диссинхронии и уменьшению систолического продольного укорочения ЛЖ. Уменьшается также и ФВ ЛЖ в связи с уменьшением конечного диастолического диаметра и объема ЛЖ, при этом конечный систолический диаметр ЛЖ остается неизменным [46]. Изменения механики сокращения на фоне большого процента стимуляции ПЖ может приводить к развитию СН у лиц с сохранной ФВ ЛЖ или к прогрессированию уже имеющейся СН. Так, в исследовании MOST (Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction) при увеличении количества комплексов QRS, обусловленных стимуляцией ПЖ, на каждые 10% число случаев госпитализации по поводу СН увеличивалось на 20%. У пациентов с долей стимуляции ПЖ, превышающей 40%, отмечается 2,6-кратное увеличение случаев ХСН, которая возникает несмотря на исходное отсутствие признаков ХСН и нормальную ФВ ЛЖ [47]. Более позднее исследование РАСЕ количественно охарактеризовало негативные эффекты стимуляции ПЖ у больных с сохранной систолической функцией ЛЖ. По данным Yu C. M. и соавт., в сравнении с бивентрикулярной стимуляцией изолированная стимуляция ПЖ приводит к снижению ФВ ЛЖ на 6,3% в течение первого года, на 9,2%

к концу второго года и на 10,7% при долгосрочном наблюдении за пациентами [48]. В то же время, как демонстрируют это исследование и исследование BLOCK HF, применение бивентрикулярной стимуляции в качестве альтернативы ПЖ стимуляции у пациентов с показаниями к ЭКС и ожидаемым большим процентов стимуляции снижает риск наступления комбинированной конечной точки «время до смерти или неотложного обращения по поводу ХСН, потребовавшего введения внутривенных диуретиков, или увеличение индекса систолического объема левого желудочка $\geq 15\%$ » [49]. Результаты исследования DAVID продемонстрировали, что проведение постоянной эндокардиальной стимуляции желудочков пациентам с уже имеющейся тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 40%) приводит к увеличению риска наступления комбинированной конечной точки «смерть или госпитализация по поводу вновь возникшей ХСН» [42]. При этом прогноз пациентов напрямую зависит от процента навязанных комплексов QRS и был наихудшим у больных с долей навязанных комплексов, превышающей 40% [42, 50]. Таким образом, результаты больших проспективных клинических исследований убедительно продемонстрировали негативный эффект «модели БЛНПГ», искусственно созданной с помощью стимуляции ПЖ.

О прогностической роли БЛНПГ еще раз заставляет задуматься повсеместное распространение технологий малоинвазивной клапанной хирургии, а также экспансия этого метода хирургического лечения в более молодые возрастные группы пациентов. Хорошо известно, что БЛНПГ является частым осложнением после проведения транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК). Частота ТИАК-индуцированной БЛНПГ варьирует от 7 до 83% и зависит в том числе от используемой модели протеза клапана [51–54]. Так, БЛНПГ выявляется в среднем у 14,0% больных при использовании протеза Edwards-Sapient и у 45,2% после имплантации CoreValve [55]. Развитие БЛНПГ при таких операциях обусловлено механическим воздействием каркаса имплантированного клапана на структуры проводящей системы сердца, прежде всего на атриовентрикулярное соединение и левую ножку пучка Гиса, которые анатомически близки к аортальному клапану [54]. Однако помимо механических характеристик самого протеза и его геометрии, наличие таких факторов, как исходно увеличенная продолжительность интервала QRS, блокада правой ножки пучка Гиса до проведения операции, мужской пол, перенесенный инфаркт миокарда, ранее выполненное коронарное шунтирование, также предрасполагают к появлению БЛНПГ после ТИАК [55].

Влияние на прогноз БЛНПГ, возникшей вследствие ТИАК, на сегодняшний день является противоречивым. В 2020 г. мета-анализ, проанализировавший 28 исследо-

ваний и включивший около 50 тысяч больных, подвел некоторую черту под имеющейся в литературе дискуссией о прогностической роли БЛНПГ после ТИАК. По результатам этого мета-анализа, появление БЛНПГ или имплантация ЭКС в связи с развитием атриовентрикулярной блокады влечет за собой достоверное увеличение риска смерти от всех причин и госпитализации по поводу СН в течение года после проведенной операции [55]. Повышенный риск смерти у этой категории больных отчасти может быть обусловлен появлением или усугублением нарушений проводимости как таковых, тогда как для реализации негативных последствий диссинхронии, обусловленной БЛНПГ или стимуляцией ПЖ, требуется значительно большее время. Однако тенденция увеличения случаев госпитализации в связи с СН вызывает некоторую озабоченность в связи с большим количеством случаев возникновения послеоперационной БЛНПГ. Очевидна настоятельная необходимость совершенствования как самой техники имплантации, так и используемых моделей протезов клапанов.

