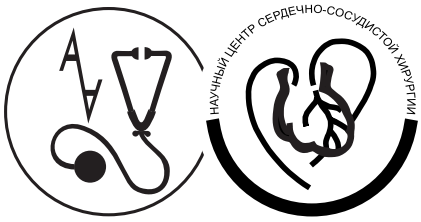
Анналы аритмологии



ANNALS OF ARRHYTHMOLOGY

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит 1 раз в три месяца

Основан в 2004 г.

3. 2008

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@runext.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.
Москалёва Т. И.

Корректор
Матанцева С. Г.

Компьютерная верстка и обработка графического материала
Матвеева Е. Н.

Номер подписан в печать 25.12.2008

Отпечатано в НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН
119049, Москва,
Ленинский просп., 8
Тел. (495) 236-92-87

Анналы аритмологии
2008. № 3. 1–81
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,
Т. Т. Какучая (отв. секретарь),
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

Лекции

Голухова Е. З. Аритмогенная дисплазия/кардиопатия правого желудочка 5

Обзоры

Бокерия Л. А., Какучая Т. Т., Ле Т. Г. Вазовагальные синкопальные состояния: современные методы диагностики и лечения. Модели организации отделений по ведению пациентов с синкопальными состояниями 25

Бокерия О. Л. Ресинхронизирующая терапия в лечении сердечной недостаточности у детей 50

Оригинальные статьи

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Никитина Т. Г., Муратов Р. М., Мота О. Р., Лищук В. А., Газизова Д. Ш., Сазыкина Л. В., Соболева Н. Н., Берсенева М. И., Кислицина О. Н. Оценка эффективности временной бивентрикулярной стимуляции в коррекции сердечной недостаточности у больных с низкой фракцией выброса в раннем послеоперационном периоде 58

Кандинский М. Л., Попов С. В., Новиков Д. С. Предоперационное электрокардиографическое определение расположения дополнительных предсердно-желудочковых соединений у пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта 69

Киблер Н. А., Цветкова А. С., Азаров Я. Э., Нужный В. П., Шмаков Д. Н. Влияние предсердно-желудочковой и монофокальной стимуляции верхушки правого желудочка на реполяризацию и насосную функцию миокарда желудочков сердца собаки 74

CONTENTS

Lectures

Golukhova E. Z. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopaty

Reviews

Bockeria L. A., Kakuchaya T. T., Le T. G. Vasovagal syncope: contemporary methods of diagnosis and treatment. Models of organizing departments for the management of patients with syncope

Bockeria O. L. Resynchronization therapy for heart failure in children

Original articles

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Nikitina T. G., Muratov R. M., Mota O. R., Leshuk V. A., Gazizova D. Sh., Sazikina L. V., Soboleva N. N., Berseneva M. I., Kislitsina O. N. Value of biventricular stimulation in the treatment of heart failure patients with low ejection fraction in early postoperative period

Kandinsky M. L., Popov S. V., Novikov D. S. Preoperative determination of accessory pathway location by using electrocardiographic findings in patients with the Wolff–Parkinson–White syndrome

Kibler N. A., Tsvetkova A. S., Azarov J. E., Nuzhny V. P., Shmakov D. N. Effects of atrioventricular and monofocal pacing of the right ventricular apex on the repolarization and pump function of ventricles of the heart in the dog

ЛЕКЦИИ

© Е. З. ГОЛУХОВА, 2008

УДК 616.124.3:616.127

АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ/КАРДИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

*Е. З. Голухова**

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

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ И ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В 1961 г. профессор Sergio Dalla Volta из Университета г. Падуи сообщил о случаях атриализации правого желудочка (ПЖ) с выраженной жировой и соединительнотканной инфильтрацией его стенки без признаков коронарогенного поражения. Интересно, что один из этих пациентов дожил до 1995 г., когда ему сделали операцию пересадки сердца ввиду наличия застойной сердечной недостаточности. На представленных в соответствующей литературе данных аутопсии видна выраженная дилатация ПЖ и практически нормальные размеры левых отделов.

Внимание клиницистов к этому заболеванию в значительной степени было привлечено описанием аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ), впервые представленным F. I. Marcus, G. H. Fontaine и соавт. в 1982 г. Случаи «жировой дисплазии» проанализированы этими авторами при исследовании 13 взрослых больных, 12 из которых были оперированы, а один умер в результате тромбоэмболии легочной артерии и подвергся аутопсийному исследованию.

Согласно определению ВОЗ (1995 г.), АДПЖ характеризуют как заболевание с поражением сердечной мышцы, прогрессирующим замещением миокарда ПЖ жировой и соединительной тканью, первоначально с типичным региональным, а позже с глобальным поражением правого, а в ряде случаев – и левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП). Резидуальные миоциты, разъединенные адипоцитами и фиброзной тканью, формируют идеальный субстрат для развития риентри желудочковых аритмий из правого желудочка.

АДПЖ, как правило, встречается в двух вариантах: жировой или соединительнотканной инфильтрации. В первом случае жировая ткань достигает эндокарда (трансмуральная инфильтрация) – при этом толщина стенки может быть нормальной или даже увеличенной («псевдогипертрофия»). При смешанном варианте стенка истончена, в ряде случаев с формированием аневризм в так называемом *треугольнике дисплазии*, описанном G. Fontaine и F. Marcus еще в 80-х годах, – выводном тракте ПЖ, верхушке и нижней его стенке. При гистологическом исследовании определяется смерть миоцитов, их дегенерация и замещение фиброзной и жировой тканью; склерозирование эндокарда. У 2/3 больных имеется гистиоцитарная и лимфоцитарная воспалительная инфильтрация с очагами некроза, что свидетельствует о том, что в ряде спорадических случаев АДПЖ является фазой развития миокардита (как и некоторые варианты дилатационной кардиомиопатии, ДКМП). Это обстоятельство также может предрасполагать к развитию или прогрессированию сложных аритмий и сердечной недостаточности.

К гистопатологическим признакам АДПЖ относятся снижение числа миофибрилл, гипертрофия или дегенерация клеток с дистрофией или пикнозом ядра и доказанными методами гистохимии явлениями клеточного апоптоза. Большое значение придается структуре вставочных дисков и саркоплазматического ретикулума, претерпевающей значительные изменения, возможно, вследствие определенных генетических мутаций соответствующих белков.

Другой потенциальной причиной гибели кардиомиоцитов является апоптоз, описанный и в аутопсийных исследованиях, и при изучении эндомиокардиальных биопсий (ЭМБ). Так, Valente описал явления апоптоза в 35% случаев АДПЖ, особенно выраженных в случаях с недавним дебютом заболевания и ярким его течением. В сердцах больных

* E-mail: egolukhova@yahoo.com

на последних стадиях заболевания при аутопсии или трансплантации обычно выявляют бивентрикулярное поражение.

В 1988 г. A. Nava и соавт. исследовали варианты наследования у членов семьи, страдающей АДПЖ. В этот же период A. Nava, G. Thiene и соавт. описали заболевание как ранее неизвестную причину внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц молодого возраста. Однако, как пишут G. Thiene, A. Nava и F. Marcus (2007), возможно, первое описание заболевания восходит к книге Giovanni Lancisi «De Motu Cordis et Aneurismatibus», опубликованной еще в 1736 г. В пятой главе книги Lancisi сообщает о семье с признаками заболевания, прослеживающимися в четырех поколениях. К этим клиническим проявлениям относились сердцебиение, признаки сердечной недостаточности, дилатация и аневризма ПЖ, случаи ВСС в семье. Таким образом, заболевание не является новым, но оно лишь сравнительно недавно подверглось систематическому исследованию и описанию.

Морфологические признаки заболевания были систематизированы G. Thiene и соавт., которые, изучая случаи ВСС в раннем и юношеском возрасте в регионе Венето, обнаружили признаки этого заболевания у большого числа внезапно умерших молодых пациентов, по частоте оно уступало первое место лишь ИБС. Они же описали два варианта АДПЖ: с преимущественно жировой или соединительнотканной инфильтрацией.

Первые в нашей стране и одни из первых в мире гистологические и ультраструктурные описания биопсий миокарда у больных с АДПЖ были сделаны в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН под руководством проф. Л. А. Бокерия, который выполнил первые операции на открытом сердце по поводу сложных желудочковых аритмий у этих больных (рис. 1–3). В этих и более поздних исследованиях эндомиокардиальных биопсий были выявлены явления жировой инфильтрации, нарушения непрерывности миокардиального синцития, дилатация цистерн саркоплазматического ретикулума, внутриклеточные включения жировых капель и аномалии вставочных дисков – снижение числа десмосом и увеличение их длины, изменение окраски десмосом, измененные, малых размеров контакты или же их расширение. Являются ли эти изменения первыми признаками заболевания, в том числе при отсутствии манифестирующих признаков заболевания, – остается до настоящего времени неизвестным.

Молекулярные генетики определяют АДПЖ как семейное заболевание, вызванное мутацией генов, кодирующих протеины клеточного соединения, что приводит к следующим изменениям.

1. Нарушение клеточной адгезии со специфическими иммунохимическими и ультраструктурными нарушениями. Генетические основы – это моногенное заболевание (генетическая гетерогенность с редкими вариациями) с аутосомными и рецессивными формами наследования, связанными с дефектами генов, кодирующих протеины десмосом вставочных дисков – плакоглобина, десмоплакина, плакофилина, десмоглеина и десмоколлина. Эти представления объясняют, почему это заболевание в настоящее время получило название *десмосомной кардиомиопатии*. Сегодня описаны по крайней мере 7 пораженных генов, обусловливающих развитие заболевания. Помимо генетических мутаций важную роль в формировании АДПЖ могут играть и другие факторы, в том числе дегенеративные, инфекционные или воспалительные, а также особенности, связанные с развитием клеточного апоптоза и трансдифференцировкой кардиомиоцитов. Перечисленные особенности могут являться причиной или вносить определенный вклад, модифицирующий экспрессию генов

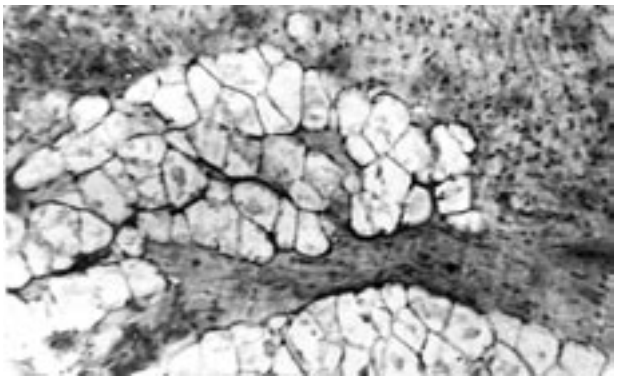


Рис. 1. Аритмогенная зона правого желудочка больной З. Жировая инфильтрация интерстиция (окраска гематоксилином и эозином)

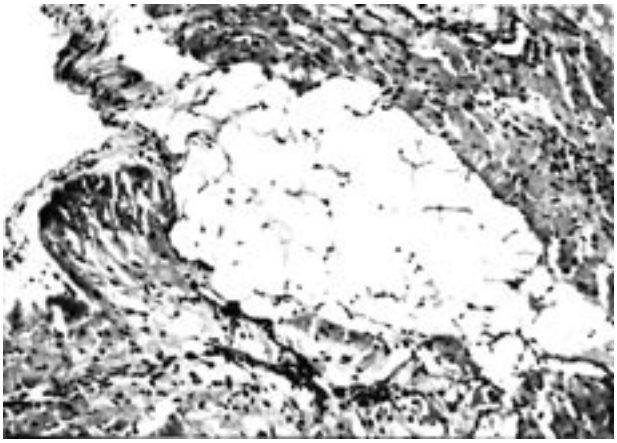


Рис. 2. Аритмогенная зона левого желудочка больной Р. с идиопатическими желудочковыми аритмиями. Жировая инфильтрация интерстиция (окраска гематоксилином и эозином)

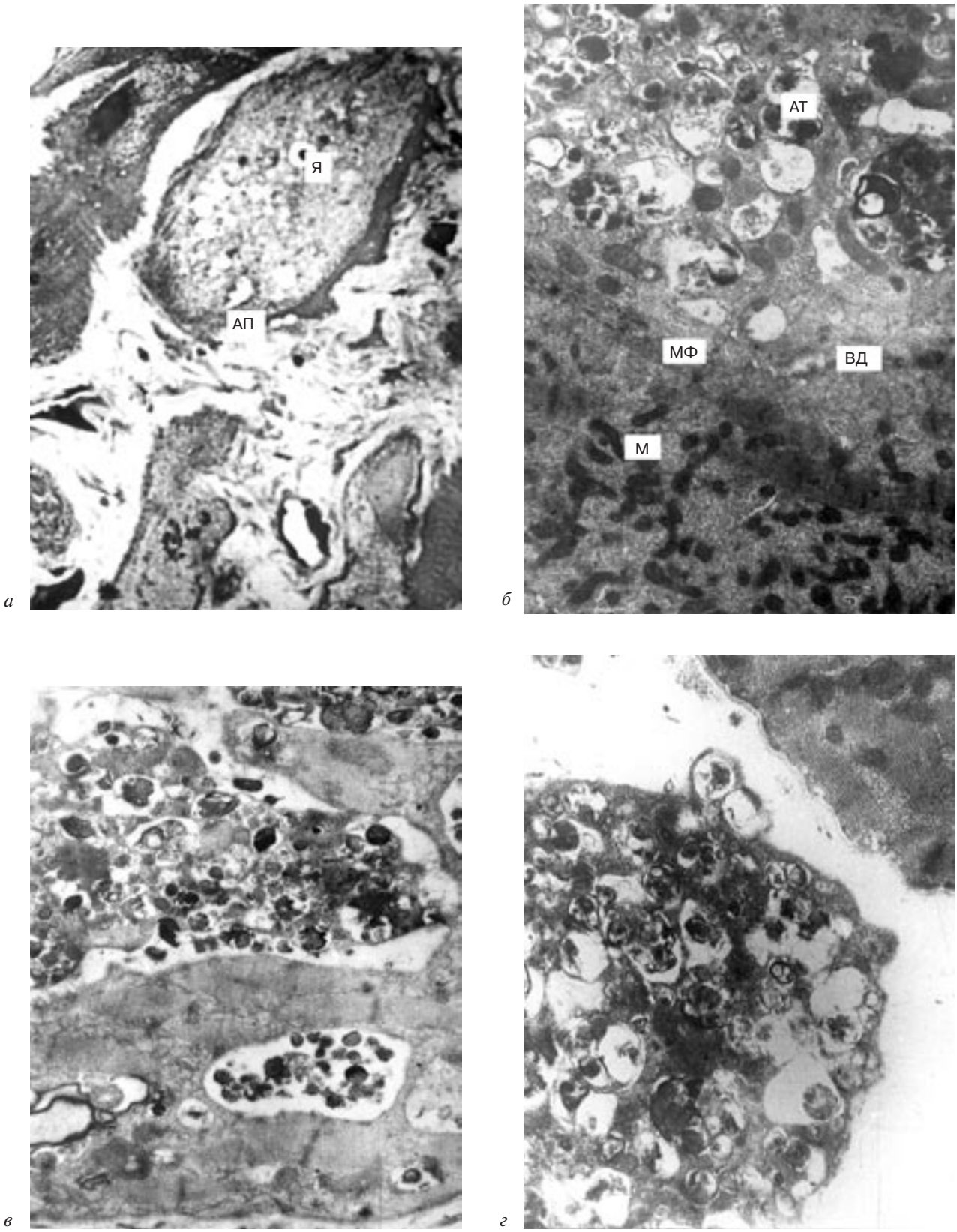


Рис. 3. Апоптические изменения в миокарде больных с желудочковыми аритмиями:

а – апоптическая дегенерация в кардиомиоцитах на световом уровне; полутонкий срез (окраска гематоксилином и эозином); *б* – два кардиомиоцита, разделенные вставочным диском; в одной клетке видны множественные мелкие митохондрии между миофибриллами, в другой – апоптические тела, окруженные мембранами; *в* – апоптические тела внутри кардиомиоцита; *г* – фрагмент кардиомиоцита с апоптическими изменениями во внеклеточном пространстве; АП – апоптическая дегенерация; Я – ядро; АТ – апоптические тела; М – митохондрии; МФ – миофибриллы; ВД – вставочный диск

и приводящий к развитию соответствующего клинического фенотипа. Помимо замещения миокарда жировой и фиброзной тканью в субэпикардиальной области, нередко, в 60–70% случаев, встречаются признаки воспалительной инфильтрации. Таким образом, нельзя исключить того, что в ряде случаев АДПЖ является следствием перенесенного миокардита. Так, в некоторых исследованиях показано наличие энтеровирусного генома в миокарде больных с АДПЖ (Heim, 1997), причем некоторые пациенты имели также осложненный семейный анамнез. Таким образом, вирусный миокардит может являться как непосредственной причиной повреждения кардиомиоцитов, развития апоптоза, замещений кардиомиоцитов и формирования АДПЖ, так и способствовать ее формированию. В последнем случае имеет место процесс сложного взаимодействия генома и «внешних» факторов, когда определенные генетические дефекты становятся ответственными за повышенную индивидуальную подверженность воздействию вирусов. Так, подобные особенности, связанные с повышенной экспрессией рецепторов к вирусам Коксаки и аденовирусам, описана у больных с ДКМП. Генетические аномалии иммунного ответа могут значительно изменять течение заболевания в случае вирусного инфицирования. Кроме того, генетически измененная структура белков кардиомиоцитов может представлять самостоятельную мишень для действия вирусов, которые, таким образом, обусловливают прогрессирование заболевания.

2. Ремоделирование вставочных дисков с расширением межклеточного пространства с аномальными десмосомами может вызвать каскад событий, включающих апоптоз, жировую и соединительнотканную инфильтрацию и электрическую нестабильность.

3. В ряде случаев в процесс вовлекается левый желудочек, что меняет традиционные представления об АДПЖ как о заболевании, относящемся исключительно к ПЖ.

В настоящее время арсенал средств диагностики и лечения АДПЖ существенно расширился и включает МРТ, электроанатомическое картирование, использование имплантируемых устройств и другие возможности. Все это позволило достичь определенных успехов в понимании и лечении данного заболевания.

2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДПЖ

В настоящее время описана группа кардиомиопатий, обусловленных мутацией генов, кодирующих белки, обеспечивающие адекватные межклеточные связи, «ответственные» за плотность межклеточных соединений и крепления десмосом к миоциту. Эти заболевания получили название *«кардиомиопатий межклеточных контактов»*, причем различные варианты вышеуказанных мутаций определяют фенотипические варианты АДПЖ или ДКМП, с поражением волос и кожи или без таковых. Общими особенностями КМП, связанных с нарушениями межклеточных контактов, являются высокая частота развития синкопе, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Предполагается, что нарушение межклеточной адгезии формирует механические нарушения межклеточных контактов и анатомический субстрат развития желудочковых аритмий по механизму риентри. Таким образом, аномальные механические межклеточные связи вызывают ремоделирование межклеточных контактов, которые в свою очередь вызывают нарушение проведения и таким образом способствуют развитию фатальных аритмий.

Действительно, с позиций электрофизиологии миокард не является однородным электрическим синцитием. Сложные процессы электрической активации сердца связаны с характером межклеточного проведения в области межклеточных контактов, имеющих определенные структурные, функциональные и пространственные взаимоотношения. Кардиомиоциты соединены огромным количеством межклеточных соединений, выполняющих специальные функции, в том числе контрактильные и электрофизиологические. Ввиду наличия контрактильной функции кардиомиоциты нуждаются в более сильных контактах, нежели другие органы, не обладающие сократительной способностью. Таким образом, не удивительно, что для выполнения всех этих функций формируются так называемые вставочные диски, легко определяемые при проведении световой микроскопии. Эти соединения выполняют роль мостиков, соединяющих филаменты актина с саркомерами окружающих клеток. Межклеточные контакты, соединяющие кардиомиоциты желудочков сердца, имеют значительный объем – один из наиболее значимых в живых системах. Соответственно, для обеспечения нормальных электрофизиологических функций и проведения возбуждения необходимо наличие множества контактов и каналов с низким сопротивлением. В то же время область мембраны, содержащая межклеточные соединения, является ригидной из-за высокого содержания белка; эти зоны подвержены значительному механическому стрессу.

Существует гипотеза, автором которой является J. Saffitz (2007), о существовании определенных связей между контрактильной и электрической дисфункцией. Соответствующие генетические

дефекты могут приводить к нестабильным механическим межклеточным контактам и разобщению межклеточных соединений и кардиомиоцитов. Подобные аномальные механические соединения могут обусловливать различные механические деформации, приводящие в свою очередь к повреждению кардиомиоцитов, ремоделированию тканей, а позже – и к контрактильной дисфункции и формированию кардиопатий. Кроме того, аномальные механические связи могут дестабилизировать сарколемму соседних клеток, что вносит свой вклад в формирование замедленного проведения, аритмий и ВСС. Так, у больных с болезнью Naxos (кардиокутанный синдром, включающий триаду признаков – деформацию волосяного покрова по типу «шерсти», кератодермию и АДПЖ), ассоциированной с высокой частотой ВСС, выявлена рецессивная мутация гена, кодирующего плакоглобин. Соответственно, при проведении иммунохимического анализа было выявлено значительное снижение плакоглобина во вставочных дисках правого и левого желудочков. Заболевание впервые описано в 1986 г. N. Protonotarios у больного с греческого острова Наксос, аналогичные случаи представлены исследователями из Турции, Израиля, Саудовской Аравии, Индии и Эквадора. Еще одной находкой явилось существенное снижение другого важнейшего белка межклеточного соединения – коннексина-43, включая даже те случаи, когда заболевание протекало без манифестирующих проявлений и диагноз был поставлен только на вскрытии. Эти же авторы описали варианты изменения межклеточных соединений и соответствующих белков и при другом виде кардиопатий – синдроме Carvajal, кардиокутанном синдроме с развитием диффузной кардиопатии и нарушений ритма сердца. В данном случае обнаружена генетическая мутация, связанная с десмоплакином, с соответствующими изменениями во вставочных дисках.

В настоящее время обнаружены три группы генов, связанных с развитием АДПЖ, – гены, кодирующие рианодиновые рецепторы (*RyR2*); гены, кодирующие фактор роста – *TGF-beta 3*; и наконец, гены, кодирующие протеины межклеточного соединения (плакоглобин – *JUP*, десмоплакин – *DSP*, плакофилин-2 – *PKP-2*, десмоглеин-2 – *DSG-2* и десмоколлин-2 – *DSC-2*). Мутации этих генов приводят к развитию патогенетических механизмов, составляющих суть данного заболевания, – в том числе гибель миоцитов, сопровождаемую атрофией миокарда с последующим замещением жировой и соединительной тканью. При этом причины АДПЖ генетически гетерогенны.

В сериях генетических исследований больных с АДПЖ, выполненных различными авторами, мутации известных генов выявлены примерно в 50% случаев. Таким образом, исследования, направленные на поиски возможных аномалий других генов, должны быть продолжены. Генетический анализ семей с АДПЖ выявил наличие мутации *RyR2* в 28% случаев, *TGF- beta 3* – в 4% и генные аномалии протеинов десмосом – в 68% случаев.

1. Мутации *RyR2* вызывают индуцируемую нагрузкой полиморфную ЖТ, ассоциируемую с легким поражением ПЖ или даже отсутствием структурных его аномалий. *RyR2*-рецепторы связаны с высвобождением кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Мутации гена приводят к нарушению функции соответствующих рецепторов и в результате – к внутриклеточной перегрузке ионами кальция, которая может вызывать клеточные повреждения, приводящие к апоптозу и электрической нестабильности, обусловленной формированием потенциалов постдеполяризации. Желудочковые нарушения ритма обычно провоцируются физической нагрузкой, при этом ЧСС, при которой формируется ЖТ, может составлять около 100 уд/мин – такие пациенты представляют наибольший риск, поскольку подобная ЧСС очень часто встречается в обыденной жизни. Ощутимый превентивный эффект в этих случаях обычно достигается назначением β-блокаторов.

2. АДПЖ, обусловленная мутациями протеинов межклеточного соединения. Эти протеины локализуются в области межклеточных соединений, которыми изобилуют эпидермис и сердечная мышца, и играют важную роль в формировании жесткости и плотности соответствующих клеточных массивов.

Варианты, обусловленные аномалиями *DSP*, *PKP-2*, *DSG-2* и *DSC-2*, в основном связаны с аутосомно-доминантными типами АДПЖ; аномалии *JUP* имеют рецессивные варианты наследования, их клинический фенотип связан также с поражением кожи и волосяного покрова.

Эти варианты мутаций наиболее часто встречаются при АДПЖ – от 41 до 68%. Причем каждый конкретный вариант характеризуется разной частотой аномалий на ЭКГ, степенью вовлечения ПЖ, встречаемостью экстракардиальных аномалий, видов аритмий и вариантов их лечения (в том числе необходимостью использования ИКВД), а также риском развития ВСС. Так, АДПЖ, ассоциируемая с мутациями гена *DSP*, характеризуется высокой частотой ВСС как первого проявления заболевания.

3. Мутации гена *TGF-beta 3* описаны у небольшого (около 4% случаев) числа больных с АДПЖ.

Ген *TGF-beta 3* относится к семейству факторов роста – большой группе регуляторных цитокинов, играющих важнейшую роль в развитии тканей и поддержании гемостаза. *TGF- beta 3 in vivo* вызывает пролиферацию соединительной ткани за счет расширенной экспрессии генов экстрацеллюлярного матрикса и подавления других генов, в частности матричных металлопротеиназ, включенных в процесс деградации экстрацеллюлярного матрикса. Соответственно можно предположить, что мутации *TGF-beta 3* могут предрасполагать к развитию миокардиального фиброза. Знание генотипических и фенотипических корреляций позволяет правильно оценить варианты течения заболевания, спектр его клинических проявлений, а также степень электрической нестабильности и место диагностических методик – ЭКГ, SA-ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ.

Если принять, что частота встречаемости АДПЖ составляет от 1:5000 до 6:10 000 и даже до 44:10 000 (в ряде средиземноморских стран), то число обнаруженных носителей генетических мутаций без клинических признаков АДПЖ или с мягкими их проявлениями (так называемые здоровые носители) существенно недооценивается (по крайней мере, около 50%). В то же время генетический анализ позволяет выявлять симптоматичных носителей на ранних стадиях заболевания.

Таким образом, соответствующие генотипические и фенотипические корреляты характеризуются широким клиническим спектром. Некоторые здоровые носители не имеют практически никаких симптомов заболевания, в том числе и желудочковых аритмий, синкопальных эпизодов, случаев ВСС в семье. Анамнестические данные свидетельствуют о том, что заболевание редко манифестирует до 10 лет; большинство пациентов начинают предъявлять соответствующие жалобы в возрасте от 10 до 20 лет. ВСС наиболее часто встречается в ранее недиагностированных случаях и редко – у больных с установленным диагнозом; случаи развития застойной сердечной недостаточности редки. Степень выраженности аритмогенного синдрома трудно предсказать. Наличие здоровых носителей мутированных генов заставляет пересмотреть диагностические критерии, предложенные в 1994 г., в период, когда генетические исследования при АДПЖ практически не были представлены. Так, наличие генетических мутаций можно рассматривать как «большой критерий» заболевания.

В то же время у больных с клиническими проявлениями заболевания генетический анализ не меняет варианты лечения, подходы к которому связаны с клиническими проявлениями и степенью электрической нестабильности.

3. КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Напомним, что первое описание серии больных, появившееся в 80-х годах, включало пациентов преимущественно мужского пола, большинство из которых страдало симптоматичными желудочковыми аритмиями (ЖА). Возрастной разброс был достаточно велик – от 13 до 59 лет, однако наиболее типичным было появление симптомов на 4-м десятилетии жизни. Естественно, что внимание авторов, представивших первое описание, было сосредоточено на доступных в то время методах исследования. Так, наиболее частой находкой на ЭКГ являлась *инверсия волны Т* в грудных отведениях (85% больных), полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса и волны «постэкзитации» – так называемые эпсилон-волны, определяемые также как поздние потенциалы желудочков при проведении ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) примерно у 30% больных. Большинство больных – около 90% – страдали желудочковыми аритмиями, имеющими на ЭКГ морфологию блокады левой ножки пучка Гиса и исходящими из правого желудочка. В большинстве случаев ЖА удавалось индуцировать при проведении *ЭФИ*. *Ультразвуковое исследование* в двухмерном режиме удалось провести примерно у 1/3 больных, причем в большинстве случаев было обнаружено увеличение размеров ПЖ и аномалии движения его стенок. При *ангиографии* удалось обнаружить увеличение ПЖ, аномалии движения его стенок. Морфологические аномалии были подтверждены при непосредственной визуализации примерно в половине всех описанных случаев, поскольку пациенты подверглись операциям на открытом сердце из-за наличия рефрактерных к антиаритмическим препаратам аритмий. Авторы впервые описали преимущественные локализации обнаруженных структурных аномалий в области инфундибулярного отдела, верхушки и субтрикуспидальной или нижней стенки ПЖ – указанные изменения, как мы уже отмечали, получили название «треугольник дисплазии».

Как и следовало ожидать, так же, как и при описании любого нового заболевания, представленные случаи отражали варианты наиболее тяжелого его течения. В последующем появилось немало описаний новых случаев заболевания, зачастую имеющих весьма гетерогенные проявления. Частота диагностированных случаев – как при жизни, так и при исследовании аутопсий – росла и достигала, по данным авторов, значительных цифр. Так, были представлены данные о том, что в регионе Veneto (Италия) АДПЖ была определена как

причина ВСС в 20% случаев фатальных аритмий у лиц, умерших внезапно в возрасте до 35 лет. Кроме того, АДПЖ была определена как причина ВСС примерно у 1/4 всех внезапно умерших спортсменов. При этом в ряде случаев к категории АДПЖ были отнесены «пограничные» варианты и клинические случаи, ранее диагностированные как «идиопатические», имеющие минимальные структурные аномалии. Диагностика данного заболевания перестала казаться столь уж очевидной, ибо «золотой стандарт» – замещение миокарда жировой и соединительной тканью – сместился в область аутопсийных исследований или хирургических вмешательств. Так, подобная диагностика оказалось возможной в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, где проф. Л. А. Бокерия выполнил более 40 вмешательств у больных данной категории. Очевидно, что в иных условиях, даже при доступности эндомиокардиальных биопсий, указанный морфологический признак может оказаться чем-то вроде «золотого руна» – локализация патологических изменений часто имеет субэпикардиальный характер, иногда вне зоны описанного треугольника – словом, отрицательный ответ не означает отсутствия заболевания. Вот почему рабочей группой по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов были разработаны диагностические критерии, определяющие клинический спектр заболевания. Эти критерии были разделены на 6 групп, с большими и малыми диагностическими критериями, в зависимости от их специфичности. Диагноз АДПЖ правомочен при наличии двух признаков, представляющих большие критерии, или одного большого и двух малых, или четырех малых критериев.

Диагностические критерии АДПЖ

1. Глобальная и/ или региональная дисфункция и структурные нарушения

Большие:

– выраженная дилатация и снижение систолической функции ПЖ при отсутствии изменений ЛЖ (или незначительном их характере);
– локализованные аневризмы ПЖ (зоны акинеза или дискинеза с диастолическим выпячиванием);
– выраженная сегментарная дилатация ПЖ.

Малые:

– умеренная дилатация ПЖ и/ или снижение ФВ ПЖ с нормальной функцией ЛЖ;
– умеренная сегментарная дилатация ПЖ;
– сегментарная гипокинезия ПЖ.

2. Особенности строения ткани стенки желудочков сердца

Большие:

– замещение миокарда жировой и фиброзной тканью (по данным эндомиокардиальной биопсии).

3. Аномалии реполяризации

Малые:

– инверсия *T*-волны в правых прекордиальных отведениях (V_2–V_3) у лиц старше 12 лет при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса.

4. Аномалии деполяризации/ нарушения проведения

Большие:

– эпсилон-волны или уширение комплекса *QRS* в отведениях V_1–V_3 (более 110 мс).

Малые:

– наличие поздних потенциалов на ЭКГ ВР.

5. Нарушения ритма сердца

Малые:

– устойчивая или неустойчивая ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (документированная ЭКГ, при холтеровском мониторировании или нагрузочной пробе):
– частая желудочковая экстрасистолия (свыше 1000 за 24 часа холтеровского мониторирования).

6. Семейный анамнез

Большие:

– семейный характер заболевания подтвержден данными посмертной аутопсии или во время хирургического вмешательства.

Малые:

– семейный анамнез осложнен случаями ВСС (в возрасте до 35 лет), вероятно, обусловленной АДПЖ;
– диагностированные случаи АДПЖ (согласно представленным критериям) в семье.

Обратим внимание на относительный характер указанных критериев. Наиболее сложно стандартизировать морфологические аномалии ПЖ, диагностированные по данным ЭхоКГ, ангиографии, МРТ или радиоизотопных исследований. В интерпретации указанных исследований всегда есть доля субъективизма. С другой стороны, понятие «нормы» в отношении тех или иных параметров ПЖ достаточно широко варьирует и определено в относительно небольшой группе условно здоровых лиц. Дилатация сегмента или всего ПЖ определялась как умеренная, если она укладывалась в пределах 2–3 стандартных отклонений от нормы. При выраженных отклонениях границы имеющихся изменений превышали 3 стандартных отклонения от нормы. Для повышения специфичности разработанных критериев в предложенной диагностической схеме указывается преимущественное поражение ПЖ с небольшими изменениями ЛЖ

или без таковых – так авторы пытались отделить случаи ДКМП с вовлечением ПЖ. Сейчас становится понятным, что две эти нозологические формы в ряде случаев перекрываются.

Что касается частоты вовлечения в процесс ЛЖ, то оно имеет место почти в половине случаев фиброзно-жировой инфильтрации ПЖ (Basso C., 1996). Чаще подобные случаи наблюдаются в более старших возрастных группах и связаны с наличием сердечной недостаточности. В 1995 г. M. Okabe и соавт. впервые предположили наличие изолированной «аритмогенной дисплазии левого желудочка». При аутопсии у этого пациента, страдавшего левожелудочковой тахикардией, была выявлена фиброзно-жировая инфильтрация ЛЖ при нормальных коронарных артериях. Аналогичные сообщения представлены в литературе у больных с мутациями десмоплекина, имевших при аутопсии преимущественное поражение ЛЖ (Bauce B. и соавт., 2005; Norman M., 2005).

Важно отметить, что во всех случаях вовлечения в процесс ЛЖ фибробластные и жировые отложения располагались в субэпикардиальных или интрамуральных отделах, что характерно для дисплазии ПЖ и в определенной степени отражает различные проявления одного заболевания.

Специфические морфологические изменения согласно принятым критериям относятся к числу «больших» диагностических критериев, что вполне понятно с точки зрения определения данного заболевания. Насколько эти критерии специфичны и распространены в реальной клинической практике? По данным H. Tandri и соавт. (2004), изучавших морфологические изменения кардиомиоцитов, интерстиция, соединительной и жировой ткани при АДПЖ, в качестве пороговых значений были установлены следующие показатели: наличие менее 45% кардиомиоцитов, более 40% фиброза и более 3% жировой ткани были определены как диагностические признаки АДПЖ (чувствительность 67% и специфичность более 90% при наличии по крайней мере одного из перечисленных параметров). Нормальное количество выявляемых кардиомиоцитов при проведении ЭМБ составляет около 80–85%; если в результате жировой или соединительнотканной инфильтрации обнаруживается менее 45% кардиомиоцитов, это считается признаком АДПЖ; если резидуальный миокард составляет 45–70% – результат является неопределенным, и наконец, если резидуальный миокард составляет более 70% – биопсия считается негативной.

Наличие аномалий реполяризации описано у 19–94% больных, в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза, степени родства и т. д. Кроме того, эти аномалии часто встречаются при наличии блокады ножек пучка Гиса, ВПС и др. Таким образом, аномалиям реполяризации и изменениям волны *T* вполне справедливо отведен статус малого критерия. Эпсилон-волны удается обнаружить у 25–33% больных с АДПЖ; модифицированные отведения позволяют диагностировать этот феномен примерно у 60% больных. Этот признак, равно как и удлинение желудочкового комплекса, в первых трех грудных отведениях (независимый предиктор ВСС) рассматриваются как большие диагностические критерии, хотя их распространенность в популяции больных АДПЖ существенно варьирует. Наличие поздних потенциалов на ЭКГ ВР отмечено у 50 – 80% больных. Признак отличается относительно невысокой специфичностью и рассматривается как малый критерий, однако наличие задержанной активности, по данным ряда авторов, ассоциируется с выраженными морфологическими изменениями ПЖ, в частности наличием выраженного фиброза.

Нарушения ритма сердца с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса в ряде случаев наблюдаются у больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда и у больных с так называемыми идиопатическими ЖА, относительно благоприятном виде аритмий. В этих случаях диагноз АДПЖ должен быть исключен, между тем наличие указанных аритмий не является высокоспецифичным для АДПЖ. В результате признак рассматривается как малый диагностический критерий. Заслуживает особого внимания изучение семейного анамнеза. Не удивительно, что обнаружение у родственников соответствующих морфологических изменений ПЖ как «золотого стандарта» диагностики АДПЖ рассматривается как большой диагностический критерий. Подозрительными в отношении АДПЖ являются случаи ранней внезапной смерти в семье (до 35 лет), что при отсутствии определенных данных аутопсий рассматривается как малый критерий.

