

Послідовність електромеханічних процесів у міокарді шлуночків – шлях до розуміння асинхронії й оптимального застосування кардіоресинхронізаційної терапії

Г.В. Книшов, Є.О. Білінський, В.В. Лазоришинець, В.П. Залевський, Б.Б. Кравчук, О.З. Парацій, О.В. Распутняк

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *серцева недостатність, раптова серцева смерть, кардіоресинхронізаційна терапія, асинхронія*

В останнє десятиліття успішно застосовують метод ресинхронізаційної терапії серця (РТС) для лікування серцевої недостатності (СН) у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією ішемічного й неішемічного генезу. Приблизно у третини пацієнтів із СН реєструють порушення внутрішньошлуночкової провідності, які найчастіше виявляються блокадою лівої ніжки пучка Гіса, і в таких пацієнтів – більш висока смертність. Блокада лівої ніжки пучка Гіса спричиняє електричну й механічну асинхронію, яка прискорює прогресування СН. Окремі варіанти асинхронії можуть стати субстратом небезпечних для життя шлуночкових тахікардій, що призводять до раптової серцевої смерті, причиною якої у 75–80 % випадків є ішемічна хвороба серця і у 10–15 % випадків – дилатаційна кардіоміопатія. Проте існує проблема: у третини пацієнтів, яким імплантували ресинхронізаційний пристрій, позитивного ефекту немає. Клінічні спостереження останніх років показали, що підвищення ефективності РТС можна досягнути шляхом оптимальнішого розміщення електродів для стимуляції й ретельнішого програмування передсердно-шлуночкової та міжшлуночкової затримки.

Подальше застосування РТС потребує глибшого розуміння механізму цього методу, більш детального аналізу оптимальних діагностичних критеріїв для підбору пацієнтів і адекватної оцінки ефективності РТС. Такі клінічні проблеми прокладають дорогу експериментаторам і розробникам до вивчення ще не розкритих взаємозв'язків між

електричною і механічною асинхронією, уточнення природи електромеханічної затримки з її сегментарними відмінностями, виявлення дискоординатації між скороченням і розтягненням груп м'язів стінок шлуночків. Виконання оптимального варіанта процедури РТС із застосуванням кардіовертера-дефібрилятора чи без нього вимагає від лікаря знання архітектури серця, послідовності його збудження, наявності асинхронії, процесу електромеханічного спряження та регіональної послідовності скорочення і розтягнення міокарда лівого шлуночка (ЛШ), тому необхідно проводити експериментальні й теоретичні дослідження в цьому напрямку.

Кардіоміоцити – це видовжені структури, згруповані в паралельні пучки волокон. Клітини є електрично анізотропними, тобто швидкість поширення збудження втричі більша вздовж волокон порівняно з поперечною [13]. Термін «анізотропія» вживають для характеристики певних властивостей, що відрізняються величиною залежно від напрямку вимірювання. Серія досліджень S. Weidmann [53] у 1950-х і 1960-х роках демонструє, що електрична анізотропія кардіоміоцитів зумовлена явищем руху іонів між кардіоміоцитами через зони низького опору, що локалізуються у вставних дисках. Такий потік струму забезпечує ефективніше поширення електричного стимулу вздовж волокон порівняно з поперечним.

Вставний диск утворений трьома видами клітинних з'єднань. Десмосоми і фасції зіткнення – це зона щільного контакту між клітинами,

Білінський Євген Олександрович, к. мед. н., доцент кафедри 03110, м. Київ, вул. М. Амосова, 6

вони відповідають за передачу механічної енергії під час скорочення. Щілинне з'єднання – третій компонент вставного диска. Щілинні з'єднання складаються з геміканалів між суміжними клітинами, що дозволяє рухатися іонам і малим молекулам між цитоплазмами двох клітин [13]. Показано, що повнота механічної взаємодії між суміжними міоцитами залежить від ступеня функціонування щілинних з'єднань між ними.

На поширення імпульсу впливають активні й пасивні властивості міокарда, і це залежить від балансу між струмом, що генерується внаслідок деполяризації (струм джерела), і струмом, необхідним для активації суміжної незбудженої частини тканин (струм, що затухає). Струм джерела зумовлений балансом між входом іонів Na і Ca та виходом іонів K, який генерує основний струм деполяризації. Струм, що затухає, зумовлений кількома чинниками: діаметром, довжиною, розміром міоцита, локалізацією та проникністю щілинного з'єднання [13, 52]. Клітини пучка Гіса, наприклад, є типово більшими й довгими, ніж звичайні кардіоміоцити, і ці властивості зумовлюють високу швидкість проведення, характерну для цих спеціалізованих структур провідникової системи. Вони також мають великі щілинні з'єднання, що локалізуються в основному в кінці волокон з невеликим діапазоном розташування між пластами. Клітини пучка Гіса розміщені послідовно в ряд і оточені значною кількістю колагену, що сприяє легшому поширенню імпульсу в поздовжньому напрямку [39].

