

ЗНАЧЕНИЕ РАДИОНУКЛИДНОЙ ОЦЕНКИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИИ СЕРДЦА В ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Саушкин В.В., Мишкина А.И., Шипулин В.В., Завадовский К.В.

В настоящее время под термином «механическая диссинхрония» понимают временную неоднородность в активации и сократимости различных отделов сердца. При этом принципы определения механической диссинхронии, посредством радионуклидных методов исследования, отличаются от таковых при использовании других методов визуализации сердца. Для сцинтиграфического определения диссинхронии используются два метода – ЭКГ-синхронизированная перфузионная сцинтиграфия миокарда и радионуклидная равновесная вентрикулография. Данный обзор посвящен возможностям применения указанных подходов для оценки механической диссинхронии желудочков сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, нарушениями ритма и проводимости сердца. В обзоре приводятся краткое описание принципов получения информации о синхронности сокращения миокарда, представлены количественные значения диссинхронии в норме и при патологии. Представлены данные, свидетельствующие, что оценка диссинхронии левого желудочка (ЛЖ) при помощи радионуклидных методов позволяет с высокой точностью оценивать и прогнозировать результаты сердечной ресинхронизирующей терапии. У пациентов с ишемической болезнью сердца наличие выраженной диссинхронии на постнагрузочных изображениях является признаком стэндинга, что используется для повышения информативности выявления данной патологии. Представлены краткие сведения о диагностической ценности выявления диссинхронии при синдроме Вольфа-Паркинсона-Вайта и желудочковых нарушениях ритма сердца.

НИИ кардиологии
ФГБНУ «Томский
национальный
исследовательский
медицинский центр
Российской академии
наук».
г. Томск, Россия.

Ключевые слова: перфузионная сцинтиграфия миокарда, радионуклидная томо-вентрикулография, механическая диссинхрония, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, желудочковые аритмии.

Контактный автор: Завадовский К.В., e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru

Для цитирования: Саушкин В.В., Мишкина А.И., Шипулин В.В., Завадовский К.В. Значение радионуклидной оценки механической диссинхронии сердца в обследовании пациентов кардиологического профиля. REJR 2019; 9(1):186-202. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-1-186-202.

Статья получена: 14.03.19

Статья принята: 14.02.19

THE VALUE OF RADIONUCLIDE ASSESSMENT OF MECHANICAL DYSSYNCHRONY IN PATIENTS WITH CARDIAC DISEASES

Saushkin V.V., Mishkina A.I., Shipilin V.V., Zavadovsky K.V.

Currently the term «mechanical dyssynchrony» means a temporal heterogeneity in the activation and contractility of various parts of the heart. The principles of radionuclide methods for cardiac mechanical dyssynchrony determining differ with other visualization techniques. For scintigraphic assessment of dyssynchrony gated myocardial perfusion imaging and gated blood-pool SPECT are used. This review is dedicated to the possibilities of these methods in assessment of cardiac mechanical dyssynchrony in patients with chronic heart failure, coronary artery disease and cardiac arrhythmias. A description of a data acquisition, as well as reference figures of dyssynchrony in normal and pathological conditions are presented. Nowadays the nuclear cardiology methods are promising in the prediction to cardiac resynchronization therapy. In patients with coronary artery

Tomsk national research
medical center of
Russian academy of
sciences
Tomsk, Russia

diseases, the presence of severe dyssynchrony on post-stress images is a sign of stunning. This symptom could be used for multivessel coronary artery lesion identification. Moreover, the presence of cardiac dyssynchrony could be useful in Wolf-Parkinson-White syndrome, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy as well as ventricular arrhythmias diagnostic.

Keywords: myocardial perfusion scintigraphy, gated blood-pool SPECT, mechanical dyssynchrony, congestive heart failure, coronary artery disease, cardiac arrhythmias.

Corresponding author: Zavadovskiy K.V., e-mail: konstz@cardio-tomsk.ru

For citation: Saushkin V.V., Mishkina A.I., Shipilin V.V., Zavadovsky K.V. The value of radionuclide assessment of mechanical dyssynchrony in patients with cardiac diseases. REJR 2019; 9(1):186-202. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-1-186-202

Received: 14.03.19

Accepted: 14.02.19

Как известно, при обследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, широко используются радионуклидные методы исследования [1, 2]. Они позволяют оценивать множество физиологических и патологических процессов: перфузию, сократимость, объемы камер сердца, метаболизм глюкозы и жирных кислот, иннервацию, миокардиальный кровоток, а также механическую диссинхронию (МД) [3 - 6]. Для сцинтиграфической оценки механической диссинхронии желудочков сердца используют две методики: ЭКГ-синхронизированную перфузионную сцинтиграфию миокарда (ЭКГ-ПСМ) и радионуклидную равновесную вентрикулографию (РРВГ), причем последняя может быть выполнена как в планарном, так и в томографическом (РТВГ) режимах [7]. Клиническому значению диссинхронии, оцениваемой с помощью этих методов уделяется недостаточно внимания. В связи с этим целью настоящего обзора является знакомство читателей с современными сцинтиграфическими методиками оценки диссинхронии и ее клинической значимостью.

Поиск оригинальных исследований и обзоров литературы, касающихся изучения диссинхронии у пациентов кардиологического профиля, осуществляли в онлайн-базе данных Pubmed, Web of Science, ScienceDirect и eLibrary. Поиск проводили без фиксированной начальной даты до октября 2018 года. Использовали следующие ключевые слова: dyssynchrony, left ventricle, cardiac resynchronization therapy, coronary artery disease, heart failure, SPECT, ERNA, диссинхрония, левый желудочек, сердечная ресинхронизирующая терапия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, ОФЭКТ (ОЭКТ), равновесная радионуклидная вентрикулография.

Общие понятия о механической диссинхронии миокарда.

Под механической диссинхронией (МД) понимают временную неоднородность в акти-

вации и сократимости различных отделов сердца. Так, МД может возникать между предсердиями и желудочками (атриовентрикулярная диссинхрония), между левым и правым желудочками (межжелудочковая диссинхрония) и между различными отделами одного из желудочков (внутрижелудочковая диссинхрония) [8, 9].

Физиологическая электрическая диссинхрония – это высоко координированный процесс, который детерминируется эндокардиальной проводящей системой, переносящей потенциал действия от эндокарда до эпикарда и от верхушки к основанию желудочков [10]. Это определяет наличие минимальной разницы в амплитуде и времени сокращения различных отделов сердца. В связи с этим, для определения патологической (клинически значимой) диссинхронии принято использовать пороговые значения количественных и визуальных показателей, которые не встречаются в норме.

В качестве основного маркера (или суррогата) электромеханической диссинхронии наиболее часто рассматривается продолжительность комплекса QRS, увеличение которого является проявлением замедленного внутрижелудочкового проведения и временной гетерогенности сокращения желудочков [8, 11]. В то же время, имеется достаточно данных, свидетельствующих о диссоциации между шириной комплекса QRS и механической диссинхронией [12 - 17].

Представление об МД ЛЖ было сформировано на основе данных эхокардиографии, по результатам которой за количественную оценку диссинхронии принимают задержку времени максимального систолического сокращения между перегородкой и задне-боковой стенкой ЛЖ >60-65 мс [18]. Другим индексом, описывающим МД является Yc-индекс, определяемый как стандартное отклонение времени достижения максимальной скорости пика сокращения в каждом из 12 сегментов полярной карты ЛЖ (>33 мс соответствует диссинхронии) [19]. В

ряде работ авторы выделяют понятие систолической и диастолической диссинхронии, которые характеризуют неоднородность движения отделов миокарда в систолу и диастолу соответственно [20].

Радионуклидные методы определения механической диссинхронии.

Для определения механической диссинхронии используют фазовый анализ, впервые описанный в 80-х годах прошлого века [21 - 23]. Основой для фазового анализа являются ЭКГ-синхронизированные изображения кровяного пула сердца (при выполнении РРВГ) или стенок миокарда ЛЖ (при выполнении ЭКГ-ПСМ). Этот метод аппроксимирует временную последовательность сокращения с использованием непрерывных гармонических функций Фурье, и тем самым обеспечивает хорошее временное разрешение для анализа диссинхронии у пациентов с нарушением проводимости [24, 25], структурными изменениями миокарда [16, 24, 26], а также с ИБС [27, 28] и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Фазовый анализ показал высокую воспроизводимость и повторяемость для оценки механической диссинхронии ЛЖ [29]. Интерес к данному методу вновь возник в связи с необходимостью оценки эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) [30, 31].

Обработка результатов РТВГ проводится в специализированных приложениях постпроцессинговой обработки – Quantitative Blood Pool SPECT (Cedars-Sinai, Лос-Анджелес, Калифорния), TOMPOOL (Montpellier University Hospital, Монпелье, Франция), а также 4DM SPECT (INVIA Medical Imaging Solutions, Энн-Эрборе, Мичиган). Данные программные пакеты позволяют вычислять все систоло-диастолические показатели, сократимость и проводить фазовый анализ как левого, так и правого желудочков. Постпроцессинговая обработка результатов РРВГ включает в себя разделение полостей обоих желудочков с последующим определением их контуров. После этого ЛЖ и ПЖ делят на сегменты и в дальнейшем применяют быстрое преобразование Фурье с построением кривых активность-время. Для получения фазовых характеристик, к полученным, для каждого сегмента кривым, применяют преобразование Фурье с гармоническими функциями первого или четвертого порядка [28].

Для определения основных показателей диссинхронии по данным ЭКГ-ПСМ используют следующее программное обеспечение: Quantitative gated SPECT (QGS, Cedars-Sinai, Лос-Анджелес, Калифорния); Emory Cardiac Toolbox (ECTb, Emory University, Атланта, Джорджия); 4DM SPECT (INVIA Medical Imaging Solutions, Энн-Эрборе, Мичиган); CardioREPO

(FUJIFILM RI Pharma, Токио, Япония). Программные пакеты для обработки результатов ЭКГ-ПСМ имеют некоторые различия в аспекте принципа получения фазовых характеристик. В частности, в ECTb фазовый анализ основан на допущении, согласно которому плотность сцинтилляционного счета в определенном сегменте ЛЖ пропорциональна толщине стенки в этом же сегменте. Эта линейная зависимость показывает, что регионарное изменение счета импульсов в течение всего сердечного цикла отражает регионарное утолщение стенки ЛЖ. Фазовый анализ позволяет получить значения начала механического сокращения (Onset of Mechanical Contraction). После этого применяют преобразование Фурье с использованием одной гармонической функции для вычисления регионарных фаз каждого из 600 сегментов ЛЖ [32].

В программном пакете Quantitative Perfusion SPECT (QPS) для нивелирования частичного объемного эффекта, обусловленного относительно низкой разрешающей способностью ОФЭКТ, используется сцинтилляционный счет не со всей толщины стенки миокарда ЛЖ, а только со средней ее части (при этом получают 1008 сегментов ЛЖ) [30].