Еще до опубликования приведенных критериев в 1994 г. стало ясно, что особенности течения заболевания у родственников пробандов отличаются от приведенных критериев, что предполагает гетерогенность проявлений болезни, даже в случаях, когда родственники имеют идентичные генетические мутации. Так, были обнаружены явления неполной пенетрации или вариабельности клинических проявлений, обусловленные возрастными изменениями. Кроме того, после опубликования приведенных критериев были обнаружены носители соответствующих генетических мутаций, имеющие некоторые клинические проявления, но не удовлетворяющие всем необходимым критериям данного заболевания. Более того, морфологические признаки АДПЖ были обнаружены при посмерт-

ном исследовании биопсий у внезапно умерших спортсменов, у которых при жизни не выявлялись соответствующие критерии заболевания (скрытая фаза АДПЖ?). В результате стало ясно, что распространенность заболевания у родственников пробандов недооценивается, многие из них имеют один или несколько малых критериев. Таким образом, была предложена модификация приведенных критериев, которую можно было использовать с диагностическими целями, но только у родственников первой степени родства с больным с подтвержденным диагнозом АДПЖ. Наличие одного из признаков – прекардиальной инверсии волны *T*, поздних потенциалов желудочков, или ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса, или небольших функциональных или морфологических изменений ПЖ по данным ряда методов визуализации – следует рассматривать согласно предложенной модификации как диагностический признак для установления семейной формы АДПЖ. Кроме того, был снижен порог регистрируемого числа желудочковых экстрасистол (ЖЭ) – с 1000 в сутки по данным холтеровского мониторирования до 200 за тот же период времени (Hamid M. S., 2002).

Модифицированные критерии диагностики семейных форм АДПЖ (при наличии доказанной АДПЖ у родственника первой степени родства необходимо наличие по крайней мере одного из перечисленных критериев) (Hamid M. S., 2002):

1. ЭКГ
   Инверсия *T*-волны в отведениях V_2–V_3
2. ЭКГ ВР
   Поздние потенциалы желудочков
3. Нарушения ритма сердца
   Документированные эпизоды ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса
   Более 200 ЖЭ по данным 24-часового мониторирования ЭКГ
4. Структурные или функциональные аномалии ПЖ
   Небольшая дилатация ПЖ и/или снижение его насосной функции при нормальном ЛЖ
   Региональная гипокинезия ПЖ.

Предложенные модифицированные критерии, используемые при семейных формах заболевания, нуждаются в дальнейшем проспективном исследовании. Используя эти признаки, заболевшими можно считать дополнительно около 15% родственников, причем в большинстве случаев имели место мутации генов, регулирующих десмоплакин. Понятно, что использование классических, предложенных еще в 1994 г. критериев, может привести к значительному числу ложноотрицательных заключений, тогда как использование модифицированных диагностических признаков потенцирует ложноположительные заключения. *Таким образом, по представлениям экспертов рабочей группы в настоящее время не существует какого-либо одного признака или диагностической методики, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики АДПЖ.* К ограничениям предложенных диагностических систем следует, по-видимому, отнести и недооценку возможных поражений левого желудочка, выявляемых по данным аутопсий в значительном числе случаев АДПЖ, причем ряд этих находок связан с типичными мутациями десмоплакина, а изменения миокарда имеют преимущественно левожелудочковую локализацию.

4. СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АДПЖ

С момента опубликования приведенных рекомендаций был накоплен значительный опыт в диагностике АДПЖ с использованием новых, постоянно совершенствуемых методов визуализации, в том числе эхокардиографии, МРТ и картирования. С их внедрением стало ясно, что основные ограничения ранее используемых методик связаны с неточностью определения «небольших», «умеренных» и «выраженных» изменений ПЖ. Так, наибольшие изменения были выявлены в выводном тракте ПЖ (37,9±6,6 мм у больных с АДПЖ по сравнению с 26,2±4,9 мм в группе нормы). Использование новых методов визуализации позволило установить точные пороговые значения для соответствующих измерений ПЖ, равно как и определить нормальные параметры, основанные на изучении значительного числа лиц группы нормы, соотнести эти показатели по возрастному, гендерному признакам и даже индексированным значениям, рассчитанным по отношению к площади поверхности тела.

Наиболее доступным методом визуализации структурных аномалий сердца, конечно же, остается *эхокардиография*. Морфологическими аномалиями, часто выявляемыми при АДПЖ, являются дилатация ПЖ (по данным Североамериканского регистра выявлялась у 100% пробандов), фокальные (сегментарные) аневризмы, нарушение кинетики движения его стенок, выраженная трабекулярность и повышение эхогенности модераторного пучка. Следует отметить, что в силу анатомических особенностей и проблем, связанных с невозможностью визуализации всего ПЖ, корректное определение его объема, а следовательно, и фракции выброса представляет определенные сложности. Хорошо коррелирует с фракцией выброса ПЖ фракционное изменение его площади, измеренное из парастернальной четырехкамерной

проекции по длинной оси. Тем не менее, по данным Североамериканского регистра АДПЖ, при сопоставлении ультразвуковых находок у пробандов и группы нормы одним из наиболее часто встречаемых признаков являлось хаотичное расположение трабекул, выявляемое у 54% больных и практически отсутствующее в группе нормы. Кроме того, в данном регистре приведены количественные показатели параметров правого желудочка (его конечный систолический и конечный диастолический размеры) в группе нормы и у пробандов. Так, увеличение длинной оси выводного тракта левого желудочка более 30 мм позволяло диагностировать АДПЖ с чувствительностью 89% и специфичностью 84%. Между тем значение приведенных данных в определенной степени ограничено отсутствием больших популяционных исследований, оценивающих соответствующие анатомические характеристики правых отделов сердца в норме. Тем не менее к числу умеренно выраженных относят изменения, лежащие в пределах от 2 до 3 стандартных отклонений от приведенных нормальных величин. A. Nava и соавт. (2000), обследовавшие 132 пациента из 37 семей с АДПЖ, описали три варианта изменений ПЖ в зависимости от степени его дилатации и/или особенностей движения стенки. Так, при умеренно выраженной форме, наблюдаемой в 64% случаев, объем ПЖ не превышал 75 мл/м^2, а зоны гипо- и акинеза имели локализованный характер. При промежуточном варианте (около 30% случаев) КДО ПЖ находился в пределах от 75 до 120 мл/м^2, а при тяжелом варианте объем ПЖ превышал 120 мл/м^2, соответственно зоны акинеза и дискинеза были более обширными, с явлениями диастолического выбухания. Дилатация выводного отдела правого желудочка была связана с прогрессированием заболевания и наблюдалась практически у всех больных с тяжелыми вариантами его течения. Актуальным остается вопрос дифференциальной диагностики имеющихся изменений с особенностями, наблюдаемыми при «спортивном сердце». В сомнительных случаях могут быть использованы новые ультразвуковые технологии, в том числе TDI и изучение деформации миокарда. Так, при АДПЖ отмечено снижение систолической и раннедиастолической скорости движения кольца ТК, а также снижение отношения Еа к позднедиастолической Аа, хотя нормальные параметры движения кольца ТК все еще нуждаются в дальнейшем определении. В ряде исследований для лучшей визуализации эндокарда ПЖ и различных его анатомических особенностей используют контрастные вещества.

Более точные измерения можно получить с использованием МРТ, поскольку объемные и расчетные показатели определяются исходя из трехмерной модели и наиболее приближены к реальным; по этим же соображениям точность измерений по данным *МРТ* превосходит даже данные контрастной ангиографии. Таким образом, использование для количественных подсчетов степени стандартных отклонений, а не абсолютных величин, далеко не всегда позволяет оценить выраженность имеющихся аномалий. Кроме того, МРТ и КТ обладают уникальной возможностью характеризовать структурные и морфологические особенности ПЖ (рис. 4). МРТ позволяет диагностировать наличие интрамиокардиальных жировых отложений, а контрастное исследование позволяет обнаруживать явления фиброза.

Первый опыт использования МРТ в диагностике АДПЖ принадлежит G. C. Casolo и соавт. и относится к 1987 г. Эти авторы впервые описали МРТ-признаки АДПЖ в виде интрамиокардиального отложения жира. В настоящее время особенности, выявляемые при МРТ у больных, можно условно разделить на две группы: 1) отражающие морфологические аномалии; 2) функциональные особенности. К первым относят интрамиокардиальное отложение жировой ткани, фокальное истончение стенки (менее 2 мм), гипертрофию ПЖ (утолщение его стенки более 8 мм), нарушение ориентации и характера трабекул (в том числе гигантские Y-образные трабекулы, имеющие вид глубоких щелей при проведении ангиографии) и расширение выводного тракта ПЖ. К функциональным особенностям относят локальные нарушения контрактильной способности, признаки аневризмы, глобальной дилатации и дисфункции ПЖ, а также диастолической его дисфункции. Наиболее часто указанные изменения локализуются в области треугольника дисплазии – нижнесубтрикуспидальной области, верхушки и инфундибулярного отдела ПЖ. В то же время авторы, занимающиеся МРТ-диагностикой АДПЖ, предостерегают от возможности гипердиагностики. Так, наличие жировой инфильтрации миокарда не является синонимом АДПЖ, поскольку данный феномен встречается в ряде случаев у пожилых людей, при лечении стероидами, а также при других видах кардиомиопатий. Таким образом, МРТ является важнейшим, но далеко не единственным шагом в диагностике АДПЖ.

Значительные диагностические возможности в диагностике АДПЖ имеет мультиспиральная КТ, позволяющая выявлять субэпикардиальную и интрамиокардильную жировую инфильтрацию ПЖ, повышенную его трабекулярность. Интересно, что аномальные зоны, обнаруженные на КТ, корреспондировали с зонами патологических изменений при проведении электроанатомического картирования, часто превосходя последние (Tandri H.,

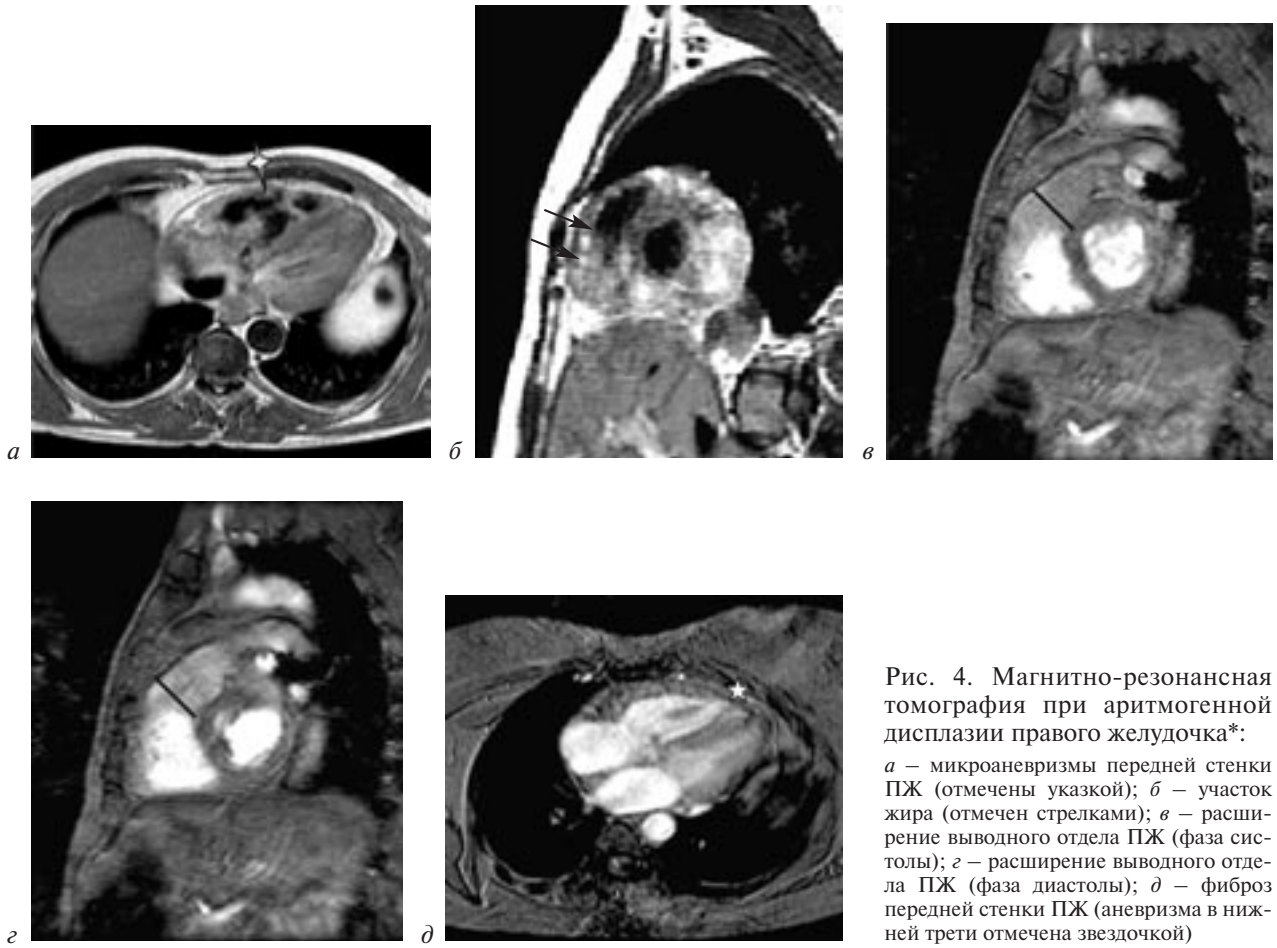


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография при аритмогенной дисплазии правого желудочка*:

а – микроаневризмы передней стенки ПЖ (отмечены указкой); *б* – участок жира (отмечен стрелками); *в* – расширение выводного отдела ПЖ (фаза систолы); *г* – расширение выводного отдела ПЖ (фаза диастолы); *д* – фиброз передней стенки ПЖ (аневризма в нижней трети отмечена звездочкой)

2007). Согласно представленным в литературе данным имеется высокая корреляция между данными КТ и МРТ, однако последняя получила большее распространение в силу ряда причин, в том числе более низкой радиационной нагрузки. В то же время КТ позволяет проводить повторные исследования у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами.

Контрастная ангиография была, видимо, первым методом, позволившим визуализировать типичные изменения у больных с АДПЖ. Несмотря на появление новых, возможно, более совершенных неинвазивных диагностических методик, ангиография по-прежнему сохранила свою диагностическую значимость, позволяя оценить все контуры ПЖ. Ангиографические признаки АДПЖ включают наличие глобальной или региональной дисфункции ПЖ, аневризм или зон гипо- и акинеза, повышение трабекулярности и изменение структуры трабекул с их гипертрофией, замедление эвакуации контраста, наличие глубоких щелей или гигантских Y-подобных трабекул. В зонах более выраженного структурного ремоделирования обнаруживаются множественные «мешочки», создающие своеобразный контур ПЖ в виде «цветной капусты». Указанные изменения считаются высокоспецифичными для АДПЖ. К другим признакам заболевания относятся сегментарная гипокинезия, наличие аневризм, мешотчатых выбуханий ПЖ. Наличие указанных изменений свидетельствовало в пользу АДПЖ с высокой чувствительностью и специфичностью (соответственно 88 и 96%). J. Hebert и соавт. (2004) описали другой весьма характерный для снижения ФВ ПЖ признак – снижение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (от базальных к верхушечным отделам) менее 12 мм.

Важную роль в диагностике АДПЖ играют количественные показатели, описывающие морфофункциональные изменения ПЖ. Как правило, с этой целью используют формулу Симпсона (площадь – длина) и биплановую модель ПЖ, ряд авторов используют модель пирамиды или же принимают объем ПЖ равным сумме попереченых его сечений с заданным «шагом» (то есть высотой срезов) непосредственно от верхушки до выводного тракта. Между тем точность объемных характеристик ПЖ зависит и от используемой аппроксимации его формы, и от точности определения

*Рисунки любезно предоставлены проф. В. Н. Макаренко и д. м. н. Л. А. Юрпольской.

контуров эндокарда. В качестве предела нормальных значений используют усредненные показатели нормы и возможные вариации в пределах двух стандартных отклонений; более корректно использовать нормализованные значения, индексированные к площади поверхности тела. Данное положение очень важно, поскольку увеличение объемов и линейных размеров ПЖ и соответственно снижение ФВ, возникающие при тяжелых формах заболевания, рассматривались как одни из важных его признаков еще в первых исследованиях.

В настоящее время активно разрабатываются компьютерные методики, позволяющие сравнивать контуры движения стенки ПЖ в различные периоды фазы систолы в различных проекциях (Wichter Th., 2007). Эта концепция напоминает используемую в других методах визуализации идею «деформации» миокарда и призвана анализировать, в том числе и количественно, неоднородность движения и смещения контуров. Компьютерный анализ позволяет сопоставлять данные особенности у конкретного больного и в группе нормы. Интересно, что аналогичный подход мы использовали еще в 1986–1988 гг., когда под руководством проф. Л. А. Бокерия совместно с Н. А. Чигогидзе оценивали характер движения ПЖ в разные фазы систолы, вычерчивая его границы на бумаге как кальке от изображения ангиограмм (рис. 5). В ряде случаев отмечены ангиографические признаки вовлечения в процесс ЛЖ.

Чрезвычайно интересно сопоставление электрофизиологических и гистологических особенностей, выявляемых при АДПЖ при проведении *электроанатомического картирования (ЭК) и по данным эндомиокардиальных биопсий (ЭМБ)*. В настоящее время хорошо известно, что существенная «потеря» кардиомиоцитов, наблюдаемая, например, у больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда при формировании рубца, приводит к возникновению низкоамплитудной, фрагментированной электрической активности, регистрируемой при ЭКГ ВР и диагностируемой при последовательном эндокардиальном, интраоперационном или трехмерном *электроанатомическом картировании*. Аналогичным образом подобные феномены могут регистрироваться и у больных с АДПЖ, у которых трехмерный мэппинг электрического потенциала с использованием системы CARTO позволяет выявлять зоны атрофии миокарда и фиброзно-жировой его инфильтрации. Данная методика позволяет четко диагностировать наличие, локализацию и степень выраженности патологических изменений миокарда, используя в качестве основного критерия топографию зон с низким потенциалом, то есть электроанатомические признаки рубца. Кроме того, этот метод позволяет обследовать зоны ПЖ, труднодоступные для эхокардиографии (Corrado D., 2005). Одним из важных преимуществ ЭК, по мнению D. Corrado, является возможность дифференциальной диагностики АДПЖ и идиопатической ЖТ из выводного тракта ПЖ. Кроме того, с наличием низкоамплитудной активности по данным ЭК связан худший прогноз в плане развития жизнеугрожающих фатальных аритмий, что указывает на необходимость имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Данная категория больных при наличии указанного феномена имеет более высокую частоту отсроченных рецидивов аритмий после проведения радиочастотной аблации аритмогенных зон.

Важный вопрос касается *использования биопсий ПЖ* для верификации диагноза АДПЖ. Частота осложнений при данной процедуре составляет 1–2%, случаи летального исхода крайне редки (менее 0,2%). Ключевым признаком, помимо

Рис. 5. Вентрикулограмма правого желудочка больного А. (систола). В III сегменте правого желудочка (выводная часть, зона радиусом 40–70°) имеется дивертикулоподобное выпячивание, сохраняющееся на протяжении всех субпериодов кардиоцикла (на схемах отмечено стрелками)

характера поражения, является его локализация. Кроме качественных диагностических признаков, предложенных еще в 1994 г., A. Angelini и соавт. (1996) предлагают и определенные морфометрические критерии, повышающие специфичность методики. По данным других авторов (Wicater T., 1994; Daliento L., 1995), типичные признаки АДПЖ при ЭМБ (см. выше) были выявлены в 25–66% случаев, в зависимости от возраста больных, что может быть связано с субэпикардиальным поражением или же с локализацией аномальных зон, труднодоступных для данного вида исследования. При сопоставлении данных ЭМБ с результатами неинвазивных исследований, фибробластная инфильтрация (более 30%) явилась наиболее значимым предиктором появления поздних потенциалов при регистрации электрокардиограммы высокого разрешения (ЭКГ ВР) или снижения насосной функции ПЖ.

По данным C. Basso и соавт. (2007), наличие в ПЖ менее 64% резидуального миокарда в соответствующих биопсиях коррелирует с диагнозом АДПЖ с чувствительностью 80% и специфичностью 90%. Эти же авторы показали, что биопсии МЖП и ЛЖ не улучшают диагностические возможности метода при подозрении на АДПЖ. Наиболее важная задача дифференциальной диагностики АДПЖ при ЭМБ заключается в выделении идиопатической правожелудочковой тахикардии, а также миокардитов и саркоидоза. Что касается сопоставления данных ЭМБ с результатами неинвазивных методик, в частности МРТ, диагностическая надежность первой выше – соответственно 89 и 56%. Диагностическая надежность МРТ увеличивается при использовании контраста – гадолиния; это дает прекрасную корреляцию между двумя методами (Tandri H., 2005). Более того, МРТ с контрастированием позволяет локализовать зону поражения и преодолеть ошибки, связанные с неточным забором ЭМБ, а также недооценкой поражения ЛЖ.

Фибробластное и жировое замещение миокарда при АДПЖ коррелирует также с данными трехмерного электроанатомического картирования с использованием системы CARTO – зоны замещения, выявленные при ЭМБ, корреспондируют с позитивными результатами картирования с использованием CARTO – с зонами низкой амплитуды.

5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АДПЖ

К 1952 г. относится первое описание так называемой *аномалии Уля* – практически полного отсутствия миокарда ПЖ. В «пергаментном» ПЖ эпикард непосредственно прилежит к эндокарду без прослойки жира, в отличие от АДПЖ, при которой подобный слой, представленный адипоцитами или соединительнотканными волокнами, присутствует. Другими отличительными особенностями аномалии Уля является отсутствие семейного анамнеза, относительно редкое развитие аритмий, значительно более ранний дебют заболевания.

В настоящее время в связи с активным внедрением МРТ значительно расширились возможности диагностики жировой инфильтрации ПЖ. Таким образом, встает вопрос – является ли сам феномен жировой инфильтрации самостоятельным морфологическим маркером АДПЖ? Ряд авторов пишут, что данный феномен относится к нормальным находкам у целого ряда больных, особенно старших возрастных групп. Так, в ряде исследований показано, что если жировая инфильтрация, достигающая 15% в выводном тракте или задней стенке, не может относиться к варианту нормы, то эта же находка в области верхушки может встречаться у здоровых субъектов. Так, D. K. Tansey (2005) обнаружил, что 85% сердец внезапно умерших от некардиальных причин больных имели, по крайней мере, небольшие зоны интрамиокардиального жира при отсутствии явлений фиброза и воспаления. Эта тенденция была более выраженной у лиц пожилого возраста и у женщин.

Массивная жировая инфильтрация ПЖ без каких-либо признаков фиброза и дегенерации миоцитов рассматривается сегодня как сомнительная причина ВВС и, как правило, не имеет семейного анамнеза. В этих случаях миоциты оказываются смещенными, но не замещенными и не имеют структурных аномалий, в отличие от АДПЖ, когда прослеживаются дегенеративные изменения кардиомиоцитов и ядер.

Таким образом, для более определенной диагностики АДПЖ помимо жировой инфильтрации необходимо наличие соединительнотканного замещения и дегенеративных изменений самих миоцитов. Таким образом, становится понятной необходимость использования диагностических методик, способных отражать не только жировые отложения, но и наличие соединительной ткани, – к таковым относится, в частности, МРТ с контрастированием гадолинием.

Точно так же отнюдь не во всех случаях можно утверждать, что случаи ВСС у больных с выраженной жировой инфильтрацией всегда связаны с наличием АДПЖ (Davies H., 1999). В противном случае следовало бы ожидать значительного роста числа случаев ВСС, связанной с АДПЖ, как это было описано в одном из исследований, выполненных во Франции (Tabib A. и соавт., 2003). В генотипированных случаях АДПЖ (обусловленных мутациями генов, кодирующих протеины десмосом)

при анализе аутопсийного и биопсийного материала были выявлены бивентрикулярные изменения, типичная жировая и фибробластная инфильтрация, дегенеративные изменения кардиомиоцитов и аномалии их ядер (Bauce B. и соавт., 2005; Flitcher A., 2006). Как правило, в более молодом возрасте ярче выражена фибробластная инфильтрация, в старших возрастных группах – жировая инфильтрация.

В отличие от указанных генетических вариантов аномалий десмосом при АДПЖ, при дефектах генов, регулирующих рианодиновые рецепторы 2 (вариант АДПЖ 2), связанных с перегрузкой ионами кальция и развитием стресс-индуцируемой желудочковой тахикардии (ЖТ), имеются очень сдержанные изменения миокарда желудочков (или же полное отсутствие структурных аномалий). Однако относятся ли данные варианты заболевания к АДПЖ, остается сомнительным. В части таких случаев отмечены специфические морфологические признаки – отложение фосфата кальция в кардиомиоцитах.

Таким образом, данный вариант АДПЖ может рассматриваться как каналопатия с вторичным поражением кардиомиоцитов, связанным с наличием соответствующей генетической мутации.

Суммируя представленные данные первых наблюдений, диагностические критерии, опыт, накопленный в результате составления регистров больных с АДПЖ и располагающий значительным числом качественных методов исследования, большинство исследователей подчеркивают роль генетического картирования. В то же время важно помнить об индивидуальности фенотипических проявлений заболевания, определяющих в значительной степени прогноз заболевания и варианты его лечения.

В этом плане важно дифференцировать АДПЖ и так называемую *идиопатическую ЖТ*, исходящую из выводного тракта ПЖ и имеющую, как правило, относительно благоприятный прогноз при отсутствии семейных форм и хорошие результаты катетерной аблации, весьма проблематичной методики у больных с АДПЖ. Наиболее частая локализация идиопатической ЖТ в выводном тракте правого, а в ряде случаев – левого желудочка, по мнению A. F. Moorman (2003), связана с явлениями дисэмбриогенеза. Другим возможным субстратом формирования идиопатической ЖТ является нарушение симпатической иннервации соответствующих зон. Исходя из современных представлений о механизмах аритмий при идиопатической ЖА выделяют три варианта: I – аденозин-чувствительный вариант, связанный с триггерной активностью и поздней постдеполяризацией; ЖТ обычно имеет морфологию блокады левой ножки пучка Гиса, провоцируется физической нагрузкой и индуцируется при ЭФИ; II – пропранолол-зависимый вариант, возникающий по механизму повышенного автоматизма, может иметь различную морфологию и индуцируется введением катехоламинов; III – верапамил-зависимый вариант идиопатической ЖТ, обусловлен интрафасцикулярным риентри, часто имеет морфологию блокады правой ножки пучка Гиса, индуцируется при ЭФИ. При идиопатической ЖТ наиболее распространен I вариант, связанный с развитием поздней постдеполяризации.

Диагноз идиопатической ЖТ из выводного тракта ставится после исключения других нозологических форм. Значительная роль отводится эхокардиографии и МРТ, которые в ряде случаев выявляют небольшие изменения правого желудочка, чаще свободной его стенки, без признаков жировой инфильтрации. Как правило, эндокардиальное картирование при идиопатической ЖТ не выявляет выраженных аномалий, в отличие от случаев АДПЖ, когда регистрируют низкоамплитудную, фрагментированную электрограмму, свидетельствующую о наличии «рубцов», аналогично тому, как это происходит в ряде случаев у больных ИБС. Использование системы CARTO, обеспечивающей трехмерное электроанатомическое картирование, также позволяет определять патологический субстрат при АДПЖ. Интересно, что и в этой группе больных с идиопатическими аритмиями аномалии, выявленные при МРТ, в совокупности с поздними потенциалами желудочков являлись предикторами неблагоприятного результата катетерных аблаций. Однако интерпретация данных МРТ, в том числе наличие жировых отложений, часто дает избыточное число ложноположительных заключений о наличии структурных аномалий ПЖ, трактуя эти случаи как АДПЖ. По сводным данным о результатах катетерной аблации идиопатической ЖТ, выполненной к 2007 г. у 701 больного, эффективность этой процедуры у данной категории больных достаточно высокая и достигает 82–100%, составляя в среднем 93%.

6. ПРОГНОЗ И ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Частота АДПЖ в общей структуре ВСС неизвестна, но большинство авторов считают, что данное заболевание является причиной фатальных событий у 15–25% внезапно умерших лиц в возрасте до 35 лет. У больных старше 65 лет АДПЖ, возможно, является причиной смерти в 3–20% случаев (Hulot J.-S., 2005). По данным D. Corrado (2003), ежегодный уровень смертности при этом заболевании составляет от 2,3 до 4%. При эмпирической

антиаритмической терапии (ААТ) уровень смертности в результате АДПЖ составляет около 2,5% в год (Marcus F., 2007). D. Dalal и соавт. (2005), анализируя данные 100 больных, наблюдаемых в США и включенных в регистр АДПЖ в 1998 г., приводят следующие сведения: при анализе актуарной выживаемости при сроках наблюдения до 40 мес от кардиальных причин погибли 32 из 100 больных (в большинстве случаев зарегистрирована ВСС и существенно реже – право- или бивентрикулярная недостаточность); у 24 пациентов из 31, у которых проводилась аутопсия, ВСС являлась первым симптомом заболевания, и только 3 летальных исхода наблюдались среди тех 69 больных, у которых диагноз АДПЖ был поставлен при жизни. Случаи ВСС, как правило, возникали у более молодых пациентов, а прогрессирующая сердечная недостаточность – в более старших возрастных группах. Эти цифры не позволяют считать естественное течение АДПЖ благоприятным.

Одна из главных задач в лечении АДПЖ заключается в предотвращении случаев ВСС. Вместе с тем сегодня в литературе не представлены крупные проспективные контролируемые исследования, анализирующие значение тех или иных возможных ее предикторов. Более того, случаи ВСС могут явиться первым проявлением заболевания у ранее асимптомных лиц молодого возраста. В то же время все, и даже асимптомные, пациенты с АДПЖ относятся к группе риска развития фатальных аритмий. Определение факторов риска при данном заболевании обычно опирается на данные ретроспективных наблюдений, а также анализ случаев ВСС у молодых лиц и спортсменов. Как правило, наибольшая опасность угрожает лицам молодого возраста, занимающиеся соревновательным спортом, имеющим осложненный семейный анамнез, значительные поражения правого желудочка со снижением его насосной функции и вовлечением в патологический процесс левого желудочка, с манифестирующими изменениями на ЭКГ, в том числе дисперсией комплекса *QRS* более 40 мс (см. выше), пережившим синкопальные эпизоды или остановку кровообращения, связанные с развитием желудочковой тахикардии, индуцируемой при ЭФИ. По данным ряда авторов, наибольшей прогностической ценностью обладают комбинации признаков – сочетания эпизодов спонтанных ЖТ и право- и/или левожелудочковой дисфункции.

7. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АДПЖ

Как правило, принятые подходы в лечении АДПЖ основываются на данных относительно небольшого числа ретроспективных наблюдений; данные рандомизированных исследований, а также результаты обработки регистров больных с АДПЖ не приводятся. На ранних стадиях заболевания пациенты с АДПЖ не ограничены в физической активности и занятиях спортом, которые нередко «запускают» развитие аритмий. Поскольку зачастую ЖА индуцируются катехоламинами, большинство авторов рекомендуют назначение β-блокаторов и ограничение значительных физических нагрузок. В последующем наступает нарушение вегетативной регуляции, аномальная адренергическая стимуляция и снижение плотности распределения β-адренергических рецепторов в миокарде по данным ПЭТ. С возрастом заболевание прогрессирует, ЖТ меньше индуцируется физической нагрузкой и чаще возникает в покое. Современный арсенал средств лечения больных с АДПЖ включает антиаритмические препараты (ААТ), катетерную аблацию, имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов и различные варианты хирургического пособия (от локализованных вмешательств до обширных «изолирующих» процедур), а также их сочетания. ААТ действенны и относительно безопасны в группе низкого риска, как правило, при более медленной ЖТ (с длиной цикла около 325 мс). Наиболее эффективным, по-видимому, является соталол (68% успеха) или же сочетание кордарона и β-блокатора. Авторы подчеркивают целесообразность электрофизиологического или неинвазивного (холтеровское мониторирование, возможно, в сочетании с нагрузочной пробой) тестирования ААТ. При отсутствии эффекта от использования соталола рекомендуют переходить к нефармакологическим методам лечения без дальнейшего серийного тестирования других средств.

Нефармакологические методы лечения включают хирургическую изоляцию аритмогенных зон, катетерные методики и имплантируемые устройства. Так, G. Fontaine, один из авторов первых описаний АДПЖ в мире, оценивая историю вопроса, пишет об опыте антиаритмической хирургии (вентрикулотомии), используемой им в период с 1973 по 1980 г. у 15 больных с рефрактерными ЖТ. Затем доступными стали катетерные процедуры и фульгурация аритмогенных зон, которые авторы применили у 27 больных в период с 1983 по 1992 г. Однако данная методика несла в себе опасность определенных осложнений. В настоящее время авторы используют методику радиочастотной аблации, сопровождаемую при необходимости фульгурацией аритмогенных зон. С 1992 по 1999 г. данный протокол использован у 23 больных. Показанием к проведению данного метода лечения стали наличие рефрактерной к ААТ (кордарон плюс β-блокаторы) ЖТ, или частые разряды ИКВД, или же отсутствие эффекта от ранее проведенной РЧА.

G. Fontaine и соавт. в 2007 г. сообщили о результатах лечения с использованием указанного подхода у 22 больных, оперированных в течение последних 6 лет. Изолированная процедура РЧА аритмогенных зон ПЖ оказалась эффективной в 60% случаев. Фульгурация использована как 2-я процедура после неэффективной РЧА (всего от 17 до 34 воздействий) еще у 9 пациентов (от 2 до 8 разрядов). По данным этих авторов, данный подход оказался эффективным у 21 больного; 1 больной, у которого не было должного эффекта от катетерных процедур, впоследствии перенес хирургическое вмешательство. В отдаленном периоде, прослеженном у всех больных, каких-либо осложнений и случаев внезапной смерти не отмечено. Двое больных имели низкую ФВ ЛЖ, связываемую авторами с перенесенным миокардитом. Таким образом, эффективность предлагаемой «комплексной» системы катетерного воздействия составила около 95%. Авторы отмечают, что ЖТ, устойчивые к РЧА, могут быть эффективно устранены эпикардиальной РЧА, выполняемой без искусственного кровообращения. Тем не менее, ИКВД были имплантированы 9 больным.

Примерно об аналогичном уровне успеха катетерных процедур (80–90%) сообщается и некоторыми другими авторами (Marchlinski F. и соавт., 2004; Manaka T., 2005; Soejima K., 2004). Однако большинство авторов, анализирующих данные различных регистров больных с АДПЖ, не столь оптимистичны в отношении возможностей катетерных процедур, и это неудивительно, учитывая злокачественный, прогрессирующий характер заболевания и высокий риск внезапной смерти. Так, D. Dalal и соавт. (2007) приводят данные регистра клиники John Hopkins, начало которому было положено в 1999 г. Диагностическим критериям АДПЖ соответствовали 24 пациента, которые перенесли одну процедуру РЧА или более (всего 48 процедур у 24 больных из 28 центров США; у 6 пациентов использовано электроанатомическое картирование). ЖТ более 1 морфологии индуцированы в 77% процедур. После РЧА ЖТ удавалось индуцировать в 11 из 48 процедур (23%); полный успех наблюдался после 46% вмешательств, частичный – в 31%. Описано одно грозное осложнение РЧА – смертельный исход в результате индукции гемодинамически крайне нестабильной ЖТ. В отдаленном периоде (в сроки 32±36 мес) рецидив ЖТ развился после 40 из 48 процедур (85% !), рецидивы возникали в среднем через 8±10 мес после каждой аблации. Таким образом, эти авторы не отметили значимых различий в отдаленных результатах и уровне смертности у больных в зависимости от первоначального успеха или неудачи радиочастотной аблации – кумулятивная выживаемость больных и отсутствие аритмий в отдаленном периоде оказались чрезвычайно низкими независимо от первоначального результата и составили всего лишь 50% через 5 мес наблюдения и 25% – через 14 мес. Использование электроанатомического картирования, равно как и повторные РЧА, также не позволили улучшить результаты процедур. В отдаленном периоде ИКВД были имплантированы 14 больным; 2 пациента с некурабельнами аритмиями перенесли операцию пересадки сердца. Таким образом, авторы заключили, что катетерная аблация ЖТ у больных с АДПЖ ассоциируется с высоким риском рецидива, а первоначальный успех РЧА не является залогом отсутствия аритмий в отдаленном периоде. Аналогичные данные о высокой частоте рецидивов аритмий после РЧА у больных с АДПЖ приводят Reithmann и соавт. (2003) – 40% возвратов ЖА в среднем через 7 мес, A. Verma и соавт. (2005) – 47% рецидивов аритмий через 3 года. Чем можно объяснить такой значительный расброс данных об эффективности и отдаленных рецидивах ЖА после катетерных аблаций у больных с АДПЖ? По-видимому, разным подбором больных, в разной степени соответствующих предлагаемым критериям, различиями в методологии проведения РЧА в разных центрах, объединенных в один регистр, а также электрофизиологическими особенностями ЖА – в первую очередь возможностью их индукции и картирования при ЭФИ.

