

Кузнецов В.А., Малишевский Л.М., Тодосийчук В.В., Солдатова А.М.

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Тюменский кардиологический научный центр, Россия

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ РАЗЛИЧНЫХ КРИТЕРИЕВ БЛОКАДЫ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА С ОТВЕТОМ НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель	Сравнение диагностической ценности различных критериев полной блокады левой ножки пучка Гиса (пБЛНПП) в предсказании обратного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).
Материалы и методы	В исследование были включены 93 пациента (81,7% мужчин, средний возраст на момент имплантации $56,6 \pm 9,3$ лет). Для оценки обратимости ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ учитывалось достижение максимального снижения конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ в течение всего периода наблюдения. В соответствии с динамикой КСО ЛЖ пациенты были разделены на две группы: нереспондеры ($n=27$) и респондеры ($n=66$). пБЛНПП была определена по 9 критериям (ESC 2006 и 2013 гг., АНА 2009 г., Strauss и использованным в крупных многоцентровых исследованиях MIRACLE, CARE-HF, MADIT-CRT, REVERSE, RAFT).
Результаты	В группе респондеров статистически значимо чаще встречалась пБЛНПП, определенная по критериям АНА ($p=0,001$), ESC 2013 ($p=0,014$), Strauss ($p=0,002$), MADIT-CRT ($p=0,014$), REVERSE ($p=0,013$) и RAFT ($p<0,001$). Наибольшую специфичность продемонстрировали критерии АНА и RAFT (92,6%), наибольшую чувствительность и общую точность – критерий Strauss (80,3% и 72,04% соответственно). Критерии, предложенные в актуальных клинических рекомендациях (АНА и ESC 2013), продемонстрировали сильную согласованность в отношении определения пБЛНПП (коэффициент $\kappa=0,818$, 95% ДИ 0,7–0,936, $p<0,001$). Однако между критериями Strauss и ESC 2006/АНА/ESC 2013 была установлена минимальная согласованность в отношении выявления пБЛНПП. Согласованность в определении пБЛНПП для критериев, описанных в крупных многоцентровых исследованиях, в большинстве случаев была минимальной. Тем не менее в исследованиях, результаты которых послужили поводом для включения пБЛНПП в качестве критерия отбора (MADIT-CRT, REVERSE, RAFT), были использованы критерии с умеренной или сильной согласованностью.
Заключение	Обратимость ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ отличается у пациентов с пБЛНПП, определяемой по разным критериям. Все актуальные критерии пБЛНПП (АНА, ESC 2013 и Strauss) значимо чаще встречались в группе респондеров. Тем не менее эти критерии различаются показателями чувствительности и специфичности. В ряде крупных многоцентровых исследований использовали критерии, имеющие минимальную согласованность в определении пБЛНПП, что следует учитывать при интерпретации результатов этих исследований.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; сердечная ресинхронизирующая терапия; блокада левой ножки пучка Гиса
Для цитирования	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. <i>Kardiologiya</i> . 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. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):78–85]
Автор для переписки	Малишевский Лев Михайлович. E-mail: levmalishevskii@gmail.com

Введение

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является эффективным методом лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и нарушениями желудочковой проводимости. Эта терапия направлена на ресинхронизацию электрической

активности желудочков, что приводит к восстановлению сократительной способности и улучшению функционального класса (ФК) СН. При этом снижается частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и увеличивается выживаемость пациентов [1]. Однако от 9 до 68% пациентов (в зависимости от выбранного критерия ответа: гемодинамического, клинического

или комбинированного) не получают положительного эффекта от терапии [2]. Стоит отметить, что разные критерии ответа имеют низкую корреляцию друг с другом, а менее выраженное снижение симптоматики и меньшее обратное ремоделирование ЛЖ на фоне СРТ не всегда связаны с меньшим улучшением прогноза на фоне СРТ [2, 3].

Одним из основных способов увеличения эффективности ресинхронизации является тщательный отбор пациентов на СРТ [4]. По результатам крупных многоцентровых исследований, полная блокада левой ножки пучка Гиса (пБЛНППГ) была признана одним из ключевых критериев отбора на СРТ [5–8]. Однако два мета-анализа, объединив результаты этих исследований, не продемонстрировали значимую связь морфологии комплекса QRS со снижением риска смертности от всех причин, госпитализации по поводу ХСН и смерти, в связи с чем использование этого критерия отбора часто ставится под сомнение [9, 10]. Одним из объяснений этих противоречий может быть отсутствие единого подхода при определении морфологии комплекса QRS [11].