Можно заключить, что отрицательная прогностическая роль модели БЛНПГ – ПЖ стимуляции, а также БЛНПГ, возникающая вследствие проведения ТИАК, дополнительно свидетельствуют в пользу того, что БЛНПГ может являться самостоятельной причиной кардиомиопатии [4–7]. Однако открытым остается вопрос, является ли постоянная асинхронная активация ЛЖ с последующим ремоделированием достаточной для развития левожелудочковой недостаточности или есть предрасполагающая, но еще не манифестировавшая патология миокарда, которая приводит к БЛНПГ, и к ухудшению насосной функции сердца.

Проведение работ, посвященных стимуляции пучка Гиса, как метода, предлагаемого в качестве альтернативы СРТ при ХСН, потребовало более глубокого понимания электрофизиологических характеристик БЛНПГ. В работе Upadhyay G. A. и соавт. [56] было выполнено детальное внутрисердечное картирование для оценки уровня блокады проведения в системе Гиса–Пуркинье у больных с БЛНПГ и показаниями к СРТ. Картирование проводилось в ходе электрофизиологического исследования перед имплантацией устройства или перед выполнением радиочастотной абляции желудочковой тахикардии. На основании результатов в зависимости от уровня блока были выделены три категории пациентов:

- 1) с блокадой проведения на уровне левой части пучка Гиса (левый внутригисовый блок, 46% пациентов);
- 2) с блокадой левой ножки, как таковой (18% пациентов);
- 3) пациенты с дистально нарушенной проводимостью и нормальной активацией волокон Пуркинье, потенциалы которых предшествовали возбуждению миокарда (36% пациентов).

Стимуляция пучка Гиса приводила к сужению комплекса QRS у пациентов первой и второй категории в 94 и 62% случаев соответственно и не оказывала влияния на продолжительность комплексов QRS у больных с нормальной активацией волокон Пуркинье, т.е. при дистально нарушенной проводимости. Кроме того, авторами был проведен дополнительный анализ морфологии комплексов QRS у больных всех трех групп на соответствие критериям БЛНПГ по Strauss D. G. [30]. Согласно этим критериям БЛНПГ была «типичной» у 91% больных первой и второй подгрупп и только у 39% больных с нормальной активацией волокон Пуркинье. Необходимо отметить, что ширина комплекса QRS в этой подгруппе составила 152 ± 19 мс, что было достоверно меньше, чем у пациентов с блоком проведения на уровне пучка Гиса и в самой левой ножке (171 ± 23 мс, $p=0,001$). Результаты работы убедительно свидетельствуют о том, что у пациентов с нормальной активацией волокон Пуркинье формирование ЭКГ-картины БЛНПГ происходит за счет диффузного дистального нарушения проводимости вследствие поражения самого миокарда и заключенных в нем терминалей волокон Пуркинье [56]. Подобное диффузное поражение миокарда у пациентов с БЛНПГ как при уже развившейся кардиомиопатии, так и при БЛНПГ без признаков органического поражения мышцы сердца в одной из ранних морфологических работ наблюдали Kuhn H. и соавт. [14].

В ходе гистологического исследования эндомикардиальных биоптатов правого желудочка у 90,5% здоровых лиц с БЛНПГ и у 100% пациентов с ДКМП, сопровождающейся БЛНПГ, были выявлены сходные патоморфологические изменения миокарда (гипертрофия миокарда, изменения митохондрий, пространственная дезорганизация миофибрилл, интерстициальный фиброз). При этом ультраструктурные изменения эндомикардиальных биоптатов у лиц с ДКМП и БЛНПГ только количественно, а не качественно отличались от морфологических изменений у лиц с БЛНПГ, но не имеющих клинико-инструментальных признаков кардиомиопатии. Хотя эти патоморфологические изменения нельзя назвать специфичными, факт их наличия у здоровых лиц с БЛНПГ, а также патологическое изменение показателей центральной гемодинамики вследствие электромеханической диссинхронии, обусловленной БЛНПГ, в совокупности позволило Kuhn H. и соавт. расценить БЛНПГ в этих случаях, как первое проявление патологического процесса в миокарде, который они обозначили, как «латентную кардиомиопатию». По мнению этих авторов, «латентная кардиомиопатия» является первой фазой заболевания, дальнейшее прогрессирование которого приводит к развитию СН [14]. Выявление у здоровых лиц с БЛНПГ дегенеративных изменений в миокарде по данным мор-