Тенденции последнего десятилетия в лечении больных с АДПЖ связаны с более активным использованием ИКВД и более редкими случаями изолированной антиаритмической терапии и катетерной аблации, хотя рандомизированные сравнительные исследования разных методов лечения не проводились. По данным ряда исследований, имплантация ИКВД у данной категории больных существенно снижает уровень внезапной сердечной смертности. При отборе больных для имплантации ИКВД в первую очередь ориентируются на соответствующие предикторы неблагоприятного течения заболевания, наиболее важные из которых связаны с дилатацией и снижением контрактильной способности ПЖ, вовлечением в патологический процесс ЛЖ, наличием в анамнезе ЖТ и определенных электрокардиографических маркеров.

Отметим также, что причиной летальных исходов (2–4% в год) становятся не только фатальные аритмии и случаи ВСС, но и прогрессирующая сердечная недостаточность, причем имплантация ИКВД способна существенным образом менять характер естественного течения заболевания. Согласно представленным в литературе сведениям, адекватные разряды дефибриллятора возникают у 40% больных с АДПЖ, имеющих спонтанные или индуцируемые гемодинамически нестабиль-

ные ЖТ. Актуарная выживаемость у этих больных после имплантации ИКВД остается высокой, что в определенной степени подтверждает гипотезу о способности имплантируемых устройств продлять жизнь больным данной категории. К 2007 г. в литературе представлен опыт лечения 303 пациентов с АДПЖ, наблюдавшихся в различных центрах и перенесших операцию имплантации ИКВД для вторичной (после эпизодов ВСС, устойчивой ЖТ или синкопе) или первичной (при индукции ЖТ при ЭФИ или осложненном семейном анамнезе у родственников 1-й степени родства) профилактики ВСС. Летальные исходы в этой сводной группе больных отмечены в 26 случаях, адекватные разряды дефибрилляторов зарегистрированы у 48–78% больных. Пациенты с гемодинамически стабильной ЖТ имели существенно лучшие показатели выживаемости и отсутствия сложных ЖА, чем больные с нестабильной гемодинамикой при ЖТ, синкопальными эпизодами или случаями ВСС в анамнезе. В одной из наиболее крупных и длительных серий наблюдений T. Wichter (2004) сообщает об улучшении выживаемости через 1 год, 3 года и 7 лет наблюдения после имплантации ИКВД соответственно на 23, 32 и 35%. Наиболее часто первый адекватный разряд был зарегистрирован в сроки от 4 мес до 3 лет после имплантации ИКВД. В большинстве случаев адекватные разряды возникали у больных, получавших антиаритмические препараты, что также подтверждает более высокую эффективность данного подхода. В относительно однородной (с точки зрения генетических механизмов) группе первый разряд по поводу «быстрой» ЖТ был зарегистрирован в тот же временной период, на который приходились летальные исходы при естественном течении заболевания в контрольной группе.

Истончение стенки ПЖ при АДПЖ таит в себе потенциальные опасности при проведении операции имплантации ИКВД – перфорации, нарушение функции чувствительности, стимуляции и дефибрилляции. Большинство авторов отмечают, что периоперационные случаи летальных исходов чрезвычайно редки. Перфорация у больных с ИКВД наблюдается в 0,6–5,2% случаев, однако данные о подобных осложнениях у больных с АДПЖ в доступной нам литературе не приводятся. При имплантации эндокардиального желудочкового электрода для достижения необходимых порогов стимуляции и чувствительности, как это отмечают большинство авторов, необходимо определить зону с адекватной амплитудой *R*-волны и использовать вкручивающиеся электроды. Прогрессирование заболевания с выраженной фиброзной и жировой инфильтрацией миокарда может способствовать развитию вышеуказанных осложнений; подобные случаи описаны в отдаленные сроки после операции и важны не только с позиций обеспечения адекватной работы имплантируемых устройств, но и усугубления морфофункциональных изменений. Так, по данным C. Wichter, суммарная частота осложнений, связанных с имплантированными электродами, составляет за 7 лет наблюдений около 37%.

При ретроспективном анализе больных с АДПЖ, наблюдаемых в одном из центров, показано, что эффективные разряды ИКВД наблюдались у 49% больных, у которых ЖТ удавалось индуцировать при ЭФИ. В группе больных с неиндуцируемыми ЖТ адекватные разряды ИКВД наблюдались в 54% случаев. Таким образом, отрицательное и положительное прогностические значения ЭФИ оказались практически одинаковыми и составили около 50%, причем характер индуцируемых ЖА не позволял прогнозировать развитие ФЖ, наиболее частой причины ВСС. Таким образом, предсказательная ценность ЭФИ при АДПЖ (равно как и при других видах кардиопатий, за исключением ишемической кардиомиопатии) ставится под сомнение (Corrado D., 2003). Однако с этой точкой зрения согласны далеко не все исследователи. Так, A. Roguin и соавт. (2004) приводят результаты ЭФИ как наиболее достоверные предикторы дальнейшего эффективного срабатывания ИКВД. Вместе с тем адекватные разряды имплантируемых устройств в этой группе возникали значительно чаще – около 78% за 3,5 года наблюдения. Возможно, эти расхождения связаны с особенностями подбора больных в разных центрах. Клинические характеристики, ассоциируемые с адекватным срабатыванием ИКВД, представлены в таблице.

Клинические характеристики, ассоциируемые с адекватным срабатыванием ИКВД по поводу ЖТ или ФЖ

Автор, год	Число больных	Клинический признак	*p*	OR
Corrado D., 2003	132	Возраст	0,007	0,77
		ФВ ЛЖ	0,037	0,94
		Остановка сердца	<0,001	79
		Гемодинамически нестабильная ЖТ	0,015	14
		Немотивированные синкопе	0,07	7,5
Roguin A., 2004	42	Индукция ЖТ при ЭФИ	0,031	11,2
		Выраженная дилатация ПЖ	0,07	3,41
		Мужской пол	0,11	2,64

Наибольшие сомнения вызывают вопросы имплантации ИКВД у больных с АДПЖ для *первичной* профилактики ВСС и у родственников больных с отягощенным семейным анамнезом, в значительной степени это связано с необходимостью поиска новых методов стратификации факторов риска у данной категории пациентов и проведения генотипирования. Возможные факторы риска были представлены выше, вместе с тем заболевание отличается широкой фенотипической и генотипической гетерогенностью. Так, в Канаде описан один из вариантов АДПЖ5 (хромосомный локус 3p23), приводящий к ВСС у 44% больных мужчин. С другой стороны, 8-летняя актуарная вероятность развития ЖА у *асимптомных* членов семьи с нормальной ЭКГ составляет около 3% без случаев ВСС (Indik J., 2003). Таким образом, возможные осложнения и риски использования имплантируемых устройств «перевешивают» возможные преимущества. В более старых версиях рекомендаций ACC/AHA в качестве IIA класса показаний к использованию ИКВД указываются так называемые семейные, или наследственные формы заболеваний, к числу которых относятся, в частности, гипертрофическая кардиопатия и синдром удлиненного интервала *Q–T*. В новых рекомендациях американских и европейских кардиологических сообществ даны наставления по стратификации факторов риска и более широким показаниям к имплантации ИКВД у больных с АДПЖ. Однако общего консенсуса по поводу использования ИКВД для первичной профилактики ВСС у больных с АДПЖ к настоящему времени достичь не удалось. Как следует из последних рекомендаций ACC/AHA/HRS 2008 г. по использованию имплантируемых устройств, «по имеющимся клиническим наблюдениям, у данной категории больных случаи ВСС редки, в то же время адекватные разряды ИКВД возникают часто».

История изучения АДПЖ началась и получила дальнейшее развитие в эпоху активного хирургического лечения нарушений ритма сердца, когда стало возможным самое пристальное изучение морфологических признаков заболевания. Именно хирурги первыми предложили агрессивные методы лечения нарушений ритма сердца у больных с АДПЖ – в 1980-х годах Guy Fontaine активно использовал вентрикулотомию. В нашей стране эти закономерности повторились – в начале 80-х заболевание было впервые описано Л. А. Бокерия и соавт.; они же представили детальный анализ ангиографических и морфофункциональных особенностей, наблюдаемых у данной категории больных. В качестве метода воздействия на область формирования аритмий наиболее часто использовали криодеструкцию аритмогенных зон; эффективность данных процедур составила около 75–85%. Естественно, что генетический анализ в тот период был недоступен, и большинство случаев воспринимались как спорадические, возможно, связанные с дисэмбриогенезом. Остаются ли сегодня хирургические методики в арсенале средств лечения АДПЖ? В 2003 г. J. C. Chachques и G. Fontaine представили результаты 10-летнего наблюдения больных с АДПЖ, перенесших операцию кардиомиопластики правого желудочка. Эти авторы для «укрепления» ПЖ использовали модифицированную процедуру кардиомиопластики с широчайшей мышцей спины, применяемую обычно при левожелудочковой дисфункции. Авторы описывают улучшение гемодинамических и функциональных параметров при отсутствии периоперационных летальных исходов и жизнеугрожающих аритмий у всех четырех оперированных больных. Кроме того, у пациентов с правожелудочковой недостаточностью предложена операция изоляции правого желудочка, которую используют в том числе и как альтернативный метод лечения рефрактерных к другим видам помощи больных до решения вопроса о возможной пересадке сердца или в период ожидания донора (Sano S. и соавт., 2002). Больные с бивентрикулярной сердечной недостаточностью становятся кандидатами для операции пересадки сердца. Что же касается применения сердечной ресинхронизирующей терапии при АДПЖ, ее преимущества у данной категории больных не доказаны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аритмогенная дисплазия правого желудочка впервые была описана более 25 лет назад. Заболевание встречается не столь уж часто, но играет важную роль в структуре внезапной сердечной смертности, особенно у лиц молодого возраста. Первое определение аритмогенной дисплазии правого желудочка – заболевания, связанного с развитием правожелудочковых аритмий с определенными морфологическими его изменениями, впоследствии претерпело значительные изменения. В 1995 г. ВОЗ и Международное общество и Федерация кардиологии, решая задачу определения и классификации кардиомиопатий, определили АДПЖ как заболевание с прогрессирующим замещением миокарда правого желудочка жировой и соединительной тканью, первоначально с типичными сегментарными, а позже глобальными изменениями с вовлечением правого, а в ряде случаев и левого желудочка, часто с наличием осложненного семейного анамнеза и с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрацией. В определении отмечено, что нередко

первыми проявлениями заболевания, особенно в молодом возрасте, являются нарушения ритма сердца, сложные ЖА и ВСС. Первоначальные представления о заболевании как о диспластическом процессе с частичным или полным врожденным отсутствием миокарда были в значительной степени опровергнуты клиническими наблюдениями и результатами генетических исследований. С момента, когда появилась новая классификация ВОЗ, появились основные данные о вариантах генетических мутаций, определяемых примерно в 40% случаев, и патологии десмосом при данном заболевании.

Изучение патогенеза и разработка методов лечения АДПЖ являются мультидисциплинарной проблемой и в известной степени отражают модель развития кардиохирургии, кардиологии, электрофизиологии и медицинской генетики за последние десятилетия. Первые описания воспринимались как спорадические варианты, но открытые операции, выполняемые хирургами в тот период, когда имплантируемые устройства и другие нефармакологические методики были еще недоступны, позволили детально охарактеризовать суть имеющихся при АДПЖ морфофункциональных изменений ПЖ. Были внедрены принципиально новые методы топической диагностики аритмогенных зон и методы исследования, отражающие морфофункциональный характер изменений желудочков, определяемых как инвазивным, так и неинвазивным путем. Позже пришло понимание генетических основ заболевания. В настоящее время арсенал методов лечения АДПЖ существенно расширился и включает физические методы воздействия в области аритмогенных зон, имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов и хирургические вмешательства (у наиболее тяжелых больных с бивентрикулярной недостаточностью). Между тем целый ряд вопросов в этой проблеме остаются открытыми – это вопросы поиска оптимальных методов лечения желудочковых аритмий, а также лечебной тактики у пациентов с право- и бивентрикулярной недостаточностью и первичной профилактики ВСС у асимптомных больных и лиц первой степени родства при семейных формах заболевания. Именно эти вопросы и сегодня, через 25 лет после первого описания АДПЖ, собирают полные аудитории слушателей, заставляют формировать новые регистры заболевания и вызывают самое активное обсуждение на страницах современных изданий и на международных форумах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия, Л. А.* Тахиаритмии: диагностика и хирургическое лечение / Л. А. Бокерия. – Л.: Медицина, 1989.
2. *Бокерия, Л. А.* Морфологический анализ аритмогенных и неаритмогенных зон субэпикардиальных отделов сердца у больных с нарушениями ритма сердца / Л. А. Бокерия, Ф. В. Бескровнова, В. Г. Цыпленкова и др. // Арх. патол. – 1995. – № 4. – С. 51–56.
3. *Бокерия, Л. А.* Достижения и перспективы развития методов электрофизиологической диагностики при хирургическом лечении сложных нарушений ритма сердца / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, А. Ш. Ревишвили и др. // Модели в экологии и медицине. – М., 1989. – С. 79–128.
4. *Бокерия, Л. А.* Общая и регионарная функция правого желудочка при идиопатических желудочковых аритмиях / Л. А. Бокерия, Н. А. Чигогидзе, Е. З. Голухова и др. // Кардиология. – 1989. – Т. 29, № 5. – С. 30–35.
5. *Голухова, Е. З.* Диагностика и лечение некоронарогенных желудочковых аритмий / Е. З. Голухова: дис. ... канд. мед. Наук. – М., 1988.
6. *Голухова, Е. З.* Желудочковые аритмии: современные аспекты диагностики и лечения / Е. З. Голухова. – М., 1996.
7. *Голухова, Е. З.* Клинико-морфофункциональные особенности желудочковых аритмий. Показания и результаты хирургического лечения/ Е. З. Голухова: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995.
8. *Ревишвили, А. Ш.* Электрофизиологические особенности и результаты радиочастотной аблации желудочковых аритмий из выводного отдела левого желудочка / А. Ш. Ревишвили, Ф. Г. Рзаев, М. В. Носкова, Е. А. Артюхина // Вест. аритмол. – 2004. – № 35. – С. 32–37.
9. *Anderson, E. L.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / E. L. Anderson// Amer. Fam. Physician. – 2006. – Vol. 73. – P. 1391–1398.
10. *Angelini, A.* Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A. Angelini, C. Basso, A. Nava, G. Thiene // Amer. Heart J. – 1996. – Vol. 132. – P. 203–206.
11. *Basso, C.* «Petrified» right ventricle in long-standing Naxos arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / C. Basso, A. Tsatsopoulou, G. Thiene et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 132–133.
12. *Basso, C.* In vitro validation of endomyocardial biopsy for the in vivo diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / C. Basso, F. Ronco, A. Abudureheman, G. Thiene // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 960.
13. *Bauce, B.* Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations / B. Bauce, C. Basso, A. Rampazzo// Ibid. – 2005. – Vol. 26. – P. 1666–1675.
14. *Casolo, G. C.* ECG-gated magnetic resonance imaging in right ventricular dysplasia / G. C. Casolo, L. Poggesi, M. Boddi et al. // Amer. Heart J. – 1987. – Vol. 113. – P. 1245–1248.
15. *Chachques, J. C.* Right ventricular cardiomyoplasty: 10-year follow-up / J. C. Chachques, P. G. Argyriadis, G. Fontaine et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 1464–1468.
16. *Corrado, D.* Three-dimensional electroanatomic voltage mapping Increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / D. Corrado, C. Basso, L. Leoni, B. Tokajuk et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 3042–3050.
17. *Corrado, D.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies / D. Corrado, T. Gaetano // Ibid. – 2006. – Vol. 113. – P. 1634–1637.
18. *Corrado, D.* . Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / D. Corrado, L. Leoni, M. S. Link, P. Della Bella // Ibid. – 2003. – Vol. 108. – P. 3084–3091.
19. *Dalal, D.* Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / D. Dalal, R. Jain, H. Tandri, et al. // JACC. – 2007. – Vol. 50. – P. 432–440.
20. *Dalal, D.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A United States experience / D. Dalal, K. Nasir, C. Bomma et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 3823–3832.

21. *Epstein, A. E.* ACC/AHA/HRS 2008. Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons / A. E. Epstein, J. P. DiMarco, K. A. Ellenbogen et al. // JACC. – 2008. – Vol. 51. – P. e1–e62.
22. *Gattenlohner, S.* Sudden cardiac death due to acute right heart failure in a patient with right ventricular dysplasia and acute myocardial infarction / S. Gattenlohner, Ph. Demmer, E. Geissinger, H.-K. Muller-Hermelink// Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2063.
23. *Gear, K.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / K. Gear, F. Marcus // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. e31–e33.
24. *Hamid, M. S.* Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria / M. S. Hamid, M. Norman, A. Quraishi et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1445–1450.
25. *Hebert, J. L.* Angiographic right and left ventricular function in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / J. L. Hebert, D. Chemda, Gerard O. et al. // Amer. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 728–733.
26. *Hodgkinson, K. A.* The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5) / K. A. Hodgkinson, P. S. Parfrey, A. S. Bassett et al. // JACC. – 2005. – Vol. 45. – P. 400–408.
27. *Hulot, J.* Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / J. Hulot, X. Jouven, J. Empana et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1879–1884.
28. *Indik, J. H.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / J. H. Indik, F. I. Marcus // Indian Pacing Electrophysiol. J. – 2003. – Vol. 3, № 3. – P. 148.
29. *Maintz, D.* Magnetic resonance imaging and computed tomography findings in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / D. Maintz, K. U. Juergens, M. Grude et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. e673–e675.
30. *Mallat, Z.* Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / Z. Mallat, A. Tedgui, F. Fontaliran et al. // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1190–1196.
31. *Manaka, T.* Electrophysiological propertiies and long-term outcome of catheter ablation for ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – A single center experience / T. Manaka, M. Shoda, K. Tanisaki et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 624.
32. *Marchlinski, F. E.* Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy / F. E. Marchlinski, E. Zado, S. Dixit et al. // Ibid. – 2004. – Vol. 110. – P. 2293–2298.
33. *Marcus, F. I.* Right ventricular dysplasia. A report of 24 adult cases / F. I. Marcus, G. Fontaine, G. Guiraudon et al. // Ibid. – 1982. – Vol. 65. – P. 384–398.
34. *Marcus, F. I.* Arrhythmogenic RV cardiomyopathy/dysplasia. Recent Advances. / F. I. Marcus, A. Nava, G. Thiene (eds). – Italia: Springer Verlag, 2007.
35. *Marcus, F.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. A multidisciplinary study: design and protocol / F. Marcus, J. A. Towbin, W. Zareba, A. Moss// Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2975–2978.
36. *McKenna, W. J.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working group Myocardial and Rericardial Disease of the European Society of Cardiology / W. J. McKenna, G. Thiene, A. Nava et al. // Brit. Heart J. – Vol. 71. – P. 215–218.
37. *Moric-Janiszewska, E.* Review on the genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / E. Moric-Janiszewska, G. Markiewicz-Łoskot // Europace. – 2007. – Vol. 9. – P. 259–266.
38. *Nava, A.* Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A. Nava, B. Bauce, C. Basso et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 2226–2233.
39. *Ortiz, P. D.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / P. D. Ortiz, R. Agarwal, R. Reddy et al. // Tex. Heart Inst. J. – 2006. – Vol. 33. – P. 386–388.
40. *Protonotarious, N.* Naxos Disease / N. Protonotarious, A. Tsatsopoulou // Indian Pacing Electrophysiol. J. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 76–80.
41. *Richardson, P.* Report of the 1995 WHO|ISPC task force on the definition of cardiomyopathies / P. Richardson, W. J. McKenna, M. Bristow et al.// Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 841–842.
42. *Roguin, A.* Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / A. Roguin, C. Bomma, K. Nasir et al.// J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 1843–1852.
43. *Saffitz, J. E.* Gap Junction distribution and regulation in the heart / J. E. Saffitz, D. L. Lerner, K. A. Yamada // Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. – 4th edn; eds D. P. Zipes, J. Jalife. – Philadelphia: Saunders, 2004. – P. 181–191.
44. *Sano, S.* Total right ventricular exclusion procedure: An operation for isolated congestive right ventricular failure / S. Sano, K. Ishino, M. Kawada et al.// J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 123. – P. 640–647.
45. *Sen-Chowdhry, S.* Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, W. J. McKenna// JACC. – 2007. – Vol. 50. – P. 1813–1821.
46. *Soejima, K.* Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia with dilated cardiomyopathy: The importance of low voltage scars / K. Soejima, W. G. Stevenson, J. L. Sapp et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 1834–1842.
47. *Tabib, A.* Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and dysplasia / A. Tabib, R. Loire, L. Chalabreysse et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 3000–3005.
48. *Tandri, H.* Findings on magnetic resonance imaging of idiopathic ventricular outflow tachycardia / H. Tandri, D. A. Bluemke, V. A. Ferravi et. al. // Amer. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – P. 1441–1445.
49. *Tandri, H.* Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging / H. Tandri, M. Saranathan, E. R. Rodriguez et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 4. – P. 98–103.
50. *Verma, A.* Short and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / A. Verma, F. Kiliscalsan, R. A. Schweikert et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 3209–3216.
51. *Wichter, T.* Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients / T. Wichter, M. Paul, C. Wollmann et al. // Ibid. – 2004. – Vol. 109. – P. 1503–1508.
52. *Yang, Z.* Desmosomal dysfunction due to mutations in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / Z. Yang, N. E. Bowles, S. E. Scherer et al. // Circ. Res. – 2006. – Vol. 99. – P. 646–655.

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.8-009.832-07

ВАЗОВАГАЛЬНЫЕ СИНКОПАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. МОДЕЛИ ОРГАНИЗАЦИИ ОТДЕЛЕНИЙ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СИНКОПАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Л. А. Бокерия, Т. Т. Какучая, Т. Г. Ле*

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

Синкопе – это состояние, при котором происходит кратковременная потеря сознания, обусловленная снижением мозгового кровообращения. Термин «синкопе» часто используется как синоним понятий «обморок», «временная потеря сознания», «выключение сознания». Это состояние, связанное как с неврологическими (вегетативными и невегетативными), так и кардиальными причинами. Психологические и психические состояния являются причинами псевдосинкопе, которые трудно отличить от истинных синкопе (Mathias C. J. и соавт., 2000).

Вазовагальные синкопе (ВВС) – это наиболее частая клиническая проблема; встречаются во всех возрастных группах. Мозговая гипоперфузия у пациентов развивается вследствие аномального вегетативного контроля кровообращения, ведет к артериальной гипотензии с брадикардией, но может протекать и без нее. Несмотря на то что отдаленный прогноз синкопе благоприятный, они могут привносить серьезные изменения в образ жизни и являться причиной серьезных психологических расстройств. Рецидивирующими синкопальными состояниями страдают, по разным данным, около 12–48% здоровых молодых людей и приблизительно 6% пожилых. В работе W. Wieling (2004) приводятся результаты опроса студентов (в среднем 20-летнего возраста), показавшего, что около 20% юношей и 50% девушек хотя бы раз в жизни испытали синкопе [77]. Исследования показали, что вегетативная нервная система играет основополагающую роль в патофизиологии ВВС (Kochiadakis G. E. и соавт., 2004). Есть свидетельства о наличии дисфункции центральной и периферической нервной системы. Хорошее знание патофизиологии ВВС обеспечивает более рациональный подход к лечению и помогает оптимизировать методы, используемые для постановки диагноза.

Накапливается все больше доказательств того, что нарушения вегетативной нервной системы являются причиной значительного количества случаев синкопе. В исследовании C. J. Mathias и соавт. (2001), включавшем 641 пациента с рецидивирующими синкопе и пресинкопе, основные неврологические (невегетативные) и кардиальные причины были предварительно исключены [46]. Исследования вегетативной нервной системы и взаимосвязанной с ней патологии показали, что у половины пациентов причиной синкопе были вегетативные нарушения. Подчеркивается роль вегетативной нервной системы в поддержании артериального давления и, таким образом, в возникновении синкопе, формируемых рефлексами барорецепторов и симпатической эфферентной иннервацией сосудов сердца.

В качестве немедикаментозных методов лечения и предупреждения синкопальных состояний исследовались маневры контрдавления, прием воды, компрессионные чулки и психотерапия. Физиологический ответ организма на быстрый прием воды изучался в нескольких исследованиях, которые предполагают, что потребление воды вызывает резкие перемены в физиологии организма человека. Эти изменения влияют на разные регуляторные системы, включая метаболизм и сердечно-сосудистую регуляцию, и, по-видимому, обусловлены активацией симпатической нервной системы. Реакция сердечно-сосудистой системы направлена на уменьшение симптомов у пациента с ортостатической гипотензией, синдромом постуральной тахикардии (СПОТ) или нейрокардиогенными

*E-mail: kakuchinit@yahoo.com

(вазовагальными) синкопе. Серьезным преимуществом физических маневров контрдавления является возможность их применения в самом начале появления симптомов гипотензии, благодаря чему увеличивается объем циркулирующей крови и повышается артериальное давление, что дает пациенту возможность обрести устойчивость в сложных ситуациях. Целесообразно обсудить возможную роль психиатрического и/или психологического вмешательства в лечение пациентов с серьезными вазовагальными обмороками и проанализировать связь между вазовагальными синкопе и расстройствами психики. Врача интересует вопрос, как провести психиатрическую экспертизу у людей с синкопе и какова эффективность психиатрического лечения при рецидивах синкопе.

Европейское общество кардиологии (ЕОК) дает структурированный подход к диагностике и лечению пациентов с синкопе (Brignole M. и соавт., 2004). Среди этих рекомендаций рабочая группа ЕОК по синкопе одобрила более широкое внедрение специализированных многофункциональных медицинских отделений для улучшения тактики ведения пациентов с синкопе. В сущности, настоящее ли это отделение в физическом отношении или «виртуальное», отделения лечения синкопе (ОЛС) должны быть созданы, чтобы концентировать в себе соответствующие мультидисциплинарные навыки и опыт (Brignole M. и соавт., 2004; Kenny R. A. и соавт., 2002; Dey A. B. и соавт., 1997).

СЕМЕЙНЫЕ ВАЗОВАГАЛЬНЫЕ СИНКОПЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СУБСТРАТЫ

Семейный анамнез при вазовагальном синкопе

При ВВС семейный анамнез часто отягощен, особенно если первые проявления регистрируются в возрасте до 20 лет. Контролируемое исследование P. R. Camfield и C. S. Camfield (1990) показало, что 90% детей с ВВС (27 из 30), имеют родителя, брата или сестру, страдающих синкопе. C. J. Mathias и соавт. (1998) сообщили о наследственной предрасположенности к ВВС у пациентов с началом возникновения приступов в возрасте до 20 лет. Отягощенный семейный анамнез ВВС был выявлен у 57% (33/58) этих пациентов по сравнению с 18% (11/61) пациентов с более поздним возникновением синкопе. Из 44 пациентов с отягощенным семейным анамнезом 73% имели хотя бы одного родителя или ребенка с ВВС и только 27% пациентов имели других родственников с синкопе. Были выявлены четыре родителя с отягощенным семейным анамнезом более чем в трех поколениях, один пациент имел сестру-близнеца с синкопе. В 9% случаев сестра или брат были единственными родственниками, страдающими синкопе; в 18% – ВВС отмечались у бабушки, дедушки, тети, дяди, двоюродных братьев или сестер. У большинства взрослых пациентов с поздним началом ВВС семейный анамнез был не отягощен [45].

J. L. Newton и соавт. (Ньюкасл, Великобритания) выявили, что у 20% пациентов с рецидивирующими синкопе другие члены семьи испытывали синкопальные симптомы, предположив тем самым наследственный характер ВВС [52]. На основании данных, полученных в Royal Victory Infirmary, было выявлено 603 пациента с диагнозом ВВС. Среди них 441 (81%) ответили на анкету, у которых оказался положительный семейный анамнез на наличие обмороков, и 75 (89%) предоставили данные о родственниках первого порядка. В общем, из 389 родственников первого порядка 145 страдали данным состоянием (37,2%). Общее число братьев и сестер в данных семьях было 145, и 47 (32,4%) из них имели синкопе. Общее количество потомков составляло 102, у 42 (41%) из них отмечались синкопе (Newton J. L., 2003). Дальнейшее доказательство генетической основы данного состояния подтверждается исследованием гемодинамических ответов на ортостатический тест у родственников первого порядка пациентов с ВВС. J. L. Newton и соавт. (2003) описали 11 родственников первого порядка из шести семей, которые согласились пройти ортостатическую пробу с провокацией нитратами. Семеро из них страдали данным состоянием, а четверо нет. Все одиннадцать человек дали патологический ответ на пробу. У пятерых из 11 тестируемых появилась гипотензия в сочетании с субъективными симптомами, трое из них имели синкопе в анамнезе, у них полностью были воспроизведены пресинкопальные симптомы, а оставшиеся двое, не страдавшие ранее синкопальными состояниями, испытали симптомы, клинически схожие с теми, которые испытывают люди, падающие в обморок. Ни один из последних двух пациентов не мог вспомнить о подобных ощущениях в прошлом. У пятерых из оставшихся шести исследуемых развилась тахикардия (четверо из них, с синкопе в анамнезе, испытали пресинкопальные симптомы, у одного человека, не страдавшего ранее синкопе, возникли симптомы, клинически похожие на пресинкопе). У оставшегося пациента, который в прошлом не испытывал синкопе, развился приступ синкопе в сочетании с брадикардией, хотя никогда ранее подобных симптомов у него не было. Эти данные предполагают, что у родственников первого порядка пациентов с ВВС, даже при отсутствии у них синкопальных признаков, имеется тенденция

к вазовагальной реакции. Этот факт свидетельствует о вероятности неполной пенетрантности генетического нарушения или «генетической вариабельности» у не страдающих данным состоянием родственников первого порядка пациентов с ВВС. Одно альтернативное объяснение заключается в том, что ВВС имеет сложный механизм, обусловленный взаимодействием одной или более аллелей и окружающей среды. Факторы окружающей среды могут включать в себя инфекционные агенты, медикаменты, пищу, токсины и стресс (Newton J. L., 2003). Поэтому наследственная предрасположенность к обморокам может быть многофакторной, но требует для своего проявления стимуляции со стороны окружающей среды. Другое объяснение основано на том, что ВВС представляет собой аутосомно-рецессивное состояние, но с обычной частотой рецессивности аллели (Newton J. L., 2005).

В 2005 г. Newton J. L. и соавт. представили данные о семье, в которой наблюдалось наследование ВВС, по меньшей мере, в трех поколениях при отсутствии какой-либо сердечной или вегетативной патологии. Пробандом был 10-летний ребенок с 18-месячным периодом рецидивирующих синкопальных эпизодов. Сибсы пробанда имели синкопальные эпизоды в возрасте 12 лет. Их отец страдал периодическими синкопе, и дядя со стороны отца имел схожие симптомы. Ребенок дяди данного пробанда тоже впервые испытал синкопе в возрасте 10 лет, у другого ребенка не было синкопальных состояний, хотя один возможный пресинкопальный эпизод был отмечен. Дедушка со стороны отца, его брат и сестра страдали пресинкопальными состояниями в раннем и позднем подростковом периоде. Хотя было невозможно точно выяснить, испытывали ли прадеды и прабабушки синкопальные состояния, предполагали, что прадед их испытывал. Не было доказательств возникновения синкопе у родственников пробанда по материнской линии. Ни один из членов семьи не имел аномалий вегетативной функции или вариабельности сердечного ритма (при учете пола и возраста). У пробанда тилт-тест подтвердил диагноз ВВС с гипотензией и воспроизведением синкопе. У семи членов семьи, у которых изначально предполагалось наличие или возможное наличие синкопе, при клиническом исследовании воспроизводились симптомы во время тилт-теста. У двоих из трех не страдающих синкопальными состояниями членов семьи тилт-тест был нормальным (мать и бабушка со стороны матери). У третьей испытуемой (бабушка со стороны отца) при проведении титл-теста развилась гипотензия в сочетании с пресинкопе; эти симптомы ранее никогда у нее не наблюдались. Родословная данной семьи предполагает, что семейные ВВС являются аутосомно-доминантным нарушением с неполной пенетрантностью у некоторых индивидов. Оценка фенотипа этого состояния позволяет лучше охарактеризовать страдающих и не страдающих данным состоянием членов семьи, используя полное сканирование генома и анализ сцепления в соответствующих семьях, что, возможно, приведет к идентификации ответственного локуса [53].

Наличие семейный форм ВВС подтверждает также исследование M. F. Marquez и соавт. (2005), изучавших семьи монозиготных близнецов.

Приведенные выше данные указывают на то, что генетические факторы играют роль в этиологии ВВС. Однако очень трудно определить, имеют ли семейные синкопе генетическую природу или обусловлены высокой частотой встречаемости этих симптомов в популяции в целом.

Артериальные гипотензии, наследуемые по законам Менделя

В настоящее время известен ряд генетических детерминант, которые контролируют артериальное давление и сердечно-сосудистые ответы и являются возможными причинами семейных форм ВВС.

Идентификация молекулярной основы некоторых аутосомно-доминантных форм гипертензии дала возможность однозначно определить носителей мутантных генов, позволяя оценивать диапазон артериального давления у носителей гена. Некоторые члены семьи, которые унаследовали эти мутации, имели нормальное или незначительно повышенное артериальное давление. Это дает основание предполагать, что так же как и аллели, повышающие артериальное давление, возможно, в популяции существуют и аллели, понижающие артериальное давление (Lifton R. P., 1996).

Один из подходов решения проблемы определения генетической основы ВВС – это распознавание мутаций, вызывающих рецессивные формы тяжелой гипотензии. Большинство пациентов с ВВС имеют длительный анамнез артериальной гипотензии в период молодости. В 1996 г. были изложены молекулярные причины некоторых наследственных форм гипотензии. Одна из этих форм – это аутосомно-рецессивный псевдогипоальдостеронизм 1-го типа (ПГА-1), который характеризуется жизнеугрожающей дегидратацией в неонатальном периоде, гипотензией, потерей соли, высоким уровнем калия в плазме крови, метаболическим ацидозом и повышением в плазме активности ренина и альдостерона. Генетический анализ страдающих этим заболеванием потомков с кровным родством показал сцепление этой болезни с сегментами 12-й или 16-й хромосомы, каждая из которых содержит гены, кодирующие

разные субъединицы эпителиальных натриевых каналов. При исследовании субъединичных генов эпителиальных натриевых каналов в семьях с ПГА-1 были обнаружены мутации, которые явились причиной вышеуказанных нарушений (Marquez M. F., 2005). Это было ранее известно на примере семейных форм дефектов потери электролитов почками, таких как синдром Гительмана, обусловленный мутациями и утратой функции натриевых каналов почек, вследствие чего увеличивается солевой клиренс и развивается гипотензия (Cruz D. N. и соавт., 2001). Синдром Гительмана наследуется по аутосомно-рецессивному признаку и характеризуется низким содержанием калия в сыворотке крови и высоким уровнем сывороточного бикарбоната, потерей электролитов, низкой экскрецией кальция с мочой, низким уровнем сывороточного магния и активацией ренин-ангиотензиновой системы. Пациенты с этим нарушением имеют низкое артериальное давление и нейромышечную патологию. Ген, ответственный за развитие синдрома Гительмана, был картирован в области 16-й хромосомы. Этот ген кодирует почечный тиазидчувствительный Na-Cl-транспортер, который служит связующим звеном во время реабсорбции натрия и хлорида (Cruz D. N., 2001).

Генетические нарушения обмена катехоламинов

Множество синдромов, ассоциированных с ортостатической непереносимостью, имеют сходство с ВВС с возможным частичным совпадением или общей этиологией (Gonzalez-Hermosillo A. и соавт., 2004). Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) – это выводящее из строя хроническое расстройство, характеризующееся тахикардией, симптомами мозговой гипоперфузии и активации симпатической нервной системы. Гиперадренергическое состояние у таких пациентов большинство авторов объясняют увеличением выброса норадреналина (НА) в ответ на изменение положения тела с горизонтального на вертикальное. Альтернативное объяснение – нарушение клиренса НА из синаптической щели. Мутации, влияющие на преобразование аланина в пролин, в человеческом гене *A457P*, связанном с синтезом переносчика НА и локализованном в локусе 16q12,2, были идентифицированы у пациентки, однояйцовая сестра-близнец которой страдала СПОТ (Shannon J. R. и соавт., 2000). В результате данной мутации нарушается функция переносчиков НА. У таких людей выброс НА в синапс нормальный, но снижен его обратный захват симпатическими нервными окончаниями из-за низкой активности переносчиков НА. Содержание НА в крови увеличивается, и большее количество НА в синапсе становится доступным для взаимодействия с адренорецепторами. Однако мутация гена *A457P* не объясняет все случаи СПОТ. Более того, хотя члены семьи, имевшие мутацию гена, имели и такие же физиологические и биохимические аномалии, как и у пробанда и ее сестры-близнеца, ни у одного из них не было полностью проявившегося синдрома.