Для определения пБЛНППГ существует множество критериев, включающих разные электрокардиографические признаки. При этом критерии пБЛНППГ различаются как в актуальных клинических рекомендациях Американской ассоциации сердца (АНА) и Европейского общества кардиологов (ESC), так и в крупных многоцентровых исследованиях, в которых оценивалась морфология комплекса QRS [5–7, 12–15]. Значимость разли-

чий между критериями пБЛНППГ изучена недостаточно, что делает актуальным сравнение эффективности СРТ у пациентов с пБЛНППГ, определенной по существующим критериям.

Цель исследования

Сравнение диагностической ценности различных критериев пБЛНППГ в предсказании обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ.

Материалы и методы

Были обследованы 93 пациента (81,7% мужчин, средний возраст на момент имплантации $56,6 \pm 9,3$ лет), включенные в «Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии» [16]. Основные критерии включения в исследование: продолжительность комплекса QRS ≥ 120 мс, отсутствие постоянной электрокардиостимуляции, ХСН II–IV ФК по классификации New York Heart Association (NYHA), ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Средний срок наблюдения от момента имплантации до завершения исследования или смерти пациента составил 39 [16; 61] месяцев. Обследование пациентов проводилось исходно перед установкой кардиостимулятора, через 1, 3 и каждые 6 месяцев в течение всего периода наблюдения. Для оценки обратимости ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ учитывалось достижение максимального снижения конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ в течение всего периода наблюдения. В соответствии с динамикой КСО

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Респондеры (n=66)	Нереспондеры (n=27)	p
Возраст (лет)	57,5 [53; 62]	55 [49; 60]	0,18
Пол (муж), n (%)	54 (81,8)	22 (81,5)	0,97
Курение, n (%)	14 (21,2)	10 (37)	0,11
Срок наблюдения (месяцы) *	36,5 [12,75; 70,25]	22 [13; 37]	00,03
Смертность, n (%)	13 (19,7)	11 (40,7)	0,035
Смертность на 100 человеко-лет	5,57	19,5	–
ИБС, n (%)	41 (62,1)	20 (74,1)	0,27
III–IV ФК, n (%)	27 (40,9)	17 (63)	0,053
АГ, n (%)	51 (77,3)	20 (74,1)	0,74
ФП, n (%)	18 (27,3)	5 (18,5)	0,34
СД, n (%)	8 (12,1)	6 (22,2)	0,22
ИМ, n (%)	24 (36,4)	16 (59,3)	0,043
QRS (мсек)	168,5 [149,5; 187,75]	148 [138; 164]	0,006
ФВ ЛЖ, %	32 [27; 34]	30,5 [27,75; 34]	0,64
Тест 6-мин ходьбы (метры)	344 [290; 405]	290 [232; 348]	0,033
СРТ-Д, n (%)	45 (68,2)	23 (85,2)	0,093

* В группе респондеров время наблюдения рассчитывалось в период со дня визита, на котором впервые были выявлены критерии ответа, до последнего дня исследования или дня смерти; в группе нереспондеров – с первого визита до последнего дня исследования или дня смерти. Срок наблюдения в группе респондеров от момента имплантации до последнего дня исследования или дня смерти составил 45,5 [23,25; 75,75] месяцев, в группе нереспондеров – 21 [13; 38] месяцев.

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс по классификации NYHA; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции.

Таблица 2. Электрокардиографические признаки, включенные в критерии пБЛНПП

Критерии	Признаки								
	ESC 2006	АНА 2009	Strauss 2011	ESC 2013	MIRACLE	CARE-HF	MADIT-CRT	REVERSE	RAFT
Длительность комплекса QRS (мс) \geq	120	120	ж – 130, м – 140	120	130	120	130	120	120
QS или rS в V ₁	+	-	+	+	-	+	+	+	-
Монофазный QS в V ₁	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Положительный зубец T в V ₁	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Нормальный интервал BO R в V ₁ -V ₃	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Интервал BO R в V ₅ \geq 60 мс	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Интервал BO R в V ₆ \geq 60 мс	+	+	-	-	-	-	-	-	+
Интервал BO R в I \geq 60 мс	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Монофазный зубец R в V ₆	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Зазубренный/сглаженный зубец R в I, aVL и V ₅ -V ₆	-	+	-	-	-	-	-	+	+
Зазубрина/сглаженность в середине QRS, как минимум, в двух отведениях: V ₁ -V ₂ , V ₅ -V ₆ , I, и aVL	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Уширенный (с часто встречающимися зазубриной и сглаженностью) зубец R в I, aVL, V ₅ -V ₆	-	-	-	+	-	-	+	-	-
Зазубренный/сглаженный зубец R в I и V ₆	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Отсутствие зубца q в V ₅ -V ₆	-	+	-	+	-	+	+	+	+
Отсутствие зубца q в I-м отведении	-	+	-	-	-	+	-	-	+
QS с положительным зубцом T в aVR	+	-	-	-	-	-	-	-	-
rS в aVF	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Дискордантный зубец T	+	+	-	-	-	+	-	-	-