Розташування клітин також є важливим чинником для проведення імпульсу. Міокард шлуночків – це ламінарна структура, що характеризується тримірною організацією. Групи міоцитів розділені перим'язовим колагеном пластами товщиною в чотири клітини, що розгалужуються. Ці пласти з'єднані містками товщиною в одну–дві клітини. Орієнтація осей кардіальних клітин у цій ламінарній системі змінює свій напрямок, скручуючись від «правої руки» спіралі в ендокарді до «лівої руки» спіралі в епікарді, утворюючи кут 120° між ендокардом і епікардом. У двовимірному режимі ця складна структура може бути представлена як решітка [25]. Останні дослідження [25, 32, 33, 40, 43] демонструють, як поширюється імпульс у складному розгалуженні клітин (клітини перетинають одна одну перпендикулярно, між пластами кардіоміоцитів існують містки). Ці дослідження встановили конкретні затримки поширення збудження в кожній точці розгалужень волокон під впливом фізіологічних умов і також

показали, що надійність поширення збудження підвищена при такому типі організації.

Надійність поширення збудження є індексом, що відображає кореляцію заряду, який приходить від сусідніх клітин (деномінатор), із зарядом, що генерується деполяризацією мембрани власної клітини (номінатор). Якщо цей показник більший ніж 1, це означає, що більший заряд продукується в клітині, ніж потрібно для її активації; таким чином проведення є успішним. Якщо індекс менший ніж 1, це означає, що клітина продукує менший заряд, ніж вона одержує, і проведення втрачається [43]. Структури з вираженим розгалуженням можна знайти в різних ділянках серця, таких як атріовентрикулярний вузол з нелінійною організацією клітин або міокард шлуночків з ламінарною організацією волокон, які з'єднуються одне з одним через множинні розгалуження або перетинають одне одного під різними кутами. Тканини спеціалізованої провідникової системи (Гіса – Пуркінє) мають мінімальну кількість розгалужень, клітини розміщені паралельно. Це одна з основних особливостей спеціалізованих клітин, що підвищує швидкість проведення.

Поширення хвилі збудження в серці мишей і свиней майже ідентичне до збудження серця людини і полегшує синхронне скорочення обох шлуночків. D. Durrer та співавтори [14] провели класичне дослідження в середині 1970-х, в якому послідовність електричного збудження вивчали на 7 ізольованих нормальних серцях людей, що померли від несерцевих причин. Ці дослідники продемонстрували, що хвиля збудження починається в ендокарді одночасно в трьох точках ЛШ: 1) висока парасептальна ділянка передньої стінки безпосередньо під мітральним клапаном; 2) центральна ділянка лівого боку міжшлуночкової перегородки; 3) задня парасептальна ділянка приблизно на $1/3$ відстані від верхівки до базальної частини шлуночків. Збудження цих ділянок швидко зливається, і майже весь ендокардіальний шар ЛШ збуджується, за винятком задньо-базальної ділянки, приблизно за 30 мс. Епікардіальні ділянки збуджуються пізніше. Незважаючи на таке запізнення, зовнішні шари збуджуються раніше, ніж хвиля збудження досягає задньо-базальної ділянки. Точки початку збудження зумовлені розгалуженням провідникової системи серця на передньо-верхню, задньо-нижню гілки лівої ніжки і праву ніжку пучка Гіса. Запізнення збудження епікардіальної поверхні D. Durrer та співавтори [14] пояснюють як наслідок повільного інтрамурального поши-

рення хвилі. Середні та епікардіальні шари не мають клітин Пуркінє, наявність яких обмежується внутрішньою третьою товщиною стінки серця людини, тому проведення залежить від передання імпульсу від клітини до клітини, змінюючись під впливом анізотропії й величини кута між кардіоміоцитами. Ці фактори зумовлюють повільне проведення.

Згідно з гіпотезою F. Torrent-Guasp та співавторів [5, 49] про будову міокарда у вигляді єдиної м'язової стрічки, електромеханічне поширення повторює траєкторію волокон, базуючись на принципі анізотропії. Іншими словами, припускають, що електрична активація м'язової стрічки починається у правому шлуночку (ПШ) на рівні легеневої артерії, проходить через задньо-базальну стінку ЛШ навколо мітрального отвору й закінчується в базальній частині ЛШ коло кореня аорти. Хоча інтуїтивно можна припустити, що електричне проведення переважно від ПШ до ЛШ повторює анатомічну орієнтацію м'язової стрічки, цю послідовність електромеханічної активації не підтверджено в живому організмі. Цю суперечність пояснює наявність провідникової системи, яка активує міокард через праву ніжку й розгалуження лівої ніжки пучка Гіса.

