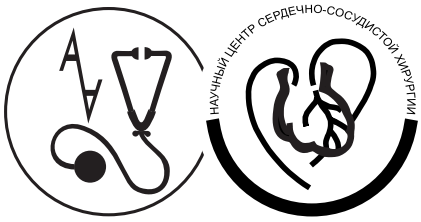
Анналы аритмологии



ANNALS OF ARRHYTHMOLOGY

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит 1 раз в три месяца

Основан в 2004 г.

1. 2010

Журнал входит в перечень периодических рецензируемых научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук по медицине

Москва
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН

Учредитель и издатель
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
Лицензия на издательскую деятельность
ИД № 03847 от 25.01.2001 г.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Адрес редакции:

119049, Москва, Ленинский пр., 8
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
Отдел интеллектуальной собственности

Телефон редакции *(495) 236-92-87*
Факс *(495) 236-99-76*
E-mail: izdinsob@yandex.ru
http://www.bakulev.ru

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № 77-1807 от 28.02.2000 г.

Зав. редакцией Юшкевич Т. И.
Тел. (495) 237-88-61

Лит. редакторы
Матанцева С. Г., Рыбак В. И.

Корректор
Рыбак В. И.

Компьютерная верстка и обработка графического материала
Матвеева Е. Н., Хомякова Е. Т.

Номер подписан в печать 27.05.2010

Отпечатано в НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН
Тираж 500 экз.

119049, Москва,
Ленинский просп., 8
Тел. (495) 236-92-87

Анналы аритмологии
2010. № 1. 1–80
ISSN 1814-6791

Подписной индекс 84535

Главный редактор Л. А. БОКЕРИЯ

Редакционная коллегия

В. А. Базаев (зам. главного редактора),
О. Л. Бокерия (зам. главного редактора),
Е. З. Голухова, И. А. Дубровский,
С. Ю. Камбаров, А. Х. Меликулов,
А. Ш. Ревишвили, Б. Н. Сабиров,
М. А. Школьникова

Редакционный совет

К. А. Абдраманов, Д. Какс (США),
С. А. Ковалев, А. Д. Левант, Д. Лове (США),
Н. М. Неминущий, А. Ф. Синёв,
Н. А. Чигогидзе

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

Аверина И. И., Берсенёва М. И., Бокерия О. Л. Внезапная смерть при эпилепсии **5**

Бокерия О. Л., Базаев В. А., Санакоев М. К. Микровольтная альтернация Т-волны: механизмы и применение как предиктора внезапной сердечной смерти **11**

Бокерия Л. А., Еремеева М. В., Чудиновских Ю. А. Роль генных и клеточных технологий в создании биологического пейсмейкера **20**

Суханов М. С. Сравнительная характеристика приборов, применяемых при операции «Cox-Maze III» в хирургическом лечении фибрилляции предсердий **26**

Краткие сообщения

Ревишвили А. Ш., Артюхина Е. А. Устранение инцизионных предсердных тахикардий у пациента после протезирования митрального клапана с использованием системы нефлюороскопического картирования CARTO и роботизированной системы дистанционного управления SENSEI (клинический случай) **30**

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Камбаров С. Ю., Мота О. Р., Заварина А. Ю., Рубцов П. П., Мордвинова А. С. Криомодификация операции «лабиринт» в сочетании с протезированием митрального клапана, пластикой трикуспидального клапана и аортокоронарным шунтированием (клинический случай) **37**

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Ким А. И., Кислицина О. Н., Кулага О. И. Имплантация кардиоресинхронизирующего устройства с эпикардиальной системой электродов у детей с дилатационной кардиомиопатией (клинический случай) **43**

Хроника

Избранные доклады XIII Ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (17–19 мая 2009 г., Москва) **55**

CONTENTS

Reviews

Averina I. I., Berseneva M. I., Bockeria O. L. Sudden epileptic death

Bockeria O. L., Bazaev V. A., Sanakoev M. K. T-wave microvolt alternation: mechanisms and application as a predictor of sudden cardiac death

Bockeria L. A., Eremeeva M. V., Chudinovskikh Yu. A. Role of genetic and cellular technologies in creation of biological pacemaker

Sukhanov M. S. Comparative characteristics of devices for «Cox-Maze III» operation in surgical treatment of atrial fibrillation

Brief reports

Revishvili A. Sh., Artyukhina E. A. Elimination of incisional atrial tachycardias after mitral valve replacement using CARTO nonfluoroscopic mapping system and SENSEI remote control robot system (clinical case)

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Kambarov S. Yu., Mota O. R., Zavarina A. Yu., Rubtsov P. P., Mordvinova A. S. Cryomodification of Maze operation combined with mitral valve replacement, tricuspid valve plasty and coronary artery bypass grafting (clinical case)

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Kim A. I., Kislitsina O. N., Kulaga O. I. Implantation of cardiosynchronized device with epicardial electrode system in children with dilatation cardiomyopathy (clinical case)

Chronicle

Selected reports of XIII Annual Session of the Bacoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, RAMS and All-Russian Conference of the Young Scientists (May 17–19, 2009, Moscow)

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.831.31-009.24:616.12.036.886

ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

И. И. Аверина, М. И. Берсенёва, О. Л. Бокерия*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Эпилепсия – это хроническое полиэтиологическое заболевание, проявляющееся повторными неспровоцированными (спонтанными) судорожными или другими припадками, потерей сознания и сопровождающееся изменениями личности.

После головной боли эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Популяционные исследования, проведенные в развитых странах, позволяют сделать предположение, что у 40–70 человек на 100 тыс. населения ежегодно впервые регистрируется эпилепсия [31]. Rochester Epidemiology Project, одна из самых больших и значительных баз данных, выявила, что ежегодная заболеваемость эпилепсией равна 52,3 на 100 тыс. человек [48].

У больных с эпилепсией закономерно обнаруживают более высокий коэффициент смертности, чем в популяции в целом. В трети случаев причина смерти больных эпилепсией связана с приступом [12]; некоторые смертельные исходы могут быть отнесены на счет обстоятельств, лежащих в основе болезни и являющихся причиной эпилепсии; кроме того, смерть может наступить во время эпилептического статуса или носить внезапный и необъяснимый характер. Также у больных эпилепсией существует большая вероятность смерти от несчастного случая (например утопление при купании). К тому же больные эпилепсией чаще кончают жизнь самоубийством, чем в популяции в целом. В различных исследованиях, где была проведена оценка сравнительного риска смерти у больных эпилепсией, получены результаты, в которых общий коэффициент риска находился в пределах от 1,4 для общей популяции (были исследованы больные с идиопатической эпилепсией) до 3,6 (были исследованы больные, ранее госпитализированные по поводу эпилепсии) [1, 7, 26]. Если исключить из расчетов сравнительного риска летальности смертельные исходы, являющиеся результатом скорее одного из причинных условий развития эпилепсии, лежащих в ее основе, чем самой эпилепсии (например опухоли мозга, черепно-мозговой травмы), исследования все же показывают, что сравнительный риск смерти у больных эпилепсией выше в несколько (от 2,9 до 3,2) раз, чем в популяции в целом [26, 35]. При эпилептическом статусе, даже при своевременно начатой интенсивной терапии, смертность достигает 10% у молодых и 50% у пожилых пациентов. Самой высокой является смертность у больных моложе 20 лет, а также у пациентов в течение первых двух лет после установления диагноза [35].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Внезапная смерть при эпилепсии может быть определена как внезапное прекращение жизнедеятельности при отсутствии очевидных причин смерти (анатомических, токсикологических и др.). Этот феномен называется «синдромом неожиданной, внезапной смерти у больного эпилепсией» – sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) и занимает 2–17% среди всех причин смерти при данном заболевании [6]. Естественные причины смерти, такие как ишемическая болезнь сердца, тромбоэмболия легочной артерии и геморрагический инсульт, не включаются в понятие внезапной смерти при эпилепсии. Кроме того, непосредственные причины смерти при эпилепсии, такие как эпилептический статус, асфиксия, черепно-мозговая травма, также не должны быть включены в понятие SUDEP. Таким образом, понятие внезапной и неожиданной смерти при эпилепсии исключает любые естественные, случайные, суицидальные и другие понятные причины непредвиденной смерти. Синдром чаще развивается у мужчин в возрасте от 20 до 40 лет.

J. E. Leestma [20] предложил следующие критерии постановки диагноза синдрома неожиданной,

* Адрес для переписки: e-mail: mberseneva@yandex.ru

внезапной смерти у больного эпилепсией (SUDEP):

– пациент страдал эпилепсией;

– пациент умер вне приступа;

– смерть наступила внезапно, пациент умер в течение нескольких минут;

– смерть наступила неожиданно (пациент не страдал другими, непосредственно угрожающими жизни заболеваниями);

– смерть наступила не от травмы и не в результате несчастного случая;

– патологоанатомическое исследование не определило причину смерти.

Травмы, утопление, ожоги и другие несчастные случаи во время приступа должны быть исключены.

Окончательный диагноз SUDEP может быть поставлен только после проведения патологоанатомического исследования.

Историческая справка

Состояние, именуемое внезапной смертью при эпилепсии (SUDEP), было признано лишь в 1995 г. Такое состояние, пишет «The Guardian», приводит к припадку, от которого прекращается сердцебиение или работа легких; ежегодно в Великобритании от него умирают около 500 человек; наиболее часто оно встречается у мужчин в возрасте от 20 до 40 лет и может быть вызвано недостатком сна и стрессом. Установлено, что 8–17% смертей у больных эпилепсией наступает внезапно, без какой-либо видимой причины [6]. В целом причины развития данного состояния неизвестны.

Ранее в литературе встречались клинические случаи со смертельным исходом при эпилепсии [15, 18, 22, 41, 42, 49], в которых рассматривались все факторы риска внезапной смерти. В части из них [15, 22, 49] смерть больного связывали с развитием эпилептического статуса, удушья, асфиксии, однако в действительности смертельные случаи, возможно, были SUDEP. Интерес к этой проблеме наиболее остро встал при изучении противоэпилептических препаратов (ПЭП).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВНЕЗАПНОЙ И НЕОЖИДАННОЙ СМЕРТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Изучение распространенности внезапной смерти при эпилепсии представляет трудности из-за отсутствия единых критериев для диагностики этого состояния, различия в используемых методах и неоднородности популяций. В таблице приведена частота встречаемости SUDEP по данным различных авторов.

Все исследования были разделены на группы:

1. Случаи внезапной смерти, подтвержденные на аутопсии.

2. Случаи внезапной смерти, идентифицированные через протоколы испытаний противоэпилептических препаратов.

3. Случаи внезапной смерти, идентифицированные при клинических испытаниях противоэпилептических лекарств.

4. Случаи внезапной смерти, произошедшие в клиниках, госпиталях и других медицинских центрах, специализирующихся на лечении эпилепсии.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ

Несомненно, лица с неконтролируемой и плохо курабельной эпилепсией имеют более высокий риск развития SUDEP.

По данным ВОЗ, отсутствие должной информации об эпидемиологических характеристиках эпилепсии во многих странах обусловливает существенные недостатки организации медицинской помощи. Так, более 75% из 40 млн больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения [11, 14]. Согласно российскому анализу, около 63% зарегистрированных больных эпилепсией не получают рациональную противоэпилептическую терапию.

По опубликованным материалам МЗиСР РФ, в 2000 г. в России лечение потребовалось 305 769 пациентам с эпилепсией – 192 785 больным в возрасте от 15 лет и старше и 112 984 – в возрасте до 14 лет. Анализ эпидемиологических исследований [2, 48] показал, что существует значительная вероятность наличия в России гиподиагностики эпилепсии: от 145 до 664 тыс. человек не знают о своем заболевании, не обращаются за помощью к эпилептологам, их не диагностируют, не лечат, и они не попадают в статистическую отчетность МЗиСР РФ.

Частота встречаемости внезапной смерти при эпилепсии по данным разных авторов

Исследование, год	Частота встречаемости (на 10 тыс. чел.)
D. Ficker и соавт., 1998 [5]	0,35
P. Tennis и соавт., 1995 [41]	0,5–1,4
J. Leestma и соавт., 1989 [18]	0,9–2,7
T. Walczak и соавт., 2001 [46]	1,2
Y. Langan и соавт., 2000 [17]	1,5
L. Nilsson и соавт., 1999 [26]	1,5
L. Nashef и соавт., 1996 [23]	3,4
J. Leestma и соавт., 1997 [20]	3,5
E. Ronkainen и соавт., 2005 [29]	3,8
G. Lip и соавт., 1992 [21]	4,9
L. Nashef и соавт., 1995 [24]	5,9

Риск SUDEP был в 14 раз выше у больных с генерализованными приступами (с частотой как минимум один в 3 мес). Исследование, проведенное в трех центрах США [5], продемонстрировало корреляцию между наличием генерализованных припадков и повышением риска внезапной смерти. В этом же исследовании было показано, что наличие умственных нарушений и необходимость приема большего количества противоэпилептических лекарств являются факторами риска развития SUDEP. При этом частота генерализованных припадков не коррелирует с частотой SUDEP.

По данным J. E. Leesma и соавт., низкая концентрация в крови противоэпилептических препаратов – один из главных факторов риска внезапной смерти [18]. Только 10% больных эпилепсией, умерших в результате внезапной смерти, имели должную терапевтическую концентрацию препаратов в сыворотке крови. Кроме того, риск смерти был в 3,7 раза выше у лиц, страдавших эпилепсией и не контролировавших концентрацию ПЭП на протяжении двух лет, хотя более свежие исследования не показали подобных закономерностей. G. Lip и M. Brodie изучали концентрацию ПЭП в образцах волос у лиц с SUDEP, она была крайне изменчива [21].

В исследовании, проведенном T. Walczak в 2003 г., не подтвердилось, чтобы какой-то один препарат был связан с риском внезапной смерти. Причем подчеркивается, что более важным является не концентрация препарата в сыворотке крови, а число используемых для лечения ПЭП [45, 46].

Таким образом, очевидно: чем лучше лечение эпилепсии, тем ниже риск смерти.

Остается не ясным, является ли возраст фактором риска. Отмечается, что SUDEP чаще отмечается у молодых мужчин и в 5 раз чаще у лиц с ранним началом заболевания. Внезапная смерть среди пожилых людей в основном обусловлена сопутствующей патологией и поражением коронарных артерий.

СЕРДЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ SUDEP

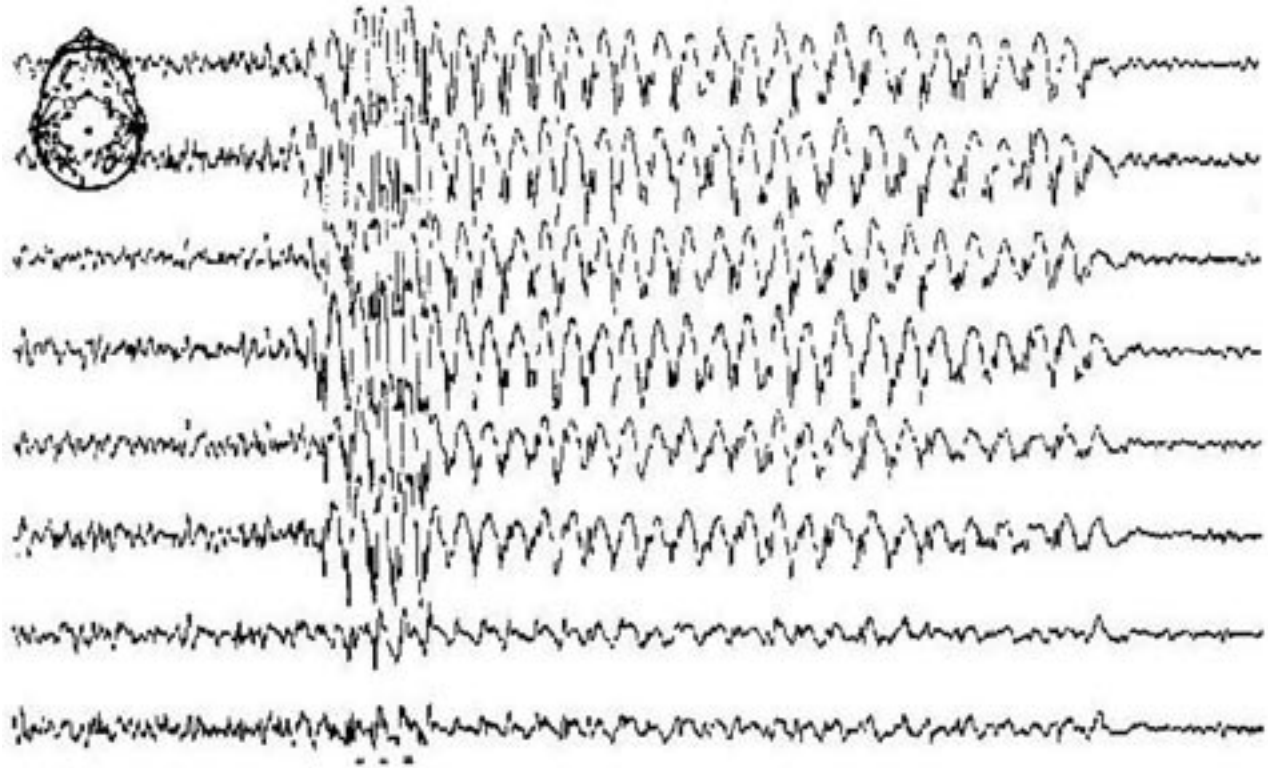
Нарушения ритма сердца остаются главной причиной внезапной смерти в популяции, при эпилепсии аритмия – одна из ведущих причин внезапной смерти.

W. Penfield и T. Erikson в 1941 г. одними из первых продемонстрировали возможность возникновения эпизодов тахикардии при приступах эпилепсии. Позже различные авторы подтвердили, что эпилептические припадки сопровождаются нарушениями ритма сердца. Многие из этих изменений физиологичны и не приводят к смертельным осложнениям, однако некоторые из них являются потенциально опасными для жизни. По данным F. Rugg-Gunn и соавт. [30], увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время припадка отмечается у подавляющего большинства больных эпилепсией. При этом она нередко достигает нескольких сотен сокращений в минуту. Наряду с пароксизмальной тахикардией во время эпилептического приступа могут наблюдаться также фибрилляция предсердий, синусовая брадиа тахикардия, блокада проведения через атриовентрикулярное соединение, остановка синусного узла, изменения сегмента *ST* и зубца *T* [28, 29]. В последние годы получены доказательства того, что именно сердечная аритмия является наиболее вероятной причиной «внезапной необъяснимой» смерти больных эпилепсией [28, 29, 30]. По утверждению J. Duncan и соавт., «...внезапная неожиданная смерть при эпилепсии может быть следствием летальных неврогенных сердечных аритмий». Патофизиологические механизмы возникновения аритмий сердца при эпилепсии окончательно не установлены, но предполагается, что среди них ведущая роль принадлежит нарушениям вегетативной нервной системы и сочетанным мембранным сдвигам в структурах сердца и мозга.

E. Ronkainen и соавт. изучали вариабельность сердечного ритма (ВСР) при эпилепсии и доказали, что низкая ВСР преимущественно в ночное время характерна для всех больных эпилепсией, при этом брадикардия может усугубляться некоторыми противоэпилептическими препаратами [29].

Для оценки наличия нарушений ритма сердца у больных эпилепсией проводилось одновременное длительное мониторирование ЭЭГ и ЭКГ. Особенно ценным дополнением к мониторингу ЭЭГ и ЭКГ может служить видеозапись ночного сна. ЭЭГ-мониторинг включал в себя регистрацию электроэнцефалографической картины, что позволяло определить наличие или отсутствие эпилептиформной активности во время сна, поскольку известно, что в ряде случаев выраженность эпилептиформной активности может варьировать в зависимости от определенных фаз и стадий сна (как правило нарастание эпилептиформной активности происходит в глубоких стадиях сна). Это особенно важно для тех пациентов, у которых стандартная энцефалография не выявляет никаких изменений (см. рисунок).

Кроме того, проводилось одновременное мониторирование ЭКГ по Холтеру с записью в 12 стандартных отведениях. При этом у большинства больных эпилепсией отмечались выраженные брадикардии и асистолии, которые требовали имплантации ЭКС приблизительно в 21% случаев. Однако только у 2,1% больных зарегистрированные



Генерализованная эпилептическая активность во время простого абсанса

приступы были связаны с брадикардией или асистолией [30].

Исследования, проведенные C. Keller и J. Williams [47], показали, что роль функциональной асимметрии полушарий в регуляции деятельности сердца обусловлена вовлечением в патологический процесс коры островка головного мозга, обладающей выраженной хронотропной организацией. При этом кора левого островка ответственна преимущественно за парасимпатические, а правого – за симпатические кардиоваскулярные влияния. Массивное повреждение коры левого полушария с вовлечением островка мозга часто влечет за собой развитие аритмий, которые в свою очередь могут стать причиной смерти больного.

S. J. Tavernor и соавт. посвятили свои исследования изучению изменения сегмента *ST* и удлинению интервала *Q–T* во время приступов эпилепсии [40]. Было установлено, что удлинение интервала *Q–T* отмечалось во всех случаях, где впоследствии развился SUDEP.

Северокорейские ученые изучали влияние противоэпилептических препаратов на продолжительность интервала *Q–T* на электрокардиограмме. Проведено исследование влияния монотерапии (топиромат, вальпроат натрия, карбамазепин) и комбинированного назначения противоэпилептических препаратов у 178 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет. Установлено, что применение противоэпилептических средств не способствует удлинению интервала *Q–T* на ЭКГ. Однако авторы подчеркивают, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Большой интерес у ученых вызывает изучение патологоанатомической картины больных, умерших от SUDEP [8]. При этом в одном проспективном исследовании было подчеркнуто, что фиброзные изменения в миокарде были обнаружены у 40% больных, умерших внезапно, против 6,6% из контрольной группы. Однако в последующем не было найдено подобных достоверных отличий.

В целом нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией характеризуются большим разнообразием и выраженностью, что свидетельствует об определенной связи этих нарушений с наличием органических изменений в головном мозге. Однако определенные выводы сделать сложно, потому что синкопальные состояния, протекающие иногда с судорожным синдромом, могут развиваться в результате первичной сердечной аритмии, и судорожные припадки при эпилепсии сопровождаются аритмиями.

ВНЕСЕРДЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ SUDEP

По данным P. Schraeder [34], респираторный синдром взрослых часто развивается у больных с эпилептическим статусом, а остановка дыхания может произойти во время или сразу после генерализованных судорог и в свою очередь может

привести к развитию сердечных аритмий. Например, мониторинг видео-ЭЭГ зафиксировал у 20-летнего пациента апноэ после судорожного припадка, а при мониторировании ЭКГ зарегистрирован нормальный сердечный ритм и отсутствие асистолии до тех пор, пока не развилось апноэ. После восстановления сознания пациента не было получено данных за ТЭЛА, отек легкого или обструкцию дыхательных путей [38]. Интересно, что у наблюдаемых в стационаре больных даже после остановки дыхания пульс оставался нормальным. Мониторинг видео-ЭЭГ позволил установить у 55% мониторируемых больных апноэ (более 10 с), связанное с эпилептическими приступами, при этом в 35% случаев сатурация падала ниже 85%. Самая длительная остановка дыхания составила 63 с, при этом сатурация снижалась до 55% [23, 24]. Кроме того, на вскрытии больных, страдавших эпилепсией, часто диагностируют отек легких [42].

Исследования, проведенные на животных, подтвердили вклад остановки дыхания в механизм развития внезапной смерти при эпилепсии. S. Johnston и соавт. [13, 14] при изучении овец обнаружили, что дыхательная гиповентиляция в подавляющем большинстве случаев предшествовала нарушениям ритма сердца. Подобные наблюдения были замечены и в экспериментах на мышах [44]. При этом подчеркивается, что серотонинэргические механизмы играют важную роль. Назначение ингибитора обратного захвата серотонина – флуоксетина приводило к значимому уменьшению частоты постэпилептической остановки дыхания [43], а после снижения в сыворотке крови мышей концентрации флуоксетина частота остановки дыхания во время генерализованного судорожного синдрома вновь увеличивалась. Антисеротонические препараты имели противоположный эффект на мышей.

ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении механизмов развития внезапной смерти при эпилепсии правильнее говорить о совокупности сердечных и внесердечных факторов, участвующих в SUDEP; вероятно, эпилептический очаг в головном мозге подавляет активность сердечного и дыхательного центров.

Опираясь на современный уровень знаний, мы, к сожалению, не можем установить достаточные профилактические меры, простые и надежные, которые привели бы к снижению смертности в этой группе больных. Несомненно одно: необходимо совершенствовать методы контроля эпилепсии, что включает разработку новых и улучшение имеющихся противоэпилептических препаратов, а также проведение разъяснительной работы с больными о необходимости контроля своего заболевания. При неэффективности ПЭП больной должен быть направлен на хирургическое лечение [35]. Кроме того, большая часть исследователей считают, что возможность контролировать больных эпилепсией в ночное время может явиться значимой профилактической мерой [23, 24], так как смерть больного эпилепсией чаще происходит ночью, без свидетелей и без оказания своевременной помощи. У детей, родители которых тщательно следят за больным ребенком, регистрируются более низкие показатели SUDEP, что лишний раз доказывает необходимость контроля больного в ночные часы, когда эпилептический приступ может быть своевременно распознан, а фатальная остановка дыхания предотвращена. Доказано, что простое изменение положение тела больного, переворачивание его или просто поглаживание восстанавливает дыхание, вовремя проведенные ингаляции кислорода спасают жизнь, а нарушение трахеобронхиальной проходимости, асфиксия постельным бельем во время приступа (71% больных при SUDEP были найдены лежащими ничком) могут быть устранены вовремя оказанной помощью.

ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ ПРИ ДРУГИХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

Внезапная смерть, ассоциированная с острыми неврологическими нарушениями, рассматривается как неврогенная смерть. Главным механизмом развития смерти в этих ситуациях является повышение внутричерепного давления. Расширение желудочков головного мозга, сопровождающееся повышением внутричерепного давления, называется «гипертензионно-гидроцефальным синдромом» и приводит к выраженной сердечно-сосудистой нестабильности. При этом довольно часто развиваются нарушения ритма сердца, проявляющиеся на ЭКГ изменениями зубца *T* («мозговые волны *T*»), удлинением интервала *Q–T* и волны *U*.

A. Hays и M. Diringer (2006 г.) исследовали уровень тропонина при неврогенных смертях. Повышенный уровень сердечного тропонина отмечался у больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние, что часто ассоциировалось с высоким уровнем госпитальной летальности [12].

Вероятно, можно установить следующие связи: повышение внутричерепного давления приводит к внутричерепным кровоизлияниям, которые в свою очередь нарушают деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, проявляющиеся фатальными нарушениями ритма и остановкой дыхания.

Известно, что у больных с энцефалопатиями часто развиваются нарушения сердечной проводимости, приводящие к сердечной смерти [10, 32]. Например, АВ-блокада I степени – наиболее частое

нарушение проведения при миотонической дистрофии, а подчас и первый симптом заболевания.

F. Goodwin и F. Muntoni (2005 г.), изучавшие распространенность нарушений ритма сердца при мышечных дистрофиях с поражением скелетной мускулатуры, показали, что внезапная сердечная смерть развивается вследствие желудочковых нарушений ритма и увеличения интервала $Q–T$ [9, 10]. Метаболические заболевания миокарда, так называемые кардиомиопатии, обусловленные генетическими нарушениями, сопряжены с высоким риском смерти также из-за нарушения проводимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, внезапная смерть может развиться в результате острой неврологической катастрофы, при этом сердечная недостаточность развивается вторично.

Огромный интерес представляет собой синдром внезапной смерти при эпилепсии, при которой сердечная патология очевидна, но при этом мало доказана. Внезапная неожиданная смерть на фоне относительного благополучия предполагает наиболее очевидной причиной развитие нарушений ритма сердца. Понимание и предотвращение развития SUDEP актуально и является целью многих проводимых мультицентровых исследований.

Работа выполнена при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям Российской Федерации. Государственный контракт 02.512.11.2338 от 02.06.2009.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гехт, А. Б.* Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты эпилепсии / А. Б. Гехт // Межд. конф. «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение». XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 22 апреля 2004 г.
2. *Гузева, В. И.* Медико-социальные аспекты детской эпилепсии / В. И. Гузева, А. А. Скоромец // Межд. конф. «Эпилепсия – медико-социальные аспекты, диагностика и лечение». XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 22 апреля 2004 г.
3. *Benassi, E.* Carbamazepine and cardiac conduction disturbances / E. Benassi et al. // Ann. Neurol. – 1987. – Vol. 22. – P. 280–281.
4. *Britton, J.* The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization / J. Britton et al. // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47. – P. 737–744.
5. *Ficker, D.* Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy / D. Ficker et al. // Neurology. – 1998. – Vol. 51. – P. 1270–1274.
6. *Ficker, D. M.* Sudden unexplained death and injury in epilepsy / D. M. Ficker // Epilepsia. – 2000. – Vol. 41. – P. S7–S12 (Suppl. 2).
7. *Fisher, R. S.* Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology / R. S. Fisher, A. Handforth // Neurology. – 1999. – Vol. 53. – P. 666.
8. *Freytag, E.* 294 medicolegal autopsies on epileptics / E. Freytag, R. Lindenberg // Arch. Pathol. – 1964. – Vol. 78. – P. 274–286.
9. *Goodwin, F. C.* Cardiac involvement in muscular dystrophies: molecular mechanisms / F. C. Goodwin, F. Muntoni // Muscle Nerve. – 2005. – Vol. 32, № 5. – P. 577–588.
10. *Griggs, R.* Cardiac conduction in myotonic dystrophy / R. Griggs et al. // Amer. J. Med. – 1975. – Vol. 59. – P. 37–42.
11. *Hauser, W. A.* Recent developments in the epidemiology of epilepsy / W. A. Hauser et al. // Acta Neurologica Scandinavica. – 1995. – Suppl. 162. – P. 17–21.
12. *Hays, A.* Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage / A. Hays, M. Diringer // Neurology. – 2006. – Vol. 66. – P. 1330–1334.
13. *Johnston, S. C.* Central apnea and acute cardiac ischemia in a sheep model of epileptic sudden death / S. C. Johnston et al. // Ann. Neurol. – 1997. – Vol. 42, № 4. – P. 588–594.
14. *Johnston, S.* The role of hypoventillation in a sheep model of epileptic sudden death / S. Johnston et al. // Ann. Neurol. – 1995. – Vol. 37. – P. 531–537.
15. *Krohn, E.* Causes of death among epileptics / E. Krohn // Epilepsia. – 1963. – Vol. 4. – P. 315–321.
16. *Langan, Y.* Case-control study of SUDEP / Y. Langan, L. Nashef, J. W. Sander // Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 1131–1133.
17. *Langan, Y.* Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths / Y. Langan, L. Nashef, J. W. Sander // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2000. – Vol. 68, № 2. – P. 211–213.
18. *Leestma, J.* A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy / J. Leestma et al. // Ann. Neurol. – 1989. – Vol. 26. – P. 195–203.
19. *Leestma, J.* Sudden unexpected death associated with seizures: a pathological review // Epilepsy and sudden death; eds C. Lathers, P. Schraeder. – New York: Marcel Dekker, Inc., 1990. – P. 61–88.
20. *Leestma, J. E.* Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program / J. E. Leestma et al. // Epilepsia. – 1997. – Vol. 38, № 1. – P. 47–55.
21. *Lip, G.* Sudden death in epilepsy: an avoidable outcome? / G. Lip, M. J. Brodie // R. Med. Soc. Med. – 1992. – Vol. 85. – P. 609–611.
22. *Munson, J. F.* Deaths in epilepsy / J. F. Munson // Med. Rec. – 1910. – Vol. 77. – P. 58–62.
23. *Nashef, L.* Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy / L. Nashef et al. // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1996. – Vol. 60. – P. 297–300.
24. *Nashef, L.* Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty / L. Nashef et al. // Epilepsia. – 1995. – Vol. 36, № 12. – P. 1187–1194.
25. *Nilsson, L.* Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study / L. Nilsson et al. // Epilepsia. – 2001. – Vol. 42, № 5. – P. 667–673.
26. *Nilsson, L.* Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study / L. Nilsson et al. // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 888–893.
27. *Opeskin, K.* Does cardiac conduction pathology contribute to sudden unexpected death in epilepsy? / K. Opeskin, A. Thomas, S. F. Berkovic // Epilepsy Res. – 2000. – Vol. 40, № 1. – P. 17–24.
28. *Reeves, A.* The ictal bradycardia syndrome / A. Reeves et al. // Epilepsia. – 1996. – Vol. 37. – P. 983–987.
29. *Ronkainen, E.* Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy / E. Ronkainen et al. // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2005. – Vol. 6, № 10. – P. 1382–1386.
30. *Rugg-Gunn, F.* Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study / F. Rugg-Gunn et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 364, № 9452. – P. 2212–2219.
31. *Sander, J. W. A. S.* Epidemiology of the epilepsies / J. W. A. S. Sander, S. D. Shorvon // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1996. – Vol. 61. – P. 433–443.
32. *Santorelli, F. M.* Novel mutation in the mitochondrial DNA tRNA glycine gene associated with sudden unexpected death / F. M. Santorelli et al. // Pediatr. Neurol. – 1996. – Vol. 15, № 2. – P. 145–149.
33. *Schraeder, P.* Adult respiratory distress syndrome (ARDS) associated with nonconvulsive status epilepticus / P. Schraeder // Epilepsia. – 1987. – Vol. 28. – P. 605.
34. *Schraeder, P.* A nationwide survey of coroners and medical examiners on documentation of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): extent of autopsy performance / P. Schraeder et al. // Neurology. – 2003. – № 60. – P. A278 (Suppl. 1).

35. *Shackleton, D. P.* Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in a Dutch cohort study / D. P. Shackleton // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1999. – Vol. 66. – P. 636.
36. *Shanahan, W.* Acute pulmonary edema as a complication of epileptic seizures / W. Shanahan // NY Med. – 1908. – Vol. 54. – P. 54–56.
37. *Shen, W.* Sudden unexpected nontraumatic death in 54 young adults: a 30-year population-based study / W. Shen et al. // Amer. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 25. – P. 699–704.
38. *So, E.* Postictal central apnea as a cause of SUDEP: evidence from a near-SUDEP incident / E. So, M. Sam, T. Lagerlund // Epilepsia. – 2000. – Vol. 41. – P. 1494–1497.
39. *Sperling, M.* Seizure control and mortality in epilepsy / M. Sperling et al. // Ann. Neurol. – 1999. – Vol. 46. – P. 45–50.
40. *Tavernor, S. J.* Electrocardiograph *QT* lengthening associated with epileptiform EEG discharges – a role in sudden unexplained death in epilepsy? / S. J. Tavernor et al. // Seizure. – 1996. – Vol. 5, № 1. – P. 79–83.
41. *Tennis, P.* Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada / P. Tennis et al. // Epilepsia. – 1995. – Vol. 36, № 1. – P. 29–36.
42. *Terrence, C. F.* Jr. Unexpected, unexplained death in epileptic patients / C. F. Terrence Jr , H. M. Wisotzkey, J. A. Perper // Neurology. – 1975. – Vol. 25, № 6. – P. 594–598.
43. *Tupal, S.* Evidence supporting a role of serotonin in modulation of sudden death induced by seizures in DBA/2 mice / S. Tupal, C. Faingold // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47. – P. 21–26.
44. *Venit, E.* Oxygenation prevents sudden death in seizure-prone mice / E. Venit, B. Shepard, T. Seyfried // Epilepsia. – 2004. – Vol. 45. – P. 993–996.
45. *Walczak, T.* Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? / T. Walczak // Drug Safety. – 2003. – Vol. 6, № 10. – P. 673–683.
46. *Walczak, T.* Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy / T. Walczak et al. // Neurology. – 2001. – Vol. 56. – P. 519–525.
47. *Williams, J.* Variability of antiepileptic medication taking behaviour in sudden unexplained death in epilepsy: hair analysis at autopsy / J. Williams et al. // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2006. – Vol. 77, № 4. – P. 481–484.
48. *Zarrelli, M. M.* Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980–1984 / M. M. Zarrelli, E. Beghi, W. A. Rocca, W. A. Hauser // Epilepsia. – 1999. – Vol. 40. – P. 1708–1714.
49. *Zielinski, J. J.* Epilepsy and mortality rate and cause of death / J. J. Zielinski // Epilepsia. – 1974. – Vol. 15, № 2. – P. 191–201.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-036.886:616.12-008.318

МИКРОВОЛЬТНАЯ АЛЬТЕРНАЦИЯ Т-ВОЛНЫ: МЕХАНИЗМЫ И ПРИМЕНЕНИЕ КАК ПРЕДИКТОРА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

О. Л. Бокерия*, В. А. Базаев, М. К. Санакоев

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Ежегодно в США более 300 000 человек погибают от внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие сердечно-сосудистой патологии [14]. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД) является методом выбора при лечении данной категории пациентов и способна существенно снизить вероятность летального исхода [1]. Несмотря на то что имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов при сложных желудочковых аритмиях позволяет успешно предотвратить внезапную сердечную смерть, достаточно сложно осуществить отбор пациентов из общей популяции, для которых ИКД является наиболее оптимальным методом лечения [3].

В недавно проведенных исследованиях единственным критерием для селекции пациентов на имплантацию КД с целью первичной профилактики ВСС считалось уменьшение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [2, 3]. Фракция выброса левого желудочка, являющаяся мерой сократимости миокарда, плохо отражает электрический субстрат, лежащий в основе внезапной сердечной смерти (ВСС) [40]. По данным ранее проведенных исследований, в которых за основу анализа брался только один критерий – ФВ ЛЖ, снижение абсолютного риска смерти после имплантации КД составило примерно 2,5% в год, а частота успешного лечения с помощью имплантируемых устройств – 5–7% в год. Согласно существующей парадигме стратификации риска для ВСС необходимо имплантировать 15–20 кардиовертеров-дефибрилляторов для спасения только одной жизни. Поэтому актуальной становится разработка более точных и надежных тестов, которые могли бы усовершенствовать критерии стратификации риска для ВСС. Использование теста микровольтной альтернации *T*-волны (МАТВ) в качестве метода стратификации риска ВВС позволяет лучше всего выявить

* Адрес для переписки: e-mail: obockeria@mail.ru

электрические особенности миокарда у пациентов с кардиомиопатиями и определить пациентов с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЬТЕРНАЦИИ *T*-ВОЛНЫ

Альтернация *T*-волны (АТВ) определяется как следующие друг за другом колебания амплитуды и формы *T*-зубцов на ЭКГ. Наличие АТВ является признаком высокого риска развития желудочковых тахиаритмий. Когда колебания амплитуды *T*-волны являются достаточно большими, то они могут быть зарегистрированы на поверхностной электрокардиограмме – это так называемая визуализируемая альтернация *T*-волны (рис. 1). Данное явление впервые наблюдал H. Hering в 1908 г. в экспериментах на собаках [15].

В это же время T. Lewis сообщил, что альтернация *T*-волн возникает при значительном увеличении частоты сердечных сокращений, а также на фоне различных заболеваний миокарда, сделав вывод, что это увеличивает риск возникновения неблагоприятных событий. Впоследствии визуализируемая АТВ упоминалась в одном ряду таких клинических состояний, как кардиомиопатии, синдром удлиненного интервала *Q–T*, коронароспазм, острый инфаркт миокарда, стенокардия Принцметала, лечение антиаритмическими препаратами, алкоголизм, перикардит, электролитный дисбаланс (см. рис. 1). Несмотря на то что визуализируемая АТВ на ЭКГ ассоциирована с высокой степенью развития желудочковых тахиаритмий, данное явление весьма редко встречается (0,1% случаев среди всех видов альтернаций) [2].

Чаще всего на практике клиницист может иметь дело с микровольтной альтернацией *T*-волны, то есть такой, которая не определяется на ЭКГ, но может быть записана с помощью специальных аппаратов, способных усиливать сигналы.