фологических исследований заставляет задуматься об их этиологии, в первую очередь о возможной роли воспаления. Многочисленные работы свидетельствуют о значимости латентного воспалительного процесса в миокарде, как фактора развития и прогрессирования нарушений ритма и проводимости сердца [57–59]. В ходе воспалительного процесса происходит инфильтрация миокарда клетками иммунной системы. Часть клеток некротизируется вследствие активации механизмов репарации ткани, и их место замещается соединительной тканью, формируется фиброз. Прерывание движения волны возбуждения по структурам проводящей системы сердца, поврежденным воспалением, может служить основой для возникновения блокад различного уровня. Однако несовершенство диагностических критериев воспаления на момент выполнения исследования не позволило Kuhn H. и соавт. [14] в полной мере оценить вклад воспалительного поражения миокарда в развитии нарушения внутрижелудочковой проводимости. Значение латентного воспалительного процесса у пациентов с ДКМП и БЛНПГ удалось оценить позднее. Несмотря на то, что при исследовании эндомикардиальных биоптатов больных ДКМП, сопряженной с БЛНПГ, в 58,3% была выявлена диффузная инфильтрация мышцы сердца воспалительными клетками, соответствующая активному миокардиту, качественный состав клеточных инфильтратов у этих больных указывал на слабо выраженную «остроту» воспаления. Этот признак, возможно, свидетельствует о значимой длительности и «хронизации» патологического процесса в миокарде [60]. Сходные результаты были получены ранее Angelini A. и соавт. [61], сравнивших клиническое течение и прогноз у больных с активным и пограничным миокардитом (характеристика активности миокардита определялась с помощью Далласских критериев воспаления).

По данным авторов, блокады ножек пучка Гиса чаще встречались среди пациентов с пограничным миокардитом (31%), чем с активным (8%). Можно заключить, что наличие вялотекущего воспалительного процесса в миокарде вносит определенный вклад в прогрессирование патологического ремоделирования сердца у больных с БЛНПГ. В то же время воспаление играет немаловажную роль в поддержании процессов апоптоза и фиброза миокарда при СН [62–64]. Фиброзирование является одним из основных компонентов латентного воспаления, который может поражать как рабочий миокард, так и проводящую систему сердца, приводя к внутрижелудочковым блокадам. Однако литературные данные свидетельствуют о том, что связь фиброза с формированием БЛНПГ на сегодняшний день является противоречивой. С одной стороны, в ходе ранних работ, основанных на изучении аутопсийного материала больных, умерших от СН, было установлено, что фиброз и длительность

комплекса QRS взаимосвязаны [65, 66]. С другой стороны, при оценке как интерстициального, так и очагового фиброза по данным эндомикардиальной биопсии и магнитно-резонансной томографии с контрастированием каких-либо характерных отличительных особенностей по наличию, объему или топографии рубцов у больных с БЛНПГ обнаружено не было [59, 66, 67]. Вполне возможно, что у этой категории больных идиопатический фибротический процесс может быть ограничен исключительно системой Гиса–Пуркинье, подобно тому, как это обнаруживается при болезнях Лева и Ленегра [68, 69]. Тем не менее результаты приведенных исследований предоставляют морфологические подтверждения диффузного процесса в миокарде, свидетельствующие о «латентной кардиомиопатии», однако не дают ответа на вопрос, являются ли эти изменения этиологическими.

Животные модели БЛНПГ, а также результаты эхокардиографии и аутопсийного исследования сердец пациентов с БЛНПГ свидетельствуют о дилатации и ассиметричной гипертрофии ЛЖ, наиболее выраженной в точке поздней активации, вследствие механической диссинхронии [4, 70, 71]. Ассиметричная гипертрофия сопровождается молекулярными изменениями ткани миокарда, такими как снижение экспрессии miR133a и гиперэкспрессией фактора роста соединительной ткани в боковой стенке ЛЖ [71]. Кроме того, прогрессирующая дилатация полости ЛЖ может быть следствием изменения свойств экстраклеточного матрикса и матриксных металлопротеиназ. Животные модели диссинхронии, искусственно созданной БЛНПГ с помощью стимуляции ПЖ, свидетельствуют об усилении фибротических процессов в боковой стенке ЛЖ [67], что противоречит результатам клинических исследований [60, 66, 67].