пБЛНПП – полная блокада левой ножки пучка Гиса; интервал BO – интервал внутреннего отклонения, ж – женщины, м – мужчины. При составлении критериев пБЛНПП, использованных в крупных многоцентровых исследованиях, мы анализировали непосредственно электрокардиографические признаки (при их наличии), приведенные в текстах статей.

ЛЖ пациенты были разделены на две группы: нереспондеры (уменьшение КСО ЛЖ <15% от исходного, n=27) и респондеры (уменьшение КСО ЛЖ \geq 15%, n=66) [17]. В группе респондеров смертность учитывалась со дня визита, на котором впервые были выявлены критерии ответа, до дня смерти или последнего дня исследования, в группе нереспондеров – с первого визита (для оценки ответа) до дня смерти или последнего дня исследования. Все больные получали оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с действующими рекомендациями [8]. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Электрокардиография была проведена в 12 отведениях со скоростью 50 мм/с на аппаратах Поли-Спектр 8/Е (полоса пропускания сигнала: 0,05–250 Гц; сетевой фильтр: 50/60 Гц; 1 мм/мВ; Нейрософт, Россия) и CORINA Cardiosoft (полоса пропускания сигнала: 0,08–150 Гц; сетевой фильтр: 50/60 Гц; 1 мм/мВ; General Electric, USA). Продолжительность комплекса QRS измерялась только автоматически. пБЛНПП опреде-

лялась по 9 критериям (предложенные ESC 2006 и 2013 гг. [7, 18], АНА 2009 г. [12], разработанный D. Strauss с соавт. [19], использованные в крупных многоцентровых исследованиях или их субанализах: MIRACLE, CARE-HF, MADIT-CRT, REVERSE, RAFT [5, 6, 13–15]). Каждый критерий включал от 3 до 8 электрокардиографических признаков (табл. 2), которые были независимо определены двумя специалистами. В случае несовпадения мнения специалистов электрокардиографический признак оценивал третий эксперт, специалист высшей категории. Каждый признак был оценен отдельно, а пБЛНПП устанавливалась только при наличии всех признаков, включенных в определенный критерий. Зазубрина/сглаженность были определены в соответствии с рекомендациями J. Almer с соавт., а также E. Clark с соавт.: зазубрина (notching) – как внезапное изменение направления восходящего или нисходящего колена зубца под углом $\geq 90^\circ$; сглаженность (slurring) – как внезапное изменение направления под углом от 0° до 90° [20, 21].

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25. Для проверки распределения на нормальность были использованы критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерий Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение) при условии нормального распределения и $Me [25;75]$ (медианы с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей) при ненормальном распределении. Для анализа количественных величин при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального – критерий Манна–Уитни. Анализ качественных данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки степени согласованности критериев пБАНПГ был определен коэффициент каппа Коэна (κ). При значении коэффициента κ менее 0,2 отмечали отсутствие согласованности; от 0,21 до 0,39 согласованность считали минимальной; от 0,40 до 0,59 – слабой; от 0,6 до 0,79 – умеренной; от 0,8 до 0,9 – сильной; более 0,9 – почти идеальной [22]. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Доля респондеров и нереспондеров с наличием пБАНПГ, определенной по различным критериям, представлена в таблице 3.

В группе респондеров статистически значимо чаще встречалась пБАНПГ, определенная по критериям, предложенным в актуальных клинических рекомендациях АНА 2009 г. и ESC 2013 г., а также по критерию, разработанному D. Strauss с соавт. Только у 29 пациентов была выявлена пБАНПГ одновременно по АНА, ESC 2013 и Strauss, что составляет 42% от числа пациентов с пБАНПГ, определенной по любому из этих критериев. По критериям: MADIT-CRT, REVERSE и RAFT так-

Таблица 3. Доля пациентов с пБАНПГ

	Все пациенты (n=93)	Респондеры (n=66)	Нереспондеры (n=27)	p
ESC 2006, n (%)	38 (40,9)	30 (45,5)	8 (29,6)	0,16
АНА 2009, n (%)	31 (33,3)	29 (43,9)	2 (7,4)	0,001
Strauss 2011, n (%)	66 (71)	53 (80,3)	13 (48,1)	0,002
ESC 2013, n (%)	39 (41,9)	33 (50)	6 (22,2)	0,014
MIRACLE, n (%)	19 (20,4)	16 (24,2)	3 (11,1)	0,154
CARE-HF, n (%)	27 (29)	22 (33,3)	5 (18,5)	0,153
MADIT-CRT, n (%)	39 (41,9)	33 (50)	6 (22,2)	0,014
REVERSE, n (%)	53 (57)	43 (65,2)	10 (37)	0,013
RAFT, n (%)	33 (35,5)	31 (47)	2 (7,4)	<0,001

же были обнаружены статистически значимые различия между группами.