Допамин-β-гидроксилаза (ДБГ) – фермент, ответственный за внутринейрональное превращение допамина в НА. Его дефицит приводит к недостаточному синтезу НА, излишнему выбросу допамина, ортостатической гипотензии, иногда отмечается птоз век. У пациентов с синдромом дефицита ДБГ симптомы утяжеляются в позднем подростковом периоде, включая снижение способности к выполнению физических упражнений, заложенность носа, диспноэ, дискомфорт шейного отдела, прекардиальные боли, возрастает частота синкопе постуральных симптомов (Robertson D. и соавт., 1991). Ген, ответственный за ДБГ, картируется в локусе 9q34, и некоторые мутации ДБГ-гена, которые являются причиной этого редкого синдрома, в настоящее время известны. C. H. Kim и соавт. (2001) определили семь новых вариантов мутаций (четыре из которых являются потенциально патогенетическими) в человеческом ДБГ-гене у двоих пациентов, не имеющих дефицита ДБГ, и их семьях. Однако данных об отсутствии в плазме ДБГ недостаточно, так как примерно у 4% населения имеется недостаток ДБГ. Когда специфический ферментный дефект, вызывающий дефицит ДБГ, был обнаружен, исследователям представилась возможность разработать более эффективное лечение. Благоприятный отдаленный результат был получен при использовании L-дигидроксифенилсерина – L-ДОПА (Robertson D. и соавт., 1991). Этот агент является предшественником допамина, который под действием эндогенной допа-декарбоксилазы в итоге образует НА. Успешное лечение дефицита ДБГ подало надежду на то, что и другие вегетативные расстройства могут быть эффективно устранены.

D. H. P. Streeten и соавт. (1972) описали наследственную форму постуральной гипотензии, при которой учащение сердечного ритма и синкопе ассоциировались с перерастяжением кожи лица и нижних век. Данное состояние связывали с избыточным уровнем брадикинина. Недавно A. L. DeStefano и соавт. (1998) показали наличие в этих семьях сцепления зоны 25cM 18-й хромосомы между 18S858 и 18S541. Пока специфических мутаций в каких-либо генах при этом синдроме описано не было.

Нами изложены далеко не все вегетативные нарушения. Существуют и другие наследственные

вегетативные нарушения, сопровождающиеся ортостатической гипотензией (Mathias C. J., 1999). В большинстве случаев они связаны с неврологическими нарушениями.

СИНКОПЕ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Вегетативные нарушения, являющиеся причиной синкопе, могут быть преходящими (нейрогенные синкопе и синдром постуральной тахикардии), вызванными лекарственными средствами, или быть результатом расстройств вегетативной нервной системы вследствие первичной или вторичной вегетативной недостаточности (Mathias C. J., 2004). Диагноз зависит от точного анамнеза заболевания, детального клинического обследования и соответствующих тестов (Mathias C. J., 2002, 2003).

Основные компоненты лечения – это немедикаментозные меры воздействия, адекватная лекарственная терапия и интервенционное лечение, такое как электрокардиостимуляция (когда она необходима).

Нейрогенные синкопе

Данный вид синкопе может быть обусловлен различными причинами. Наиболее часто встречаются вазовагальные синкопе. Уменьшение или прекращение воздействия отягчающих факторов играет важную роль, так же как и информирование пациента об имеющемся нарушении. Комбинация немедикаментозных методов лечения, особенно если артериальное давление в горизонтальном положении низкое, должна включать диету с высоким содержанием соли, адекватным потреблением жидкости; упражнения на укрепление мышц нижних конечностей; мероприятия, активирующие симпатическую нервную систему, такие как длительное сжимание руки, «накачивание» трехглавой мышцы для предотвращения депонирования крови, и другие маневры, такие как скрещивание ног (van Dijk N., 2000; Cooper V. L., 2002; Brignole M., 2004; Mathias C. J., 2004). Пациенты при появлении симптомов предстоящего приступа должны сесть, а в идеале лечь так, чтобы голова была ниже уровня туловища, ноги могут быть приведены в вертикальное положение. Медикаментозное лечение используется, когда немедикаментозные методы безуспешны, особенно если артериальное давление в горизонтальном положении низкое. Оно включает низкие дозы флудрокортизона и симпатомиметики эфедрин и мидодрин. Ингибиторы обратного захвата серотонина использовались с переменным успехом. При кардиоингибиторной форме вазовагального синкопе важное значение имеет применение синхронного электрокардиостимулятора (Benditt D. G., 1999). Некоторым пациентам, особенно с фобиями, рекомендуется когнитивная поведенческая психотерапия.

При гиперчувствительности каротидного синуса, которая чаще диагностируется у пациентов пожилого возраста, обычно полезной оказывается имплантация электрокардиостимулятора, как при кардиоингибиторной, так и при смешанной формах. При вазодепрессивной форме обычно требуется и немедикаментозное и лекарственное лечение, которое описывалось выше. При односторонней гиперчувствительности применялась денервация нервов каротидного синуса.

В случаях разнообразных ситуационных синкопе лечение является специфическим и зависит от вызвавшей его причины. Так, у пациентов с повреждением спинного мозга, находящихся на искусственной вентиляции легких, вагусная активность преобладает над симпатической активностью, поэтому раздражение трахеи может вызвать брадикардию и синкопе. В таких случаях показаны адекватная оксигенация, атропин, некоторым пациентам – временная синхронная электрокардиостимуляция (Frankel H. L., 1975; Mathias C. J., 1976). При синкопе, вызванном мочеиспусканием, устранение отягчающих факторов (таких как употребление алкоголя), и опорожнение мочевого пузыря сидя, а не стоя, могут оказаться достаточными для предупреждения приступов.

Синдром постуральной тахикардии

В этом состоянии немедикаментозные меры особенно важны и включают в себя избежание гиповолемии и способствующих факторов, таких как гипервентиляция. Лекарственные средства, такие как флудрокортизон и мидодрин, полезны некоторым пациентам. Бета-адреноблокаторы, особенно кардиоселективные, снижают тахикардию. Могут быть необходимыми специфические подходы к лечению, зависящие от причины и связанных с ней факторов, как, например, при синдроме сверхподвижности суставов, в основе которого лежит дегенеративное изменение коллагеновой ткани (синдром Элерса–Данлоса, тип III).

Синкопе, обусловленные действием лекарственного препарата

Когда причиной синкопе является лекарственное вещество, то всегда нужно иметь в виду фармакологический эффект лекарственных средств, их взаимодействие с другими веществами и видоизменение

их действий при определенных заболеваниях. Идеальна отмена препарата, но это не всегда возможно (например, при лечении паркинсонизма). Такие вещества, как алкоголь и пергексилина малеат, вызывают вегетативную невропатию, и после одной лишь их отмены может не наступить выздоровления.

Первичная и вторичная вегетативная недостаточность

Эти состояния обычно требуют комбинированного подхода к лечению. Уже на первые нарушения следует обращать внимание и при ортостатической гипотензии, являющейся частой причиной синкопе, необходимо проводить лечение. Чаще всего используют сочетание лечебных подходов. Лекарственные препараты, применяемые для лечения ортостатической гипотензии, действуют в различных направлениях, и часто их комбинируют в низких дозах, чтобы обеспечить полезный эффект и при этом снизить риск возникновения побочных действий (см. табл.).

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ВАЗОВАГАЛЬНЫХ СИНКОПЕ: КОМУ ПОМОГАЕТ ДАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ?

Катехоламины и вазовагальные синкопе

Вазовагальный синкопе – это часто встречающееся состояние, которое снижает качество жизни (Ganzeboom K. S., 2003; Linzer M., 1991; Rose S., 2000) и может трудно поддаваться лечению. Хотя β-адреноблокаторы часто назначаются для предупреждения синкопе, существуют ограниченные доказательства их эффективности. Однако имеются достаточные свидетельства о роли катехоламинов в гемодинамическом ответе на ортостатическое положение, и возможно их влияние на сам вазовагальный рефлекс (Mosqueda-Garcia R., 2000). Содержание в крови как норадреналина, так и адреналина увеличивается постепенно во время длительного ортостатического положения, конечный уровень адреналина значительно более высокий у пациентов с индуцированным вазовагальным

Немедикаментозные и основные медикаментозные методы лечения нейрогенной ортостатической гипотензии

Немедикаментозные меры	Медикаментозные меры и принципы действия лекарственных веществ
Необходимо избегать: резкой смены положения головы и тела (особенно во время ходьбы) длительного лежачего положения напряжения во время мочеиспускания и акта дефекации высокой температуры окружающей среды (включая горячие ванны) сильного физического напряжения обильного приема пищи (особенно с легкоусвояемыми углеводами) употребления алкоголя приема препаратов с сосудорасширяющими свойствами	Уменьшение потери соли/увеличение объема плазмы: минералокортикоид, флудрокортизон Уменьшение ночного мочеиспускания: агонисты V_2-рецепторов (десмопрессин) Вазоконстрикция симпатическая: направленная на резистентные сосуды (эфедрин, мидодрин, фенилефрин, норадреналин, клонидин, тирамин с ингибиторами МАО, йохимбин, L-дигидроксифенилсерин) направленная на объемные сосуды (дигидроэрготамин) Вазоконстрикция несимпатическая: вещества, действующие на V_1-рецепторы – терлипрессин Стимуляция ганглионарных никотин-рецепторов: ингибиторы антихолинэстеразы: пиридостигмин Предотвращение вазодилатации: ингибиторы простагландинсинтетазы (индометацин, флурбипрофен) блокаторы допаминовых рецепторов (метаклопрамид, домперидон) блокаторы β_2-адренорецепторов (пропранолол)
Рекомендуется: приподнятое положение головы во время сна частые приемы пищи малыми порциями потребление большого количества соли разумные физические упражнения (включая плавание)	Предотвращение гипотензии, возникающей после приема пищи: блокаторы адреналиновых рецепторов (кофеин) ингибиторы высвобождения пептидов (аналог соматостатина – октреотид) Увеличение сердечного выброса: β-блокаторы с симпатомиметической активностью (пиндолол, ксамотерол) агонисты допамина (ибопамин) Увеличение эритроцитарной массы: эритропоэтин
Должны приниматься во внимание: эластические чулки абдоминальный бандаж потребление воды	

рефлексом, чем у пациентов, резистентных к длительному тилт-тесту (Mosqueda-Garcia R., 2000; Ermis C., 2004; Kikushima S., 1999). У пожилых пациентов может выбрасываться больше адреналина, чем у молодых (Ermis C., 2004). Степень повышения уровня норадреналина значительно варьирует в разных исследованиях. На основании этих данных предполагают, что симпатическая стимуляция, возможно β-адренорецепторов, играет важную роль в генезе вазовагального синкопе. Подтверждением этого является способность инфузии изопротеренола при проведении тилт-теста провоцировать вазовагальные синкопе намного быстрее, чем при простом длительном пассивном ортостатическом тилт-тесте (Almquist A., 1989; Sheldon R., 1992; Delepine S., 2002). Ускоряет ли изопротеренол наступление вазовагального рефлекса или идентифицирует таким образом группу пациентов – не ясно. Например, как изопротеренол, так и нитраты провоцируют синкопе во время тилт-теста, но только у определенной категории пациентов (Delepine S., 2002). Имеется достоверное доказательство того, что острая β-блокада изопротеренолом во время тилт-теста может предотвратить вазовагальный рефлекс (Dendi R., 2002). Однако это менее эффективно для предупреждения синкопе во время пассивного ортостатического тилт-теста (Kikushima S., 1999), то есть стимуляция β-адренорецепторов может оказаться важной в тилт-тесте с изопротеренолом и менее важной в вазовагальном рефлексе, вызванном пассивной ортостатической пробой. Наконец, R. Dendi и D. S. Goldstein (2002) предоставили метаанализ 19 отчетов о применении у 1060 пациентов β-блокаторов во время тилт-теста. Они сообщили, что блокада селективных β_1-адренорецепторов приводила в 68% случаев к отрицательному результату тилт-теста, в то время как неселективная блокада – в 94% случаев. Авторы заключили, что неселективные β-блокаторы, вероятно, более эффективны, чем селективные β_1-блокаторы для предупреждения вазовагального синкопе [20]. К сожалению, типы тилт-тестов не были изложены, поэтому не совсем ясно, было ли это исследованием действия изопротеренола или физиологии вазовагального синкопе. Имеют ли эти данные терапевтическую значимость для пациентов с рецидивирующими вазовагальными синкопе, также неизвестно.

Наблюдательные исследования

Три наблюдательных исследования дали противоречивую информацию о том, предотвращает ли β-блокада возникновение синкопе. В нерандомизированном исследовании M. M. Cox и соавт. (1995) вводили различные β-блокаторы 118 пациентам с синкопе, которые падали в обморок в среднем три раза и у которых тилт-тест был положительным. Контрольными были те пациенты, которые либо отказались от лечения β-блокаторами, либо прекратили их прием. После 28 ± 11 мес рецидивы синкопе наблюдалось у 10–23% постоянно лечившихся пациентов и у 42–58% частично или полностью прекративших лечение. Подсчитанный абсолютный эффект составлял около 34%, относительное снижение наблюдалось у 68% пациентов [18]. Была исследована также группа из 153 пациентов с синкопе, у которых был положительный тилт-тест и в анамнезе в среднем семь синкопальных приступов (Sheldon R. S., 1996). Синкопе возникали у 17 из 52 пациентов, получавших β-блокаторы, и у 28 из 101 пациентов, не получавших лечения; актуарная вероятность у остальных пациентов, без синкопе, была одинаковой в обеих группах. J. R. Alegria и соавт. (2003) описали подобные результаты в большом наблюдательном отчете [1]. Они наблюдали за 163 пациентами, получавшими лечение β-блокаторами, и 75 контрольными пациентами, лечившимися немедикаментозными методами, в течение 20±13 мес. Большинство пациентов (82%), которые получали β-адреноблокаторы, принимали либо атенолол, либо метопролол. Пациенты, получавшие β-блокаторы, были немного моложе, чем те, которые лечились немедикаментозными методами. Была отмечена тенденция к худшему результату у пациентов, лечившихся β-блокаторами; 20% пациентов из контрольной группы и 35% пациентов, получавших β-блокаторы, имели хотя бы один рецидив синкопе (p=0,056). По меньшей мере, это исследование дает хотя бы минимальное доказательство полезного эффекта β-блокаторов.

Рандомизированные клинические исследования

Было проведено пять рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность β-адреноблокаторов для предупреждения синкопе (Mahahonda N., 1995; Madrid A. H., 2001; Flevari P., 2002; Ventura R., 2002; Sheldon R. S., 2003). Хотя результаты не совсем точные, они убедительно предполагают, что β-блокаторы не предупреждают развитие вазовагального синкопе. N. Mahanonda и соавт. исследовали 42 пациента с неустановленными в анамнезе пресинкопе и синкопе и положительным тилт-тестом [41]. Этим пациентам рандомизированно назначали атенолол и плацебо. Спустя 1 месяц 71% пациентов, получавших атенолол, и 29% пациентов, получавших плацебо, чувствовали себя лучше, пресинкопальные и синкопальные эпизоды возникали очень редко. Абсолютный эффект

был у 42% пациентов, относительный риск снижения – у 61%. Частота пресинкопальных и синкопальных событий составляла 1±2 против 6±9 приступов в неделю у пациентов, принимавших атенолол и плацебо соответственно, с относительным снижением у 83%.

A. H. Madrid и соавт. (2001) 50 пациентам с вазовагальными синкопе рандомизированно назначали атенолол (50 мг в день) и плацебо [40]. Пациенты были отобраны на основании клинического диагноза, предоставленного исследователями, и все пациенты подверглись пассивному длительному тилт-тесту. Эти пациенты имели скудную симптоматику (в среднем лишь три синкопальных приступа за всю жизнь) и были включены в исследование независимо от того, положительный ли тилт-тест или отрицательный. Пациенты наблюдались 1 год, в течение этого периода было отмечено незначительное увеличение числа пациентов, у которых были рецидивы синкопе, в группе получавших атенолол, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Не было значительной разницы в результатах у пациентов с положительным и отрицательным базовым тилт-тестом. Авторы сделали заключение, что пациентам с клиническим диагнозом синкопе, независимо от результата тилт-теста, не помогло пробное лечение атенололом. Хотя это было и небольшое исследование, не прослеживалось даже ни малейшей тенденции в пользу атенолола.

P. Flevari и соавт. (2002) провели проспективное рандомизированное перекрестное исследование надолола, пропранолола и плацебо у 30 пациентов с рецидивирующими вазовагальными синкопе и положительным тилт-тестом [24]. В каждой группе в этом проекте Latin Square лечение длилось 3 мес, и авторы сообщили о количестве пресинкопальных и синкопальных приступов в период наблюдения. Надолол был выбран потому, что является гидрофильным неселективным β-блокатором, в то время как пропранолол – гидрофобный неселективный β-блокатор. Было отмечено значительное снижение (80–90%) частоты пресинкопе и синкопе во всех трех наблюдаемых лечебных группах (плацебо, пропранолол, надолол), без значительной разницы между ними. То есть это исследование с короткими наблюдательными периодами не выявило какую-либо клиническую пользу β-блокаторов.

R. Ventura и соавт. (2002) рандомизированно разделили на две группы 56 пациентов, в одной из которых пациенты получали лечение β-блокаторами, а в другой никакого лечения вообще не проводилось. В течение 12-месячного периода наблюдения рецидив синкопе отмечался у 71% нелеченых пациентов и только у 29% пациентов, получавших β-блокаторы [74]. При последующем регрессивном анализе M. M. Cox установил, что лечение только β-блокаторами являлось предиктором отсутствия рецидивов синкопе. Важность заключений этого исследования снижается из-за отсутствия плацебо-контроля и слепого исследования.

Проведено исследование по предупреждению синкопе (Prevention of Syncope Trial), проект которого был описан ранее R. S. Sheldon (2003) [66]. Это рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное слепое исследование было проведено для оценки эффективности длительного (более 1 года) приема метопролола при вазовагальном синкопе. Основной гипотезой была следующая: у пациентов с умеренным и высоким риском возникновения частых рецидивов вазовагального синкопе лечение метопрололом увеличит время до первого рецидива синкопе (по сравнению с плацебо). Вторая гипотеза – метопролол снизит частоту рецидивов синкопальных приступов, так же как и частоту, длительность и тяжесть пресинкопальных приступов, и улучшится качество жизни пациентов. К тому же предполагалось, что пожилой возраст или необходимость использования изопротеренола для индуцирования синкопе прогнозируют благоприятный клинический ответ на метопролол. Каждый пациент имел более 2 синкопальных приступов и положительный тилт-тест. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с возрастом, в одну группу вошли лица моложе 42 лет, в другую – 42 лет и старше. Пациенты получали либо метопролол (в оптимально переносимых дозах – от 25 до 200 мг в день), либо плацебо. Основным результирующим признаком был рецидив синкопе. Всего было 208 пациентов со средним возрастом 42 ± 18 лет, у которых в среднем было девять эпизодов синкопе. Следовательно, это была группа симптомных пациентов. Около 40% имели хотя бы один рецидив синкопе за 1 год наблюдения, как и прогнозировалось при первоначальных подсчетах, которые были основаны на более ранних эпидемиологических исследованиях (Sheldon R. S., 1996; 2003). Вероятность рецидива синкопе значительно не различалась между группами пациентов, находившихся на лечении, и прошедших рандомизацию без лечения. Таким образом, метопролол не был более эффективным, чем плацебо в предупреждении вазовагального синкопе. Принимая во внимание результаты четырех предыдущих менее крупных исследований, метопролол и другие β-адреноблокаторы (возможно β-адреноблокаторы в целом) оказались неэффективными в предупреждении вазовагального синкопе в обширной популяции пациентов.

Исходное клиническое состояние и результаты тилт-теста

Частично противоречивые заключения по поводу эффективности β-адреноблокаторов могут быть обусловлены подбором пациентов. Возможны характерные изменения исходного состояния, которые прогнозируют ответ на β-блокаторы, такие как возраст, синусовая тахикардия, предшествующая синкопе во время тилт-теста; имеет значение и способность изопротеренола инициировать синкопе. Исследовалось влияние возраста на результат приема β-блокаторов в большой популяции, характеристики которой были ранее изложены (Sheldon R. S., 1996). Многопараметрический анализ показал, что возраст был независимым фактором риска для рецидива синкопе у пациентов, принимающих β-блокаторы, но не у тех, кто не получал лечение. Относительный риск рецидивирующих синкопе для пациентов, принимающих β-блокаторы, был 3,0 в возрасте 20 лет, 1,0 в возрасте 42 лет, 0,3 в возрасте 70 лет. A. Natale и соавт. (1996) опубликовали данные о наблюдательном исследовании 112 пациентов, которые лечились метопрололом [50]. Пациенты, реагировавшие на метопролол, были старше (55±12 лет и 42±15 лет, $p<0,05$). Возраст старше 42 лет ассоциировался с более низкой вероятностью возникновения синкопе на фоне метопролола ($p=0,02$). Это было неслепое наблюдательное исследование, и многие факторы, такие как выбор пациента и плацебо-эффект, могли исказить полученные данные.

Поэтому плацебо-контролируемое исследование Prevention of Syncope Trial включало в себя предварительный дополнительный анализ влияния возраста на ответ пациента на метопролол (Sheldon R. S., 2003). Рандомизация пациентов была стратифицирована в возрасте 42 лет – это был возраст нейтрального ответа, предполагавшийся в предыдущей работе, которая не была опубликована. В стратифицированном анализе исследователи обнаружили высокозначимое снижение вероятности синкопе у пациентов 42 лет и старше, без очевидного положительного результата у молодых пациентов. Основываясь на этих исследованиях становится понятным, что лечение β-блокаторами не приносит пользы молодым пациентам, но может быть полезным у пожилых. Оба исследования были ретроспективными с дополнительным анализом, но до сих пор нет адекватно спроектированного исследования, нацеленного на пожилых пациентов.

В двух исследованиях также было предположено, что пациентам, у которых не развился обморок во время пассивного немедикаментозного тилт-теста, но развился при инфузии изопротеренола, вероятнее всего, поможет лечение β-блокаторами. A. Natale и соавт. (Natale A., 1996) использовали многопараметрический анализ, чтобы показать, что изопротеренол-зависимые синкопе дают коэффициент вероятности предиктора ответа на β-блокаторы, равный 3,6. J. Leor и соавт. (1994) сообщили, что при изопротеренол-зависимых синкопе положительная и отрицательная прогностическая ценность клинического результата составляет 94 и 37% соответственно. Так как оба эти исследования были наблюдательными, открытыми, ретроспективными, то эта гипотеза была проверена проспективно в исследовании Prevention of Syncope Trial (POST) (Sheldon R. S., 2003). Большинство пациентов прошли стандартный тилт-тест, состоящий из предварительной пассивной ортопробы продолжительностью 30 мин, и если было необходимо, проводился тест с инфузией изопротеренола. Эффект метопролола по конечному клиническому результату анализировался у пациентов, у которых развился обморок во время пассивной ортопробы, и у тех, кому потребовался изопротеренол для индуцирования вазовагальной реакции. Необходимость изопротеренола для получения положительного тилт-теста не прогнозировала последующий эффект метопролола. Эти результаты дополнительных исследований в рамках POST противоречат тем, которые были изложены в предыдущих двух исследованиях (Natale A., 1996; Leor J., 1994). Тем не менее POST было проспективным, рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием, и похоже, что необходимость использования изопротеренола в базовом тилт-тесте не является предиктором конечного клинического ответа на метопролол.

Наконец, две группы авторов описали наблюдательные исследования, показывающие, что синусовая тахикардия во время ортопробы является предиктором конечного ответа на β-блокаторы. J. Leor и соавт. (1994) описали, что во время периода наблюдения, равного 18±6 мес, синкопе рецидивировали только у 9% пациентов, которые имели синусовую тахикардию во время базового тилт-теста, по сравнению с 54% пациентов, которые не имели таковую ($p<0,01$). Развитие тахикардии было лучшим предиктором эффективности препарата, чем изопротеренол-индуцированный положительный тилт-тест. J. Klingenheben и соавт. проводили базовый тилт-тест, затем лечили пациентов метопрололом, и затем снова проводили тилт-тест. Синкопе развивались во время второго тилт-теста только у 17% пациентов, у которых была синусовая тахикардия во время базового тилт-теста, и у 80% пациентов, у которых ее не было ($p<0,05$). Эти интересные предварительные результаты ждут подтверждения в проспективных рандомизированных исследованиях.

Выбор пациентов для лечения β-блокаторами

Очевидно, что селективные β_1-блокаторы не эффективны у пациентов моложе 40 лет, поэтому они не могут быть рекомендованы этой группе. Придавая сомнительность доказательности в общем, они не должны быть использованы в качестве препаратов первого ряда. По данным нерандомизированных исследований и по результатам анализов подгрупп исследования POST, имеется некоторое доказательство того, что селективные β_1-блокаторы могут быть эффективны у пациентов старше 40 лет. Они также могут быть эффективны, хотя данные достаточно скудные, у пациентов с развившейся синусовой тахикардией, предшествующей синкопе во время тилт-теста. Тем не менее было бы разумно рекомендовать β-блокаторы в качестве терапии для предупреждения вазовагального синкопе только пожилым людям с ранее уже доказанной резистентностью, по крайней мере, к одному из вариантов лечения ВВС или имеющим другие показания для лечения β-блокаторами. Например, можно предположить, что β-блокаторы могут успешно использоваться пациентами, страдающими рецидивирующими синкопе в сочетании с артериальной гипертензией.

ПРИЕМ ВОДЫ КАК ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ СИНКОПЕ: ФАКТ ИЛИ ЗАБЛУЖДЕНИЕ?

Вазопрессорный ответ на прием воды

Было описано, что у пациентов с тяжелой ортостатической гипотензией, обусловленной вегетативной недостаточностью, значительно ослабевают симптомы после приема стакана воды. Основываясь на этих случаях, было решено исследовать действие воды на артериальное давление в систематической форме. В исследование были включены пациенты с вегетативной недостаточностью, обусловленной мультисистемной атрофией, либо с чистой вегетативной недостаточностью (синдром Бредбэри-Эгглстона). Прием 480 мл водопроводной воды в течение 5 мин вызывал сильный вазопрессорный эффект у этих пациентов (Jordan J., 1999, 2000). Первоначальное артериальное давление повышалось на 33 мм рт. ст. у пациентов с мультисистемной атрофией и на 37 мм рт. ст. у пациентов с чистой вегетативной недостаточностью (Jordan J., 2000). Вазопрессорный эффект развивается быстро, в течение 5 мин после приема воды, и достигает максимума через 30–40 мин. Ответ поддерживался более часа. Данные, касающиеся пациентов с вегетативной недостаточностью, были воспроизведены другой группой исследователей (Cariga P., 2001; Mathias C. J., 2003). Пациенты с тетраплегией и после операции трансплантации сердца показали умеренную вазопрессорную реакцию на прием воды (Routledge H. C., 2003). У пожилых исследуемых контрольной группы, которые принимали 480 мл воды, отмечалось умеренное повышение систолического артериального давления, максимум на 11 мм рт. ст. от исходного уровня (Jordan J., 1999; 2000) в отличие от молодых здоровых пациентов, у которых прием воды не оказывал вазопрессорного действия (Jordan J., 2000; Scott E. M., 2001).

Вазоконстрикция или увеличение объема циркулирующей крови

Одно из исследований, включавшее пациентов с вегетативной недостаточностью, предполагает, что вазопрессорная реакция на прием воды осуществляется путем увеличения общего сосудистого сопротивления (Cariga P., 2001). В другом исследовании у молодых здоровых испытуемых артериальное давление и общее сосудистое сопротивление не изменялись после приема воды. Однако общее сопротивление сосудов икроножных мышц увеличивалось значительно (Scott E. M., 2001). Парадоксальные результаты могут быть объяснены компенсаторным расширением в другом сосудистом русле. Учитывая все эти данные, можно предположить, что прием воды вызывает повышение сосудистого тонуса, а это в свою очередь способствует повышению артериального давления у пациентов с вегетативной недостаточностью.

Теоретические соображения и фактические физиологические показатели исключили увеличение объема циркулирующей крови как ключевой механизм, объясняющий гемодинамический ответ на прием воды. Вода без растворенных в ней веществ поступает во вне- и внутриклеточное пространство. Если допустить, что поглощенная вода (500 мл) всасывается, но не выводится, общий процент жидкости организма изменится на 1% у человека, весившего 175 фунтов. Объем плазмы увеличится приблизительно на 35 мл. Существенная часть поглощенной воды, вероятно, выделится в то время, когда будет наблюдаться максимальная физиологическая реакция на прием воды. На самом деле, объем плазмы остается неизменным после приема воды (Jordan J., 2000). В другом исследовании прием воды не оказывал действия на резистентность грудной клетки (Schroeder C., 2002), которая коррелирует с кровенаполнением грудной клетки (Ebert T. J., 1986). Наконец, трудно объяснить увеличение сосудистого сопротивления увеличением объема циркулирующей крови.

Вовлечение механизмов симпатической нервной системы в вазоконстрикцию, вызванную приемом воды

Можно предположить, что вазопрессорный ответ на прием воды у пациентов с вегетативной недостаточностью не опосредован симпатической нервной системой. Действительно, вегетативная недостаточность равносильна парасимпатической и симпатической дисфункции. Первоначально несколько вазоактивных систем было задействовано в вазопрессорном ответе. Однако ни активация плазменного ренина, ни концентрация плазменного вазопрессина не увеличивались после приема воды (Jordan J., 2000). В исследовании J. R. Shannon и соавт. (2000) было предположено, что симпатическая эфферентная функция полностью не утрачена у большинства пациентов с вегетативной недостаточностью [65]. Неполная потеря симпатической эфферентной иннервации объясняет симпатически опосредованный вазопрессорный ответ на йохимбин в большой группе таких пациентов (Biaggioni I., 1994; Jordan J., 1998; Robertson D., 1986). Йохимбин увеличивает симпатическую активность посредством блокады α_2-адренорецепторов в центральной нервной системе и в пресинаптических областях адренергических нейронов (Robertson D., 1986). Парадоксально, но вазопрессорный ответ на йохимбин у пациентов с вегетативной недостаточностью намного сильнее, чем у здоровых людей. Таким образом, индуцированный приемом воды вазопрессорный ответ может также быть связан с симпатической активацией.

Оценивалось действие йохимбина и воды в разные дни у пациентов с вегетативной недостаточностью. У пациентов с хорошей реакцией на прием воды йохимбин сильно повышал артериальное давление, в то время как у пациентов, не реагирующих на прием воды, наблюдался незначительный вазопрессорный ответ на йохимбин или его не было вообще (Jordan J., 2000). Исследователи предполагают, что пациенты, у которых йохимбин не способен увеличить симпатическую активность, не дают вазопрессорный ответ на прием воды. Идея о том, что вазопрессорный эффект от приема воды связан с повышением симпатической активности, была подтверждена экспериментами с ганглиоблокаторами. Прерывание ганглионарной передачи триметафаном препятствовало развитию вазопрессорной реакции на прием воды у двух пациентов с вегетативной недостаточностью (Jordan J., 2000). Более того, блокада α_2-адренорецепторов фентоламином ослабила вазопрессорный эффект питья воды у животных (Hoffman W. E., 1977). И наконец, прием воды способствовал ускорению движения импульсов в мышечном симпатическом нерве и увеличению концентрации норадреналина в венозной плазме у здоровых людей (Jordan J., 2000; Scott E. M., 2001; Geelen J., 1996). Все это свидетельствует о том, что прием воды повышает симпатическую активность.

Почему вазопрессорный эффект после приема воды усиливается у пациентов с вегетативной недостаточностью? Возможно, имеет значение гиперчувствительность к выбросу норадреналина у пациентов с вегетативной недостаточностью. Симпатическая нервная система не только вовлечена в сердечно-сосудистую регуляцию, но также регулирует метаболизм. Таким образом, вызванное приемом воды повышение симпатической активности должно влиять на метаболизм, в особенности на энергетические затраты. Проводилась оценка действия приема 500 мл воды на расход энергии и на скорость окисления углеводов и жиров у здоровых людей, используя непрямую колориметрию (Boschmann M. и соавт., 2003). Прием воды вызвал ускорение метаболизма на 30%. У мужчин жиры в основном вызывали ускорение метаболизма, тогда как у женщин углеводы использовались главным образом в качестве энергетического ресурса. Общий тепловой ответ был равен примерно 100 кДж. Период действия метаболической реакции был сходен с длительностью гемодинамического ответа. Системная блокада бета-адренорецепторов метопрололом почти полностью снижала увеличение энергетических затрат после приема воды (Boschmann M. и соавт., 2003). Полученные данные свидетельствуют о том, что прием воды увеличивает симпатическую активность, которая, в свою очередь, ведет к вазопрессорной и термогенной реакции.

Симпатическая активация через спинно-мозговой механизм

Активация симпатической нервной системы может вовлечь механизмы стволовой части мозга или механизм, похожий на рефлекс спинного мозга. Менее вероятно, что вода напрямую активизирует постганглионарные симпатические нейроны. У пациентов с мультисистемной атрофией повреждение вегетативной нервной системы локализовано в стволовой части мозга (Bennarosh E. E., 2000). Более дистальные эфферентные симпатические структуры, по крайней мере, интактны (Shannon J. R., 2000; Goldstein D. S., 1997). У пациентов с высоким повреждением спинного мозга спинномозговые симпатические структуры интактны, но механически не связаны со стволом мозга. У таких пациентов постганглионарные симпатические нейроны могут быть активированы спинальными рефлексами. Например, растяжение мочевого пузыря или мышечные спазмы ниже повреждения

спинного мозга могут значительно повысить артериальное давление. Прием воды повышает артериальное давление у пациентов с мультисистемной атрофией (Jordan J., 2000) и у пациентов с высоким повреждением спинного мозга (Tank J., 2003). Таким образом, возможно, что симпатические эфферентные нейроны активируются посредством спинно-мозговых механизмов.

Что стимулирует симпатическую нервную систему?

Точный механизм повышения симпатической активности вследствие приема воды не известен. Сначала предполагалось, что вода может вызывать «внутренний холодовой вазопрессорный ответ». Однако реакция на прием воды у пациентов с вегетативной недостаточностью была похожа, когда пациенты пили воду разной температуры (Jordan J., 2000). Более того, исследования термогенного эффекта приема воды предполагают, что только 40% случаев могут быть объяснены энергией, которая требуется, чтобы согреть воду до 37° (Boschmann M., 2003). Питье воды с температурой 37° также повышало скорость метаболизма. Видимо, температура не является основным стимулятором симпатической активности при приеме воды.

Растяжение желудка в норме повышает симпатическую активность у людей (Rossi P., 1998). Максимальная реакция на прием воды наблюдалась в то время, когда только 25% поглощенной воды оставалось в желудке (Ploutz-Snyde L. и соавт., 1999). У некоторых пациентов с вегетативной недостаточностью небольшие объемы воды (120 мл) вызывали существенную и стойкую вазопрессорную реакцию. Растяжение желудка не объясняет полностью симпатическую активацию после приема воды. Когда жидкости с различной осмолярностью вводились в желудок собак, дистиллированная вода вызывала повышение кровяного давление в два раза выше, чем изотонический раствор натрия хлорида (Haberich F. J., 1968). У людей вливание гипоосмолярных растворов через желудочный зонд вызывает более сильное повышение потоотделения (симпатический ответ), чем вливание изоосмолярных растворов (Haberich F. J., 1986). Похожее исследование проводилось у пациентов с мультисистемной атрофией. Этим пациентам через назогастральный зонд вводилось 500 мл воды или изотонического раствора. Вода вызывала больший вазопрессорный ответ, чем изотонический раствор (Lipp A., 2005).

Исследования у животных показали наличие осморецепторных афферентных нервных волокон (Jordan J., 2003). В настоящее время исследуется вероятность того, связана ли симпатическая активность, индуцированная приемом воды, со стимуляцией осмочувствительных афферентных нервов в портальном тракте или в печени.

Терапевтическая значимость приема воды у пациентов с вегетативной недостаточностью

Было доказано, что прием воды повышает артериальное давление во время длительного стояния и улучшает ортостатическую толерантность в большой подгруппе пациентов с вегетативной недостаточностью (Shannon J. R., 2002). В этом исследовании систолическое артериальное давление составляло 83 мм рт. ст. после 1 мин стояния без приема воды. Систолическое давление в вертикальном положении повышалось до 114 мм рт. ст. через 35 мин после приема 480 мл воды. Вода, выпитая непосредственно перед приемом пищи, предотвращает гипотензию, развивающуюся после приема пищи. У шести пациентов максимально переносимое время стояния увеличилось с 5,1 мин до 11 мин после приема воды. Питье воды также уменьшало гипотензию после приема пищи у пациентов с вегетативной недостаточностью (Shannon J. R., 2002). После приема пищи артериальное давление снижалось на 43/20 мм рт. ст., а после приема воды на 22/12 мм рт. ст.

Прием воды уменьшает ортостатическую тахикардию

Прием воды может иметь терапевтическую значимость при синдроме постуральной тахикардии. Этот синдром также известен как идиопатическая ортостатическая непереносимость или хроническая ортостатическая непереносимость. Данный синдром намного распространенней, чем вегетативная недостаточность, и, оправдывая свое название, характеризуется преимущественно ортостатической тахикардией, нежели ортостатической гипотензией (Streeten D. H., 2002). Прием воды снижает сердечный ритм в вертикальном положении у таких пациентов на 15 уд/мин после 3 мин стояния и на 10 уд/мин после 5 мин стояния (Jordan J., 2002). Прием воды при ортостатической тахикардии приравнивается к действию таких препаратов, как агонисты α-адреноблокаторов или гипотензивные препараты (Jacob G., 1997; Low P. A., 1997; Jordan J., 1998).