В исследовании Okuda et al. было проведено сравнение четырех указанных выше программ постпроцессинговой обработки в аспекте сопоставимости показателей фазового анализа, и было установлено, что большинство показателей диссинхронии ЛЖ статистически значимо различались [33]. Авторы объясняют это тем, что во-первых, ширина столбцов фазовой гистограммы различна для каждого программного пакета (QGS – 6°; ECTb – 1°; 4DM – 7°; cREPO – 3°), и во-вторых, каждый программный пакет имеет отличный от других математический алгоритм определения и оконтуривания базальных отделов ЛЖ.

Сцинтиграфические параметры механической диссинхронии.

К индексам оценки механической диссинхронии ЛЖ относят: 1) Peak Phase – пик фазовой гистограммы; отражает усредненное положение во времени, в которое происходит сокращение наибольшего объема миокарда (выражается в градусах или миллисекундах); 2) Phase Standard Deviation (PSD) – фазовое стандартное отклонение; является стандартным отклонением среднего времени сокращения всех отделов миокарда (выражается в градусах или миллисекундах); 3) Histogram Bandwidth (HBW) – ширина фазовой гистограммы; диапазон сердечных циклов, который охватывает 95% ширины фазовой гистограммы (выражается в градусах или миллисекундах); 4) Phase Histogram Skewness – асимметрия фазовой гистограммы; отражает симметричность фазовой гистограм-

мы (положительная асимметрия указывает, что гистограмма сдвинута вправо, т.е. имеет более длинный «хвост» справа от Peak Phase); 5) Phase Histogram Kurtosis – эксцесс фазовой гистограммы; отражает крутизну ее подъема (узкая гистограмма с высоким пиком имеет более высокий показатель эксцесса). 6) Entropy – индекс «неупорядоченности» механического сокращения (выражается в процентах, где 0% соответствует полной «неупорядоченности»).

В таблице представлены референсные значения показателей диссинхронии, полученные различными авторами по результатам ЭКГ-ПСМ и РТВГ. Наиболее точно пограничные значения диссинхронии ЛЖ были определены Chen

J.J. et al. с использованием программного пакета ECTb [34]. Авторы показали, что значение PSD >24,4° (у мужчин) и >22,2° (у женщин), а также значение HBW >62,2° (у мужчин) и >49,8° (у женщин) говорят о наличии диссинхронии [34]. На рисунке 1 представлены результаты фазового анализа РТВГ в норме.

Состояние механической диссинхронии у пациентов с ХСН.

В настоящее время, сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является признанным методом лечения пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [38]. В ряде исследований было показано, что диссинхрония ЛЖ сопровождается прогрес-

Таблица №1. Референсные значения показателей диссинхронии M±SD.

Исследование	Peak phase, (°)	PSD, (°)	HBW, (°)	Phase Kurtosis	Phase Skewness	Phase Entropy, (%)
Chen J.J. [34]						
ECTb						
Мужчины	134.5±14,3	14,2±5,1	38,7±11,8	4,19±0,68	19,72±7,68	
Женщины	140,2±14,9	11,8±5	30,6±9,6	4,60±0,72	23,21±8,16	НД
Trimble M.A. [29]						
ECTb	НД	8,6±2,9	27,9±8,9	НД	НД	НД
Zafir N. [35]						
ECTb	133 ± 17	14.6	39.5	НД	НД	НД
AlJaroudi W. [28]						
4DM		6,1				
Покой						
Нагрузка	НД	10,2		НД	НД	НД
Nakajima K. [36]						
QGS		5.3±3.0	29.4±9.3			24.0±8.3
ECTb		11.5±5.5	21.9±8.6			-
cREPO	НД	10.3±3.2	40.3±11.6	НД	НД	43.0±6.4
Okuda K. [33]						
QGS		5.7±4.4	20.5±7.8			23.0 ± 7.7
ECTb		10.4±4.8	28.1±9.1			-
4DM		7.5±2.3	29.6±9.3			-
cREPO	НД	9.7±2.8	38.4±10.4	НД	НД	41.9 ± 6.2
Romero-Farina G. [37]						
ECTb	132 ± 21	12.2 ± 4.9	36.5 ± 12	4.3 ± 0.9	21.6 ± 12	НД

Примечание: QGS - Quantitative gated SPECT; ECTb - Emory Cardiac Toolbox; 4DM - 4DM SPECT; cREPO - CardioREPO; PSD - Phase Standard Deviation; HBW - Histogram Bandwidth; НД – нет данных.

сирование ХСН и является независимым предиктором неблагоприятных сердечных событий [14, 15, 39]. При этом исследование PROSPECT продемонстрировало, что оценка диссинхронии левого желудочка при помощи эхокардиографических методов (включая тканевую доплеровскую визуализацию) не позволяет статистически значимо прогнозировать эффект СРТ [40]. В то же время, в ряде научных работ показано, что оценка диссинхронии ЛЖ при помощи

ная по показателю PSD, до интервенционного лечения в обеих группах статистически значимо не различалась. В течение 23,7 месяцев наблюдения было зафиксировано 10 и 14 смертей ($p>0,05$), а также 34 и 53 ($p<0,05$) госпитализации по поводу прогрессирования ХСН в группе ИКД и СРТ соответственно. По результатам многофакторного анализа было установлено, что в группе пациентов, которым была выполнена установка ИКД, показатель стандарт-

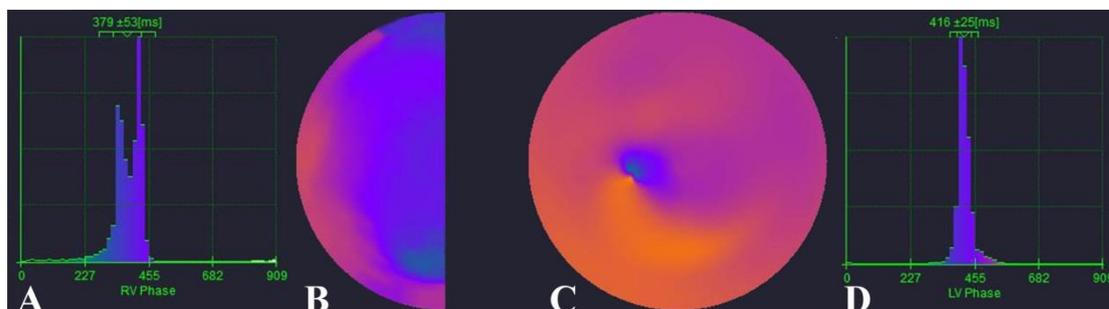


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Результаты фазового анализа в норме.

A, D – гистограммы левого и правого желудочков соответственно; B, C – двумерные фазовые карты левого и правого желудочков соответственно. На фазовой полярной карте отмечается практически однородное сокращение ЛЖ и ПЖ. Фазовые гистограммы обоих желудочков не расширены.

Fig. 1. Normal results of phase analysis.

A, D – histograms of the left and right ventricles; B, C – two-dimensional phase maps of the left and right ventricles, respectively. Homogeneous contraction of LV and RV is shown on the phase polar maps. Phase histograms of both ventricles not extended.

радионуклидных методов позволяет с высокой точностью оценивать и прогнозировать результаты данного вида лечения.

В исследовании Mukherjee A. et al. 32 пациентам с дилатационной кардиомиопатией (ФВ ЛЖ <35%, длительность QRS >130 мс, ХСН III-IV класса по NYHA) до и через 3 месяца после СРТ была выполнена ЭКГ-ПСМ с определением показателей диссинхронии (SD и HBW) ЛЖ [41]. Через 3 месяца наблюдения 22 пациента были признаны респондерами, при этом они отличались большими, по сравнению с нереспондерами, значениями показателей PSD (респондеры: $63,6 \pm 16,6^\circ$; нереспондеры: $38,7 \pm 12,7^\circ$; $p=0,05$) и HBW (респондеры: $214,8 \pm 63,9^\circ$; нереспондеры: $110,2 \pm 43,5^\circ$; $p=0,05$). По данным ROC-анализа значения PSD $\geq 43^\circ$ и HBW $\geq 128^\circ$ показали одинаковые значения чувствительности (86%) и специфичности (80%) в прогнозировании эффекта СРТ.

В работе Zafrir N. et al. оценивали вклад диссинхронии ЛЖ, определенной по данным ЭКГ-ПСМ, в прогноз развития неблагоприятных сердечных событий у пациентов с ХСН после имплантации кардиовертера-дефибриллятора ($n=71$) или кардиоресинхронизирующего устройства ($n=72$) [42]. Диссинхрония, оценен-

ного отклонения фазовой гистограммы оказался независимым предиктором сердечной смерти (ОШ 2,66 (95% ДИ 1,046-6,768), $p=0,04$). Авторы делают вывод, что у пациентов с ХСН, после имплантации кардиовертера-дефибриллятора, показатель стандартного отклонения фазовой гистограммы позволяет идентифицировать высокий риск неблагоприятных сердечных событий и прогнозировать сердечную смерть.

Изучением возможности использования механической диссинхронии как долгосрочного прогностического критерия эффективности СРТ занималась рабочая группа Tournoix F. et al. [43]. В своей работе они ретроспективно проанализировали результаты выполнения планарной РРВГ у 146 пациентов с ХСН. В качестве изучаемых критериев авторы выбрали показатели внутри и межжелудочковой диссинхронии (ВЖД и МЖД соответственно). Процедура СРТ была выполнена 93 пациентам. Средний срок наблюдения составил 35 месяцев, за которые было зарегистрировано 24 неблагоприятных сердечных события (сердечная смерть и трансплантация сердца). Медианное значение механической диссинхронии составило 28° для ВЖД и 9° для МЖД. Среди всех обследованных пациентов, у которых по данным РРВГ диссин-

хрония отсутствовала, не было выявлено значимого различия по частоте неблагоприятных сердечных событий. Напротив, при наличии механической диссинхронии, выполнение СРТ сопровождалось статистически значимым снижением частоты сердечной смерти и необходимости в трансплантации.

В работе Kano N. et al. у пациентов с дилатационной кардиомиопатией с узким комплексом QRS (<120 мс) была изучена глобальная левожелудочковая диссинхрония (по показателю энтропии), а также нарушение функции саркоплазматического ретикулума [44]. Сорока шести пациентам была выполнена ЭКГ-ПСМ и эндомикардиальная биопсия с определением уровня экспрессии РНК кальциевой АТФ-азы саркоплазматического ретикулума – SERCA2a. Пациенты были подразделены на две группы в зависимости от выраженности левожелудочковой энтропии: 23 пациента с низким (<61%) и 23 пациента с высоким ($\geq 61\%$) уровнем энтропии. По данным анализа Каплана-Майера, у пациентов с высоким уровнем ВЖД наблюдалась статистически значимо большая частота неблагоприятных сердечных событий. Более того, высокие значения данного показателя были независимым предиктором сердечных событий (ОШ 5,77%; 95% ДИ 1,02-108,32; $p=0,047$). Кроме того, уровень экспрессии SERCA2a был достоверно ниже в группе с высокой энтропией. Авторы резюмируют свое исследование тем, что большие значения энтропии ЛЖ отражают нарушение захвата кальция саркоплазматическим ретикуломом, которое, в свою очередь, обусловлено снижением уровня SERCA2a. Этот индекс можно использовать для определения прогноза неблагоприятных сердечных событий у пациентов, страдающих ДКМП с узким комплексом QRS.