Несмотря на высокую специфичность критериев АНА и RAFT (92,6%), а также прогностическую ценность положительного результата (93,6 и 93,9% соответственно), менее чем у половины респондеров была выявлена пБАНПГ по этим критериям (табл. 3, 4). С другой стороны, критерий Strauss имеет наибольшую чувствительность (80,3%) и прогностическую ценность отрицательного результата (51,9%) среди всех критериев, однако почти у половины нереспондеров была выявлена пБАНПГ по этому критерию (табл. 4). Критерий, который использовали в исследовании REVERSE, продемонстрировал наиболее сбалансированные, но относительно низкие показатели чувствительности и специфичности. Стоит отметить, что все критерии продемонстрировали относительно высокую прогностическую ценность положительного результата и низкую прогностическую ценность отрицательного результата. Критерий, разработанный Strauss с соавт., продемонстрировал наилучшую общую точность.

При анализе коэффициента κ для критериев, предложенных в клинических рекомендациях и исследователь-

Таблица 4. Диагностическая ценность критериев пБАНПГ в отношении обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ

	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата	Точность
ESC 2006, %	45,5 [38,3-51,3]	70,4 [52,8-84,6]	78,9 [66,4-89]	34,5 [25,9-41,5]	52,7 [42,5-60,9]
АНА, %	43,94 [37,5-46,4]	92,59 [76,8-98,7]	93,55 [79,8-98,9]	40,32 [33,5-43]	58,06 [48,9-61,6]
Strauss, %	80,3 [73,5-86,5]	51,85 [35,2-67]	80,3 [73,5-86,5]	51,85 [35,2-67]	72,04 [62,4-80,8]
ESC 2013, %	50 [42,9-55,1]	77,78 [60,3-90,1]	84,62 [72,5-93,2]	38,89 [30,2-45,1]	58,06 [47,9-65,2]
MIRACLE, %	24,2 [18-27,6]	88,9 [73,6-97]	84,2 [62,5-95,7]	32,4 [26,9-35,4]	43 [34,2-47,7]
CARE-HF, %	33,3 [26,5-37,9]	81,5 [64,8-92,6]	81,5 [64,8-92,6]	33,3 [26,5-37,9]	47,3 [37,6-53,8]
MADIT-CRT, %	50 [42,9-55,1]	77,78 [60,3-90,1]	84,62 [72,5-93,2]	38,89 [30,2-45,1]	58,06 [47,9-65,2]
REVERSE, %	65,15 [57,9-71,4]	62,96 [45,3-78,3]	81,13 [72,1-88,9]	42,5 [30,6-52,8]	64,52 [54,3-73,4]
RAFT, %	46,97 [40,5-49,5]	92,59 [76,8-98,7]	93,94 [81-98,9]	41,67 [34,6-44,4]	60,22 [51-63,8]

Таблица 5. Степень согласованности критериев пБЛНПГ, предложенных в клинических рекомендациях и исследовательскими группами

Исследование	Значение коэффициента κ	p
ESC 2006 - АНА	0,519 [0,34-0,69]	<0,001
ESC 2006 - Strauss	0,241 [0,08-0,398]	0,005
ESC 2006 - ESC 2013	0,535 [0,36-0,709]	<0,001
АНА - Strauss	0,264 [0,128-0,399]	0,001
АНА - ESC 2013	0,818 [0,7-0,936]	<0,001
Strauss - ESC 2013	0,335 [0,18-0,49]	<0,001

κ – каппа Коэна.

скими группами, была установлена минимальная согласованность в выявлении пБЛНПГ между критериями Strauss и ESC 2006/АНА/ESC 2013 (табл. 5). В то же время критерии, предложенные в актуальных клинических рекомендациях (АНА и ESC 2013), продемонстрировали сильную согласованность в отношении определения пБЛНПГ.