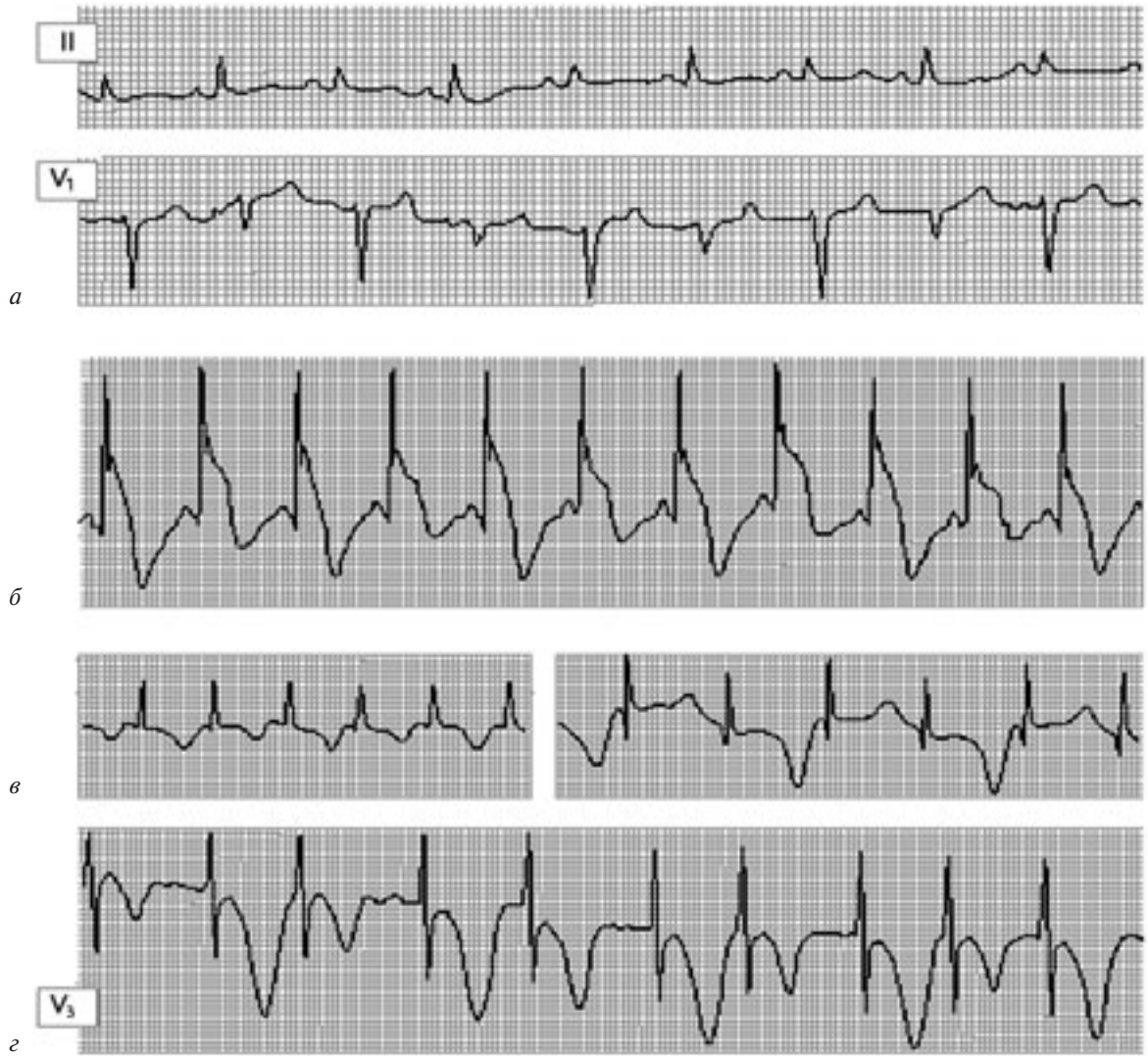


Рис. 1. Визуализируемая альтернация *T*-зубца при:
а – перикардите; *б* – стенокардии Принцметала; *в* – синдроме удлиненного интервала *Q–T*; *г* – электролитных нарушениях

Для обнаружения и количественной оценки микровольтной альтернации *T*-волны в 80-х гг. XX в. был разработан метод спектрального анализа. Данная работа установила тесную взаимосвязь между АТВ и электрической нестабильностью миокарда [40]. В 1994 г. D. Rosenbaum и соавт. [36], выполняя электрофизиологическое исследование, впервые сообщили о связи между микровольтной АТВ и восприимчивостью миокарда к развитию желудочковых тахиаритмий. У всех пациентов с АТВ индуцировалась желудочковая тахикардия при проведении электрофизиологического исследования. Первоначально для достижения сердечного ритма, необходимого для выявления АТВ, использовалась стимуляция предсердий. На сегодняшний день предпочтительным стало проведение нагрузочного теста, что позволило сделать данный тест стратификации риска ВСС простым, недорогим и неинвазивным.

ОСНОВНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АЛЬТЕРНИРУЮЩЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ. КЛЕТОЧНАЯ ОСНОВА АЛЬТЕРНАЦИИ *T*-ВОЛНЫ НА ЭКГ

Существуют убедительные доказательства того, что АТВ возникает в результате изменения процессов реполяризации мембраны клеток кардиомиоцитов во время альтернирующих сокращений сердца [45]. Изменение формы и продолжительности потенциала действия (ПД) клетки первоначально наблюдалось в одних и тех же участках желудочка с использованием микроэлектродов [21, 33]. Механизмы, связывающие клеточные изменения с альтернацией *T*-волны, были установлены посредством детального измерения потенциала клеточной мембраны миоцитов желудочков. Данные исследования были выполнены на морских свинках, у которых альтернация *T*-волны индуцировалась посредством стимуляции предсердий [32].

Важно, что характеристики альтернации *T*-волны, полученные в данных экспериментах, совпадали с таковыми у людей. Было показано, что:

1. Биохимические процессы течения потенциала действия клеток и транспорта кальция у морских свинок и людей аналогичны.
2. Альтернация *T*-волны индуцировалась и воспроизводилась при ЧСС выше пороговой (ЧСС, при которой выявляется АТВ).
3. Величина альтернации подвергалась титрованию и сохранялась в устойчивом состоянии (не требовалось резкого изменения ЧСС).
4. АТВ проявлялась прежде всего изменением пика *T*-волны, а не сегмента *ST* или комплекса *QRS*.
5. АТВ являлась строгим предиктором (фактически необходимым элементом) возникновения фибрилляции желудочков.

Данные положения позволили сделать вывод о том, что нарушение внутриклеточных процессов приводит к возникновению альтернации *T*-волны при различных заболеваниях сердца. Альтернация *T*-волны, выявляемая на ЭКГ, в реальности соответствует существенно большему изменению реполяризации мембраны миоцитов. Поэтому обнаружение очень малых, едва различимых «микровольт-уровней» альтернации *T*-волн имеет физиологическую и прогностическую важность для пациентов.

КЛЕТОЧНЫЕ, СУБКЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ИЗМЕНЕНИЯ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ

Гипотеза реституции

Роль реституции в механизме клеточной альтернации была подтверждена в многочисленных смоделированных исследованиях [25, 35]. Изменение потенциала мембраны клеток миоцитов во время альтернирующих сокращений может быть вызвано неполным возвратом из состояния инактивации одного или нескольких ионных потоков, которые обусловливают процесс реполяризациии [5, 21]. Это объясняет, почему альтернация *T*-волны возникает у пациентов и экспериментальных животных при высокой ЧСС, которая значительно ниже у субъектов, восприимчивых к желудочковым аритмиям. Данное явление продемонстрировано в исследовании на одиночных клетках, в которых продолжительность потенциала действия и процесс реполяризации очень чувствительны к выбору времени появления преждевременного стимула [19]. Продолжительность ПД уменьшается экспоненциально по мере того как прогрессивно сокращается интервал сцепления с экстрасистолой. Удлиненная продолжительность ПД обязательно будет сопровождаться коротким диастолическим интервалом, и согласно реституции уменьшится длительность потенциала действия при последующем сокращении, у которого будет удлиненный диастолический интервал. Это будет причиной повторяющегося цикла потенциала действия «long–short–long». Ионные потоки клеточной мембраны, внутриклеточные процессы, контролирующие степень уменьшения продолжительности ПД после преждевременного стимула, – все это относится к реституции продолжительности потенциала действия [19, 26, 35].

Гипотеза транспорта кальция

Существуют данные о первичной роли транспорта кальция саркоплазматического ретикулума (СР) в механизме образования альтернации потенциала мембраны клетки [28, 30, 43, 45]. Было выявлено, что ингибирование транспорта кальция

путем блокирования рианодиновых рецепторов (*RyR*) или истощение саркоплазматического ретикулума с помощью кофеина приводит к исчезновению альтернации мембранного потенциала [6, 36, 37, 41, 42].

Субклеточные механизмы изменения кальция экспериментально исследовались на интактных образцах сердца. Было продемонстрировано, что на мембране миоцитов, восприимчивых к альтернации потенциала, экспрессировано значительно меньше протеина *SERCA2a* (белка, ответственного за обратный захват кальция в саркоплазматическом ретикулуме) [11, 18, 31] и рианодиновых рецепторов (белка, в значительной степени ответственного за выход кальция из саркоплазматического ретикулума) [12] по сравнению с мембраной резистентных миоцитов. Эксперименты, проведенные на нормальных миоцитах, которые подверглись фармакологической блокаде рианодиновых рецепторов (*RyR*) или *SERCA2a*, также продемонстрировали, что дисфункция любого из них является ключевым фактором в работе белков, участвующих в обмене кальция, вследствие чего может изменяться кальциевый ток [1, 9, 32]. По всей видимости, клеточная альтернация происходит, когда частота сердечных сокращений превышает способность кальциевого аппарата поддерживать кальциевый гомеостаз во время сокращений миокарда.

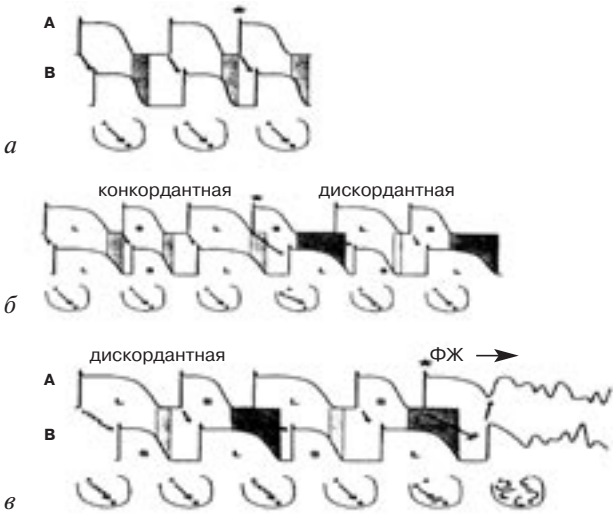


Рис. 2. Механизм дискордантной альтернации и желудочковой фибрилляции, индуцированной дискордантной альтернацией (*а–в*); потенциалы действия L (длинный) и S (короткий) распространяются между двумя участками желудочков (A, B). После преждевременного стимула (обозначен звездочкой) или при превышении критической ЧСС появляется альтернация реполяризации в противофазе между соседними клетками (дискордантная альтернация), что продуцирует однонаправленный блок проведения, распространение риентри, развитие ФЖ

ФЕНОМЕН ДИСКОРДАНТНОЙ АЛЬТЕРНАЦИИ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ

Развитие пространственной дискордантной альтернации (изменение потенциала мембраны, происходящее в противоположную фазу между соседними клетками) является ключом, связывающим клеточную альтернацию с аритмогенезом. На начальной стадии изменение фаз потенциала мембраны в миоцитах определенной области миокарда желудочка происходит синхронно: продолжительность потенциала действия увеличивается и уменьшается одинаково во всех клетках – конкордантная альтернация (рис. 2). Преждевременный стимул или высокая ЧСС переключают фазу потенциала мембраны в некоторых клетках таким образом, что одни из них подвергаются увеличению продолжительности ПД, в то время как другие популяции клеток подвергаются укорочению продолжительности ПД во время одного и того же сокращения (дискордантная альтернация) [31, 46].

Предложено два фундаментальных механизма образования дискордантной альтернации.

1. Дискордантность, возникающая на основе внутренних различий в кальциевом обмене и/или свойств реполяризации между клетками [31].

2. Компьютерное моделирование гомогенной ткани показало, что скорость проведения реституции изолировано или взаимодействуя с пространственной гетерогенностью реполяризации может потенциально привести к дискордантной альтернации [27, 47].

Дополнительный механизм, способствующий образованию дискордантной альтернации, связан с внутриклеточным разобщением [46]. Миоциты сердца соединены с помощью промежуточных контактов, которые позволяют проходить ионным потокам между клетками. В норме существующий электротонический интервал сцепления между клетками приводит к гомогенизации реполяризации. Напротив, межклеточное разобщение имеет тенденцию выявлять внутренние различия электрофизиологических свойств клетки [33]. В модели альтернации на морских свинках введение структурного барьера, приводящего к электротоническому разобщению соседних клеток, сильно облегчало развитие дискордантной альтернации [46].

Недавно была изучена связь клеточной альтернации с активацией круга риентри [31]. Преобразование альтернации из конкордантной в дискордантную (см. рис. 2, *б*) имеет значительные последствия для пространственной организации реполяризации в миоцитах желудочка. Во время дискордантной альтернации происходит возникновение пространственной и локальной дисперсии

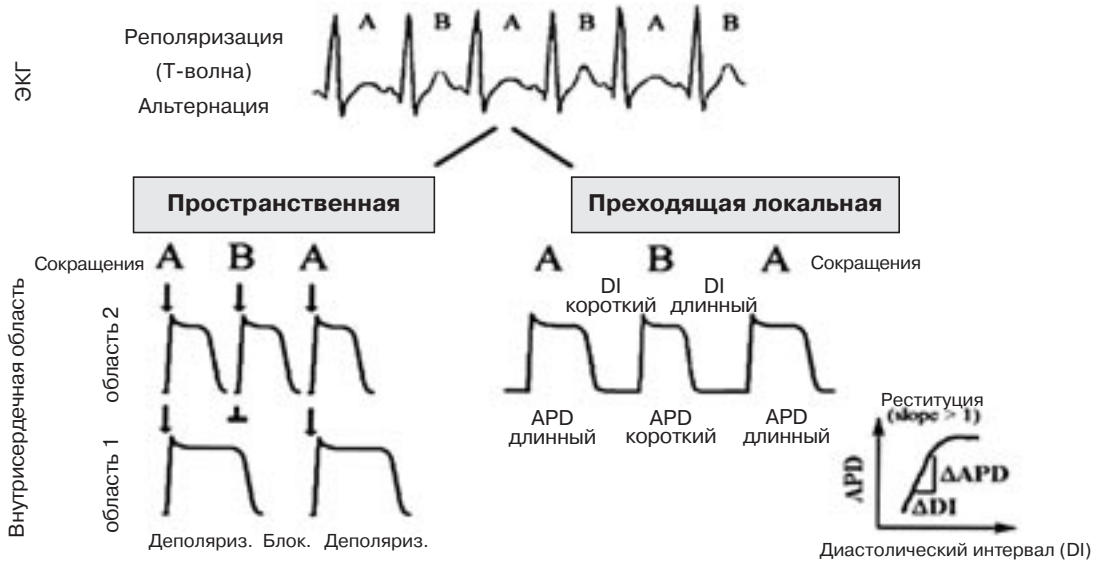


Рис. 3. Механизм пространственной и преходящей локальной дисперсии реполяризации, ведущий к возникновению альтернации Т-зубца

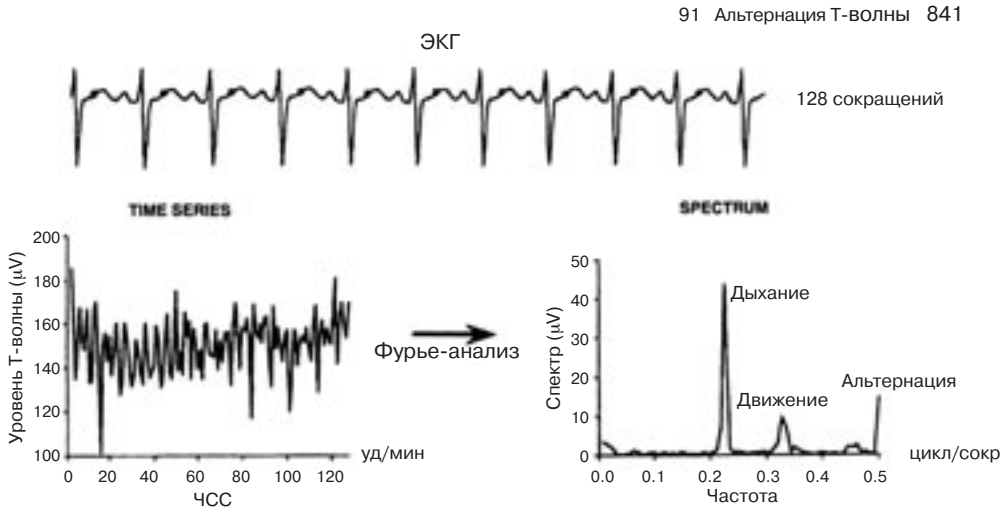


Рис. 4. Схематическое представление оценки микровольтной АТВ с использованием метода спектрального анализа (объяснение в тексте)

реполяризации (рис. 3). Дискордантная альтернация также образует субстрат, на фоне которого возникают условия для блока проведения импульса, при этом активация круга риентри может быть легко инициирована экстрасистолой (см. рис. 2, *в*).

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ АЛЬТЕРНАЦИИ *Т*-ВОЛНЫ

В основе определения микровольтной АТВ и ее количественной оценки лежит метод спектрального анализа в момент контролируемого увеличения ЧСС [5] (рис. 4). Для регистрации МАТВ используются холтеровские мониторы или системы чреспищеводной записи ЭКГ, в которых реализован данный метод. Альтернация *Т*-волны обнаруживается после спектрального анализа как пик флуктуации потенциалов, происходящей на частоте 0,5 цикл/сокращение – альтернирующей частоте (рис. 4, 5). Колебания потенциалов на других частотах происходят от других источников, таких как дыхание, движение (см. рис. 5).

Данный метод включает в себя последовательную запись 128 комплексов *QRS* минимум из 3 ортогональных отведений; измерение амплитуды в одной и той же точке на каждой *Т*-волне комплексов *QRS* и получение серии сокращений; создание энергетического спектра для всех измененных частот в этих точках с помощью преобразования Фурье (ПФ).

Важная особенность метода спектрального анализа в том, что оценка статистической значимости АТВ (К-счет) определяется как отношение

Рис. 5. Альтернация *T*-волны после спектрального анализа представлена как пик флуктуации потенциала при частоте 0,5 цикл/сокр

энергии альтернации к стандартному отклонению уровня шума. Альтернация будет считаться значимой, если K-счет больше 3.

ИЗМЕРЕНИЕ АТВ У ПАЦИЕНТОВ

Тест включает себя запись электрокардиограммы во время отдыха, нагрузки и периода восстановления. Определение микровольтной альтернации *T*-волны основывается на том принципе, что величина АТВ увеличивается с увеличением частоты сердечных сокращений. Альтернация *T*-волны возникает на определенной частоте сердечных сокращений (пороговая ЧСС) и обычно воспроизводится и сохраняется при наличии ЧСС выше пороговой. Первоначально для увеличения ЧСС использовалась стимуляция предсердий. На сегодняшний день использование тредмила с целью достижения требуемой ЧСС является предпочтительным нагрузочным протоколом. Модифицированные протоколы Брюса или Naughton можно использовать в зависимости от функциональной способности пациента [12]. Нагрузочную часть теста следует производить с постепенным и контролируемым увеличением ЧСС, особенно в диапазоне 100–110 уд/мин. Это важно, потому что АТВ, развивающаяся при ЧСС выше 110 уд/мин, считается клинически незначимой.

Наличие микровольтной АТВ определяется ее величиной, отношением альтернаций (K-счет), взаимоотношением между МАТВ и ЧСС. Клинически значимой альтернация считается в случаях, когда амплитуда МАТВ больше 1,9 мкВ; K-счет больше 3; альтернация сохраняется дольше 1 мин и продолжается при ЧСС выше пороговой, специфической для пациента (начальная ЧСС). МАТВ – это низкочастотный низкоамплитудный сигнал, который может быть легко затемнен шумовыми артефактами, возникающими вследствие дыхания или движения. Использование мультиконтактных шуморедуцирующих электродов гарантирует адекватную запись ЭКГ.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ТЕСТА МАТВ

Тест МАТВ классифицируется как положительный, отрицательный и неопределенный. Если начальная ЧСС, при которой возникает и сохраняется МАТВ, не превышает 110 уд/мин – тест положителен. Основанием для выбора данного значения ЧСС являются наблюдения за здоровыми субъектами, у которых альтернация *T*-волны может возникать на фоне высокой ЧСС. Было сделано заключение, что альтернация на фоне высокой ЧСС прогностически не существенна.

Тест отрицательный в случаях, если альтернация непродолжительная или если она возникает при ЧСС более 110 уд/мин, а также если альтернация явно отсутствует при ЧСС более 105 уд/мин. Наконец, если пациент не может достигнуть ЧСС, равной 105 уд/мин, или если тест невозможно интерпретировать в промежутке ЧСС 100–110 уд/мин, то тест в этих случаях считается неопределенным. Например, у больного МАТВ развивается при ЧСС больше 110 уд/мин, но вследствие частых желудочковых экстрасистол или шумов на данной частоте возможно достижение только ЧСС 90 уд/мин. Так как нельзя убедиться в том, что тест отрицательный, его считают неопределенным.

Для улучшения интерпретации теста МАТВ в исследовании Alternans before Cardioverter

Классификация критериев теста МАТВ

Положительный тест	Отрицательный тест	Неопределенный тест
МАТВ присутствует в течение большей части теста (не обязательно весь тест) при условии, что ЧСС остается выше пороговой (специфической для пациента) для МАТВ	Если продолжительность АТВ не более 1 мин при ЧСС >105 уд/мин, без артефактов	МАТВ не возникает при ЧСС > 105 уд/мин (исключение положительного теста) и шум или экстрасистолы затрудняют интерпретацию при ЧСС в диапазоне 100–110 уд/мин (нельзя исключить отрицательный тест)

Defibrillator (ABCD) [17] были обновлены его критерии (см. таблицу).

Роль неопределенных тестов в стратификации риска ВСС, которые выявляются в 20–30% случаях [29], противоречивая. В недавнем исследовании [13, 16] положительные и неопределенные тесты были сгруппированы в одну «патологическую» группу, так как неопределенные тесты являются, по крайней мере, такими же предикторами заболеваний сердца, как и положительные. Данный подход является интуитивным, поскольку большинство неопределенных тестов – результат наличия чрезмерной эктопической активности желудочка или невозможности достижения ЧСС по меньшей мере 105 уд/мин. Если тест неопределенный вследствие чрезмерного шума, он должен быть немедленно повторен, поскольку приблизительно 50% таких тестов становятся положительными или отрицательными.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АТВ

Преимущество применения МАТВ в качестве предиктора ВСС продемонстрировано во многих исследованиях на различных популяциях пациентов. Пока еще не определены масштабы клинической значимости МАТВ-теста относительно синдрома удлиненного *Q–T* интервала, аритмогенной дисплазии правого желудочка [4], гипертрофической кардиомиопатии [39] и синдрома Бругада. Анализ данных проводился в основном у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка вследствие коронарной патологии сердца и с дилатационной кардиомиопатией неишемического генеза. Выявление положительного теста увеличивало риск развития желудочковых аритмий и общую смертность в обеих группах [16]. Однако положительная прогностическая ценность (ППЦ) теста составила 15–25% к одному–двум годам наблюдения. Аналогичные результаты показали другие стратификаторы риска ВСС: сниженная ФВ ЛЖ и электрофизиологическое исследование (ЭФИ). Наиболее высокая значимость АТВ-теста лежит в его высокой отрицательной прогностической ценности (ОПЦ), которая составила более 95% почти всех исследованиях [23].

D. Bloomfield и соавт. [4] в течение 20 мес наблюдали 549 пациентов с ФВ ЛЖ менее 40% и с ишемическими и неишемическими заболеваниями сердца. Было выявлено, что у пациентов с положительным тестом АТВ в 5 раз увеличивалась смертность или развитие желудочковой аритмии по сравнению с пациентами с отрицательным тестом. Отрицательная прогностическая ценность нормального теста относительно смертности или развития желудочковой тахиаритмии составила 97,5%. Такие же результаты получили A. Gehi и соавт. [13]в недавно проведенном мета-анализе, который включал в себя 19 исследований с 2608 пациентами. ОПЦ и ППЦ составили в этих исследованиях 97,2 и 19,3% соответственно. Средняя продолжительность наблюдения составила 21 мес. Неопределенные результаты исключены из анализа. Анализ также выявил, что не было значительных различий в ОПЦ в различных клинических подгруппах. Положительная прогностическая ценность теста была самой низкой в предупреждении ВСС у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом независимо от значения ФВ ЛЖ (6%) и самой высокой – у пациентов с желудочковыми тахиаритмиями в анамнезе (51%). Это было ожидаемо, так как у пациентов, страдающих желудочковыми тахиаритмиями, есть субстрат, который является причиной патологической АТВ. Интересно, что ППЦ у пациентов с резко сниженной ФВ ЛЖ (популяция с застойной сердечной недостаточностью) была довольно высока (25,5%), с отсутствием существенной разницы между кардиомиопатиями ишемического и неишемического генеза. Исследование, проведенное D. Bloomfield и соавт. [4], мета-анализ A. Gehi и соавт. [13] и все предшествующие исследования показывают, что пациенты с отрицательным МАТВ-тестом имеют очень низкий риск развития ВСС и жизнеугрожающей желудочковой тахиаритмии. Использование такого признака, как ОПЦ, может позволить клиницистам лучше выявлять пациентов с низким риском ВСС среди больных, которым предполагается выполнить имплантацию КД.

Рентабельность данной стратегии была недавно изучена P. Chan и соавт. [8] в исследовании MADIT II, в котором участвовали пациенты с ишемической кардиомиопатией и ФВ ЛЖ менее 30%. Было сделано два вывода: МАТВ-тест являлся строгим и независимым предиктором развития всех причин смертности ($p<0,002$); использование МАТВ-теста вместе с данными ФВ ЛЖ существенно улучшает рентабельность использования ИКД.

Тест МАТВ следует выполнять, когда аритмогенный субстрат устойчив. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), МАТВ-тест следует выполнять не раньше, чем через две недели после ИМ. T. Ikeda и соавт. [20] проанализировали результаты МАТВ-теста у 850 пациентов, у которых тест проводился спустя 2 нед после ИМ. Наличие альтернации *T*-волны было независимым предиктором ВСС или развития фибрилляции желудочков с коэффициентом опасности 5,9 и отрицательной прогнозирующей ценностью 99%. Напротив, в исследовании J. Tapanainen и соавт. [44], когда тест у пациентов проводился в течение 2 нед после инфаркта миокарда, большинство тестов

были незавершенными из-за неспособности пациентов выполнять физическую нагрузку. Даже при том, что ОПЦ теста сохранялась (99%), не наблюдалось повышенного риска неблагоприятных событий в условиях положительного МАТВ-теста, что связано с большим количеством неопределенных тестов.

При сравнении с другими стратификационными тестами ВСС, такими как сигнал-усредненная ЭКГ, чувствительность барорефлекса, дисперсия интервала *Q–T*, длительность комплекса *QRS*, вариабельность ритма, МАТВ-тест оказался более надежным [22]. S. Hohnloser и соавт. [17] обнаружили, что только МАТВ-тест являлся независимым предиктором развития желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков у 95 пациентов, которые подверглись имплантации КД с целью вторичной профилактики ВСС. Недавно проводилось мультицентровое проспективное исследование ABCD [10], в котором принимали участие 566 пациентов с ишемической кардиомиопатией и с неустойчивой желудочковой тахикардией. Всем пациентам проводилось ЭФИ и выполнялся АТВ-тест. Затем пациенты направлялись на имплантацию КД для первичной профилактики ВСС. Данное исследование позволит клиницистам сравнить стратегии использования ИКД для первичной профилактики ВСС на фоне применения электрофизиологического исследования и МАТВ-теста как стратификаторов риска ВСС. В действительности использование АТВ как начального скринингового теста, а также совместно с другими неинвазивными тестами или ЭФИ может значительно улучшить прогнозирующую ценность изолированно выполненного АТВ-теста. E. Rashba и соавт. [34] продемонстрировали на 144 пациентах с ишемической кардиомиопатией, которым выполнялось ЭФИ, что только альтернация *T*-волны была неинвазивным независимым предиктором внезапной смерти, приступов желудочковых тахиаритмий или адекватных шоковых ударов ИКД.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ АТВ-ТЕСТА

Несмотря на различные эффекты препаратов на возникновение альтернации, МАТВ-тест сохраняет существенную прогностическую ценность относительно возникновения желудочковых тахиаритмий [24]. В исследовании у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, где конечной точкой изучения были желудочковые нарушения ритма на фоне приема антиаритмических препаратов I, III и IV классов, АТВ-тест по сравнению с показателем ФВ ЛЖ имел лучшее прогностическое значение [38].

Сложным остается ответ на вопрос, касающийся проведения МАТВ-теста на фоне приема антиаритмических препаратов. Было выявлено, что бета-блокаторы уменьшают величину альтернации *T*-волны и у данных пациентов вероятность выявления положительного результата теста мала. Некоторые исследователи предполагают, что это связано со свойством бета-блокаторов снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Существует мнение, что для более точной оценки риска ВСС и уменьшения частоты неопределенных тестов бета-блокаторы нужно отменять перед проведением теста. Эффекты антиаритмических препаратов I класса, таких как прокаинамид, и препаратов III класса, таких как соталол и амиодарон, исследовались на небольших группах пациентов. Все препараты, по-видимому, сокращают величину альтернации *T*-волны, но значимость данного влияния еще не определена.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОВЕДЕНИЯ АТВ-ТЕСТА

Так как МАТВ-тестирование требует наличия сердечного ритма более 105 уд/мин, то тест считается неопределенным, если пациент не может достичь целевой нормы сердечного ритма вследствие заболевания сердца, приема препаратов или снижения функциональной способности. Есть предположение, что увеличение сердечного ритма для АТВ-теста возможно на фоне использования препаратов, например добутамина [7]. Кроме того, МАТВ-тест считается неопределенным, если присутствует частая желудочковая эктопия, которая затемняет альтернацию *T*-волн. У пациентов с постоянной формой ФП вследствие нерегулярности сердечного ритма и у пациентов с желудочковой стимуляцией из-за глубоких изменений реполяризации проведение МАТВ-теста также невозможно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы значительно усовершенствовались методы оценки МАТВ у пациентов с высоким риском развития желудочковых тахиаритмий.

Тест микровольтной альтернации зубца *T* при проведении нагрузочного стресс-теста предоставляет информацию о вероятности внезапной остановки сердца у конкретного больного. Простота и неинвазивность в проведении МАТВ-теста позволяет его использовать как средство стратификации риска ВСС у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка. С целью оценки в динамике изменения аритмогенного субстрата данный тест можно повторять регулярно через определенные интервалы. Прогностическая значимость альтернации Т-волны в качестве

предиктора развития желудочковой тахиаритмии продемонстрирована в многочисленных исследованиях на различных популяциях пациентов. Это пациенты с желудочковыми тахиаритмиями в анамнезе, левожелудочковой дисфункцией, перенесшие острый инфаркт миокарда. Особенно высока отрицательная прогностическая значимость МАТВ-теста, то есть отрицательные результаты МАТВ-теста указывают на очень низкий риск развития желудочковых тахиаритмий, и пациенты могут оставаться на консервативной терапии. Выявление положительного МАТВ-теста увеличивает риск развития желудочковых тахиаритмий в данной популяции. Однако необходимо проведение проспективных исследований для оценки и анализа положительных результатов МАТВ-теста у этой категории пациентов для профилактики жизнеугрожающих тахиаритмий и ВСС.

Работа выполнена при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям Российской Федерации. Государственный контракт 02.512.11.2338 от 02.06.2009.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия, Л. А.* Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Н. М. Неминущий // Анналы аритмологии. – 2006. – № 4. – С. 9–20.
2. *Adam, D.* Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation / D. Adam, J. Smith, S. Akselrod et al. // Electrocardiol. – 1984. – Vol. 17. – P. 209–218.
3. *Bardy, G. H.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure / G. H. Bardy, K. L. Lee, D. B. Mark et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 225–237.
4. *Bloomfield, D. M.* Microvolt *T*-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction / D. M. Bloomfield, J. T. Bigger, R. C. Steinman et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 456–463.
5. *Boyett, M. R.* A study of the factors responsible for rate-dependent shortening of the action potential in mammalian ventricular muscle / M. R. Boyett, B. R. Jewell // J. Physiol. (Lond.). – 1978. – Vol. 285. – P. 359–380.
6. *Bouchard, R. A.* Effects of action potential duration on excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes: action potential voltage-clamp measurements / R. A. Bouchard, R. B. Clark, W. R. Giles // Circ. Res. – 1995. – Vol. 76. – P. 790–801.
7. *Caffarone, A.* *T*-wave alternans detection during exercise stress test and during dobutamine stress. A comparative study in patients with a recent myocardial infarction / A. Caffarone, A. Martinelli, P. Valentini et al. // Ital. Heart J. – 2001. – Vol. 2. – P. 265–270.
8. *Chan, P. S.* Cost-effectiveness of a microvolt *T*-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II-eligible population / P. S. Chan, K. Stein, T. Chow et al. / J. Amer. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 112–121.
9. *Chinushi, M.* Mechanism of discordant *T*-wave alternans in the in vivo heart / M. Chinushi, D. Kozhevnikov, E. B. Caref et al. // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 632–638.
10. *Costantini, O.* The Alternans Before Cardioverter Defibrillator (ABCD) Trial / O. Costantini, S. H. Hohnloser, M. M. Kirk et al. // Late Breaking Clinical Trials Session, American Heart Association, November 2006.
11. *Diaz, M. E.* Sarcoplasmic reticulum calcium content fluctuation is the key to cardiac alternans / M. E. Diaz, S. C. O'Neill, D. A. Eisner // Circ. Res. – 2004. – Vol. 94. – P. 650–656.
12. *Estes, N. A. M. I.* Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias / N. A. M. I. Estes, G. Michaud, D. P. Zipes et al. // Amer. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 80. – P. 1314–1318.
13. *Gehi, A. K.* Microvolt *T*-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis / A. K. Gehi, R. H. Stein, L. D. Metz et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 75–82.
14. *Hassack, K. F.* Cardiak arrest associated with supervised cardiac rehabilitation / K. F. Hassack, R. Hartwig // J. Cardiac. Rehab. – 1982. – Vol. 2. – P. 402–408.
15. *Hering, H. E.* Experimented studien an Saugerth-erien uber das elektrocardiogramm. II. Mit-theilung / H. E. Hering // Z. Exp. Pathol. Ther. – 1910. – Bd. 7. – S. 363–378.
16. *Hohnloser, S. H.* *T*-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation / S. H Hohnloser, T. Ikeda, D. M. Bloomfield et al. // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 125–126.
17. *Hohnloser, S. H.* Usefulness of microvolt *T*-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study / S. H. Hohnloser, T. Klingenheben, D. Bloomfield et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 2220–2224.
18. *Huser, J.* Functional coupling between glycolysis and excitation-contraction coupling underlies alternans in cat heart cells / J. Huser, Y. G. Wang, K. A. Sheehan et al. // Physiol. (Lond.). – 2000. – Vol. 524. – P. 795–806.
19. *Iharrar, V.* Cycle length effect on restitution of action potential duration in dog cardiac fibers / V. Iharrar, B. Surawicz // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1983. – Vol. 244. – P. H782–H792.
20. *Ikeda, T.* *T*-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction / T. Ikeda, H. Saito, K. Tanno et al. // Amer. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 89. – P. 79–82.
21. *Karagueuzian, H. S.* Action potential alternans and irregular dynamics in quinidine-intoxicated ventricular muscle cells: implications for ventricular proarrhythmia / H. S. Karagueuzian, S. S. Khan, K. Hong et al. // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 1661–1672.
22. *Kaufman, E. S.* «Indeterminate» microvolt T-wave alternans tests predict high risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction / E. S. Kaufman, D. M. Bloomfield, R. C. Steinman et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1399–1404.
23. *Kitamura, H.* Onset heart rate of microvolt-level *T*-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy / H. Kitamura, Y. Ohnishi, K. Okajima et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 295–300.
24. *Komiya, N.* The influence of beta-adrenergic agonists and antagonists on *T*-wave alternans in patients with and without ventricular tachyarrhythmia / N. Komiya, S. Seto, K. Nakao et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2005. – Vol. 28. – P. 680–684.
25. *Konta, T.* Significance of discordant *ST* alternans in ventricular fibrillation / T. Konta, K. Ikeda, M. Yamaki et al. // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 2185–2189.
26. *Kurz, R. W.* Ischaemia induced alternans of action potential duration in the intact heart: dependence on coronary flow, preload, and cycle length / R. W. Kurz, R. Mohabir, X.-L. Ren et al. // Eur. Heart J. – 1993. – Vol. 14. – P. 1410–1420.
27. *Laurita, K. R.* Role of passive electrical properties during action potential restitution in the intact hear / K. R. Laurita, S. D. Girouard, Y. Rudy et al. // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1997. – Vol. 273. – P. H1205–H1214.
28. *Lee, H. C.* Effect of ischemia on calcium-dependent fluorescence transients in rabbit hearts containing Indo-1: correlation with monophasic action potentials and contraction / H. C. Lee, R. Mohabir, N. Smith et al. // Circulation. – 1988. – Vol. 78. – P. 1047–1059.
29. *Magnano, A. R.* Autonomic nervous systeminfluences on *Q–T* interval in normal subjects / A. R. Magnano, S. Holleran, R. Ramakrishnan et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 1820–1826.

30. *Narayan, P.* Mechanical alternans and the force-frequency relationship in failing rat hearts / P. Narayan, S. A. McCune, P.-M. L. Robitaille et al. // Mol. Cell. Cardiol. – 1995. – Vol. 27. – P. 523–530.
31. *Pastore, J. M.* Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry / J. M. Pastore, D. S. Rosenbaum // Circ. Res. – 2000. – Vol. 87. – P. 1157–1163.
32. *Podrid, P. J.* Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia / P. J. Podrid, T. Fuchs, R. Candinas // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. I-103–M13.
33. *Poelzing, S.* Altered connexin-43 expression produces arrhythmia substrate in heart failure / S. Poelzing, D. S. Rosenbaum // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. H1762–H1770.
34. *Rashba, E. J.* Enhanced detection of arrhythmia vulnerability using *T*-wave alternans, left ventricular ejection fraction, and programmed ventricular stimulation: a prospective study in subjects with chronic ischemic heart disease / E. J. Rashba, A. F. Osman, K. MacMurdy et al. // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15. – P. 170–176.
35. *Rashba, E. J.* Influence of *QRS* duration on the prognostic value of T wave alternans / E. J. Rashba, A. F. Osman, K. MacMurdy et al. // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002. – Vol. 13. – P. 770–775.
36. *Rosenbaum, D. S.* Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias / D. S. Rosenbaum, L. E. Jackson, J. M. Smith et al. // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 235–241.
37. *Saitoh, H.* Alternans of action potential duration after abrupt shortening of cycle length: differences between dog Purkinje and ventricular muscle fibers / H. Saitoh, J. Bailey, B. Surawicz // Circ. Res. – 1988. – Vol. 62. – P. 1027–1040.
38. *Sakabe, K.* Predicting the recurrence of ventricular tachyarrhythmias from *T*-wave alternans assessed on antiarrhythmic pharmacotherapy: a prospective study in patients with dilated cardiomyopathy / K. Sakabe, T. Ikeda, T. Sakata et al. // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2001. – Vol. 6. – P. 203–208.
39. *Sarzi Braga, S.* *T*-wave alternans is a predictor of death in patients with congestive heart failure / S. Sarzi Braga, R. Vaninetti, A. Laporta et al. // Int. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 31–38.
40. *Smith, J. M.* Electrical alternans and cardiac electrical instability / J. M. Smith, E. A. Clancy, R. Valeri et al. // Circulation. – 1988. – Vol. 77. – P. 110–121.
41. *Spencer, C. I.* Effects of nifedipine and low [Ca^{2+}] on mechanical restitution during hypothermia in guinea pig papillary muscles / C. I. Spencer, S. E. J. N. Morner, M. I. M. Noble et al. // Basic Res. Cardiol. – 1993. – Vol. 88. – P. 111–119.
42. *Stern, M. D.* Theory of excitation-contraction coupling in cardiac muscle / M. D. Stern // Biophys. J. – 1992. – G3. – P. 497–517.
43. *Sutton, P. M. I.* Alternans of epicardial repolarization as a localized phenomenon in man / P. M. I. Sutton, P. Taggart, M. Lab et al. // Eur. Heart J. – 1991. – Vol. 12. – P. 70–78.
44. *Tapanainen, J. M.* Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including *T*-wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study / J. M. Tapanainen, A. M. Still, K. E. J. Airaksinen et al. // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P. 645–652.
45. *Traube, L.* Ein Fall von Pulsus Bigeminus nebst Bemerkungen uber die Leberschwellungen bei Klappenfehlern und uber acute Leberatrophie / L. Traube // Berlin Klin. Wochenschr. – 1872. – Bd. 9. – S. 185–188.
46. *Walker, M. L.* Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death / M. L. Walker, D. S. Rosenbaum // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 57. – P. 599–614.
47. *Watanabe, T.* Relation between activation sequence fluctuation and arrhythmogenicity in sodium-channel blockade / T. Watanabe, M. Yamaki, I. Kubota et al. // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1999. – Vol. 277. – P. H971–H977.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 576.32:615.81

РОЛЬ ГЕННЫХ И КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СОЗДАНИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕЙСМЕЙКЕРА

Л. А. Бокерия, М. В. Еремеева, Ю. А. Чудиновских*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Одним из знаменательных событий в медицине XX в. было создание искусственных водителей ритма – электронных кардиостимуляторов. С момента появления первого искусственного водителя ритма в 1957 г. электронные кардиостимуляторы показали себя с очень хорошей стороны и помогли спасти жизнь многим пациентам. Тем не менее, электронные кардиостимуляторы обладают и определенными недостатками. Во-первых, они не способны регулировать реакцию миокарда на физические и эмоциональные нагрузки. Во-вторых, масса электрокардиостимуляторов и размер электродов не всегда могут оптимально соответствовать физическому росту и развитию пациента. В-третьих, из-за возможных смещений имплантированного электрода в сердце в некоторых случаях невозможна оптимальная активация возбуждения и сокращения миокарда. В-четвертых, искусственные водители ритма подлежат регулярному тестированию, и через каждые 5–10 лет следует проводить замену батареек. В-пятых, на работу электронного пейсмейкера могут оказывать влияние различные электронные приборы. Таким образом, необходим поиск альтернативного метода лечения нарушений ритма.