Більш пізні дослідження використовують електроанатомічні картувальні системи для підтвердження послідовності електричної активації ЛШ. L. Gepstein та співавтори [16, 17] вивчали процеси збудження й реполяризації ендокарда ЛШ у 13 здорових свиней, використовуючи інтракардіальні уніполярні електрограми з кольоровим кодуванням і зіставленням з тривимірним електроанатомічним картуванням у режимі реального часу нефлюорографічною магнітною навігаційною системою. Найбільш ранню активацію реєстрували в передньо-верхній септальній ділянці на всіх картах. Швидке проведення було зареєстровано на проміжку від місця найбільш ранньої активації до верхівки. Далі активація поширювалася значно повільніше до решти ділянок ендокарда, при цьому задньо-базальна стінка і атріо-вентрикулярне кільце активувалися останніми.

S. Ramanathan та співавтори [38] вивчали нормальну активацію і реполяризацію у здорових дорослих осіб, використовуючи неінвазивну реєстрацію електрокардіограм з багатьох точок поверхні тіла одночасно з даними геометрії і положення серця, одержаними методом комп'ютерної томографії. На підставі одержаних зображень епікардіальних потенціалів, електрограм та ізохронних карт (послідовність збуджен-

ня) виявлено, що перший «прорив» фронту збудження від ендокарда до епікарда виникає в передній парасептальній ділянці ПШ у ранній період формування комплексу QRS. У ЛШ фронт збудження від ендокарда пробивається до епікарда широкою зоною латероапикальної локалізації, який поступово поширюється до задньо-латеральних базальних ділянок у напрямку від верхівки до основи шлуночків. Останніми активуються задні або задньо-латеральні базальні ділянки ЛШ і тракт витоку з ПШ.

Послідовність реполяризації шлуночків серця людини вивчено недостатньо, оскільки такі дослідження технічно складні, а інтерпретація результатів неоднозначна. Більшість доступної на сьогодні інформації одержана шляхом екстраполяції результатів досліджень на тваринах або досліджень, проведених на хворих людських серцях. Тривалість потенціалу дії відрізняється у різних ділянках шлуночків, зокрема, між ендокардом і епікардом з меншою тривалістю в останньому [11]. Дані про послідовність поширення реполяризації теж поки що суперечливі.

Дослідження на тваринах свідчать, що послідовність реполяризації має напрямок, протилежний до деполаризації. Такі роботи обмежувалися епікардіальним картуванням або окремою ділянкою серця. Для вивчення реполяризації застосовували електроанатомічне картування, конструюючи тривимірні карти людських і свинячих сердець, використовуючи величини тривалості дії потенціалу і моменти закінчення реполяризації [54]. Інші автори показали, що послідовність реполяризації повторює послідовність деполаризації в більшості осіб. Ці дані підтверджено на серцях собак [47]. Відзначено обернено пропорційну залежність між моментом початку локальної активації шлуночків і тривалістю потенціалу дії, тобто, найраніша точка активації має найбільшу тривалість потенціалу дії, а найпізніша – найкоротшу. Ці дослідження обмежувалися ендокардіальним картуванням. Низку інших присвячено вивченню різниці тривалості потенціалу дії на різних рівнях товщини шлуночкової стінки.

Уніполярна електрограма, одержана при безконтактному картуванні у людей, виявила позитивну Т-хвилю в точках ранньої активації й негативну Т-хвилю в точках пізньої активації [55]. Дані, одержані на тваринах, свідчать про градієнт реполяризації між ендокардом і епікардом з найбільш тривалим потенціалом дії в середніх шарах стінки шлуночка [1]. Ці проміжні клітини середнього шару називають М-клітинами [1], і їх

існування є темою дискусій протягом багатьох десятиріч [2]. N. Ueda та співавтори [50] вказують, що М-клітини – це не окрема група клітин з відмінною електрофізіологією, а тільки клітини з «М-поведінкою» функціонування. Інша серія робіт, проведених на собачих [26], свинячих [41] і людських [48] серцях, не виявили значного трансмурального градієнта реполяризації у ЛШ. Також є дані, що електрична реполяризація може виникати в субепікардіальних шарах пізніше, ніж в субендокардіальних [15, 41]. Картина ще більше ускладнюється із ствердженням, що генез зубця Т на поверхневій електрокардіограмі може охоплювати базально-верхівковий градієнт реполяризації [36, 41]. Подальші дослідження необхідні для уточнення процесу послідовності реполяризації ЛШ у живому організмі.