Согласованность в выявлении пБЛНПГ для критериев, описанных в крупных многоцентровых исследованиях, в большинстве случаев была минимальной (табл. 6). Тем не менее в исследованиях, результаты которых послужили поводом для включения пБЛНПГ в качестве критерия отбора (MADIT-CRT, REVERSE, RAFT), были использованы критерии с умеренной или сильной согласованностью.

Обсуждение

После публикации субанализов многоцентровых исследований MADIT-CRT и REVERSE пБЛНПГ была признана важным критерием отбора на СРТ, что нашло отражение в зарубежных и российских клинических рекомендациях [5–7]. В дальнейшем диагностическая значимость пБЛНПГ была подтверждена в других крупных многоцентровых исследованиях [15]. Однако положительный эффект от СРТ в многоцентровых исследованиях также был отмечен среди пациентов с широким QRS без пБЛНПГ, в связи с чем многие исследователи ставят под сомнение использование пБЛНПГ в качестве критерия отбора на СРТ [13, 15, 23]. J. Cleland с соавт. в индивидуальном мета-анализе пяти рандомизированных исследований (CARE-HF, MIRACLE, MIRACLE ICD, REVERSE и RAFT) продемонстрировали, что только продолжительность комплекса QRS, но не его морфология, статистически значимо связана со снижением риска смертности от всех причин госпитализации по поводу ХСН и смерти [9].

Таблица 6. Степень согласованности критериев пБЛНПГ, использованных в крупных многоцентровых исследованиях

Исследование	Значение коэффициента κ	p
MIRACLE - CARE-HF	0,199 [0-0,41]	0,048
MIRACLE - MADIT-CRT	0,334 [0,156-0,51]	<0,001
MIRACLE - REVERSE	0,245 [0,108-0,38]	0,001
MIRACLE - RAFT	0,377 [0,18-0,57]	<0,001
CARE-HF - MADIT-CRT	0,354 [0,166-0,54]	<0,001
CARE-HF - REVERSE	0,309 [0,15-0,468]	<0,001
CARE-HF - RAFT	0,412 [0,218-0,606]	<0,001
MADIT-CRT - REVERSE	0,664 [0,52-0,807]	<0,001
MADIT-CRT - RAFT	0,865 [0,76-0,969]	<0,001
REVERSE - RAFT	0,587 [0,44-0,734]	<0,001

κ – каппа Коэна.

Одним из объяснений противоречий в результатах исследований является использование разнородных критериев пБЛНПГ [11]. В 2014 г. С. van Deursen с соавт. впервые одновременно сравнили критерии ESC, АНА, Strauss, MADIT-CRT и REVERSE [24]. Через 6 месяцев после имплантации наибольшее снижение КСО ЛЖ продемонстрировали пациенты с пБЛНПГ, определенной по критерию Strauss.

В нашем исследовании все актуальные критерии пБЛНПГ (АНА, ESC 2013 и Strauss) значимо чаще встречались в группе респондеров. При этом критерии, предложенные в актуальных клинических рекомендациях (АНА и ESC 2013), продемонстрировали сильную согласованность в определении пБЛНПГ (коэффициент $\kappa=0,818$, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,7–0,936, $p<0,001$). Тем не менее между критериями Strauss и ESC 2006/АНА/ESC 2013 была установлена минимальная согласованность в отношении выявления пБЛНПГ.

В многоцентровом исследовании van Stipdonk с соавт. были выявлены различия в определении пБЛНПГ при использовании критериев АНА, ESC, Strauss и MADIT-CRT [25]. Так, только у 13,8% пациентов пБЛНПГ была определена сразу по всем четырем критериям, а показатели чувствительности и специфичности, а также согласованность в определении пБЛНПГ значительно варьировали (коэффициент κ от 0,09 до 0,92). Однако несмотря на выявленные различия, наличие пБЛНПГ, определенной по любому из этих критериев, обеспечивало сопоставимое значимое снижение частоты событий, входящих в комбинированную первичную конечную точку (смерть от любой причины, трансплантация сердца, имплантация вспомогательного устройства для поддержки функции ЛЖ). В исследовании М. Saruto с соавт. вероятность госпитализации по поводу ХСН, а также выживаемость были статистически значимо лучше у пациентов с пБЛНПГ, определенной по всем актуальным критериям: ESC 2013 (отношение рисков (ОР) 0,55, 95% ДИ: 0,36–0,82,

$p=0,003$), Strauss (ОП 0,55, 95% ДИ: 0,38–0,82, $p=0,002$) и АНА (ОП 0,60, 95% ДИ: 0,37–0,97, $p=0,03$) [26]. Однако по комбинированной конечной точке (смерть и госпитализация по поводу ХСН) значимые различия наблюдались только у пациентов с пБЛНПГ по ESC 2009, ESC 2013 и Strauss. По данным мультивариантного анализа, только критерии ESC 2009 и 2013 гг. были статистически значимо связаны с ответом на СРТ (отношение шансов (ОШ) 8,8, 95% ДИ: 1,3–56,5, $p<0,01$ и ОШ 8,7, 95% ДИ: 1,4–56,4, $p<0,01$ соответственно).