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

Одним из возможных решений этой проблемы стало создание биологического водителя ритма, который обладает некоторыми преимуществами перед электронными устройствами [1]. Во-первых, при биологической кардиостимуляции нет необходимости в имплантации электродов или замене аккумуляторного устройства. Во-вторых, биологический пейсмейкер генерирует устойчивый ритм в течение всей жизни организма. Но в то же время он обладает способностью адаптироваться к изменениям в организме человека, так как может отвечать на воздействие автономной нервной системы, изменяя частоту сердечных сокращений при физической нагрузке и в зависимости от изменений эмоционального статуса. В-третьих, имплантация биологического пейсмейкера осуществляется в зону, которая является оптимальной для активации и распространения возбуждения миокарда, что способствует улучшению эффективности сокращения миокарда и сердечного выброса. В-четвертых, при применении биологического пейсмейкера меньше риск индукции проаритмогенных эффектов или других осложнений, таких как воспаление, инфекция или неоплазия. Активное развитие генной и клеточной терапии в течение последних десятилетий позволяет надеяться, что такой биологический пейсмейкер будет создан и в арсенале антиаритмических методов появится новый способ лечения аритмий на основании патофизиологического подхода.

На сегодняшний день в экспериментальных исследованиях по разработке технологии биологического пейсинга применялись два основных подхода: введение специфических пейсмейкерных генов в составе плазмидных или вирусных векторов и использование различных типов стволовых клеток [1].

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Генная терапия направлена на модификацию кардиомиоцитов, которые в результате применения технологий генной инженерии приобретают функции пейсмейкерных клеток. Генетическая модификация клеток приводит либо к увеличению экспрессии специфических пейсмейкерных генов, что способствует нарастанию генерируемой частоты сердечных сокращений за счет увеличения входящего ионного тока, либо к прекращению экспрессии определенных генов, что ведет к снижению генерируемой частоты в результате уменьшения выходящего ионного тока. С помощью этих электрических сигналов, генерируемых генетически модифицированными кардиомиоцитами и/или специализированными проводящими клетками, возможна трансформация частоты сердечных сокращений в доминантном пейсмейкере. Также путем трансфекции генов с целью повышения автоматизма возможна модуляция ответа пейсмейкерных клеток на регуляцию со стороны вегетативной нервной системы [18].

Первые работы по созданию биологического пейсмейкера были направлены на активацию β_2-адренорецепторов, что приводит к фосфорилированию соответствующих мембранных белков и усилению входящих токов. J. M. Edelberg и соавт. попытались создать биологический пейсмейкер по принципу стимуляции экспрессии генов β_2-адренергических рецепторов в миокарде за счет введения в предсердия свиньи специально сконструированного плазмидного вектора с геном, кодирующим экспрессию β_2-адренорецепторов [5]. В результате увеличивалась частота основного ритма, генерируемого в ткани предсердий в ответ на воздействие катехоламинов. Несмотря на привлекательность этой стратегии биологического пейсинга, отмечалась кратковременная эффективность в течение 24 ч. Также осталось неизвестным, произошла ли в данном случае коррекция нарушенной функции существующего пейсмейкера или появилась новая пейсмейкерная активность. В то же время не следует забывать и о потенциально возможных проаритмогенных эффектах от избыточного воздействия катехоламинов на сердце человека [5].

Сущность следующей стратегии, предложенной J. Miake и соавт., заключалась в манипуляции активностью калиевых ионных каналов кардиомиоцитов [11]. Для этой цели специальную генную конструкцию (аденовирусный вектор со встроенным мутантным геном *Kir 2.1*, кодирующим одну из белковых субъединиц калиевого ионного канала) вводили в миокард желудочков морской свинки. Через 3–4 дня после инъекции увеличивался автоматизм *in situ* (на электрокардиограмме регистрировался спонтанный ритм и потенциалы действия кардиомиоцитов), в изолированных кардиомиоцитах пролонгировалась 4-я фаза потенциала действия (деполяризация). Однако уменьшение реполяризующего калиевого ионного тока также приводило к пролонгированию реполяризации [11]. Главной опасностью применения этого биологического водителя ритма являются возможные проаритмогенные эффекты в связи с уменьшением ионного тока калия, что само по себе может стать причиной аритмии. В то же время до конца было не ясно, какой из входящих токов играл ключевую роль в пейсмейкерной функции в данном случае.

M. R. Rosen и соавт. провели ряд исследований, сосредоточенных на повышении интенсивности пейсмейкерного тока I_f, который в норме генерируется только в клетках синоатриального

узла [13, 17]. Пейсмейкерный ток, или ток автоматизма, – это уникальный ионный ток, формирующийся из ионов натрия и калия, не увеличивающий длительности потенциала действия и регулируемый автономной нервной системой [18]. Ионные каналы I_f состоят из белков семейства *HCN*, существующих в виде четырех изоформ ионных каналов *HCN* [2]. Первая, вторая и четвертая изоформы встречаются только в миокарде, третья – в головном мозге. Общим для всех изоформ этих ионных каналов является то, что они открываются во время гиперполяризации мембраны и пропускают внутрь ток ионов натрия, что играет ключевую роль в развитии функции водителя ритма, а процесс открытия-закрытия ионного канала регулируется циклическими нуклеотидами. Эти свойства ионных каналов играют важную роль в предотвращении развития проаритмогенных эффектов, потому что ток осуществляется только во время 4-й фазы и не происходит во время 2-й или 3-й фазы; таким образом, не происходит пролонгации потенциала действия, что могло бы привести к появлению аритмии. Все изоформы белка *HCN* имеют участок, связывающийся с цАМФ. В результате связывания с цАМФ происходит позитивная активация канала и быстро начинается 4-я фаза деполяризации [2]. Эта способность ионных каналов регулироваться цАМФ обеспечивает возможность автономного контроля за пейсмейкерной частотой. К настоящему времени уже начаты исследования по оценке возможности применения генов *HCN2* и *HCN4* для создания биологического пейсмейкера. В экспериментах использовались два вирусных вектора. Первый из них был аденовирус, который экспрессируется только в эписомах, поэтому через 2–4 нед его экспрессия в клетках прекращается. Вторым был лентивирус, который встраивается в геном клетки и в дальнейшем экспрессируется в течение всей жизни клетки.

J. Qu и соавт. в экспериментальном исследовании на собаках показали, что введенный в миокард левого предсердия ген *HCN2* мыши в составе аденовирусной конструкции, меченной флуоресцентной меткой (*HCN2*+GFP), хорошо экспрессируется в предсердиях (по данным иммунофлуоресцентной микроскопии), и спустя 3–4 дня в кардиомиоцитах регистрируется пейсмейкерный ток I_f. *In vivo* у всех четырех собак был выявлен левопредсердный спонтанный ритм при искусственно созданной атриовентрикулярной блокаде и введении *HCN2*+GFP, в то время как ни у одного животного в группе контроля, которым была введена только флуоресцентная метка GFP, не было выявлено источника спонтанного ритма в левом предсердии [16]. Кроме того, было определено, что при инъекции конструкции *HCN2*+GFP в левое предсердие функция генерирования электрических импульсов чувствительна к воздействию катехоламинов или вагусной стимуляции и частота сердечных сокращений может соответственно увеличиваться или уменьшаться.

A. N. Plotnikov и соавт. показали на модели собак, что ген *HCN2*, введенный в левую ножку пучка Гиса в составе аденовирусной конструкции, хорошо экспрессируется в миокарде желудочков [12]. После инъецирования аденовирусной конструкции, содержащей ген *HCN2*, в проводящую систему левого желудочка посредством катетера под флуороскопическим контролем тем же собакам создавалась искусственная атриовентрикулярная блокада при стимуляции блуждающего нерва или радиочастотной аблации атриовентрикулярного узла. Через 4–7 дней после инъекции и угнетения активности синусного узла в месте инъекции определялся устойчивый ритм с частотой 50–55 уд/мин в покое. При воздействии катехоламинов частота увеличивалась до 90 уд/мин. Повышенная экспрессия *HCN2* подтверждена при проведении иммуногистохимического и биофизического исследований [12].

При оценке влияния частоты, генерируемой биологическим водителем ритма при создании мутантных или химерных ионных каналов, только в одном исследовании были получены удовлетворительные результаты [3]. При мутации E324A гена *HCN2* увеличивается чувствительность пейсмейкерных клеток к катехоламинам, что было продемонстрировано в биофизических исследованиях, но не было выявлено достоверных различий в сравнении с диким типом ионных каналов *HCN2* [3]. При создании химеры *HCN212* участок, который формирует пору, был представлен белком *HCN1*. Он легче активировался, чем *HCN2*, а амино- и карбокситерминальные участки представлены субъединицей *HCN2*, более точно отвечающей на воздействие цАМФ, чем *HCN1*. В результате было отмечено развитие тахикардии с частотой сердечных сокращений 220 уд/мин при блокаде I_f [13]. Однако в настоящее время не получена такая химерная конструкция, которая обеспечивала бы генерацию сердечного ритма 60–70 уд/мин и в то же время отвечала бы на автономную регуляцию со стороны вегетативной нервной системы [7, 13].

Следует отметить, что, несмотря на перспективность применения вирусных векторов, не получено доказательств долговременной экспрессии векторного гена в клетках хозяина. Например, геном аденовируса существует в виде эписом, которые в каждом цикле деления клетки подвергаются репликации с помощью ДНК-полимеразы

клетки. Вирусная ДНК может встраиваться линейно в геном инфицированной клетки, но и в этом случае в результате иммунного ответа организма возможна элиминация вируса и возвращение клетки в исходное состояние. Также могут возникать трудности при попадании *AdHCN2* в клетку, так как большинство людей ранее переносили простудные заболевания аденовирусной этиологии и у них возможно сохранение высокого титра антител к аденовирусному капсиду. Другие векторы, например РНК-содержащие ретровирусы, более эффективно передаются, интегрируются в геном и длительно экспрессируются, но в то же время они потенциально патогенны в связи с наличием онкогенных последовательностей [17].

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Вследствие того, что применение вирусных векторов сопряжено с определенным риском, в частности с передачей вирусных заболеваний, поиск других способов создания биологического водителя ритма продолжается. Одним из перспективных источников для создания биологического пейсмейкера являются эмбриональные клетки человека, которые можно культивировать и форсировать их дифференциацию в пейсмейкерные клетки [8]. Другой источник – это мезенхимальные стволовые клетки человека [14] и другие типы клеток, которые могут служить основой для доставки гена *HCN* в миокард [4].

Применение эмбриональных человеческих клеток

Эмбриональные стволовые клетки способны дифференцироваться в пейсмейкерные клетки. L. Gepstein и соавт. в качестве субстрата для создания биологического пейсмейкера использовали эмбриональные стволовые клетки [6]. При трансплантации в миокард желудочков свиньи с полной индуцированной атриовентрикулярной блокадой эмбриональные стволовые клетки человека проявляли пейсмейкерные функции спустя несколько месяцев [8]. Трансплантированные клетки образовывали функциональные соединения с кардиомиоцитами свиньи, что обеспечивало передачу электрического импульса и генерацию сердечного сокращения. Однако существуют факторы, препятствующие клиническому применению эмбриональных стволовых клеток, – это необходимость иммуносупрессии и их онкогенный потенциал. В то же время сохраняется возможность дифференцировки трансплантированных эмбриональных стволовых клеток в обычные кардиомиоциты, неспособные к генерации электрических импульсов [6].

Применение мезенхимальных стволовых клеток

В отличие от эмбриональных стволовых клеток мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки не способны спонтанно генерировать электрические импульсы, но у них имеются все необходимые ионные каналы для осуществления пейсмейкерной функции. В то же время коннексиновые соединения (Cx43 и Cx40) обеспечивают распространение тока между клетками по путям низкой резистентности [19]. Эти свойства мезенхимальных стволовых клеток делают их чрезвычайно привлекательными для создания биологического пейсмейкера. M. R. Rosen и соавт. в настоящее время продолжают исследования по созданию биологического пейсмейкера с помощью генных технологий (создание вирусных векторов, несущих пейсмейкерные гены), а также клеточной терапии. Согласно одной из гипотез биологический пейсмейкер может быть создан из эмбриональных стволовых клеток, дифференцирующихся в условиях *in vitro* в пейсмейкерные клетки, обладающие функцией автоматизма. Другим же направлением в разработке концепции биологического пейсинга является применение мезенхимальной стволовой клетки в качестве платформы для доставки пейсмейкерных генов (I_f-ионных каналов). Выявлено также, что при трансплантации в миокард они образуют межклеточные соединения с кардиомиоцитами, что обеспечивает эффективное распространение электрического импульса. В то же время происходит формирование участка в миокарде, клетки которого обладают функцией водителя ритма. M. R. Rosen и соавт. предложили гипотезу, согласно которой мезенхимальные стволовые клетки способны эффективно объединяться электрически друг с другом и с кардиомиоцитами. Электрическое объединение клеток возможно за счет повышенной экспрессии *HCN2* в трансфецированных геном *HCN2* мезенхимальных стволовых клетках. При этом мезенхимальные стволовые клетки способны к гиперполяризации, в то время как соседние миоциты находятся в состоянии реполяризации. При гиперполяризации генерируется входящий ионный ток, что приводит к инициации деполяризации и генерации потенциала действия в миоцитах. Таким образом, при функциональном объединении клеток мезенхимальная стволовая клетка обеспечивает деполяризацию, в то время как миоцит генерирует потенциал действия [12, 16].

A.V. Mattioli и соавт. на моделях поражений миокарда у экспериментальных животных наблюдали улучшение функционального состояния миокарда при применении клеточной терапии, однако

было выявлено возникновение аритмогенного субстрата при применении миобластов. Формирование аритмогенного субстрата с возможной индукцией развития риентри было объяснено с позиций образования электрической гетерогенности миокарда вследствие различий в электрических свойствах мембран клеток реципиента и донора. Эти результаты экспериментальных исследований формирования аритмогенного субстрата при клеточной терапии, с точки зрения A. Mattioli и соавт., могут быть использованы при создании биологического пейсмейкера из стволовых клеток и разработке нефармакологического метода лечения фибрилляции предсердий. Возможно, что при применении клеточной терапии появится шанс контролировать ритм при фибрилляции предсердий нефармакологическим путем и не понадобится катетерная абляция для создания атриовентрикулярной блокады высокой степени [10].

I. Potapova и соавт. трансфецировали мезенхимальные стволовые клетки человека геном, кодирующим синтез белков ионных каналов, ответственных за формирование ионного тока (*mHCN2*). *In vitro* трансфецированные клетки были культивированы совместно с кардиомиоцитами желудочка новорожденных крыс. Далее было выявлено, что в этой смешанной культуре клеток происходит генерация импульсов с частотой 161±4 уд/мин в отличие от культуры, содержащей нетрансфецированные пейсмейкерным геном клетки (93±16 уд/мин). На следующем этапе культура клеток, содержащая трансфецированные мезенхимальные стволовые клетки геном *HCN2*, вводилась собакам субэпикардиально в стенку левого желудочка, а животным контрольной группы вводилась культура клеток с нетрансфецированными мезенхимальными стволовыми клетками. При выключении функции синусного узла сердце продолжало спонтанно сокращаться с частотой 45±1 сокращений в минуту в группе экспериментальных животных, которым была введена контрольная культура в миокард. В группе животных, которым вводилась культура, содержащая трансфецированные мезенхимальные стволовые клетки, была отмечена генерация импульсов с частотой 61±5 сокращений в минуту. При проведении иммуногистохимического исследования было выявлено, что мезенхимальные стволовые клетки человека формируют межклеточные соединения с кардиомиоцитами. В этом исследовании было продемонстрировано, что генетически модифицированные мезенхимальные стволовые клетки могут экспрессировать ген *HCN2 in vitro* и *in vivo*. Таким образом, эта стратегия генетической модификации мезенхимальных стволовых клеток может использоваться при создании биологического пейсмейкера в качестве системы доставки пейсмейкерных генов в миокард [15].

Американские исследователи E. Marban и соавт. также ведут работы по созданию альтернативного биологического пейсмейкера из генетически модифицированных стволовых клеток для трансплантации в миокард [9].

Применение аутологичных соматических клеток

H. C. Cho и соавт. в качестве альтернативы электронному пейсмейкеру предложили метод конверсии кардиомиоцитов желудочков в пейсмейкерные клетки при слиянии с соматическими клетками. Для анализа этой гипотезы проводилось индуцированное химическим путем слияние миоцитов и сингенных фибробластов, генетически модифицированных и способных экспрессировать пейсмейкерный ген *HCN1* (*HCN1*-фибробласты). *HCN1*-фибробласты помещали вместе с изолированными кардиомиоцитами желудочков морской свинки в полиэтиленгликоль-1500. *In vivo* слившиеся клетки кардиомиоцит-*HCN1*-фибробласт спонтанно генерировали электрические импульсы. *In vivo* была зарегистрирована эктопическая желудочковая активность на стороне инъекции, при этом частота генерируемых импульсов увеличивалась при β-адренергической стимуляции. Этот метод чрезвычайно привлекателен тем, что он не связан с необходимостью применения вирусных векторов и стволовых клеток, так как в его основе лежит использование аутологичных соматических клеток взрослого организма [4].

Появилась и новая стратегия под названием «тандемный пейсинг», когда у одного пациента применяется и биологический и электронный водитель ритма. M. R. Rosen и соавт. проводили оценку эффективности введения аденовирусного вектора, содержащего ген *HCN2*, в проводящую систему сердца собак с искусственно созданной атриовентрикулярной блокадой, а в правый желудочек вводили эндокардиальный электрод электронного пейсмейкера [3]. В дальнейшем было показано, что биологический пейсмейкер генерирует электрические импульсы более 70% всего времени и способен отвечать на воздействие катехоламинов. Стратегия тандемного пейсинга чрезвычайно привлекательна для применения в клинике, так как бóльшую часть времени происходит генерация электрических импульсов в биологическом пейсмейкере, который, в свою очередь, отвечает на стимуляцию со стороны нервной системы и служит как бы дополнительным компонентом функции сердца человека, в то время как более экономично работает электронный пейсмейкер. Записывающее устройство электрического водителя ритма

в дальнейшем позволяет кардиологу получить важную информацию об эффективности функционирования и биологического и электронного пейсмейкера [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя данные проведенных исследований можно сделать вывод, что стратегия создания биологического водителя ритма перспективна и биологический пейсмейкер имеет ряд преимуществ по сравнению с электронным. Дальнейшие исследования должны быть направлены в первую очередь на сравнение эффективности биологического и электронного водителей ритма. Теоретически биологический пейсмейкер имеет ряд преимуществ перед электронным: длительность его действия не ограничена, он способен реагировать на физиологические изменения в организме, нет потребности в замене батареек и электродов, меньше риск развития инфекционных осложнений, воспаления и новообразований. Однако не следует забывать о проаритмогенном потенциале. В настоящее время говорить о начале клинического применения биологических водителей ритма еще рано, так как не выработана четкая и эффективная стратегия создания и функционирования безопасного биологического пейсмейкера. Какой участок является наиболее оптимальным для имплантации пейсмейкерных клеток? Есть ли у них способность к миграции? Прежде чем применять биологический кардиостимулятор, необходимо получить ответы на эти вопросы. Кроме того, в наше время электронные водители ритма переживают пик своей популярности, поэтому потребуется определенное время для того, чтобы применение биологических пейсмейкеров стало общепринятым методом лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Розенштраух, Л.В.* Создание биологического водителя ритма сердца/ Л. В. Розенштраух // Природа. – № 7. – 2005.
2. *Biel, M.* Cardiac *HCN* channels structure, function, and modulation / M. Biel, A. Schneider, C. Wahl et al. // Trends Cardiovasc. Med. – 2002. – Vol. 12. – P. 202–216.
3. *Bucchi, A.* Wild-type and mutant *HCN* channels in a tandem biological-electronic cardiac pacemaker / A. Bucchi, A. N. Plotnikov, I. Shlapakova et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 992–999.
4. *Cho, H. C.* Creation of a biological pacemaker by cell fusion / H. C. Cho, Y. Kashiwakura, E. Marbán et al.// Circ. Res. – 2007. – Vol. 100. – P. 1112–1115.
5. *Edelberg, J. M.* Molecular enhancement of porcine cardiac chronotropy / J. M. Edelberg, D. T. Huang, M. E. Josephson et al. // Heart. – 2001. – Vol. 86. – P. 559–562.
6. *Gepstein, L.* Experimental molecular and stem cell therapies in cardiac electrophysiology / L. Gepstein et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2008. – Vol. 1123. – P. 224–231.
7. *Kashiwakura, Y.* Gene transfer of a synthetic pacemaker channel into the heart: a novel strategy for biological pacing / Y. Kashiwakura, H. C. Cho, A. S. Barth et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1682–1686.
8. *Kehat, I.* Electromechanical integration of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells / I. Kehat, L. Khimovich, O. Caspi et al. // Nat. Biotechnol. – 2004. – Vol.22. – P. 1282–1289.
9. *Marban, E.* Biological pacemakers as a therapy for cardiac arrhythmias / E. Marban, H. C. Cho // Curr. Opin. Cardiol. – 2008. – Vol. 23 № 1. – P. 46–54.
10. *Mattioli, A.V.* Cell therapy and arrhythmias: state of the art / A.V. Mattioli // G. Ital. Cardiol. – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 251–261.
11. *Miake, J.* Gene therapy: biological pacemaker created by gene transfer / J. Miake, E. Marban, H. B. Nuss // Nature. – 2002. – Vol. 419. – P. 132–133.
12. *Plotnikov, A. N.* A biological pacemaker implanted in the canine left bundle branch provides ventricular escape rhythms having physiologically acceptable rates / A. N. Plotnikov, E. A. Sosunov, J. Qu et al.// Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 506–512.
13. *Plotnikov, A. N. HCN212*-channel biological pacemakers manifesting ventricular tachyarrhythmias are responsive to treatment with I_f blockade / A. N. Plotnikov, A. Bucchi, I. Shlapakova et al. // Heart Rhythm. – 2008. – Vol. 5. – P. 282–288.
14. *Plotnikov, A. N.* Xenografted adult human mesenchymal stem cells provide a platform for sustained biological pacemaker function in canine heart / A. N. Plotnikov, I. Shlapakova, M. J. Szabolcs et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 706–713.
15. *Potapova, I.* Human mesenchymal stem cell as a gene delivery system to create cardiac pacemakers / I. Potapova, A. Plotnikov, Z. Lu et al. // Circ. Res. – 2004. – Vol. 94. – P. 952–959.
16. *Qu, J.* Expression and function of a biological pacemaker in canine heart / J. Qu, A. N. Plotnikov, P. Danilo et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1106–1109.
17. *Rosen, M. R.* Cardiac pacing. From biological to electronic or to biological? / M. R. Rosen, P. R. Brink, I. S. Cohen et al. // Circulation: arrhythmia and electrophysiology. – 2008. – Vol. 1. – P. 54.
18. *Rosen, M. R.* Genes, stem cells and biological pacemakers/ M. R. Rosen, P. R. Brink, I. S. Cohen et al. // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 64. – P. 12–23.
19. *Valiunas, V.* Human mesenchymal stem cells make cardiac connexins and form functional gap junctions / V. Valiunas, S. Doronin, L. Valiuniene et al. // J. Physiol. – 2004. – Vol. 555. – P. 617–626.

© М. С. СУХАНОВ, 2010

УДК 616.125-008.318:615.841

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИБОРОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ОПЕРАЦИИ «COX-MAZE III» В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*М. С. Суханов**

Пермская краевая клиническая больница № 2; Институт сердца, филиал Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Пермь

Хирургическое лечение фибрилляции предсердий (ФП) основано на создании участков повреждений в предсердиях, на которых в последующем развивается рубцовая ткань с низкой электрической проводимостью. Участки пораженных тканей прерывают механизм патологического ритма макрориентри, отвечающего за возникновение ФП. Хирургическая аблация, или операция «Cox-Maze III», успешно устраняет ФП. Линии повреждений стенки предсердий не только прерывают пути проведения патологического ритма по механизму риентри, но также направляют импульс от синусного узла к атриовентрикулярному по истинным проводящим путям [8, 9].

В последние несколько лет стали применять новые источники энергии для создания рубцовой ткани шрама, такие как радиочастотная (РЧ), микроволновая (МВ), лазерная и ультразвуковая (УЗ) энергии, а также криотермию. Это упростило данную процедуру и сделало ее общедоступной. Новые источники энергии используют с целью проведения линии рубцового повреждения таким образом, чтобы она была трансмуральной и полной, но чтобы повреждение окружающих тканей при этом было минимальным.

Некоторые исследователи указывали на то, что хорошие результаты могут быть достигнуты и без трансмуральных полных линий аблации [2]. И все же большинство авторов согласились бы с утверждением, что завершенность и трансмуральность линий повреждения желательны для высокой эффективности аблации. Кроме того, хирургия ФП должна быть безопасной и не слишком дорогостоящей, поскольку во многих странах финансирование этой области недостаточное [6, 10, 12, 28].

В данной работе мы обсуждаем методики и устройства (аппараты), применяемые сегодня при выполнении аблации у больных с ФП.

Различные источники энергии, используемые для процедуры аблации у больных с ФП, вызывают рубцевание стенки предсердия либо путем нагревания ткани (РЧ, МВ, лазер, УЗ), либо путем замораживания (криоаблация). Необходимо точно знать возможности аппарата, прежде чем использовать его для полного трансмурального повреждения. Должна быть абсолютная уверенность в том, что окружающие органы и структура сердца не получат никаких повреждений. Скорость работы аппарата должна быть высокой, а стоимость – низкой.

ИСТОЧНИКИ ЭНЕРГИИ

Радиочастота. Экспериментальные данные показывают, что нагревание ткани до температуры 70 °С приблизительно в течение 1 мин создает поражение глубиной 3–6 мм. Обычно этого достаточно для образования трансмуральной линии аблации. Ирригация и параметры контроля аблации – мощность, температура или импеданс (сопротивление) могут повлиять на трансмуральность и завершение линии аблации. В хирургической практике используется несколько разных радиочастотных катетерных систем [29, 35]. Зонды можно применять либо эндокардиально, либо эпикардиально [12, 35], и в последнем случае есть возможность аблации при ФП без искусственного кровообращения или аблации при ФП на бьющемся сердце [11]. Когда используются монополярные электроды, энергия рассеивается от одного элемента и может повредить прилегающие структуры (например пищевод). Некоторые авторы описывают коллатеральное повреждение как результат применения однополярного РЧ-устройства [10, 27]. Биполярный РЧ-зажим таких недостатков не имеет, а трансмуральное поражение бывает абсолютно точным и контролируемым [12, 15, 34]. В ранних исследованиях [4] нами было отмечено, что атипичное трепетание предсердий является поздним осложнением процедуры устранения аритмии. Позже мы обратили внимание на то,

* Адрес для переписки: e-mail: heartperm@mail.ru

что причиной трепетания было не столько использование криоаблатора, сколько применение монополярного электрода. Это можно объяснить только тем, что монополярная аблация менее эффективна [31]. Биполярная система контролирует импеданс ткани, и аблация идет, пока не будет создано плато в импедансе. Биполярная РЧ-аблация создает трансмуральное поражение ткани глубиной менее 4–5 мм [16], поэтому биполярная РЧ-аблация невозможна вокруг клапанных колец. Создание линии поражения обычно занимает около 30 мин [26, 29, 31, 35], а на процедуру «Cox-Maze III» уходит 1 ч и более [5, 17].

Криотермия. Криоаблация – самый старый и хорошо оснащенный метод в хирургическом лечении аритмии, и он является элементом процедуры «Cox-Maze III», при которой создается поражение на кольце клапана [7, 8, 23]. Криоаблация окисью азота охлаждает ткани до –60 ... –80 °С. Опыт применения этого метода насчитывает уже несколько десятилетий. Аргоновые зонды не так давно вошли в клиническую практику [19]. Они охлаждают ткани до –160 °С. Криоаблация аргоном выполняется быстрее, но опыт использования таких процедур пока небольшой. Аблация ткани предсердия длительностью 2 мин при –60 °С создает трансмуральное поражение [12]. Хотя при таянии кажется, что архитектура ткани сохранена, клетки в пределах замороженной ткани становятся необратимо пораженными и затем заменяются фиброзной тканью [3, 18]. Недавно появился биполярный криозажим.

Микроволны. МВ-зонды создают электромагнитные волны, которые индуцируют осцилляцию молекул воды в тканях, при этом электромагнитная энергия превращается в тепловую. Аблация с использованием МВ-энергии благоприятнее, чем униполярная РЧ-аблация, поскольку объем и глубина нагретой ткани гораздо больше и возможность трансмуральных линий повреждения повышается. Однако недавнее гистологическое исследование показало, что в большинстве образцов линии повреждения не были трансмуральными, а степень нарушения миокарда сильно различалась [2]. В ходе выполнения аблации по соответствующим правилам МВ-энергия не обжигала эндокардиальную поверхность, что случается при РЧ-аблации, поэтому после ее использования снижен вредный эффект, например образование тромбов и пр. [30].

Ультразвук. Ультразвуковая энергия, воздействуя на ткань, вызывает коагуляционный некроз, тем самым в предсердном миокарде создаются линейные повреждения. В обычном клиническом аппарате Эпикор («St. Jude Medical Inc.») датчики активируются при частоте 3,8–6,4 МГц и мощности 15–130 Вт. Преимущество ультразвука в большей глубине проникновения, УЗ-воздействие бесконтактно, ультразвук можно направить на разную глубину, он остается безопасным на любом расстоянии [18, 25]. Недавно были опубликованы обнадеживающие результаты [24]. Тем не менее, для внедрения в клинику использования этого нового вида энергии необходимо иметь данные длительных исследований [18].

Лазер. Лазер продуцирует точно сфокусированный луч энергии определенной длительности и интенсивности. По мере прохождения через среду лазерная энергия абсорбируется, и результатом этого является нагревание или разрушение [18]. Доклиническая лабораторная работа M. Williams и соавт. продемонстрировала, что лазерная энергия создает трансмуральные линии поражения у животных при эндокардиальном доступе [34]. Первая клиническая работа была многообещающей, хотя количество пациентов пока небольшое. Методика лазерной аблации до сих пор считается экспериментальной.

ПРИМЕНЯЕМЫЕ АППАРАТЫ

Растет внимание к аппаратам аблации – эпикардиальной, минимально инвазивной, на бьющемся сердце и торакоскопической. В этой области есть новинки, и каждый аппарат имеет свои преимущества и недостатки. Микроволновую аблацию выделяют сегодня как эпикардиальную в минимально инвазивной сердечной хирургии [21]. Торакоскопическую аблацию можно проводить, используя катетер-петлю вокруг пульмонарных вен. РЧ-катетеры тоже стали недавно применять для торакоскопической аблации. Различные РЧ-зажимные устройства нашли применение в изоляции пульмонарных вен, при этом инвазивность минимальна.

Эпикардиальное применение источников униполярной энергии (криотермической, РЧ и МВ) для аблации на бьющемся сердце имеет некоторые препятствия. В основном они относятся к тепловому повреждающему эффекту эндокардиального прохождения крови. Недавно появились модификации (криосистемы на основе аргона и гелия), что, надеемся, повысит эффективность этих источников энергии при применении их на бьющемся сердце [34].

Существуют три типа аппаратов аблации.

1. «Ручка». Используется РЧ или лазерная энергия или криотермия. Наличие трансмурального и коллатерального поражения этими зондами остается неопределенным.

2. Зажим. Используется биполярная РЧ-, криоаблация как для эпикардиального, так и для эндокардиального применения. Исследования

подтверждают трансмуральное поражение и отсутствие коллатерального поражения.

3. Петля. Чаще всего применяется эпикардиально. Это аппараты, в которых используются МВ-, РЧ-энергия, ультразвук высокой частоты, и лазерные аппараты. Доступ возможен даже через малую торакотомию.

Обычно при процедуре аблации используются такие аппараты: МВ («Guidant») – для минимально инвазивной хирургии; РЧ («Estech») – по методике сакции охлажденным зондом; лазерные зонды («Edwards») и высокочастотные ультразвуковые зонды («St. Jude»). Зажимные или петлевые устройства более подходят для пациентов, которые подвергаются коронарному шунтированию или замене клапана аорты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение результатов аблации различными аппаратами у больных с ФП, описанных в публикациях за последние 5 лет, показывает, что 75–90% пациентов имеют устойчивый синусовый ритм в течение года после процедуры. Понятно, что успех зависит не только от аппарата и методики, но также и от предоперационных данных пациента (тип и длительность ФП, размер левого предсердия и т. д.), от последующей оценки и от лечения аритмии. Однако такие превосходные результаты применения процедуры аблации для лечения больных с ФП при использовании разных источников энергии дают возможность предположить, что методика классической операции «лабиринт» – «cut-and-sew» может выйти из употребления [20, 32].

Концептуально факторы риска для неудачной аблации зависят и от состояния пациента, и от хода процедуры, и от используемого метода и прибора. Рецидивирующая или длительная суправентрикулярная аритмия – вот самые обычные исходы неудачной аблации. Необходимо выделить группу пациентов, для которых хирургическое лечение аритмии будет наиболее приемлемым и даст наилучшие результаты. В клинике Кливленда, где комбинировали радиочастотную аблацию и криоаблацию (процедуру прошли 513 пациентов), неудачными считались результаты, когда ФП возникала в любое время после 6 послеоперационных месяцев [13]. В этом исследовании через 12 мес после операции ФП не возникла у 72% пациентов, тогда как в исследовании, которое проводили мы, доля таких пациентов составляла 84%. В клинике Кливленда было показано, что у пациентов старшего возраста появление постоперационной ФП чаще всего наблюдалось на ранней стадии постоперационного периода. Было также описано рубцевание левого предсердия как субстрат для медленного возникновения внутрипредсердного механизма риентри, что дает предрасположенность к последующей предсердной аритмии [14]. Сердечная недостаточность может привести к диффузным фиброзным изменениям в предсердиях, что вторично по отношению к панмиокардиальному эффекту ремоделирования предсердий. Более того, медиаторы воспаления и вазоактивные пептиды также могут внести свой вклад в структурное ремоделирование предсердий. Воспаление может напрямую вызвать атриальный фиброз через оксидативный стресс [22]. A. Verma и соавт. [33] описали клиническое подтверждение таких наблюдений. Обследовав 700 пациентов, они обнаружили, что существовавшее прежде рубцевание левого предсердия является мощным индикатором при многовариантном анализе неудачной процедуры после транскатетерной аблации пульмонарных вен. Ими было отмечено, что возраст, рубцевание левого предсердия и постоянная форма ФП являются предопределяющими факторами поздней повторной ФП. Кроме повторной ФП рубцевание левого предсердия было связано с большим размером левого предсердия, более низкой ФВ и более высокими уровнями как С-реактивного протеина, так и натрийуретического пептида. Возможно, тот же патогенный процесс вносит свою лепту и в неудачу процедуры «Cox-Maze III». В данном исследовании многовариантный анализ показал, что ФП или трепетание предсердий при последующих наблюдениях имели отношение только к хирургии митрального клапана в прошлом ($p=0{,}02$).

Из опубликованных работ видно, что достижения антиаритмической хирургии для случаев пароксизмальной ФП пока находятся на экспериментальной стадии. В проведенном исследовании только у 17% пациентов была пароксизмальная ФП. Однако длительная постоянная ФП (более 10 лет) имела тенденцию соответствия статистике, касающейся возникновения повторной ФП после процедуры аблации ($p=0{,}07$).

В заключение надо сказать, что факторы, зависящие от состояния пациента (проведенная в прошлом операция на митральном клапане, длительность хронической ФП), могут способствовать неудаче процедуры «Cox-Maze III» в среднесрочном периоде наблюдений. Выбор аппарата для хирургической аблации зависит от стратегии и планирования уровня повреждения тканей, а также от предпочтений хирурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия, Л. А.* Мета-анализ результатов хирургического лечения фибрилляции предсердий с помощью операции «лабиринт-III» / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия и др. // Тезисы докладов XIII Ежегодной сессии НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – Москва, 2009 – С. 56.

2. *Accord, R. E.* Post-mortem histologic evaluation of microwave lesions after epicardial pulmonary vein isolation for atrial fibrillation / R. E. Accord, R. J. van Suylen, T. J. van Brakel, J. G. Maessen // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 80. – P. 881–887.
3. *Ad, N.* The effect of the maze procedure on the secretion of arginine-vasopressin and aldosterone / N. Ad, Y. Y. Tian, J. Verbalis et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – Vol. 126. – P. 1095–1100.
4. *Bugge, E.* Comparison of bipolar and unipolar radiofrequency ablation in an *in vivo* experimental model / E. Bugge, I. A. Nicholson, S. P. Thomas // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2005. – Vol. 28. – P. 76–80.
5. *Cox, J. L.* Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation / J. L. Cox, N. Ad, T. Palazzo et al. // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 12. – P. 15–19.
6. *Cox, J. L.* Intraoperative options for treating atrial fibrillation associated with mitral valve disease / J. L. Cox // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – Vol. 125. – P. S24–S247.
7. *Cox, J. L.* The importance of cryoablation of the coronary sinus during the Maze procedure / J. L. Cox, N. Ad // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 12. – P. 20–24.
8. *Cox, J. L.* The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definite surgical procedure / J. L. Cox, R. B. Schuessler, H. J. D'Agostino Jr et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – Vol. 101. – P. 569–583.
9. *Cox, J. L.* The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique / J. L. Cox // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – Vol. 101. – P. 584–592.
10. *Doll, N.* Esophageal perforation during left atrial radiofrequency ablation: is the risk too high? / N. Doll, M. A. Borger, A. Fabricius et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – Vol. 125. – P. 836–842.
11. *Gaita, F.* Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. Electrophysiological findings and ablation results / F. Gaita, R. Riccardi, L. Calo et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2136–2145.
12. *Gillinov, A. M.* Atrial fibrillation: current surgical options and their assessment / A. M. Gillinov, E. H. Blackstone, P. M. McCarthy // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74. – P. 2210–2217.
13. *Gillinov, A. M.* Surgical ablation of atrial fibrillation with bipolar radiofrequency as the primary modality / A. M. Gillinov, P. M. McCarthy, E. H. Blackstone et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 129. – P. 1322–1329.
14. *Goette, A.* Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery / A. Goette, G. Juenemann, B. Peters et al. // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 54. – P. 390–396.
15. *Golovchiner, G.* Atrial flutter after surgical radiofrequency ablation of the left atrium for atrial fibrillation / G. Golovchiner, A. Mazur, A. Kogan et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 108–112.
16. *Guden, M.* Intraoperative saline-irrigated radiofrequency modified Maze procedure for atrial fibrillation / M. Guden, B. Akpinar, I. Sanisoglu et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74. – P. S1301–S1306.
17. *Handa, N.* Outcome of valve repair and the Cox maze procedure for mitral regurgitation and associated atrial fibrillation / N. Handa, H. V. Schaff, J. J. Morris et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 118. – P. 628–635.
18. *He, D. S.* Cryothermal catheter ablation: mechanism of tissue injury and clinical results / D. S. He, J. E. Zimmer, K. Hynynen et al. // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1999. – Vol. 41. – P. 481–498.
19. *Keane, D.* New catheter ablation techniques for the treatment of cardiac arrhythmias / D. Keane // Card. Electrophysiol. Rev. – 2002. – Vol. 6. – P. 341–348.
20. *Khargi, K.* Surgical treatment of atrial fibrillation: a systematic review / K. Khargi, B. A. Hutten, B. Lemke, T. Deneke // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2005. – Vol. 27. – P. 258–265.
21. *Knaut, M.* Curative treatment of chronic atrial fibrillation in patients with simultaneous cardiosurgical diseases with intraoperative microwave ablation / M. Knaut, M. Tugtekin, S. G. Spitzer et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37.– P. 109A (Suppl. 2A).
22. *Koratzopoulos, P.* Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potencial role of inflammation and oxidative stress / P. Koratzopoulos, T. Kolettis, K. Siogas, J. Goudevenos // Med. Sci. Monit. – 2003. – Vol. 9. – P. RA225– RA229.
23. *Mack, C. A.* Surgical treatment of atrial fibrillation using argon-based cryoablation during concomitant cardiac procedures / C. A. Mack, F. Milla, W. Ko et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. I1–I6 (Suppl. 9).
24. *Ninet, J.* Surgical ablation of atrial fibrillation with off-pump, epicardial, high-intensity focused ultrasound: results of a multicenter trial / J. Ninet, X. Roques, R. Seitelberger et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 130. – P. 803–809.
25. *Ohkubo, T.* Experimental study of catheter ablation using ultrasound energy in canine and porcine hearts / T. Ohkubo, K. Okishige, Y. Goseki et al. // Jpn Heart J. – 1998. – Vol. 39. – P. 399–409.
26. *Raanani, E.* The efficacy of the Cox/maze procedure combined with mitral valve surgery: a matched control study / E. Raanani, A. Albage, T. E. David et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2001. – Vol. 19. – P. 438–442.
27. *Sanchez-Quintana, D.* Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation / D. Sanchez-Quintana, J. A. Cabrera, V. Climent et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1400–1405.
28. *Schaff, H. V.* Cox-Maze procedure for atrial fibrillation: Mayo Clinic experience / H. V. Schaff, J. A. Dearani, R. C. Daly et al. // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 1. – P. 30–37.
29. *Sie, H. T.* Radiofrequency modified maze in patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery / H. T. Sie, W. P. Beukema, A. R. Misier et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. – Vol. 122. – P. 249–256.
30. *Spitzer, S. G.* Treatment of atrial fibrillation in open heart surgery – the potential role of microwave energy / S. G. Spitzer, P. Richter, M. Knaut, S. Schuler // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 47. – P. 374–378 (Suppl. 3).
31. *Sternik, L.* Mid-term results of «Hybrid Maze»: combination of bipolar radiofrequency and cryoablation for surgical treatment of atrial fibrillation / L. Sternik, P. Ghosh, D. Luria et al. // J. Heart Valve Dis. – 2006. – Vol. 15. – P. 664–670.
32. *Topkara, V. K.* Radiofrequency and microwave energy sources in surgical ablation of atrial fibrillation: a comparative analysis / V. K. Topkara, M. R. Williams, F. Barili et al. // Heart Surg. Forum. – 2006. – Vol. 9. – P. E614 – E617.
33. *Verma, A.* Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum ablation / A. Verma, Q. M. Wazni, N. F. Marrouche et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 285–292.
34. *Williams, M. R.* Alternative energy sources for surgical atrial ablation / M. R. Williams, M. Garrido, M. C. Oz, M. Argenziano // J. Card. Surg. – 2004. – Vol. 19. – P. 201–206.
35. *Williams, M. R.* Surgical treatment of atrial fibrillation using radiofrequency energy / M. R. Williams, J. R. Stewart, S. F. Bolling et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 71. – P. 1939–1944.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

© А. Ш. РЕВИШВИЛИ, Е. А. АРТЮХИНА, 2010

УДК 616.125-008.311:616.126.42-089.168

УСТРАНЕНИЕ ИНЦИЗИОННЫХ ПРЕДСЕРДНЫХ ТАХИКАРДИЙ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ НЕФЛЮОРОСКОПИЧЕСКОГО КАРТИРОВАНИЯ CARTO И РОБОТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ДИСТАНЦИОННОГО УПРАВЛЕНИЯ SENSEI (клинический случай)

А. Ш. Ревишвили, Е. А. Артюхина*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Тахикардии, возникающие у пациентов в отдаленные сроки после операций на сердце, относятся к макрориентри предсердным тахикардиям [4, 8–11].