Помимо гипертрофии и аккумуляции экстраклеточного матрикса, существенный вклад в ремоделирование миокарда вносит апоптоз. Повышение целого ряда проапоптотических факторов и маркеров апоптоза, таких как каспазы, фактор некроза опухоли альфа, фрагментированные участки ДНК, можно обнаружить как при искусственно созданных моделях диссинхронии, так и у пациентов с ХСН и подтвержденной диссинхронией [72, 73]. Однако столь выраженные морфологические, включая структурно-молекулярные, изменения миокарда могут стать обратимыми при применении СРТ. Исследование эндомикардиальных биоптатов, выполненное С. D'Ascia и соавт., продемонстрировало значительное снижение объемной фракции коллагена, экспрессии фактора некроза опухоли альфа и индекса апоптоза, а также повышение плотности капилляров после 6 месяцев СРТ по сравнению с исходными данными [72]. Обратное развитие изменений миокарда можно обнаружить не только на ультраструктурном уровне: на фоне СРТ отмечается

уменьшение степени гипертрофии боковой стенки ЛЖ и истончения межжелудочковой перегородки [74].

Экспериментальные модели свидетельствуют, что, помимо морфологических изменений, нарушение последовательности активации различных отделов сердца при БЛНПГ приводит к изменению экспрессии белков межклеточных контактов, осуществляющих электромеханическое сопряжение в сокращающемся сердце. Экспериментальные животные модели индуцированной БЛНПГ демонстрируют латерализацию и снижение экспрессии белка щелевых контактов коннексина 43 (Cx43), в норме располагающегося на вставочном диске, структуре, соединяющей соседние кардиомиоциты. Снижение экспрессии Cx43 сопровождается снижением скорости эндокардиальной проводимости по системе Гиса–Пуркинье [75]. Cx43 отвечает за вход ионов Na^+ в клетку во время фазы 0 потенциала действия и, следовательно, за скорость проведения электрического импульса. Латерализация Cx43 может приводить к зигзагообразному движению фронта волны возбуждения [76] и, следовательно, к замедлению проведения, неоднородной рефрактерности и повышенному риску возникновения петель re-entry [77]. Изменения экспрессии щелевых контактов могут быть не только следствием БЛНПГ. Данные об экспрессии различных генов продемонстрировали, что вариации в Cx40, экспрессирующемся в предсердиях и проксимальных отделах проводящей системы сердца, и Cx43, экспрессируемом в клетках Пуркинье и кардиомиоцитах желудочков, могут являться факторами развития кардиомиопатии и возникновения БЛНПГ [78, 79]. По результатам недавнего мета-анализа были выявлены вариации в 22 локусах, оказывающих влияние на длительность комплексов QRS и процессы проведения по миокарду желудочков [80]. Таким образом, эти исследования демонстрируют наличие генетических предпосылок к формированию БЛНПГ.

Новейшие данные свидетельствуют о взаимосвязи нарушений проводимости с еще одним типом межклеточных контактов вставочного диска – плотными контактами [79]. Согласно литературным данным уменьшение

количества белка плотных контактов – коксаки-аденовирусного рецептора в миокарде – приводит к замедлению проведения волны возбуждения по желудочкам за счет снижения амплитуды натриевого тока [80, 81]. Кроме того, при анализе эндомикардиальных биоптатов больных ДКМП было обнаружено снижение экспрессии коксаки-аденовирусного рецептора и его перераспределение со вставочных дисков на боковые мембраны, латерализация по мере расширения комплекса QRS при БЛНПГ [60]. Подобная реорганизация белков клеточных контактов препятствует адекватному электромеханическому сопряжению кардиомиоцитов и является еще одним отражением патологического ремоделирования миокарда.

Не вызывает сомнения, что «идиопатическая» БЛНПГ, выявляемая даже у лиц с нормальной сократительной функцией левого желудочка и отсутствием значимых заболеваний сердца, является отнюдь не доброкачественным феноменом. Существующие данные свидетельствуют о том, что, возникнув однажды, БЛНПГ может приводить к нарушению внутрисердечной гемодинамики, электрической и механической диссинхронии, ультраструктурному ремоделированию и, как следствие, снижению насосной функции сердца. При этом накапливающиеся со временем сопутствующие заболевания, несомненно, способствуют прогрессированию процессов ремоделирования сердца с развитием в итоге систолической дисфункции и клинических проявлений ХСН. Применение СРТ позволяет скорректировать электро-механическую диссинхронию, возникающую вследствие БЛНПГ, и достичь устранения сердечной дисфункции и явлений ХСН. Представленные выше данные дают основание полагать, что нарушение внутрижелудочковой проводимости по типу БЛНПГ, структурно-тканевые изменения миокарда и ремоделирование ЛЖ у больных ХСН являются звеньями единого патофизиологического процесса, замыкающегося в порочный круг.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.07.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eppinger H, Rothberger CJ. Zur analyse des ektrokardiogramms. Wien Klin Wochenschr. 1909;22:1091–8
2. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Internal Medicine. 2011;171(16):1454–62. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.247
3. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen 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
4. Vernooy K, Cornelussen RNM, Verbeek XAAM, Vanagt WYR, van Hunnik A, Kuiper M 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
5. 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
6. Vaillant C, Martins RP, Donal E, Leclercq C, Thébault C, Behar N et al. Resolution of Left Bundle Branch Block–Induced Cardiomyopathy by Cardiac Resynchronization Therapy. Journal of the Ameri-