В нашем исследовании, несмотря на сопоставимую связь анализируемых критериев пБЛНПГ с предсказанием обратного ремоделирования на фоне СРТ, чувствительность и специфичность этих критериев различались. Наибольшую чувствительность продемонстрировал критерий Strauss (80,3%), наибольшую специфичность – АНА (94,7%). Однако пБЛНПГ по АНА была выявлена менее чем у половины респондеров. Сходные результаты были получены и в многоцентровом исследовании van Stipdonk с соавт., где чувствительность и специфичность критерия АНА составили 21 и 87% соответственно [25]. Мы предполагаем, что высочайшая специфичность свидетельствует о более точном выявлении электрической диссинхронии при использовании этого критерия. Однако возможность обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ у части пациентов связана с другими причинами: наличием механической диссинхронии, выраженностью фиброза, его локализацией, взаимоотношением с локализацией желудочковых электродов, а также состоянием правого желудочка [27, 28]. С этим, вероятно, связана низкая чувствительность критерия АНА, нацеленного, по всей видимости, на изолированное выявление электрической диссинхронии.

Также стоит отметить, что несмотря на высокую чувствительность критерия Strauss, почти у половины нереспондеров была выявлена пБЛНПГ, что говорит об относительно низкой специфичности. Тем не менее этот критерий продемонстрировал наибольшую общую точность в отношении предсказания уменьшения КСО ЛЖ на фоне СРТ. При создании этого критерия авторы сделали акцент на более широком комплексе QRS и наличии зубца rS в середине QRS, как минимум, в двух отведениях из: V_1-V_2 , V_5-V_6 , I и aVL [19]. Ранее было показано, что пБЛНПГ, определенная по критерию Strauss, связана с более высокой выживаемостью и лучшим эхокардиографическим ответом на СРТ по сравнению с другими критериями пБЛНПГ [29–31]. Компьютерное моделирование продемонстрировало, что при наличии модели гипертрофии/дилатации ЛЖ и неполной БЛНПГ критерий Strauss имеет более высокую специфичность (100% против 48%) в сравнении с традиционным критерием пБЛНПГ (который авторы определили, как ширина $QRS > 120$ мс и наличие QS или rS в V_1) [32].

Критерии пБЛНПГ, использованные в исследовании, результаты которых послужили поводом к очередному пересмотру рекомендаций по применению СРТ и включению пБЛНПГ в качестве критерия для отбора (MADIT-CRT, REVERSE и RAFT), в нашей работе продемонстрировали статистически значимые различия между группами и умеренную или сильную согласованность в диагностике пБЛНПГ. Стоит отметить, что для критерия MADIT-CRT мы использовали электрокардиографические признаки, описанные в основном анализе W. Zareba с соавт. [5]. Однако авторы дополнительно провели post-hoc анализ, куда, помимо пациентов с пБЛНПГ, включили пациентов с морфологией, похожей на БЛНПГ: (1) преимущественно негативная морфология комплекса QRS в отведениях V_1-V_3/V_4 и (2) наличие зубцов Q в V_5/V_6 или интервала ВО R в $V_5-V_6 < 60$ мс. По нашим данным, такая морфология встречалась у 33,3% пациентов и имела отрицательную связь с обратным ремоделированием ЛЖ на фоне СРТ (ϕ Крамера = $-0,251$, $p=0,015$). При объединении пациентов с пБЛНПГ и пациентов с морфологией, похожей на БЛНПГ, было выявлено отсутствие статистической значимости в предсказании обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ ($p=0,864$). Однако в исследовании MADIT-CRT такая группа пациентов с объединенной морфологией комплекса QRS продемонстрировала снижение риска комбинированной конечной точки (смерть или госпитализация из-за ХСН), что показывает невозможность использования обратного ремоделирования для анализа всех эффектов от СРТ [5].