Если факторами риска возникновения ранних послеоперационных аритмий являются метаболические и электролитные нарушения, повышенный адренергический тонус, длительность искусственного кровообращения и сложность операции [5, 12], то в случаях инцизионных аритмий, развивающихся в позднем послеоперационном периоде, ведущую роль играют сформированные зоны фиброза в области послеоперационных разрезов, мест канюляции и заплат.

Локализация этих тахикардий разнообразна как из-за индивидуальных анатомических особенностей, так и из-за объема хирургических вмешательств, наличия и выраженности фиброза в предсердиях. Неоднородность миокарда ведет к формированию зон медленного проведения, и чем больше таких зон, тем больше вероятность возникновения нескольких кругов риентри, что значительно ухудшает течение заболевания [4].

Больной З., 37 лет, поступил в отделение хирургического лечения тахиаритмий с жалобами на ощущение учащенного ритмичного и неритмичного сердцебиения, одышку при физических нагрузках.

Анамнез заболевания. В 2005 г. больной перенес инфекционный эндокардит с поражением митрального клапана (МК). Проведена операция протезирования митрального клапана протезом МИКС-27, пластики трикуспидального клапана по Бойду. В раннем послеоперационном периоде отмечены пароксизмы трепетания предсердий (ТП), купированные внутривенным введением терапевтической дозы кордарона. В дальнейшем отмечались редкие пароксизмы ТП, купирующиеся медикаментозно. В течение последних двух месяцев на ЭКГ регистрировалось постоянное ТП, не купирующееся введением антиаритмических препаратов – новокаинамида, кордарона. Пациент постоянно принимает фенилин, конкор, дигоксин. Госпитализирован для проведения электрофизиологического исследования и радиочастотной аблации.

По данным *объективного обследования,* общее состояние средней тяжести, что обусловлено основным заболеванием. Сознание ясное. По конституционным особенностям – нормостеник.

Дыхательная система. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхательных движений – 14 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система. Тоны сердца – мелодия протеза митрального клапана. Шумов сердца нет. ЧСС – 100 уд/мин. Пульс слабого наполнения. Артериальное давление – 120/60 мм рт. ст.

На ЭКГ: ТП I типа с ЧЖС 110–120 уд/мин.

Данные ЭхоКГ: ЛП – 54 мм, КСР – 37 мм, КДР – 51 мм, КСО – 58 мл, КДО – 124 мл, УО – 66 мл, ФВ ЛЖ – 53%. Митральный клапан: протез – амплитуда движений запирательного элемента в полном объеме, пиковый градиент –

* Адрес для переписки: e-mail: ruspace@rol.ru

Рис. 1. Электрограммы пациента после протезирования МК: трепетание предсердий I типа
I, II, III,V_1 – отведения ЭКГ; RA 1–5 – электрограмма с 10-полюсного электрода, установленного по латеральной стенке правого предсердия; CS – электрограмма с электрода, установленного в коронарном синусе

16 мм рт. ст., средний – 7 мм рт. ст., регургитации нет. Аортальный клапан трехстворчатый, ФК – 22 мм, систолическое раскрытие полное. Трикуспидальный клапан: ФК – 31 мм, регургитация I ст. Правое предсердие и правый желудочек не расширены.

При чреспищеводном исследовании данных в пользу тромбоза левого предсердия не получено.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ

Больной доставлен в рентгеноперационную с трепетанием предсердий I типа с длительностью цикла (ДЦ) 300 мс и ЧСС 100 уд/мин.

Под местной анестезией по методике Сельдингера пунктированы левая подключичная, правая бедренная и левая бедренная вены. Через левую бедренную вену проведен управляемый 10-полюсный электрод в правое предсердие. Через подключичную вену проведен управляемый 10-полюсный диагностический электрод в коронарный синус, по электрограмме с которого регистрировался правый фронт ТП с ДЦ 300 мс (рис. 1).

Электрофизиологическое исследование проводилось на 64-канальном комплексе Prucka Cardiolab 4,0 («General Electric», USA).

Через специальный управляемый интродьюсер Artisan («SENSEI», USA) проведен орошаемый абляционный электрод NaviStar (CARTO) в правое предсердие. Подключены система электроанатомического картирования CARTO XP («Biosense Webster», USA) и система роботизированного дистанционного управления электродом SENSEI («Hansen», USA), что позволило всю процедуру производить из предоперационной при помощи ручки-манипулятора (рис. 2).

Картирование, а в последующем и абляция, производились под контролем кривой давления на мониторе системы SENSEI между кончиком картирующего абляционного электрода и стенкой предсердия (рис. 3).

При трепетании предсердий I типа выполнена реконструкция правого предсердия. По латеральной стенке правого предсердия определялась зона отсутствия предсердной активности (scar) менее 0,5 мВ, а также зоны рубцовых полей, представленные двойными потенциалами, – локальный блок проведения, а в нижней латеральной части предсердия отмечены зоны фрагментированной активности.

Для радиочастотной абляции (РЧА) использовался генератор радиочастотного тока Shtockert («Biosense Webster», USA). Выполнена линейная РЧА в области латерального и септального

а

б

в

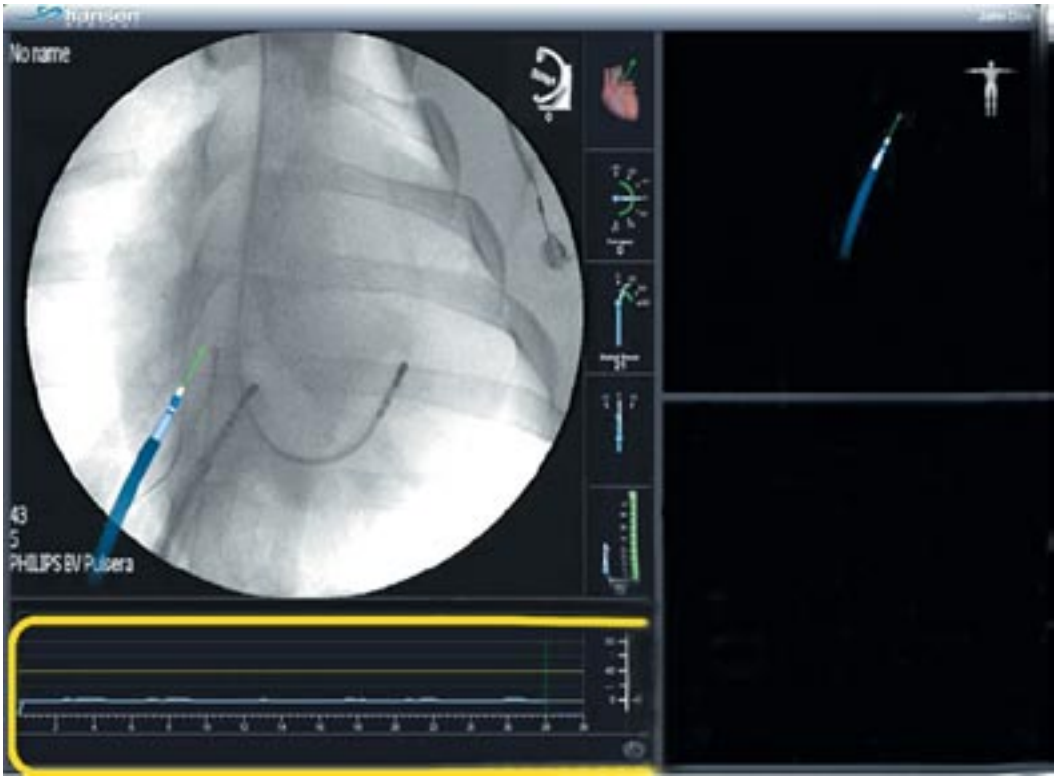
Рис. 2. Роботизированная система SENSEI («Hansen Medical»):
а – общий вид; на левом мониторе – электрограммы с электрофизиологической установки, на центральном мониторе – рентгенограмма пациента, на правом мониторе – изображение трехмерной реконструкции правого предсердия с помощью системы CARTO; *б* – ручка-манипулятор системы SENSEI для дистанционного управления электродом; *в* – управляемый электрод Artisan, установленный в дистанционно управляемом блоке

перешейков правого предсердия. При воздействии в латеральной части перешейка произошло удлинение ДЦ с 300 до 320 мс. Однако дальнейшее воздействие в этой области к купированию тахикардии не привело (рис. 4).

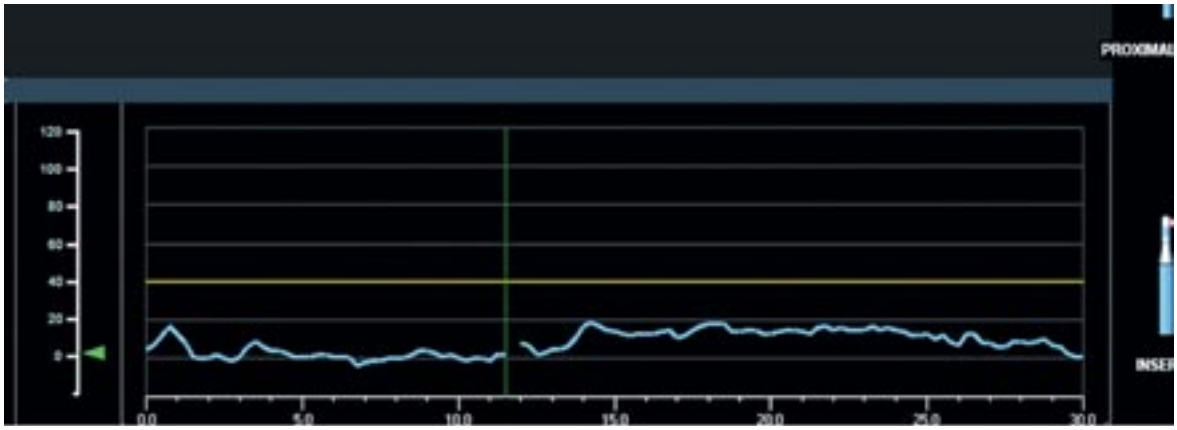
Электрод смещен на латеральную стенку предсердия и выполнено еще несколько линейных воздействий от зоны рубцового поля до нижней полой вены с эффектом купирования тахикардии во время РЧА (рис. 5).

Однако при стимуляции коронарного синуса с частотой 600 мс легко индуцировалась медленная предсердная тахикардия с ДЦ 450 мс, которая легко купировалась частой стимуляцией. Через левую бедренную вену в правое предсердие проведен управляемый 20-полюсный диагностический электрод HALO, который установлен дистальным полюсом в устье коронарного синуса и далее по кольцу трикуспидального клапана и правому предсердию. На электрограмме отмечались зоны фрагментированной активности в нижнелатеральных отделах правого предсердия (рис. 6, 7).

При картировании во время тахикардии зона раннего возбуждения выявлена в заднe-нижней области предсердия, между зоной рубца



а



б

Рис. 3. Контроль кривой давления на мониторе системы SENSEI для дистанционного управления электродом («Hansen Medical»):

а – кривая контроля давления; *б* –изменение давления в зависимости от давления электрода на стенку правого предсердия (голубой цвет), сплошной линией указана граница оптимального давления на стенку предсердия

и линией РЧА. Здесь выполнено еще несколько РЧ-воздействий с эффектом удлинения ДЦ тахикардии во время РЧА до 480 мс и ее купированием (рис. 8).

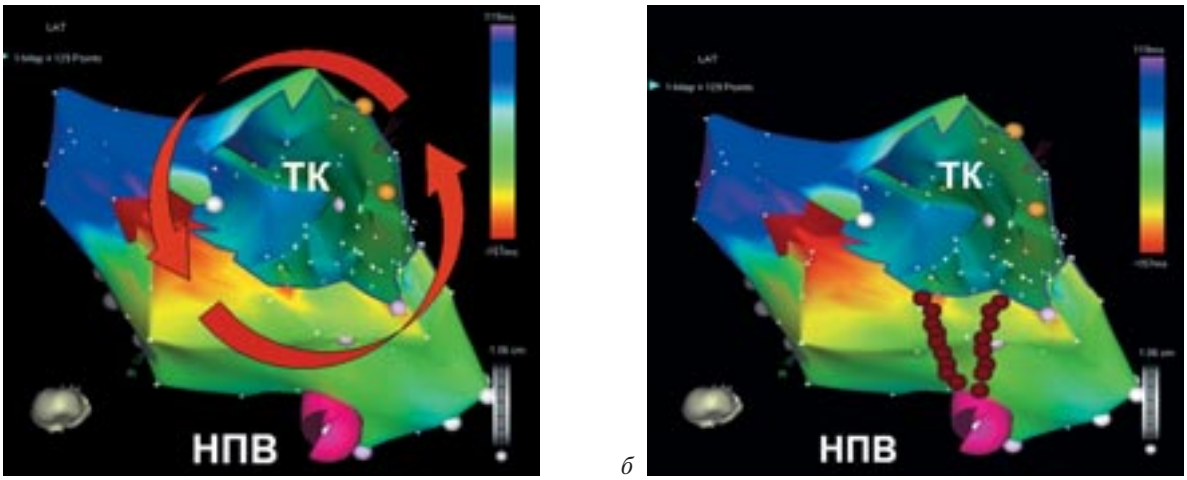
Параметры аблации: мощность 45 Вт, температура 47°, сопротивление 118 Ом, время РЧА составило 35 мин.

Проверено время проведения импульса от устья коронарного синуса до нижнебоковых отделов правого предсердия и обратно, которое составило 180 и 200 мс соответственно. Частой стимуляцией аритмия не индуцировалась.

На этом процедура была завершена. Время флюороскопии пациента составило 45 мин, хирурга-оператора – 15 мин.

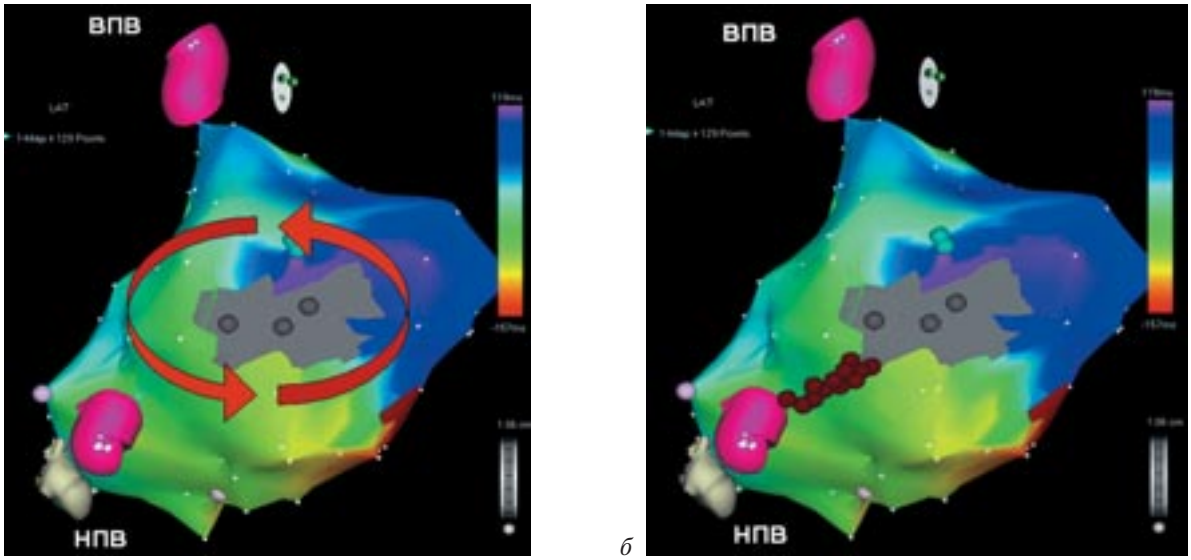
ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее часто встречающейся аритмией у пациентов, перенесших операцию на сердце, является истмусзависимое трепетание предсердий. По данным W. Anne и других исследователей, большинство пациентов, отобранных для радиочастотной аблации предсердных инцизионных тахикардий (62%), имели правостороннее



а *б*

Рис. 4. Изопотенциальная карта правого предсердия больного З. после протезирования МК:
а – красные стрелки указывают на распространение возбуждения вокруг трикуспидального клапана; *б* – красными точками показаны места радиочастотной аппликации
НПВ – нижняя полая вена; ТК – трикуспидальный клапан



а *б*

Рис. 5. Изопотенциальная карта правого предсердия больного З. после протезирования МК:
а – красные стрелки указывают на распространение возбуждения вокруг трикуспидального клапана; *б* – красными точками показаны места радиочастотной аппликации
ВПВ – верхняя полая вена; НПВ – нижняя полая вена

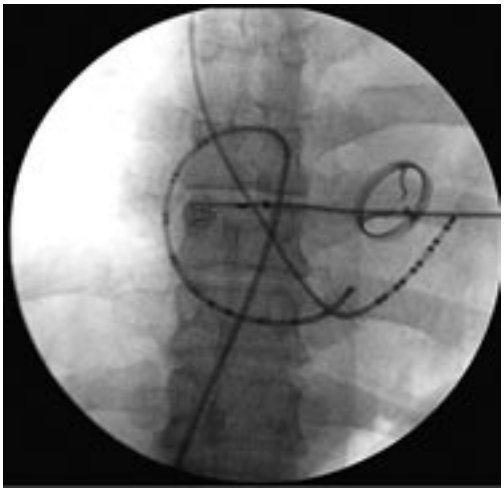


Рис. 6. Рентгенограмма пациента З. после протезирования МК: 10-полюсный электрод установлен в коронарном синусе, 20-полюсный электрод HALO установлен дистальным полюсом в устье коронарного синуса

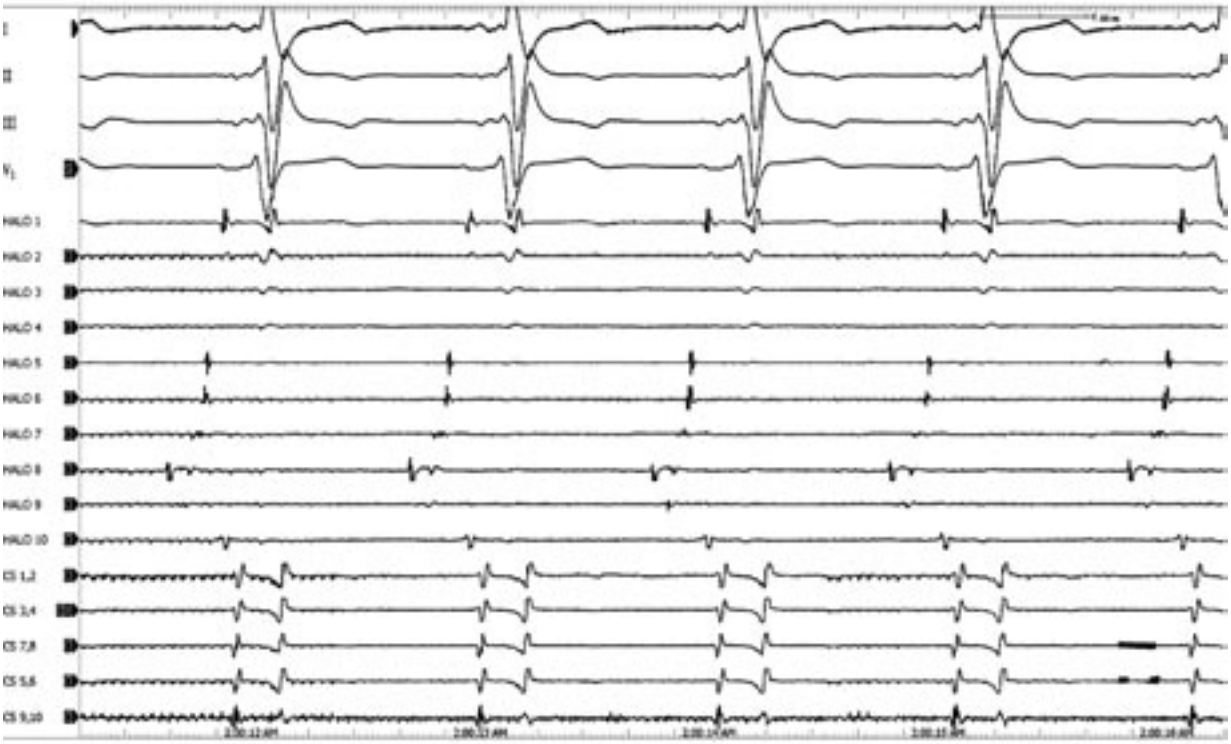


Рис. 7. Электрограммы пациента З. после протезирования МК:

I, II, III,V_1 – отведения ЭКГ, HALO – электрограммы с 20-полюсного электрода, дистальный полюс в устье коронарного синуса, на 8-м полюсе отмечается фрагментированная активность, на 9-м полюсе – локальный блок проведения – двойные потенциалы, CS – электрограмма с электрода, установленного в коронарном синусе (объяснения в тексте)

Рис. 8. Электрограммы пациента З. после протезирования МК: купирование предсердной тахикардии во время РЧА

I, II, III,V_1 – отведения ЭКГ; ABL – электрограмма с аблационного электрода, отмечается локальный блок проведения – двойные потенциалы; CS – электрограмма с электрода, установленного в коронарном синусе

истмусзависимое трепетание предсердий, и только у 38% пациентов тахикардии были связаны с атриотомией [1].

Использование электрода HALO с возможностью регистрации более 20 эндокардиальных электрограмм для устранения инцизионных тахикардий позволило выявить круги риентри и повысить эффективность устранения тахикардии до 94%. Но при этом в 29% случаев тахикардии рецидивировали, что чаще всего было связано с возникновением новых кругов риентри.

Детальное понимание механизмов инцизионных тахикардий и, следовательно, успешное лечение достигаются применением точных методов нефлюороскопического картирования в режиме реального времени с получением графического трехмерного отображения распространения возбуждения по миокарду. Современные навигационные системы CARTO («Biosense Webster», США), EnSite System («St. Jude Medical», США), RPM System («Boston Scientific», США) позволяют создавать с высокой точностью (погрешность не более 1 мм) трехмерную геометрическую реконструкцию полостей сердца и выполнять электроанатомическое картирование.

Электроанатомическое картирование – безопасный и информативный метод для визуализации предсердной активации у пациентов со сложными инцизионными предсердными тахикардиями. Анализ карт возбуждения может позволить идентифицировать область медленного проведения, что способствует выполнению успешной катетерной аблации. Визуализация хирургических рубцов и анатомических барьеров в пределах трехмерной электроанатомической карты облегчает создание линейных повреждений [6].

Электроанатомическое картирование с применением системы CARTO доказало высокую степень эффективности аблации предсердных инцизионных тахикардий [3]. Это позволяет использовать электроанатомическое картирование как систематический подход к лечению инцизионных тахикардий [2].

В настоящее время в связи с появлением новых технологий для катетерной аблации аритмий мы впервые использовали катетер Artisan с роботизированной системой контроля («Hansen Medical», USA). Благодаря гибкости катетера, вращающегося во всех плоскостях, можно создавать точную трехмерную реконструкцию любой сердечной камеры, а также проводить точные аблационные воздействия, значительно уменьшая время флюороскопии оперирующего хирурга и персонала, с возможностью устранения нескольких типов инцизионных тахикардий [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Anne, W.* Ablation of post-surgical intra-atrial reentrant tachycardia / W. Anne, H. van Rensburg, J. Adams et al. // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1609–1616.
2. *Dorostkar, P.* Electroanatomical mapping and ablation of the substrate supporting intra-atrial reentrant tachycardia after palliaton for complex congenital heart disease / P. Dorostkar, J. Cheng, M. Scheinman // PACE. – 1998. – Vol. 21. – P. 1810–1819.
3. *Hebe, J.* Mapping and ablation of incisional atrial reentry tachycardias in patients after surgery for congenital heart disease using a 3D-electroanatomical mapping system / J. Hebe, M. Antz, F. Ouyang et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 616.
4. *Ouyang, F.* Characterization of the reentrant circuit in macroreentrant left atrial tachycardia / F. Ouyang, S. Ernst, T. Vogtmann et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1934.
5. *Puley, G.* Arrhythmia and survival in patients >18 years of age after the mustard procedure for complete transposition of the great arteries / G. Puley, S. Siu, M. Connelly et al. // Amer. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P. 1080–1084.
6. *Rhodes, L.* Benefits and potential risks of atrial antitachycardia pacing after repair of congenital heart disease / L. Rhodes, E. Walsh, J. Triedman et al. // PACE. – 1995. – Vol. 18. – P. 1005–1016.
7. *Saliba, W.* Atrial fibrillation ablation using a robotic catheter remote control system / W. Saliba, V. Y. Reddy, O. Wazni et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 2407–2411.
8. *Sarkar, D.* Comparison of longterm outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy / D. Sarkar, C. Bull, R. Yates et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1176–1181.
9. *Shah, D.* High-density mapping of activation through an incomplete isthmus ablation line / D. Shah, M. Haissaguerre, P. Jais et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 211–215.
10. *Triedman, J. K.* Efficacy of radiofrequency ablation for control of intraatrial reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease / J. K. Triedman, D. M. Bergau, J. P. Saul et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 1032–1038.
11. *Triedman, J. K.* Radiofrequency ablation of intra-atrial reentrant tachycardia after surgical palliation of congenital heart disease / J. K. Triedman, J. P. Saul, S. N. Weindling et al. // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 707–714.
12. *Van Hare, G. F.* Mapping and radiofrequency ablation of intra-atrial reentrant tachycardia after the Senning or Mustard procedure for transposition of the great arteries / G. F. van Hare, M. D. Lesh, B. A. Ross et al. // Amer. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77. – P. 985–991.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.126.42-089:616.126.45-089.844:616.132.2-089.819.5

КРИОМОДИФИКАЦИЯ ОПЕРАЦИИ «ЛАБИРИНТ» В СОЧЕТАНИИ С ПРОТЕЗИРОВАНИЕМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, ПЛАСТИКОЙ ТРИКУСПИДАЛЬНОГО КЛАПАНА И АОРТОКОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ (клинический случай)

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, С. Ю. Камбаров, О. Р. Мота, А. Ю. Заварина, П. П. Рубцов, А. С. Мордвинова*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Хирургическое лечение фибрилляции предсердий (ФП) было и остается одной из актуальнейших проблем современной кардиохирургии. Среди всего разнообразия нарушений ритма сердца ФП – вторая по распространенности аритмия (после экстрасистолии), которая встречается, по данным разных авторов, у 0,15–2% населения [10, 17]. Чаще всего ФП осложняет течение митральных пороков и наблюдается у 40–60% пациентов, оперируемых на митральном клапане [12]. Несмотря на адекватную коррекцию порока, у большинства больных ФП сохраняется и после операции.

Признаки сердечной недостаточности наблюдаются у 20% пациентов, а застойная сердечная недостаточность как итог ФП развивается в течение пяти лет и сама может поддерживать нарушения ритма [21]. В начале девяностых годов прошлого века M. Grogan и соавт. провели исследования, которые показали, что высокая частота желудочковых сокращений приводит к дисфункции левого желудочка и является причиной развития тахикардия-медиатерной кардиомиопатии [15].

Не менее грозным осложнением сочетания митрального порока с ФП является тромбоэмболия, частота которой увеличивается в 5–17 раз по сравнению с сопоставимыми группами пациентов с синусовым ритмом [20, 23]. Сохранение ФП в отдаленном периоде после вмешательства на митральном клапане также ухудшает отдаленные результаты, значительно снижая толерантность пациентов к физической нагрузке и отдаленную выживаемость.

Несмотря на это, многие кардиохирурги продолжают игнорировать сопутствующую митральному пороку ФП. Однако у больных с рефрактерной к медикаментозной терапии ФП уже с начала 80-х гг. XX в. применяются различные хирургические методы устранения этой патологии [3–5].

В 1980 г. J. Cox впервые выполнил операцию изоляции левого предсердия у больного с пороком митрального клапана [22]. Операция разрабатывалась также в нашем Центре и была проведена в 1984 г.

В 1985 г. G. Guiraudon и соавт. описали операцию «коридор», которая заключалась в изоляции правого и левого предсердий [16].

В 1991 г. J. Cox разработал операцию, которая стала важнейшим шагом в хирургическом лечении мерцательной аритмии. Она предусматривала устранение ФП и трепетания предсердий (ТП) посредством прерывания всех возможных кругов макрориентри, уменьшения критической массы предсердного миокарда множественными надрезами в правом и левом предсердии. При этом сохранялись функции синусно-предсердного (СПУ) и атриовентрикулярного (АВУ) узлов, а также транспортная функция предсердий [9].

В дальнейшем J. Cox разработал модификации операции («лабиринт-2», «лабиринт-3»), при которых восстановление синусового ритма достигалось в 88–92% случаев.

Последняя модификация операции «лабиринт» – «лабиринт-3» стала операцией выбора не только для лечения изолированной ФП, но и для лечения ФП, осложняющей течение пороков митрального клапана.

J. Cox и соавт. показали, что большинство пациентов после операции «лабиринт-3» имеют синусовый ритм; у оперированных небольшой процент послеоперационных осложнений, требующих имплантацию электрокардиостимулятора,

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

значительно улучшена транспортная функция предсердий по сравнению с предыдущими модификациями, меньше риск тромбоэмболий [13].

В России операцию «лабиринт», которую разработал J. Cox, стали выполнять одними из первых в мире. Родоначальником этого направления стал академик РАМН Л. А. Бокерия, который провел первую в России операцию «лабиринт» в 1992 г. пациенту с идиопатической формой ФП [6]. В 1998 г. в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН М. С. Ольшанский успешно защитил диссертацию, в которой оценивались результаты операции «лабиринт», а также были сформулированы показания для ее проведения: длительность ФП более 6 мес, возраст больного не старше 65 лет, отсутствие признаков выраженной дисфункции синусного узла, размер левого предсердия не более 6 см, амплитуда *f*-волн в V_1 более 0,1 мВ [8].

Операция «лабиринт» восстанавливает правильный ритм у большинства больных, однако она сложна, травматична и сопровождается длительной ишемией миокарда. В связи с этим были разработаны новые методики, основанные на принципах оригинальной процедуры, позволяющие ускорить время выполнения операции, уменьшить время пережатия аорты и искусственного кровообращения, что особенно актуально при выполнении сочетанных операций.

Так, в 1994 г. Y. Kosakai и соавт. предложили модификацию, при которой часть атриотомий, характерных для стандартной операции «лабиринт», были заменены криоаблацией. Данный метод позволил сохранить синусовый ритм у 80% больных [18]. M. Chen в 1998 г. применил комбинированную радиочастотную и криоаблацию. В его исследованиях показано, что синусовый ритм также сохранялся у 80% больных [11]. H. Sie и соавт. в 2001 г. предложили использовать вместо надрезов только РЧ-аблацию, при этом синусовый ритм в отдаленном периоде был отмечен у 76% пациентов [19].

K. Khargi в 2004 г. провел сравнительную оценку методов хирургического «лабиринта» и модификаций операции (радиочастотной, микроволновой и криоаблации) у 3686 больных. На основании анализа литературных данных было показано, что хирургический «лабиринт» позволяет восстановить синусовый ритм у 84% больных, модифицированный – у 78% [2]. Меньшая эффективность, по сравнению с хирургическим «лабиринтом», операций с применением аблаций связана с недостаточной глубиной проникновения РЧ-волн и холода, тогда как при полном хирургическом «лабиринте» поражение всегда трансмуральное. В связи с риском возврата ФП рекомендуется профилактический прием антиаритмических препаратов после операции. Препаратом выбора является кордарон.

В нашей стране с каждым годом увеличивается количество операций с одновременным вмешательством на проводящих путях и других структурах сердца. По данным результатов деятельности большинства клиник, отделений кардиохирургии и сосудистой хирургии, в России в 2003 г. выполнено 78 операций, в 2004 г. – 133, в 2005 г. – 117, а в 2006 г. – 227 операций. Наибольшую часть составляла группа пациентов с приобретенными пороками сердца и нарушениями ритма (56,4%). Около 40% операций проведено в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН [1].

Опыт сочетанных операций на митральном клапане и одновременной хирургической коррекции ФП в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН является самым большим в России. Первая РЧ-модификация операции «лабиринт» в сочетании с коррекцией митрального клапана выполнена академиком РАМН Л. А. Бокерия и профессором А. Ш. Ревишвили в марте 1999 г. В диссертационной работе С. В. Рычина проведен анализ выполненных в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с марта 1999 по май 2003 г. операций по поводу ФП в сочетании с коррекцией митрального клапана у 40 больных [9]. Операция «лабиринт-3» была выполнена 16 пациентам, а ее РЧ-модификация – 24 больным. Правильный ритм сохранялся в сроки до двух лет у 80% пациентов после сочетанных операций с использованием хирургического «лабиринта» и у 66% – с использованием его РЧ-модификации. Меньший процент пациентов с правильным ритмом после операций с использованием РЧА был связан с возвратом аритмии из-за недостаточности трансмурального повреждения миокарда. В работе было продемонстрировано, что операция «лабиринт-3» в сочетании с коррекцией митрального клапана – эффективная процедура по восстановлению сердечного ритма и транспортной функции предсердий и, несмотря на увеличение времени искусственного кровообращения, не повышает летальность, а ее РЧ-модификация уменьшает стабильность результатов, но упрощает операцию и укорачивает время ее проведения. Таким образом, необходим индивидуальный подход, и в каждом конкретном случае должен быть выбран тот или иной метод хирургического лечения ФП.

В настоящее время на основании анализа 247 операций, выполненных в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН у больных с митральными пороками сердца, определены четкие показания для одномоментной коррекции хронической ФП и порока: хроническая ФП длительностью от 6 мес до 10 лет, эпизоды тромбоэмболий в анамнезе, возраст

пациента моложе 70 лет, линейные размеры левого предсердия меньше 60–65 мм по данным ЭхоКГ, объем левого предсердия меньше 200 мм^3 по данным СКТ и МРТ, фракция выброса левого желудочка более 35%, амплитуда *f*-волн в V_1 более 0,1 мВ [2].

Наше сообщение – демонстрация успешного устранения фибрилляции предсердий с применением криомодификации операции «лабиринт» при многокомпонентном вмешательстве, включавшем протезирование митрального клапана механическим протезом, пластику трикуспидального клапана по Де-Вега, аортокоронарное шунтирование, у больной после ранее проведенной закрытой митральной комиссуротомии.

Пациентка Л., 53 лет, поступила в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с жалобами на одышку при физической нагрузке (при подъеме на 2-й этаж), учащенное сердцебиение, чувство тяжести в области грудной клетки, возникающее независимо от физической нагрузки, повышение АД до 190/110 мм рт. ст., общую слабость.

Из анамнеза известно, что пациентка в 5-летнем возрасте перенесла ревматизм. В возрасте 16 лет (1971 г.) при обследовании по поводу одышки был выявлен митральный порок сердца – стеноз митрального клапана. В 1972 г. в МОНИКИ была выполнена закрытая митральная комиссуротомия. До 32 лет (1987 г.) пациентка чувствовала себя удовлетворительно. С 1987 г. периодически беспокоила одышка. В возрасте 47 лет (2002 г.) наступило ухудшение состояния: наросла одышка, появилась общая слабость. При обследовании выявлен рестеноз отверстия митрального клапана. В сентябре 2007 г. диагностирована фибрилляция предсердий, рефрактерная к антиаритмической терапии.

Из сопутствующих заболеваний – гипертоническая болезнь в течение 10 лет, сахарный диабет II типа, нарушение липидного обмена.

При поступлении в Центр обращали на себя внимание избыточный вес больной (индекс массы тела 29,2), пастозность голеней, акроцианоз, акцент II тона на легочной артерии, систолический и диастолический шум на верхушке сердца, повышение АД до 190/110 мм рт. ст. При регистрации ЭКГ выявлено: фибрилляция предсердий с частотой желудочковых сокращений 68–130 в минуту.

Эхокардиография показала, что у пациентки имелись признаки сочетанного митрального порока сердца с преобладанием стеноза: митральный клапан фиброзно изменен, подклапанные структуры утолщены, створки втянуты в левый желудочек, диаметр фиброзного кольца 40 мм, площадь отверстия 1,9 см^2, пиковый градиент 18 мм рт. ст., средний градиент 7 мм рт. ст., регургитация II степени. По данным эхокардиографии выявлены также относительная недостаточность трикуспидального клапана II степени, признаки легочной гипертензии – расчетное давление в правом желудочке составило 70 мм рт. ст., увеличение обоих предсердий (левое предсердие 55×65 мм, объем левого предсердия 150 мл, правое предсердие 50×63 мм), минимальная регургитация на аортальном клапане. Параметры левого желудочка составили: конечный диастолический размер 46 мм, конечный систолический размер 33 мм, конечный диастолический объем 100 мл, конечный систолический объем 47 мл, фракция выброса 53%, ударный объем 53 мл.

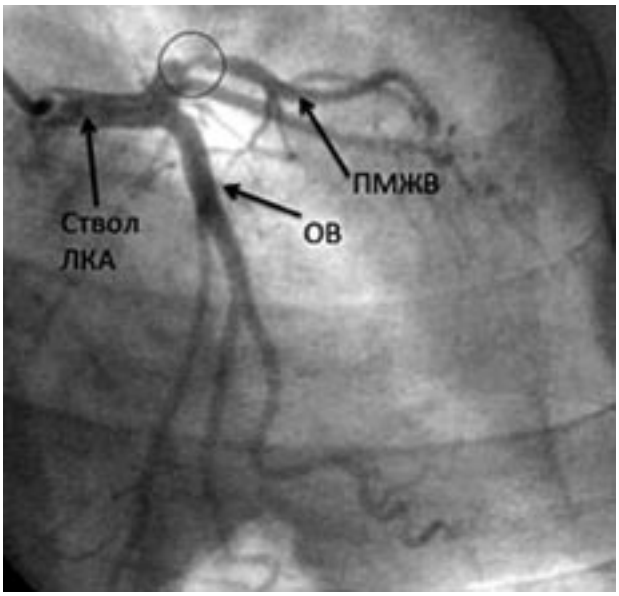


Рис. 1. Коронарограмма пациентки Л., 53 лет, до операции. Стеноз проксимальной трети межжелудочковой ветви ЛКА 85%

ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ОВ – огибающая ветвь

При рентгенографии органов грудной клетки – митральная конфигурация сердца, признаки венозного застоя в легких, КТИ 53%.

Была выполнена селективная коронарография, выявившая изолированное гемодинамически значимое поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) – стеноз в проксимальной трети 85% (рис. 1). По данным ангиографии были выявлены и другие признаки мультифокального атеросклероза: стеноз правой почечной артерии до 45%, стеноз в устье левой позвоночной артерии до 50% .