В исследовании Dauphin R. et al. 74 пациентам с ХСН (III и IV ФК по NYHA; ширина QRS $>173\pm 25$ мс) выполняли серию планарных РРВГ: 1) на второй день после установки кардиоресинхронизирующего устройства (КРУ) при включенной функции бивентрикулярной стимуляции; 2) через 10 минут после включения КРУ; 3) повторное исследование через 3 месяца после активации КРУ [45]. Кроме этого, у пациентов оценивали уровень натрийуретического пептида (NT-pro-BNP). В течении наблюдения было выявлено 37 пациентов с неблагоприятными сердечными событиями (нереспондеры). По данным многофакторного логистического регрессионного анализа Кокса, уровень NT-pro-BNP (ОШ 1,085; ДИ 1,014-1,161, $p=0,018$) и левожелудочковая диссинхрония (ОШ 0,45; ДИ 0,304-0,683, $p=0,0001$) были статистически значимыми детерминантами неблагоприятного прогноза. По данным ROC-анализа значение ВЖД $\geq 25,5^\circ$ позволяло прогнозировать ответ на

СРТ с чувствительностью 91,4% и специфичностью 84,4%. Авторы делают вывод, что количественная оценка ВЖД может использоваться как один из критериев успешного ответа на СРТ.

В исследовании Henneman M. et al. исследовали значимость диссинхронии левого желудочка в прогнозировании ответа на СРТ [31]. Перед имплантацией КРУ 42-м пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью (III и IV ФК по NYHA), сниженной фракцией выброса ЛЖ и широким комплексом QRS были выполнены ЭКГ-ПСМ и ЭХО-КГ. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. По результатам исследования респондеры составили 71%, нереспондеры – 29%. При этом, на этапе до имплантации КРУ показатели диссинхронии имели статистически значимо большие значения у респондеров, по сравнению с нереспондерами: НВВ ($175\pm 63^\circ$ против $117\pm 51^\circ$, $p=0,01$) и PSD ($56,3\pm 19,9^\circ$ против $37,1\pm 14,4^\circ$; $p=0,01$). Кроме того, ROC-анализ показал, что показатели диссинхронии левого желудочка позволяют прогнозировать эффект СРТ: НВВ $\geq 135^\circ$ с чувствительностью и специфичностью 70%, и PSD $\geq 43^\circ$ с чувствительностью и специфичностью 74%. На основании полученных данных, авторы предположили, что ответ на СРТ связан с наличием диссинхронии ЛЖ, оцененной при обработке результатов ЭКГ-ПСМ.

В работе Gimelli A. et al. была выполнена оценка взаимосвязи симпатической иннервации миокарда, перфузии и механической диссинхронии на гамма-камере с кадмий-цинк-теллуруровыми (CZT) детекторами [46]. В группу исследования вошли 29 пациентов, которые прошли оценку миокардиальной перфузии и симпатической иннервации сердца с ^{123}I -метаиодобензилгуанидином (^{123}I -MIBG). Для дальнейшего анализа использовали суммарный счет баллов снижения перфузии в покое (SRS), нарушения движения (SMS) и утолщения (STS) стенок миокарда, а также суммарный бал дефекта накопления ^{123}I -MIBG (SS-MIBG). С использованием фазового анализа была выполнена оценка механической диссинхронии миокарда, которая присутствовала у 17 пациентов (59%) и была связана с более высоким значением SRS ($p=0,030$), SMS ($p<0,001$), STS ($p=0,003$), а также ранним SS-MIBG ($p=0,037$), более выраженным снижением фракции выброса ($p<0,001$) и увеличением конечного диастолического объема ЛЖ ($p<0,001$). При проведении многофакторного анализа, высокое значение КДО ЛЖ оставалось единственным предиктором механической диссинхронии ($p=0,047$). У пациентов с наличием механической диссинхронии области поздней механической активации характеризовались более выраженным снижением симпатической активности, по

сравнению с нарушениями перфузии соответствующей локализации. Авторы делают вывод о наличии значимой взаимосвязи между состоянием симпатического тонуса сердца и синхронности сокращения миокарда.

Целью исследования Azizian N. et al. было изучение роли количественных данных, полученных при помощи ЭКГ-ПССМ, для прогнозирования ответа на СРТ [47]. Тридцати пациентам, планирующимся на СРТ, была проведена ЭКГ-ПССМ и эхокардиография. Ответ на СРТ (по данным теста шестиминутной ходьбы и снижению КДО на 15% и более, по результатам ЭхоКГ) оценивали через шесть месяцев после имплантации КРУ. Кроме того, в данной работе анализировали расположение левожелудочкового электрода по отношению к зоне наиболее позднего сокращения миокарда ЛЖ. Клинический ответ на СРТ наблюдался у 74% пациентов, однако только 57% пациентов были респондерами по эхокардиографическим критериям. Было установлено, что между респондерами и нереспондерами СРТ имеют место статистически значимые различия по скинтиграфическим показателями диссинхронии: НВW, PSD и энтропии. По данным ROC-анализа показатели диссинхронии позволяли прогнозировать ответ на СРТ: НВW $\geq 112^\circ$ (чувствительность 72%; специфичность 70%); PSD $\geq 21^\circ$ (чувствительность 90%; специфичность 74%); энтропия $\geq 52\%$ (чувствительность 90%; специфичность 80%). Кроме того, ответ на СРТ был более вероятным у пациентов, у которых расположение левожелудочкового электрода совпадало с зоной наиболее позднего сокращения ЛЖ (по данным фазового анализа).

В исследовании Atchley A. et al. сравнили показатели механической диссинхронии, полученные при обработке ЭКГ-ПССМ у пациентов с легкой и умеренной (ФВ=35-50%, n=93), тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ<35%, n=167), а также в группе контроля (ФВ $\geq 55\%$, n=75) [48]. Кроме того, авторы оценили взаимосвязь между длительностью комплекса QRS и показателями механической диссинхронии, а также определяли распространенность диссинхронии у пациентов с легкими и умеренными нарушениями сократительной функции ЛЖ. Было установлено, что пациенты с легкими и умеренными нарушениями функции ЛЖ имеют более выраженную диссинхронию, чем в группе контроля (PSD $37,7^\circ$ против $8,8^\circ$, $p < 0,001$ и НВW $113,5^\circ$ против $28,7^\circ$, $p < 0,001$), но менее выраженную, чем у пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ (PSD $37,7^\circ$ против $52,0^\circ$, $p < 0,001$ и НВW $113,5^\circ$ против $158,2^\circ$, $p < 0,001$). В когорте пациентов с ФВ ЛЖ 35-50% была выявлена слабая корреляция между длительностью QRS и диссинхронией (PSD, $r=0,28$; НВW, $r=0,20$). Из 73 пациентов с ФВ ЛЖ 35-50% и продолжительностью комплек-

са QRS < 120 миллисекунд, у 21 (28,8%) была выявлена механическая диссинхрония. Авторы полагают, что сочетание легкой и умеренной сократительной дисфункции ЛЖ и выраженной механической диссинхронии в будущем может явиться показанием для СРТ.

Рисунок 2 демонстрирует результаты ЭКГ-синхронизированной перфузионной скинтиграфии миокарда пациента с ХСН до и после СРТ.

Оценка механической диссинхронии у пациентов с ИБС.

В ряде исследований была показана прямая взаимосвязь диссинхронии ЛЖ с тяжестью ИБС [28, 49, 50], поражением коронарных артерий [51], сократительной дисфункцией ЛЖ [35], а также наличием и выраженностью дефектов перфузии [52].

Aljaroudi W. et al. на основании результатов нагрузочной ЭКГ-ПССМ с 99mTc -Сестамиби не выявили статистически значимых различий величин стандартного отклонения и ширины фазовой гистограммы у больных ИБС, с наличием преходящих дефектов перфузии и при отсутствии таковых [28]. Кроме того, в данном исследовании не было выявлено ассоциации между наличием больших размеров стресс-индуцированной ишемии и механической диссинхронией. Данные находки авторы объясняют наличием временного интервала между проведением нагрузочного стресс-теста и записью скинтиграмм. Авторы предполагают, что диссинхрония ЛЖ может быть лучше оценена при проведении скинтиграфии миокарда с хлоридом-201 таллия, так как запись исследования после инъекции данного радиотрейсера проводят через 10 минут после нагрузки.

Это предположение находит свое подтверждение в исследовании Chen C.C. et al., которые выполнили нагрузочную скинтиграфию с 201Tl -хлоридом 75 пациентам [49]. В данной работе было выявлено, что в зонах ишемии отмечалось асинхронное сокращение. При этом, у пациентов с нормальной перфузионной картиной сокращение ЛЖ после стресс-теста оставалось синхронным.

Однако в схожем по дизайну, но более позднем исследовании Singh H. et al., параметры диссинхронии ЛЖ, зарегистрированные на постнагрузочных скинтиграмах и в покое (с использованием 201Tl -хлорида, по протоколу нагрузка-покой), имели незначимые различия и не зависели от тяжести дефекта перфузии [50].

Существуют единичные публикации о прогностической ценности скинтиграфических индексов диссинхронии ЛЖ у пациентов с ИБС [35, 53].

Так Zafrir N. et al. обследовал 787 пациентов с различной степенью выраженности дисфункции ЛЖ (n=787) [35]. Средняя продолжи-

тельность наблюдения составила $18,3 \pm 6,2$ месяцев. Было выявлено 45 сердечных событий (6%): у 26 пациентов была сердечная смерть, а у остальных – впервые возникшая или прогрессирующая сердечная недостаточность, а также жизнеугрожающие аритмии. По результатам многофакторного анализа авторы делают вывод, что независимыми предикторами сердечной смертности были класс ХСН и фазовое стандартное отклонение.

Эти данные согласуются с ранее опубли-

кованной работой Uebleis С. et al., где авторы оценивали прогностическую ценность ЭКГ-ПСМ у пациентов с ИБС и сниженной функцией ЛЖ без имплантируемого КРУ [53]. За время наблюдения ($2,0 \pm 1,7$ года) было зафиксировано 30 смертельных исходов (22%). Было показано, что у данной категории пациентов механическая диссинхрония является независимым предиктором сердечной смерти.