Предупреждение нейрокардиогенных (вазовагальных) синкопе

До настоящего времени прием воды не исследовался у пациентов со спонтанными нейрокардиогенными синкопе. Однако доказано, что прием воды откладывает или предупреждает нейрокардиогенные синкопе или пресинкопе у здоровых людей, прошедших тилт-тест (Shroeder C. и соавт.,

2002, Lu C. C., 2003). В одном исследовании испытуемые, у которых была толерантность к стоянию на ортостатическом столе, были подвергнуты постепенному нарастанию отрицательного давления в нижней части тела, оставаясь при этом в вертикальном положении — так называемый Leeds-протокол (Shroeder C. и соавт., 2002). Время до развития пресинкопе и синкопе рассматривалось как показатель ортостатической толерантности. Тестирование проводилось после того, как испытуемые выпивали 50 или 500 мл воды. Прием 500 мл воды увеличивал ортостатическую толерантность на 5 мин, что является существенным улучшением, учитывая сверхфизиологическое ортостатическое давление. В этом исследовании прием воды также снижал сердечный ритм в вертикальном положении, увеличивал сердечный выброс и улучшал мозговое кровообращение. В другом исследовании здоровые люди без синкопе в анамнезе повергались ортостатической пробе при наклоне тилт-стола 60° в течение 45 мин или вплоть до возникновения пресинкопе или синкопе. Участники тестировались с предварительным приемом 473 мл воды за 5 мин до пробы или без приема воды в рандомизированном или перекрестном порядке. В течение первых 30 мин тестирования состояние пресинкопе испытали восемь из 22 испытуемых, не принимавших воду, и только один из 22 испытуемых, принимавших воду перед тестированием. В среднем переносимое время при тилт-тесте увеличилось на 26% с приемом воды. Прием воды также может быть полезным у пациентов с синкопе, развивающимися после физической нагрузки (Thijs R. D., 2003).

Как «назначать» воду?

У пациентов с ортостатической гипотензией, СПОТ или нейрокардиогенными синкопе вода используется в сочетании с другими немедикаментозными методами лечения перед началом медикаментозной терапии или в качестве вспомогательного средства при медикаментозной терапии. Однако все больше исследований требуют более четкого определения терапевтической пользы воды, в особенности при СПОТ и нейрокардиогенных синкопе. Нет данных о ее эффективности при длительном использовании.

Пациентам с вегетативной недостаточностью рекомендуется ежедневно употреблять 2—3 л жидкости. Однако важное значение имеет определение объема принятой воды. Пациенты должны выпивать большую часть воды, когда чувствуют ухудшение ортостатических симптомов (или начало их появления) и перед приемом пищи. У большинства пациентов симптомы усугубляются по утрам и улучшаются в течение дня. Пациентам советуют выпивать стакан воды перед тем, как встать с постели. В таком случае вода может быть намного эффективнее, чем обычные вазопрессорные вещества с более быстрым действием (Jordan J., 1998). Прием воды усиливает эффект вазопрессорных лекарственных веществ, таких как фенилпропаноламин и псевдоэфедрин (Jordan J., 2004). Взаимодействие лекарственных веществ может быть использовано в лечении ортостатической гипотензии, но оно также может привести к опасному повышению артериального давления. Было предложено исследовать чувствительность к вазопрессорным веществам с приемом воды или без него у каждого пациента с вегетативной недостаточностью. Данный подход является полезным для определения рациональной начальной дозы лекарственного препарата, которая достаточна для обеспечения симптоматической пользы, но не ведет к чрезмерному, потенциально опасному повышению артериального давления. Исследователи советовали пациентам с гипертензией в горизонтальном положении не пить воду в течение часа перед сном (Shannon J. R., 1997, 2000). Избыточное употребление воды может привести к водной интоксикации, в особенности у пациентов с вегетативной недостаточностью. Однако авторы не наблюдали данное осложнение в клинической практике.

МАНЕВРЫ КОНТРДАВЛЕНИЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРЕДСТОЯЩЕГО СИНКОПЕ: НА САМОМ ЛИ ДЕЛЕ ОНИ ПОЛЕЗНЫ?

Ответ сердечно-сосудистой системы на маневры контрдавления

Скрещивание ног в сочетании с максимальным напряжением мышц ног, живота и ягодиц на максимально возможное время, до полного исчезновения симптомов – было первым предложенным маневром (Van Leishout J. J. и соавт., 1992). Он имеет преимущество, так как может применяться в качестве превентивной меры без особых усилий и без привлечения внимания окружающих. Предполагается, что повышение ортостатического давления обусловлено как механической компрессией венозного русла нижних конечностей, так и рефлекторным увеличением общего сосудистого сопротивления, вызванного активацией механочувствительных рецепторов (Ten Harkel A. D. и соавт., 1994; Van Dijk N. и соавт., 2005).

Маневр напряжения рук заключается в максимально терпимом изометрическом сокращении мышц обеих рук путем сжатия одной руки другой с постепенным отведением рук, выполняется в течение максимально возможного времени или до

полного исчезновения симптомов (Brignole M. и соавт., 2002, 2003). Может помочь и максимальное произвольное сжимание резинового мячика (приблизительно 5—6 см в диаметре), взятого в доминантную руку, в течение максимально возможного времени или до полного исчезновения симптомов (Ten Harkel A. D., 1994; Brignole M. и соавт., 2002, 2003).

Сосудистое сопротивление и раздражение симпатического мышечного нерва увеличиваются во время сжатия кисти у здоровых лиц (Seals D. R., 1989). Повышение артериального давления может быть достигнуто увеличением только периферического сопротивления, если нет возможности усилить сжатие кисти или систолический объем из-за хирургической денервации сердца — у пациентов, перенесших трансплантацию сердца (Haskell W. L., 1981), или из-за лекарственной блокады пропранололом (McAllister R. G., 1979). В одном исследовании (Grucza R., 1989) не было выявлено различий в величине сердечно-сосудистого ответа при сжатии одной или обеих кистей. В другом исследовании (Seals D. R., 1989) усиление активности симпатического нерва было более значительным, если упражнение выполнялось обеими кистями, но оно было меньше, чем простая сумма ответов, полученных выполнением упражнения отдельно каждой кистью; это свидетельствует о том, что симпатические сердечно-сосудистые реакции, вызываемые напряжением разных конечностей, не зависимы, и даже тормозят друг друга.

У 32 здоровых добровольцев (средний возраст 44±12 лет, 16 мужчин) оценивался физиологический ответ на двухминутное изометрическое сокращение мышц во время сжатия кисти, напряжение мышц рук и скрещивание ног (как описывалось выше). Тест проводился на тилт-столе под наклоном 60°, ЭКГ и неинвазивное артериальное давление постоянно записывались. Систолическое давление увеличивалось от 125±18 до 156±26 мм рт. ст. во время сжатия кисти, от 123±15 до 155±24 мм рт. ст. во время напряжения рук, и от 121±14 до 165±26 мм рт. ст. во время скрещивания ног (p=0,02); диастолическое давление увеличивалось от 72±10 до 94±16 мм рт. ст. во время сжатия кисти, от 73±11 до 97±17 мм рт. ст. во время напряжения рук, и от 71±12 до 95±16 мм рт. ст. во время скрещивания ног (разница незначительная). Сердечный ритм возрастал от 76±14 до 84±16 уд/мин во время сжатия кисти, от 75±13 до 86±15 уд/мин во время напряжения рук, и от 76±12 до 92±18 уд/мин во время скрещивания ног (p=0,04) (Brignole M. и соавт., 2003). Таким образом, у здоровых лиц систолическое АД, диастолическое АД и сердечный ритм возрастали с подобными значениями как при сжатии кисти, так и при напряжении рук, тогда как систолическое давление и сердечный ритм больше возрастали во время скрещивания ног. Имеет ли это какое-либо клиническое значение, неизвестно.

Эффективность маневров при купировании вазовагального синкопе

Для оценки эффективности маневров изометрического контрдавления рук M. Brignole и соавт. включили в исследование 29 пациентов, страдающих вазовагальными синкопе, у которых в анамнезе были: 1) три эпизода вазовагальных синкопе за последние 2 года, или хотя бы один синкопальный приступ и три эпизода пресинкопе за последний год; 2) синкопальный(ые) эпизод(ы) с продромальными симптомами, которые были распознаны пациентом как предвестники синкопе. Для того чтобы подтвердить вазовагальное происхождение синкопе и оценить количество продромальных симптомов, пациенты прошли тилт-тест в соответствии с Итальянским Протоколом (Italian Protocol) (Bartoletti A. и соавт., 2000). Пациенты тренировались использовать напряжение рук или сжатие кисти в случае возникновения симптомов предстоящего синкопе, и были выписаны с рекомендациями применять данные маневры с максимально выдерживаемым уровнем сокращения мышц сразу же после возникновения симптомов предстоящего синкопе, идентичных описанным пациентами до лечения, и до тех пор, пока симптомы не исчезнут. В последующем пациенты наблюдались каждые 3 мес в амбулаторных условиях. В течение 14±6 мес (диапазон 6—21 мес) 260 эпизодов предстоящего синкопе были описаны 19 пациентами (в среднем 4, с межквартальным размахом 3—13). Маневры контрдавления были выполнены этими пациентами в 98% случаев и привели к купированию синкопе в 99,6% случаев. Всего 5 эпизодов синкопе развились у 5 пациентов (17%). В четырех случаях пациенты были не в состоянии начать выполнение маневров из-за внезапного начала синкопе, и в одном случае пациент выполнил маневры, но они были неэффективны (Brignole M., 2003).

P. Krediet и соавт. (2002) провели похожее исследование для оценки эффективности скрещивания ног с напряжением мышц у 21 пациента с положительным тилт-тестом. Пациенты были проинструктированы о необходимости выполнения маневров с началом симптомов обморока. Резко возникшие продромальные симптомы исчезли у всех пациентов, что сопровождалось значительным повышением систолического и диастолического давления. В период наблюдения 13 из 20 пациентов применяли маневры контрдавления в повседневной жизни с пользой [36].

Основными особенностями этого исследования является то, что маневры контрдавления легко выполнимы, безопасны, хорошо воспринимаются пациентами и могут быть предложены в качестве первой помощи для тех пациентов, которые способны распознать продромальные симптомы рефлекторного вазовагального синкопе.

Хотя эти подходы кажутся полезными в повседневной жизни, и пациенты способны выполнять маневры контрдавления, которые в большинстве случаев приступов эффективны для уменьшения симптомов, тем не менее нужно признать, что большинство этих эпизодов могут разрешиться спонтанно, не приводя к синкопе, даже в отсутствие маневров контрдавления. The Physical Counterpressure Maneuver Trial (PCMT) — мультицентровое проспективное длительное рандомизированное слепое клиническое исследование. Основная гипотеза этого исследования — у пациентов с диагностированными синкопе и отсутствием значимого органического заболевания сердца физические маневры контрдавления уменьшают общее количество синкопе по сравнению со стандартизованной традиционной терапией. Дополнительными пунктами исследования были время до первого рецидива синкопе, случаи пресинкопе и качество жизни. Популяция исследования состояла из 223 пациентов, которые соответствовали следующим критериям включения: клинический диагноз классического нейрорефлекторного синкопе, основанный на истории болезни, или диагноз неклассического нейрорефлекторного синкопе и положительный тилт-тест; три эпизода синкопе за последние два года или хотя бы один за последний год и, по меньшей мере, три эпизода пресинкопе за последний год; распознаваемые продромальные симптомы; возраст 16—70 лет. Наблюдение осуществлялось поквартально. Из-за открытого дизайна исследования исследователи были не в состоянии установить точную пользу лечения.

КОМПРЕССИОННЫЕ ЧУЛКИ ДЛЯ БОРЬБЫ С ВАЗОВАГАЛЬНЫМИ СИНКОПЕ: ЕСТЬ ЛИ РАЗУМНОЕ ОБЪЯСНЕНИЕ ИХ ПРИМЕНЕНИЮ?

Как известно, вазовагальный обморок — это гетерогенное состояние, которое может быть вызвано центральной стимуляцией (боль, экстремальные эмоции, психологический стресс) и периферической стимуляцией (снижение венозного возврата крови к сердцу — при длительном стоянии, высокой температуре окружающей среды, гиповолемии, перераспределении объема крови). В повседневной жизни вазовагальные синкопе часто встречаются, когда человек длительно стоит (Baron-Esquivias G., 2004). Во время стояния увеличение силы тяжести приводит к депонированию 500—800 мл крови в расширенных венах ниже уровня сердца, то есть в венах ног и внутренних органов, уменьшая таким образом венозный возврат к сердцу. Это ведет к снижению артериального давления и сердечного выброса. У здоровых людей срабатывает компенсаторный вегетативный рефлекс, который поддерживает артериальное давление и сердечный выброс в пределах нормы посредством вазоконстрикции и тахикардии, обусловленных симпатической активацией и парасимпатическим торможением. У пациентов, склонных к вазовагальным синкопе, этот компенсаторный рефлекс неадекватный. A. D. Hargreaves и A. L. Muir (1992) показали, что во время ортостатической пробы наибольшее увеличение объема голени и склонность к наибольшему периферическому депонированию крови и снижению вариабельности венозного объема наблюдаются у пациентов с рецидивирующими вазовагальными синкопе, по сравнению со здоровыми людьми. Предполагалось, что у пациентов с вазовагальными синкопе уменьшение венозного возврата активирует патологический рефлекс, похожий на рефлекс Bezold—Jarisch, вызываемый сильным сокращением почти пустой полости желудочка. Это раздражает интрамиокардиальные механорецепторы (немиелиновые С-волокна блуждающего нерва), вызывая парадоксальное симпатическое торможение (периферическая вазодилатация) и парасимпатическую активацию (брадикардия) с мозговой гипоперфузией и развитием синкопе (Raviele A. и соавт., 1997). Однако патофизиология вазовагального синкопе, возможно, не настолько схематична, за это состояние могут быть ответственны и другие потенциальные механизмы, такие как афферентные сигналы, возникающие из предсердных или легочных барорецепторов, или даже из центров высшей нервной деятельности.

У большинства людей вазовагальные синкопе — это доброкачественное состояние, которое не представляет угрозы для жизни и не ухудшает значительно качество жизни. Следовательно, специфическое лечение обычно не показано, а рецидивы могут быть легко предупреждены заверением и консультированием пациента. Тем не менее синкопальные эпизоды могут встречаться довольно часто и, как правило, при отсутствии прогнозируемых обстоятельств или тревожных симптомов; пациент при этом может получать физические повреждения. Это так называемые злокачественные, или атипичные, вазовагальные синкопе. В таких случаях, так же как и пациентам с потенциальной профессиональной опасностью (пилоты, водители

грузовых автомобилей, художники, кровельщики и т. д.), рекомендуется специфическое лечение. Для лечения вазовагальных синкопе предлагалось много различных методов: немедикаментозное/физическое, лекарственное и электрическое. Ни один из них не показал эффективного результата по предотвращению рецидивов синкопальных состояний. Существенная неэффективность доступных на сегодняшний день терапевтических мер для пациентов с рецидивирующими или злокачественными вазовагальными синкопе оправдывает поиск альтернативного лечения. Одна из мер, предлагаемых в прошлом для лечения вазовагальных синкопе, но никогда не проверявшаяся клиническими исследованиями, это использование *компрессионных эластических чулок*. Разумное объяснение этой терапии — уменьшение венозного депонирования крови в нижних конечностях и увеличение венозного возврата.

В нескольких исследованиях изучались гемодинамические и клинические эффекты данного метода лечения в разных клинических ситуациях, но не было выполнено исследований для оценки эффектов компрессионных эластических чулок у пациентов с вазовагальными синкопе. C. L. Buhs и соавт. (1999) исследовали здоровых людей в течение дневной активности, когда требуется длительное непрерывное стояние и хождение. В этих условиях было продемонстрировано, что градуированные эластические чулки оказывали прямое анатомическое действие – создавали трансмуральное давление в венах, предохраняющее от дилатации глубокие, поверхностные и перфорантные венозные системы нижней части ног. У пациентов с хронической венозной недостаточностью использование эластических чулок уменьшило остаточную объемную фракцию, что является индикатором улучшения насосной функции икроножной мышцы и рефлюкса в венозных сегментах (Eberhardt R. T., Raggetto J. D., 2005). Эти благоприятные эффекты компрессионных эластических чулок у пациентов с хронической венозной недостаточностью кажутся следствием перенаправления крови из поверхностных в глубокие вены ног (Gamble J., 1998). Это способствует венозному возврату к сердцу посредством заброса крови, вызванного мышечным сокращением (Ibelguna V. и соавт., 2003; Agu O. и соавт., 2004; Bellard E. и соавт., 2003; Mayberry J. C. и соавт., 1991; Kierkegaard A. и соавт., 1992; Belcaro G. и соавт., 1992; Evers E. J., Wuppermann Th., 1999; Gamble J., 1998; Veraart J. C., и соавт., 1997).

У пациентов с ортостатической гипотензией, вызванной адренергической недостаточностью, компрессионные эластические чулки способствуют повышению сниженного артериального давления при стоянии посредством увеличения общего периферического сопротивления и уменьшения венозной несостоятельности (Denq J. C. и соавт., 1997). В повседневной жизни это ведет к ослаблению симптомов, связанных с гипотензией, таких как головокружение и учащенный сердечный ритм, и улучшению качества жизни (Gorelic O. и соавт., 2004). На основании этих исследований было спроектировано и начато мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое «Исследование по применению эластических чулок для предупреждения рецидивов вазовагальных синкопе» (ElaSTIC STOCKings for the prevention of recurrent vasovagal syncope TRIAL — Stic Stoc Trial). Цель исследования — установить, уменьшает ли использование компрессионных чулок количество рецидивов вазовагальных синкопе, удлиняет ли время до первого рецидива и улучшает ли качество жизни пациентов, страдающих рецидивирующими вазовагальными синкопе. Вошедшие в исследование пациенты рандомизируются на активное лечение (компрессионные чулки) или плацебо (некомпрессионные чулки). Компрессионные чулки оказывают давление на голень, равное 20–30 мм рт. ст., что соответствует II классу Европейской классификации CEN (Veraart J. C., 1997). В качестве плацебо используются чулки, которые выглядят как компрессионные, но не дают никакого гемодинамического эффекта. Медицинский персонал и вовлеченные в исследовании пациенты не информируются о типе используемых чулок. Для включения в исследование пациенты должны соответствовать следующим критериям: наличие вазовагальных синкопе и положительного тилт-теста; не менее 6 синкопальных эпизодов в жизни, последний из которых не позднее чем за 6 мес до начала исследования. Установлены следующие критерии исключения: невазовагальные синкопе; хроническая венозная и артериальная недостаточность; недавний (менее 6 мес) острый инфаркт миокарда; хронические тяжелой степени экстракардиальные заболевания (неоплазия терминальной стадии, неврологические заболевания и т. д.); беременность. Во время периода исследования использование электрокардиостимуляторов или лекарственных препаратов для предупреждения вазовагальных синкопе (таких как β-блокаторы, α_1-агонисты, флудрокортизон, ингибиторы обратного захвата серотонина, теофиллин и скополамин) не допускается. Качество жизни пациента будет оцениваться по опросникам (SF-36), заполненным до лечения и через 6 и 12 мес после его окончания. Во время наблюдения длительностью в среднем 12 мес каждый вошедший в исследование пациент будет носить компрессионные чулки в дневной период. Пациентов попросят вести

дневник, подробно указывая в нем количество, тяжесть и время синкопальных и пресинкопальных эпизодов, обстоятельства, при которых они возникают, и какие-либо ассоциированные с ними травмы. Пациенты также должны отмечать дни, в которые они не носят компрессионные чулки, причины, а также какие-либо побочные эффекты. Каждые 3 мес пациенты будут клинически обследоваться. *Основной критерий эффективности — синкопе*. Пациенты исследовались в течение 7 дней на предмет обморочного эпизода. Для того чтобы верифицировать синкопальный эпизод, пациенты и свидетели опрашиваются для описания события и обстоятельств, при которых оно возникло, особенно указывая, была ли при этом полная потеря сознания. Пациенты также проверяются на наличие серьезных травм, явившихся результатом данного события. Количество пациентов, испытавших синкопе во время наблюдения, частота синкопе (число приступов в месяц) и время до первого рецидива берутся как параметры для оценки основного клинического события. Дополнительные критерии эффективности: 1) число пациентов с пресинкопальными рецидивами, частота пресинкопальных событий, время до первого синкопального рецидива; 2) качество жизни. Результаты данного исследования будут опубликованы позже.

В 2006 г. C. Podoleanu, R. Maggi, M. Brignole и соавт. опубликовали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по оценке эффективности компрессионного эластического бинтования нижних конечностей и живота для предотвращения падения артериального давления и других симптомов во время проведения острого тилт-теста. Авторы также провели оценку отдаленных результатов. Обоснованием для применения компрессионого эластического бинтования, как уже указывалось выше, послужило влияние наружного контрдавления на емкостное сопротивление живота и нижних конечностей для улучшения венозного возврата к сердцу. При остром тилт-тесте 21 пациенту, средний возраст которых составил 70±11 лет, было выполнено 2 процедуры тилт-теста – с эластическим бинтованием и без эластического бинтования нижних конечностей (компрессионное давление при бинтовании составляло 40—60 мм рт. ст.) и живота (компрессионное давление при бинтовании составляло 20—30 мм рт. ст.) по рандомизированному перекрестному протоколу. Длительность бинтования ног составляла 10 мин, далее проводилось плацебо-бинтование живота, которое также длилось 10 мин. В группе плацебо систолическое артериальное давление снижалось со 125±18 мм рт. ст. сразу после тилт-теста до 112±25 мм рт. ст. через 10 мин после плацебо-бинтования ног и до 106±25 мм рт. ст. через 20 мин после дополнительного плацебо-бинтования области живота. В группе активного лечения соответствующие показатели составили 129±19, 127±17 (p=0,003 против плацебо) и 127±21 мм рт. ст. (p=0,002 против плацебо). В группе активного лечения 90% пациентов остались асимптомными по сравнению с 53% в контрольной группе (p=0,02). Вне зависимости от результатов острого тилт-теста все пациенты были обучены ежедневному использованию эластических компрессионных чулок, при этом номинальный уровень компрессии на уровне стоп составлял 40–60 мм рт. ст., а на уровне бедер — 30–40 мм рт. ст. Для оценки симптоматики использовался определенный опросник для ортостатической непереносимости со шкалой специфических симптомов (SSS-OI – Specific Symptom Scale questionnaire for Orthostatic Intolerance). Опросник включает оценку симптомов 7 специфических групп: 1) головокружение и пресинкопальное состояние; 2) расстройства зрения (пелена перед глазами, изменение в восприятии цвета, усиление яркости, затемнение, так называемое туннелирование зрения); 3) синкопе; 4) расстройство слуха (ухудшение слуха, треск, звон в ушах); 5) боль в шее (в затылочной/околозатылочной областях и в области плеч), боль в спине или прекардиальной области; 6) слабость, утомляемость, летаргия, учащенное сердцебиение; 7) гипергидроз. Пациентов просят оценивать тяжесть каждого из этих симптомов в баллах, от 0 до 10 (10 соответствует максимальной интенсивности симптома). Сумма баллов каждой из 7 групп симптомов составляет общее количество баллов (максимальное число 70). Через 1 мес после применения эластических компрессионных чулок количество очков по SSS-OI снизилось до 22,5±11,3 (p=0,01); среднее количество очков по SSS-OI в данном исследовании составляло 35 (головокружение, слабость и учащенное сердцебиение — 64% от общего количества баллов). В контрольной группе общее количество очков по SSS-OI составляло 10,4±5,6 (p=0,01 против пациентов). Через 6 мес дальнейшего наблюдения эластические компрессионные чулки продолжали использовать 15 пациентов (71%) (12 пациентов ежедневно и 3 пациента в интермиттирующем режиме) и 13 пациентов (62%) заявили о комфортности и благоприятном эффекте данного метода лечения. Таким образом, компрессионное эластическое бинтование нижних конечностей способствовало предотвращению ортостатического падения систолического артериального давления и уменьшению симптоматики у пожилых пациентов, страдающих прогрессирующей ортостатической гипотензией. Домашнее лечение с самостоятельным

использованием компрессионных эластических чулок оказалось возможным, безопасным и вполне приемлемым для большинства пациентов.

ИМЕЕТ ЛИ ЗНАЧЕНИЕ ПСИХОТЕРАПИЯ ПРИ ВАЗОВАГАЛЬНЫХ СИНКОПЕ?

Взаимосвязь между вазовагальными синкопе и психическими расстройствами

Различные факторы, казалось бы, предполагают взаимосвязь между вазовагальными синкопе и психологическими расстройствами. Резкий эмоциональный стресс или страх могут способствовать и/или вызвать вазовагальный синкопе (Schmidt R. T., 1975); некоторые психические расстройства, такие как тревога и депрессия, могут вызвать вазовагальную реакцию (American Psychiatric Association, 1994); после подтверждения доброкачественной природы их состояния пациенты с вазовагальными синкопе имеют значительно меньше синкопальных рецидивов (Sheldon R. и соавт., 1996); единственное лекарственное средство, показавшее эффективность в предупреждении вазовагального синкопе в плацебо-контролируемых исследованиях, — это пароксетин, ингибитор обратного захвата серотонина, обычно используемый в качестве антидепрессанта (Di Girolamo E. и соавт., 1999).

В международной литературе данные о психических расстройствах и качестве жизни пациентов, страдающих вазовагальными синкопе, довольно скудные и неполные. Некоторые исследователи сообщили о высокой распространенности тревоги, депрессии, соматических расстройств и алкоголизма у пациентов с неясными синкопе (Kapoor W. N. и соавт., 1995; Linzer M. и соавт., 1990; Koenig D. и соавт., 1992; Kouakam C. и соавт., 1996, 2002; Cohen T. J. и соавт., 2000; Ventura R. и соавт., 2001). Более того, некоторые авторы обнаружили, что у пациентов с рецидивирующими синкопе различной этиологии также значительно снижено качество жизни — как в физическом, так и в психологическом отношении (Linzer M и соавт., 1991, 1994; Rose M. S. и соавт., 2000). Вышеупомянутые исследования тем не менее не лишены недостатков: неоднородность исследуемой популяции (вошедшие в исследование пациенты имели синкопе различного происхождения или неясной этиологии); наличие у большого числа пациентов с синкопе сопутствующих заболеваний, которые могут изменять психологический фон и качество жизни исследуемых); отсутствие подходящей контрольной группы, характерной для общей популяции.

В исследовании F. Giada и соавт. (2005) сравнивали психологический фон и качество жизни пациентов с тяжелыми вазовагальными синкопе, подтвержденными положительным тилт-тестом с полным воспроизведением симптомов, и без сопутствующих заболеваний с пациентами контрольной группы, состоящей из здоровых, соответствующих по полу и возрасту людей без синкопе [25]. В этом исследовании отмечена высокая распространенность легкой и умеренной степени психических расстройств у пациентов с вазовагальными синкопе по сравнению с контрольной группой, особенно это касалось тревоги, изменений настроения и психосоматических расстройств. Более того, наблюдали значительное снижение по всем шкалам качества жизни у пациентов с вазовагальными синкопе (по сравнению с контрольной группой) и у пациентов с психическими расстройствами (в сравнении с теми, у которых их не было). Наконец, наличие психических расстройств представляло высокий фактор риска рецидивов во время наблюдения.

Так как все вышеперечисленные исследования были контролируемыми наблюдательными, нет четкого заключения о том, что психические нарушения являлись причиной рецидива синкопальных состояний либо представляли только сопутствующее заболевание без какой-либо роли в патогенезе синкопе. Вазовагальные синкопе и психические расстройства могут быть связаны посредством метаболизма серотонина, либо, вероятнее всего, через импульсы, идущие из коры в ствол мозга — зону, где формируется вазовагальный рефлекс.

Как выполнять психиатрическую экспертизу у пациентов с вазовагальными синкопе?

У пациентов с синкопе психиатрическая экспертиза в основном выполняется методом структурированного интервью с психологом и/или с помощью специального опросника. Чаще всего используется опросник Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2 (MMPI-2) — наиболее широко признанное средство для оценки психологического статуса взрослого человека (Butcher J. N. и соавт., 1989; Pancheri P., Sirigatti S., 1995). Составленный из 500 пунктов опросник использует специальные шкалы для исследования различных аспектов личности индивида. После психологической экспертизы клинические диагнозы формулируются в соответствии с критериями Диагностического и статистического руководства по умственным расстройствам-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSMD-IV).

Оценка качества жизни осуществляется в основном посредством специальных опросников. Опросник The Short-Form Health Survey (SF-36) — международное стандартизованное средство оцен-

ки общего состояния здоровья (Ware J. E., Sherbourne C. D., 1992; Mc-Horney C. A. и соавт., 1993). Он часто служит для оценки влияния синкопе на физические и психологические функции человека.

Эффект психиатрического лечения при рецидивирующих синкопе

В литературе данные, касающиеся эффекта психиатрического вмешательства в лечение пациентов с вазовагальными синкопе, достаточно ограниченные и состоят в основном из упоминаний единичных случаев или ряда случаев. В этих небольших исследованиях психотерапия и/или фармакотерапия применялись у пациентов с рефрактерными формами вазовагальных синкопе и у пациентов с боязнью крови/повреждений.

Вазовагальные синкопе

Когнитивная поведенческая терапия (например, биологическая обратная связь и расслабление) используется для обучения пациентов применять реалистичные и убеждающие мысли в отношении физических симптомов, которые кажутся тревожными, для того, чтобы справиться или купировать синкопе и обрести уверенность в ситуациях, провоцирующих синкопе. A. V. McGrady и соавт. (2003) выполнили рандомизированное контролируемое исследование, включавшее 22 пациента с рефрактерными вазовагальными синкопе [47]. Они отметили значительное уменьшение синкопальных рецидивов у пациентов, для лечения которых использовались методики биологической обратной связи и релаксации, в сравнении с контрольной группой. Лечение было наиболее эффективно у молодых пациентов, у которых синкопе были ассоциированы с сильной психофизиологической реакцией. В открытом исследовании J. L. Newton и соавт. (2003) было показано, что применение когнитивной поведенческой терапии при ВВС приводило к значительному уменьшению синкопальных эпизодов [52].

M. Linzer и соавт. (1990) в открытом исследовании использовали психотерапию в сочетании с фармакотерапией у 11 пациентов с синкопе неизвестного происхождения и психическими расстройствами, в результате у большинства пациентов симптомы исчезли [39]. N. N. Kadri и соавт. (1999) использовали клоназепам (хорошо переносимый препарат из группы бензодиазепина) у 35 пациентов с рефрактерными вазовагальными синкопе и тревогой или расстройствами сна. В этом нерандомизированном плацебо-неконтролируемом наблюдательном исследовании 83% пациентов не имели рецидивов синкопе в период наблюдения [33].

Боязнь крови/повреждений

Боязнь крови/повреждений — это распространенное психическое расстройство (2—4,5% детей и взрослых), при котором страх может возникать при виде крови, каких-либо инвазивных медицинских процедурах или при повреждениях. Имеет нередко семейный характер и обычно сопровождается вазовагальной реакцией и синкопе. Психологическая дезадаптация считается терапией выбора для этого состояния. Во время сеансов психологической дезадаптации пациенты подвергаются возбуждению страха (например, им показывают кровь) и учатся применять мышечное напряжение. Обычно проводится также когнитивная поведенческая терапия. L. G. Ost и соавт. (1992) сообщили об улучшении симптоматики у 84—90% пациентов, прошедших от одного до пяти курсов психологической дезадаптации в течение 1 года наблюдения [54]. Похожие хорошие результаты были достигнуты также N. Van Dijk и соавт. (2001), K. Hellstrom и соавт. (1996) и I. Marks (1988).

ОТДЕЛЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ СИНКОПЕ: ЕВРОПЕЙСКИЙ ОПЫТ

Сегодняшняя тактика ведения пациентов с синкопе (диагностика и лечение)

Синкопе — это распространенный симптом в обществе и в экстренной медицине. Например, в Великобритании синкопе и коллапс (МКБ-10) являются шестой наиболее распространенной причиной экстренной госпитализации взрослых старше 65 лет в медицинские стационары. Средняя продолжительность этих госпитализаций составляет 5—17 дней, что отображает разнообразие тактик ведения синкопе и доступность определенных тестов. Только лишь одна госпитализация составляет 74% затрат, идущих на обследование пациента с синкопе (Kenny R. A., 2002).

В настоящий момент тактика обследования пациентов с синкопе широко варьирует как среди врачей, так и в разных больницах и клиниках. Больше чем в половине случаев обследование и лечение пациентов с синкопе бесплановое и непоследовательное. Результатом этого является широкое разнообразие применяемых тестов и алгоритмов диагностирования, причем у части пациентов причина синкопе остается неясной (Kenny R. A., 2002; Ammirati F., 1999, 2000; Disertori M., 2003; Farwell D. J., 2004). Например, в проспективном регистрационном журнале (Disertori M. и соавт., 2003), где регистрируют пациентов экстренных отделений главных 28 больниц Италии, отмечено, что массаж каротидного синуса выполнялся у 0—58% и тилт-тест у 0—50% пациентов

с синкопе. В результате окончательный диагноз нейрогенного синкопе варьировал в диапазоне от 10 до 79%. В связи с применением различных схем обследования показатели кардиостимуляции у пациентов с синдромом каротидного синуса значительно варьируют даже внутри страны (от 1 до 25% имплантаций); это зависит от того, систематически ли исследуется гиперчувствительность каротидного синуса при обследовании больных. Некоторые авторы оценили влияние введения стационарных протоколов (Ammirati F., 2000; Farwell D. J., 2004). Эти исследования показали, что можно улучшить диагностику и оптимизировать обследование. Однако до сих пор осуществляется много ненужных исследований и госпитализаций. Вследствие этого затраты на обследование и диагностику возросли.

Если существующее положение в отношении клинического обследования пациентов с синкопе останется неизменным, то вероятнее всего эффективность диагностики и лечения существенно не улучшится. Внедрение в клиническую практику опубликованных рекомендаций по лечению синкопе является ключевым моментом для обеспечения оптимальной модели тактики ведения пациентов с синкопе.

Обзор рабочей группы Европейского общества кардиологии по синкопе [9, 10] содержит последовательный структурированный алгоритм лечения, который может применяться как в специализированном стационаре (для лечения синкопе), так и в мультидисциплинарной службе, является оптимальным подходом к качественному лечению (см. ниже). Значительного улучшения в области диагностики и эффективности затрат (то есть затрат на каждый верный диагноз) можно достичь путем отработки навыков и следования четким, соответствующим современным требованиям рекомендациям.

Фрагмент из Рекомендаций Европейского общества кардиологии по лечению пациентов с синкопе

«Последовательный структурированный алгоритм лечения, который может применяться как в условиях специализированного стационара, предназначенного только для лечения синкопе, так и в мультидисциплинарной службе, — рекомендован для всеобщей оценки пациентов с синкопе

Должен быть опыт в ключевых вопросах кардиологии, неврологии, неотложной помощи и геронтологии

Основное оборудование для оснащения включает: аппаратуру для регистрации ЭКГ с поверхности тела, фазного мониторирования артериального давления, оборудование для проведения тилт-теста, наружную и внутреннюю (имплантируемую) ЭКГ-регистрирующую систему, аппаратуру для 24-часового амбулаторного мониторирования артериального давления, 24-часовой амбулаторной ЭКГ, для тестирования вегетативной функции

Другие тесты для диагностики или другие виды лечения синкопе должны быть гарантированы и стандартизованы

Большинство пациентов с синкопе должны быть обследованы как амбулаторно, так и в стационаре».

Модели лечения синкопе, предложенные существующими отделениями

Модель медицинского обслуживания, принятая группой Ньюкасла, характеризуется мультидисциплинарным подходом к пациентам с синкопальными состояниями. Всем пациентам предоставлены одни и те же условия (с доступом к оборудованию для исследования сердечно-сосудистой системы и высококвалифицированному персоналу), они обследуются геронтологами или кардиологами в зависимости от доминирующего симптома у того или иного пациента. Недавно эта группа показала, что за период более 1 года основание дневного отделения для обследования пациентов с синкопальными состояниями (категория 6116 по МКБ-10, включающая синкопе и коллапс) с выделением нескольких койко-дней в больнице привело к значительной экономии затрат экстренных больниц (4 млн €) по сравнению с другими равнозначными клиниками Великобритании. Экономия затрат была результатом сочетания таких факторов, как снижение показателей повторной госпитализации, быстрый доступ к специализированной помощи в условиях дневного отделения, снижение частоты случаев синкопе благодаря эффективной тактике лечения пациентов с синкопе и падениями (Kenny R. A., 2002).