По результатам проведенного обследования был поставлен основной диагноз: ревматизм, неактивная фаза; состояние после закрытой митральной комиссуротомии в 1972 г.; сочетанный митральный порок сердца с преобладанием стеноза; относительная недостаточность трикуспидального

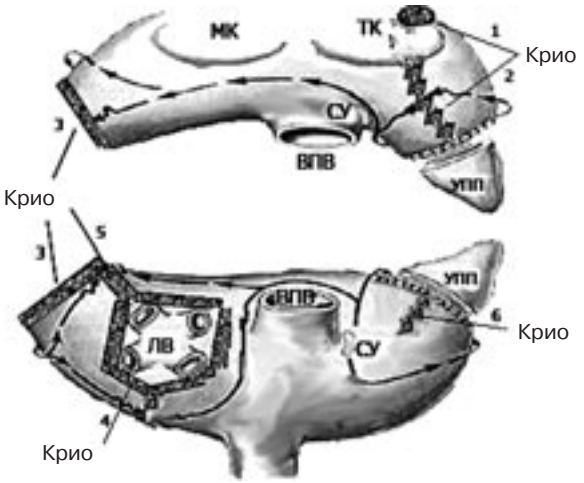


Рис. 2. Схема криомодификации операции «лабиринт», проведенной пациентке Л. аппаратом Крио-01. Этапы криомодификации:

1 – локальное криовоздействие между нижней полой веной и фиброзным кольцом трикуспидального клапана в правом предсердии; 2 – локальное криовоздействие между культей ушка правого предсердия и фиброзным кольцом ТК; 3 – линейное криовоздействие на основание культи левого предсердия; 4 – линейная криоизоляция устьев легочных вен; 5 – локальное криовоздействие между линией аблации устьев легочных вен и культей ушка левого предсердия; 6 – локальное криовоздействие между культей ушка правого предсердия и разрезом по G. Guiraudon

клапана II степени; умеренная легочная гипертензия; постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант; ИБС; атеросклероз коронарных артерий, артерий почек и брахиоцефальных артерий; НК IIА ст.; СН – III ФК по NYHA.

В связи с имеющимся поражением сердца пациентке была проведена хирургическая операция (оперировал академик РАМН Л. А. Бокерия) в условиях искусственного кровообращения и гипотермии: протезирование митрального клапана механическим протезом МИКС № 29, пластика трикуспидального клапана по Де-Вега, криомодификация операции «лабиринт» (рис. 2), аортокоронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви. Время искусственного кровообращения составило 210 мин, время пережатия аорты – 127 мин.

Из особенностей операции можно отметить выполнение полного кардиолиза.

Послеоперационный период протекал гладко. Пациентка на третьи сутки переведена в палату из отделения реанимации и интенсивной терапии. В течение всего послеоперационного периода сохранялся регулярный среднепредсердный ритм, регистрировалась АВ-блокада I степени (рис. 3).

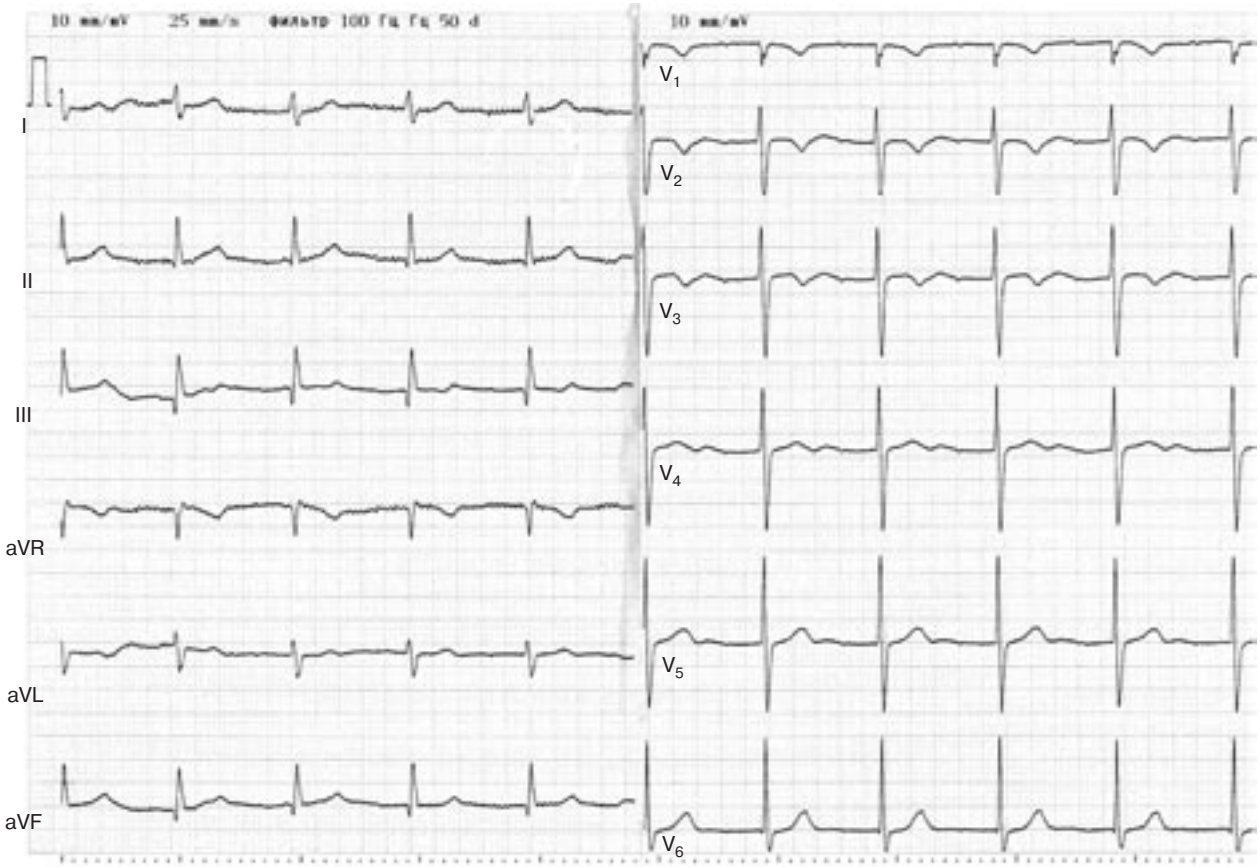


Рис. 3. ЭКГ пациентки Л., 53 лет, после операции. Регулярный среднепредсердный ритм, АВ-блокада I степени

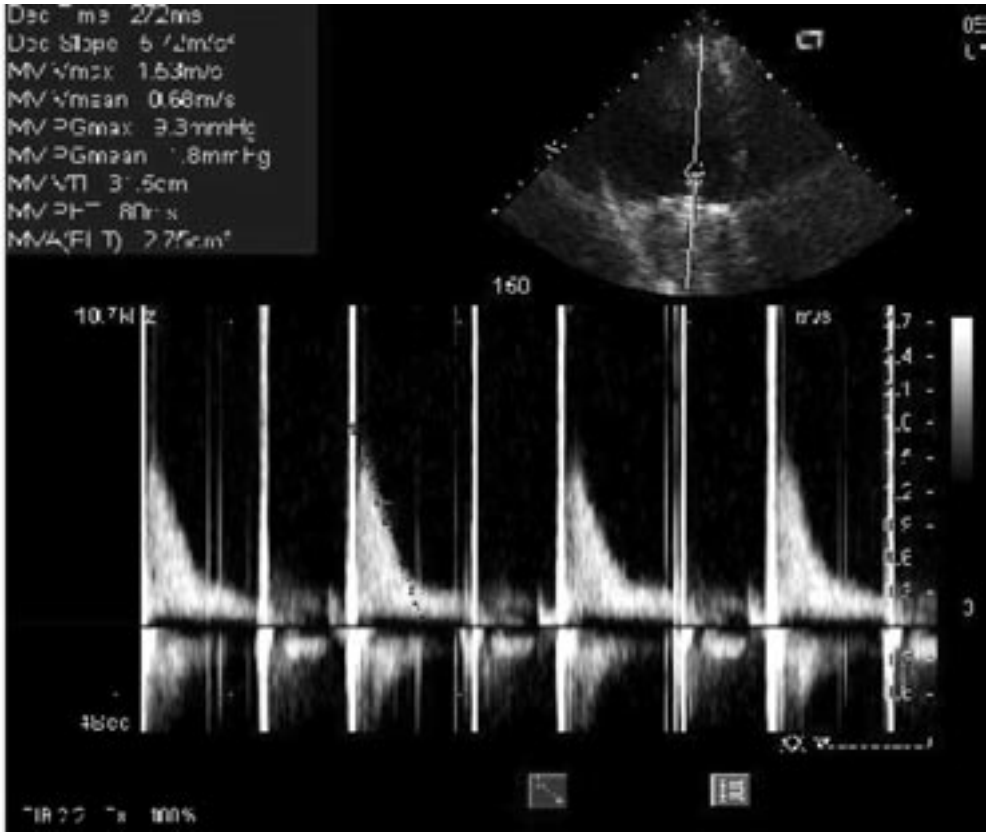


Рис. 4. Эхокардиограмма пациентки Л., 53 лет, после операции

При контрольном эхокардиографическом исследовании (рис. 4) на митральном протезе пиковый градиент составил 9 мм рт. ст., средний 2 мм рт. ст., площадь отверстия протеза 2,75 см^2, уменьшилась полость левого предсердия (его размер составил 50×45 мм, объем 140 мл), регургитация на трикуспидальном клапане не определялась, расчетное давление в правом желудочке снизилось до 35 мм рт. ст. Параметры левого желудочка составили: конечный диастолический размер 44 мм, конечный систолический размер 24 мм, конечный диастолический объем 86 мл, конечный систолический объем 21 мл, фракция выброса 75%, ударный объем 65 мл.

По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру регистрировался регулярный среднепредсердный ритм со средней частотой сердечных сокращений 74 уд/мин.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе представлены результаты операций «лабиринт-3» и ее модификаций в различных сочетаниях с коррекцией пороков сердца. Больше всего публикаций по одномоментной коррекции ФП и митрального порока, которая в ряде случаев дополнялась пластикой трикуспидального клапана. Есть работы, в которых изучены случаи хирургического лечения ФП и ИБС. Однако мы не нашли обзоров, освещавших опыт более расширенных операций, когда одномоментно выполняется хирургическое лечение фибрилляции предсердий, митрального порока и ИБС. Единственный клинический случай описан А. В. Лавровым (2004 г.): пациенту провели протезирование митрального клапана, двухсосудистое аортокоронарное шунтирование и «лабиринт-3» [7].

В представленном нами клиническом описании была выполнена операция по устранению комплексного сердечного заболевания: проведены и протезирование митрального клапана, и пластика трикуспидального клапана, и аортокоронарное шунтирование ПМЖВ, и криомодификация операции «лабиринт». Важно отметить, что это была повторная операция у пациентки с высоким интраоперационным риском, обусловленным длительным анамнезом фибрилляции предсердий, большими размерами предсердий, сопутствующими ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, вторичной легочной гипертензией, атеросклерозом брахиоцефальных и почечных артерий, сахарным диабетом, а также избыточным весом. В данном случае операцией выбора стала более щадящая криомодификация операции «лабиринт», при выполнении которой уменьшается

время искусственного кровообращения и пережатия аорты, что было необходимо, учитывая объем операции и все факторы риска. Кроме того, при этой модификации не требуется полного кардиолиза.

Хочется обратить внимание клиницистов на то, что пациентка достаточно поздно обратилась за хирургической помощью. Так, с 2002 г. ее беспокоила одышка, которая существенно снижала качество жизни, а при обследовании был выявлен рестеноз отверстия митрального клапана. Прооперирована она только в 2008 г., когда уже увеличились размеры предсердий, развились нарушения ритма, стала снижаться фракция выброса левого желудочка. В России существует проблема несвоевременного обращения таких пациентов к кардиохирургу, поскольку не всегда пороки сердца вовремя диагностируются в регионах страны, не хватает специального оборудования и квалифицированного медперсонала, который бы вовремя направлял пациента в кардиохирургическую клинику. Многих пациентов пытаются лечить консервативно даже когда есть все показания для хирургического вмешательства и любое промедление ухудшает прогноз заболевания и результат операции.

Несмотря на все трудности, операция пациентке была успешно выполнена, что явилось результатом правильного определения показаний и, самое главное, радикальной коррекции всех патологий сердца: и клапанной, и сосудистой, и ФП.

Описанный случай клинического применения криомодификации операции «лабиринт» показывает ее высокую эффективность в устранении ФП, а также хорошую сочетаемость с операцией коррекции пороков митрального и трикуспидального клапанов и с шунтированием коронарной артерии.

Наше наблюдение свидетельствует о существовании достаточных возможностей для кардиохирурга в достижении оптимальных результатов при коррекции пороков клапанов сердца в сочетании с ФП, в том числе длительно персистирующей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия, Л. А.* Сердечно-сосудистая хирургия–2006 / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2006.
2. *Бокерия, Л. А.* Современные подходы к нефармокологическому лечению фибрилляции предсердий / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили // Вестник аритмологии. – 2006. – № 45. – С. 5–16.
3. *Бокерия, Л. А.* Опыт хирургического лечения фибрилляции предсердий в сочетании с коррекцией порока митрального клапана / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Р. М. Муратов и др. // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 2003. – № 6. – С. 12–17.
4. *Бокерия, Л. А.* Результаты хирургического лечения хронической фибрилляции предсердий у больных с пороками митрального клапана / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Р. М. Муратов и др. // Анналы аритмологии. – 2004. – № 1. – С. 64–70.
5. *Бокерия, Л. А.* Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: опыт и перспективы развития / Л. А Бокерия, А. Ш. Ревишвили, М. С. Ольшанский // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 1998. – № 1. – С. 7–14.
6. *Бураковский, В. И.* Руководство по сердечно-сосудистой хирургии / В. И. Бураковский, Л. А. Бокерия. – М., 1996.
7. *Лавров, А. В.* Операция «лабиринт-3» в сочетании с протезированием митрального клапана и аортокоронарным шунтированием / А. В. Лавров // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 2004. – № 1. – С. 73.
8. *Ольшанский, М. С.* Хирургическое лечение фибрилляции предсердий: дис. ... канд. мед. наук / М. С. Ольшанский – М., 1998.
9. *Рычин, С. В.* Операция «лабиринт» при хирургическом лечении фибрилляции предсердий у больных с пороком митрального клапана: эволюция методов и результаты: дис. ... канд. мед. наук / С. В. Рычин. – М. – 2004.
10. *Alpert, J. S.* Atrial fibrillation: natural history, complications and management / J. S. Alpert, P. Peterson, J. Godtfredsen // Ann. Rev. Med. – 1988. – Vol. 39. –P. 41–52.
11. *Chen, M. S.* Atrial size reduction as a predictor of the success of radiofrequency Maze procedure for chronic atrial fibrillation in patiens undergoing concomitant valvular surgery / M. S. Chen, J. P. Chang, G. B. Guo, H. W. Chang // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12, № 8. – P. 875–876.
12. *Chua, L. Y.* Outcome of mitral valve repair in patients with preoperative atrial fibrillation / L. Y. Chua, H. V. Schaff, T. A. Orszulak, J. J. Morris // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994. –Vol. 107. – P. 408–415.
13. *Cox, J. L.* Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrion fibrillation. I. Rationale and surgical results / J. L. Cox, J. P. Boineau, R. B. Schuessler, D. G. Lappas // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1995. –Vol. 110. – P. 473–484.
14. *Cox, J. L.* The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a difinitive surgical procedure / J. L. Cox, R. B. Schuessler, H. J. D'Agostino et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – Vol. 101. – P. 569–583.
15. *Grogan, M.* Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy / M. Grogan, H. C. Smith, B. J. Gersh, D. L. Wood // Amer. J . Cardiol. – 1992. – № 69. – P. 1570–1573.
16. *Guiraudon, G. M.* Combined sinoatrial node and atrioventricular node isolation. A surgical alternative to His bundle ablation in patients with atrial fibrillation / G. M. Guiraudon, C. S. Campbell, D. L. Jones et al. // Circulation. – 1985. – Vol. 72. – P. 220 (Suppl. 3).
17. *Kannel, W. B.* Epidemiologie features of chronic atrial fibrillation. The Framingham study / W. B. Kannel, R. D. Abbott, D. D. Savage, P. M. McNamara // New Engl. J. Med. – 1982. – Vol. 306, № 17. – P. 1018–1022.
18. *Kosakai, Y.* Cox maze procedure for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease / Y. Kosakai, A. T. Kawaguchi, F. Isobe et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994. – Vol. 108. – P. 1049–1055.
19. *Sie, H. T.* The radiofrequency modified maze procedure. A less invasive surgical approach to atrial fibrillation during open-heart surgery / H. T. Sie, W. P. Beukema, A. R. Ramdat Misier et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2001. – № 19. – P. 443–447.
20. *Sherman, D. G.* The secondary prevention of stroke in patients with atrial fibrillation / D. G. Sherman, R. G. Hart, J. D. Easton // Arch. Neurol. – 1986. –№ 43. – P. 68–70.
21. *Stevenson, W. G.* Atrial fibrillation and heart failure – five more years / W. G. Stevenson, L. W. Stevenson // N. Engl. J. Med. – 2004. –Vol. 351. – P. 2437–2440.
22. *Williams, J. M.* Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias / J. M. Williams, R. M. Ungerleider, G. K. Lofland, J. L. Cox // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1980. – Vol. 80, №3. – P. 373–380.
23. *Wolf, P. A.* Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and a risk of stroke. The Framingham study / P. A. Wolf, T. R. Dawber, H. E. Thomas, W. B. Kannel // Neurology. – 1978. – № 28. – P. 973–977.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.127-053.2:615.847-089.843

ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕГО УСТРОЙСТВА С ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ СИСТЕМОЙ ЭЛЕКТРОДОВ У ДЕТЕЙ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ (клинический случай)

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, А. И. Ким, О. Н. Кислицина, О. И. Кулага*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется снижением сократительной функции миокарда, обусловленной первичным внутренним дефектом поврежденных кардиомиоцитов, кардиомегалией за счет выраженной дилатации полостей сердца, особенно левого желудочка [2]. Это сопровождается прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН), нередко рефрактерной к проводимой терапии [1, 2]. Заболевание характеризуется тяжелым течением, часто приводит к инвалидности и сопряжено с высоким риском смертельного исхода [2, 3]. Заболеваемость ДКМП, по разным данным, значительно варьирует, что обусловлено, вероятно, различием методических подходов, применяемых методов исследования, отсутствием специфических критериев диагностики [3]. Однако в последнее десятилетие многие авторы отмечают увеличение частоты ДКМП у детей [2]. У 80% новорожденных из группы высокого риска для жизни именно сердечная недостаточность может приводить к смерти ребенка [6]. Об актуальности детального изучения данного заболевания у детей говорит также то, что оно является причиной 10% трансплантаций сердца в педиатрической практике [11]. Хроническая сердечная недостаточность при идиопатической ДКМП и при других заболеваниях сердца – сложный синдром, в патогенезе которого существенную роль играет нейроэндокринная активация катехоламинов, натрийуретических пептидов и компонентов системы ренин-ангиотензина. В последние годы внимание исследователей привлечено к изучению роли целого ряда других пептидов: эндотелинов, нейропептида Y и цитокинов, хромогранина А и др. Установлено, что при сердечной недостаточности у больных ДКМП изменена экспрессия генов многих классов, что ведет к изменению организации цитоскелета и миофибрилл, нарушению передачи сигналов, обмена протеинов и энергетики в миокарде [7]. У большинства детей трудно определить дебют заболевания, поскольку часто отмечается длительное, почти бессимптомное его течение. У ряда больных наблюдается нарастающая слабость, отставание в приросте массы тела и/или физическом развитии [2, 14], отмечается склонность к обморокам, синкопальным состояниям, рецидивирующим пневмониям. Иногда единственным признаком заболевания являются изменения на ЭКГ в виде нарушения внутрижелудочковой и атриовентрикулярной проводимости, экстрасистолии. Важной особенностью ДКМП является склонность к образованию тромбов во всех полостях сердца, чаще в левом желудочке, с последующими тромбоэмболическими осложнениями [7, 8]. Однако частота их значительно меньше, чем во взрослой популяции. Достижениями последнего времени, несомненно, следует считать установление значения иммунных механизмов в генезе СН. Была предложена цитокиновая модель развития СН, согласно которой гемодинамическая перестройка и гипоксия, являющиеся важными звеньями патогенеза развития СН, индуцируют иммунологические изменения. При этом образуются провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1, интерлейкин-6 [4]. В 1990 г. B. Levine показал, что фактор некроза опухоли-α является, с одной стороны, одним из маркеров, а с другой – одной из причин развития сердечной недостаточности. Было установлено, что повышенный уровень фактора некроза опухоли-α активирует РААС, ассоциируется с IV функциональным классом СН и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза течения заболевания [7, 24]. Существуют несколько гипотез, объясняющих возникновение

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

избыточной продукции цитокинов. Это гипотезы миокардиальной и экстрамиокардиальной продукции цитокинов и гипотеза бактериальных эндотоксинов. Гипотеза миокардиальной продукции цитокинов объясняет образование миокардиальных цитокинов с позиций гемодинамической перестройки в виде повышенного уровня конечного диастолического давления в полости левого желудочка, что приводит к состоянию диастолического стресса. Согласно гипотезе экстрамиокардиальной продукции цитокинов выработку цитокинов объясняют с позиций возникновения эндотелиальной дисфункции, нарушения эндотелийзависимой дилатации сосудов, тканевой гипоксии, увеличения уровня свободных радикалов вследствие повреждения миокарда и снижения сердечного выброса. Гипотеза бактериальной продукции цитокинов связывает избыточную продукцию цитокинов с явлениями венозного застоя в кишечнике, тканевой гипоксии, способствующих повышенной проницаемости стенки для бактериальных эндотоксинов. Основой данных изменений являются повреждения миокарда и снижение сердечного выброса.

Роль провоспалительных цитокинов в развитии СН сложна, и их действие можно объяснить несколькими механизмами. К ним относятся отрицательное инотропное действие, развитие ремоделирования сердца в виде разрушения коллагенового матрикса, возникновение дилатации желудочков, гипертрофии кардиомиоцитов, усиление явлений апоптоза, нарушение эндотелийзависимой релаксации артерий [15].

Цитокиновая модель развития сердечной недостаточности тесно связана с теорией эндотелиальной дисфункции.

В настоящее время генез развития сердечной недостаточности объясняют не только повреждением миокарда, но и повреждением эндотелия сосудистой стенки. Важной функцией эндотелия является локальный (независимый) механизм регуляции сосудистого тонуса. Причинами развития эндотелиальной дисфункции являются гемодинамическая перегрузка проводящих артерий, гиперактивация РААС и САС, нарушение рецепторного аппарата эндотелия, нарушение образования или блокада действия систем брадикинина, оксида азота и эндотелиального фактора релаксации. В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции выступают снижение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличение числа десквамированных эндотелиоцитов, повышение уровня эндотелина-1, повышение эндотелиального ангиотензинпревращающего фермента, ослабление влияния брадикинина, подавление экспрессии/инактивации NO-синтетазы [4].

Основными целями лечения СН являются снижение нагрузки на поврежденное или гемодинамически перегруженное сердце, повышение сократительных свойств миокарда, устранение гипергидратации и отеков, предотвращение тяжелых нарушений водно-электролитного и кислотно-основного равновесия, устранение нейрогормональных сдвигов, задержка прогрессирования гипопротеинемии, профилактика тромбоэмболии. Критериями эффективности лечения СН могут считаться увеличение продолжительности жизни, уменьшение смертности, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, уменьшение нейрогуморальных сдвигов, замедление прогрессирования сердечной недостаточности, уменьшение выраженности клинических проявлений.

В целом терапия и меры, направленные на лечение сердечной недостаточности у детей и лиц молодого возраста, аналогичны таковым у взрослых. Главным достижением последних 20 лет является возможность медикаментозно сдерживать хроническую гиперактивность нейрогормонов, способствуя тем самым замедлению развития изменений в органах-«мишенях», и предотвращать прогрессирование сердечной недостаточности.

Длительная чрезмерная активация нейрогормонов, которая с точки зрения нейрогормональной теории хронической сердечной недостаточности происходит сразу же при любом сердечном заболевании, играет крайне негативную роль. Это сопровождается пролиферацией клеток, ремоделированием органов-«мишеней», прогрессированием декомпенсации [8–10].

В соответствии с нейрогормональной теорией патогенеза сердечной недостаточности основными препаратами для лечения миокардиальной слабости являются так называемые нейрогормональные модуляторы – ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, сердечные гликозиды, антагонисты альдостерона [22]. К основным препаратам для лечения хронической сердечной недостаточности также относятся диуретики. Это связано с тем, что данная группа препаратов является наиболее эффективной по способности корригировать отечный синдром у описываемой категории больных [21]. Доказательной базой эффективности использования перечисленных средств при ХСН являются многочисленные крупные рандомизированные исследования, которые показали их положительное влияние на выживаемость пациентов [13, 19]. Более чем в 20 плацебо-контролируемых клинических исследованиях продемонстрирована способность бета-адреноблокаторов улучшать прогноз и уменьшать потребность госпитализации у больных с систолической дисфункцией (СД)

ЛЖ, получающих ингибитор АПФ и диуретики в комбинации с дигоксином или без него [15, 17]. Бета-блокаторы, подобно иАПФ, могут ослаблять симптомы ХСН, улучшать клиническое состояние и общее самочувствие больных с СД ЛЖ [15].

В настоящее время доказано наличие перечисленных положительных эффектов при лечении сердечной недостаточности тремя препаратами этой группы: карведилолом (USCT), бисопрололом (CIBIS II) и формой метопролола с медленным высвобождением препарата (MERIT-HF) [4, 6]. Основной механизм действия бета-блокаторов заключается в ослаблении неблагоприятных эффектов активации симпатической нервной системы [5]. Бета-адреноблокаторы за счет отрицательного инотропного действия могут на ранних этапах применения снижать сердечный выброс [17]. При этом за счет уменьшения сократимости и ЧСС, токсического влияния катехоламинов бета-адреноблокаторы экономят кислород [12]. Это позволяет включиться в активный сократительный процесс тем кардиомиоцитам, которые пребывали в «гибернации» [9]. В итоге зона сократительного миокарда увеличивается, за счет чего при длительном применении бета-адреноблокаторов повышается сердечный выброс [17].

Сердечные гликозиды в клинической практике применяются более 200 лет. Наиболее изученными до последнего времени были положительное инотропное и отрицательное хронотропное действие этих препаратов. Однако единственный сердечный гликозид, эффективность и безопасность которого при ХСН изучены в плацебо-контролируемых исследованиях, – это дигоксин.

Диуретики показаны тем больным с ХСН, которые имеют клинические признаки и симптомы избыточной задержки жидкости в организме. В настоящее время диуретики являются единственным классом препаратов, позволяющих эффективно контролировать задержку жидкости в организме [21]. Диуретики улучшают клиническую симптоматику и способствуют уменьшению числа госпитализаций, не влияя на прогноз больных с ХСН. Механизм их действия связан со снижением реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. Вызванное ими увеличение диуреза позволяет снизить объем циркулирующей крови, венозный возврат крови к сердцу (преднагрузку), а также уменьшить периферические отеки и застойные явления во внутренних органах. Следует помнить, что несмотря на самый быстрый (из всех основных средств лечения сердечной недостаточности) клинический эффект, диуретики приводят к гиперактивации нейрогормонов и увеличению задержки натрия и воды в организме. Это требует повторного применения мочегонных препаратов и формирует «диуретикозависимого» больного [21]. Однако у трети больных даже с клинически выраженной ХСН можно снизить или вообще отменить прием диуретиков.

Отдельную группу средств при лечении ХСН образуют антагонисты альдостерона, которые одновременно являются калийсберегающими диуретиками [22]. Длительное применение малых доз спиринолактона в лечении сердечной недостаточности вместе с иАПФ позволяет положительно влиять на выживаемость больных с ХСН и замедлять прогрессирование декомпенсации, что связано с длительной блокадой миокардиальных рецепторов к спиронолактону и «сердечными» эффектами спиронолактона, препятствующими ремоделированию миокарда [22].

Продолжается поиск новых препаратов для лечения ХСН. В качестве потенциальных средств рассматриваются несколько групп нейрогормональных модуляторов. К ним относятся прежде всего блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II [13], ингибиторы вазопептидаз, блокаторы вазопрессиновых рецепторов. Однако завершенные на сегодняшний день многоцентровые исследования не дают оснований рассматривать какие-либо другие медикаментозные средства в качестве основных у больных с ХСН.

Несмотря на успехи в области фармакотерапии сердечной недостаточности, проблема ее лечения далека от своего разрешения.

В связи с этим понятен интерес к хирургической коррекции сердечной недостаточности, имплантации кардиоресинхронизирующих устройств с целью увеличения производительности работы сердца [14].

РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

Сердечная недостаточность является причиной 10% трансплантаций сердца в педиатрической практике [20]. В настоящее время в группе пациентов детского и молодого возраста ресинхронизирующая терапия становится эффективным и перспективным методом лечения сердечной недостаточности [10, 18], но в современной литературе, посвященной этому вопросу, опубликованных результатов в поддержку этого предположения пока не так много. Крупные проспективные исследования по ресинхронизирующей терапии касаются в основном взрослых пациентов с сердечной недостаточностью с превалирующей долей ишемического генеза. Результаты этих рандомизированных исследований не могут быть экстраполированы на пациентов детского и молодого возраста в силу большого разнообразия у них врожденной патологии сердечно-сосудистой

системы, и, таким образом, с различной гемодинамикой и патогенезом развития сердечной недостаточности [10, 11].

В мировой литературе описано несколько случаев применения временной ресинхронизирующей терапии у детей с бивентрикулярной, правожелудочковой сердечной недостаточностью, а также с недостаточностью единственного желудочка. Суммарное число наблюдений в этих исследованиях – 95 детей. Во всех случаях временная ресинхронизирующая терапия у детей с острой послеоперационной сердечной недостаточностью положительно влияла на величину фракции выброса и системного артериального давления, вела к уменьшению продолжительности комплекса *QRS*, и, следовательно, она может быть использована как дополнение к стандартной схеме ведения пациентов с дисфункцией миокарда желудочков после оперативного лечения врожденного порока сердца [10].

Опубликованы описания нескольких клинических случаев применения постоянной кардиоресинхронизирующей терапии у детей, ей посвящены два крупных мультицентровых ретроспективных исследования (американское и европейское) [14, 18] и одно большое моноклиническое исследование на базе Бостонской детской клиники [11]. Суммарное число наблюдений в этих исследованиях – 309 пациентов. Американское мультицентровое исследование обобщило данные 103 детей из 22 различных клиник. В этой группе 16% детей имели дилатационную кардиомиопатию, 13% – врожденную полную атриовентрикулярную блокаду, в 45% случаев детям были имплантированы кардиоресинхронизирующие устройства с эпикардиальной системой электродов. В американском мультицентровом исследовании на ресинхронизирующую терапию ответили 92 (89%) ребенка. Из 18 пациентов, которых готовили к трансплантации сердца, 3 были сняты с листа ожидания в связи с улучшением состояния после начала ресинхронизации.

В европейском мультицентровом исследовании были проанализированы результаты применения постоянной ресинхронизирующей терапии при сердечной недостаточности у 109 детей, молодых лиц и взрослых с врожденными пороками сердца [18]. В этой группе врожденные пороки сердца были у 87 пациентов, врожденная полная атривентрикулярная блокада – у 12 и дилатационная кардиомиопатия – у 10. Ресинхронизирующая терапия в этом исследовании была эффективна в 82% случаев. Из 10 пациентов, ожидавших трансплантацию сердца, 4 были сняты с листа ожидания в связи с улучшением сократительной способности миокарда после начала ресинхронизации.

Наше сообщение – демонстрация успешной имплантации ресинхронизирующего устройства с первичной эпикардиальной системой электродов трансторакальным левосторонним доступом ребенку трех лет с врожденной полной поперечной атриовентрикулярной блокадой, дилатационной кардиомиопатией с выраженной сердечной недостаточностью IV степени, митральной недостаточностью III степени.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Л., трех лет, поступил в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с жалобами на одышку, выраженную утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, отставание в развитии. Из анамнеза известно, что шум в сердце выслушивался с рождения. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, маловодия, фетоплацентарной недостаточности, хронического вирусного гепатита В. Нарушения ритма выявлены внутриутробно, была зарегистрирована выраженная брадикардия. Роды первые, в срок 39 недель. Масса тела 2960 г, длина 49 см. При рождении состояние ребенка по шкале Апгар оценивалось в 6 баллов. Также известно, что в возрасте 6 мес была произведена имплантация однокамерного ЭКС с эпикардиальной системой электродов по поводу полной атриовентрикулярной блокады. Ранее, с 17.08.09 по 19.10.09, проводилось стационарное лечение в Научном центре здоровья детей, где был поставлен диагноз «дилатационная кардиомиопатия», недостаточность митрального и трикуспидального клапанов, легочная гипертензия, недостаточность кровообращения (НК) IIБ стадии.

Принимаемые препараты на момент госпитализации: урегит 6,25 мг – один раз в сутки, триампур 1 таб – один раз в сутки, дилатренд 1,56 мг – 2 раза, энап 3,75 мг – 2 раза, дигоксин 0,05 мг – один раз в сутки. Непереносимые препараты не выявлены.

При поступлении общее состояние больного средней тяжести. Обращала на себя внимание недостаточность массы тела, в возрасте трех лет при росте 93 см масса тела составляла 11 кг, площадь поверхности тела BSA – 0,54 м^2, BMI – 114,06. Отеков не отмечалось, окраска кожи и слизистые бледно-розовые, лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхания – 26 в мин. Дыхание пуэрильное, в нижних отделах легких проводные шумы. Язык розовый, влажный. Печень расположена справа, не увеличена. Селезенка не пальпируется. При аускультации выслушивается систолический шум на верхушке сердца, акцент II тона на легочной артерии, АД 85/45 мм рт. ст. *По данным ЭКГ* выявлено: ЧСС 95 уд/мин, отклонение электрической оси

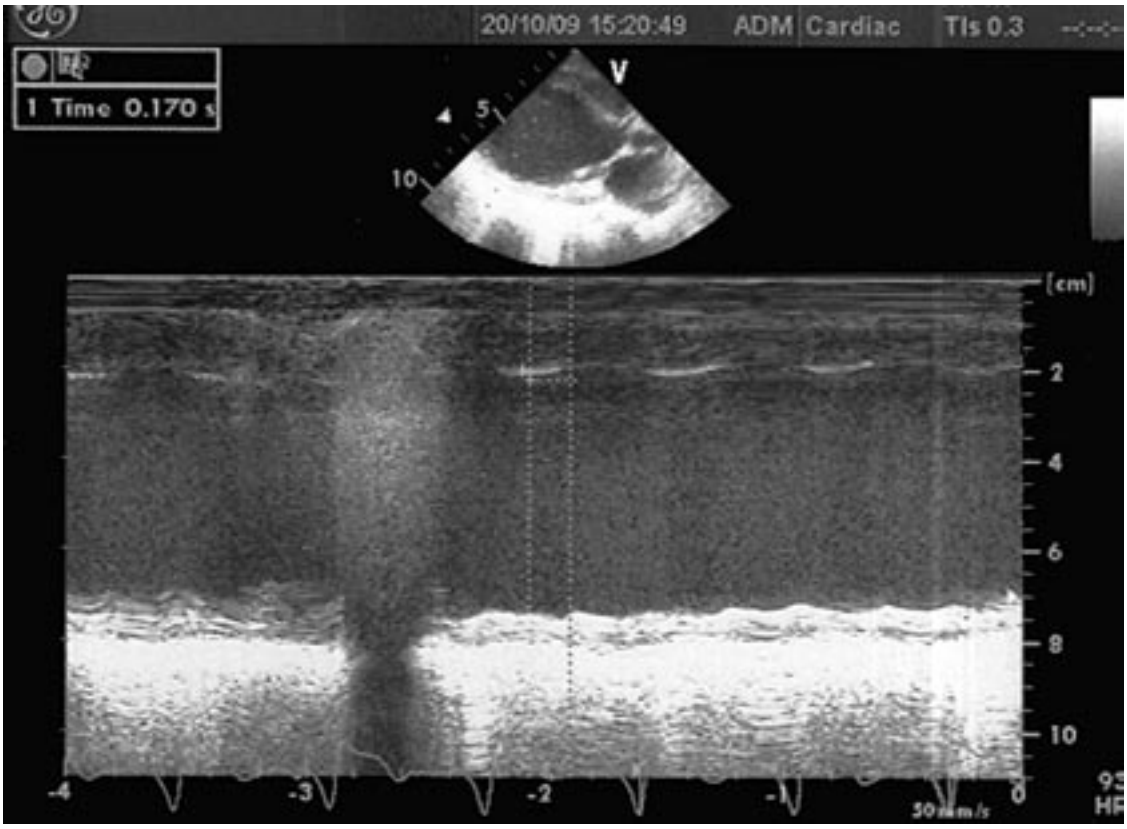
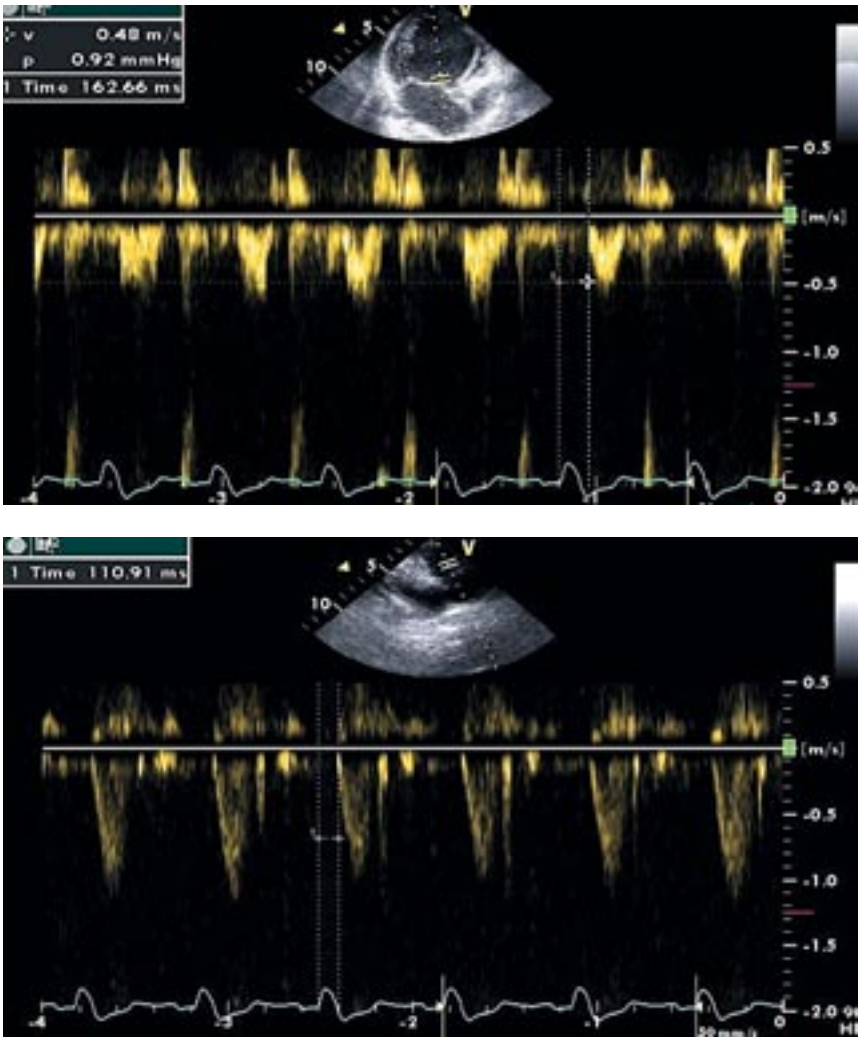


Рис. 1. Дооперационный период. Внутрижелудочковая механическая задержка, оцениваемая как разница во времени сокращения МЖП по отношению к ЗСЛЖ (SPWMD)

сердца вправо, частота желудочковых сокращений составила 100 уд/мин, представлена спайками от ЭКС, также регистрируются спонтанные предсердные сокращения.

На ЭхоКГ имелись признаки митральной недостаточности III степени, подклапанные структуры митрального клапана были не изменены, створки тонкие, подвижные, разнонаправленные. Передняя митральная створка удлинена и пролабирует, диаметр фиброзного кольца составил 27 мм, пиковый градиент 2,5 мм рт. ст., средний градиент 1,5 мм рт. ст. По данным эхокардиографии выявлены также относительная недостаточность трикуспидального клапана I степени, признаки легочной гипертензии – расчетное давление в правом желудочке составило 50 мм рт. ст., увеличение левого предсердия (левое предсердие 33×40 мм, объем левого предсердия 85 мл), минимальная регургитация на аортальном клапане. Выраженная кардиомегалия, резкое снижение сократительной функции левого желудочка, ФВ ЛЖ 22%. Параметры левого желудочка составили: конечный диастолический размер 61 мм, конечный систолический размер 58 мм, конечный диастолический объем 191 мл, конечный систолический объем 156 мл. Внутрижелудочковая механическая задержка (ВЖМЗ), оцениваемая как разница во времени сокращения межжелудочковой перегородки (МЖП) по отношению к задней стенке левого желудочка (ЗСЛЖ), – SPWMD (рис. 1) составила 170 мс, механическая межжелудочковая задержка как разница между аортальным и легочным потоком, измеренная в PW-режиме, составила 52 мс (рис. 2), изоволюметрическое расслабление левого желудочка (IVRT) – 70 мс, пик E – 53 см/с, пик A – 62 см/с, соотношение E/A – 0,85, индекс Теи – 0,62, величина *dp/dt* (оцениваемая как скорость нарастания давления в левом желудочке) составила 625 мм рт. ст.