Мы проанализировали 4 из 5 исследований (MIRACLE, CARE-HF, REVERSE, RAFT), включенных в индивидуальный мета-анализ Cleland с соавт. Только 2 из 4 критериев пБЛНПГ были статистически значимо связаны с обратным ремоделированием ЛЖ на фоне СРТ. пБЛНПГ была диагностирована у 59 пациентов хотя бы по одному из этих критериев. И только в 13,6% случаев пБЛНПГ была определена одновременно по всем четырем критериям. При этом в большинстве случаев согласованность между критериями в определении пБЛНПГ была минимальной (табл. 6). Объединение столь разных критериев в единый анализ могло привести к тому, что в исследовании J. Cleland с соавт. продолжительность комплекса QRS, но не его морфология, являлась единственным значимым электрокардиографическим предиктором улучшения прогноза на фоне СРТ. Тем не менее нами была установлена высокая чувствительность и общая точность подхода, предложенного J. Cleland с соавт. ($QRS \geq 140$ мс), в отношении предсказания обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ (81,8 и 66,6% соответственно), однако специфичность составила 29,6%.

Заключение

Таким образом, обратимость ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ отличается у пациентов с пБЛНПП, определяемой по разным критериям. Все актуальные критерии пБЛНПП (АНА, ESC 2013 и Strauss) значимо чаще встречались в группе респондеров. Тем не менее эти критерии различаются показателями чувствительности и специфичности. В ряде крупных многоцентровых исследованиях использовали критерии, имеющие минимальную согласованность в определении пБЛНПП, что следует учитывать при интерпретации результатов этих исследований.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет несколько ограничений.

Во-первых, анализ проведен на относительно небольшой выборке.

Во-вторых, оценивалось только обратное ремоделирование миокарда ЛЖ на фоне СРТ, а не все эффекты терапии. При этом для определения ответа на СРТ был выбран один из наиболее распространенных, но не единственный гемодинамический критерий (уменьшение КСО ЛЖ $\geq 15\%$), а меньшее обратное ремоделирование ЛЖ на фоне СРТ не всегда связано с меньшим улучшением прогноза на фоне СРТ [2, 3].

В-третьих, при составлении критериев пБЛНПП, использованных в крупных многоцентровых исследованиях, мы анализировали электрокардиографические признаки (при их наличии), приведенные в текстах статей. При этом в крупных многоцентровых ис-

следованиях не всегда однозначно описаны критерии пБЛНПП. Так, в субанализе исследования RAFT отмечено, что был использован критерий АНА 2009 г., однако при описании электрокардиографических признаков, включенных в критерий, авторы не приводят два признака: QS или rS в V_1 и дискордантный зубец Т. В субанализах исследований MADIT-CRT и REVERSE использовали критерий пБЛНПП, основанный на критериях Всемирной Организации Здравоохранения 1985 г. и АНА 2009 г. Однако при описании электрокардиографических признаков авторы также сократили эти критерии, исключив некоторые признаки (табл. 2). Эти изменения могут быть связаны как с сокращением текста статьи, так и с фактическим исключением признаков из критерия.

В-четвертых, информация о совпадении или несовпадении мнения специалистов при анализе электрокардиограммы не регистрировалась. Важно отметить, что каждый электрокардиографический признак, включенный в определенный критерий, был проанализирован независимо а решение о наличии пБЛНПП принималось только при наличии всех признаков. В связи с этим специалисты оценивали электрокардиографические признаки, а не критерии пБЛНПП, и в случаях несовпадения мнения прибегали к помощи третьего эксперта, что снижало риск описанных в литературе ошибок [33].

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 06.08.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(15):1539–49. DOI: 10.1056/NEJMoa050496
- Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD et al. Agreement Is Poor Among Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2010;121(18):1985–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910778
- Wikstrom G, Blomstrom-Lundqvist C, Andren B, Lonnerholm S, Blomstrom P, Freemantle N et al. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *European Heart Journal*. 2008;30(7):782–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn577
- Dhesi S, Lockwood E, Sandhu RK. Troubleshooting Cardiac Resynchronization Therapy in Nonresponders. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(8):1060–5. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.04.007
- 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
- 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
- Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2013;34(29):2281–329. DOI: 10.1093/eurheartj/eht150
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58 (6S): 8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure.