Модель медицинского обслуживания пациентов с синкопе, принятая в некоторых клиниках Италии (Brignole M., 2003), представляет собой функциональное отделение внутри отделения кардиологии, управляемое кардиологами и имеющее грамотный медицинский и вспомогательный персонал. Пациенты, поступающие в отделение синкопе, имеют избирательный доступ ко всем исследованиям и методам лечения внутри отделения, включая поступление в кардиологическую палату или отделение интенсивной терапии, если это показано. При необходимости пациенты курируются не только кардиологами, но и другими специалис-

тами, например невропатологами. Пациенты направляются в отделение синкопе (ОС) из отделения неотложной помощи или из стационарных или амбулаторных клиник, но персонал ОС обычно не вовлечен в первичное обследование пациента. Этот подход существенно улучшил тактику ведения пациентов с синкопе по сравнению с равнозначными больницами без таких условий (Brignole M., 2003) и снизил количество ненужных исследований. Более того, повысилась тщательность отбора диагностических тестов с учетом показаний; например, у 66% пациентов для постановки диагноза было необходимо в среднем менее двух тестов (Croci F., 2002).

Профессиональные навыки, необходимые для диагностики синкопе

Возможно, не следует быть догматичным в отношении необходимости профессиональной подготовки персонала, ответственного за специализированные условия для лечения пациентов с синкопе. Эти навыки будут зависеть от предварительно установленных требований местных профессиональных организаций, уровня скринингового обследования и особенностей популяции пациентов в данной местности. Но, в общем, должны быть опыт и профессиональная подготовка в ключевых вопросах кардиологии, неврологии, неотложной помощи и геронтологии для оценки и диагностики синкопе, доступ к консультациям других специалистов — психиатра, физиотерапевта, ЛОР-врача и клинического психолога.

Основной медицинский и вспомогательный персонал должны находиться полный рабочий день или большую часть рабочего времени в отделении для лечения синкопе; кроме того, необходимо взаимодействие со всеми заинтересованными сторонами в больнице и обществе.

Штат, ответственный за клиническую сторону отделения, должен быть хорошо знаком с новейшими рекомендациями по лечению синкопе. Структурированный подход ускоряет клинический контроль, систему информирования пациента, развитие служб и непрерывное профессиональное обучение. Помимо оборудования, перечисленного в Рекомендациях, должны быть доступны и осуществимы эхокардиография, интракардиальное электрофизиологическое исследование, ЭКГ с нагрузочными пробами, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головы, электроэнцефалография. Пациенты должны иметь избирательный доступ к госпитализации в стационар и к любой другой возможной терапии, например, к имплантации электрокардиостимулятора или дефибриллятора, катетерной аблации аритмий. Также требуются специализированные комнаты для проведения исследований. Большинство пациентов с синкопе могут быть обследованы амбулаторно или в дневном стационаре. Показания для госпитализации в стационар указаны в соответствующих рекомендациях (Brignole M., 2004; Brignole M., 2004—update 2004).

Роль местной интеграционной службы по вопросам синкопе — устанавливать следующие стандарты (в соответствии с требованиями Рекомендаций по синкопе Европейского общества кардиологии и других рекомендационных публикаций):

1) диагностические критерии причин синкопе;
2) предпочтительный подход к диагностическому обследованию в подгруппах пациентов с синкопе;
3) стратификация риска для пациента с синкопе;
4) лечение для предотвращения рецидива синкопе.

Основная цель отделений для лечения синкопе — это снизить количество госпитализаций, предлагая пациенту четко определенный, быстрый альтернативный путь обследования.

Сегодняшний опыт новой структурной службы показывает, что тщательный контроль деятельности отделений лечения синкопе и их эффективность будут быстро оправдывать первоначальные финансовые затраты на ресурсы и запросы на дополнительное финансирование, подтолкнут на дальнейшее развитие службы и обеспечат условия для увеличения направлений пациентов в данные отделения.

Внедрение в клиническую практику модели структурированного медицинского наблюдения, основанного на Рекомендациях Европейского общества кардиологии

В Италии была проведена проспективная систематическая оценка точности следованию лечебным рекомендациям Европейского общества кардиологии (Brignole M., 2005). Исследование включало пациентов, поступающих в отделения неотложной помощи 11 главных больниц по поводу синкопе. Был назначен специально обученный основной медицинский персонал (как местный — в каждой больнице, так и центральный), который контролировал соблюдение диагностического алгоритма и давал советы, если было необходимо, для его корректировки. Дополнительно к этому использовалась программа, основанная на рекомендациях, для подсчета данных. Диагностическое обследование, согласованное с рекомендациями, было выполнено у 465 пациентов из 541 (86%). Точный диагноз был установлен в 98% случаев (необъяснимые синкопе — 2%).

Нейрогенные синкопе составили 66%, ортостатическая гипотензия — 10%, аритмогенные

синкопе — 11%, органические заболевания сердца и кардиопульмональные заболевания — 5%, несинкопальные атаки — 6%. Первоначальное обследование (включающее сбор анамнеза, физикальное обследование и стандартную электрокардиограмму) позволило установить диагноз у 50% пациентов. Госпитализация для лечения синкопе была обоснованной в 25% случаев и требовалась в дальнейшем по другим причинам у 13% пациентов. В среднем пребывание в стационаре составляло 5,5 дня (межквартальный размах 3—9 дней). Кроме первичного обследования, каждому из 193 пациентов было выполнено в среднем 1,9±1,1 необходимых теста. Средние затраты на каждого пациента составили 1216 €. Это исследование показало, что структурированный подход к лечению, разработанный в соответствии с новейшими рекомендациями Европейского общества кардиологии, может быть внедрен в клиническую практику.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОТДЕЛЕНИЙ ЛЕЧЕНИЯ СИНКОПЕ: ОПЫТ СЕВЕРНОЙ АМЕРИКИ

Статус отделений лечения синкопе (ОЛС) в США

Для того чтобы определить сегодняшний статус ОЛС в Северной Америке, были опрошены медицинские центры США и Канады относительно их подходов к обследованию пациентов с синкопе. Что касается целевого узла опроса, то клиническое обследование при синкопе все больше стало обязанностью кардиологов/электрофизиологов, и поэтому опрос фокусировали на медицинских центрах, в которых данные специальности весьма хорошо представлены.

Что касается показателей самого опроса, то особый интерес заключался в определении:

— факторов, влияющих на решение о необходимости формирования ОЛС;
— что думают врачи по поводу потенциальной общественной полезности ОЛС;
— предпочтительная сущность сформированных ОЛС.

В предварительном обзоре данных исследования только 2 из 22 опрошенных центров (9%) организовали ОЛС. Одно отделение было описано как «реальное» и другое как «виртуальное» (то есть без определенной физической пространственной единицы). В обоих случаях отделения управлялись кардиологами/электрофизиологами. В одном отделении работали только кардиологи/электрофизиологи, тогда как в другое были привлечены различные специалисты, в том числе по внутренним болезням, неврологии, детской кардиологии и геронтологии.

Всего 5 из 20 опрошенных медицинских центров без ОЛС (25%) указали, что имели в планах формирование таких отделений, хотя 65% респондентов ответили, что они одобряют идею ОЛС. Приблизительно равное количество опрошенных указали с уверенностью, что ОЛС снизили бы затраты на постановку правильного диагноза у пациентов с синкопе. В отношении организационной структуры ОЛС большинство респондентов одобрили мультидисциплинарный тип отделения, включающий (как минимум) таких медицинских специалистов, как кардиолог/электрофизиолог, терапевт и невропатолог. Приблизительно половина респондентов считают психиатрическую экспертизу необходимым элементом ОЛС.

Подавляющее большинство респондентов (более 90%) указали, что они предпочли бы в качестве руководителя ОЛС или главного организатора иметь кардиолога/электрофизиолога. Как бы ни было по данным опроса, его целевые задачи были отобраны предварительно из руководства Общества ритма сердца — Heart Rhythm Society (бывшего North American Society of Pacing and Electrophysiology, NASPE), где была весьма убедительно показана ведущая роль кардиолога/электрофизиолога в подобных отделениях.

Данный опрос также пытался обратить внимание на основные причины отсутствия ОЛС в институтах. Наиболее частые причины, препятствующие организации ОЛС — отсутствие управляющего руководства (ответили 55% респондентов) и незначительное количество заинтересованных лиц (ответили 50% респондентов). Однако в то время как большинство респондентов считают, что ОЛС улучшат эффективность ведения пациентов с синкопе, 35% респондентов высказали двойственное мнение о развитии ОЛС, так как на сегодняшний день недостаточно доказательств выгодности ОЛС для улучшения диагностики и уменьшения затрат. Мультицентровые исследования, сравнивающие диагностику и результаты лечения с финансовыми показателями, были бы очень полезны для стимуляции принятия концепции ОЛС, если эффективность этих отделений будет одобрена.

Экономические вопросы, влияющие на развитие ОЛС

Чрезвычайную важность приобретает вопрос улучшения клинического обследования и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Северной Америке (Eddy D. M., 1998; Chen J., 1999; Sun B. C., 2005). Размеры затрат на лечение отслеживаются главным образом в соответствии с кодами Международной классификации болезней (МКБ-10) (Chen J., 1999; Sun B. C., 2005). Пря-

мые и непрямые затраты на лечение артериосклеротических заболеваний в США в 1993 г., затраты на общественное здравоохранение Администрацией финансирования здравоохранения (Health Care Financing Administration (HCFA)) по данным Национального Центра Статистики Здравоохранения (National Centre for Health Statistics) превышают 200 млрд $ США (Sun B. C., 2005). Очевидно, что даже незначительное снижение затрат в этой области принесет существенные дивиденды по сравнению с затратами на лечение синкопе, которые приблизительно составляют 1 млрд $ США ежегодно (Maisel W. H., 2004). Хотя количество случаев синкопе, возможно, неточное, что объясняется выборочными результатами лечения и неправильной постановкой диагноза, они тем не менее представляют относительно малую часть всех затрат на лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, не удивительно, что относительно небольшое внимание уделялось вопросам, касающихся оптимизации лечения пациентов с синкопе и другими формами временной потери сознания.

Влияние ОЛС на затраты

Многие факторы определяют затраты на клиническое обследование пациентов с синкопе. Они включают в себя частоту этой патологии, которая представляет важную медицинскую проблему для экстренных отделений больниц и клиник. Так, в США на долю синкопе приходится 1% ежегодных госпитализаций в экстренные отделения, по сообщению специалистов Западной Европы (Brignole M., 2004; Blanc J.-J., 2002). Однако наибольшую важность представляют методы, с помощью которых осуществляется диагностика и лечение после появления пациента в экстренном отделении или клинике. Недавний отчет, детально описывающий опыт итальянского госпиталя, предоставил данные о количестве малоинформативных тестов, которые проводились при обследовании пациентов с предполагаемым синкопе (Bartoletti A., 2004). Высокоинформативные тесты чаще всего не использовались. В отличие от этого, R. A. Kenny и соавт. достаточно полно продемонстрировали возможную экономию затрат, связанную с хорошо организованным ОЛС. Особенно наглядно они показали экономию финансов, превышающую 4 млн $ США в год, только лишь в одном госпитале в Ньюкасле, что обусловлено эффективным ведением пациентов с синкопе (Kenny R. A., 2002). Большую экономическую пользу давало уменьшение числа повторных госпитализаций и значительное уменьшение количества койко-дней в стационаре. Это может быть достигнуто и в Северной Америке, хотя такого рода опыт редко публиковался (Shen W. K., 2004). Оказалось, что респонденты опроса, знакомые или не знакомые с опытом Ньюкасла в этом вопросе, согласны, что ОЛС дают возможность снизить затраты на постановку достоверного диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для достижения хороших результатов в ведении пациентов с синкопальными состояниями необходимо добиться точной своевременной диагностики и обеспечить эффективное как немедикаментозное, так и медикаментозное лечение. Нарушения вегетативной функции могут привести к различным состояниям, которые в конечном счете могут обусловить потерю сознания. Успех в распознавании генов, отвечающих за артериальную гипотензию и клинические последствия, может обеспечить новые взгляды на понимание патофизиологии этого состояния и привести к разработке высокочувствительных тестов, позволяющих идентифицировать пациентов со специфическим наследственным состоянием. Эти знания могут позволить на доклиническом этапе проводить специализированную терапию, направленную на первичную патологию, что улучшит эффективность лечения и уменьшит летальность от этих заболеваний. Психиатрическое и психологическое вмешательство в лечение синкопальных состояний, возможно, даст многообещающие результаты, по крайней мере, у пациентов с рефрактерными вазовагальными синкопе и у пациентов с фобиями. Тем не менее прежде чем стать терапией выбора для большинства пациентов с вазовагальными синкопе, положительный эффект психиатрического лечения должен быть подтвержден крупными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями. Прием воды дает хороший результат у пациентов с ортостатической гипотензией и ортостатической тахикардией, вызывая сильную вазопрессорную реакцию. Это дает основание предполагать, что прием воды может стать эффективным незатратным методом лечения таких состояний в качестве монотерапии либо в сочетании с другими вышеописанными медикаментозными или немедикаментозными методами лечения.

Подводя итог, нужно сказать, что для обеспечения структурированного подхода к диагностике и лечению этого сложного состояния необходимо рассмотреть создание наиболее оптимальной модели специализированного отделения по ведению пациентов с синкопальными состояниями, которое будет способно обеспечить качественную и своевременную диагностику и эффективное лечение как экстренным, так и плановым пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Alegria, J. R.* Comparison of frequency of recurrent syncope after beta-blocker therapy versus conservative management for patients with vasovagal syncope / J. R. Alegria, B. J. Gersh, C. G. Scott et al. // Amer. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92. – P. 82–84.
2. *Ammirati, F.* Hospital management of syncope: the OESIL study / F. Ammirati, F. Colivicchi, G. Minardi et al. // G. Ital. Cardiol. – 1999. – Vol. 29. – P. 533–539.
3. *Ammirati, F.* Diagnosing syncope in the clinical practice. Implementation of a simplified diagnostic algorithm in a multicentre prospective trial – the OESIL 2 study (Osservatorio Epidemiologico della Sincope nei Lazio) / F. Ammirati, F. Coliviccbl, M. Santini // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 935–940.
4. *Baron-Esquivias, G.* Long-term outcome of patients with vasovagal syncope / G. Baron-Esquivias, F. Errazquin, A. Pedrote et al. // Amer. Heart J. – 2004. – Vol. 147. – P. 883–889.
5. *Bartoletti, A.* 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope / A. Bartoletti, P. Alboni, F. Ammirati et al. // Europace. – 2000. – Vol. 2. – P. 339–342.
6. *Benarroch, E. E.* Involvement of the ventrolateral medulla in parkinsonism with autonomic failure / E. E. Benarroch, A. M. Schmeichel, J. E. Parisi // Neurology. – 2000. – Vol. 54. – P. 963–968.
7. *Benditt, D. G.* Cardiac pacing for prevention of vasovagal syncope / D. G. Benditt// J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 21–23.
8. *Biaggioni, I.* Manipulation of norepinephrine metabolism with yohimbine in the treatment of autonomic failure / I. Biaggioni, R. M. Robertson, D. Robertson // J. Clin. Pharmacol. – 1994. – Vol. 34. – P. 418–423.
9. *Brignole, M.* Guidelines on management of syncope in the 2004 / M. Brignole, P. Alboni, D. G. Benditt et al., for the Task Force on Syncope European Society of Cardiology // Europace. – 2004. – Vol. 6. – P. 467–537.
10. *Brignole, M.* Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope – update 2004 / M. Brignole, P. Albon, D. G. Benditt et al. // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25, №22. – P. 2054–2072.
11. *Brignole, M.* Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope / M. Brignole, F. Croci, C. Menozzi et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 2053–2059.
12. *Brignole, M.* The management of syncope referred for emergency to general hospitals with and without Syncope Unit facility / M. Brignole, M. Disertori, C. Menozzi et al. // Europace. – 2003. – Vol. 5. – P. 293–298.
13. *Boschmann, M.* Water-induced thermogenesis / M. Boschmann, J. Steiniger, U. Hille et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 1615–1619.
14. *Buhs, C. L.* The effect of graded compression elastic stockings in the lower leg venous system during daily activity / C. L. Buhs, P. J. Bedick, J. L. Glover// J. Vask. Surg. – 1999. – Vol. 30. – P. 830–835.
15. *Butcher, J. N.* MMPI-2 manual for administration and scoring / J. N. Butcher, G. W. Dahlstrom, J. R. Graham. – Minneapolis: University of Minnesota Press, 1989. – P. 81.
16. *Cariga, P.* Haemodynamics of the pressor effect of oral water in human sympathetic denervation due to autonomic failure / P. Cariga, C. J. Mathias // Clin. Sci. (Lond.). – 2001. – Vol. 101. – P. 313–319.
17. *Chen, J.* Performance of the '100 Top Hospitals': what does the report card report? / J. Chen, M. J. Radford, Y. Wang et al. // Health Affairs. – 1999. – Vol. 18. – P. 53–68.
18. *Cox, M. M.* Acute and long-term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope / M. M. Cox, B. A. Perlman, M. R. Mayor et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26. – P. 1293–1298.
19. *Croci, F.* The application of a standardized strategy of evaluation in patients with syncope referred to three Syncope Units / F. Croci, M. Brignole, P. Alboni et al. // Europace. – 2002. – Vol. 4. – P. 351–356.
20. *Dendi, R.* Meta-analysis of nonselective versus beta-1 adrenoceptor-selective blockade in prevention of tilt-induced neurocardiogenic syncope / R. Dendi, D. S. Goldstein// Amer. J. Cardiol. –2002. – Vol. 89. – P. 1319–1321.
21. *Denq, J. C.* Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotention / J. C. Denq, T. L. Opfer-Gehrking, P. A. Low// Clin. Auton. Res. – 1997. – Vol. 7. – P. 321–326.
22. *Di Girolamo, E.* Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin re-uptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / E. Di Girolamo, C.Di Iorio, P. Sabatini et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 1227–1230.
23. *Eddy, D. M.* Performance measurement. Problems and solutions / D. M. Eddy // Health Affairs. – 1998. – Vol. 17. – P. 7–25.
24. *Flevari, P.* Vasovagal syncope: a prospective, randomized, crossover evaluation of the effect of propranoloi, nadolol and placebo on syncope recurrence and patients' well-being / P. Flevari, E. G. Livanis, G. N. Theodorakis et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 499–504.
25. *Giada, F.* Psychiatric profile, quality of life and risk of syncopal recurrence in patients with tilt-induced vasovagal syncope / F. Giada, I. Silvestri, Rossillo A. et al. // Europace. – 2005.
26. *Goldstein, D. S.* Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias / D. S. Goldstein, C. Holmes, R. O. Cannon et al. // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 696–702.
27. *Gonzalez-Hermosillo, A.* Vasovagal syncope, orthostatic hypotension and postural orthostatic tachycardia syndrome: Is there a connection? / A. Gonzalez-Hermosillo, M. F. Marquez, Kostine A. et al.; ed. A. Raviele // Cardiac Arrhythmias. – Milan: Springer, 2003. – P. 615–624.
28. *Gorelik, O.* Lower limb compression bandaging is effective in preventing signs and symptoms of seating-induced postural hypothension / O. Gorelik, G. Fishlev, N. Cohen // Cardiology. – 2004. – Vol. 102. – P. 177–183.
29. *Haberich, F. J.* Osmoreception in the portal circulation / F. J. Haberich // Fed. Proc. – 1968. – Vol. 27. – P. 1137–1141.
30. *Hargreaves, A. D.* Lack of variation in venous tone potentiates vasovagal syncope / A. D. Hargreaves, A. L. Muir // Brit. Heart J.– 1992. – Vol. 67. – P. 486–490.
31. *Jordan, J.* The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? / J. Jordan, J. R. Shannon, B. K. Black et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 504–509.
32. *Jordan, J.* A potent pressor response elicited by drinking water / J. Jordan, J. R. Shannon, E. Grogan et al. // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 723.
33. *Kadri, N. N.* Efficacy and safety of clonazepam in refractory neurally mediated syncope / N. N. Kadri, T. T. Hee, K. S. Rovang et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1999. – Vol. 22. – P. 307–314.
34. *Kenny, R. A.* Impact of a dedicated syncope and falls facility for older adults on emergency beds / R. A. Kenny, D. O'Shea, H. F. Walker// Age Aging. – 2002. – Vol. 31. – P. 272–275.
35. *Kim, C. H.* Mutations in the dopamine fi-hydroxylase gene are associated with human norepinephrine deficiency / C. H. Kim, C. P. Zabetian, J. F. Cubells // Amer. J. Med. Genet. – 2001. – Vol. 108. – P. 140–147.
36. *Krediet, P.* Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing / P. Krediet, N. van Dijk, M. Linzer et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1684–1689.
37. *Leor, J.* Absence of tachycardia during tilt test predicts failure of beta-blocker therapy in patients with neurocardiogenic syncope / J. Leor, Z. Rotstein, Z. Vered et al. // Amer. Heart J. – 1994. – Vol. 127. – P. 1539–1543.
38. *Lifton, R. P.* Molecular genetics of human blood pressure variation / R. P. Lifton // Science. – 1996. – Vol. 272. – P. 676–680.
39. *Linzer, M.* Psychiatric syncope: a new look at an old disease / M. Linzer, A. Felder, A. Hackel et al. // Psychosomatics. – 1990. – Vol. 31. – P. 181–188.
40. *Madrid, A. H.* Lack of efficacy of atenolol for the prevention of neurally mediated syncope in a highly symptomatic population: a prospective, double-blind, randomized and placebo-controlled study / A. H. Madrid, J. Ortega, J. G. Rebollo et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 554–559.

41. *Mahanonda, N.* Randomized double-blind, placebo-controlled trial of oral atenolol in patients with unexplained syncope and positive upright tilt table test results / N. Mahanonda, K. Bhuripanyo, C. Kangkagate et al. // Amer. Heart J. – 1995. – Vol. 130. – P. 1250–1253.
42. *Marquez, M. F.* Familial vasovagal syncope / M. F. Marquez, K. I. Urias, A. G. Hermosillo et al. // Europace. – 2005.
43. *Mathias, C. J.* Orthostatic hypotension and orthostatic intolerance / C. J. Mathias; eds. J. L. Jameson, L. J. DeGroot // Endocrinology. – 5th edn. – Philadelphia: Elsevier, 2005.
44. *Mathias, C. J.* Dopamine fi-hydroxylase deficiency with a note on other genetically determined causes of autonomic failure / C. J. Mathias, R. Bannister; eds. C. J. Mathias, R. Bannister // Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. – 4 edn. – Oxford–New York: Oxford University Press, 1999. – P. 387–401.
45. *Mathias, C.* Frequency of family history in vasovagal syncope / C. Mathias, K. Deguchi, K. Bleasdale-Barr, S. Smith // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 33–34.
46. *Mathias, C. J.* Observations on recurrent syncope and pre-syncope in 641 patients / C. J. Mathias, K. Deguchi, I. Schatz// Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 348–353.
47. *McGrady, A. V.* Biofeedback-assisted relaxation therapy in neurocardiogenic syncope: a pilot study / A. V. McGrady, C. Kern-Buell, E. Bush et al. // Appl. Psychophysiol. Biofeedback. – 2003. – Vol. 28. – P. 183–192.
48. Mc-Horney C. A. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs / C. A. Mc-Horney, J. E. Ware, A. E. Raczek// Med. Care. – 1993. – Vol. 31. – P. 247–263.
49. *Mosqueda-Garcia, R.* The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope / R. Mosqueda-Garcia, R. Furlan, J. Tank et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2898–2906.
50. *Natale, A.* Response to beta-blockers in patients with neurocardiogenic syncope: How to predict beneficial effects / A. Natale, K. H. Newby, A. Dhala et al. // Cardiovasc. Electrophysiol. – 1996. – Vol. 7. – P. 1154–1158.
51. *Newton, J. L.* Cognitive behavioural therapy as potential treatment for vasovagal/neurocardiogenic syncope – a pilot study / J. L. Newton, R. A. Kenny, C. R. Baker// Europace. – 2003. – Vol. 5. – P. 299–301.
52. *Newton, J. L.* Prevalence of family history in vasovagal syncope and haemodynamic response to head up tilt in first degree relatives. Preliminary data for the Newcastle cohort / J. L. Newton// Clin. Auton. Res. – 2003. – Vol. 13. – P. 22–26.
53. *Newton, J. L.* Familial neurocardiogenic (vasovagal) syncope / J. L. Newton, S. Kerr, J. Pairman et al. // Amer. J. Med. Genetics. – 2005. – Vol. 133A. – P. 176–179.
54. *Ost, L. G.* One versus five sessions of exposure in the treatment of injection phobia / L. G. Ost, K. Hellstrom, A. Kaver// Behav. Res. Ther. – 1992. – Vol. 23. – P. 263–282.
55. *Pancheri, P.* MMPI-2 Minnesota Multiphase Personality Inventory-2 manual. Italian adaptation / P. Pancheri, S. Sirigatti. – Florence, Italy: OS (Organizzazioni Special), 1995. – P. 34.
56. *Podoleani, C.* Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hipotension in the elderly. A randomized placebo-controlled study / C. Podoleani, R. Maggi, M. Brignole et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1425–1432.
57. *Raviele, A.* Development of an implantable drug delivery system for the treatment of vasovagal syncope: a dream or a real prospect? / A. Raviele, M. Brignole, C. Menzzoni; ed. A. Raviele // Cardiac Arrhythmias. – Milan: Springer, 1997. – P. 422–427.
58. *Robertson, D.* Use of alpha 2 adrenoreceptor agonists and antagonists in the functional assessment of the sympathetic nervous system / D. Robertson, M. R. Goldberg, C. S. Tung et al. // J. Clin. Invest. – 1986. – Vol. 78. – P. 576–581.
59. *Robertson, D.* Dopamine beta-hydroxylase deficiency. A genetic disorder of cardiovascular regulation / D. Robertson, V. Haile, S. E. Perry et al. // Hypertension. – 1991. – Vol. 18. – P. 1–8.
60. *Routledge, H. C.* Pressor effect of water drinking in tetra-plegic patients may be a spinal reflex / H. C. Routledge, S. Chowdhary, J. Tank et al. // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 1234–1239.
61. *Schroeder, C.* Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects / C. Schroeder, V. E. Bush, L. J. Norcliffe et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2806–2811.
62. *Schmidt, R. T.* Personality and fainting / R. T. Schmidt // J. Psychosom. Res. – 1975. – Vol. 19. – P. 21–25.
63. *Scott, E. M.* Water ingestion increases sympathetic vasoconstrictor discharge in normal human subjects / E. M. Scott, J. P. Greenwood, S. G. Gilbey et al. // Clin. Sci. Colch. – 2001. – Vol. 100. – P. 335–342.
64. *Seals, D. R.* Influence of muscle mass on sympathetic neural activation during isometric exercise / D. R. Seals // J. Appl. Physiol. – 1989. – Vol. 67. – P. 1801–1806.
65. *Shannon, J. R.* Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure / J. R. Shannon, J. Jordan, A. Diedrich et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2710–2715.
66. *Sheldon, R. S.* Prevention of syncope trial (post): a randomized clinical trial of beta blockers in the prevention of vasovagal syncope, rationale and study design / R. S. Sheldon, S. Rose, S. Connolly, on behalf of the POST Investigators // Europace. – 2003. – Vol. 5. – P. 71–75.
67. *Shen, W. K.* Syncope evaluation in the emergency department study (SEEDS): a multidisciplmary approach to syncope management / W. K. Shen, W. W. Decker, P. A. Smars et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 119. – P. 3636–3645.
68. *Streeten, D. H. P.* Hyperbradykinism: A new orthostatic syndrome / D. H. P. Streeten, L. P. Kerr, C. B. Kerr et al. // Lancet. – 1972. – Vol. 11. – P. 1048–1053.
69. *Sun, B. C.* Direct medical costs of syncope-related hospitalizations in the United States / B. C. Sun, J. A. Emond, C. A. Camargo// Amer. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – P. 668–671.
70. *Ten Harkel, A. D.* Effects of leg muscle pumping and tensing on orthostatic arterial pressure: a study in normal subjects and patients with autonomic failure / A. D. Ten Harkel, J. J. Van Lieshout, W. Wieling // Clin. Sci.—1994. – Vol. 87. – P. 553–558.
71. *Thijs, R. D.* Water drinking as a potential treatment for idiopathic exercise-related syncope: a case report / R. D. Thijs, R. H. Reijntjes, J. G. van Dijk // Clin. Auton. Res. – 2003. – Vol. 13. – P. 103–105.
72. *Van Dijk, N.* Treatment of vasovagal syncope: pacemaker or crossing legs? / Van Dijk N., Harms M. P., Linzer M., Wieling W. // Clin. Autonom. Res. – 2000. – Vol. 10. – P. 347–349.
73. *Van Lieshout,* J. J. The vasovagal response / J. J. Van Lieshout, W. Wieling, J. M. Karemaker et al. // Clin. Sci. – 1991. – Vol. 81. – P. 575–586.
74. *Ventura, R.* A randomized and controlled pilot trial of beta-blockers for the treatment of recurrent syncope in patients with a positive or negative response to head-up tilt test / R. Ventura, R. Maas, D. Zeidler et al. // PACE. – 2002. – Vol. 25. – P. 816–821.
75. *Veraart, J. C.* Pressure differences of elastic compression stockings at the ankle region / J. C. Veraart, G. Pronk, H. A. Neumann // Dermatol. Surg. – 1997. – Vol. 23. – P. 935–939.
76. *Ware, J. E.* The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection / J. E. Ware, C. D. Sherbourne// Med. Care. – 1992. – Vol. 30. – P. 473–483.
77. *Wieling, W.* Reflex syncope in children and adolescents / W. Wieling, K. S. Ganzeboom, S. J. Philip // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 1094–1100.

© О. Л. БОКЕРИЯ, 2008

УДК 616.12-008.46-053.2-085

РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

*О. Л. Бокерия**

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

Сердечная недостаточность может быть определена как комплекс клинических проявлений, возникающих в результате структурных или функциональных нарушений в сердце, способных подавлять насосную функцию левого желудочка. При этом не происходит сердечного выброса, адекватного для реализации метаболических процессов в организме, а также для обеспечения адекватного венозного возврата к сердцу. На сегодняшний день можно сказать, что для развития сердечной недостаточности сердце должно лишиться определенного числа функционирующих кардиомиоцитов. Сердце – это мышечный орган и оно достаточно долгое время способно компенсировать возрастающие объемные перегрузки или перегрузки давлением. Но при постоянном присутствии повреждающего фактора наступает момент декомпенсации, который и проявляется симптомами сердечной недостаточности.

Комплекс мер, применяемый для лечения сердечной недостаточности у детей и лиц молодого возраста, аналогичен таковым у взрослых и включает устранение, по возможности, повреждающего фактора, а также препараты для облегчения симптомов сердечной недостаточности, к которым относят: мочегонные средства, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и др.

Если представить сердце человека как муравья, а весь наш организм как тележку с грузом, который он тянет на протяжении 24 ч, то здоровое сердце – это муравей, полный энергии и сил, который может перевозить тележку, доверху наполненную тяжелыми мешками. В то же время больное сердце нуждается в дополнительной метаболической (лекарственной) поддержке для выполнения аналогичной работы (рис. 1).

Современная терапия сердечной недостаточности предусматривает применение лекарственных препаратов с различными механизма действия.

Так, сердечные гликозиды увеличивают сердечный выброс, снижают активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. По данным контролируемых исследований, длительная терапия дигоксином уменьшает симптомы сердечной недостаточности, увеличивает толерантность к физической нагрузке, уменьшает риск прогрессирования сердечной недостаточности, улучшает гемодинамику, уменьшает частоту госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, но не увеличивает выживаемость. В нашем сравнении сердечные гликозиды действуют по принципу приманки, появляющейся перед муравьем, стимулируя его к выполнению большей работы (рис. 2).

Другим неотъемлемым атрибутом терапии сердечной недостаточности являются диуретики и ингибиторы АПФ. Диуретики выводят избыточную жидкость из организма, увеличивают толерантность к физической нагрузке, способствуют действию других лекарственных препаратов, использующихся для лечения сердечной недостаточности. В то же время применение ряда диуретиков вызывает электролитные нарушения в организме. Высокие дозы диуретиков повышают смертность и не должны применяться как монотерапия в лечении сердечной недостаточности. Ингибиторы АПФ блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Эти препараты рекомендованы к применению у всех пациентов с сердечной недостаточностью – они уменьшают клиническую симптоматику и увеличивают толерантность к физической нагрузке; кроме того, ингибиторы АПФ уменьшают риск смерти и прогрессирование болезни. Отчетливый положительный эффект наблюдается через 1–2 мес после начала приема этих препаратов. Диуретики и ингибиторы АПФ снижают преднагрузку (рис. 3).

Кардиопротективное действие бета-адреноблокаторов обусловлено блокадой чрезмерного действия на сердце симпатической нервной системы (рис. 4). При длительном (более 1–3 мес) применении у больных с сердечной недостаточностью бета-адреноблокаторы способствуют повышению фракции выброса, несмотря на уменьшение сократительной способности миокарда. Положительное

* E-mail: obockeria@mail.ru

Рис. 1. Выполнение ежедневной работы больным сердцем требует дополнительной метаболической поддержки по аналогии с муравьем, тянущим повозку с тяжелым грузом

Рис. 2. Применение сердечных гликозидов стимулирует сердце к выполнению большей работы так же, как приманка перед муравьем побуждает его активнее двигаться

Рис. 3. Применение диуретиков и ингибиторов АПФ способствует снижению преднагрузки – аналогично уменьшению груза, который везет муравей

Рис. 4. Бета-адреноблокаторы сохраняют энергетические запасы организма аналогично тому, как снижение скорости помогает муравью экономить силы

влияние этих препаратов у больных с сердечной недостаточностью было показано в длительном плацебо-контролируемом исследовании [1]. В этом же исследовании было установлено, что бета-адреноблокаторы в комбинации со стандартной терапией сердечной недостаточности уменьшают заболеваемость, летальность и прогрессирование заболевания.

В арсенале кардиологов имеются также препараты нового поколения, такие как антагонисты альдостерона и блокаторы ангиотензинпревращающего фермента. Эти препараты также способствуют снижению летальности и хорошо переносятся. Блокаторы АПФ используются чаще как альтернатива ингибиторам АПФ при неэффективности последних.

К основным видам нефармакологического лечения сердечной недостаточности у детей и лиц молодого возраста относят:

1) ресинхронизирующую терапию сердечной деятельности;

2) хирургическую коррекцию клапанной патологии;

3) реконструктивные операции на левом желудочке;

4) применение устройств, уменьшающих размер и изменяющих форму полости ЛЖ;

5) устройства механической поддержки кровообращения;

6) трансплантацию сердца.

РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Ресинхронизирующая терапия сердечной деятельности – это принципиально новый подход к лечению сердечной недостаточности, который в сочетании с оптимально подобранной медикаментозной терапией позволяет увеличить производительность работы сердца, удлинить продолжительность диастолы, увеличив эффективное наполнение и затем опорожнение левого желудочка сердца за счет оптимизации временны́х интервалов работы левого и правого желудочков сердца (рис. 5).

Рис. 5. Ресинхронизация увеличивает производительность работы сердца аналогично тому, как ролики, надетые на лапки муравья, помогают увеличить скорость движения без увеличения потребностей в энергетических затратах

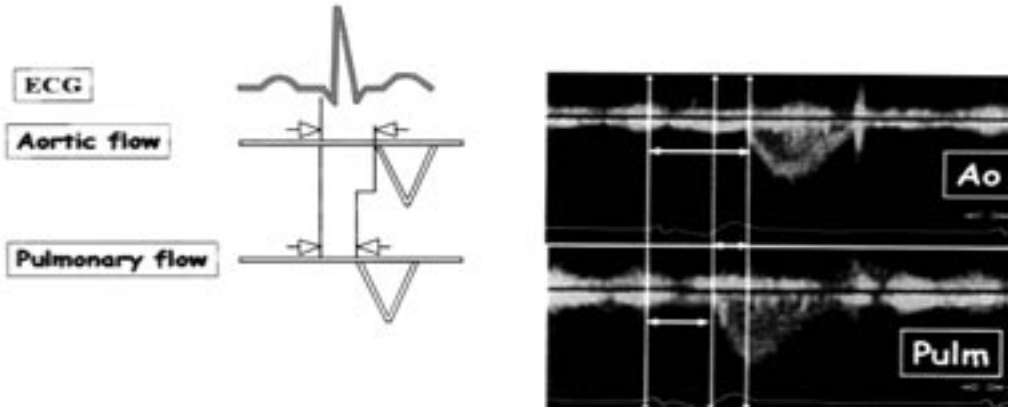


Рис. 6. Эхокардиографическое определение признака межжелудочковой диссинхронии – IVMD (interventricular mechanical delay) – увеличения разницы по времени между началом сокращений правого и левого желудочков (в норме она менее 40 мс) (по Pitzalis M. V. и соавт., 2002)

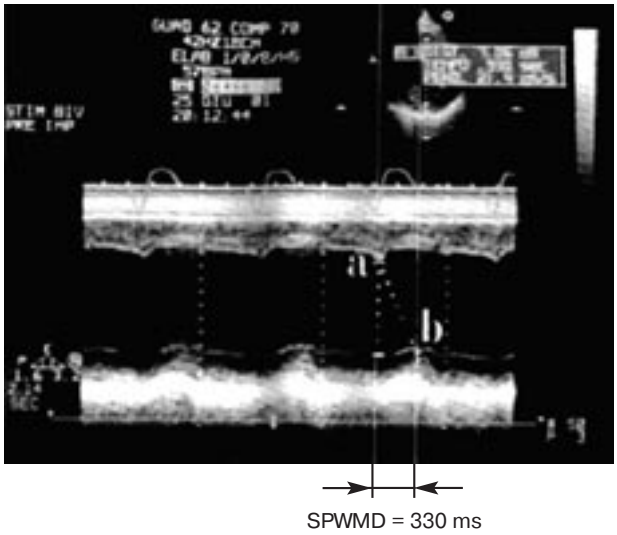


Рис. 7. Внутрижелудочковая диссинхрония: оценка времени сокращения МЖП по отношению к ЗСЛЖ (SPWMD) (по Pitzalis M. V. и соавт., 2002)

Ресинхронизация работы левого и правого желудочков сердца достигается путем электрической стимуляции их сокращений в определенное заданное программой электрокардиостимулятора время. Основной предпосылкой успешной ресинхронизации, по мнению большинства авторов, является наличие меж- и внутрижелудочковой задержки проведения.