С помощью *тканевой допплерографии* (ТД) миокарда по 8 сегментам левого желудочка – 4 базальным и 4 средним оценивалась электромеханическая задержка (ЭМЗ) как интервал от зубца *Q* ЭКГ до пиковой систолической скорости движения исследуемого участка миокарда. Разница во времени между этими интервалами, определенными в разных сегментах ЛЖ, свидетельствовала о внутрижелудочковом асинхронизме, который составил 130 мс (рис. 3). Далее рассчитывали миокардиальную межжелудочковую механическую задержку ($МЖМЗ_{ТДМ}$) по разнице ЭМЗ базальных сегментов правого и левого желудочков, которая составила 65 мс, а также оценивали деформацию миокарда (strain rate) (рис. 4).



а

б

Рис. 2. Дооперационный период. Механическая межжелудочковая задержка, составляющая 52 мс, как разница между предаортальным и предлегочным потоком, измеренная в PW-режиме:
а – предаортальный поток; *б* – предлегочный поток

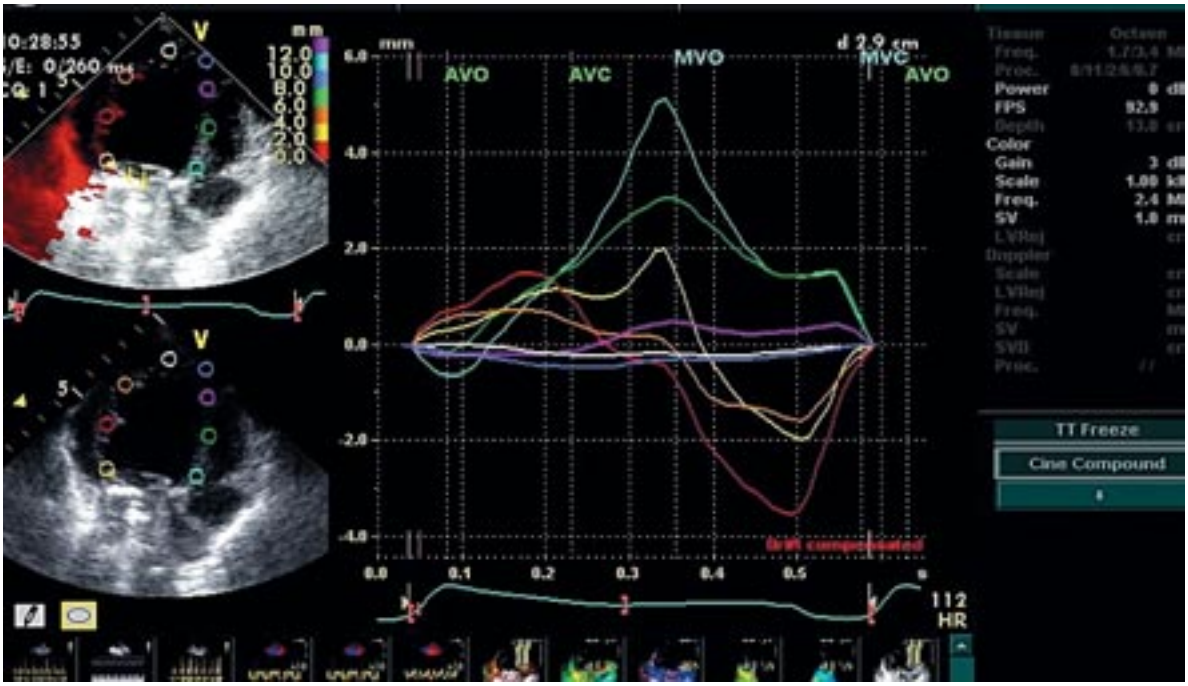
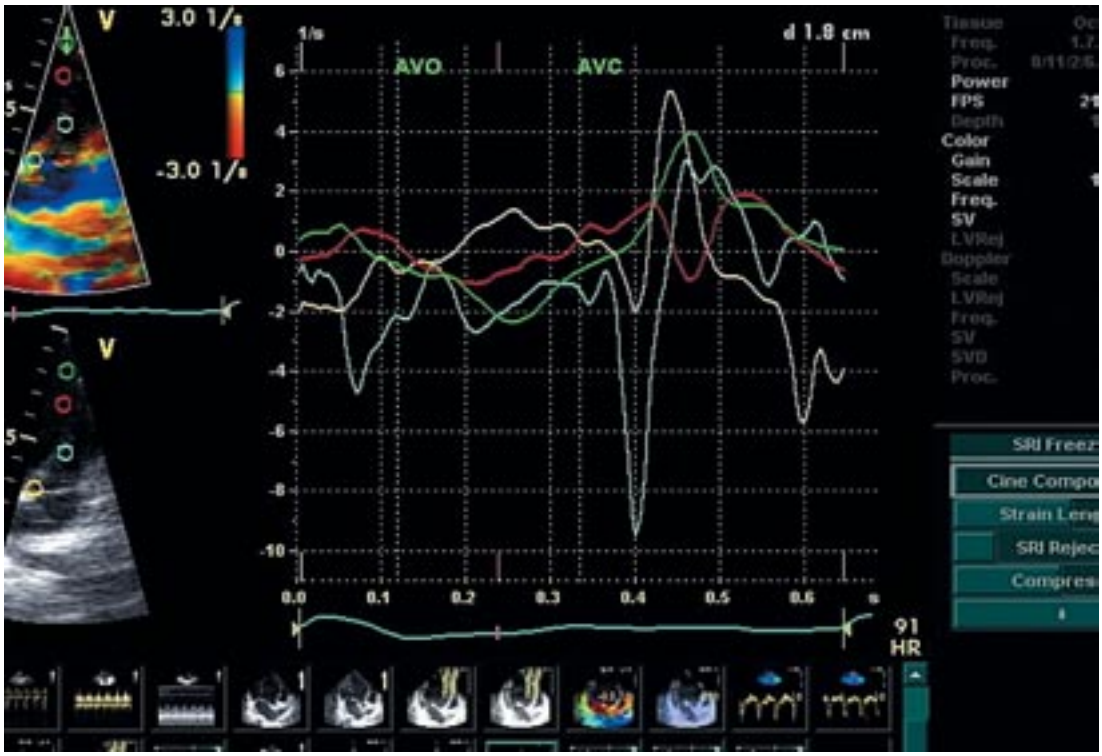
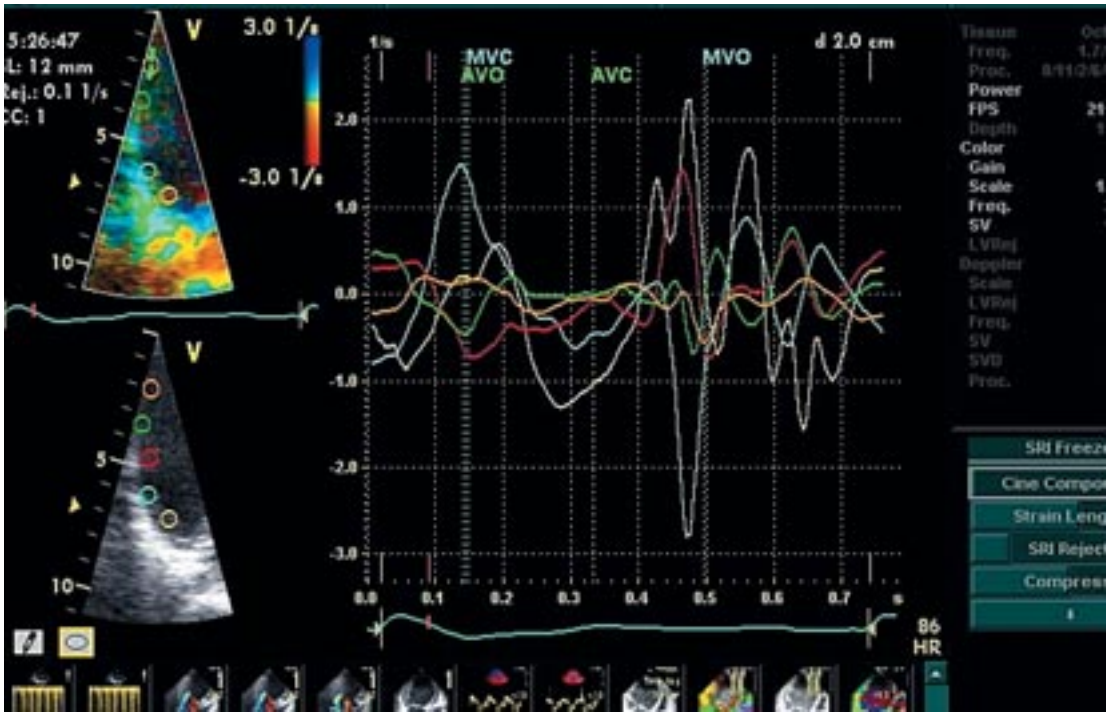


Рис. 3. Дооперационный период. Тканевая допплерография миокарда по восьми сегментам левого желудочка – четырем базальным и четырем средним



а



б

Рис. 4. Дооперационный период. Деформация миокарда:
а – задней стенки ЛЖ; *б* – межжелудочковой перегородки

При *рентгенографии органов грудной клетки* выявлены митральная конфигурация сердца, признаки венозного застоя в легких; кардиоторакальный индекс (КТИ) 76% (рис. 5).

По данным *холтеровского мониторирования* была выявлена желудочковая экстрасистолия, было зарегистрировано 2150 желудочковых поздних экстрасистол.

По результатам проведенного обследования был поставлен основной диагноз: дилатационная кардиомиопатия, нарушение проводимости – полная АВ-блокада, состояние после имплантации

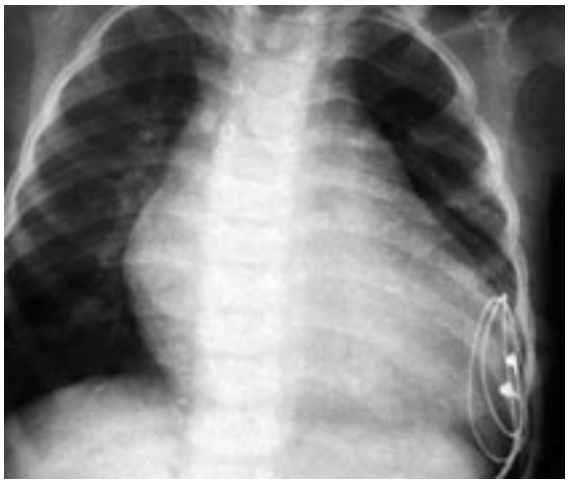


Рис. 5. Дооперационный период. Рентгенологическое исследование грудной клетки

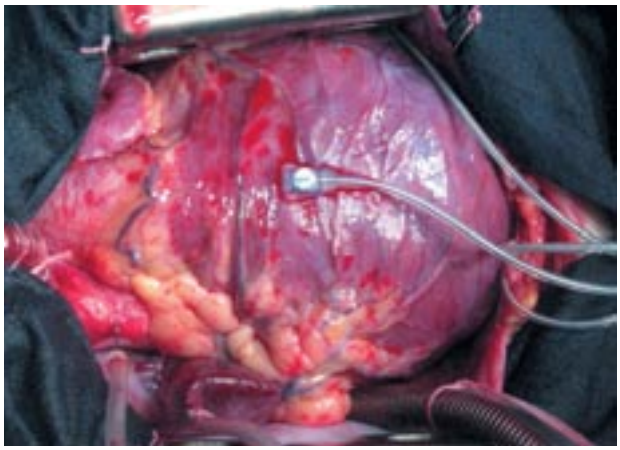


Рис. 6. Операция имплантации бивентрикулярного стимулятора с первичной эпикардиальной системой электродов

ЭКС от 03.07.06, АВ-диссоциация, политопная желудочковая экстрасистолия, недостаточность митрального клапана третьей степени, легочная гипертензия, НК III ст., IV ФК по NYHA.

В связи с имеющимся поражением сердца ребенку была проведена хирургическая операция (оперировал академик РАМН Л. А. Бокерия): удаление однокамерного правожелудочкового стимулятора, имплантация первичной эпикардиальной системы электродов (Medtronic) трансторакальным доступом, имплантация бивентрикулярного трехкамерного стимулятора (рис. 6).

Послеоперационный период осложнился выраженной дыхательной и сердечной недостаточностью. В связи с тяжелым состоянием пациента понадобилась пролонгированная искусственная вентиляция легких, подбор параметров кардиостимулятора осуществлялся в отделении реанимации и интенсивной терапии с использованием тканевой допплерографии, с учетом показателей фракции выброса и ударного объема программировались базовая и минимальная частота стимуляции. Для физиологического ЭКС была запрограммирована AV-задержка, определяемая по соотношению пиков трансмитрального потока, близкому к таковому у здоровых пациентов. В нашей клинике мы используем формулу Риттера, которая позволяет вычислить оптимальную величину АВ-задержки на основании регистрации формы трансмитрального потока, регистрируемого в М-режиме методом трансторакальной эхокардиографии, по формуле: $АВ_{опт} = АВ_{дл} + QA_{дл} - QA_{коротк}$, где $АВ_{дл}$ – величина, устанавливаемая на программаторе и составляющая 75% от интервала *P–Q*; $АВ_{коротк}$ – величина, устанавливаемая на программаторе и составляющая 25% от интервала *P–Q*; $QA_{дл}$ измеряется от начала стимуляционного желудочкового комплекса (*Q*) до конца пика А при запрограммированной удлиненной АВ-задержке ($АВ_{дл}$); $QA_{коротк}$ измеряется от начала стимуляционного желудочкового комплекса (*Q*) до конца пика А при запрограммированной короткой АВ-задержке ($АВ_{коротк}$); АВ-задержка составила 110 мс. Также был подобран оптимальный VV-интервал, который регулирует последовательность сокращения между ЛЖ и ПЖ, значительно улучшая сокращение ЛЖ, с тем чтобы получить наибольший ударный объем у пациентов. Он определяется с помощью оптимального интеграла скорость–время (velocity time integral – VTI), это заменитель ударного объема, который легко измеряется с использованием эхокардиографии и первоначально использовался для определения оптимального значения VV. В нашем случае он был равен 28 мс. При проведении контрольной тканевой допплерографии через 7 дней после имплантации бивентрикулярного стимулятора признаков межжелудочковой задержки не отмечалось, а внутрижелудочковая задержка, оцененная как разница между максимальным сокращением МЖП и задней стенки ЛЖ, составила 34 мс, по данным тканевой допплерографии – 80 мс (рис. 7, 8). На 7-е сутки ребенок переведен в палату из отделения реанимации и интенсивной терапии. В течение всего послеоперационного периода сохранялся регулярный ритм, отмечалось уменьшение комплекса *QRS*. По данным рентгенологического исследования отмечалось уменьшение признаков венозного застоя, КТИ снизился до 67% (рис. 9). При контрольном эхокардиографическом исследовании на митральном клапане регургитация уменьшилась до II степени, интегральный показатель *dp/dt* составил 765 мм рт. ст., регургитация на трикуспидальном клапане была минимальна, расчетное давление в правом желудочке снизилось до 35 мм рт. ст., параметры левого желудочка составили:

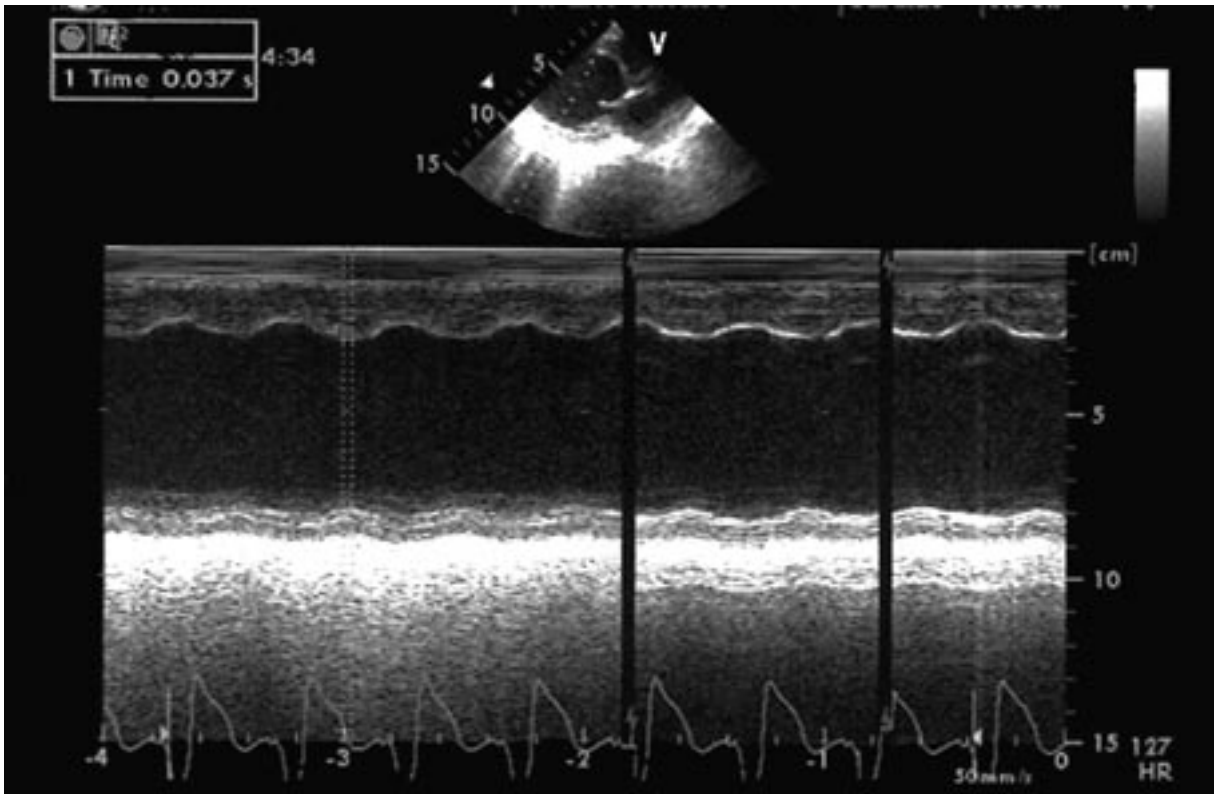


Рис. 7. После имплантации БВС. Внутрижелудочковая механическая задержка, оцениваемая как разница во времени сокращения МЖП по отношению к ЗСЛЖ (SPWMD)

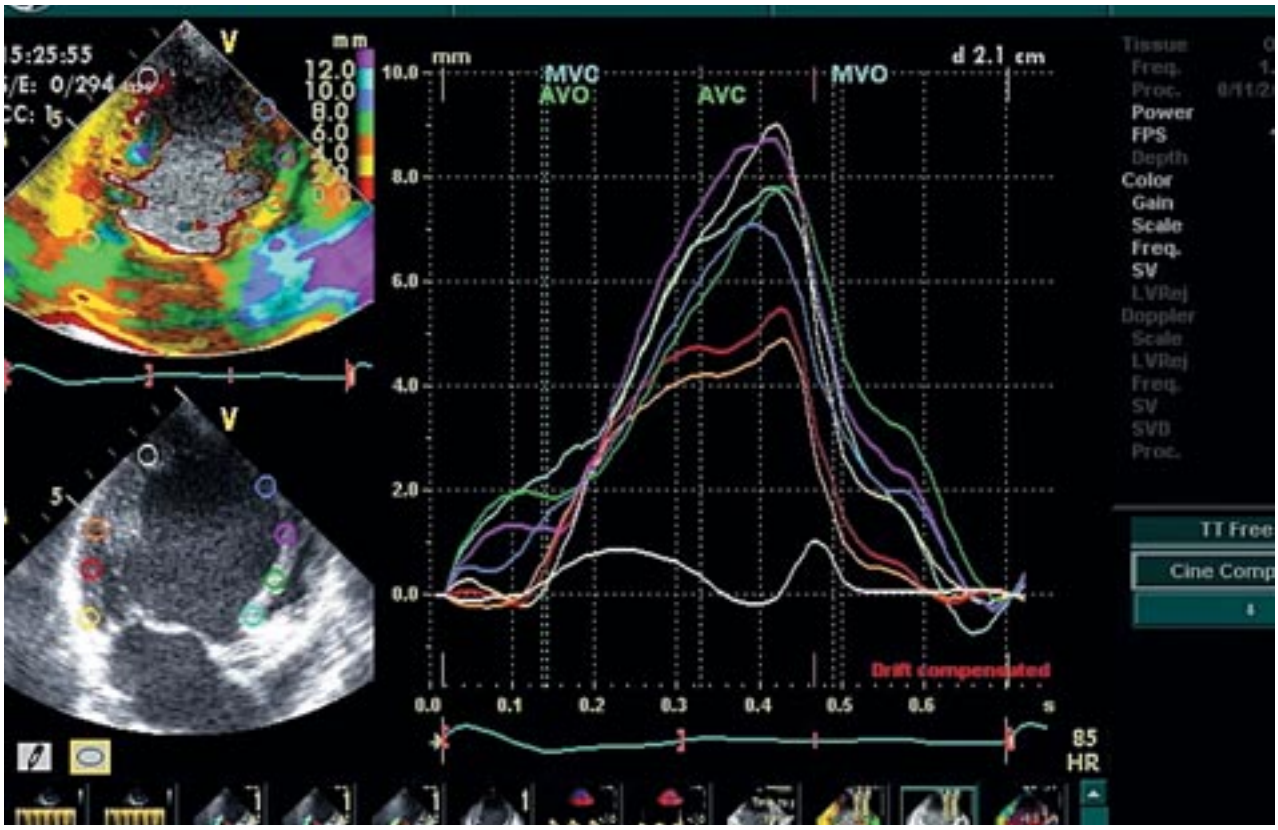


Рис. 8. После имплантации БВС. Тканевая допплерография миокарда по восьми сегментам левого желудочка – четырем базальным и четырем средним

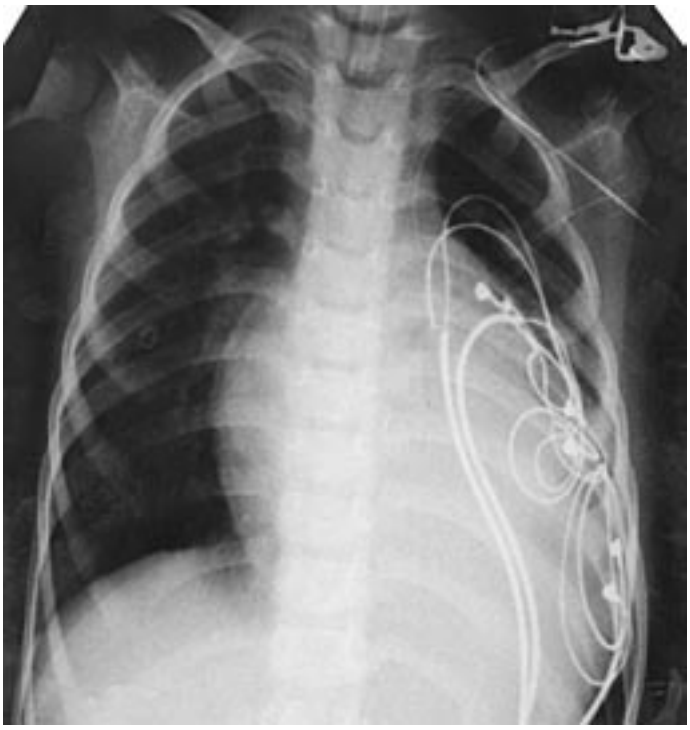


Рис. 9. После имплантации БВС. Рентгенологическое исследование грудной клетки

конечный диастолический объем 156 мл, конечный систолический объем 120 мл, фракция выброса возросла до 30%.

По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру регистрировался регулярный ритм, навязанный ЭКС, со средней ЧСС 100 уд/мин, желудочковая эктопическая активность не регистрировалась.

Ребенок на 15-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии был переведен в детскую кардиологию для проведения реабилитационного периода.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе представлены результаты имплантации кардиоресинхронизирующих устройств в основном у лиц в возрасте от 6 до 18 лет, во многих случаях имплантация кардиоресинхронизирующего устройства выполнялась с эндокардиальной системой электродов. У детей степень увеличения фракции выброса и доля ответивших на ресинхронизацию в целом больше, чем у взрослых [10]. Согласно опубликованным данным о влиянии длительной стимуляции из области верхушки правого желудочка на функцию левого желудочка, у 10% детей впоследствии развивается выраженная сердечная недостаточность [10], как это было показано в нашем клиническом случае. В литературе описаны несколько наблюдений пациентов детского возраста с сердечной недостаточностью, сочетающейся с полной атриовентрикулярной блокадой и дилатационной кардиомиопатией, у которых с помощью бивентрикулярной стимуляции, заменившей стимуляцию из области верхушки правого желудочка, удалось добиться значимого улучшения функции и обратного ремоделирования левого желудочка [18].

Однако мы не нашли обзоров, освещавших опыт, когда пациенту в возрасте трех лет производят эпикардиальную имплантацию электродов к правому предсердию, правому и левому желудочку с одновременным удалением электродов с правого желудочка и имплантацией бивентрикулярного ЭКС. В нашем случае усугубление сердечной недостаточности у пациента с ДКМП было вызвано правожелудочковой стимуляцией в режиме VVI, в данном случае диссинхрония, как правило, сочетается с отсутствием патологических изменений миокарда [18], поэтому у таких пациентов следует ожидать большей эффективности сердечной ресинхронизации, чем у взрослых. Результаты исследований, посвященных ресинхронизирующей терапии, начатой после длительной стандартной правожелудочковой стимуляции у пациентов детского и молодого возраста с системным левым желудочком [8, 20], подтвердили это предположение: было отмечено достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка в среднем с 21 до 53%, что отразило обратное развитие ремоделирования левого желудочка [18]. Это наглядно было продемонстрировано и в нашем клиническом случае.

Хочется обратить внимание клиницистов на то, что у ребенка с 6-месячного возраста до трех лет проводилась правожелудочковая стимуляция, которая усугубляла признаки сердечной недостаточности и вела к более выраженному патологическому асинхронизму, дальнейшему снижению фракции выброса. У детей наиболее часто прибегают к применению эпикардиальной имплантации одного или даже всех электродов для бивентрикулярной стимуляции посредством срединной стернотомии, левой торакотомии и торакоскопии [10, 11]. В нашем случае это было связано с возрастными особенностями ребенка (малый вес 11 кг в возрасте трех лет). Однако в литературе описаны случаи, когда эпикардиальную имплантацию электродов осуществляли из-за аномальной кардиальной анатомии при врожденных пороках, а также частое сочетание операций на открытом сердце с процедурой имплантации устройства и электродов для ресинхронизации [10, 11, 18].

Для детей и лиц молодого возраста, стоящих в листе ожидания для проведения трансплантации сердца, бивентрикулярная стимуляция позволяет продлить срок ожидания донорского сердца и обеспечить увеличение сократимости левого желудочка, что играет огромную роль при подготовке к этой операции. По данным литературы, от 17 до 40% детей после начала ресинхронизации были сняты с листа ожидания операции пересадки сердца [14, 18]. Важным является то, что исследования, описанные литературе, в основном ретроспективные, ресинхронизирующая терапия проводилась пациентам с самыми разными показаниями и разными вариантами предшествующих кардиохирургических пособий; необходимо отметить также малый срок наблюдения отдаленных результатов.

В России проблема хирургического лечения сердечной недостаточности у детей актуальна и не решена на сегодняшний день. Наши клиницисты ведут острые дискуссии о трансплантации сердца у детей. В отечественной литературе фактически не встречаются описания случаев имплантации кардиоресинхронизирующих устройств детям с выраженной сердечной недостаточностью, что говорит о несомненной актуальности данного вопроса, который требует незамедлительного решения.

Несмотря на все трудности, операция по имплантации кардиоресинхронизирующего устройства в нашем случае была успешно выполнена ребенку, что явилось результатом правильного определения показаний, и самое главное, это дает шанс для проведения возможной в дальнейшем трансплантации сердца.

У детей эффективность сердечной ресинхронизации несомненна, поэтому следует более активно внедрять этот хирургический метод сердечной недостаточности в педиатрическую практику. Но нужно помнить о том, что бивентрикулярная стимуляция эффективна только в случае оптимально подобранной медикаментозной терапии. Поэтому важно понимать, что различные методы электрокардиостимуляции не должны рассматриваться как альтернатива медикаментозной терапии: они лишь часть специфического лечения, направленного на устранение нарушений, связанных с патологической активацией и несинхронными сокращениями желудочков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Атоянц, О. К.* Оценка отдаленных последствий у детей с дилатационной кардиомиопатией / О. К. Атоянц, И. А. Козлова, Р. И. Хуако и др. // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология». – 2004. – С. 86.
2. *Басаргина, Е. Н.* Клинико-функциональная характеристика вариантов течения дилатационной кардиомиопатии у детей / Е. Н. Басаргина, О. О. Куприянова, А. П. Иванов, И. Н. Иванова // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология». – 2004. – С. 289–291.
3. *Басаргина, Е. Н.* Особенности течения рестриктивных кардиомиопатий у детей / Е. Н. Басаргина, О. О. Куприянова, А. П. Иванов, Н. Р. Белова // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология». – 2004. – С. 287.
4. *Беленков, Ю. Н.* Диастолическая функция сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы диагностики у нарушений с помощью тканевой миокардиальной допплерографии / Ю. Н. Беленков, Э. Г. Агмалова // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 11. – С. 38–65.
5. *Мареев, В. Ю.* Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Е. Агеев, Г. П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. – 2007. – Т. 8, № 1 (39). – С. 4–42.
6. Лекции по кардиологии / Под ред. Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой; в 3-х т. – М.: НЦСХХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2001. – Т. 3. – С. 146–167.
7. *Шумаков, В. И.* Дилатационная кардиомиопатия / В. И. Шумаков, М. Ш. Хубутия, И. М. Ильинский. – Тверь: Триада, 2003.
8. *Beek, E.* Cardiac resynchronization as therapy for congestive cardiac failure in children dependent on chronic cardiac pacing / E. Beek, A. Backx, S. Singh // Cardiol. Young. – 2006. – Vol. 16, № 2. – P. 187-189.
9. *Berberian, G.* Left ventricular pacing site-timing optimization during biventricular pacing using a multi-electrode patch / G. Berberian, S. E. Cabreriza, T. A. Quinn et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 82, № 6. – P. 2292–2294.
10. *Blom, N. A.* The role of cardiac resynchronisation therapy in the young / N. A. Blom // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2009. – Vol. 20. – P. 66–68.
11. *Cecchin, F.* Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: 5 years experience in a single institution / F. Cecchin, P. A. Frangini, D. W. Brown et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 58–65.
12. *Cleland, J. G.* Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) study investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure / J. G. Cleland, J. C. Daubert, E. Erdmann et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1539–1549.
13. *Cohn, J. N.* A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J. N. Cohn, G. Tognoni // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345, № 23. – P. 1667–1675.
14. *Dubin, A. M.* Resynchronization therapy in pediatric patients and congenital heart disease, an international multicenter study / A. M. Dubin, J. Janousek, E. Rhee et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 2277–2283.
15. *Farwell, D.* How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? / D. Farwell, N. R. Patel, A. Hall et al. // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21, № 15. – P. 1246–1250.
16. *Gaasch, W. H.* Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure / W. H. Gaasch, M. R. Zile // Ann. Rev. Med. – 2004. – Vol. 55. – P. 373–394.
17. *Goldstein, S.* Benefits of beta-blocker therapy for heart failure: weighing the evidence / S. Goldstein // Arch. Intem. Med. – 2002. – Vol. 162, № 6. – P. 641–648.
18. *Janousek, J.* Cardiac resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease: differential affects in various anatomical and functional substrates / J. Janousek, R. A. Gebauer, H. Abdul-Khaib et al. // Heart. – 2009. – Vol. 95. – P. 1165–1171.
19. *Kass, D. A.* Ventricular resynchronization: pathopysiology and indentification of responders / D. A. Kass // Rev. Cardiovasc. Med. – 2003. – Vol. 4. – P. S3–S13 (Suppl. 2).

20. *Moak, J. P.* Dilated cardiomyopathy following right ventricular pacing for AV block in young patients: resolution after upgrading to biventricular pacing systems / J. P. Moak, K. Hasbani, C. Ramwell et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 17, № 10. – P. 1068–1071.
21. *Murray, M. D.* Effectiveness of torsemide and forosemide in the treatment of congestive heart failure: results of a prospective, randomized trial / M. D. Murray, M. M. Forthofer, S. K. Bennett et. al. // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 300 (Suppl. 1).
22. *Pitt, B.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt, F. Zannad, W. J. Remme et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, № 10. – P. 709–717.
23. *Shenkman, H. J.* Congestive heart failure and *QRS* duration: establishing prognosis study / H. J. Shenkman, V. Pampati, A. K. Khandelwal et al. // Chest. – 2002. – Vol. 122, № 2. – P. 528–534.
24. *Versteed, N.* Response to cardiac resynchronization therapy: is it time to expand criteria? / N. Versteed, A. Schiffer, J. Widdershoven et al. // Pace. – 2009. – Vol. 32. – P. 1247–1256.

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ
им. А.Н. БАКУЛЕВА РАМН
АССОЦИАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ХИРУРГОВ РОССИИ

XIII ЕЖЕГОДНАЯ СЕССИЯ НАУЧНОГО ЦЕНТРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ им. А. Н. БАКУЛЕВА РАМН С ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИЕЙ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

МОСКВА
17–19 МАЯ 2009 года

ИЗБРАННЫЕ ДОКЛАДЫ ПО ПРОБЛЕМЕ «ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА»

СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 2.6

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Председатели: А. Ш. Ревишвили (Москва),
С. Г. Суханов (Пермь)

Суханов С. Г., Арусланова О. Р., Сергеева Т. В.
Анализ результатов хирургического лечения мерцательной аритмии, ассоциированной с патологией митрального клапана, у пациентов после процедуры «Cox-Maze III» и циркулярной редукции левого предсердия

СЕКЦИОННОЕ ЗАСЕДАНИЕ 2.7

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭЛЕКТРОТЕРАПИИ АРИТМИЙ СЕРДЦА

Председатели: А. Ш. Ревишвили (Москва),
В. А. Базаев (Москва)

Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Проничева И. В., Заклязьминская Е. В., Поляков А. В.
Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов среди пациентов с генетически подтвержденными факторами риска внезапной сердечной смерти

Ревишвили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Сергуладзе С. Ю., Сопов О. В., Лабарткава Е. З., Реквава Р. Р., Джорджикия Т. Р.
Опыт интервенционного лечения различных форм фибрилляции предсердий

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПАТОЛОГИЕЙ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ «COX-MAZE III» И ЦИРКУЛЯРНОЙ РЕДУКЦИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

С. Г. Суханов, О. Р. Арусланова, Т. В. Сергеева (Пермь)

Установлено, что мерцательная аритмия (МА) увеличивает риск общей летальности в 8 раз, а у больных с митральным стенозом – в 17 раз. Общий риск эмболических осложнений в 7 раз выше, когда имеется фибрилляция предсердий (ФП). Левое предсердие (ЛП) больше 60 мм является субстратом для развития ФП. По данным Scherer и соавт., уменьшение объема левого предсердия может привести к восстановлению синусового ритма.

Целью данного исследования является оценка результатов и анализ хирургического лечения фибрилляции предсердий у пациентов двух групп после процедуры «лабиринт» и после циркулярной редуцирующей атриопластики, ассоциированной с поражением митрального клапана.

В 1-ю группу вошли 16 пациентов, которые подверглись хирургической коррекции фибрилляции предсердий путем выполнения операции «Cox-Maze III». Пациенты 2-й группы подверглись коррекции патологии митрального клапана в сочетании с циркулярной редуцирующей атриопластикой. В эту группу вошли 30 пациентов, которые были выбраны случайно. Основным критерием отбора явилось наличие ФП.

Пациенты 2-й группы были старше пациентов 1-й группы в среднем на 10 лет. В обеих группах преобладали женщины. Аритмологический анамнез составил 39,6 и 56,4 мес в 1-й и 2-й группах соответственно.

По данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования до операции конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) достоверно не различался в обеих группах, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была выше во 2-й группе, а вот объем левого предсердия значительно различался в сравниваемых группах. Во 2-й группе он был больше в среднем на 100 мл.

Изолированное вмешательство на митральном клапане выполнено у 37,5% пациентов 1-й группы и 30% пациентов 2-й группы. Двухклапанную коррекцию перенесли 50% пациентов 1-й группы и 60% – 2-й группы, трехклапанную реконструкцию выполнили у 10% пациентов 2-й группы. Дважды при операциях «лабиринт» выполнили коронарное шунтирование без вмешательства на клапанах. Дополнительные процедуры представлены коронарным шунтированием, ушиванием открытого овального окна.

Из особенностей циркулярной редукции левого предсердия стоит отметить следующее: шов не должен приводить к захвату анатомически важных структур сердца (огибающая артерия, поперечная вена сердца и венозный синус). В шов обязательно должны быть захвачены устья легочных вен, где находятся мышечные муфты, являющиеся анатомическим субстратом, генерирующим мерцательную аритмию.

Все операции выполнены в условиях гипотермии. Время искусственного кровообращения и ишемии миокарда было больше у пациентов 1-й группы в среднем на 20 мин. На операционном столе синусовый ритм восстановился у 11 (68,75%) и 18 (60%) пациентов соответственно в сравниваемых группах.

В раннем послеоперационном периоде объем кровопотери по дренажам отмечался больше у пациентов после операции «Cox-Maze III». По поводу кровотечения у 18,75% пациентов этой же группы выполнена рестернотомия. Пациенты после вмешательства на митральном клапане и редукции левого предсердия раньше экстубированы и переведены в отделение сердечно-сосудистой хирургии.

В раннем послеоперационном периоде отмечена положительная динамика полостей сердца по данным эхокардиографии: произошло уменьшение КДО ЛЖ и объема ЛП. Повысилась ФВ ЛЖ. Следует отметить, что во 2-й группе произошло уменьшение объема левого предсердия на 61% от исходного уровня.

В первые сутки после операции синусовый ритм зарегистрирован у 43,75 и 66,5% пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно. На третьи послеоперационные сутки синусовый ритм отмечен в 50% случаев после операции «лабиринт» и в 70% – после циркулярной редукции левого предсердия. Доля больных, у которых перед выпиской восстановился синусовый ритм, примерно одинакова в обеих группах.

В среднесрочном послеоперационном периоде все пациенты были повторно обследованы.

Сохранялась положительная динамика в отношении полостей сердца, ФВ ЛЖ. Редукция полости левого предсердия составляла 29,4 и 48,5% соответственно в 1-й и 2-й группах. В эти же сроки синусовый ритм зарегистрирован у 75% пациентов после операции «лабиринт» и у 50% пациентов после вмешательства на митральном клапане в сочетании с циркулярной редукцией левого предсердия.

Таким образом, в среднесрочном периоде после процедуры «лабиринт» у 75% пациентов восстановился и удержался нормальный синусовый ритм, что на 25% выше, чем в группе пациентов, перенесших циркулярную редукцию левого предсердия, ассоциированную с вмешательством на митральном клапане. Редукция левого предсердия не является процедурой, непосредственно направленной на лечение ФП, но, изменяя геометрию ЛП и внутрисердечную гемодинамику, она создает благоприятные условия для восстановления регулярного сердечного ритма.

Актуальность проблемы

Мерцательная аритмия увеличивает риск общей летальности в 8 раз, а у больных с митральный стенозом – в 17 раз (Лекции по сердечно-сосудистой хирургии. – М.: НЦССХ им А. Н. Бакулева РАМН).

Общий риск эмболических осложнений в 7 раз выше, когда присутствует ФП. 15–20% всех ишемических инсультов возникают при ФП. Достоверных различий риска эмболических осложнений при пароксизмальной или хронической формах нет, хотя некоторые авторы указывают на то, что хроническая ФП несет несколько больший риск (6% в год), чем пароксизмальная (2–3% в год) (А. И. Корзун, А. М. Подлесов. Лекции. Лечение нарушения ритма сердца. Часть 1. Кафедра военно-морской и общей терапии Военно-медицинской академии).

Левое предсердие больше 60 мм является субстратом для развития ФП. С увеличением объема левого предсердия возникают такие осложнения, как тромбоз предсердия с возможными тромбоэмболическими осложнениями, аритмия (ФП), внезапная сердечная смерть (E. Aposttolakis, J. H. Shuhaiber. Eur. J. of Cardiothoracic Surgery, 2008, Vol. 33, 182–190).

Scherer и соавт. показывают, что **уменьшение объема левого предсердия может во многих случаях привести к восстановлению синусового ритма** (Eur. J. of Cardiothoracic Surgery, Vol. 26, 2004, 336–341).

Цель исследования:

оценка результатов и сравнительный анализ хирургического лечения МА у пациентов двух групп после процедуры «лабиринт» и после циркулярной редуцирующей атриопластики.

Материал и методы:

1-я группа: пациенты, которые подверглись хирургической коррекции МА путем выполнения операции «Cox-Maze III» (n=16).