- can College of Cardiology. 2013;61(10):1089–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.10.053
7. Curtius JM, Stechern V, Kuhn H, Loogen F. Echocardiographic follow-up in latent cardiomyopathy. *Zeitschrift Fur Kardiologie*. 1984;73(11):695–700. PMID: 6523968
8. Baggish AL, Hutter AMJ, Wang F, Yared K, Weiner RB, Kupperman E et al. Cardiovascular Screening in College Athletes With and Without Electrocardiography: A Cross-sectional Study. *Annals of Internal Medicine*. 2010;152(5):269–75. DOI: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00004
9. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Di Paolo FM, Spataro A, Biffi A et al. Clinical Significance of Abnormal Electrocardiographic Patterns in Trained Athletes. *Circulation*. 2000;102(3):278–84. DOI: 10.1161/01.CIR.102.3.278
10. Wilson MG, Chatard JC, Carre F, Hamilton B, Whyte GP, Sharma S et al. Prevalence of electrocardiographic abnormalities in West-Asian and African male athletes. *British Journal of Sports Medicine*. 2012;46(5):341–7. DOI: 10.1136/bjism.2010.082743
11. Imanishi R, Seto S, Ichimaru S, Nakashima E, Yano K, Akahoshi M. Prognostic Significance of Incident Complete Left Bundle Branch Block Observed Over a 40-Year Period. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(5):644–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.03.044
12. Eriksson P, Hansson P-O, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-Branch Block in a General Male Population: The Study of Men Born 1913. *Circulation*. 1998;98(22):2494–500. DOI: 10.1161/01.CIR.98.22.2494
13. Kumar V, Venkataraman R, Aljaroudi W, Osorio J, Heo J, Iskandrian AE et al. Implications of Left Bundle Branch Block in Patient Treatment. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(2):291–300. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.029
14. Kuhn H, Breithardt G, Knieriem HJ, Kohler E, Losse B, Seipel L et al. Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy (COCM). *Postgraduate Medical Journal*. 1978;54(633):451–61. DOI: 10.1136/pgmj.54.633.451
15. Schneider JF, Thomas HE, Kreger BE, McNamara PM, Kannel WB. Newly Acquired Left Bundle-Branch Block: The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*. 1979;90(3):303–10. DOI: 10.7326/0003-4819-90-3-303
16. Blanc J, Fatemi M, Bertault V, Baraket F, Etienne Y. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Europace*. 2005;7(6):604–10. DOI: 10.1016/j.eupc.2005.06.005
17. Marchandise B, Piette F, Chalant CH, Kremer R. Conduction disorders in aortic valve diseases. *Acta Cardiologica*. 1975;30(2):111–28. PMID: 1079997
18. Wilensky RL, Yudelman P, Cohen AI, Fletcher RD, Atkinson J, Virmani R et al. Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy. *The American Journal of Cardiology*. 1988;62(4):276–83. DOI: 10.1016/0002-9149(88)90225-1
19. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 1996;53(2):163–70. DOI: 10.1016/0167-5273(95)02502-2
20. Søndergaard MM, Riis J, Bodker KW, Hansen SM, Nielsen J, Graff C et al. Associations between left bundle branch block with different PR intervals, QRS durations, heart rates and the risk of heart failure: a register-based cohort study using ECG data from the primary care setting. *Open Heart*. 2021;8(1):e001425. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001425
21. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, Bracchetti G, Potena L, Magnani G et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2002;21(8):899–902. PMID: 12163090
22. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1989;79(4):845–53. DOI: 10.1161/01.CIR.79.4.845
23. Littmann L, Symanski JD. Hemodynamic implications of left bundle branch block. *Journal of Electrocardiology*. 2000;33(Suppl):115–21. DOI: 10.1054/jelc.2000.20330
24. Bourassa MG, Boiteau GM, Allenstein BJ. Hemodynamic studies during intermittent left bundle branch block. *The American Journal of Cardiology*. 1962;10(6):792–9. DOI: 10.1016/0002-9149(62)90173-X
25. Takeshita A, Basta LL, Kioschos JM. Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance. *The American Journal of Medicine*. 1974;56(2):251–5. DOI: 10.1016/0002-9343(74)90604-4
26. Grover M, Engler RL. Acute pulmonary edema induced by left bundle branch block. *The American Journal of Cardiology*. 1983;52(5):648–9. DOI: 10.1016/0002-9149(83)90048-6
27. Littmann L, Goldberg JR. Apparent bigeminy and pulsus alternans in intermittent left bundle-branch block. *Clinical Cardiology*. 1999;22(7):490–490. DOI: 10.1002/clc.4960220710
28. Sharma S, Barot HV, Schwartzman AD, Ganatra S, Shah SP, Venesky DM et al. Risk and predictors of dyssynchrony cardiomyopathy in left bundle branch block with preserved left ventricular ejection fraction. *Clinical Cardiology*. 2020;43(12):1494–500. DOI: 10.1002/clc.23467
29. Sze E, Dunning A, Loring Z, Atwater BD, Chiswell K, Daubert JP et al. Comparison of Incidence of Left Ventricular Systolic Dysfunction Among Patients With Left Bundle Branch Block Versus Those With Normal QRS Duration. *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(11):1990–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.003
30. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining Left Bundle Branch Block in the Era of Cardiac Resynchronization Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(6):927–34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.11.010
31. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C 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
32. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M 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
33. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S 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(7):822–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097709
34. Aranda JM, Conti JB, Johnson JW, Petersen-Stejskal S, Curtis AB. 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. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F 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). *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1190–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000380
36. Kuznetsov V.A., Malishevskii L.M., Todosiychuk V.V., Soldatova A.M. Association of left bundle branch block definitions with response to cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(7):78–85. [Russian: 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