В 2015 году была опубликована работа Gimelli А. et al., в которой был представлен ре-

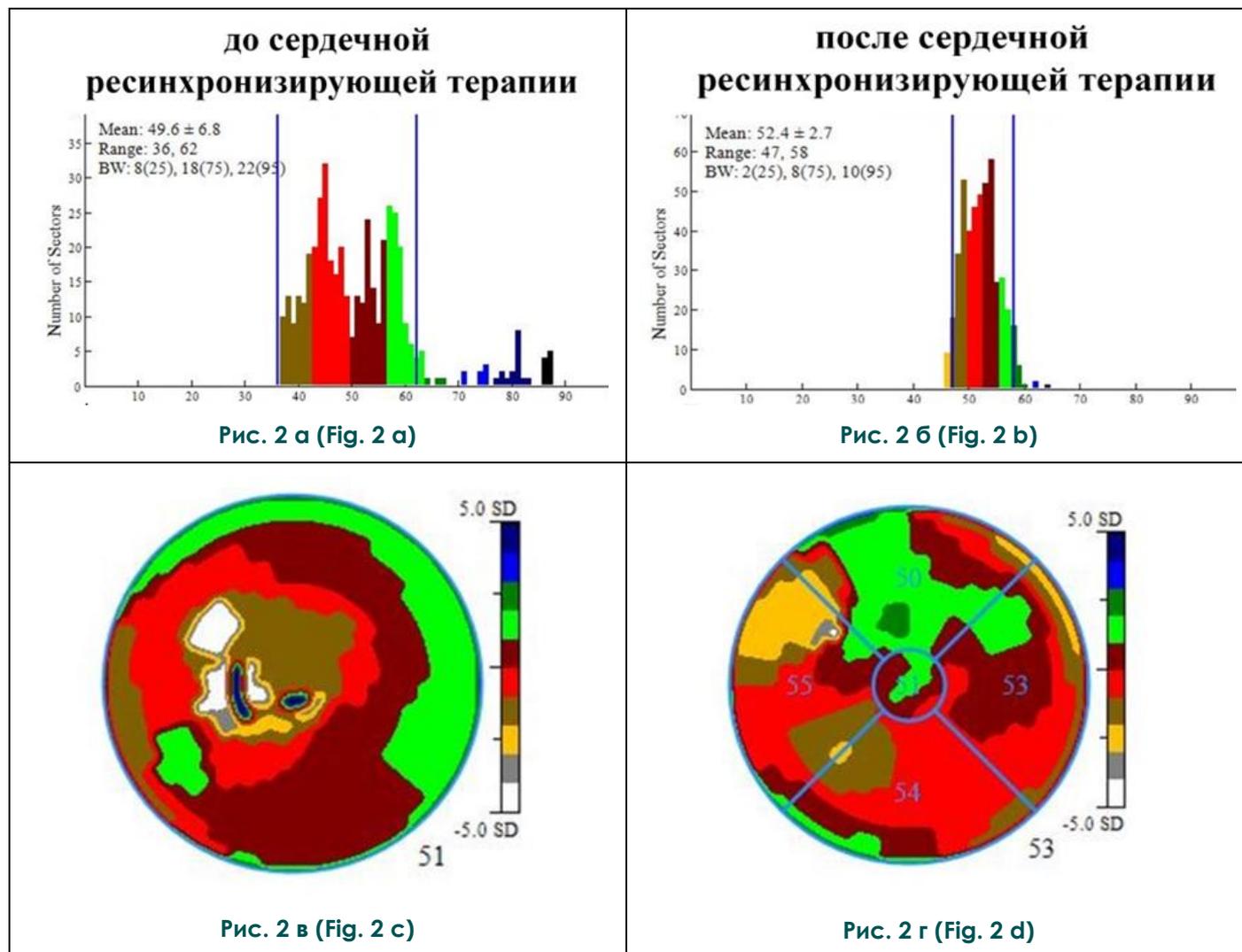


Рис. 2. Результаты перфузионной сцинтиграфии миокарда пациента с хронической сердечной недостаточностью (NYHA III) до (слева) и после (справа) сердечной ресинхронизирующей терапии.

До лечения выявлена умеренная диссинхрония левого желудочка. а - Расширение фазовой гистограммы левого желудочка, HBW=22о, PSD=6,8 о. в - Двумерная фазовая карта; асинхронная зона локализовалась в области верхушки и апикальных отделов перегородки. б - После лечения отмечалось сужение фазовой гистограммы левого желудочка, HBW=10о, PSD=2,7 о. г - На двумерной фазовой карте зон асинхронного сокращения не было выявлено.

Fig. 2. Results of myocardial perfusion scintigraphy of a patient with chronic heart failure (NYHA III) before (left) and after (right) cardiac resynchronization therapy.

Moderate left ventricular dyssynchrony before treatment is identified. а – left ventricular phase histogram is extended, HBW=22о, PSD=6,8 о. с – two-dimensional phase map; in the apex and apical regions of the septum the asynchronous areas are localized. б – After treatment the left ventricle phase histogram is narrowed, HBW=10о, PSD=2,7 о. д – two-dimensional phase map, asynchronous reduction zones are not identified.

троспективный анализа результатов ЭКГ-ПСМ у 657 пациентов с установленным диагнозом или подозрением на ИБС [46]. Данным пациентам оценивали диссинхронию, объемы и сократимость ЛЖ, а также тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий (по данным инвазивной или КТ-коронарографии). Было установлено, что наличие диссинхронии статистически значимо ассоциировано с более высокой степенью стенозов коронарных артерий, а также с нарушением перфузии, глобальной сократимости и дилатацией полости ЛЖ. По данным многофакторного анализа конечно-систолический индекс и тяжесть перфузионных нарушений были единственными детерминантами наличия и выраженности левожелудочковой диссинхронии (независимо от прогрессии коронарного атеросклероза и систолической дисфункции). Среди пациентов со скintiграфическими признаками диссинхронии ЛЖ, наиболее часто встречались больные с трехсосудистым поражением коронарного русла. Авторы делают выводы, что левожелудочковая диссинхрония является частым скintiграфическим симптомом у пациентов со стабильной ИБС. Наличие и выраженность диссинхронии зависят от размера перфузионных нарушений и конечного систолического объема ЛЖ, и не зависят от тяжести обструкции коронарного русла, а также степени систолической дисфункции ЛЖ.

Группой Huang W. et al. была выполнена ЭКГ-ПСМ с ^{201}Tl -хлоридом 144 пациентам одно- ($n=32$), двух- ($n=36$), трехсосудистым ($n=19$) поражением коронарных артерий, а также 57 пациентам без обструктивного (<70%) процесса [51]. Глобальную и регионарную диссинхронию ЛЖ оценивали по изображениям, полученным после фармакологического стресс-теста с дипиридамолом и в покое. Было выявлено, что у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий имеет место более выраженная глобальная диссинхрония ЛЖ, по сравнению с лицами без обструктивного процесса в артериях сердца. Кроме того, при многососудистом процессе наблюдались более значимые различия между показателями диссинхронии на постнагрузочных скintiграммах и в покое. Трехсосудистое поражение коронарных артерий было более точно идентифицировано при комплексном анализе визуальных признаков нарушения перфузии и определении диссинхронии. Таким образом, количественные показатели механической диссинхронии, по сравнению с визуальной интерпретацией обычных перфузионных изображений, показали свою ценность в оценке огушенного миокарда при идентификации трехсосудистого поражения коронарного русла.

В работе Hida S. et al. были обследованы 278 пациентов с подозрением или подтвер-

жденным диагнозом ИБС [54]. По данным ROC-анализа показатели диссинхронии, полученные после стресс-теста, позволяли правильно поставить диагноз многососудистого поражения коронарных артерий: при $\text{PSD} \geq 4,4^\circ$ с чувствительностью 74% и специфичностью 84%; при $\text{NBW} \geq 14^\circ$ с чувствительностью 68% и специфичностью 91%. После проведенного многофакторного анализа было установлено, что комбинация постстрессового увеличения PSD, NBW, коэффициента переходящей ишемической дилатации (TID) и дефекта перфузии на нагрузке (SSS) лучше выявляют многососудистое поражение (чувствительность 77%, специфичность 88%, $x^2 = 181,8$), чем комбинация только TID и SSS (чувствительность 70%, специфичность 76%, $x^2 = 68,9$). Авторы делают вывод, что оценка механической диссинхронии ЛЖ, индуцированная физической нагрузкой, позволила лучше идентифицировать пациентов с мультисосудистым обструктивным коронарным атеросклерозом.

Согласно современным представлениям, ассоциация между тяжестью стенотического поражения коронарного русла и постнагрузочной левожелудочковой диссинхронией объясняется феноменом огушения миокарда (постстрессового станнинга) [55]. При этом важно отметить, что обнаружение стресс-индуцированного увеличения диссинхронии ЛЖ зависит от времени между пиком нагрузки и началом сканирования сердца – чем меньше временной интервал между стресс-тестом и сбором данных, тем больше может быть влияние нагрузки (физической или фармакологической) на показатели диссинхронии [28].

В исследовании Chen C.C. et al. 75 больным ИБС (с наличием ишемии и перенесенным инфарктом миокарда), а также пациентам без нарушений миокардиальной перфузии (группа сравнения) проводили запись ЭКГ-ПСМ с ^{201}Tl -хлоридом через 5 минут и 4 часа после стресс-теста с дипиридамолом [49]. Было установлено, что у пациентов с ишемией диссинхрония ЛЖ во время стресс-теста была значительно выше, чем в покое. Напротив, у пациентов с инфарктом миокарда и группе сравнения данный показатель был статистически значимо меньше во время стресс-теста, по сравнению с состоянием покоя. Кроме этого, было установлено, что через 4 часа после стресс-теста, диссинхрония ЛЖ была значительно больше у пациентов с инфарктом миокарда, чем в группе с ишемией. Авторы резюмируют, что стресс-индуцированная ишемия миокарда приводит к ухудшению синхронности сокращения ЛЖ, в то время как нормальный миокард имеет более синхронное сокращение во время стресса, по сравнению с состоянием покоя. Таким образом, найденные закономерности в раннем пост-

нагрузочном периоде могут повысить информативность ЭКГ-ПССМ в диагностике ИБС.

Оценка механической диссинхронии у пациентов с нарушением ритма и проводимости сердца.

Значительное число работ по использованию ЭКГ-ПССМ и РРВГ при нарушениях ритма и проводимости сердца посвящены выявлению синдрома Вольфа-Паркинсона-Вайта, а также диагностике аритмогенной дисплазии правого желудочка. Синдром Вольфа-Паркинсона-Вайта (ВПВ) является одной из самых частых причин развития наджелудочковых тахикардий. Морфологический субстрат синдрома ВПВ представлен дополнительными предсердно-желудочковыми соединениями (ДПЖС). На сегодняшний день «золотым» стандартом топической диагностики ДПЖС является инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ).

В литературе имеется серия работ, свидетельствующих, что наличие ВПВ приводит к появлению зон диссинхронии, которые могут быть выявлены как при ЭКГ-ПССМ, так и при ВВРГ [49, 56]. Также показано, что фазовый анализ позволяет точно определять локализацию дополнительных путей проведения импульса [49, 57].

В работе Chen C.C. et al. для оценки эффективности радиочастотной абляции (РЧА) ДПЖС у пациентов с синдромом ВПВ (n=42) использовали оценку механической диссинхронии (по данным фазового анализа ЭКГ-ПССМ) [49]. По результатам электрофизиологического исследования была определена локализация дополнительных путей проведения. У 22 пациентов (52,4%) в исходном состоянии определялась механическая диссинхрония ЛЖ, причем она была более выражена у пациентов с локализацией дополнительных путей проведения в перегородочной области, чем при других локализациях. После РЧА у всех пациентов улучшалась синхронность сокращения. Таким образом, авторы делают вывод, что скintiграфическим симптомом дополнительных путей проведения импульса является наличие механической диссинхронии. Перегородочная локализация приводит к более выраженным изменениям синхронности сокращения.