2-я группа: пациенты, которые подверглись коррекции патологии митрального клапана в сочетании с циркулярной редуцирующей атриопластикой (n=30).

Пациенты данной группы выбраны случайно.

Основной критерий отбора – МА.

Характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (*n*=16) (процедура «лабиринт»)	2-я группа (*n*=30) (циркулярная редукция ЛП)
Возраст, года	49,6±3,7	59,9±6,9
Пол, м : ж	6:10	11:19
Длительность ФП, мес	39,6±5,7	56,4±8,1

Данные ЭхоКГ до операции

Показатель	1-я группа (*n*=16) (процедура «лабиринт»)	2-я группа (*n*=30) (циркулярная редукция ЛП)
КДО, мл	138,6±12,8	141,0±46,0
ФВ, %	49,3±10,4	57,1±8,5
Объем ЛП, мл	74,6±12,3	**178,8±24,5**
Размер ПП, мм	37×43	36×61

Распределение больных по видам выполненных операций, *n* (%)

Вид операции	1-я группа (*n*=16)	2-я группа (*n*=30)
Вмешательство только на МК:	6 (37,5)	9 (30)
протезирование	2 (12,5)	6 (20)
пластика	4 (25)	3 (10)
Двухклапанная реконструкция:	8 (50)	18 (60)
МК+ТК	5 (31,25)	14 (46,6)
МК+АК	3 (18,75)	4 (13,4)
Трехклапанная коррекция: МК+ТК+АК	–	3 (10)
Maze + коронарное шунтирование	2 (12,5)	–
Дополнительные вмешательства:	4 (25)	9 (30)
коррекция клапанов + КШ	3 (18,75)	9 (30)
коррекция клапанов + ушивание ООО	1 (6,6)	–

Методика циркулярной редукции ЛП

Шов не должен приводить к захвату важных анатомических структур сердца (огибающая артерия, поперечная вена сердца и венозный синус).

В шов обязательно должны быть захвачены устья легочных вен, где находятся мышечные муфты, являющиеся анатомическим субстратом, генерирующим мерцательную аритмию.

Интраоперационные данные

Показатель	1-я группа (*n*=16)	2-я группа (*n*=30)
Время искусственного кровообращения, мин	98,6±20,7	70,83±15,0
Время ишемии миокарда, мин	78±10,0	56±14,5
Гипотермия, °С	32,6±1,1	33,5±2,0
Восстановление синусового ритма на операционном столе, *n*(%)	**11 (68,75)**	**18 (60)**

Данные ЭхоКГ в раннем послеоперационном периоде (7–10-е сутки)

Показатель	1-я группа (*n*=16) (процедура «лабиринт»)	2-я группа (*n*=30) (циркулярная редукция ЛП)
КДО, мл	↓ 122,6±15,8 (на 11,6%)	↓ 130,7±30,7 (на 7,3%)
ФВ, %	↑ 51,7±5,4 (на 4,86%)	↑ 59,8±6,35 (на 4,72%)
Объем ЛП, мл	↓ 60,1±10,3 (на 19,43%)	↓ 69,5±26,4 (на 61,12%)
Размер ПП, мм	37×43 (без динамики)	38×50 (без динамики)

Распределение больных в зависимости от сердечного ритма в раннем послеоперационном периоде, *n*(%)

Восстановление синусового ритма	1-я группа (*n*=16) (процедура «лабиринт»)	2-я группа (*n*=30) (циркулярная редукция ЛП)
1-е сутки после операции		
синусовый ритм	7 (43,75)	20 (66,5)
ФП	7 (43,75)	8 (26,8)
ЭКС (АВ-блок, узловой ритм)	2 (12,5)	2 (6,6)
3-и сутки после операции		
синусовый ритм	8 (50)	21 (70)
ФП	6 (37,5)	7 (23,3)
ЭКС (АВ-блок, узловой ритм)	2 (12,5)	2 (6,6)
Перед выпиской из стационара (7–10-е сутки)		
синусовый ритм	10 (62,5)	18 (60)
ФП	4 (25,0)	10 (33,3)
ЭКС (АВ-блок, узловой ритм)	2 (12,5)	2 (6,6)

Данные ЭхоКГ в среднесрочном послеоперационном периоде (6–24 мес)

Показатель	1-я группа (*n*=16) (процедура «лабиринт»)	2-я группа (*n*=30) (циркулярная редукция ЛП)
КДО, мл	↓ 125,0±39,4 (на 10,88%)	↓ 122,7±52,3 (на 14,9%)
ФВ, %	↑ 54,3±11,5 (на 9,2%)	↑ 60,0±16,5 (на 4,83%)
Объем ЛП, мл	↓ 52,7±14,6 (на 29,4%)	↓ 86,7±35,0 (на 48,48%)
Размер ПП, мм	38×47 (без динамики)	38×50 (без динамики)

Распределение больных в зависимости от сердечного ритма в среднесрочном послеоперационном периоде (6–24 мес), *n*(%)

Сердечный ритм	1-я группа (*n*=16) (процедура «лабиринт»)	2-я группа (*n*=30) (циркулярная редукция ЛП)
Синусовый	12 (75)	15 (50)
ФП, пароксизмальная форма	1 (6,25)	9 (30)
ФП, постоянная форма	1 (6,25)	4 (13,3)
ЭКС	2 (12,5)	2 (6,6)

Заключение

В сроки до 24 мес у 75% пациентов восстановился и удержался нормальный синусовый ритм после процедуры «лабиринт», что на 25% выше, чем в группе пациентов, перенесших циркулярную редукцию левого предсердия, ассоциированую с вмешательством на митральном клапане.

Мы понимаем, что редукция левого предсердия не является процедурой, непосредственно направленной на лечение ФП, но изменение его геометрии и внутрисердечной гемодинамики создает благоприятные условия для восстановления регулярного сердечного ритма.

ИМПЛАНТАЦИЯ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, И. В. Проничева, Е. В. Заклязьминская, А. В. Поляков (Москва)

Одна из важнейших проблем современного здравоохранения – предупреждение внезапной сердечной смерти (ВСС), что требует своевременного применения хирургических и медикаментозных пособий. Одним из наиболее распространенных генетически детерминированных заболеваний, протекающих с высоким риском ВСС, является синдром удлиненного интервала *Q–T* (LQTS). Синдром удлиненного интервала *Q–T* отличается генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом, а также высоким риском развития фибрилляции желудочков (ФЖ) и ВСС при первом синкопальном эпизоде в отсутствии выраженных структурных и анатомических изменений миокарда. Тяжесть течения заболевания значительно варьирует даже в пределах одной семьи. Это может быть обусловлено как наличием мутаций более чем в одном гене, ответственном за заболевание, так и модифицирующим влиянием на проявление мутаций полиморфных аллелей гена. Согласно последним молекулярно-генетическим исследованиям риск развития ВСС и соответственно подходы к лечению в значительной степени могут определяться пораженным геном, то есть для разных молекулярно-генетических вариантов оптимальное лечение может быть различным. Однако даже с современными схемами стратификационного риска ВСС пациенты, отнесенные к группе низкого риска, могут иметь тридцатипроцентный риск возникновения ВСС. Учитывая пожизненность терапии имплантируемыми устройствами, хотелось бы иметь более надежные пособия для идентификации пациентов действительно низкого риска, которым, возможно, не требуется имплантация устройств.

Целью данной работы явился анализ эффективности молекулярно-генетических методов диагностики в оценке риска развития ВСС и выборе оптимального метода лечения среди пациентов с генетически подтвержденным LQTS и его аллельными формами.

Методы исследования включали в себя в первую очередь анализ электрокардиограмм пробанда и доступных кровных родственников, сбор анамнеза с выявлением случаев внезапной смерти в семье, кроме того, проводились нагрузочные пробы для выявления дополнительных факторов риска ВСС. ДНК-диагностика проводилась на базе медико-генетического центра РАМН.

Всего были обследованы 48 пациентов, среди них мужчин – 19, женщин – 29, средний возраст больных составил 25,8±17,9 года (от 5 лет до 51 года). Синкопальные состояния на догоспитальном этапе были отмечены у 40 (83%) пациентов, 16 (33%) из них пережили клиническую смерть с успешными реанимационными мероприятиями. Из сопутствующих нарушений ритма и проводимости хотелось бы отметить синусовую брадикардию у 32 (66%) пациентов, что затрудняло прием адекватных доз антиаритмических препаратов. У 16 (33%) пациентов отмечена ВСС в семье. В целом, все пациенты были сохранными, трудоспособными, относились к I–II ФК по NYHA, имели удовлетворительную сократительную способность миокарда левого желудочка (ЛЖ), из клапанной патологии на ЭхоКГ отмечен только пролапс митрального клапана у 15 (31%) пациентов.

Из 48 генотипированных пациентов у 31% был подтвержден LQT1, у 13% пациентов – LQT2, в такой же доле был представлен LQT3, пациенты с 5-м и 6-м типом синдрома были представлены единичными случаями (по 2%). У двух пациентов был выявлен синдром Бругада, что составило 4% от всей обследованной группы. И впервые был верифицирован синдром короткого интервала *Q–T* у одного пациента, что составило 2% от обследованной группы.

В таблице представлены все верифицированные мутации по ответственным генам, выявленные у 32 пациентов. Красным цветом отмечены новые мутации, ранее не описанные. К развитию клинического фенотипа LQT3 привели миссенс-мутации (F2004L – 1, A572D – 2, E1784K – 2, S1431R – 1), реализующиеся по типу «gain of function». В результате мутации такого характера нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток, отсутствующий в норме. Постоянный приток ионов Na^+ в клетку приводит к неполной реполяризации мембраны и ее гипервозбудимости. Мутации, выявленные у больных с синдромом Бругада, представляют собой мутации сплайсинга, которые реализуются через механизм гаплонедостаточности вследствие деградации мРНК, содержащей

преждевременный стоп-кодон. В результате, несмотря на то что мутантный белок с аномальными свойствами не транслируется, снижение плотности нормальных α-субъединиц натриевого канала приводит к снижению входящего натриевого тока.

Ниже представлена схема калиевого канала, обеспечивающего медленный ток замедленного выпрямления фазы реполяризации, что важно для поддержания адекватной продолжительности потенциала действия по отношению к ЧСС, а также для поддержания калиевого гомеостаза в эндолимфе внутреннего уха. Полноценно работать канал может только при ассоциации 2 субъединиц: α-субъединицы калиевого канала, которая кодируется геном *KCNQ1* и α-субъединицы, которая кодируется геном *KCNE1*. α-субъединица состоит из 6 трансмембранных доменов (*S1–S6*). Субъединицы ориентированы таким образом, что образуют центральное отверстие (пору) с обращенными внутрь поры доменами *S5* и *S6*. Другим важным компонентом K^+-канала является потенциалзависимый чувствительный центр, образованный доменом *S4*. Каждая третья аминокислота, входящая в состав домена *S4*, положительно заряжена, что обеспечивает домену суммарный положительный заряд. При деполяризации происходит его перемещение наружу, что вызывает дальнейшие конформационные изменения и приводит к открытию «ворот» канала и его активации. При этом регистрируется выходящий K^+-ток. Максимальная амплитуда этого тока регистрируется в 4-ю фазу потенциала действия. На схеме показаны мутации, выявленные у разных больных, проходивших лечение в нашем отделении. Каждая из мутаций приводит к изменению свойств белка, и, следовательно, к нарушению калиевой проводимости. Мутация A341V затрагивает важный участок – мембраносвязанный домен *S6*, а мутация R243C – домен *S4*, что приводит к значимому снижению исходящих калиевых токов.

У пациента с мутацией A341V, с неоднократно зафиксированными эпизодами желудочковой тахикардии (ЖТ) типа пируэт был выявлен отягощенный семейный анамнез по внезапной смерти, что повышает вероятность развития этого события у нашего пациента.

У каждого пациента с генетически подтвержденным LQTS или его аллельной формой проводилось выявление фенотипических предикторов ВСС. Одним из таких неблагоприятных фенотипических предикторов является увеличение дисперсии интервала *Q–T*, которую мы определяли как разность между максимальным и минимальным значением интервала *Q–T* в каждом из 12 стандартных отведений, снятых одновременно.

У большинства пациентов выявлялось увеличение *Q–Tc* свыше 440 мс. У больных с мутациями A341V и R243C наблюдалось значительное увеличение значений *Q–Tc* и показателей дисперсии интервала *Q–T*, что в целом характеризует повышенную готовность миокарда к аритмогенезу. Также к неблагоприятным фенотипическим предикторам относится выявление желудочковых экстрасистол (ЖЭ) высоких градаций по Лауну, поэтому мы проводили оценку частоты выявляемости ЖЭ различных градаций, которые регистрировали при записях суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и/или во время проведения электрофизиологического исследования.

При проведении сравнительной оценки количества пароксизмов ЖТ, полученных при записи суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, было выявлено их статистически достоверное увеличение при наличии мутации A341V.

Таким образом, анализ распределения неблагоприятных фенотипических предикторов среди 16 пациентов с генетически подтвержденными 1-м и 5-м типом синдрома показал, что наиболее злокачественно протекают мутации A341V и R243C, что согласуется с литературными данными.

У одного пациента, который поступил к нам с диагнозом «идиопатическая фибрилляция желудочков», с неоднократно перенесенными реанимационными мероприятиями и положительным семейным анамнезом по внезапной смерти, на ЭКГ покоя было зарегистрировано уменьшение корригированного интервала *Q–T*. После генотипирования была верифицирована новая мутация, детерминирующая синдром короткого интервала *Q–T*.

Поиск мутаций, ответственных за заболевания, проводился с помощью различных методов ДНК-диагностики. Например, электрофоретическое разделение образцов 6-го экзона проводилось в полиакриламидном геле. Фрагменты перед нанесением на гель обработаны ферментом рестриктазой. Люди, у которых появляется дополнительный фрагмент, имеют мутацию. Представлены результаты прямого секвенирования. Стрелкой указана измененная нуклеотидная последовательность в виде наложения двух пиков разного цвета, приводящая к аминокислотной замене глицина на серин в положении 601.

Среди 32 пациентов в двух (6%) случаях у кровных родственников пробандов произошли дополнительные мутации в ответственных генах. Заболевание у этих родственников отличалось более выраженной клинической симптоматикой. Ни один родственник с двумя мутациями не выжил. По данным Schwartz, Priory (2004 г.); Splawski (2006, 2008 г.) выявление второй мутации встречается в 4,6–7,8% случаев и больные с двумя

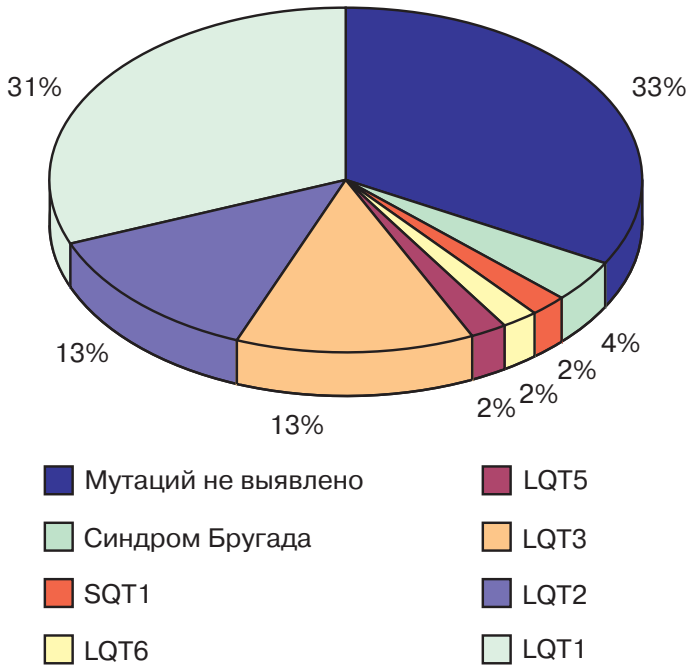
мутациями клинически более тяжелые. Таким образом, мы считаем, что выявление второй независимой мутации может рассматриваться как независимый генетический фактор риска внезапной сердечной смерти. Другим независимым генетическим фактором риска внезапной сердечной смерти является выявление у больного известных мутаций или генетических форм, стабильно характеризующихся тяжелым течением (например A341V, R243C в гене *KCNQ1*, синдром Бругада).

Исходя из результатов генотипирования с учетом неблагоприятных фенотипических предикторов ВСС были прооперированы 32 пациента. Имплантация ЭКС выполнена у 12 пациентов, кардиовертера-дефибриллятора – у 11. У 9 больных использовались дополнительные хирургические пособия. Наблюдались хирургические осложнения: дислокация электрода в двух случаях, нагноение ложа в одном случае при нулевой летальности. В отдаленном послеоперационном периоде отмечено статистически значимое снижение числа пароксизмов ЖТ на фоне физиологического режима стимуляции с повышенной частотой сердечных сокращений и приема антиаритмических препаратов.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ДНК-диагностика является наиболее информативным методом исследования, позволяющим решать вопросы дифференциальной и пресимптоматической диагностики, а также оптимального выбора хирургического и медикаментозного метода лечения для разных молекулярно-генетических вариантов LQTS и его аллельных форм.

В настоящее время продолжается накопление сведений о конкретных мутациях, детерминирующих различную степень тяжести клинических проявлений. По нашим данным, которые совпадают с данными, опубликованными в литературе, имеются предварительные сведения о том, что одни мутации проявляют себя более злокачественно, чем другие. Возможно, и скорее всего это произойдет в ближайшем будущем, будут разработаны локус-специфичные схемы стратификации риска, основанные или на определенных мутациях, или на их функциональных эффектах. Это позволит в случае выявления у пациента мутации, известной злокачественным течением, применить более агрессивные методы лечения, даже если отсутствуют какие-либо очевидные указания на наличие высокого риска синкопе со стороны наиболее важных фенотипических проявлений заболевания, не дожидаясь первого сердечного эпизода, который может, к глубокому сожалению, закончиться трагическим исходом, самым грозным проявлением LQTS – внезапной сердечной смертью.

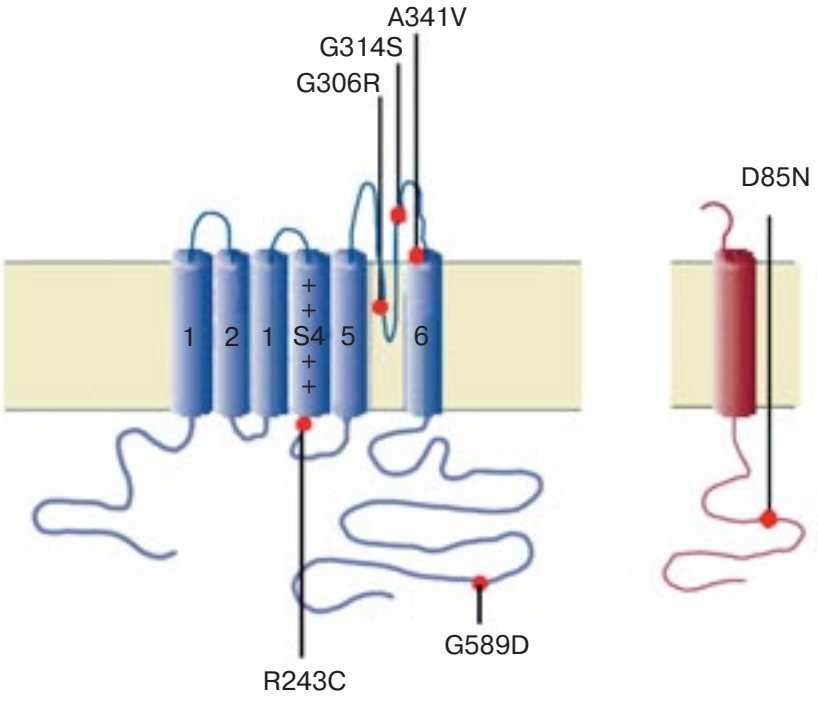
Доля различных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлиненного интервала *Q–T* и его аллельных форм среди генотипированных пациентов *(n=48)*



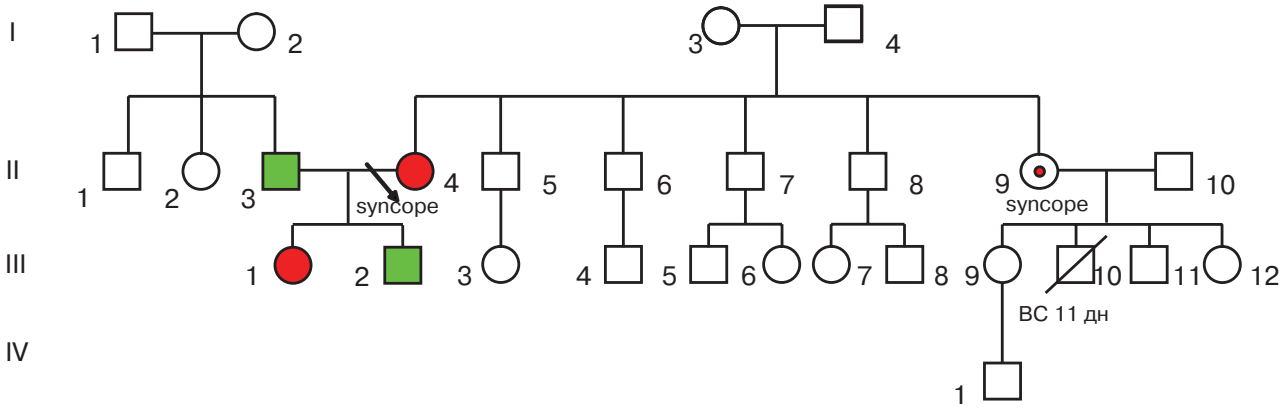
Мутации, выявленные у обследованных пациентов *(n=32)*

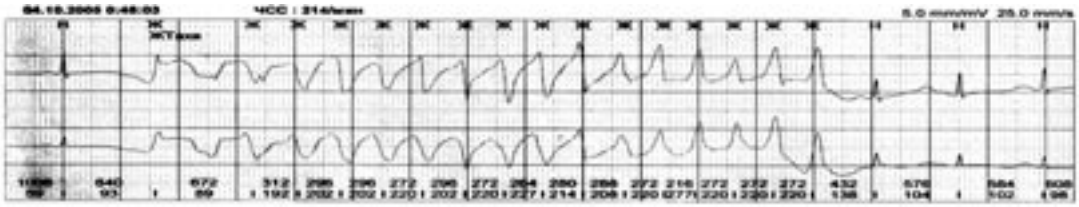
Ген	Генетическая форма	Мутация	Белковый продукт
KCNQ1	LQT1 – 15 (47%)	G306R – 4 A341 V – 5 G314S – 2 G589D – 2 R243C – 2 (Franqueza, 1999)	α-субъединица калиевого канала (IKs)
SCN5A	LQT3 – 6 (19%)	F2004L – 1 A572D – 2 E1784K – 2 S1431R – 1	α-субъединица натриевого канала (INa)
	Синдром Бругада – 2 (6%)	IVS24AS+1G>A – 1 IVS16DS5A>G –1	
KCNH2	LQT2– 6 (19%)	**P596T – 2 de novo** G601S – 3 **K638N – 1 de novo**	α-субъединица калиевого канала (IKr)
	SQT1 – 1 (3%)	**T983I – 1 de novo**	
KCNE1	LQT5 – 1 (3%)	D85N – 1 (Tesson et al., 1996)	β-субъединица калиевого канала (IKs)
KCNE2	LQT6 – 1 (3%)	T8A – 1 (Abbott, 1999)	β-субъединица калиевого канала (IKr)

Схема α- и β-субъединиц калиевого канала IKs, кодируемых генами *KCNQ1* (LQT1) и *KCNE1* (LQT5) соответственно, с указанием верифицированных мутаций *(n=16)*



Отягощенный семейный анамнез по внезапной смерти и фрагмент электрокардиограммы пробанда с мутацией A341V в гене *KCNQ1*





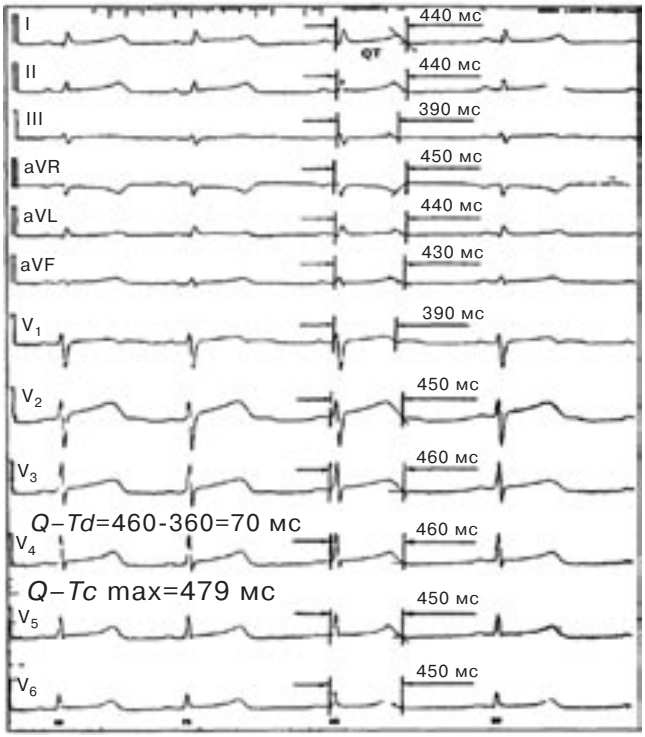
Мутация не выявлена
Не обследованы
Умершие
Мутация выявлена. *Q–Tc*>460 мс
Мутация выявлена, нет ЭКГ-признаков LQTS/BS

Пример вычисления дисперсии интервала *Q–T*

$$(Q-T)d=(Q-T)max-(Q-T)min$$
$$(Q-Tc)d=(Q-Tc)max-(Q-Tc)min$$

Расчет корригированного интервала *Q–T* по формуле Базетта

$$Q-Tc=\frac{Q-T,\ мс}{\sqrt{R\text{-}R},\ с}$$

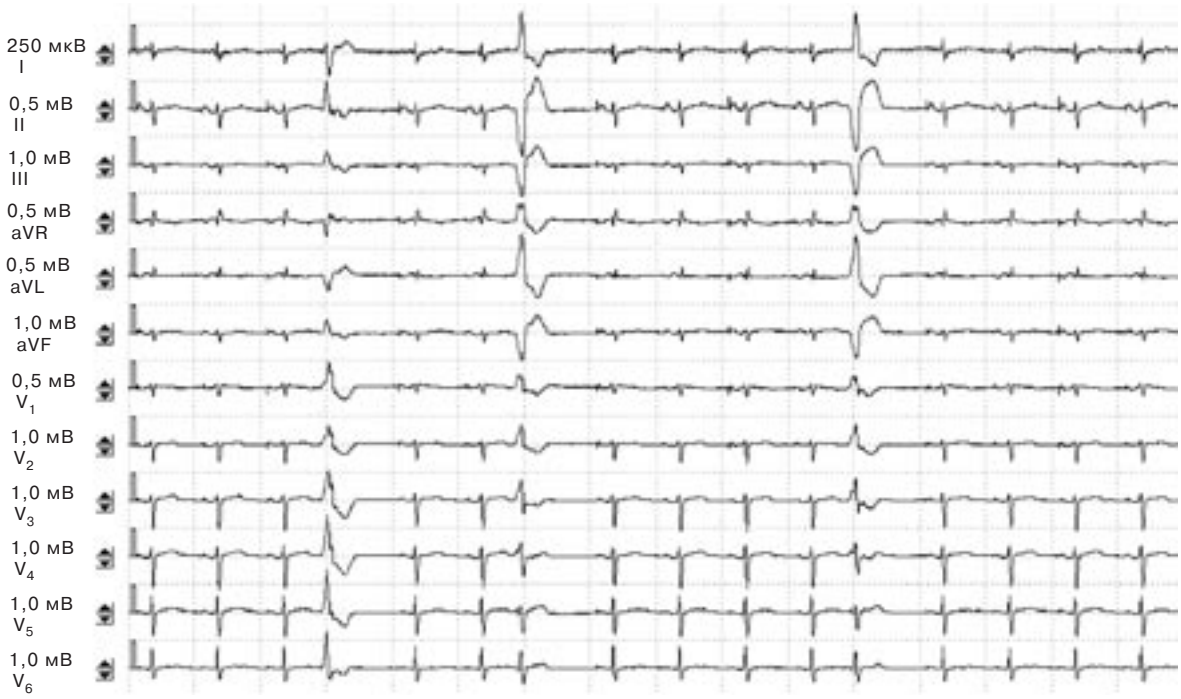


Электрокардиографический полиморфизм у пациентов с генетически подтверженным *LQT1* (*n*=15)

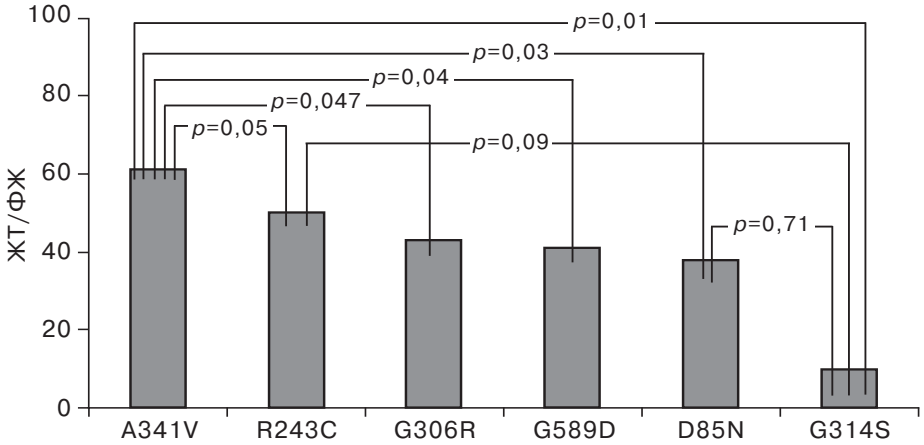
Мутации в гене *KCNQ1*	*Q–T* min мс	*Q–T* max мс	*Q–Tc* мс	*Q–Td* мс	*Q–Tcd* мс
A34IV	**437±13**	**565±16**	**492±22****	**132±24***	**107±19**
G589D	436±8	456±13	442±9	55±18	59±16
G306R	432±15	492±18	447±16	75±19	65±18
G314S	348±19	445±16	429±18	37±12	22±14
R243C	**476±11**	**565±15**	**502±19****	**106±17**	**59±18**

**p*<0,005
***p*<0,001

Политопная желудочковая экстрасистолия (3АС и 1MS по Kuchar)



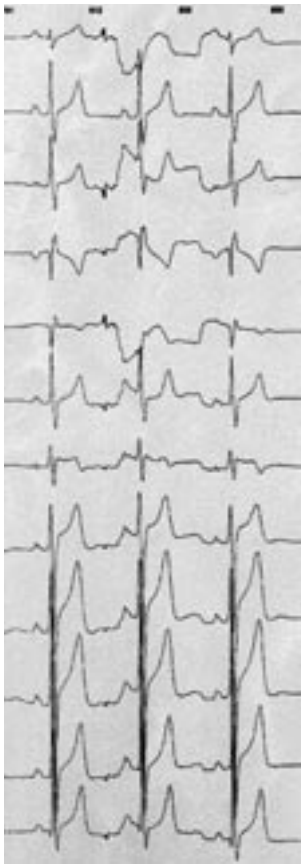
Анализ статистической достоверности различий в количестве эпизодов ЖТ/ФЖ среди пациентов с LQT1 и LQT5 *(n=16)*



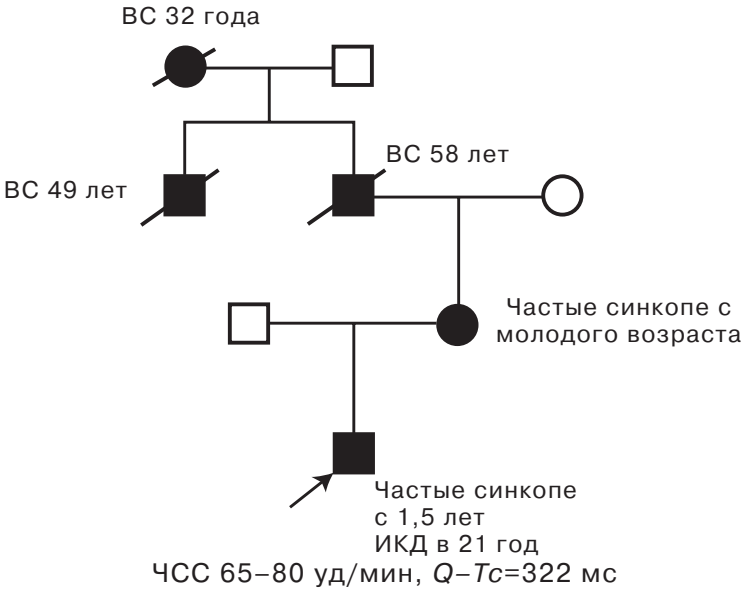
Оценка риска ВВС: выявление мутаций, приводящих к тяжелому течению заболевания среди пациентов с LQT1 (*n*=15)

Клинические особенности больных с выявленными мутациями в гене *KCNQ1*	G306R	G314S	**A341V**	G589D	**R243C**
Q–Tc>440мс	4 (100%)	1 (50%)	**5 (100%)**	1 (50%)	**2 (100%)**
Q–Td, мс	75±19	37±12	**132±24**	55±18	**106±17**
Синусовая брадикардия	3 (75%)	1 (50%)	**5 (100%)**	2 (100%)	**1**
Клиническая смерть в анамнезе	2 (50%)	0	**4 (80%)**	1 (50%)	**2 (100%)**
ЖТ/ФЖ	2 (50%)	0	**4 (80%)**	1 (50%)	**2 (100%)**
ЖЭ высоких градаций	1 (25%)	0	**2 (40%)**	1 (50%)	**1 (50%)**
Альтернация зубца Т	2 (50%)	1 (50%)	**4 (80%)**	0	**2 (100%)**
Ригидность циркадного ритма	3 (75%)	0	**3 (60%)**	0	**1 (50%)**
ВСС в семье	–	–	+	–	+
Резистентность к ААТ	1 (25%)	0	***4 (80%)***	0	***2 (100%)***

Идиопатическая фибрилляция желудочков или SQTS?

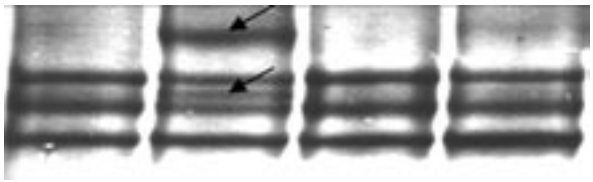


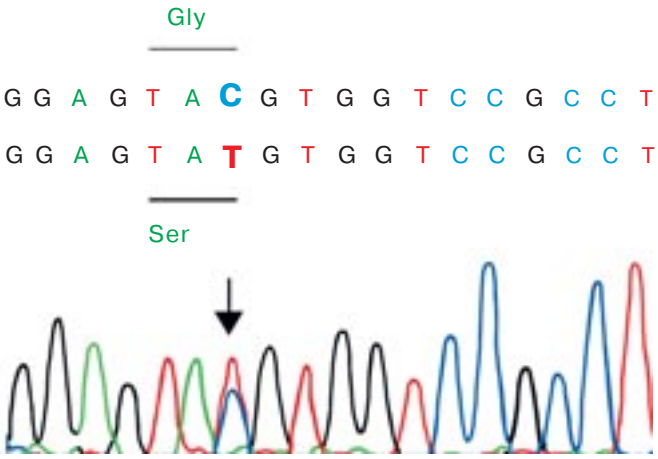
Верифицирована **новая мутация T9831** в гене *KCNH2*, ответственная за синдром короткого интервала *Q–T*



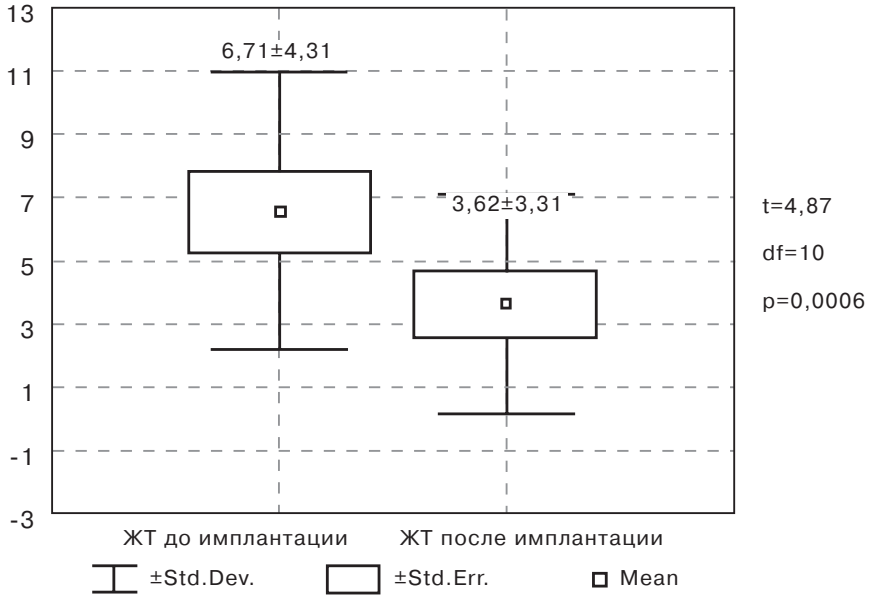
Фрагмент полиакриламидного геля с результатами рестрикционного анализа 6-го экзона гена *KCNH2* (LQT2)

Прямое секвенирование фрагмента 6-го экзона гена *KCNH2* с измененной электрофоретической подвижностью, выявляющее мутацию G601S*





Снижение среднего числа пароксизмов ЖТ на фоне стимуляции в физиологическом режиме и ААТ у пациентов с каналопатиями после имплантации КВД



Период наблюдения от 7 до 96 мес (59,2±37,4 мес)

ОПЫТ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

А. Ш. Ревишвили, Ф. Г. Рзаев, С. Ю. Сергуладзе, О. В. Сопов, Е. З. Лабарткава, Р. Р. Реквава, Т. Р. Джорджикия (Москва)

Многочисленные исследования последних лет показали высокую эффективность интервенционного лечения фибрилляции предсердий (ФП), сравнимую с результатами фармакологической терапии (AFFIRM, RACE). Сегодня многие пациенты вне зависимости от формы аритмии отдают предпочтение радикальным инвазивным вмешательствам, а не перспективе пожизненного приема лекарственных препаратов. На данный момент времени в различных клиниках мира с использованием разнообразных методов и подходов проведено свыше 23 000 процедур. Накопленный опыт позволяет говорить о более эффективных подходах и технических нюансах процедур у разных категорий больных, что также уменьшает количество пери- и послеоперационных осложнений.

Понятие компартментализации (изоляции) предсердной ткани с использованием радиочастотных (РЧ) линейных воздействий объясняло успех процедуры «лабиринт» (Maze), которая применялась в хирургическом варианте. Первые упоминания о возможности выполнения подобной процедуры интервенционным путем появились в 1994 г. в работах M. Haissaguerre и соавт., которые продемонстрировали технику эффективного выполнения изоляции предсердий с использованием катетеров. Результаты этих операций показали, что при линейной аблации в правом предсердии эффективность процедуры не превышала 20–30%. Проведение радиочастотных линейных воздействий в левом предсердии технически сложнее выполнимо в связи с трудным доступом (транссептальная пункция) к анатомическим структурам и с нестабильным положением катетера, поэтому линейные повреждения оказываются неполными и нетрансмуральными. Однако эффективность левопредсердной аблации у пациентов с ФП оказывается гораздо выше – 50–90%. На данный момент линейные воздействия в предсердиях могут быть дополнением к операции изоляции легочных вен (ЛВ) или являются самостоятельной процедурой, применяемой также для лечения левопредсердного трепетания (ЛПТ). Использование новейших технологий – системы трехмерного навигационного картирования (CARTO, Navix, RPM), магнитного наведения (Stereotaxis) позволило улучшить визуализацию и точность радиочастотных воздействий, а также снизить лучевую нагрузку на врача и пациента.

В 1996 г. группа авторов из Бордо (M. Haissaguerre, P. Jais), которые оценивали результаты лечения пациентов путем радиочастотной изоляции правого и левого предсердий (ПП, ЛП) по типу процедуры Maze, отметили стабильную фокусную активность из легочных вен. РЧ-воздействия на эти очаги автоматизма были достаточно эффективны при наличии одного фокуса и требовали повторных процедур в случае трех и более эктопических очагов. Данные работы позволили выделить группу пациентов с эктопической формой ФП и выработать показания для проведения подобного рода вмешательств. При холтеровском мониторировании (ХМ) большинства таких больных можно зарегистрировать частую раннюю предсердную экстрасистолию типа «*P* на *T*», которая бывает изолированной, а в ряде случаев запускает ФП. Аритмия обычно носит непрерывно-рецидивирующий характер с неоднократными пароксизмами в течение суток, которые спонтанно купируются и имеют длительность от нескольких секунд до нескольких часов. По клиническому течению данная форма ФП часто не «отвечает» на профилактическую консервативную терапию антиаритмическими препаратами (ААП) разных классов и их сочетанием. Локальные воздействия на очаг автоматизма имели высокую эффективность у этих больных. Однако у многих пациентов на операции не удавалось точно выявить аритмогенную вену, поэтому использовалась методика циркулярной изоляции ЛВ до полного исчезновения потенциалов. Возникновение рецидивов аритмии и повторные аблации внутри ЛВ увеличивали риск развития стенозов. Кроме того, появился ряд исследований, указывающих на наличие зон «триггерного автоматизма», участвующего в индукции и поддержании ФП не только внутри ЛВ, но и на границе ЛП и ЛВ. Эти работы стимулировали развитие интервенционных методик, направленных на электрическое разобщение ЛВ и миокарда ЛП. Таким образом, в зависимости от клинического течения и интраоперационных результатов электрофизиологического исследования (ЭФИ) применяются два подхода радиочастотной изоляции ЛВ при ФП: 1) частичная или сегментарная изоляция устьев ЛВ (СИЛВ); 2) полное разобщение устьев

ЛВ и соседствующего предсердного миокарда – круговая или циркулярная изоляция на границе ЛВ и ЛП (ЦИЛВ).