Після електричної активації механічна активація починається неодноразомно в різних ділянках ЛШ, а також у різних шарах стінки кожної з цих ділянок [3, 37, 41]. Показано, що гетерогенність моментів електромеханічного спряження більш виражена, ніж різниця тривалості (гетерогенності) потенціалу дії в різних шарах міокарда [3, 37, 41]. Швидкість поширення трансмурального скорочення (0,23 м/с) менша, ніж швидкість електричного проведення (0,49 м/с) [3]. Крім того, електромеханічна затримка довша в епікардіальних шарах, ніж у ендокардіальних. Така електромеханічна затримка частково може бути пояснена процесом попереднього розтягнення м'язових волокон.

Останні експериментальні дослідження на серцях свиней [20, 42] показали, що у фазу ізовольюмічного скорочення мають місце позитивні й негативні хвилі фізіологічного асинхронізму, при якому скорочення субендокардіальних шарів збігається в часі з розтягненням субепікардіальних. Також виявлене розтягнення субендокардіальних волокон ділянок, що активуються пізніше. Така реципрокна деформація відображає рух ЛШ без зміни об'єму (тобто скорочення одних ділянок збалансоване розтягненням інших). Папілярні м'язи також розтягуються в ранню систолу, тоді як інші ділянки шлуночка скорочуються [12]. У цей період ранньої систоли підвищується внутрішньошлуночковий тиск, що веде до закриття атріовентрикулярних клапанів, підвищення натягнення хорд і таким чином розтягнення папілярних м'язів [12].

Розтягнення волокон під час активації в період ізовольюмічного скорочення має дві переваги. По-перше, це полегшує проходження хвилі скоро-

чення, що виникає в ендокарді й поширюється вздовж осі від верхівки до базальних ділянок. Крім того, розтягнення активованого міоцита може допомогти моделювати силу і вибір часу (момент) скорочення за допомогою процесу «відповідь активації при розтягненні» згідно з внутрішнім механізмом «довжина – чутливість», який дозволяє м'язові адаптуватися до сили скорочення за допомогою автономної регуляції, що зменшує залежність від зовнішніх регуляторних систем [12, 44].

Згідно з гіпотезою єдиної міокардіальної стрічки, скорочення задньо-базальної епікардіальної ділянки (так звана базальна петля) утворює ригідний зовнішній циліндр [49]. Проте інші автори вважають, що найбільш раннє скорочення ЛШ у фазу ізометричного скорочення починається в субендокардіальних волокнах передньої стінки, орієнтованих у напрямку спіралі «правої руки» [42]. Латеральні й задньо-базальні сегменти ЛШ, які формують задньо-базальну петлю, в цей час розтягуються в поздовжньому напрямку. Також показано, що базальна петля сприяє скороченню мітрального отвору в період ізовольюмічного скорочення [49]. Майже 90 % скорочення мітрального отвору зумовлено прямим внеском скорочення передсердя і передусе початку систоли [19].

Деформація міокарда протягом фази викиду демонструє широку трансмуральну взаємодію субендокардіальних і субепікардіальних шарів, які одночасно скорочуються в поздовжньому і поперечному до волокон напрямках протягом фази викиду [3, 42]. Величина субендокардіальної деформації більша від субепікардіальної [41]. У середині кожного шару величина циркулярної деформації під час викиду перевищує величину поздовжньої [41]. Поздовжнє скорочення і деформація обох шарів формують верхівково-базальний часовий градієнт, тобто, ефективно скорочення раніше досягає верхівки і середніх сегментів порівняно з базальною частиною ЛШ [42].

В. Kirn і V. Starc [28, 29] проводили картування скорочення вільної стінки ЛШ, використовуючи високошвидкісну цифрову відеосистему з поверхневими мітками, і виявили безперервну хвилю скорочення, яка поширюється від верхівки до базальних ділянок під час викиду з ЛШ. Час, потрібний для проходження цієї хвилі через шлуночок, становить приблизно 23 мс. Останні дослідження з використанням прямої сономікрометрії [36], магнітно-резонансної томографії серця з міокардіальними мітками [8] або ехокардіографічного методу відстеження акустичних

маркерів [31] також показують, що радіальна і поздовжня деформація та швидкість деформації вищі на рівні верхівки порівняно з базальними ділянками [45].