Имеется ряд работ, посвященных использованию радионуклидных методов исследования при аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ). В работе Mariano-Goulart D. et al. было показано, что РТВГ позволяет адекватно диагностировать диффузную и локальную формы АДПЖ [58]. Авторами было установлено, что пациенты с диффузной формой АДПЖ характеризуются снижением глобальной сократимости и распространенной диссинхронией ПЖ, в то время как у пациентов с локальной формой данной патологии сократительная способность

ПЖ была сохранена, а диссинхрония носила локальный характер.

В многоцентровом исследовании, посвященном вопросам прогностической оценки результатов равновесной радионуклидной томографии у пациентов с правожелудочковыми аритмиями, было показано, что наличие зон диссинхронии в миокарде желудочков является независимым прогностическим фактором внезапной сердечной смерти и синкопальных состояний [59]. При этом другие инструментальные (ЭКГ, Холтеровское мониторирование) и клинические (выраженность симптомов нарушения ритма сердца, частота эпизодов желудочковой тахикардии и др.) данные не являлись прогностически значимыми.

В отечественной литературе публикации, посвященные изучению механической диссинхронии сердца, в основном представлены работами по использованию ультразвуковых технологий у пациентов, направленных на ресинхронизирующую терапию [61, 62, 63].

Вопросам радионуклидной оценки диссинхронии при желудочковых нарушениях ритма сердца был посвящен ряд работ НИИ кардиологии г. Томска. В частности было показано, что выявление у пациентов с желудочковой тахикардией зон раннего сокращения на полярных картах, полученных при выполнении РТВГ, является отражением желудочковой эктопии [7, 60]. Была обнаружена закономерность между топографией зон асинхронного сокращения и расположением участков эктопии по результатам электрофизиологического исследования [64]. Также авторами было установлено, что выраженность диссинхронии и снижения сократительной способности желудочков пропорциональны тяжести желудочковой аритмии.

На рисунке 3 представлены результаты радионуклидной равновесной томографии при желудочковой аритмии с фокусами эктопии в выводном отделе ПЖ и межжелудочковой перегородке.

Заключение.

В данном обзоре представлена основная информация о возможностях радионуклидных методов исследования в оценке механической диссинхронии левого желудочка. Механическая диссинхрония представляет собой интегральный показатель, получаемый посредством фазового анализа Фурье с множества сердечных сокращений во время выполнения ЭКГ-синхронизированной перфузионной скintiграфии миокарда или равновесной радионуклидной вентрикулографии. Важно отметить, что показатели диссинхронии являются абсолютными (выражаются в градусах или миллисекундах), что позволяет более точно идентифицировать патологию, мониторировать динамику лечения и сравнивать между собой ре-

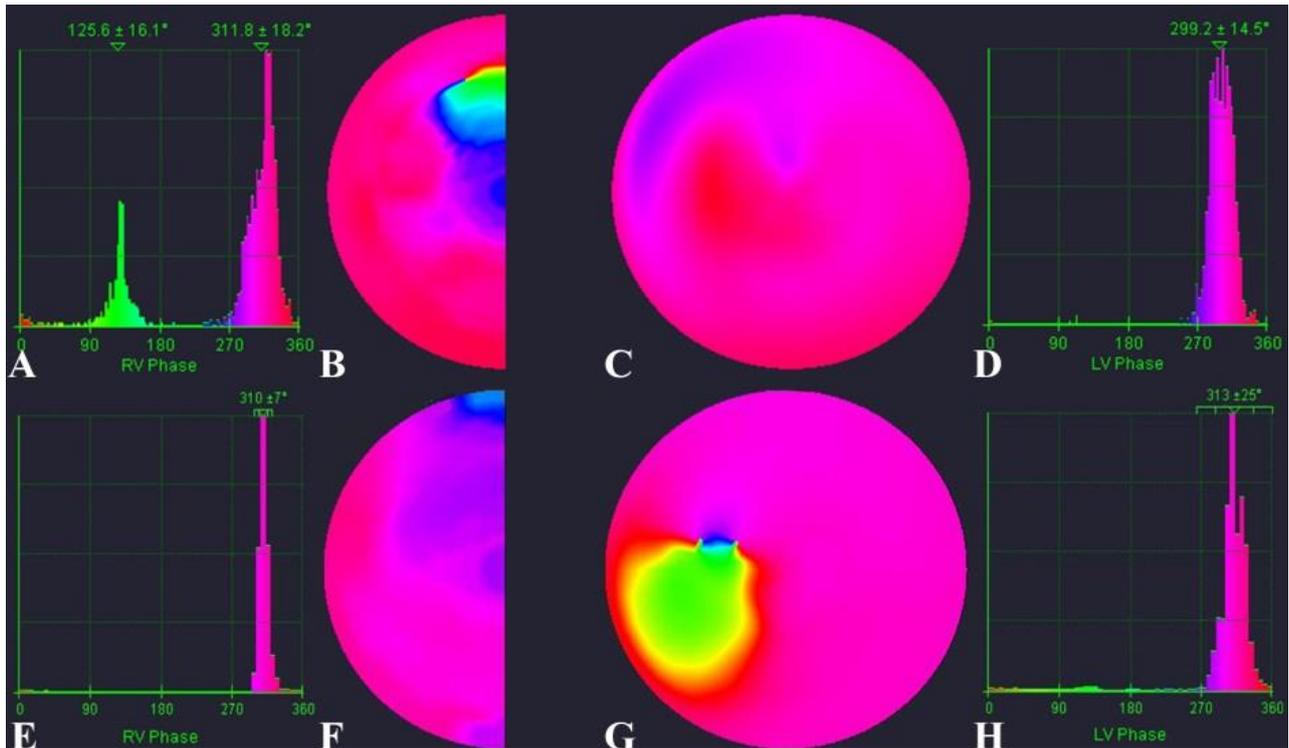


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. Результаты радионуклидной томовентрикулографии; пациент с желудочковой аритмией с фокусом эктопии в выводном отделе ПЖ (а,b,c,d). Результаты радионуклидной томовентрикулографии; пациент с желудочковой экстрасистолией, происходящей из области межжелудочковой перегородки(е,f,g,h).

- а - Фазовая гистограмма ПЖ. Определяется дополнительный пик раннего сокращения.
- б - Двумерная фазовая карта. Определяется зона асинхронного сокращения в области его выводного отдела ПЖ.
- с - Фазовая полярная карта ЛЖ. Наблюдается относительно однородная сократимость.
- д - Фазовая гистограмма ЛЖ не расширена.
- е - Фазовая гистограмма ПЖ не расширена.
- ф - Полярная карта ПЖ. Наблюдается относительно однородная сократимость ПЖ.
- г - Фазовая карта ЛЖ. Определяется зона асинхронного сокращения в области перегородки ЛЖ.
- h - Фазовая гистограмма. Представлена в виде низкоамплитудного пика раннего сокращения.

Fig. 3. Results of blood-pool SPECT of the patient with ventricular arrhythmia from right ventricle outflow tract (a,b,c,d). Results of blood-pool SPECT; patient with premature ventricular contraction originated from the septum are presented (e,f,g,h).

- а – phase histogram. Additional peak on the RV is determined.
- б – two-dimensional phase map. An area of asynchronous contraction in right ventricular outflow tract is defined.
- с – phase polar map. Homogeneous contractility of LV is observed.
- д – Left ventricle phase histogram is narrow.
- е – phase histogram of right ventricle is narrow.
- ф – polar map. Homogeneous contractility of RV is observed.
- г – two-dimensional phase map. An area of asynchronous contraction in the LV is determined.
- h – phase histogram. A low-amplitude peak of early contraction is identified.

зультаты исследований. Данный показатель имеет иную природу, по сравнению с определяемой по ширине комплекса QRS, электрической диссинхронией, а также с созвучным индексом, полученным при выполнении эхокардиографического исследования. Во многих работах между этими показателями была выявлена значительная разница. Механическая диссинхрония левого желудочка наиболее часто наблюдается у пациентов с ишемического и неишемического генеза хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. У таких пациентов диссинхрония имеет прогностическое значение в аспекте эффективности кардиоресинхронизирующей терапии. В то же время, есть данные, что показатели диссинхронии позволяют более точно прогнозировать ответ на СРТ в комбинации другими морфологическими и функциональными признаками (размер рубца, особенности анатомии вен сердца, состояние симпатической активности сердца и др.).

У пациентов с ИБС наличие систолической диссинхронии ассоциировано с высокой частотой неблагоприятных сердечных событий. Выявление диссинхронии повышает специфичность ЭКГ-синхронизированной ПСМ в диагностике обструктивного поражения коронарного русла. Данный индекс также обладает информативностью при идентификации пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.

Список литературы:

1. Лишманов Ю. Б., Завадовский К. В., Ефимова И. Ю., Кривоногов Н. Г., Ефимова И. Ю., Веснина Ж. В. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал* (г. Томск). 2015; 30 (2): 21-29.
2. Лишманов Ю. Б., Завадовский К. В., Варламова Ю. В., Гракова Е. В., Гуля М. О., Ильющенкова Ю. Н. и др. *Практическое руководство по сцинтиграфии сердца*. Томск, Издательство научно-технической литературы, 2018. 168 с.
3. Завадовский К. В., Гуля М. О., Саушкин В. В., Саушкина Ю. В., Лишманов Ю. Б. Совмещенная однофотонная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография сердца: методические аспекты. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (4):235-242.
4. Гуля М. О., Лишманов Ю. Б., Завадовский К. В., Лебедев Д. И. Состояние метаболизма жирных кислот в миокарде левого желудочка и прогноз эффективности кардиоресинхронизирующей терапии у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2014. 19 (9): 61-67.
5. Мочула А. В., Завадовский К. В., Лишманов Ю. Б. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 160 (12) .845-

Основу радионуклидной семиотики нарушений ритма и проводимости сердца составляет выявление зон асинхронного сокращения миокарда по данным фазового анализа. Распространенность и топография таких зон коррелирует с результатами инвазивного электрофизиологического исследования, что может быть использовано как для диагностики, так и для динамического наблюдения за пациентами.