Межжелудочковая задержка проведения определяется по наличию таких признаков, как:

– блокада левой ножки пучка Гиса;
– запаздывание сокращения левого желудочка (ЛЖ) по отношению к правому;
– замедленное проведение по ЛЖ;
– парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (МЖП);
– митральная недостаточность;
– редуцированное время наполнения ЛЖ.

Для эхокардиографической оценки межжелудочкой задержки используют разницу во времени между началом потока на клапане легочной артерии и на аорте. В норме она не превышает 40 мс (рис. 6).

Внутрижелудочковая задержка обусловлена запаздыванием сокращения одного участка левого желудочка по отношению к другому. Наиболее часто для выявления внутрижелудочковой задержки используют эхокардиографическую методику определения SPWMD – временного соотношения между сокращением МЖП и ЗСЛЖ (рис. 7).

Результаты ресинхронизации сердца

Различают внутрижелудочковую, предсердно-желудочковую и межжелудочковую синхронизацию (рис. 8).

Внутрижелудочковая синхронизация. В результате синхронизации работы отдельных участков миокарда левого желудочка систола становится более эффективной. Возрастают фракция выброса ЛЖ, сердечный выброс и другие параметры, характеризующие насосную функцию ЛЖ. Уменьшается конечный систолический объем ЛЖ. Уменьшается степень митральной регургитации, что ведет к снижению левопредсердного давления. Уменьшается и конечный диастолический объем ЛЖ.

Предсердно-желудочковая синхронизация. Другой механизм ресинхронизации – это укорочение времени изоволюмического сокращения после оптимизации предсердно-желудочковой задержки. Увеличивается время эффективного наполнения ЛЖ в диастолу, что в свою очередь увеличивает ударный объем. В дополнение еще больше снижается левопредсердное давление за счет уменьшения пресистолической митральной регургитации.

Межжелудочковая синхронизация. Механизм менее важный, но вносящий свой вклад в восстановление систолической функции ЛЖ – улучшение

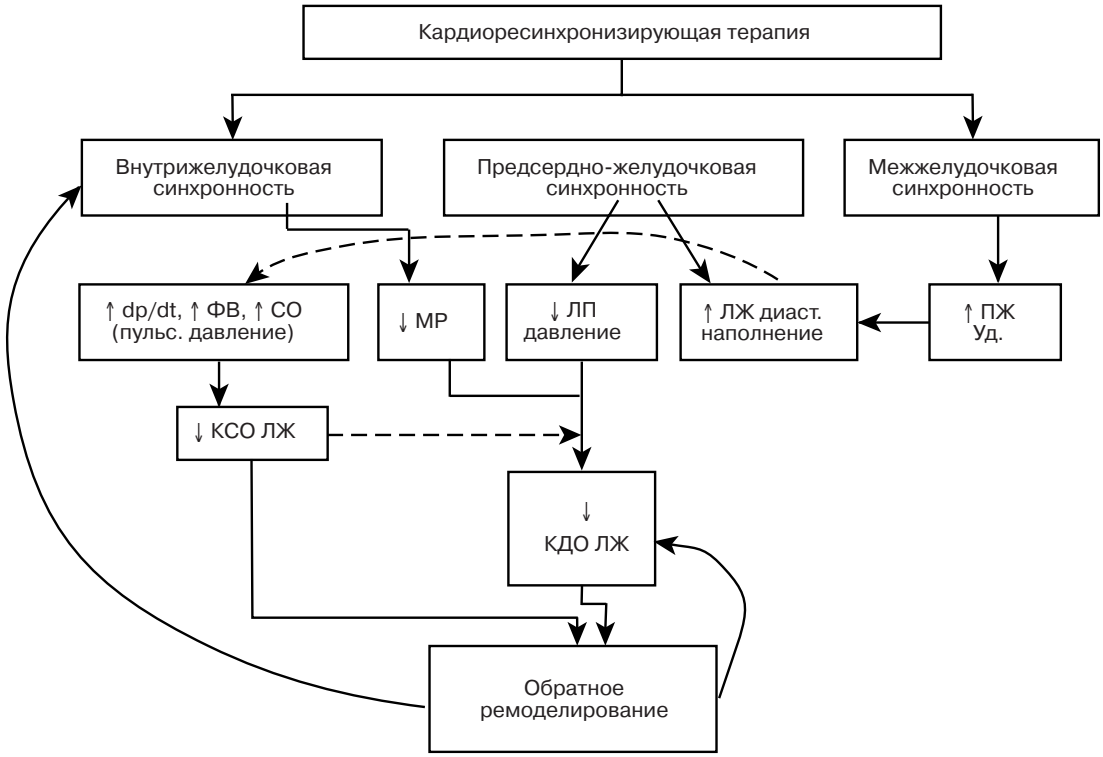


Рис. 8. Схема влияния ресинхронизации работы различных участков сердца на гемодинамические параметры ЛЖ (по Yu Cheuk-Man и соавт., с изменениями):

ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; МР – митральная регургитация; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; СО – систолический объем; ФВ – фракция выброса.

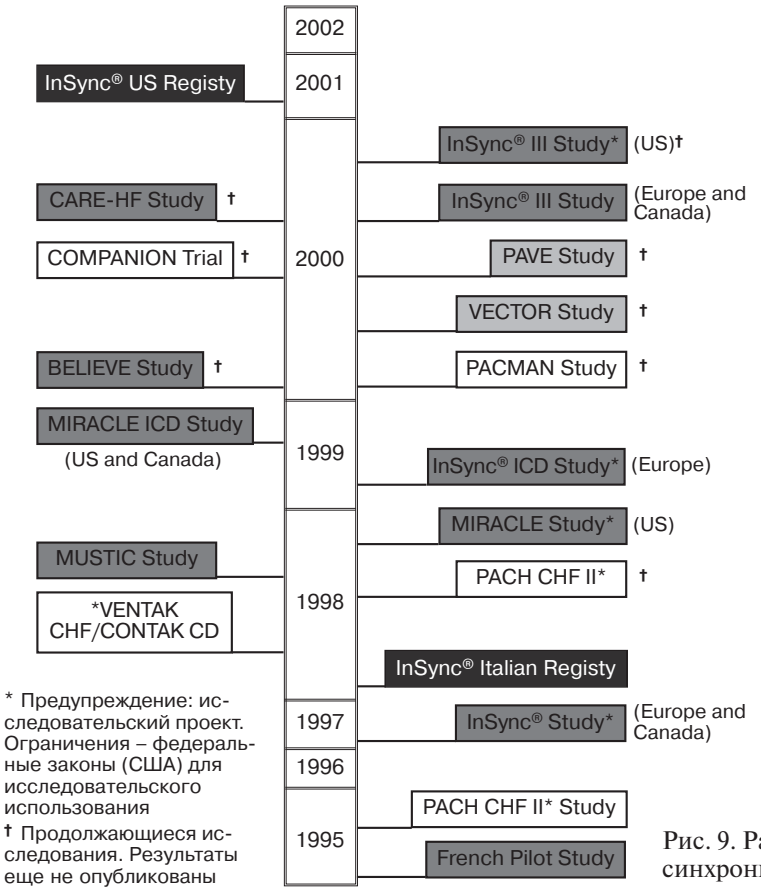


Рис. 9. Рандомизированные исследования систем ресинхронизации, проводимые в мире с 1995 по 2002 г.

синхронности в работе правого и левого желудочков сердца. Его благоприятное действие основано на зависимости желудочков сердца друг от друга. Конечный эффект обратного ремоделирования дополнительно улучшает синхронность работы всех стенок желудочков сердца, снижает степень митральной регургитации и формирует положительную обратную связь.

К настоящему времени нет ни одного рандомизированного исследования по использованию ресинхронизации сердца у детей. Тем не менее положительный эффект данного метода исследования был показан во множестве исследований, проводимых среди взрослых пациентов [1–4, 6, 9, 10] (рис. 9).

Основные выводы этих рандомизированных исследований:

1. У больных с тяжелой сердечной недостаточностью (ФК III–IV по NYHA) благодаря ресинхронизации улучшается симптоматика, снижается летальность, в связи с чем при наличии тяжелой сердечной недостаточности и систолической дисфункции левого желудочка с признаками диссинхронии миокарда ресинхронизация может быть рекомендована как рутинная терапия.

2. Ресинхронизация бывает эффективна в 60–70% случаев. Процент эффективности увеличивается при правильной оценке критериев механической диссинхронии и оптимизации положения левожелудочкового электрода.

3. Эффективность ресинхронизации у больных с умеренными проявлениями сердечной недостаточности отстается дискутабельной и требует дальнейшего изучения.

Методика имплантации системы ресинхронизации у детей не отличается от таковой у взрослых. Тем не менее имеются некоторые особенности, связанные с маленькими размерами пациентов. В большинстве случаев вначале используется эндокардиальный подход – имплантация левожелудочкового электрода в коронарный синус на боковую стенку ЛЖ. Этот подход позволяет избегать торакотомии и наркоза в ряде случаев. Однако при неудачных попытках или при смещении электрода из области коронарного синуса применяют комбинированный или полностью хирургический подход, пришивая эпикардиально только левожелудочковый электрод (в первом случае) или все три электрода – предсердный, правожелудочковый и левожелудочковый (рис. 10).

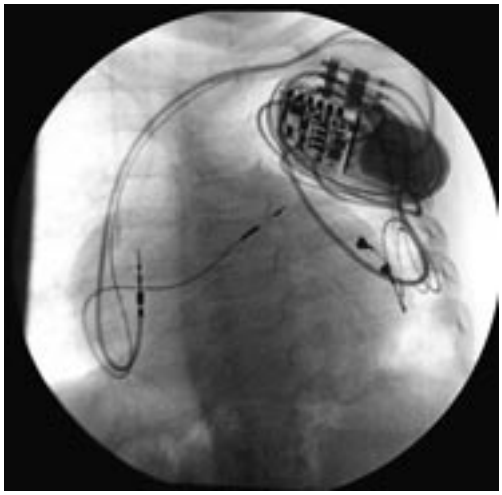


Рис. 10. Ресинхронизирующая система сердца у пациентки С., 3 лет: правопредсердный и правожелудочковый электроды имплантированы эндокардиально, левожелудочковый – эпикардиально

Для оценки эффективности ресинхронизации сердца применяют в основном различные методики ЭхоКГ, в том числе стандартные методы оценки гемодинамических параметров, а также изменение временны́х интервалов и методики тканевого допплеровского исследования (рис. 11).

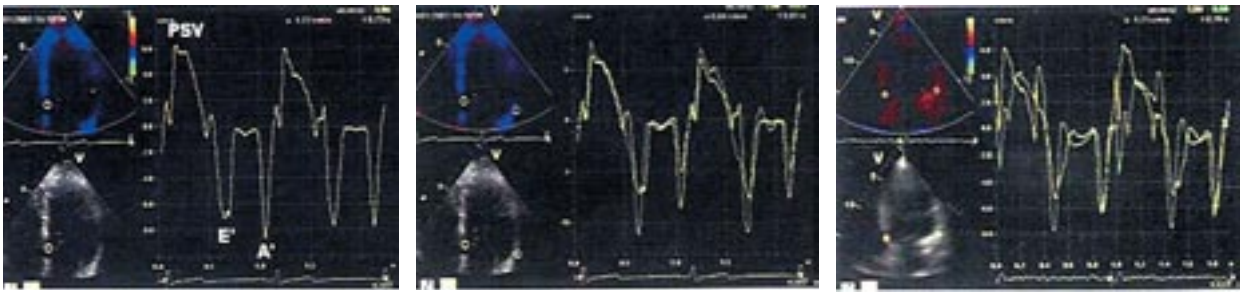
Используются также тесты с физической нагрузкой и оценка качества жизни. Однако эти тесты рекомендуется проводить не ранее чем через полгода после имплантации, в то время как эхопараметры меняются достаточно быстро – уже в первые недели после имплантации и дают достоверные результаты о наличии улучшений.

Подбор временны́х интервалов задержки между сокращениями предсердий и желудочков должен осуществляться индивидуально в каждом конкретном случае. В большинстве случаев последовательная активация левого, а затем правого желудочка бывает наиболее эффективной. Время задержки варьирует от 20 до 50 мс. В первые же полгода после имплантации системы ресинхронизации устанавливают минимальную задержку – 4 мс. Важным является постоянное наблюдение за пациентом, поскольку обратное ремоделирование приводит к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ, что требует коррекции дозы препаратов, особенно диуретиков. Поэтому частое (не менее 1 раза в 2–3 мес) наблюдение за больным в течение первого года после имплантации, когда происходят наибольшие изменения в статусе пациента, является определяющим в успешном проведении этого вида лечения.

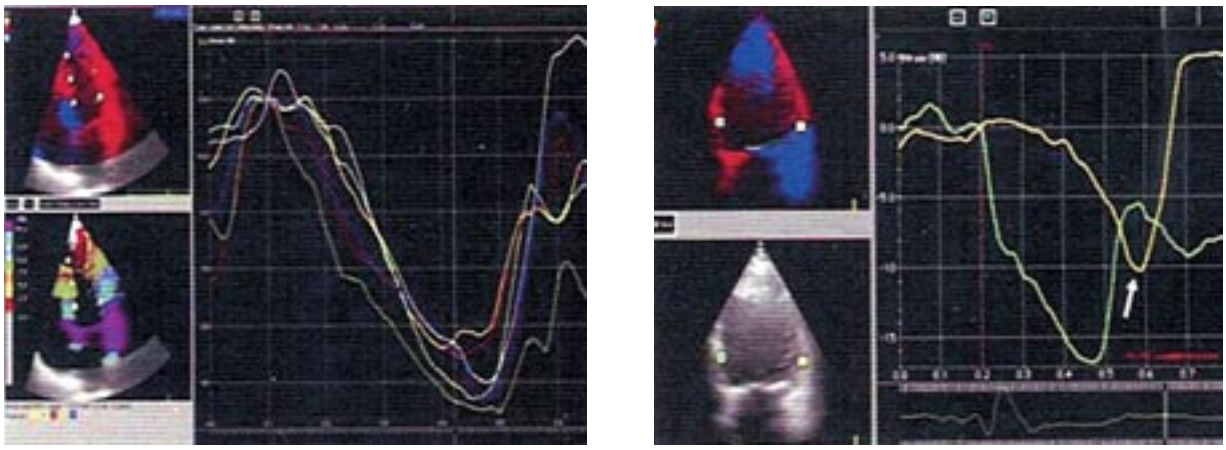
Необходимо также отметить, что педиатрический контингент пациентов крайне гетерогенный по природе сердечной недостаточности. Это пациенты с дилатационной кардиомиопатией, миокардитом, больные, перенесшие операции на открытом сердце по поводу врожденных пороков сердца, и пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, гипертрофической кардиомиопатией, тяжелыми видами аритмий сердца. В связи с этим постоянная оценка результатов лечения, как ближайших, так и отдаленных, позволит определять оптимальный подход к терапии в том или ином случае.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

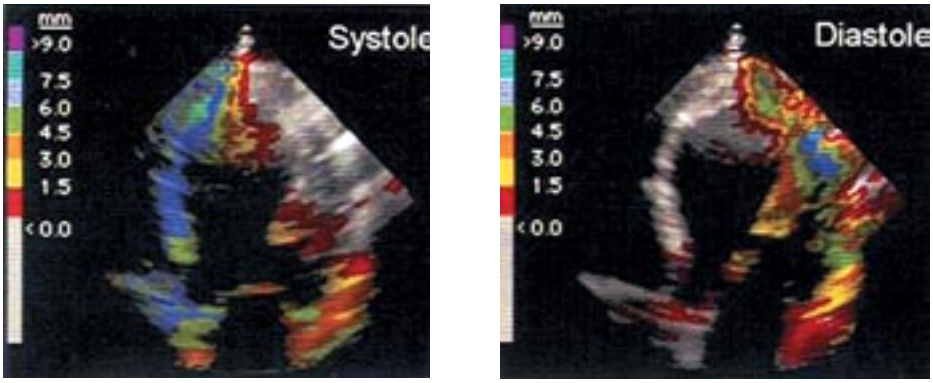
Операции на клапанах сердца составляют бо́льшую часть от общего числа операций у детей с ВПС. Пластические операции предпочтительны, поскольку они позволяют нативному клапану расти, а пациенту избежать протезозависимых осложнений. На сегодняшний день не существует



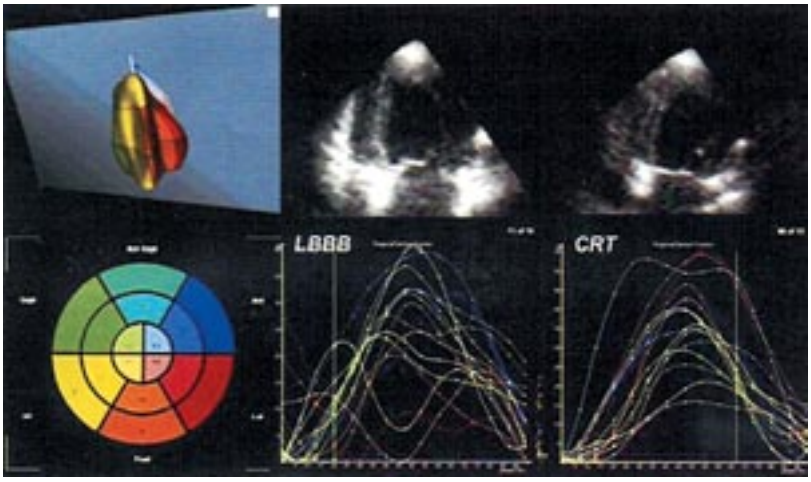
а



б



в



г

Рис. 11. Новые методы ЭхоКГ для оценки диссинхронии, задержки проведения возбуждения по желудочкам и их сокращения, а также результатов ресинхронизирующей терапии:

а – тканевая допплерография; *б* – методика «strain rate»; *в* – методика «tissue tracking», *г* – трехмерная ЭхоКГ в режиме реального времени

идеального протеза, «растущего» вместе с пациентом и избавляющего его от последующих повторных вмешательств. Ближайшие результаты пластических операций на клапанах очень хорошие, однако в отдаленном периоде частота повторных операций достаточно высока.

При лечении больных с сердечной недостаточностью, связанной с увеличением размеров левого желудочка сердца, чаще всего используется пластика или протезирование митрального клапана в сочетании со сближением папиллярных мышц. При наличии выраженного снижения систолической функции левого желудочка эта методика дополняется острой или хронической бивентрикулярной стимуляцией для обеспечения синхронизации работы стенок левого желудочка и между правым и левым желудочками сердца (рис. 12–14).

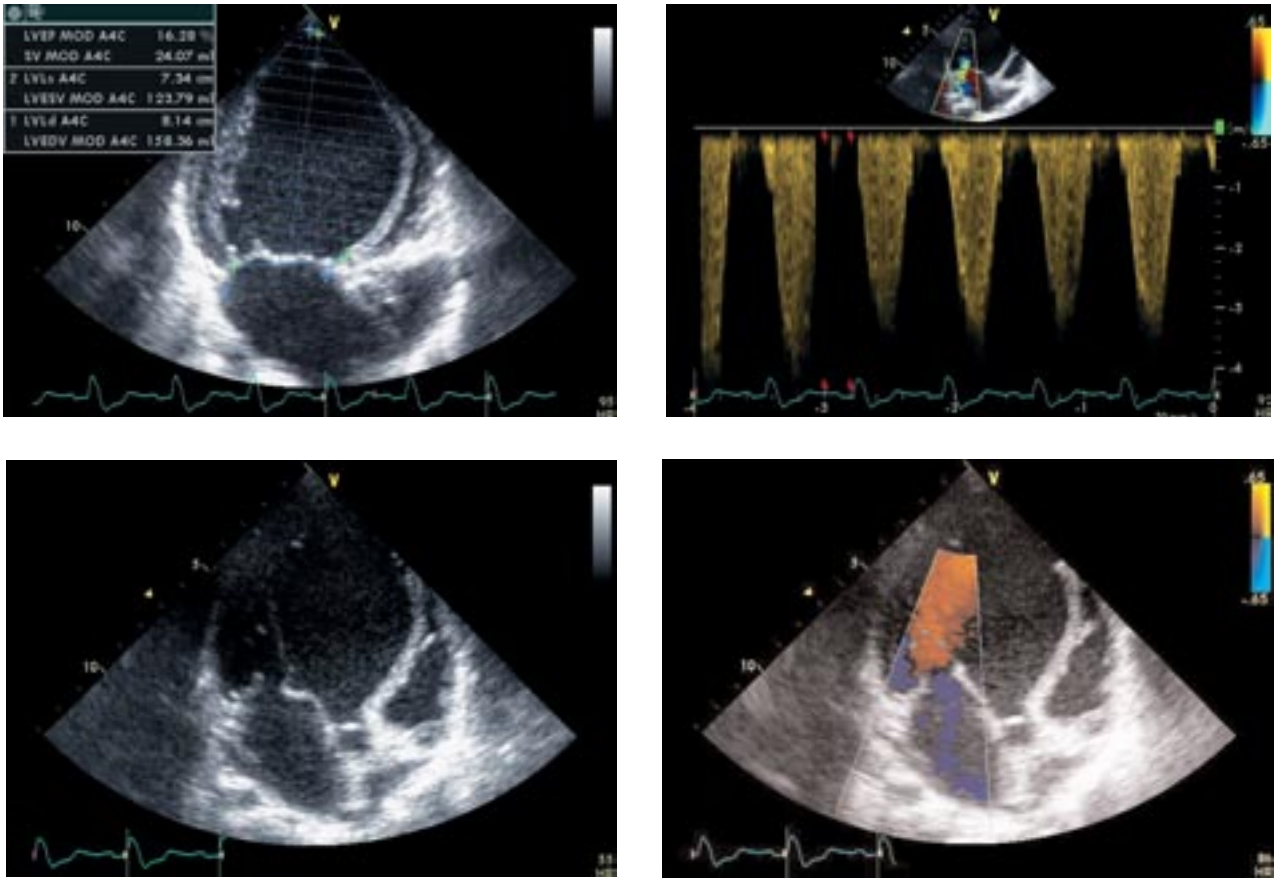
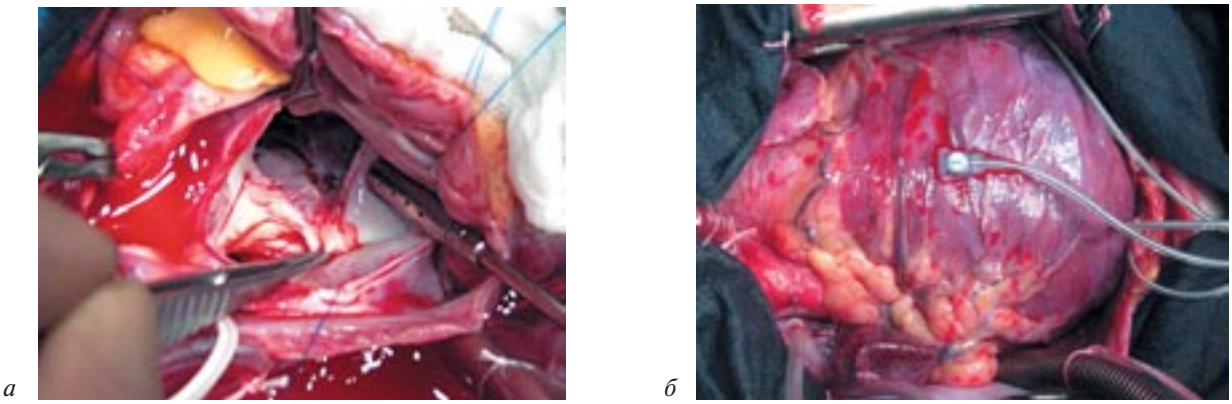


Рис. 12. Эхокардиограммы пациентки Ф., 4 лет, с диагнозом: дилатационная кардиомиопатия, тотальная митральная недостаточность, НК 2А, ФВ ЛЖ при поступлении – 16,28%



а *б*

Рис. 13. Фрагмент операции протезирования митрального клапана у той же больной (хирург Л. А. Бокерия): *а* – сохранение задней створки митрального клапана; *б* – электрод на поверхности ЛЖ

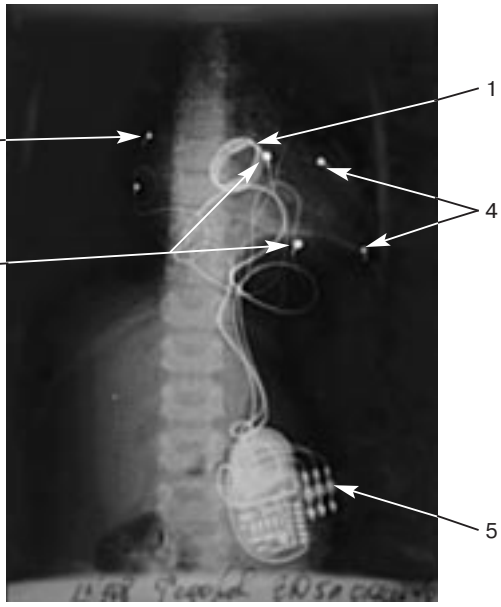


Рис. 14. Рентгенографическое исследование у больной Ф. на 6-е сутки после операции:

1 – протез митрального клапана; 2 – предсердный электрод; 3 – правожелудочковый электрод; 4 – левожелудочковый электрод; 5 – электрокардиостимулятор

В настоящее время, однако, данные процедуры достаточно редки у больных с тяжелой левожелудочковой дисфунцией по ряду причин, в частности по причине высокого интраоперационного риска. Большинство пациентов с данной патологией нуждаются в трансплантации сердца и, находясь в листе ожидания, могут быть удалены из него после проведения операции. В России, однако, не принят закон о трансплантации сердца у детей, поэтому в данном случае речь идет о лицах молодого возраста.

Тем не менее митральная и трикуспидальная аннулопластика в сочетании с методиками сближения папиллярных мышц и ресинхронизации сердца в послеоперационном периоде позволяют добиться хороших результатов в восстановлении систолической и диастолической функции левого и правого желудочков сердца, поэтому количество таких процедур в будущем будет расти. Педиатры и детские кардиологи должны быть осведомлены о возможности хирургической коррекции клапанной патологии при застойной сердечной недостаточности и своевременно консультировать таких пациентов у кардиохирургов в соответствующих специализированных учреждениях.

Таким образом, немедикаментозные методы лечения сердечной недостаточности у детей в настоящий момент позволяют сохранять жизнь и улучшать ее качество тем пациентам, которые до этого погибали в раннем детском возрасте. Использование новых методов требует тщательного соблюдения показаний и противопоказаний к их применению, а также постоянного наблюдения за пациентами для коррекции медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Abraham, W. T.* Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure (the MIRACLE Study Group) / W. T. Abraham, W. G. Fisher, A. L. Smith et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1845–1853.
2. *Bradley, D. J.* Cardiac Resynchronization and Death From Progressive Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / D. J. Bradley, E. A. Bradley, K. L. Baughman et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 730–740.
3. *Cleland, J. G. F.* Cardiac Resynchronization — Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure / J. G. F. Cleland, J. C. Daubert, E. Erdmann et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1539–1549.
4. *Hjalmarson, A.* Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) / A. Hjalmarson, S. Goldstein , B. Fagerberg et al. // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 1295–1302.
5. *Hunt, S. A.* et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult / S. A. Hunt. – 2001. – P. 20.
6. *Linde, C.* Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure – the REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study / C. Linde, M. Gold, W. T. Abraham, J. C. Daubert, for the REVERSE Study Group // Amer. Heart J. – Vol. 151, № 2. – P. 288–294.
7. *Pitzalis, M. V.* Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony / M. V. Pitzalis, M. Lacoveillo, R. Romito et al. // JACC. – 2002. – Vol. 40. – P. 1615–1622.
8. *Stellbrink, C.* Pacing therapies in congestive heart failure II study / C. Stellbrink, A. Auricchio, C. Butter et al. // Amer. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 86 . – P. 138K–143K (Suppl.).
9. The DAVID Trial Investigators. Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients With an Implantable Defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial / // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 3115–3123.
10. *Yu, Cheuk-Man.* Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT) – study design / Cheuk-Man Yu, W. T. Abraham, J. Bax et al. // Amer. Heart J. – Vol. 149, № 4. – P. 600–605.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.12-008.46-089.843-77:616-089.168.1

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВРЕМЕННОЙ БИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В КОРРЕКЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

*Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Т. Г. Никитина, Р. М. Муратов, О. Р. Мота, В. А. Лищук, Д. Ш. Газизова, Л. В. Сазыкина, Н. Н. Соболева, М. И. Берсенева, О. Н. Кислицина**

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

Представлены результаты инвазивного и неинвазивного исследования сердечной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде у 30 пациентов с низкой фракцией выброса, с митральной регургитацией и с наличием внутрижелудочковой диссинхронии. Всем пациентам проведена открытая операция на сердце в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии. Проводились три типа стимуляии (правожелудочковая, левожелудочковая и бивентрикулярная). Параметры гемодинамики оценивались при помощи катетера Свана–Ганца, трансторакальной эхокардиографии и тканевой допплерографии через 1 час, 6 часов и сутки после операции. Бивентрикулярная стимуляция была эффективна у 72,8% пациентов. Отмечалось уменьшение внутрижелудочковой механической диссинхронии во время бивентрикулярной и левожелудочковой стимуляции. Временная биветрикулярная стимуляция гемодинамически более эффективна по сравнению с другими режимами стимуляции. Во время ее проведения достоверно увеличивается сердечный выброс, улучшаются параметры сердечной гемодинамики, что позволяет уменьшить инотропную поддержку и клинические проявления сердечной недостаточности.

Ключевые слова: временная бивентрикулярная стимуляция, ресинхронизирующая терапия, внутрижелудочковая диссинхрония, левожелудочковая сердечная недостаточность.

The results of invasive and no-invasive examination in our study were included 30 patients with initially low EF, mitral regurgitation (MR) , and the signs of intraventricular dissynchrony. All patients underwent open heart surgery (with cardiopulmonary bypass and topical cooling). 3 types of stimulation (RV stimulation, LV stimulatin and biventricular) were realizad. Cardiac hemodynamic parameters were evaluated by Swan-Ganz catheter and TEE, TDI in 1; 6 and 24 hours after surgery. Biventricular stimulation was effective in 72,8% of patients. There was observed decrease of intraventricular dissynchrony during biventricular stimulation, LV stimulatin. Temporary biventricular stimulation in patients with low EF after open heart surgery is hemodynamicaly more effective in comparison with other types of stimulation. There was observed increase of cardiac output (CO), intracardiac hemodynamics and LV EF, which allowed to reduce the inotropic support and showed recovery of clinical symptoms of heart failure.

Key words: temporary biventricular stimulation, cardiac resynchronization therapy, intraventricular dissynchrony, left ventricular failure.

Основной причиной сердечной недостаточности является ухудшение способности сердца к наполнению и/или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом сосудосуживающих или сосудорасширяющих нейрогуморальных систем [2, 4].

Развитие сердечной недостаточности происходит по единым патофизиологическим законам, независимо от этиологии повреждения миокарда.

Пристальное внимание в последние годы уделяется нарушениям слаженной работы отдельных участков миокарда левого желудочка, объединяемым термином «внутрисердечный асинхронизм» [1]. Многие пациенты с сердечной недостаточностью имеют асинхронную электрическую активацию желудочков. К ранее считавшемуся основным критерию асинхронной работы желудочков – удлинению интервала *QRS* более 120 мс – в настоящее время добавляются все новые показатели инструментальных методов диагностики. При этом базисным методом оценки является выявление

* E-mail: olik22@list.ru

внутрижелудочковой и межжелудочковой асинхронии, которая определяется при помощи эхокардиографического исследования, в частности тканевой допплерографии. По данным В. С. Никифорова [7], ухудшение систолической и диастолической функции, а также прогрессирование сердечной недостаточности сопровождаются нарастанием внутрисердечного асинхронизма. Выделение больных с внутрисердечным асинхронизмом в особую группу имеет практическое значение, поскольку его наличие приводит к достоверному повышению вероятности внезапной сердечной смерти. Медикаментозная терапия оказывается малоэффективной как для восстановления синхронизма, так и для предотвращения прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) как один из методов лечения сердечной недостаточности начали внедрять в клиническую практику в 90-х годах прошлого столетия [3, 10, 19, 20].

При этом методе синхронно с активностью предсердий стимулируются правый и левый желудочки, что позволяет нормализовать распространение возбуждения по левому желудочку.

Проведенные ранее экспериментальные исследования [11, 12] выявили зависимость между длительностью комплекса *QRS* на ЭКГ и объемом левого желудочка. Первый опыт применения временной бивентрикулярной стимуляции у собаки показал, что увеличение сердечного выброса и давления в аорте связано с укорочением комплекса *QRS* [26].

A. Foster с коллегами (1995), пришив временный эпикардиальный электрод к верхушке левого желудочка после операции аортокоронарного шунтирования, показали, что благодаря левожелудочковой стимуляции увеличивается сердечный индекс и снижается общее сосудистое сопротивление [17].

У пациентов с исходно сниженной фракцией выброса, которым проводится операция на сердце в условиях искусственного кровообращения, отмечена высокая послеоперационная летальность [22]. Традиционная терапевтическая тактика ведения таких пациентов заключается в максимальном увеличении насосной способности левого желудочка, которое достигается при помощи инотропной поддержки и внутриаортальной баллонной контрпульсации. Однако для достижения максимальной насосной функции сердца необходима оптимальная задержка проведения возбуждения с предсердий на желудочки [21]. Замедление этого процесса (продолжительность интервала *P–R* более 210 мс) часто встречается у больных с сердечной недостаточностью [31]. Нарушение проведения импульса способствует развитию асинхронной работы сердца. Значимые задержки межпредсердного, межжелудочкового и внутрижелудочкового проведения вызывают неэффективную транспортировку крови от предсердий к желудочкам, из желудочков к магистральным сосудам, а также клапанную регургитацию. Задержка проведения между желудочками способствует парадоксальному движению межжелудочковой перегородки (МЖП) и совместно с замедлением внутрижелудочкового проведения приводит к уменьшению глобальной сократимости миокарда и увеличению ригидности сердечной мышцы [5]. Для устранения внутрижелудочковой и межжелудочковой диссинхронии многие зарубежные авторы в раннем послеоперационном периоде используют временную бивентрикулярную стимуляцию [15, 22, 30]. К наиболее точным методам изучения сократительной функции сердца при проведении временной бивентрикулярной стимуляции относится метод термодилюции, основанный на принципе Фика, при котором устанавливают катетер Свана–Ганца в легочную артерию [5, 15]. Этот метод позволяет оценить сердечный выброс, центральное венозное давление, артериальное давление, давление в легочной артерии. Для оценки межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии используют методы эхокардиографии.

С помощью одномерного или М-режима ЭхоКГ можно изучить внутрижелудочковый асинхронизм путем анализа в парастернальном ультразвуковом сечении задержки систолического сокращения задней стенки ЛЖ по сравнению с МЖП [16]. Используя импульсно-волновую допплерографию, синхронизированную с ЭКГ, можно определить время возникновения и продолжительность потоков в выносящем тракте аорты и легочной артерии. Разница между аортальным и легочным пресистолическими интервалами называется межжелудочковой механической задержкой и является маркером межжелудочкового асинхронизма [16].

Особые надежды возлагаются на использование в целях оценки асинхронизма метода тканевой допплерографии миокарда [28, 29, 32]. Измеренный с помощью данного метода интервал от начала зубца *Q* на ЭКГ до начала максимального систолического сокращения миокарда в изучаемом сегменте позволяет оценить электромеханическое сопряжение [16, 24]. Разница во времени между этими интервалами, определенными в разных сегментах ЛЖ, свидетельствует о внутрижелудочковом асинхронизме, а наличие разницы между интервалами в сегментах ЛЖ и ПЖ – о межжелудочковом асинхронизме [25]. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют об эффективном влиянии бивентрикулярной стимуляции на гемодинамические нарушения и клинические проявления сердечной недостаточности

в 70% случаев. Предстоит выяснить еще немало факторов и причин, от которых зависит эффективность стимуляции, и разработать методические аспекты отбора пациентов, которые нуждаются в проведении временной ресинхронизирующей терапии. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение режимов временной стимуляции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН были исследованы 30 пациентов: из них 11 страдали ишемической болезнью сердца, 19 – клапанной патологией (в том числе 7 – идиопатической дилатационной кардиомиопатией и недостаточностью митрального клапана, 5 – недостаточностью митрального, аортального и трикуспидального клапанов, 7 – недостаточностью митрального и аортального клапанов). Из 30 больных мужчин было 24, женщин – 6. Средний возраст пациентов составил 45,8±2,24 года (от 20 до 66 лет).