Розслаблення міокарда в живому організмі, в першу чергу, зумовлене балансом між умовами навантаження й силою генерування в міокарді протягом діастолі; розслаблення міокарда виникає, коли постнавантаження перевищує цю силу [3]. Незважаючи на зникнення суттєвого трансмурального градієнта електричної реполяризації, спостерігають значний градієнт початку розслаблення міокарда. У базальній ділянці подовження ЛШ має напрямок вздовж спіралі «лівої руки» субепікардіальних волокон і збігається з укороченням і зсувом вздовж субендокардіального шару волокон напрямку «правої руки» [4, 41]. У ділянці верхівки укорочення субепікардіальних шарів напрямку спіралі «лівої руки» продовжується після закриття аортального клапана і збігається з подовженням субендокардіального шару спіралі «правої руки» в ділянці верхівки [10, 41]. Затримку початку розслаблення вважають фізіологічним феноменом у нормальному серці людини і визначають як постсistolічне укорочення [51]; експериментальні дослідження підтвердили ендокардіальне укорочення після закриття аортального клапана [41].

J.J. Zwanenburg та співавтори [56] вивчали послідовність скорочення серця у здорових осіб методом магнітно-резонансної томографії з міокардіальними мітками і показали, що низка сегментів апікальних і базальних ділянок скорочуються після закриття аортального клапана в діастолі. Факт постсistolічного укорочення у здорових осіб також був продемонстрований J.U. Voigt та співавторами [51] і був пояснений синергічним рухом під час ізоволюмічного розслаблення, тобто подовженням сегментів ЛШ в одному напрямку з одночасним укороченням сегментів в іншому напрямку. Таке нормальне постсistolічне скорочення ЛШ створює від верхівки до базальних ділянок і від субендокардіальних до субепікардіальних шарів градієнт деформації, який може сприяти швидкому відновленню порожнини ЛШ у ранню діастолу [10, 41].

Скорочення «правої і лівої руки» спіралей волокон субендо- і субепікардіальних шарів ЛШ є структурною основою скручувального руху ЛШ у систолу, при якому верхівка рухається проти годинникової стрілки, а базальна частина – за годинниковою стрілкою. Ротація верхівки відносно базальної частини в систолу проти годин-

никової стрілки називається твістом або торсією (твіст відносно довжини). Експериментальні й клінічні дослідження твісту ЛШ зумовили появу нових діагностичних методик: імплантація радіо-контрастних міток чи кристалів, двоплощинна ангиографія в кінорежимі [22], сономікрометрія [6, 21], оптичні пристрої [18], гіроскопічні сенсори [34], магнітно-резонансна томографія [9, 24] і ехокардіографія [23, 27, 35].

Останнім часом впроваджено двовимірну стрейн-ехокардіографію, яка дозволяє швидко й точно оцінювати глобальну і регіональну функцію міокарда, зокрема вимірювати швидкість, деформацію, швидкість деформації, ротацію [35] та момент розвитку твіста верхівки і базальних ділянок ЛШ. Під час ізоволюмічного скорочення верхівка ЛШ короткочасно здійснює твіст за годинниковою стрілкою [18]. Це корелює з переважанням механічної активності, що розвивається вздовж напрямку спіралі «правої руки» під час ізоволюмічного скорочення внаслідок скорочення субендокардіального шару. Під час фази викиду напрямком верхівкового твісту змінюється на протилежний, тобто проти годинникової стрілки, відповідно до напрямку спіралі «лівої руки» субепікардіальних волокон.

L.A. Taber та співавтори [46] вважають важливим фактором, який впливає на механізм твісту, моментне плече волокон від поздовжньої осі ЛШ (тобто осі твісту). Так, скорочення епікардіальних волокон скручує верхівку проти годинникової стрілки, а базальну частину – за годинниковою стрілкою. Навпаки, скорочення субендокардіальних шарів скручує верхівку і базальну частину в протилежних напрямках. Завдяки більшому моментному плечу зовнішніх епікардіальних шарів вони мають механічну перевагу відносно внутрішніх субендокардіальних. У результаті під час фази викиду верхівка скручується проти годинникової стрілки, а базальна частина – за годинниковою стрілкою. Після закриття аортального клапана основна частка розкручування здійснюється в період фази ізоволюмічного розслаблення.

R. Vejar та співавтори [7], використовуючи методи рентгеноконтрастних маркерів і біпланову кіноангиографію, простежили динаміку взаємозв'язків твіст – радіальне укорочення протягом серцевого циклу і вперше продемонстрували швидке розкручування, що виникає в ранній період діастолі. Дані про те, що основна частка розкручування в серці людини виникає перед закінченням фази ізоволюмічного розслаблен-

ня, в подальшому було підтверджено [30] і кількісно охарактеризовано методами магнітно-резонансної томографії або ехокардіографії.