Таким образом, механическая диссинхрония представляет собой информативный показатель, получаемый при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда или равновесной радионуклидной вентрикулографии. Данный показатель обладает самостоятельным диагностическим и прогностическим значением у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и аритмиями. В то же время, необходимо отметить, что определение диссинхронии не входит в современные рекомендации по диагностике указанных патологических процессов. Это диктует необходимость дальнейших научных исследований в данном направлении.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

- 848.
6. Zavadovsky K. V., Gulya M. O., Lishmanov Yu. B., Lebedev D. I. Perfusion and metabolic scintigraphy with ¹²³I-bmipp in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Medicine*. 2016; 30 (5): 325-333.
7. Завадовский К. В., Саушкин В. В., Панькова А. Н., Лишманов Ю. Б. Методические особенности выполнения, обработки результатов и интерпретации данных радионуклидной равновесной томовентрикулографии. *Радиология - практика*. 2011; 6: 75-83.
8. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T., Walker S., Varma C., Linde C., et al. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med*. 2001; 344: 873-880. DOI: 10.1056/NEJM200103223441202
9. Zhang Q., Yu C. M. Clinical implication of mechanical dyssynchrony in heart failure. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012; 20: 117-23. DOI: 10.4250/jcu.2012.20.3.117
10. Durrer D., van Dam R. T., Freud G. E., Janse M. J., Meijler F. L., Arzbaeher R. C. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*. 1970; 41: 899-912. DOI: 10.1161/01.CIR.41.6.899
11. Freemantle N., Tharmanathan P., Calvert M. J., Abraham W. T., Ghosh J., Cleland J. G. F. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction.

- tion - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8: 433–440. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.11.014
12. Nelson G. S., Curry C. W., Wyman B. T., Kramer A., Declerck J., Talbot M. et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation.* 2000; 101: 2703–2709. DOI: 10.1161/01.CIR.101.23.2703
13. Leclercq C., Faris O., Tunin R., Johnson J., Kato R., Evans F., et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation.* 2002; 106: 1760–1763. DOI: 10.1161/01.CIR.0000035037.11968.5C
14. Bader H., Garrigue S., Lafitte S., Reuter S., Jaïs P., Haïssaguerre M. et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 248–256. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.038
15. Cho G. Y., Song J. K., Park W. J., Han S. W., Choi S. H., Doo Y. C. et al. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 2237–2243. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.074
16. Bleeker G. B., Schaliij M. J., Molhoek S. G., Verwey H. F., Holman E. R., Boersma E. et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004; 15: 544–549. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2004.03604.x
17. Molhoek S. G., Bax J. J., Boersma E., Van Erven L., Bootsma M., Steendijk P. et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2004; 27: 308–313. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00433.x
18. Mele D., Luisi G.A., Malagù M., Laterza A., Ferrari R., Bertini M. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony: Does it still matter? *Echocardiography.* 2018; 35: 707–715. DOI: 10.1111/echo.13902
19. Bax J.J., Abraham T., Barold S.S., Breithardt O.A., Fung J.W.H., Garrigue S., et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1 - Issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 2153–2167. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.019
20. Chen J., Kalogeropoulos A. P., Verdes L., Butler J., Garcia E. V. Left-ventricular systolic and diastolic dyssynchrony as assessed by multi-harmonic phase analysis of gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with end-stage renal disease and normal LVEF. *J Nucl Cardiol.* 2011; 18: 299–308. DOI: 10.1007/s12350-010-9331-2
21. Sorensen S. G., O'Rourke R. A., Chaudhuri T. K. Noninvasive quantitation of valvular regurgitation by gated equilibrium radionuclide angiography. *Circulation.* 1980; 62: 1089–1098. DOI: 10.1161/01.CIR.62.5.1089
22. Logan K. W., Hickey K. A. Cardiac phase: Amplitude analysis using macro programming. *Med Phys.* 1981; 8: 897–899. DOI: 10.1118/1.595043
23. Miller T.R., Sampathkumaran K. S. Digital Filtering in Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1982; 23: 66–72.
24. Trimble M. A., Borges-Neto S., Smallheiser S., Chen J., Honeycutt E. F., Shaw L. K. et al. Evaluation of left ventricular mechanical dyssynchrony as determined by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left ventricular dysfunction and conduction disturbances. *J Nucl Cardiol.* 2007; 14: 298–307. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2007.01.041
25. Van Kriekinge S. D., Nishina H., Ohba M., Berman D. S., Germano G. Automatic Global and Regional Phase Analysis from Gated Myocardial Perfusion SPECT Imaging: Application to the Characterization of Ventricular Contraction in Patients with Left Bundle Branch Block. *J Nucl Med.* 2008; 49: 1790–1797. DOI: 10.2967/jnumed.108.055160
26. Murrow J., Esteves F., Galt J., Chen J., Garcia E., Lin J. et al. Characterization of mechanical dyssynchrony measured by gated single photon emission computed tomography phase analysis after acute ST-elevation myocardial infarction. *J Nucl Cardiol.* 2011; 18: 912–919. DOI: 10.1007/s12350-011-9414-8
27. Pazhenkottil A. P., Buechel R. R., Husmann L., Nkoulou R. N., Wolfrum M., Ghadri J. R. et al. Long-term prognostic value of left ventricular dyssynchrony assessment by phase analysis from myocardial perfusion imaging. *Heart.* 2011; 97: 33–37. DOI: 10.1136/hrt.2010.201566
28. Aljaroudi W., Aggarwal H., Venkataraman R., Heo J., Iskandrian A. E., Hage F. G. Impact of left ventricular dyssynchrony by phase analysis on cardiovascular outcomes in patients with end-stage renal disease. *J Nucl Cardiol.* 2010; 17: 1058–1064. DOI: 10.1007/s12350-010-9271-x
29. Trimble M. A., Velazquez E. J., Adams G. L., Honeycutt E. F., Pagnanelli R. A., Barnhart H. X. et al. Repeatability and reproducibility of phase analysis of gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging used to quantify cardiac dyssynchrony. *Nucl Med Commun.* 2008; 29: 374–381. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3282f81380
30. Boogers M. M., Van Kriekinge S. D., Henneman M. M., Ypenburg C., Van Bommel R. J., Boersma E. et al. Quantitative Gated SPECT-Derived Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Detects Left Ventricular Dyssynchrony and Predicts Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Nucl Med.* 2009; 50: 718–725. DOI: 10.2967/jnumed.108.060657
31. Henneman M. M., Chen J., Dibbets-Schneider P., Stokkel M. P., Bleeker G. B., Ypenburg C. et al. Can LV Dyssynchrony as Assessed with Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Predict Response to CRT? *J Nucl Med.* 2007; 48: 1104–1111. DOI: 10.2967/jnumed.107.039925
32. Abu Daya H., Malhotra S., Soman P. Radionuclide Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony. *Cardiol Clin.* 2016; 34: 101–118. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.08.006
33. Okuda K., Nakajima K., Matsuo S., Kashiwaya S., Yoneyama H., Shibutani T., et al. Comparison of diagnostic performance of four software packages for phase dyssynchrony analysis in gated myocardial perfusion SPECT. *EJNMMI Res.* 2017; 7: 1–9. DOI: 10.1186/s13550-017-0274-3
34. Chen J., Bax J. J., Henneman M. M., Boogers M. J., Garcia E. V. Is nuclear imaging a viable alternative technique to assess dyssynchrony? *Europace.* 2008; 10 (Suppl 3): 101-105. DOI: 10.1093/europace/eun221
35. Zafir N., Nevzorov R., Bental T. Prognostic value of left ventricular dyssynchrony by myocardial perfusion-gated SPECT in patients with normal and abnormal left ventricular functions. 2014: 532–540. DOI: 10.1007/s12350-014-9852-1
36. Nakajima K., Okuda K., Matsuo S., Kiso K., Kinuya S., Garcia E.V. Comparison of phase dyssynchrony analysis using gated myocardial perfusion imaging with four software pro-

- grams: Based on the Japanese Society of Nuclear Medicine working group normal database. *J Nucl Cardiol.* 2017; 24: 611–621. DOI: 10.1007/s12350-015-0333-y
37. Romero-Farina G., Aguadé-Bruix S., Candell-Riera J., Pizzi M. N., García-Dorado D. Cut-off values of myocardial perfusion gated-SPECT phase analysis parameters of normal subjects, and conduction and mechanical cardiac diseases. *J Nucl Cardiol.* 2015; 22: 1247–1258. DOI: 10.1007/s12350-015-0143-2
38. Bogale N., Witte K., Priori S., Cleland J., Auricchio A., Gadler F. et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *European Journal of Heart Failure.* 2011; 13: 974–983. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr085
39. Fauchier L., Marie O., Casset-Senon D., Babuty D., Cosnay P., Fauchier J. P. Ventricular Dyssynchrony and Risk Markers of Ventricular Arrhythmias in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Study with Phase Analysis of Angioscintigraphy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 352–356. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.00048.x
40. Chung E. S., Leon A. R., Tavazzi L., Sun J. P., Nihoyanopoulos P., Merlino J. et al. Results of the predictors of response to crt (prospect) trial. *Circulation.* 2008; 117: 2608–2616. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120
41. Mukherjee A., Patel C.D., Naik N., Sharma G., Roy A. Quantitative assessment of cardiac mechanical dyssynchrony and prediction of response to cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy using gated myocardial perfusion SPECT. *Nucl Med Commun.* 2015; 36: 494–501. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000282
42. Zafir N., Bental T., Strasberg B., Solodky A., Mats I., Gutstein A. et al. Yield of left ventricular dyssynchrony by gated SPECT MPI in patients with heart failure prior to implantable cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy with a defibrillator: Characteristics and prediction of cardiac outcome. *J Nucl Cardiol.* 2017; 24: 122–129. DOI: 10.1007/s12350-015-0310-5
43. Tournoux F., Chequer R., Sroussi M., Hyafil F., Algalarrondo V., Cohen-Solal A. et al. Value of mechanical dyssynchrony as assessed by radionuclide ventriculography to predict the cardiac resynchronization therapy response. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging.* 2016; 17: 1250–1258. DOI: 10.1093/ehjci/jev286
44. Kano N., Okumura T., Isobe S., Sawamura A., Watanabe N., Fukaya K. et al. Left ventricular phase entropy: Novel prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy and narrow QRS. *J Nucl Cardiol.* 2017; 1–11. DOI: 10.1007/s12350-017-0807-1
45. Dauphin R., Nonin E., Bontemps L., Vincent M., Pinel A., Bonjoly S. et al. Quantification of ventricular resynchronization reserve by radionuclide phase analysis in heart failure patients: A prospective long-term study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011; 4: 114–21. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.950956
46. Gimelli A., Liga R., Genovesi D., Giorgetti A., Kusch A., Marzullo P. Association between left ventricular regional sympathetic denervation and mechanical dyssynchrony in phase analysis: A cardiac CZT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41: 946–955. DOI:10.1007/s00259-013-2640-3
47. Azizian N., Rastgou F., Ghaedian T., Golabchi A., Khanlarzadeh V., Azizian Z. et al. LV dyssynchrony assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion spect can predict response to CRT in patients with end-stage heart failure. *Res Cardiovasc Med.* 2014; 3 (4): e20720. DOI: 10.5812/cardiovascmed.20720
48. Atchley A.E., Trimble M.A., Samad Z., Shaw L.K., Pagnanelli R., Chen J. et al. Use of phase analysis of gated SPECT perfusion imaging to quantify dyssynchrony in patients with mild-to-moderate left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol.* 2009; 16: 888–894. DOI:10.1007/s12350-009-9136-3
49. Chen C. C., Shen T. Y., Chang M. C., Hung G. U., Chen W. C., Kao C. H. et al. Stress-induced myocardial ischemia is associated with early post-stress left ventricular mechanical dyssynchrony as assessed by phase analysis of 201Tl gated SPECT myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39: 1904–1909. DOI: 10.1007/s00259-012-2208-7
50. Singh H., Patel C. D., Sharma P., Naik N., Singh S., Narang R. Does perfusion pattern influence stress-induced changes in left ventricular mechanical dyssynchrony on thallium-201-gated SPECT myocardial perfusion imaging? *J Nucl Cardiol.* 2015; 22: 36–43. DOI: 10.1007/s12350-014-9979-0
51. Huang W. S., Huang C. H., Lee C. L., Chen C. P., Hung G. U., Chen J. Relation of early post-stress left ventricular dyssynchrony and the extent of angiographic coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2014; 21: 1048–1056. DOI: 10.1007/s12350-014-9980-7.
52. Gimelli A., Liga R., Giorgetti A., Favilli B., Pasanisi E. M., Marzullo P. Determinants of left ventricular mechanical dyssynchrony in patients submitted to myocardial perfusion imaging: A cardiac CZT study. *J Nucl Cardiol.* 2016; 23: 728–736. DOI: 10.1007/s12350-015-0247-8
53. Ueblis C., Hoyer X., Van Krieking S. D., Schuessler F., Laubender R. P., Becker A. et al. Association between left ventricular mechanical dyssynchrony with myocardial perfusion and functional parameters in patients with left bundle branch block. *J Nucl Cardiol.* 2013; 20: 253–261. DOI: 10.1007/s12350-013-9673-7
54. Hida S., Chikamori T., Tanaka H., Igarashi Y., Shiba C., Usui Y. et al. Diagnostic value of left ventricular dyssynchrony after exercise and at rest in the detection of multivessel coronary artery disease on single-photon emission computed tomography. *Circ J.* 2012; 76: 1942–1952. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1392
55. Patel C. D., Mukherjee A. Assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2016; 23: 737–740. DOI: 10.1007/s12350-015-0276-3
56. Bonnefoy E., Kirkorian G., Itti R., Touboul P. Gated blood-pool SPECT evaluation of changes after radiofrequency catheter ablation of accessory pathways. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 1839–1846. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00425-8
57. Weismüller P., Clausen M., Weller R., Richter P., Steinmann J., Henze E. et al. Non-invasive three-dimensional localisation of arrhythmogenic foci in Wolff-Parkinson-White syndrome and in ventricular tachycardia by radionuclide ventriculography: Phase analysis of double-angulated integrated single photon emission computed tomography (SPECT). *Heart.* 1993; 69: 201–210. DOI: 10.1136/hrt.69.3.201
58. Mariano-Goulart D., Déchaux L., Rouzet F. et al. Diagnosis of diffuse and localized arrhythmogenic right ventricular dysplasia by gated blood-pool SPECT. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (9): 1416–1423. DOI: 10.2967/jnumed.107.041129
59. Le Guludec D., Gauthier H., Porcher R., Frank R., Daou D., Benelhadj S. et al. Prognostic value of radionuclide angi-