37. Kashtanova S.Yu., Mironova N.A., Gupalo E.M., Gaman S.A., Malkina T.A., Tarasovskiy G.S. et al. Assessment of myocardial electrical dissynchrony by noninvasive activation mapping and its role in achieving the success of cardiac resynchronization. *Kardiologiia*. 2019;59(4S):21–32. [Russian: Каштанова С.Ю., Миронова Н.А., Гупало Е.М., Гаман С.А., Малкина Т.А., Тарасовский Г.С. и др. Оценка электрической диссинхронии миокарда с помощью неинвазивного активационного картирования и ее роль в достижении успеха проведения сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология*. 2019;59(4S):21–32]. DOI: 10.18087/cardio.2613
38. Van Deursen CJM, Blaauw Y, Witjens MI, Debie L, Wecke L, Crijns HJGM 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
39. Li Z, Dahlöf B, Okin PM, Kjeldsen SE, Wachtell K, Ibsen H et al. Left bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study. *Journal of Hypertension*. 2008;26(6):1244–9. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282fcc23c
40. Aalen J, Storsten P, Remme EW, Sirnes PA, Gjesdal O, Larsen CK et al. Afterload Hypersensitivity in Patients With Left Bundle Branch Block. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(6):967–77. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.025
41. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R et al. Ventricular Pacing or Dual-Chamber Pacing for Sinus-Node Dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(24):1854–62. DOI: 10.1056/NEJMoa013040
42. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H et al. 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. PMID: 12495391
43. Barsheshet A, Moss AJ, McNitt S, Jons C, Glikson M, Klein HU et al. Long-term implications of cumulative right ventricular pacing among patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2011;8(2):212–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.10.035
44. Delgado V, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Ajmone Marsan N, Bertini M et al. Acute Effects of Right Ventricular Apical Pacing on Left Ventricular Synchrony and Mechanics. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(2):135–45. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.814608
45. Prinzen FW, Peschar M. Relation Between the Pacing Induced Sequence of Activation and Left Ventricular Pump Function in Animals. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2002;25(4):484–98. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.00484.x
46. Liu W-H, Chen M-C, Chen Y-L, Guo B-F, Pan K-L, Yang C-H 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
47. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL et al. 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
48. Yu C-M, Fang F, Luo X-X, Zhang Q, Azlan H, Razali O. Long-term follow-up results of the Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(9):1016–25. DOI: 10.1002/ejhf.157
49. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(17):1585–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1210356
50. Sweeney M, Hellkamp A, Greenspoon A. Baseline QRS duration ≥ 120 milliseconds and cumulative percent time ventricular paced predicts increased risk of heart failure, stroke, and death in DDDR-paced patients with sick sinus syndrome in MOST. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2002;25(4 Pt 2):690
51. Roten L, Wenaweser P, Delacrétaez E, Hellige G, Stortecky S, Tanner H et al. Incidence and Predictors of Atrioventricular Conduction Impairment After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(10):1473–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.07.012