Обертання базальних ділянок ЛШ протилежне до обертання апікальних ділянок і суттєво менше за величиною. Протягом фази ізовольмічного скорочення має місце короткий період обертання проти годинникової стрілки, після чого обертання за годинниковою стрілкою триває весь період викиду. Різноспрямоване обертання верхівки і базальних ділянок ЛШ приводить до скручування шлуночка в період викиду крові. Різноспрямоване обертання верхівки і базальних ділянок ЛШ може бути пояснене відмінностями архітектури спіральних волокон апікальних і базальних ділянок та верхівково-базальним і трансмуральним градієнтом фосфорилляції міозину [12].

Наведені теоретичні та експериментальні дані щодо електромеханічної активації та деформації ЛШ важливі для інтерпретації результатів, одержаних за допомогою сучасних візуалізаційних діагностичних методик, які намагаються розшифрувати просторово-часову природу серцевої механіки. Подальше вивчення цієї складної проблеми вимагає тісної співпраці фізіологів, біомедичних інженерів і клініцистів.

Література

1. Antzelevitch C. Cellular basis for the repolarization waves of the ECG // *Ann. NY Acad. Sci.*– 2006.– Vol. 1080.– P. 268–281.
2. Anyukhovskiy E.P., Sosunov E.A., Gainullin R.Z. et al. The controversial M. cell // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*– 1999.– Vol. 10.– P. 244–260.
3. Ashikaga H., Coppola B.A., Hopenfeld B. et al. Transmural dispersion of myofiber mechanics: implications for electrical heterogeneity in vivo // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49.– P. 909–916.
4. Ashikaga H., Criscione J.C., Omens J.H. et al. Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2004.– Vol. 286.– P. 640–647.
5. Ballester-Rodes M., Flotats A., Torrent-Guasp F. et al. The sequence of regional ventricular motion // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2006.– Vol. 29 (Suppl. 1).– P. 139–144.
6. Bell S.P., Nyland L., Tischler M.D. et al. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia // *Circ. Res.*– 2000.– Vol. 87.– P. 235–240.
7. Beyar R., Yin F.C., Hausknecht M. et al. Dependence of left ventricular twist-radial shortening relations on cardiac cycle phase // *Am. J. Physiol.*– 1989.– Vol. 257.– P. 119–126.
8. Bogaert J., Rademakers F.E. Regional non-uniformity of normal adult human left ventricle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2001.– Vol. 280.– P. 610–620.
9. Buchalter M.B., Weiss J.L., Rogers W.J. et al. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging // *Circulation.*– 1990.– Vol. 81.– P. 1236–1244.
10. Buckberg G.D., Castella M., Gharib M. et al. Active myocyte shortening during the «isovolumetric relaxation» phase of diastole is responsible for ventricular suction; «systolic ventricular filling» // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2006.– Vol. 29 (Suppl. 1).– P. 98–106.
11. Conrath C.E., Opthof T. Ventricular repolarization: an overview of (patho) physiology, sympathetic effects and genetic aspects // *Prog. Biophys. Mol. Biol.*– 2006.– Vol. 92.– P. 269–307.
12. Davis J.S., Hassanzadeh S., Winitzky S. et al. The overall pattern of cardiac contraction depends on a spatial gradient of myosin regulatory light chain phosphorylation // *Cell.*– 2001.– Vol. 107.– P. 631–641.
13. Desplantez T., Dupont E., Severs N.J. et al. Gap junction channels and cardiac impulse propagation // *J. Membr. Biol.*– 2007.– Vol. 218.– P. 13–28.
14. Durrer D., van Dam R.T., Fried G.E. et al. Total excitation of the isolated human heart // *Circulation.*– 1970.– Vol. 41.– P. 899–912.
15. Franz M.R., Bargheer K., Rafflenbeul W. et al. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T wave // *Circulation.*– 1987.– Vol. 75.– P. 379–386.
16. Gepstein L., Hayam G., Ben-Haim S.A. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results // *Circulation.*– 1997.– Vol. 95.– P. 1611–1622.
17. Gepstein L., Hayam G., Ben-Haim S.A. Activation-repolarization coupling in the normal swine endocardium // *Circulation.*– 1997.– Vol. 96.– P. 4036–4043.
18. Gibbons Kroeker C.A., Ter Keurs H.E., Knudtson M.L. et al. An optical device to measure the dynamics of apex rotation of the left ventricle // *Am. J. Physiol.*– 1993.– Vol. 265.– P. 1444–1449.
19. Glasson J.R., Komeda M., Daughters G.T. et al. Most ovine mitral annular three-dimensional size reduction occurs before ventricular systole and is abolished with ventricular pacing // *Circulation.*– 1997.– Vol. 96.– P. II-115–122 [discussion: II-123].
20. Goetz W.A., Lansac E., Lim H.S. et al. Left ventricular endocardial longitudinal and transverse changes during isovolumic contraction and relaxation: a challenge // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2005.– Vol. 289.– P. 196–201.
21. Gorman J.H., Gupta K.B., Streicher J.T. et al. Dynamic three-dimensional imaging of the mitral valve and left ventricle by rapid sonomicrometry array localization // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 1996.– Vol. 112.– P. 712–726.
22. Hansen D.E., Daughters G.T., Alderman E.L. et al. Torsional deformation of the left ventricular midwall in human hearts with intramyocardial markers: regional heterogeneity and sensitivity to the inotropic effects of abrupt rate changes // *Circ. Res.*– 1988.– Vol. 62.– P. 941–952.
23. Helle-Valle T., Crosby J., Edvardsen T. et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 3149–3156.
24. Henson R.E., Song S.K., Pastorek J.S. et al. Left ventricular torsion is equal in mice and humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2000.– Vol. 278.– P. 1117–1123.
25. Hooks D.A., Trew M.L., Caldwell B.J. et al. Laminar arrangement of ventricular myocytes influences electrical behavior of the heart // *Circ. Res.*– 2007.– Vol. 101.– P. 103–112.
26. Janse M.J., Sosunov E.A., Coronel R. et al. Repolarization gradients in the canine left ventricle before and after induction of short-term cardiac memory // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 1711–1718.
27. Kim H.K., Sohn D.W., Lee S.E. et al. Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2007.– Vol. 20.– P. 45–53.
28. Kirn B., Starc V. Continuous axial contraction wave in the free wall of the guinea pig left ventricle // *Comput. Biol. Med.*– 2007.– Vol. 37.– P. 1394–1397.
29. Kirn B., Starc V. The video technique developed for measuring epicardial strains on guinea pig's left ventricle // *J. Biomech.*– 2005.– Vol. 38.– P. 169–173.
30. Knudtson M.L., Galbraith P.D., Hildebrand K.L. et al. Dynamics of left ventricular apex rotation during angioplasty: a sensitive index of ischemic dysfunction // *Circulation.*– 1997.– Vol. 96.– P. 801–808.
31. Korinek J., Wang J., Sengupta P.P. et al. Two-dimensional strain – a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2005.– Vol. 18.– P. 1247–1253.
32. Kucera J.P., Kleber A.G., Rohr S. Slow conduction in cardiac tissue, II: effects of branching tissue geometry // *Circ. Res.*– 1998.– Vol. 83.– P. 795–805.
33. Kucera J.P., Rudy Y. Mechanistic insights into very slow conduction in branching cardiac tissue: a model study // *Circ. Res.*– 2001.– Vol. 89.– P. 799–806.
34. Marcelli E., Plicchi G., Cercenelli L. et al. First experimental