- European Heart Journal. 2013;34(46):3547–56. DOI: 10.1093/eurheartj/eh290
10. Kang S-H, Oh I-Y, Kang D-Y, Cha M-J, Cho Y, Choi E-K et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS uration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30(1):24–33. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.1.24
 11. Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Malishevsky L.M. Use of parameters of ecg QRS complex when selecting candidates for cardiac resynchronization therapy. *Bulletin of Arrhythmology*. 2017;87:42–8. [Russian: Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Малишевский Л.М. Использование параметров комплекса QRS электрокардиограммы при отборе пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Вестник аритмологии*. 2017;87:42-8]
 12. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(11):976–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.013
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. Kuznetsov V.A., Kolunin G.V., Harats V.E., Krinochkin D.V., Rychkov A.Yu., Gorbunova T.Yu. et al. Register of the operations performed cardiac resynchronization therapy. Certificate of state registration of the database no. 2010620077 dated February 1, 2010. [Russian: Кузнецов В.А., Колунин Г.В., Харац В.Е., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю., Горбунова Т.Ю. и др. Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 года]
 17. Yu C-M, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang M-O, Fung W-H et al. Tissue Doppler Echocardiographic Evidence of Reverse Remodeling and Improved Synchronicity by Simultaneously Delaying Regional Contraction After Biventricular Pacing Therapy in Heart Failure. *Circulation*. 2002;105(4):438–45. DOI: 10.1161/hc0402.102623
 18. The ESC textbook of cardiovascular medicine. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, European Society of Cardiology, editors -Malden, Mass.; Oxford: Blackwell Pub./European Society of Cardiology;2006. - 1122 p. ISBN 978-1-4051-2695-3
 19. 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
 20. Almer J, Zusterzeel R, Strauss DG, Trägårdh E, Maynard C, Wagner GS et al. Prevalence of manual Strauss LBBB criteria in patients diagnosed with the automated Glasgow LBBB criteria. *Journal of Electrocardiology*. 2015;48(4):558–64. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2015.01.008
 21. Clark EN, Katibi I, Macfarlane PW. Automatic detection of end QRS notching or slurring. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(2):151–4. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2013.10.007
 22. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica*. 2012;22(3):276–82. PMID: 23092060
 23. Cleland JGF, Mareev Y, Linde C. Reflections on EchoCRT: sound guidance on QRS duration and morphology for CRT? *European Heart Journal*. 2015;36(30):1948–51. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv264
 24. 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
 25. van Stipdonk AMW, Hoogland R, ter Horst I, Kloosterman M, Vanbelle S, Crijns HJGM et al. Evaluating Electrocardiography-Based Identification of Cardiac Resynchronization Therapy Responders Beyond Current Left Bundle Branch Block Definitions. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2020;6(2):193–203. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.10.009
 26. Caputo ML, van Stipdonk A, Illner A, D'Ambrosio G, Regoli F, Conte G et al. The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy. *International Journal of Cardiology*. 2018;269:165–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.060
 27. Utsumueva M.D., Mironova N.A., Kashtanova S.Yu., Stukalova O.V. Possibilities of cardiac magnetic resonance in selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *Medical Visualization*. 2018;22(4):20–31. [Russian: Утсумева М.Д., Миронова Н.А., Каштанова С.Ю., Стукалова О.В. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца при отборе кандидатов на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Медицинская визуализация*. 2018;22(4):20-31]. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-4-20-31
 28. Lebedev D.I., Popov S.V., Mishkina A.I., Lebedeva M.V. Effect of right ventricular myocardial contractility on the response to cardiac resynchronization therapy. *Kardiologia*. 2018;58(S2):19–24. [Russian: Лебедев Д.И., Попов С.В., Мишкина А.И., Лебедева М.В. Влияние сократительной функции миокарда правого желудочка на эффективность проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология*. 2018;58(S2):19-24]. DOI: 10.18087/cardio.2436
 29. Mascioli G, Padeletti L, Sassone B, Zecchin M, Lucca E, Sacchi S et al. Electrocardiographic criteria of true left bundle branch block: a simple sign to predict a better clinical and instrumental response to CRT. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2012;35(8):927–34. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2012.03427.x
 30. Jastrzębski M, Kukla P, Kisiel R, Fijorek K, Moskal P, Czarnecka D. Comparison of four LBBB definitions for predicting mortality in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Annals of Non-invasive Electrocardiology*. 2018;23(5):e12563. DOI: 10.1111/anec.12563
 31. Kisiel R, Fijorek K, Moskal P, Kukla P, Pavlinec C, Stec J et al. True left bundle branch block and long-term mortality in cardiac resynchronization therapy patients. *Kardiologia Polska*. 2019;77(3):371–9. DOI: 10.5603/KP.a2019.0032
 32. Galeotti L, van Dam PM, Loring Z, Chan D, Strauss DG. Evaluating strict and conventional left bundle branch block criteria using electrocardiographic simulations. *Europace*. 2013;15(12):1816–21. DOI: 10.1093/europace/eut132
 33. Van Stipdonk AMW, Vanbelle S, ter Horst IAH, Luermans JG, Meine M, Maass AH et al. Large variability in clinical judgement and definitions of left bundle branch block to identify candidates for cardiac resynchronization therapy. *International Journal of Cardiology*. 2019;286:61–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.051