ography in patients with right ventricular arrhythmias. *Circulation*. 2001; 103: 1972–1976. DOI: 10.1161/01.CIR.103.15.1972

60. Завадовский К. В., Ковалев И. А., Чернышев А. А., Саушкин В. В., Попов С. В., Лишманов Ю. Б. Возможности радионуклидной томографики в оценке механической диссинхронии миокарда и внутрисердечной гемодинамики при желудочковых аритмиях у детей. *Вестник аритмологии*. 2010; 60: 37–42.

61. Кузнецов В. А., Широков Н. Е., Солдатова А. М., Дьячков С. М., Криночкин Д. В. Механическая диссинхрония как предиктор суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию. *Вестник аритмологии*. 2017; 88: 36–41.

62. Широков Н. Е., Кузнецов В. А., Солдатова А. М., Дьячков С. М., Криночкин Д. В. Динамика механической диссинхро-

нии у пациентов с суперответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при длительном периоде наблюдения. *Сибирский медицинский журнал*. 2018; 33 (2): 42–50.

63. Солдатова А. М., Кузнецов В. А., Криночкин Д. В., Енина Т. Н., Широков Н. Е. Прогнозирование суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (3): 49–59. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-3-49-59

64. Zavadovsky K. V., Saushkin V. V., Lishmanov Y. B., Khlynin M. S., Popov S. V. Radionuclide assessment of cardiac function and dyssynchrony in children with idiopathic ventricular tachycardia. *PACE*. 2016; 39 (11): 1213–1224. DOI: 10.1111/pace.12948.

References:

1. Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Efimova N.Yu., Krivonogov N.G., Efimova I.Yu., Vesnina Zh.V. et al. Prospects of nuclear medicine for the diagnosis of cardiovascular diseases. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015; 30 (2): 21–29 (in Russian).

2. Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Varlamova Yu.V., Grakova E.V., Gulya M.O., Ilyushenkova Yu.N. et al. Cardiac radionuclide imaging clinical manual. Scientific Technology Publishing House (Tomsk). 2018. 168 p. (in Russian).

3. Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Saushkin V.V., Saushkina Yu.V., Lishmanov Yu.B. Superimposed single-photon emission computed tomography and X-ray computed tomography of the heart: Methodical aspects. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2016; 97 (4): 235–242 (in Russian).

4. Gulya M.O., Lishmanov Yu. B., Zavadovsky K.V., Lebedev D. Metabolism of fatty acids in left ventricle myocardium and the efficacy prognosis of cardio-resynchronizing therapy in dilated cardiomyopathy patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 19 (9): 61–67 (in Russian).

5. Mochula A.V., Zavadovsky K.V., Lishmanov Yu. B. Method for studying the myocardial blood flow reserve by load dynamic single-photon emission computed tomography. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 160 (12): 845–848 (in Russian).

6. Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Lishmanov Yu.B., Lebedev D.I. Perfusion and metabolic scintigraphy with ¹²³I-bmipp in prognosis of cardiac resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Medicine*. 2016; 30 (5): 325–333.

7. Zavadovskiy K.V., Saushkin V.V., Pankova A.N., Lishmanov Yu. B.

Methodological features of gated blood pool SPECT data acquisition, imaging processing and results interpretation. *Radiology-Practice*. 2011; 6: 75–83 (in Russian).

8. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T., Walker S., Varma C., Linde C., et al. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med*. 2001; 344: 873–880. DOI: 10.1056/NEJM200103223441202.

9. Zhang Q., Yu C.M. Clinical implication of mechanical dyssynchrony in heart failure. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012; 20: 117–23. DOI: 10.4250/jcu.2012.20.3.117.

10. Durrer D., van Dam R.T., Freud G.E., Janse M.J., Meijler

F.L., Arzbacher R.C. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*. 1970; 41: 899–912. DOI: 10.1161/01.CIR.41.6.899.

11. Freemantle N., Tharmanathan P., Calvert M.J., Abraham W.T., Ghosh J., Cleland J.G.F. Cardiac resynchronisation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8: 433–440. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.11.014.

12. Nelson G.S., Curry C.W., Wyman B.T., Kramer A., Declercq J., Talbot M., et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation*. 2000; 101: 2703–2709. DOI: 10.1161/01.CIR.101.23.2703.

13. Leclercq C., Faris O., Tunin R., Johnson J., Kato R., Evans F., et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation*. 2002; 106: 1760–1763. DOI: 10.1161/01.CIR.0000035037.11968.5C.

14. Bader H., Garrigue S., Lafitte S., Reuter S., Jaïs P., Haïssaguerre M., et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 248–256. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.038.

15. Cho G.Y., Song J.K., Park W.J., Han S.W., Choi S.H., Doo Y.C., et al. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 2237–2243. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.074.

16. Bleeker G.B., Schalij M.J., Molhoek S.G., Verwey H.F., Holman E.R., Boersma E., et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15: 544–549. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2004.03604.x

17. Molhoek S.G., Bax J.J., Boersma E., Van Erven L., Bootsma M., Steendijk P., et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2004; 27: 308–313. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2004.00433.x.

18. Mele D., Luisi G.A., Malagù M., Laterza A., Ferrari R., Bertini M. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony: Does it still matter? *Echocardiography*. 2018; 35: 707–715. DOI: 10.1111/echo.13902.