- evaluation of cardiac apex rotation with an epicardial coriolis force sensor // *ASAIO J.*– 2005.– Vol. 1.– P. 696–701.
35. Notomi Y., Lysyansky P., Setser R.M. et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 45.– P. 2034–2041.
36. Opthof T. In vivo dispersion in repolarization and arrhythmias in the human heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2006.– Vol. 290.– P. 77–78.
37. Prinzen F.W., Augustijn C.H., Allesie M.A. et al. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation // *Eur. Heart J.*– 1992.– Vol. 13.– P. 535–543.
38. Ramanathan C., Jia P., Ghanem R. et al. Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.*– 2006.– Vol. 103.– P. 6309–6314.
39. Reckova M., Rosengarten C., de Almedia A. et al. Hemodynamics is key epigenetic factor in development of the cardiac conduction system // *Circ. Res.*– 2003.– Vol. 93.– P. 77–85.
40. Rohr S. Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential // *Cardiovasc Res.*– 2004.– Vol. 62.– P. 309–322.
41. Sengupta P.P., Khandheria B.K., Korinek J. et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 47.– P. 163–172.
42. Sengupta P.P., Khandheria B.K., Korinek J. et al. Biphasic tissue Doppler waveforms during isovolumic phases are associated with asynchronous deformation of subendocardial and subepicardial layers // *J. Appl. Physiol.*– 2005.– Vol. 99.– P. 1104–1111.
43. Shaw R.M., Rudy Y. Ionic mechanisms of propagation in cardiac tissue. Roles of sodium and L-type calcium currents during reduced excitability and decreased gap junction coupling // *Circ. Res.*– 1997.– Vol. 81.– P. 727–741.
44. Stelzer J.E., Larsson L., Fitzsimons D.P. et al. Activation dependence of stretch activation in mouse skinned myocardium: implication for ventricular function // *J. Gen. Physiol.*– 2006.– Vol. 127.– P. 95–107.
45. Sukmawan R., Watanabe N., Toyota E. et al. Application of novel echocardiographic two-dimensional tracking system to define regional heterogeneity of radial and longitudinal myocardial strain and strain-rate // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 2561.
46. Taber L.A., Yang M., Podszur W.W. Mechanics of ventricular torsion // *J. Biomech.*– 1996.– Vol. 29.– P. 745–752.
47. Taccardi B., Punske B.B., Satche F. et al. Intramural activation and repolarization sequences in canine ventricles. Experimental and simulation studies // *J. Electrocardiol.*– 2005.– Vol. 38.– P. 131–137.
48. Taggart P., Sutton P., Opthof T. et al. Electrotonic cancellation of transmural electrical gradients in the left ventricle in man // *Prog. Biophys. Mol. Biol.*– 2003.– Vol. 82.– P. 243–254.
49. Torrent-Guasp F., Ballester M., Buckberg G.D. et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 2001.– Vol. 122.– P. 389–392.
50. Ueda N., Zipes D.P., Wu J. Functional and transmural modulation of M cell behavior in canine ventricular wall // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2004.– Vol. 287.– P. 2569–2575.
51. Voigt J.U., Lindenmeier G., Exner B. et al. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2003.– Vol. 16.– P. 415–423.
52. Wang Y., Rudy Y. Action potential propagation in inhomogeneous cardiac tissue: safety factor consideration and ionic mechanism // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2000.– Vol. 278.– P. 1019–1029.
53. Weidmann S. The diffusion of radiopotassium across intercalated disks of mammalian cardiac muscle // *J. Physiol.*– 1966.– Vol. 187.– P. 323–342.
54. Yuan S., Kongstad O., Herterving E. et al. Global repolarization sequence of the ventricular endocardium: monophasic action potential mapping in swine and humans // *Pacing. Clin. Electrophysiol.*– 2001.– Vol. 24 (10).– P. 1479–1488.
55. Yue A.M., Betts T.R., Roberts P.R. et al. Global dynamic coupling of activation and repolarization in the human ventricle // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 2592–2601.
56. Zwanenburg J.J., Gotte M.J., Kuijer J.P. et al. Timing of cardiac contraction in humans mapped by high-temporal-resolution MRI tagging: early onset and late peak of shortening in lateral wall // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2004.– Vol. 286.– P. 1872–1880.