52. Nuis R-J, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Tzikas A, Van der Boon RM, Maugenes A-M et al. Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis. *European Heart Journal*. 2011;32(16):2067–74. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr110
53. Houthuizen P, Van Garsse LAFM, Poels TT, de Jaegere P, van der Boon RMA, Swinkels BM et al. Left Bundle-Branch Block Induced by Transcatheter Aortic Valve Implantation Increases Risk of Death. *Circulation*. 2012;126(6):720–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101055
54. Martinez-Selles M, Bramlage P, Thoenes M, Schymik G. Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(1):1–12. DOI: 10.1007/s00392-014-0739-6
55. Faroux L, Muntané-Carol G, Urena M, Nombela-Franco L, Amat-Santos I, Kleiman N et al. Late Electrocardiographic Changes in Patients With New-Onset Left Bundle Branch Block Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2020;125(5):795–802. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.11.025
56. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, Beaser AD, Aziz Z, Ozcan C 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648
57. Shlyakhto E.V., Treshkur T.V., Parmon E.V., Gudkova A.Ya., Ovechkin M.A., Nemkov A.S. et al. Idiopathic ventricular arrhythmias: results of prospective observation. *Journal of Arrhythmology*. 2004;33:5–11. [Russian: Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Гудкова А.Я., Овечкина М.А., Немков А.С. и др. Идиопатические желудочковые нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2004;33:5–11]
58. Novikova D.S., Bekbosynova M.S., Loladze N.V., Antidze T.Ya., Domogatsky S.P., Golitsin S.P. et al. C-reactive protein and interleukin-6 in patients with ventricular cardiac rhythm disturbances: possible role of inflammation in development of ventricular arrhythmias. *Kardiologiia*. 2004;44(5):63–6. [Russian: Новикова Д.С., Бекбосынова М.С., Лоладзе Н.В., Антидзе Т.Я., Домогатский С.П., Голицын С.П. и др. С-реактивный белок и интерлейкин-6 у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможная роль воспаления в развитии желудочковых аритмий. *Кардиология*. 2004;44(5):63–6]
59. Grokhotova V.V., Tatarsky R.B., Lebedev D.S., Mitrofanova L.B., Mitrofanov N.K., Pakhomov A.V. et al. Diagnosis of non-coronary heart diseases in patients with ventricular tachyarrhythmia. *Journal of Arrhythmology*. 2014;75:41–7. [Russian: Грохотова В.В., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С., Митрофанова Л.Б., Митрофанов Н.К., Пахомов А.В. и др. Диагностика некоронарогенных заболеваний у пациентов с желудочковыми тахикардиями. *Вестник аритмологии*. 2014;75:41–7]
60. Gupalo E.M., Mironova N.A., Rogova M.M., Chumachenko P.V., Tkachev G.A., Naumova M.A. et al. Assessment of Clinical-Instrumental, Morphological Data and Expression of Coxsackie Adenovirus Receptor in Patients With Inflammatory Cardiac Pathology. *Kardiologiia*. 2014;54(5):8–15. [Russian: Гупало Е.М., Миронова Н.А., Рогова М.М., Чумаченко П.В., Ткачев Г.А., Наумова М.А. и др. Исследование клинико-инструментальных и морфологических показателей, а также экспрессии Коксаки-аденовирусного рецептора у больных воспалительными заболеваниями миокарда. *Кардиология*. 2014;54(5):8–15]. DOI: 10.18565/cardio.2014.5.8-15
61. Angelini A, Crosato M, Boffa GM, Calabrese F, Calzolari V, Chioin R et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological cor-