19. Bax J.J., Abraham T., Barold S.S., Breithardt O.A., Fung J.W.H., Garrigue S., et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1 - Issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 2153–2167. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.019.
20. Chen J., Kalogeropoulos A.P., Verdes L., Butler J., Garcia E.V. Left-ventricular systolic and diastolic dyssynchrony as assessed by multi-harmonic phase analysis of gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with end-stage renal disease and normal LVEF. *J Nucl Cardiol.* 2011; 18: 299–308. DOI: 10.1007/s12350-010-9331-2.
21. Sorensen S.G., O'Rourke R.A., Chaudhuri T.K. Noninvasive quantitation of valvular regurgitation by gated equilibrium radionuclide angiography. *Circulation.* 1980; 62: 1089–1098. DOI: 10.1161/01.CIR.62.5.1089.
22. Logan K.W., Hickey K.A. Cardiac phase: Amplitude analysis using macro programming. *Med Phys.* 1981; 8: 897–899. DOI: 10.1118/1.595043.
23. Miller T.R., Sampathkumaran K.S. Digital Filtering in Nuclear Medicine. *J Nucl Med.* 1982; 23: 66–72.
24. Trimble M.A., Borges-Neto S., Smallheiser S., Chen J., Honeycutt E.F., Shaw L.K. et al. Evaluation of left ventricular mechanical dyssynchrony as determined by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left ventricular dysfunction and conduction disturbances. *J Nucl Cardiol.* 2007; 14: 298–307. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2007.01.041.
25. Van Kriekinge S.D., Nishina H., Ohba M., Berman D.S., Germano G. Automatic Global and Regional Phase Analysis from Gated Myocardial Perfusion SPECT Imaging: Application to the Characterization of Ventricular Contraction in Patients with Left Bundle Branch Block. *J Nucl Med.* 2008; 49: 1790–1797. DOI: 10.2967/jnumed.108.055160.
26. Murrow J., Esteves F., Galt J., Chen J., Garcia E., Lin J. et al. Characterization of mechanical dyssynchrony measured by gated single photon emission computed tomography phase analysis after acute ST-elevation myocardial infarction. *J Nucl Cardiol.* 2011; 18: 912–919. DOI: 10.1007/s12350-011-9414-8.
27. Pazhenkottil A.P., Buechel R.R., Husmann L., Nkoulou R.N., Wolfrum M., Ghadri J.R. et al. Long-term prognostic value of left ventricular dyssynchrony assessment by phase analysis from myocardial perfusion imaging. *Heart.* 2011; 97: 33–37. DOI: 10.1136/hrt.2010.201566.
28. Aljaroudi W., Aggarwal H., Venkataraman R., Heo J., Iskandrian A.E., Hage F.G. Impact of left ventricular dyssynchrony by phase analysis on cardiovascular outcomes in patients with end-stage renal disease. *J Nucl Cardiol.* 2010; 17: 1058–1064. DOI: 10.1007/s12350-010-9271-x.
29. Trimble M.A., Velazquez E.J., Adams G.L., Honeycutt E.F., Pagnanelli R.A., Barnhart H.X. et al. Repeatability and reproducibility of phase analysis of gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging used to quantify cardiac dyssynchrony. *Nucl Med Commun.* 2008; 29: 374–381. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3282f81380.
30. Boogers M.M., Van Kriekinge S.D., Henneman M.M., Ypenburg C., Van Bommel R.J., Boersma E. et al. Quantitative Gated SPECT-Derived Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Detects Left Ventricular Dyssynchrony and Predicts Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Nucl Med.* 2009; 50: 718–725. DOI: 10.2967/jnumed.108.060657.
31. Henneman M.M., Chen J., Dibbets-Schneider P., Stokkel M.P., Bleeker G.B., Ypenburg C. et al. Can LV Dyssynchrony as Assessed with Phase Analysis on Gated Myocardial Perfusion SPECT Predict Response to CRT? *J Nucl Med.* 2007; 48: 1104–1111. DOI: 10.2967/jnumed.107.039925.
32. Abu Daya H., Malhotra S., Soman P. Radionuclide Assessment of Left Ventricular Dyssynchrony. *Cardiol Clin.* 2016; 34: 101–118. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.08.006.
33. Okuda K., Nakajima K., Matsuo S., Kashiwaya S., Yoneyama H., Shibutani T., et al. Comparison of diagnostic performance of four software packages for phase dyssynchrony analysis in gated myocardial perfusion SPECT. *EJNMMI Res.* 2017; 7: 1–9. DOI: 10.1186/s13550-017-0274-3.
34. Chen J., Bax J.J., Henneman M.M., Boogers M.J., Garcia E.V. Is nuclear imaging a viable alternative technique to assess dyssynchrony? *Europace.* 2008; 10 (Suppl 3): 101-105. DOI: 10.1093/europace/eun221.
35. Zafrir N., Nevzorov R., Bental T. Prognostic value of left ventricular dyssynchrony by myocardial perfusion-gated SPECT in patients with normal and abnormal left ventricular functions. 2014: 532–540. DOI: 10.1007/s12350-014-9852-1.
36. Nakajima K., Okuda K., Matsuo S., Kiso K., Kinuya S., Garcia E.V. Comparison of phase dyssynchrony analysis using gated myocardial perfusion imaging with four software programs: Based on the Japanese Society of Nuclear Medicine working group normal database. *J Nucl Cardiol.* 2017; 24: 611–621. DOI: 10.1007/s12350-015-0333-y.
37. Romero-Farina G., Aguadé-Bruix S., Candell-Riera J., Pizzi M.N., Garcia-Dorado D. Cut-off values of myocardial perfusion gated-SPECT phase analysis parameters of normal subjects, and conduction and mechanical cardiac diseases. *J Nucl Cardiol.* 2015; 22: 1247–1258. DOI: 10.1007/s12350-015-0143-2.
38. Bogale N., Witte K., Priori S., Cleland J., Auricchio A., Gadler F. et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *European Journal of Heart Failure.* 2011; 13: 974-983. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr085.
39. Fauchier L., Marie O., Casset-Senon D., Babuty D., Cosnay P., Fauchier J.P. Ventricular Dyssynchrony and Risk Markers of Ventricular Arrhythmias in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Study with Phase Analysis of Angioscintigraphy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26: 352–356. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.00048.x.
40. Chung E.S., Leon A.R., Tavazzi L., Sun J.P., Nihoyannopoulos P., Merlino J. et al. Results of the predictors of response to crt (prospect) trial. *Circulation.* 2008; 117: 2608–2616. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120.
41. Mukherjee A., Patel C.D., Naik N., Sharma G., Roy A. Quantitative assessment of cardiac mechanical dyssynchrony and prediction of response to cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy using gated myocardial perfusion SPECT. *Nucl Med Commun.* 2015; 36: 494–501. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000282.
42. Zafrir N., Bental T., Strasberg B., Solodky A., Mats I., Gutstein A. et al. Yield of left ventricular dyssynchrony by gated SPECT MPI in patients with heart failure prior to implantable cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy with a defibrillator: Characteristics and prediction of cardiac outcome. *J Nucl Cardiol.* 2017; 24: 122–129. DOI: 10.1007/s12350-015-0310-5.

43. Tournoux F., Chequer R., Sroussi M., Hyafil F., Algalarrondo V., Cohen-Solal A. et al. Value of mechanical dyssynchrony as assessed by radionuclide ventriculography to predict the cardiac resynchronization therapy response. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging*. 2016; 17: 1250–1258. DOI: 10.1093/ehjci/jev286.
44. Kano N., Okumura T., Isobe S., Sawamura A., Watanabe N., Fukaya K. et al. Left ventricular phase entropy: Novel prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy and narrow QRS. *J Nucl Cardiol*. 2017; 1–11. DOI: 10.1007/s12350-017-0807-1.
45. Dauphin R., Nonin E., Bontemps L., Vincent M., Pinel A., Bonjoly S. et al. Quantification of ventricular resynchronization reserve by radionuclide phase analysis in heart failure patients: A prospective long-term study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4: 114–21. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.950956.
46. Gimelli A., Liga R., Genovesi D., Giorgetti A., Kusch A., Marzullo P. Association between left ventricular regional sympathetic denervation and mechanical dyssynchrony in phase analysis: A cardiac CZT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41: 946–955. DOI:10.1007/s00259-013-2640-3.
47. Azizian N., Rastgou F., Ghaedian T., Golabchi A., Khanlarzadeh V., Azizian Z. et al. LV dyssynchrony assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion spect can predict response to CRT in patients with end-stage heart failure. *Res Cardiovasc Med*. 2014; 3 (4): e20720. DOI: 10.5812/cardiomed.20720.
48. Atchley A.E., Trimble M.A., Samad Z., Shaw L.K., Pagnanelli R., Chen J. et al. Use of phase analysis of gated SPECT perfusion imaging to quantify dyssynchrony in patients with mild-to-moderate left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol*. 2009; 16: 888–894 DOI:10.1007/s12350-009-9136-3.
49. Chen C.C., Shen T.Y., Chang M.C., Hung G.U., Chen W.C., Kao C.H. et al. Stress-induced myocardial ischemia is associated with early post-stress left ventricular mechanical dyssynchrony as assessed by phase analysis of 201Tl gated SPECT myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 1904–1909. DOI: 10.1007/s00259-012-2208-7.
50. Singh H., Patel C.D., Sharma P., Naik N., Singh S., Narang R. Does perfusion pattern influence stress-induced changes in left ventricular mechanical dyssynchrony on thallium-201-gated SPECT myocardial perfusion imaging? *J Nucl Cardiol*. 2015; 22: 36-43 DOI: 10.1007/s12350-014-9979-0.
51. Huang W.S., Huang C.H., Lee C.L., Chen C.P., Hung G.U., Chen J. Relation of early post-stress left ventricular dyssynchrony and the extent of angiographic coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2014; 21: 1048–1056. DOI: 10.1007/s12350-014-9980-7.
52. Gimelli A., Liga R., Giorgetti A., Favilli B., Pasanisi E.M., Marzullo P. Determinants of left ventricular mechanical dyssynchrony in patients submitted to myocardial perfusion imaging: A cardiac CZT study. *J Nucl Cardiol*. 2016; 23: 728–736. DOI: 10.1007/s12350-015-0247-8.
53. Uebleis C., Hoyer X., Van Kriekinge S.D., Schuessler F., Laubender R.P., Becker A. et al. Association between left ventricular mechanical dyssynchrony with myocardial perfusion and functional parameters in patients with left bundle branch block. *J Nucl Cardiol*. 2013; 20: 253–261. DOI: 10.1007/s12350-013-9673-7.
54. Hida S., Chikamori T., Tanaka H., Igarashi Y., Shiba C., Usui Y. et al. Diagnostic value of left ventricular dyssynchrony after exercise and at rest in the detection of multivessel coronary artery disease on single-photon emission computed tomography. *Circ J*. 2012; 76: 1942–1952. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1392.
55. Patel C.D., Mukherjee A. Assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2016; 23: 737–740. DOI: 10.1007/s12350-015-0276-3.
56. Bonnefoy E., Kirkorian G., Itti R., Touboul P. Gated blood-pool SPECT evaluation of changes after radiofrequency catheter ablation of accessory pathways. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 1839–1846. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00425-8.
57. Weismüller P., Clausen M., Weller R., Richter P., Steinmann J., Henze E. et al. Non-invasive three-dimensional localisation of arrhythmogenic foci in Wolff-Parkinson-White syndrome and in ventricular tachycardia by radionuclide ventriculography: Phase analysis of double-angulated integrated single photon emission computed tomography (SPECT). *Heart*. 1993; 69: 201–210. DOI: 10.1136/hrt.69.3.201.
58. Mariano-Goulart D., Déchaux L., Rouzet F. et al. Diagnosis of diffuse and localized arrhythmogenic right ventricular dysplasia by gated blood-pool SPECT. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (9): 1416–1423. DOI: 10.2967/jnumed.107.041129
59. Le Guludec D., Gauthier H., Porcher R., Frank R., Daou D., Benelhadj S. et al. Prognostic value of radionuclide angiography in patients with right ventricular arrhythmias. *Circulation*. 2001; 103: 1972–1976. DOI: 10.1161/01.CIR.103.15.1972.
60. Zavadovsky K.V., Kovalev I.A., Chernyshev A.A., Saushkin V.V., Popov S.V., Lishmanov Yu.B. Potentialities of quantitative blood pool single photon emission computed tomography for assessment of mechanic myocardial dyssynchrony and intracardiac hemodynamics in ventricular arrhythmias in pediatric patients. *Journal of arrhythmology*. 2010; 60: 37-42 (in Russian).
61. Kuznetsov V.A., Shirokov N.E., Soldatova A.M., Dyachkov S.M., Krinochkin D.V. Mechanical dyssynchrony as a predictor of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Journal of arrhythmology*. 2017; 88: 36-41 (in Russian).
62. Shirokov N.E., Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Diachkov S.M., Krinochkin D.V. Dynamics of mechanical dyssynchrony in patients with superresponse to cardiac resynchronisation therapy with a long-term follow-up. *Siberian Medical Journal*. 2018; 33 (2): 42-50 (in Russian).
63. Soldatova A.M., Kuznetsov V.A., Krinochkin D.V., Enina T.N., Shirokov N.E. Prediction of superresponse to cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure. *Medical Visualization*. 2018; 22 (3): 49-59. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-3-49-59 (in Russian).
64. Zavadovsky K.V., Saushkin V.V., Lishmanov Y.B., Khlynin M.S., Popov S.V. Radionuclide assessment of cardiac function and dyssynchrony in children with idiopathic ventricular tachycardia. *PACE*. 2016; 39 (11): 1213-1224. DOI: 10.1111/pace.12948.