Надійшла 09.08.2013 р.

Последовательность электромеханических процессов в миокарде желудочков – путь к пониманию асинхронии и оптимальному применению кардиоресинхронизационной терапии

Г.В. Кнышов, Е.А. Билинский, В.В. Лазоришинець, В.П. Залевский, Б.Б. Кравчук, А.З. Парадий, О.В. Распутняк

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.Н. Амосова НАМН Украины», Киев

Статья посвящена проблеме лечения сердечной недостаточности, в частности применению кардиоресинхронизационной терапии и кардиовертеров-дефибрилляторов, у пациентов с этим заболеванием. Приведены экспериментальные и теоретические данные, касающиеся последовательности электрического и механического распространения, процесса электромеханического сопряжения, миокардиального сокращения, растяжения и деформации левого желудочка сердца, необходимые для понимания асинхронии, механизма и оптимального применения кардиоресинхронизационной терапии и кардиовертеров-дефибрилляторов при лечении сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, кардиоресинхронизационная терапия, асинхрония.

Sequence of electromechanical processes in the ventricular myocardium – a way to understand dyssynchrony and optimal usage of resynchronization therapy

G.V. Knyshov, E.O. Bilynskyy, V.V. Lazoryshynets, V.P. Zalevskyy, B.B. Kravchuk, O.Z. Paratsiy, O.V. Rasputniak

M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The experimental and theoretic data regarding electrical and mechanical activation sequence, electromechanical coupling and regional sequence of myocardial shortening, lengthening and deformation of left ventricle are reviewed. These data are necessary for understanding dyssynchrony, mechanism and optimal utility of cardiac resynchronization therapy and cardioverter-defibrillators for treating heart failure.

Key words: heart failure, sudden cardiac death, cardiac resynchronization therapy, dyssynchrony.