В конце 2001 г. D. Shah, M. Haissaguerre и P. Jais предложили стратегию РЧ-изоляции ЛВ в зависимости от клинического течения аритмии. Алгоритм аблации, предложенный этими авторами, представлен ниже.

Вышеописанные методики применяются для лечения пациентов с пароксизмальной и стабильной формами ФП. Больные с хронической формой ФП имеют большие размеры и объем ЛП, поэтому для достижения хорошего результата операции им требуется дополнительная линейная изоляция ЛП, так как «структурный фактор» аритмии при данном типе ФП имеет главенствующее значение. Как правило, производится линейная аблация по крыше и задней стенке ЛП между правыми и левыми ЛВ, в области латерального и/или септального перешейков, – между левой и правой соответственно нижними ЛВ и митральным клапаном (МК). Однако при увеличении площади изоляции в связи с неполным и нетрансмуральным повреждением увеличивается риск развития инцизионных тахикардий. Используя методы электроанатомического картирования (CARTO), можно наиболее точно воспроизвести эти «линии», конечной точкой аблации при этом служит отсутствие электрической активности в зоне РЧ-воздействия (двойные или низкоамплитудные электрограммы).

В последние годы много внимания уделяется роли автономной нервной системы сердца (нервные ганглии в проекции ЛП) в возникновении и поддержании ФП. Обратив внимание на возникающие эпизоды брадикардии при аблации левых ЛВ, часть авторов дополняет процедуру изоляции ЛВ РЧ-воздействиями в области этих ганглиев. Проводятся работы по изолированной аблации симпатических узлов в проекции ЛП, так как имеются данные об исчезновении эктопической активности из легочных вен после воздействий в этих зонах. Это связано, по-видимому, с влиянием вегетативной и нейрогуморальной систем на короткие рефрактерные периоды и на «триггерную» активность, которые наблюдаются в устье и внутри ЛВ. Однако на сегодняшний день имеется достаточно мало информации по этой проблеме, а главное, отсутствуют данные об отдаленных результатах у этой категории пациентов.

Данная работа посвящена опыту интервенционного лечения пациентов с различными формами ФП и пароксизмальных тахикардий (ПТ), прооперированных в отделении хирургического лечения тахиаритмий НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с февраля 2000 по январь 2009 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С февраля 2000 по январь 2009 г. в отделении хирургического лечения тахиаритмий НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН прооперированы 850 пациентов (211 женщин и 639 мужчин), имеющих ФП или наджелудочковую тахикардию с локализацией эктопического очага в ЛВ, которым проведены 1131 процедура РЧА в устье ЛВ (в среднем 1,33 на одного больного). Возраст пациентов составил от 9 до 74 лет (средний возраст 46,6 ± 11,5 года), длительность аритмии – от года до 27 лет (в среднем 6,6±5,6 года). Пароксизмальную форму ФП имели 427 (50%) пациентов, персистентную ФП – 217 (26%) пациентов, эктопическая ПТ выявлялась у 79 (9%) больных, хроническая ФП – у 127 (15%). Сочетание ФП с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта определялось у 12 (3%) пациентов, с атриовентрикулярной узловой реципроктной тахикардией – у 6 (1,5%). Трепетание предсердий (ТП) I типа было выявлено у 376 (44%) пациентов.

У всех пациентов была неэффективна профилактическая терапия ААП I–III классов (в среднем 3,1 ± 1,6 препарата). Все антиаритмические препараты отменялись за 5 периодов полувыведения.

На дооперационном этапе всем больным проводилось стандартное клинико-диагностическое обследование, включающее в себя электрокардиографию (ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), а также специальные методы исследования, перечисленные ниже.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА

Всем больным за 3–4 недели до операции назначалась антикоагулянтная терапия фенилином или варфарином под контролем протромбинового индекса на уровне 40–60% или до достижения и поддержания МНО на уровне 2–2,5. До назначения антикоагулянтов проводилась контрольная гастроскопия для исключения эрозивных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а при наличии последних перед назначением антикоагулянтов проводился курс противоязвенной терапии с повторной гастроскопией. Накануне и в день операции производилась отмена антикоагулянтов с переходом на подкожное введение 5000–10 000 ЕД гепарина в зависимости от массы тела пациента и исходных данных МНО.

Большинству пациентов для изучения индивидуальных анатомических особенностей и разработки хода операции выполнялась спиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным введением контрастного вещества Омнипак-300 (йогексол) в количестве 80–100 мл.

Строили двух- и трехмерные реконструкции ЛП и ЛВ, измеряли объем ЛП и диаметры ЛВ в устье. По результатам измерений объем ЛП оказался достоверно меньшим у пациентов с пароксизмальной формой ФП/ПТ по сравнению с больными, имевшими хроническую форму ФП.

Накануне операции всем больным проводилась чреспищеводная ЭхоКГ для исключения тромбоза ЛП и его ушка, а также измерение объема ЛП. Пациентам, у которых выявлялись тромбы в ЛП и его ушке, назначалась антикоагулянтная терапия с повторной контрольной чреспищеводной ЭхоКГ через 3–4 недели. При положительном эффекте лечения в последующем была проведена РЧА ЛВ, в противном случае больным предлагалась хирургическая операция «лабиринт» с тромбэктомией и перевязкой ушка ЛП.

ПРОЦЕДУРЫ ЭФИ И РЧА

На операции под комбинированной анестезией (местно 0,5% раствор новокаина или лидокаина, внутривенно инфузия растворов фентанила и дормикума) пунктировались левая подключичная и обе бедренные вены. Под флюороскопическим контролем (XRE, «Trex Medical», США) к области овального окна подводился интродьюсер PREFACE™ («Biosense Webster»), через который проводилась игла для транссептальной пункции (BRK-1, «Daig & St. Jude Medical»). Под флюороскопическим контролем выполнялась транссептальная пункция межпредсердной перегородки в области овальной ямки и в левое предсердие проводился катетер для ангиографии. Производились последовательная ангиография всех ЛВ с измерением их размеров и определение рентгеноанатомических ориентиров положения устья ЛВ, после чего ангиографический катетер заменялся на длинный проводник, который оставляли в левой верхней ЛВ или ушке ЛП. Затем через пункционное отверстие проводился управляемый электрод, и интродьюсер PREFACE™ возвращался в ЛП. Проводник заменялся многоканальным циркулярным катетером Lasso, в зависимости от результатов измерения ЛВ, диаметром 12, 15 или 20 мм или катетером с изменяющимся диаметром окружности – модель 2515 (от 15 до 25 мм). Через второй интродьюсер проводился аблационный электрод. У 61 (15,4%) пациента, прооперированного до мая 2003 г., для аблации применялся электрод Marinr MC или MC XL с 4-миллиметровым наконечником, у остальных больных РЧА в ЛВ проводилась при помощи 4-полюсного «холодового» аблационного электрода с орошаемым наконечником (Celsius ThermoCool, «Biosense Webster», США). Скорость подачи охлаждающего раствора во время аблации составляла 17–20 мл в минуту.

Катетер Lasso устанавливался последовательно во все легочные вены. Картирование осуществлялось на экстрасистоле или при запуске тахикардии с регистрацией спайков ЛВ. При отсутствии аритмии ЭФИ проводилось на синусовом ритме или же, для лучшей дифференциации спайков, на фоне стимуляции из области устья ВС, при этом изолировались все ЛВ. Точкой первого приложения РЧ-энергии является зона наиболее ранней активации муфты ЛВ. Производилась частичная или полная изоляция ЛВ, конечным результатом аблации было исчезновение эктопической активности и/или отсутствие потенциалов ЛВ. У некоторых пациентов, которым производилась РЧА во время ФП, происходило восстановление синусового ритма после изоляции аритмогенной вены, однако сама фибрилляция предсердий существовала внутри изолированной вены.

Линейная РЧ-изоляция ЛП (65 процедур) при помощи системы нефлюороскопического картирования CARTO фирмы «Biosense Webster» была выполнена 56 (14%) пациентам с персистентной и хронической формами ФП.

У части пациентов на операции отмечался стабильный пароксизм ФП, что затрудняло определение аритмогенных вен. Однако более частая, «залповая» активность в одной из ЛВ у части больных помогала определить зону, где аблация проводилась в первую очередь.

Проведена РЧ-изоляция 3000 ЛВ у 850 пациентов (в среднем 3,7 ЛВ на одного больного). Аблация в правой верхней ЛВ выполнена у 842 больных, в левой верхней ЛВ – у 856, в левой нижней ЛВ – у 740, в правой нижней ЛВ – у 728, изоляция коллектора левых ЛВ выполнена у 176 пациентов. Температура аблации при использовании орошаемого электрода не превышала 45 °С, мощность – не более 35 Вт (в левой и правой нижней ЛВ – не более 28–33 Вт).

Аблация в области нижнего перешейка ПП дополнительно проводилась 376 (44%) больным, у которых выявлялось ТП I типа; РЧА дополнительного предсердно-желудочкового соединения – 12 (3%) больным, а РЧ-воздействие в области медленных путей атриовентрикулярного узла (АВУ) – 6 (1,5%) пациентам.

Статистическая обработка материала производилась при помощи программы Statistika 6.0 (StatSoft Inc.). Для сравнительной оценки применялся *t*-критерий Стьюдента. Статистически достоверными считались различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

ЭФИ-критериями аритмогенной вены считались: предсердная экстрасистолия и/или запуск

ФП с ранней активацией в ЛВ, купирование ФП/ПТ или прекращение частой ПЭ, поздние и фрагментированные потенциалы, наличие скрытой бигеминии в аритмогенной ЛВ. Пациентам, у которых не удалось выявить признаков аритмогенности ни в одной из вен, проводилась РЧА всех ЛВ до полного исчезновения спайковой активности в них.

При анализе эффективности можно сказать, что на первых 15 процедурах, выполненных без применения катетера Lasso и по методике «точечных» аблаций в одной из ЛВ, эффективность составила 67%. Двум больным из этой группы выполнена РЧА АВУ с имплантацией ЭКС, еще двум успешно выполнили повторную процедуру в более поздние сроки. После начала применения катетера Lasso, использования орошаемого электрода для аблации и линейных РЧ-воздействий в ЛП при помощи системы CARTO эффективность возросла до 83%. В ходе повторных процедур выяснилось, что абсолютное большинство пациентов имело восстановление аритмогенных потенциалов ЛВ, что, по-видимому, и явилось причиной неэффективности первой операции.

Среди 186 (22%) пациентов, которым проводилась линейная РЧА в ЛП при помощи системы CARTO, у трех дополнительно проводилась аблация в ЛВ при помощи катетера Lasso, а еще у одного больного первая операция осложнилась развитием инцизионного левопредсердного ТП, потребовавшего повторной процедуры при помощи системы CARTO. Следовательно, первичная эффективность этой методики составила 57%, но с учетом повторных процедур в ЛВ синусовый ритм имеют все пациенты из этой группы, из них 2 больных не принимают ААП.

Из интраоперационных осложнений у 7 (1,7%) пациентов наблюдался так называемый «острый коронарный синдром» с ишемией по задней стенке ЛЖ – в бассейне ПКА, с падением гемодинамики в 2 случаях. Всем этим больным вводили гепарин и проводили инфузию перлинганита, и в течение 10 мин происходила нормализация ЭКГ и показателей гемодинамики. Летальных исходов не было. При контрольной коронарографии патологии не выявлено. В двух случаях возникали трудности при проведении транссептальной пункции, при контрастировании определялось попадание контрастного вещества в полость перикарда, в связи с чем дальнейшая процедура не проводилась. Однако при последующем ЭхоКГ-контроле жидкость в полости перикарда не определялась и больным была успешно выполнена транссептальная пункция на последующей операции.

Гемодинамически значимых стенозов ЛВ не было. При контрольной ангиографии выявлялось сужение ЛВ после РЧА: от 10 до 40% у 12 пациентов. Этим больным проведена повторная спиральная компьютерная томография (СКТ) с ангиографией ЛВ в сроки от 3 до 6 мес, которая подтвердила отсутствие гемодинамически значимых стенозов (p<0,01). По данным H. Purerfellner и соавт., проанализировавших результаты РЧА 115 ЛВ у 37 пациентов методом СКТ через 3 мес после операции, «малые» стенозы (до 50%) выявлялись в 7 случаях, а выраженный стеноз (более 90%) был обнаружен у 2 пациентов.

В настоящей работе представлен опыт лечения в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН различных резистентных к ААП форм ФП без специального отбора пациентов, которым выполнялись как аблация ЛВ, так и линейная изоляция ЛП вокруг устьев ЛВ. В период с 2000 по 2003 г. общая эффективность лечения в нашей группе составила 72% с учетом приема ранее неэффективных ААП. Надо отметить, что на этом этапе все ЛВ изолировались только в 26% случаев, а холодовая РЧА использовалась лишь у 18% больных. Начиная с мая 2003 г. у всех пациентов используется методика холодовой РЧ-аблации всех ЛВ, при необходимости изолируется ВПВ, а также проводятся линейные аблации в левом нижнем перешейке. Данная тактика позволяет увеличить эффективность процедуры у больных с ФП с 72 до 87% (p<0,05) на фоне приема ААП. Из 79 больных, имевших эктопическую ПТ, непосредственный положительный эффект от процедуры имели все пациенты, однако у трех больных через месяц после операции с очевидным ее успехом отмечался рецидив, но от проведения повторной процедуры пациенты отказались. Остальные пациенты имеют синусовый ритм без ААТ. Во время ЭФИ-исследования при помощи катетера Lasso не удалось выявить источник аритмии у 28% пациентов, но стоит отметить, что среди 14 пациентов, у которых не было клинического эффекта от операции, лишь у трех не было признаков аритмогенности ни в одной из ЛВ. Из вышесказанного можно предположить, что причина рецидивирования ФП может заключаться как в наличии очага эктопии, расположенного вне ЛВ, так и в неполном устранении или возврате аритмогенных потенциалов в устьях ЛВ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы все большее число электрофизиологических лабораторий мира занимается проблемой интервенционного лечения ФП. Какова же эффективность этих процедур, проведенных в других ведущих ЭФИ-лабораториях мира? В последних работах группы из Бордо показано, что больным, у которых после РЧА устьев ЛВ и перешейка ЛП («митральный истмус») индуцировалась

стабильная ФП, проводились линейные РЧ-воздействия между верхними ЛВ и так называемая «передняя линия» между правой верхней ЛВ и митральным клапаном, после чего была достигнута эффективность в 90% случаев. A. Natale и соавт. из Кливленда показали, что эффективность без применения ААП составляет 29% случаев при абляции в дистальной части ЛВ, при РЧА в устье ЛВ эффективность повышается до 79% при использовании 4-миллиметрового катетера и до 100% при применении 8-миллиметрового катетера в сроки наблюдения до 1 года.

Приверженцем анатомического подхода в лечении ФП с проведением линейной абляции в ЛП вокруг устьев ЛВ при помощи системы CARTO является C. Pappone, опыт которого в данной методике является самым большим в мире и уже превысил 10 000 случаев. К достоинствам последней процедуры можно отнести значительно меньшее время флюороскопии, отсутствие зависимости от ритма пациента во время операции, меньшую длительность процедуры. Однако есть и ряд проблем, возникающих при этой операции: трудности, связанные со сложностью создания непрерывной линии вокруг ЛВ, большая стоимость операции, значительно больший риск развития инцизионных аритмий, а также редкое, но грозное осложнение, описанное в литературе, – предсердно-пищеводная фистула. По данным C. Pappone, эффективность операции при пароксизмальной форме ФП составляет 91%, а при хронической – 83%. Несколько худшие результаты с использованием системы CARTO – до 69% положительных результатов получены в исследованиях P. Adragao и соавт. При этом эффективность сильно варьирует в группах с наличием стабильной эктопии во время операции и без нее – от 58 до 100% случаев.

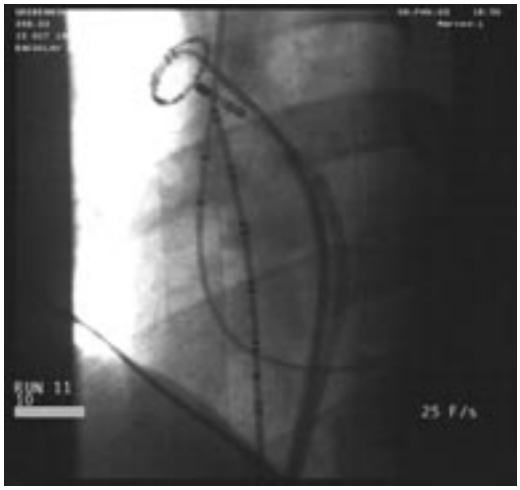
M. Haissaguerre отметил, что около 60% из оперированных больных с персистентной и пароксизмальной ФП имели пусковые и поддерживающие факторы, расположенные только в ЛВ, а у остальных пациентов аритмогенные очаги расположены вне ЛВ – в ЛП, ВПВ, что требует электрической изоляции этих областей.

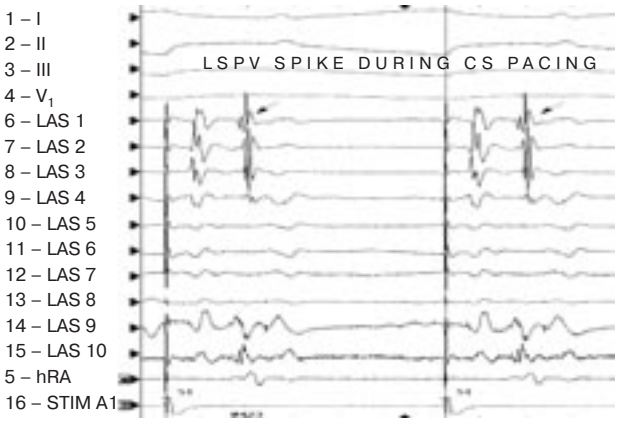
Исследование, проведенное F. Ouyang и соавт. (2006 г.), показало возможность достижения полной изоляции всех ЛВ в районе 5–10 мм от устьев ЛВ при комбинации методик ЦИЛВ и СИЛВ. Данная методика подразумевает установление двух многополюсных электродов Lasso в устьевой части верхней и нижней ипсилатеральных ЛВ, и после построения трехмерного изображения ЛП РЧ-аппликации производятся в антральной части ЛП – 5–7 мм от устья ЛВ. РЧА проводится до достижения полной электрической изоляции ЛВ от предсердного миокарда, контролируемой ЭГ с электрода Lasso. Затем циркулярная абляция проводится на противоположной стороне переустановкой циркулярных диагностических катетеров в контралатеральную позицию. Данное исследование включило 41 пациента с пароксизмальной и персистентной формами ФП со сроком наблюдения 178 ± 30 дней. Рецидив аритмии наблюдался у 10 больных. После повторной процедуры авторы указывают на отсутствие ФП у 39 (95%) больных из 41 без ААТ. Эта методика малоприменима в широкой практике, во первых, из-за своей дороговизны, во вторых – из-за сложности манипуляций тремя катетерами в ЛП, и в третьих – из-за создания большого дефекта в межпредсердной перегородке. Однако данное исследование подтверждает тот факт, что электрическая изоляция критических зон в ЛП является возможной и что сама процедура ЦИЛВ более эффективна, чем отдельная процедура СИЛВ.

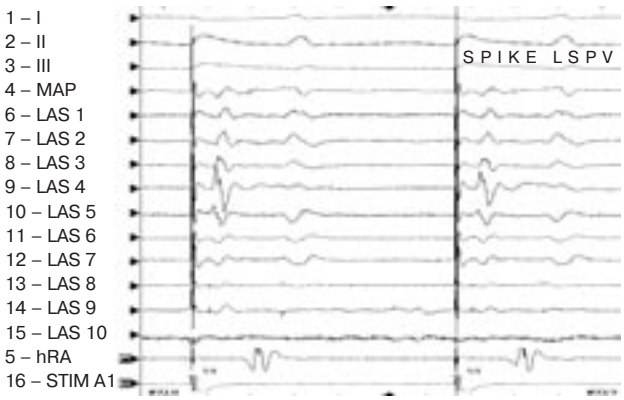
Несмотря на разницу в результатах устранения ФП методом РЧА в разных центрах мира и на наличие множества факторов, способствующих развитию фибрилляции предсердий, подавляющее большинство исследований указывает на возможность радикального лечения различных форм ФП у определенной категории пациентов при достижении полной электрической изоляции «триггерных зон» ЛВ и ЛП.

Научный редактор докладов
по проблеме «Хирургическое
лечение нарушений ритма сердца»
кандидат медицинских наук
С. Ю. Сергуладзе

Сегментарная изоляция ЛВ с помощью электрода Lasso, установленного в устье верхних ЛВ

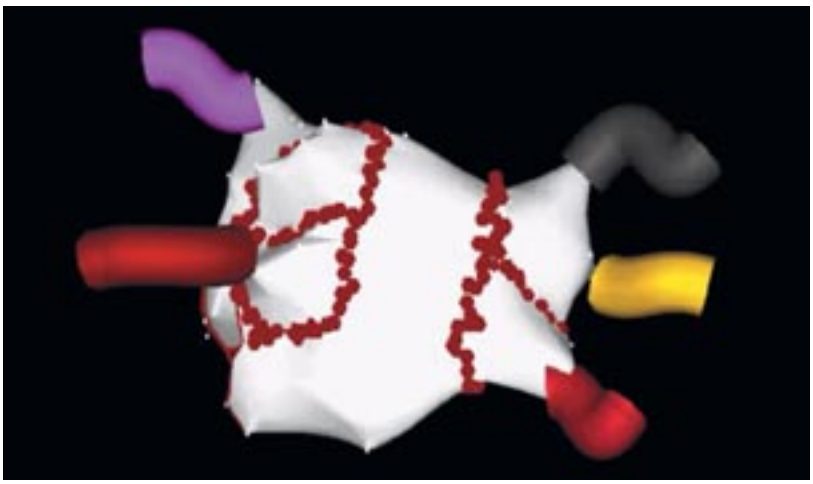




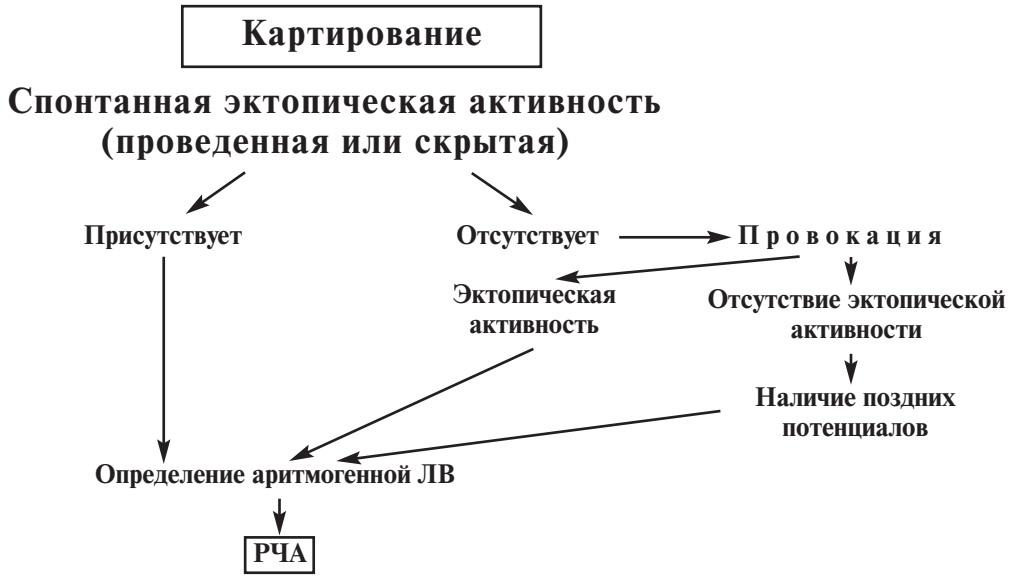


На левой ЭГ отмечается потенциал ЛВ при стимуляции дистальных отделов венечного синуса. На правой ЭГ – отсутствие этой активности после проведения сегментарной электрической изоляции ЛВ.

Анатомическая карта пациента с циркулярной антральной изоляцией ЛВ и линией между ними



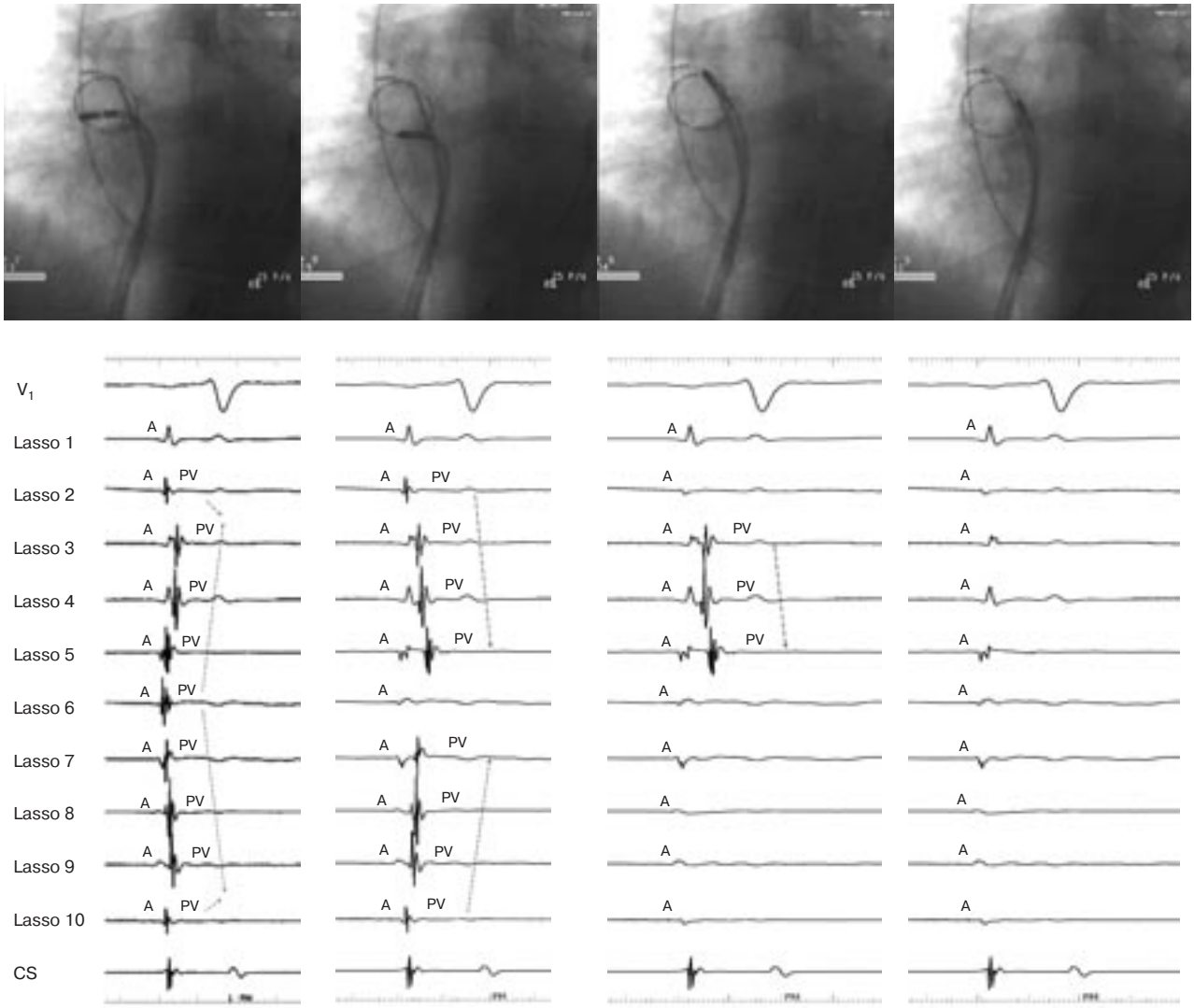
Алгоритм РЧ-изоляции ЛВ в зависимости от наличия или отсутствия эктопической активности (Haissaguerre M. et al., PACE, 2001, 1541)



Индукция ФП – «триггерная» активность из ЛВЛВ

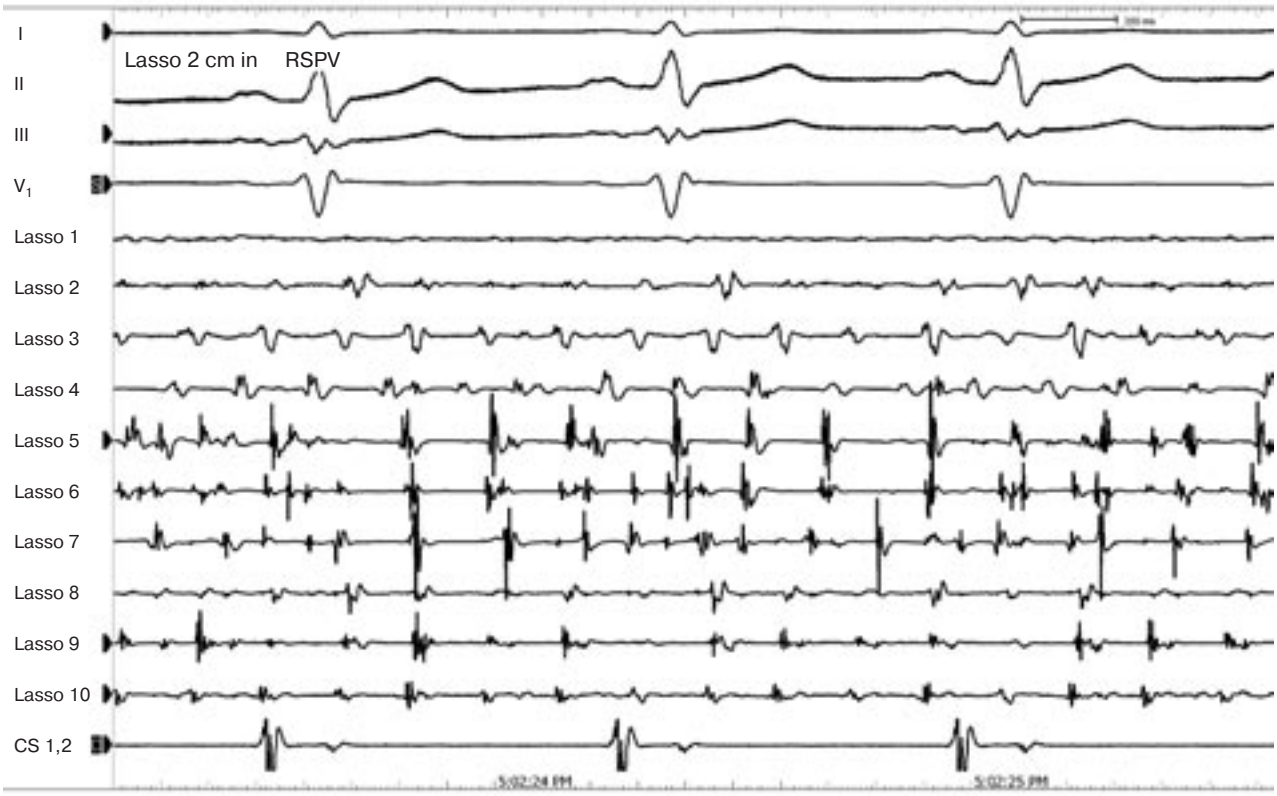
Каналы 1–4 – отведения ЭКГ I, II, III, V_1; каналы 5–7 (ABLd, ABL, ABLp) – электрограммы с дистального, среднего и проксимального полюсов аблационного электрода; каналы 8–17 (Lasso 1–10) – запись с 20-полюсного катетера Lasso, установленного в ЛВЛВ.

Сегментарная изоляция правой верхней легочной вены



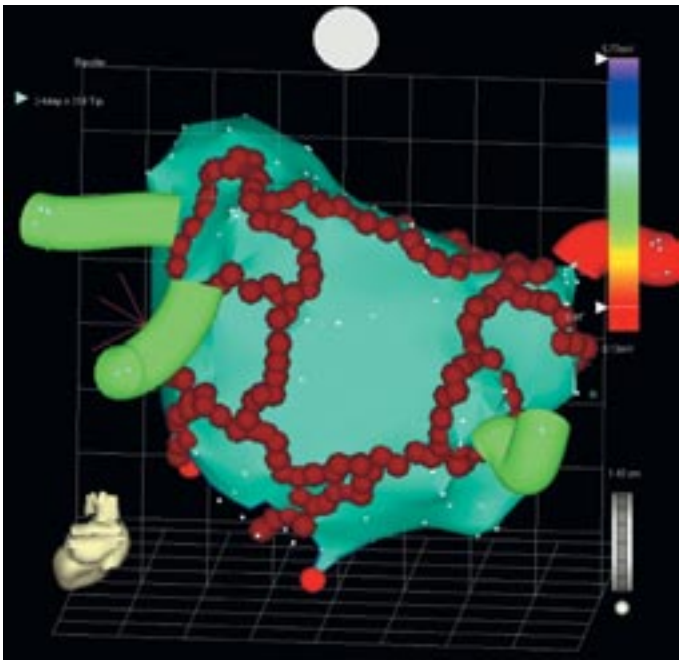
На рентгенограммах показано расположение аблационного катетера последовательно в заднем (1), верхнем (2), латеральном (3) и нижнем (4) сегментах ПВЛВ и соответствующие каждому сегменту электрограммы. Первый канал электрограмм – отведение ЭКГ V_1, каналы 2–11 (Lasso 1–10) – запись с 20-полюсного катетера Lasso, установленного в ПВЛВ; последний канал – запись с дистального отдела венечного синуса (CS).

Изоляция правой верхней легочной вены



На ЭКГ пациента регистрируется синусовый ритм, внутри изолированной ПВЛВ – фибрилляция предсердий. Каналы 1–4 – отведения ЭКГ I, II, III, V_1; каналы 5–14 (Lasso 1–10) – запись с 20-полюсного катетера Lasso 2515, установленного в ПВЛВ – фибрилляция предсердий; канал 15 (CS 1,2) – электрограмма с электрода, установленного в венечном синусе.

Эндокардиальная модифицированная процедура «лабиринт»



Анатомическая карта ЛП с ЛВ (задняя стенка), красными точками обозначены места проведения РЧ-воздействий. Произведена последовательная изоляция ЛВ, «линии» между ними.

«Триггерная» активность ЛВ во время пароксизма ФП

Длительность цикла на электроде ВС около 200 мс, в ПВЛВ – 150–200 мс, в ЛВЛВ – 100 мс. Каналы 1–4 – отведения ЭКГ I, II, III, V_1; каналы 5–6 (ABLd, ABL) – электрограммы с дистальных полюсов аблационного электрода, установленного в ПВЛВ; каналы 7–16 (Lasso 1–10) – запись с 20-полюсного катетера Lasso 2515, установленного в ЛВЛВ; канал 18 (CS 1,2; 5,6; 6,8) – электрограммы с электрода, установленного в венечном синусе.

Авторы (год)	Число процедур	Методика	Эффективность без ААП	
			пароксизмальная ФП, %	персистирующая и хроническая ФП, %
Haissaguerre (1998–2006)	> 4200	Изоляция ЛВ + линейная РЧА (Rö)	75	96 (46% – повторных РЧА)
Natale (2001–2006)	2450	Изоляция входа в ЛВ (Echo)	90	78
Pappone (1999–2006)	> 12 000	Линейная аблация в ЛП (CARTO)	91	80
Nademanee (2000–2006)	900	РЧА высокочастотной активности (CARTO)	90	84
Kuck (2001–2006)	345	Изоляция правых и левых ЛВ (CARTO + Rö)	75	91 (40% – повторных РЧА)
Stabile (2003)	120	Линейная РЧА (CARTO)	38	35
Ревишвили (2000–2006)	530	Изоляция ЛВ + линейная РЧА (Rö)	72	87 (26% – повторных РЧА)

К сведению авторов

Правила оформления статей, направляемых в Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН для опубликования в журнале

1. *Статьи, присылаемые в редакцию, должны иметь визу научного руководителя и сопроводительное письмо руководства учреждения в редакцию журнала.*
2. *Статья должна быть напечатана на компьютере с лазерным принтером на одной стороне листа через два интервала (на странице 30 строк, 60 знаков в строке). Статья представляется в двух экземплярах, к ней прикладывается электронный носитель. Запись на электронном носителе должна быть идентична оригиналу на бумаге.*
3. *Объем статьи не должен превышать 10–12 страниц, отдельные казуистические сообщения и заметки должны быть не более 3–4 страниц.*
4. *В начале 1-й страницы указываются инициалы и фамилии авторов, название статьи, учреждение, из которого вышла работа, инициалы и фамилия руководителя учреждения. Каждая оригинальная статья должна сопровождаться резюме и перечнем ключевых слов (на русском и английском языках). Объем резюме не должен превышать 1/2 страницы. В статье должны быть разделы: материал и методы, результаты и обсуждение, заключение или выводы по пунктам (для оригинальных статей).* ***В конце статьи должны стоять подписи всех авторов с указанием полностью (для размещения на сайте журнала): имени, отчества, должности, точного адреса с почтовым индексом организации. Для размещения в журнале необходимо представить E-mail первого автора. Для связи должны быть указаны номера телефонов (служебного и мобильного).***
5. *Рисунки могут быть представлены в виде оригиналов или на электронном носителе, при этом обязательно должна быть приложена распечатка рисунков. Рисунки и фотографии (изображения) могут быть представлены в форматах TIF (*.tif) либо EPS (*.eps). Разрешение изображений должно быть не менее: 1) 300 точек на дюйм для цветных и черно-белых полутоновых изображений; 2) 1200 точек на дюйм для черно-белых штриховых рисунков. Изображения должны быть «обрезаны» по краям и очищены от «пыли» и «царапин».*
6. *Количество графического материала должно быть минимальным. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими.*
7. *Подписи к рисункам, названия таблиц и ссылки на них в тексте обязательны, все условные обозначения должны быть раскрыты. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать увеличение окуляра и объектива, метод окраски (или импрегнации срезов).*
8. *Фамилии отечественных авторов в тексте статьи даются обязательно с инициалами, фамилии зарубежных авторов – также с инициалами, но в иностранной транскрипции. Библиографические ссылки в тексте приводятся в квадратных скобках с указанием соответствующего номера по списку литературы.*
9. *Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются.*
10. *Специальные термины следует приводить в тексте в русской транскрипции.*
11. *В конце статьи дается список литературы <u>в строгом соответствии</u> со следующими требованиями: его объем в оригинальных статьях не должен превышать 25, в обзорах – 50 источников. Сначала в алфавитном порядке (фамилия, затем инициалы) приводятся отечественные авторы, потом зарубежные. При оформлении списка литературы должны соблюдаться правила библиографического описания (ГОСТ 7.1-2003).*

    Примеры:

    Константинов, Б. А. Аневризмы восходящего отдела и дуги аорты / Б. А. Константинов, Ю. В. Белов, Ф. В. Кузнечевский. – М.: Астрель, 2006. – 335 с. (описание книги); *Бокерия, Л. А.* Выбор метода хирургического лечения расслаивающей аневризмы восходящей аорты и дуги / Л. А. Бокерия, А. И. Малашенков, Н. И. Русанов и др. // Анналы хир. – 2001. – № 4. – С. 39–44 (описание статьи в журнале). *Robotin, M. C.* Unusual forms of tracheobronchial compression in infant with congenital heart disease / M. C. Robotin, J. Bruniaux, A. Serraf et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – Vol. 112, № 5. – P. 415–423 (Suppl. 2) (описание иностранного источника).

    Гаприндашвили, Т.В. Хирургическое лечение расслаивающих аневризм восходящей аорты: дис. ... д-ра мед. наук / Т. В. Гаприндашвили. – М., 1989. – 278 с. (описание диссертации).
12. *Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять присланные статьи.*
13. *На статьях, принятых к печати без переработки, ставится дата первоначального поступления в редакцию, на статьях, принятых в печать после переработки, – дата поступления после переработки.*
14. *Плата за опубликование для всех категорий авторов отсутствует.*
15. *Направление в редакцию работ, которые уже были опубликованы или же готовятся к публикации в других изданиях, не допускается.*
16. *Статьи направлять по адресу:* ***119049, Москва, Ленинский пр., 8, НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, Отдел интеллектуальной собственности.*** *Не принятые к печати рукописи авторам не возвращаются, авторам направляется мотивированный отказ.*
17. *С правилами, всеми изменениями и дополнениями можно ознакомиться на сайте НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН: www.bakulev.ru, на странице издательства.*