- relates and prognostic implications. *Heart*. 2002;87(3):210–5. DOI: 10.1136/heart.87.3.210
62. Hegewisch S, Weh HJ, Hossfeld DK. TNF-induced cardiomyopathy. *The Lancet*. 1990;335(8684):294–5. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90115-L
63. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative Inotropic Effects of Cytokines on the Heart Mediated by Nitric Oxide. *Science*. 1992;257(5068):387–9. DOI: 10.1126/science.1631560
64. Blum A, Miller H. Role of cytokines in heart failure. *American Heart Journal*. 1998;135(2):181–6. DOI: 10.1016/S0002-8703(98)70080-8
65. Mazzoleni A, Curtin ME, Wolff R, Reiner L, Simes G. On the relationship between heart weights, fibrosis, and QRS duration. *Journal of Electrocardiology*. 1975;8(3):233–6. DOI: 10.1016/S0022-0736(75)80050-1
66. Yamada T, Fukunami M, Ohmori M, Iwakura K, Kumagai K, Kondoh N et al. New approach to the estimation of the extent of myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy: Use of signal-averaged electrocardiography. *American Heart Journal*. 1993;126(3):626–31. DOI: 10.1016/0002-8703(93)90413-4
67. Gupalo E.M., Stukalova O.V., Mironova N.A., Narusov O.Yu., Velichko L.V., Chumachenko P.V. et al. Potentialities of heart mri in detection of inflammation in patients with idiopathic abnormalities of cardiac conduction and clinical syndrome of dilated cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmology*. 2014;77:32–41. [Russian: Гупало Е.М., Стукалова О.В., Миронова Н.А., Нарусов О.Ю., Величко Л.В., Чумаченко П.В. и др. Возможности МРТ сердца в выявлении воспаления у больных с идиопатическими нарушениями проводимости сердца и у больных с клиническим синдромом дилатационной кардиомиопатии. *Вестник Аритмологии*. 2014;77:32–41]
68. Lenegre J. Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in relation to complete heart block. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1964;6(5):409–44. DOI: 10.1016/S0033-0620(64)80001-3
69. Lev M. The pathology of complete atrioventricular block. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1964;6(4):317–26. DOI: 10.1016/S0033-0620(64)80005-0
70. van Oosterhout MFM, Prinzen FW, Arts T, Schreuder JJ, Vanaagt WYR, Cleutjens JPM et al. Asynchronous Electrical Activation Induces Asymmetrical Hypertrophy of the Left Ventricular Wall. *Circulation*. 1998;98(6):588–95. DOI: 10.1161/01.CIR.98.6.588
71. Van Middendorp LB, Kuiper M, Munts C, Wouters P, Maessen JG, van Nieuwenhoven FA et al. Local microRNA-133a downregulation is associated with hypertrophy in the dyssynchronous heart: miR-133a is associated with local hypertrophy. *ESC Heart Failure*. 2017;4(3):241–51. DOI: 10.1002/ehf2.12154
72. D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, Riccio G, Saccà L. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor- α expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *European Heart Journal*. 2006;27(2):201–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi579
73. Chakir K, Daya SK, Tunin RS, Helm RH, Byrne MJ, Dimaano VL et al. Reversal of Global Apoptosis and Regional Stress Kinase Activation by Cardiac Resynchronization. *Circulation*. 2008;117(11):1369–77. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706291
74. Cvijic M, Duchenne J, Ünlü S, Michalski B, Aaronson M, Winter S et al. Timing of myocardial shortening determines left ventricular regional myocardial work and regional remodelling in hearts with conduction delays. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(8):941–9. DOI: 10.1093/ehjci/jex325
75. Spragg D, Akar F, Helm R, Tunin R, Tomaselli G, Kass D. Abnormal conduction and repolarization in late-activated myocardium of dyssynchronously contracting hearts. *Cardiovascular Research*. 2005;67(1):77–86. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.03.008
76. Josephson ME, Anter E. Substrate Mapping for Ventricular Tachycardia: assumptions and misconceptions. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015;1(5):341–52. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.09.001
77. Maguy A, Le Bouter S, Comtois P, Chartier D, Villeneuve L, Wakili R et al. Ion Channel Subunit Expression Changes in Cardiac Purkinje Fibers: A Potential Role in Conduction Abnormalities Associated With Congestive Heart Failure. *Circulation Research*. 2009;104(9):1113–22. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.108.191809
78. Ladvall P, Andersson B, Dellborg M, Hansson P-O, Eriksson H, Thelle D et al. Genetic variation at the human connexin 43 locus but not at the connexin 40 locus is associated with left bundle branch block. *Open Heart*. 2015;2(1):e000187. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000187
79. Fontes MSC, van Veen TAB, de Bakker JMT, van Rijen HVM. Functional consequences of abnormal Cx43 expression in the heart. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1818(8):2020–9. DOI: 10.1016/j.bbmem.2011.07.039
80. Osório J. Meta-analysis identifies variants in 22 loci associated with QRS duration. *Nature Reviews Cardiology*. 2011;8(2):63–63. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.214
81. Marsman RFJ, Bezzina CR, Freiberg F, Verkerk AO, Adriaens ME, Podliesna S et al. Coxsackie and Adenovirus Receptor Is a Modifier of Cardiac Conduction and Arrhythmia Vulnerability in the Setting of Myocardial Ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(6):549–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.062