Всем пациентам до операции выполняли рутинное клиническое обследование, включающее детальный сбор анамнеза, стандартные лабораторные исследования, физикальное обследование, комплекс неинвазивных исследований, включающий стандартную электрокардиографию, трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию, холтеровское мониторирование, тканевую допплерографию, позволяющую оценить деформацию миокарда (strain), скорость деформации (strain rate), в том числе тканевой след (tissue tracking). Последний отражает интеграл скорости движения конкретного участка ткани (миокарда) во время систолы. По показаниям проводилось электрофизиологическое исследование сердца, а также стандартные лабораторные методы обследования.

Все пациенты, включенные в исследование, были отнесены к III–IV ФК СН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

До оперативного вмешательства были выявлены следующие нарушения ритма сердца: пароксизмальная фибрилляция предсердий – у 4 (13%) больных, постоянная форма фибрилляции предсердий – у 6 (20%) пациентов и желудочковая экстрасистолия высоких градаций по Lown – у 8 (26,6%) пациентов, желудочковая тахикардия в анамнезе отмечалась у 6 (20%) больных.

Нарушение внутрижелудочковой проводимости по типу блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) отмечалась у 17 (57%) больных, из них полную БЛНПГ имели 11 (37%), блокаду передней ветви ЛНПГ – 4 (13%), блокаду задней ветви ЛНПГ – 3 (10%). Блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) была диагностирована у 6 (20%) больных, АВ-блокаду I степени имели 8 (26,6%) пациентов.

Средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка по данным трансторакальной ЭхоКГ составила 38,23±1,46% (от 22 до 47%), конечный систолический объем (КСО) ЛЖ в среднем составил 165,7±13,7 мл (от 52 до 365 мл), конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ составил 265±20,11 мл (от 97 до 627 мл). По данным тканевой допплерографии средняя внутрижелудочковая задержка составила 157,6±11,4 мс, а средняя межжелудочковая механическая задержка составила 34,5±16 мс, скорость нарастания давления в левом желудочке (dp/dt) равнялась в среднем 600±179 мм рт. ст. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем 30 больным выполнена операция на сердце в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии. У 5 (16%) пациентов выполнено протезирование митрального, аортального клапанов и пластика трикуспидального клапана, у 8 (27%) пациентов проведена пластика митрального клапана на опорном кольце Карпантье и пластика трикуспидального клапана, у 6 (20%) пациентов – протезирование митрального клапана и РЧА по поводу постоянной формы фибрилляции предсердий, у 2 (7%) пациентов – операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), у 9 (30%) пациентов – пластика аневризмы по Дору и АКШ (рис. 1).

После начала наркоза и интубации пациента производилась постановка катетера Свана–Ганца в легочную артерию для инвазивной оценки параметров внутрисердечной гемодинамики. После проведения основного этапа кардиохирургической операции подшивались по два временных эпикардиальных электрода к правому предсердию, левому и правому желудочкам. При помощи временного электрокардиостимулятора в раннем послеоперационном периоде проводилась кардиостимуляция в трех режимах продолжительностью 15–20 минут (правожелудочковая, левожелудочковая, бивентрикулярная). Все режимы стимуляции были синхронизированы с правым предсердием. Во время проведения стимуляции для каждого режима измерялись параметры сердечной гемодинамики при помощи катетера Свана–Ганца, проводилась транспищеводная эхокардиография, после чего с помощью метода математического моделирования и мониторинга на компьютерной системе Миррор рассчитывались гемодинамические показатели через 1 час, 6 часов и сутки после операции.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов до операции

Показатели	ИБС (*n*=11)		Клапанная патология (*n*=19)	
	абс.	%	абс.	%
Средний возраст, годы	42,1±2,18		47,1±2,9	
Средняя длительность заболевания в анамнезе, лет	7,1±4,0		17±6,0	
Лёгочная гипертензия	–	–	4	13
Количество ИМ в анамнезе			–	
нет	1	9	–	
1	7	23	–	
2 и более	3	10	–	
Время от последнего ИМ, лет	6,7±4,4			
ФК стенокардии по CCS			–	
III	2	7	–	
IV	9	30	–	
ФК СН по NYHA			–	
III	7	23	10	33
IV	4	13	9	30
Аневризма ЛЖ	9	30	–	–
Нарушения ритма сердца				
пароксизмальная ФП	4	20	2	17
постоянная ФП	6	10	6	50
ЖЭ высоких градаций по Lown	8	50	2	17
ЖТ в анамнезе	6	20	1	8
Средняя ФВ ЛЖ, %	39,6±1,75		35,91±2,55	
ВЖМЗзс—мжп*, мс	181,3±16,3		119,8±2,3	

* Внутрижелудочковая механическая задержка проведения.

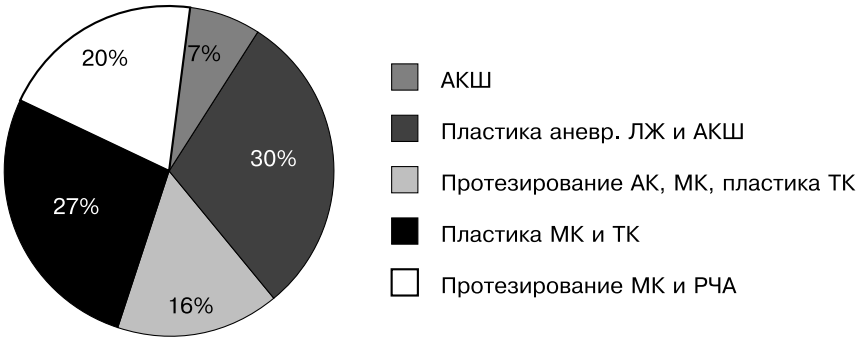


Рис. 1. Виды оперативного вмешательства (АК – аортальный клапан; МК –митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан; РЧА – радиочастотная аблация левого предсердия по поводу постоянной формы фибрилляции предсердий)

Характеристика использованных статистических методов и технических средств

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере IBM с использованием пакета статистических программ STATISTICA фирмы «StatSoft, Inc.» (США), BIOSTAT версии 3.03 фирмы «McGraw-Hill, Inc.» (США). Статистической обработкой материала предусматривалось получение комбинационных таблиц, диаграмм, графиков и аналитических показателей: структуры (*p*), средних величин (M) и стандартных отклонений (±sd). В ходе анализа использовались три уровня значимости различий: $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$, соответствующие достоверности различий 95, 99 и 99,9%.

Для проведения статистического анализа данных использовались следующие статистические методы:

– критерий Колмогорова–Смирнова для проверки на нормальность распределений наблюдаемых признаков;

– дисперсионный однофакторный анализ (ANOVA);

– критерий Ньюмана–Кейлса;

– критерий Фишера;

– непараметрические ранговые критерии Манна–Уитни (при сравнении показателей двух подгрупп);

– ранговый дисперсионный анализ Фридмана – для сопоставления значений медиан (посредством сравнения средних рангов наблюдений в подгруппах).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 22 (72,8%) больных наиболее эффективной оказалась бивентрикулярная стимуляция. Эффект оценивался по величине сердечного выброса (СВ) и показателям внутрисердечной гемодинамики. Объем СВ от исходного значения 5,07±0,32 л/мин при левожелудочковой стимуляции увеличился до 5,87±0,38 л/мин, при правожелудочковой стимуляции – 5,08±0,33 л/мин, при бивентрикулярной стимуляции – 5,95±0,33 л/мин (p<0,01). У остальных 8 (27,3%) пациентов бивентрикулярная стимуляция оказалась гемодинамически неэффективна, сердечный выброс от исходного значения, в среднем равного 4,95±0,39 л/мин, незначительно вырос при левожелудочковой стимуляции до 5,05±0,39 л/мин, при бивентрикулярной стимуляции составил 5,06±0,37 л/мин, при правожелудочковой стимуляции уменьшился и составил 4,68±0,33 л/мин (p<0,04). Для выявления предикторов эффективности стимуляции были изучены различные особенности гемодинамики, клинический статус пациента, этиология СН и другие факторы, которые приведены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика эффективности стимуляции у больных с ИБС и клапанной патологией

Эффективность	Клап. патология	ИБС	Общая группа
Неэффект.	0 (0,00%)	8 (72,73%)	8
Эффективна	19 (100,00%)	3 (27,27%)	22
Всего...	19	11	30

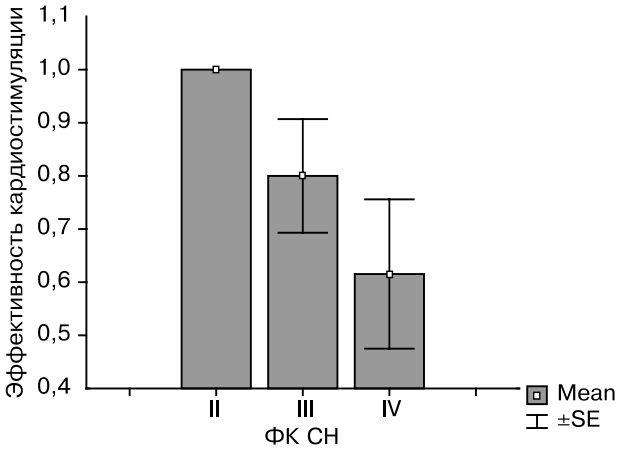


Рис. 2. Изменение эффективности кардиостимуляции с ростом функционального класса сердечной недостаточности

Из приведенных в таблице 2 данных понятно, что у больных с клапанной патологией стимуляция была эффективна в 100% случаев (у 19 из 19 чел.), у больных с ишемической болезнью сердца – всего лишь в 27% случаев (у 3 чел. из 11). Все случаи неэффективного лечения при бивентрикулярной стимуляции связаны с ишемическим поражением сердца.

Различие в пропорциях эффективной и неэффективной бивентрикулярной стимуляции при различных заболеваниях статистически абсолютно достоверно (p<0,0003).

С ростом тяжести функционального класса сердечной недостаточности эффективность бивентрикулярной стимуляции несколько падает, однако она остается эффективной более чем в половине случаев. Во всяком случае, обнаруженная зависимость слаба (коэффициент ранговой корреляции Спирмана $\rho=-0,25$, вероятность его случайного отличия от нуля равна 0,17, и вероятность отсутствия зависимости между эффективностью стимуляции и стадией ФК СН p=0,29 по критерию хи-квадрат максимального правдоподобия (МП $\chi^2(2)=2,46$). Иными словами, зависимость настолько слаба, что еще может быть с достаточно высокой вероятностью объяснена случайными причинами (рис. 2).

Изучалось также влияние продолжительности искусственного кровообращения и пережатия аорты на эффективность кардиостимуляции. Среднее время операции в неэффективно стимулируемой группе составило 195,5±20,2 мин при медиальном – 203,5 мин, тогда как для эффективно стимулируемой группы – немного меньше – 166,5±14,9 мин. Таким образом, для большинства больных среднее время операции в некотором роде определяет эффективность последующей бивентрикулярной стимуляции. Следует отметить, что проверка различия групп по сумме рангов наблюдений (критерию Манна–Уитни) показала, что эти различия лежат на границе достоверности (для всех больных вероятность различия медианных значений p=0,06) (рис. 3).

При разных режимах стимуляции мы задаемся целью проверки значимости различий каждого показателя гемодинамики, вызываемых видом оперируемого порока и ИБС, а также видом стимуляции в разные послеоперационные сроки (табл. 3).

Из приведенных в таблице 3 данных следует, что диагноз не оказывает существенного влияния на изменение среднего вердечного выброса (p=0,62), а вот вид стимуляции, как и время дли-

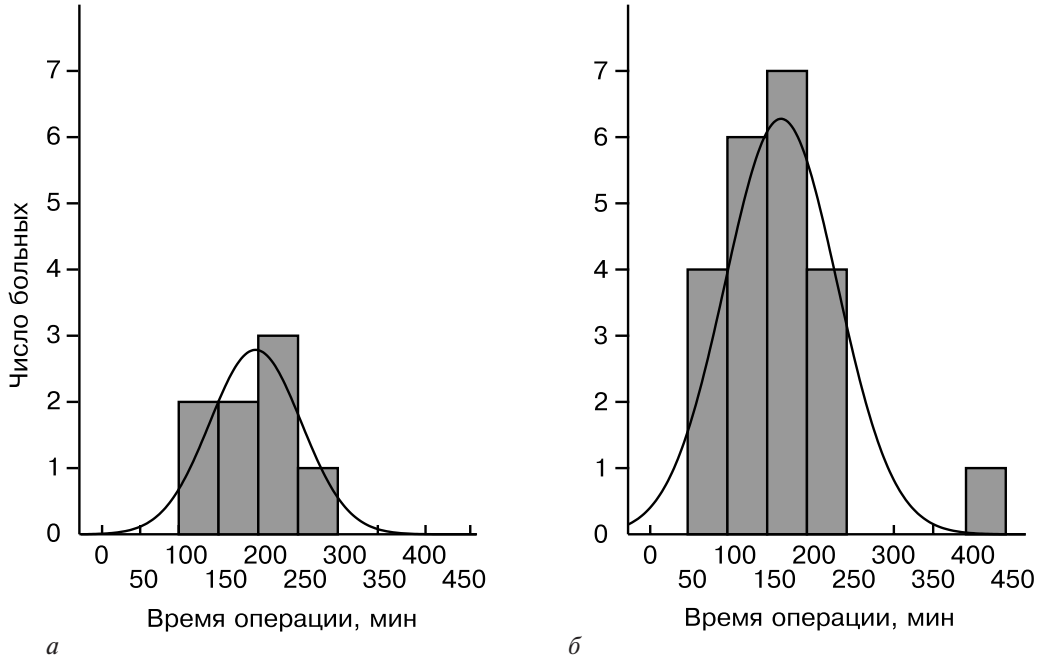


Рис. 3. Гистограмма распределения длительности операции в группах больных с разной эффективностью последующей кардиостимуляции:

а – неэффективная временная бивентрикулярная стимуляция; *б* – эффективная временная бивентрикулярная стимуляция

Таблица 3

Величина сердечного выброса (таблица трехфакторного дисперсионного анализа)

Показатель	SS	Degr. of	MS	F	*p*
Поправка на среднее значение	12859,66	1	12859,66	550,5712	0,000000
Фактор диагноза Diag	5,70	1	5,70	0,2441	0,625108
Ошибка для фактора Diag	653,99	28	23,36	–	–
Фактор вида стимуляции Stimul	33,73	3	11,24	38,3110	0,000000
Взаимодействие Stimul*Diag	1,31	3	0,44	1,4913	0,222822
Ошибка фактора Stimul	24,65	84	0,29	–	–
Фактор времени п/опер. Time	69,42	3	23,14	12,5653	0,000001
Взаимодействие Time*Diag	3,94	3	1,31	0,7136	0.546583
Ошибка фактора Time	154,70	84	1,84	–	–
Взаимодействие Stimul*Time	12,08	9	1.34	10.7252	0.000000
Взаимодействие Stimul*Time*Diag	0,77	9	0,09	0,6842	0,722988
Ошибка оценки взаимодействия	31,55	252	0,13	–	–

тельности операции, оказывают высокодостоверное влияние на среднюю величину СВ, и вероятность ошибки этого заключения мала ($p<0,001$). Влияние режима стимуляции на больных с различными диагнозами различается статистически недостоверно ($p=0,22$), влияние времени после операции на больных с различными диагнозами примерно одинаково ($p=0,55$), взаимодействие режима стимуляции и послеоперационного времени высокодостоверно ($p<0,001$), то есть в разные послеоперационные сроки режимы стимуляции оказывают различное влияние на среднюю величину СВ.

Полученные результаты можно графически отобразить в следующем виде (рис. 4): видно, что хотя у ишемических больных при всех сроках и при всех режимах стимуляции значение СВ меньше, чем у больных с клапанной патологией, но это различие не становится достоверным; также видно, что исходным параметрам и ПЖС при всех сроках после операции соответствуют меньшие средние значения СВ, чем при ЛЖС и БВС.

Изучая динамику показателя во времени при различных режимах стимуляции, мы можем построить для объединенной группы больных следующую диаграмму (рис. 5). Как средние значения, так и медианы значений СВ для подгрупп больных с клапанной патологией и ишемической болезнью при всех режимах стимуляции и на всех сроках

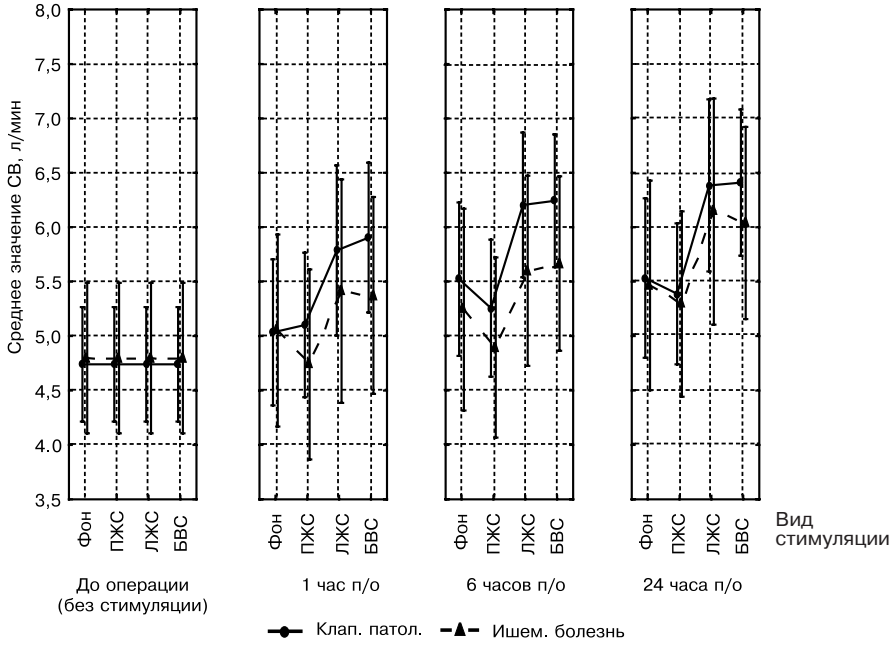


Рис. 4. Сопоставление средних значений сердечного выброса (СВ) в зависимости от диагноза и вида стимуляции в различные послеоперационные сроки

Здесь и на рис. 5–7, 9: БВС – бивентрикулярная стимуляция, ПЖС – правожелудочковая стимуляция, ЛЖС – левожелудочковая стимуляция, вертикальные линии обозначают 95% доверительные интервалы средних.

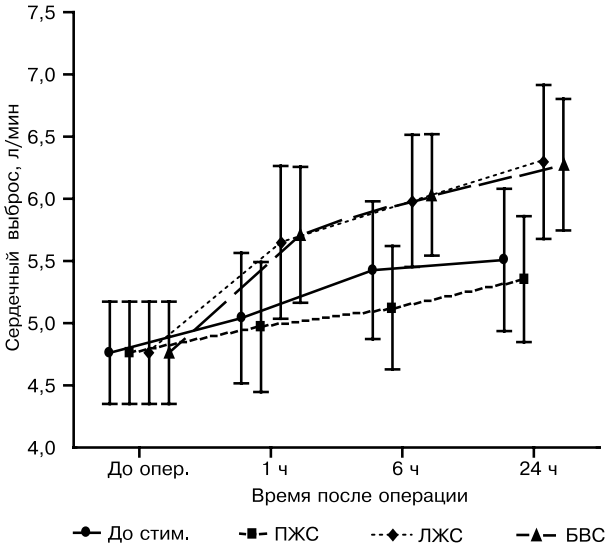


Рис. 5. Динамика сердечного выброса при различных видах кардиостимуляции в течение первых суток после операции

наблюдения отличаются статистически недостоверно (соответственно по *t*-критерию Стьюдента и по критерию *U* Манна–Уитни все вероятности случайного различия показателей $p(t)$ и $p(U)>0{,}05$). При всех сроках наблюдения как для каждой из подгрупп с разными диагнозами, так и для всей группы существуют высокодостоверные различия между средними значениями СВ при разных способах стимуляции (все $p(F)$ и $p(\chi^2)<001$). Если принять значение СВ в начале каждого послеоперационного периода наблюдения за 100%, видно, что эффект стимуляции ПЖ составляет 94–97% от исходного значения (то есть значение СВ уменьшается, хотя и статистически недостоверно по критерию Ньюмена–Келлса), а эффекты ЛЖС и БВС составляют 106–117% от исходных параметров, то есть увеличивают СВ, и результаты этих видов стимуляции статистически достоверно превышают соответствующие показатели СВ, как фоновые, так и при ПЖС.

Однако в связи с тем, что значения СВ повышаются с течением времени и без всякой стимуляции, более отчетливо эффект стимуляции проявляется при сравнении у каждого больного величины СВ после стимуляции с исходным значением. При такой оценке появляется возможность изучить изменения, происшедшие после проведения стимуляции в вышеназванных режимах. Эти данные приведены в таблице 4.

Из данных таблицы 4 видно, что отличия как средних значений, так и медиан эффектов изменения СВ для подгрупп больных с клапанными поражениями сердца и ишемическими заболеваниями при всех режимах стимуляции и всех сроках наблюдения статистически недостоверны (соответственно по критерию *t* Стьюдента и по критерию *U* Манна–Уитни все вероятности случайного различия показателей $p(t)$ и $p(U)>0{,}05$). Имеется тенденция к большему увеличению эффекта ЛЖС и БВС в группе больных с клапанными пороками по сравнению с ишемическими больными в период 6 и 24 ч после операции, выражающаяся в почти достоверном увеличении медианы эффекта применения стимуляции на СВ ($p<0{,}10$). В целом эффект ЛЖ- и БВ-стимуляции у больных с клапанными пороками несколько выше, чем у пациентов с ишемическими заболеваниями, как по среднему, так и по медиальному значению.

Таблица 4

Эффекты стимуляции (по сравнению с исходным состоянием)

Параметр	Сравнение средних						Сравн. медиан					
	Клап. (n=19)		Ишем. (n=11)				Клап.	Ишем.		Вся группа		
Фон по сравнению с дооперационным уровнем												
1 ч	0,29±0,30	0,34	0,25±0,17	0,18	0,096	0,92	–0,01	0,250	0,48	0,28±0,20	0,17	0,150
6 ч	0,78±0,36	0,042	0,46±0,28	0,13	0,62	0,54	0,19	0,280	0,67	0,66±0,25	0,011	0,235
24 ч	0,79±0,31	0,021	0,67±0,38	0,11	0,25	0,81	0,50	0,540	0,80	0,75±0,24	0,004	0,500
Сравнение эффектов динамики показателя в фоне по сравнению с дооперационным уровнем												
F	8,68	F	2,77			$\chi^2(3)$	13,37	7,30	F	10,74	$\chi^2(3)$	19,88
p(F)	<0,001	p(F)	0,09			p	0,001	0,026	p(F)	<0,001	p	<0,001
Эффект стимуляции по сравнению с фоном через 1 час												
ПЖС	0,07±0,17	0,71	–0,31±,08	0,002	1,57	0,13	–0,10	–0,300	0,17	–0,07±0,12	0,56	–0,100
ЛЖС	0,75±0,24	0,006	0,36±0,19	0,085	1,11	0,28	0,23	0,300	0,31	0,61±0,17	0,001	0,265
БВС	0,87±0,20	<0,001	0,32±0,15	0,050	1,94	0,06	0,65	0,200	0,06	0,67±0,14	<0,001	0,555
Проверка различия средних и медиан эффектов различных видов стимуляции через 1 час												
F	11,04	F	11,49			$\chi^2(3)$	19,26	16,54	F	20,31	$\chi^2(3)$	33,27
p(F)	<0,001	p(F)	<0,001			p	<0,001	<0,001	p(F)	<0,001	p	<0,001
Эффект стимуляции по сравнению с фоном через 6 часов												
ПЖС	–0,27±0,14	0,079	–0,36±0,08	0,001	0,48	0,63	0,00	–0,470	0,16	–0,30±0,09	0,004	–0,230
ЛЖС	0,68±0,19	0,001	0,34±0,12	0,021	1,29	0,21	0,87	0,25	0,021	0,56±0,13	<0,001	0,540
БВС	0,72±0,21	0,003	0,41±0,23	0,032	1,01	0,32	0,81	0,23	0,067	0,60±0,15	<0,001	0,580
Проверка различия средних и медиан эффектов различных видов стимуляции через 6 часов												
F	29,90	F	12,42			$\chi^2(3)$	29,16	16,54	F	42,7	$\chi^2(3)$	45,27
p(F)	<0,001	p(F)	<0,001			p	<0,001	<0,001	p(F)	<0,001	p	<0,001
Эффект стимуляции по сравнению с фоном через 24 часа												
ПЖС	–0,14±0,10	0,17	–0,17±0,13	0,23	0,15	0,88	–0,05	–0,120	0,78	–0,15±0,08	0,064	–0,085
ЛЖС	0,85±0,12	<0,001	0,68±0,21	0,009	0,78	0,44	0,90	0,600	0,073	0,79±0,11	<0,001	0,820
БВС	0,88±0,14	<0,001	0,57±0,18	0,009	1,34	0,19	0,87	0,500	0,084	0,77±0,11	<0,001	0,745
Проверка различия средних и медиан эффектов различных видов стимуляции через 24 часа												
F	32,56	F	11,01			$\chi^2(3)$	26,00	8,98	F	43,06	$\chi^2(3)$	34,50
p(F)	<0,001	p(F)	<0,001			p	<0,001	0,011	p(F)	<0,001	p	<0,001

Без стимуляции повышение СВ через 1 час после операции незначимо по сравнению с дооперационным уровнем как по среднему, так и по значению медианы в каждой из подгрупп и в общей группе, но в дальнейшем это повышение увеличивается (в среднем до 0,65–0,80 в общей группе) и становится статистически достоверным.

Применение ПЖС приводит к снижению СВ (статистически недостоверному) через час после операции как для отдельных групп пациентов, так и для всей группы больных в целом. Через 6 ч этот эффект снижения СВ становится статистически достоверным для ишемических больных, почти достоверным – для клапанных и достоверным – для общей группы. Для ЛЖС и БВС, как для отдельных подгрупп, так и для общей группы эффект повышения СВ в результате стимуляции статистически достоверен (как для среднего, так и для медианы) на всех этапах обследования, а различия в эффективности применения ПЖС, с одной стороны, и ЛЖС или БВС – с другой, статистически достоверны на всех этапах обследования (рис. 6, 7).

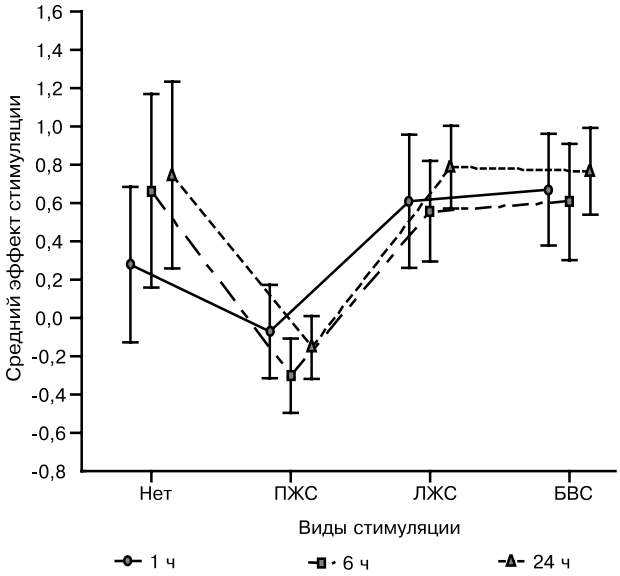


Рис. 6. Средние изменения СВ после операции по сравнению с дооперационными исходными данными без стимуляции и при различных видах стимуляции

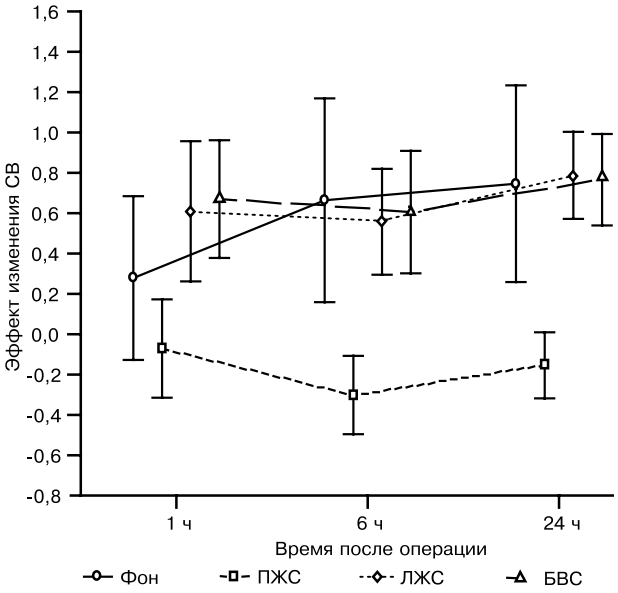
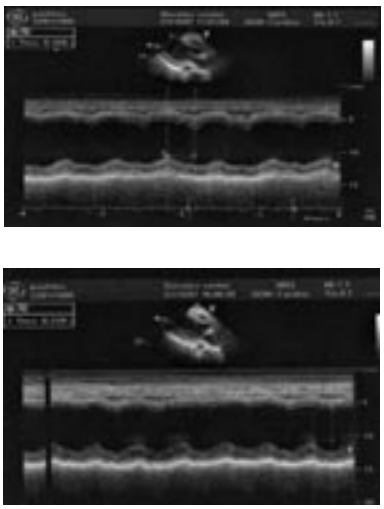


Рис. 7. Эффект изменения во времени сердечного выброса при проведении различных видов стимуляции (для исходных данных – по сравнению с дооперационным уровнем)

Можно предложить много способов подсчета эффективности, например, считать эффективным только такое воздействие стимула, которое выводит рассматриваемый параметр за границы случайных колебаний исходных данных. Однако в данном случае такой подход неприменим, так как реагирование на стимуляцию сугубо индивидуально, а получение ряда исходных значений гемодинамики в ходе суточного слежения за каждым пациентом нереально. В связи с этим, учитывая, что регистрация исходного состояния и результата стимуляции мало отстоят по времени друг от друга, предлагается в качестве временной меры считать эффективным результатом применения временной бивентрикулярной стимуляции любое благоприятное изменение измеряемого показателя, независимо от его величины, и, наоборот, неэффективным – любое неблагоприятное изменение. Так, например, применение ПЖС в общей группе из 30 человек через 6 часов после операции вызвало снижение СВ по сравнению с фоновым уровнем у 18 больных, повышение – у 10 и оставило без изменения у двух больных. Таким образом, эффективность применения ПЖС через 6 ч после операции составила 10/28= 35,7%. Если бы ПЖС не оказывала никакого влияния на СВ, то примерно в 50% случаев эффект от ее применения был бы положительным, а в 50% случаев – отрицательным. Сравнивая эти величины (реальную частоту и ожидаемую), мы получаем, согласно критерию хи-квадрат, вероятность случайного получения такой же (или меньшей) эффективности: p=0,13, то есть мы не можем с уверенностью считать, что применение ПЖС достоверно уменьшает число людей с СВ меньше исходных значений.



а

б

Рис. 8. Пример внутрижелудочковой задержки у пациента П:

а – исходное значение; *б* – при проведении временной бивентрикулярной стимуляции.

Все пациенты имели до операции признаки внутрижелудочкового асинхронизма. С помощью одномерного или М-режима ЭхоКГ можно оценивать внутрижелудочковый асинхронизм путем анализа в парастернальном ультразвуковом сечении задержки систолического сокращения задней стенки ЛЖ по сравнению с МЖП (рис. 8) [27].

В группе больных с клапанной патологией средние и медиальные значения внутрижелудочковой механической задержки (ВЖМЗ) достоверно превышают аналогичные показатели для пациентов с ИБС как в исходном состоянии, так и при всех режимах стимуляции. В силу этого результаты, полученные при объединении этих подгрупп в общую группу, по этому показателю должны трактоваться с осторожностью. При разных видах стимуляции и средние, и медиальные показатели отличаются достоверно. Согласно критерию Ньюмена–Келлса, как для группы больных с клапанными пороками, так и для группы ишемических больных среднее значение внутрижелудочковой задержки при ПЖС достоверно выше остальных средних значений. ПЖС повышает среднее значение ВЗМЖ на 8–16%, тогда как БВС и ЛЖС снижают его – у больных с клапанными поражениями на 11–17%, у ишемических – на 4–8% .

Средний эффект воздействия всех режимов стимуляции на изменение ВЖМЗ у больных ИБС меньше, чем у пациентов с клапанной патологией (для ПЖС и ЛЖС – почти достоверно, для БВС – достоверно) (рис. 9). Отличие в значениях медиан достоверно для всех видов стимуляции. Влияние

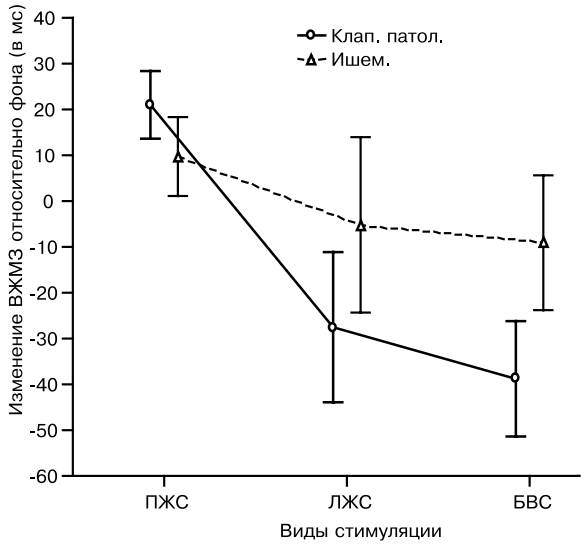
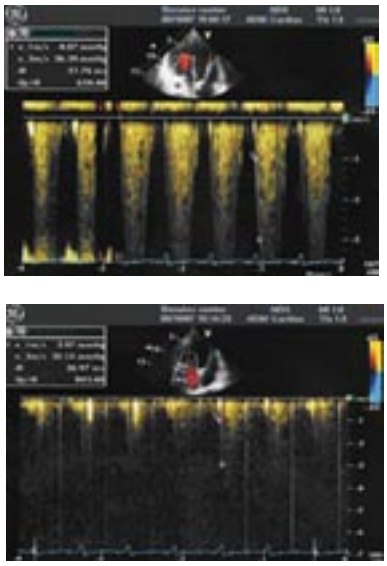


Рис. 9. Изменение величины внутрижелудочковой задержки (ВЖМЗ) при проведении различных видов кардиостимуляции

ПЖС достоверно увеличивает величину ВЖМЗ по сравнению с фоном, остальные два метода стимуляции достоверно уменьшают среднее значение ВЖМЗ по сравнению с фоном, разница между эффектами воздействия трех методов стимуляции достоверна – эффект ПЖС достоверно отличается от двух других, а ЛЖС несколько снижает среднее значение ВЖМЗ по сравнению с БВС.

Для оценки скорости нарастания давления в левом желудочке у больных с наличием митральной регургитации оценивался показатель *dp/dt*, и в среднем при временной правожелудочковой стимуляции он фактически не изменялся по сравнению с исходными значениями – 650±113 мс, при левожелудочковой стимуляции он составил в среднем 735±112мс, при временной бивентрикулярной стимуляции оставался практически таким же – 737±112 мс (p<0,01) (рис. 10).



а

б

Рис. 10. Пример нарастания давления в левом желудочке (*dp/dt*) у пациента К.:

а – при правожелудочковой стимуляции; *б* – при бивентрикулярной стимуляции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успехи в профилактике и лечении сердечной недостаточности, развившейся после операций на открытом сердце, число пациентов с этим осложнением остается по-прежнему высоким. В группе больных с низкой фракцией выброса, наличием жизнеугрожающих аритмий, выраженной сердечной недостаточностью регистрируется наиболее высокий процент послеоперационной летальности, что является одной из главных проблем современной кардиохирургии.

Профилактика жизнеугрожающих аритмий и нарушений проведения, поддержка гемодинамических показателей в пределах нормальных значений в раннем послеоперационном периоде с помощью бивентрикулярной стимуляции – новый раздел современной кардиохирургии. Использование в дополнение к медикаментозной терапии временной бивентрикулярной электрокардиостимуляции положительно влияет на клинику, течение и прогноз у пациентов с исходной сердечной недостаточностью после проведения кардиохирургических операций за счет комплексного воздействия на внутрисердечный асинхронизм, систолическую и диастолическую функции левого желудочка. Метод временной бивентрикулярной стимуляции как способ поддержи гемодинамических показателей и профилактики различного вида аритмий разрабатывается и используется в ведущих зарубежных кардиохирургических клиниках мира [15, 24].

В данном исследовании проведен анализ эффективности применения временной бивентрикулярной стимуляции у пациентов, исходно страдающих хронической сердечной недостаточностью на фоне снижения сократительной способности миокарда левого желудочка. Это пациенты с длительно существующими декомпенсированными пороками сердца, дилатационной и ишемической кардиомиопатией, которым тем не менее показано проведение кардиохирургической операции.

В результате данного исследования наибольший гемодинамический эффект получен от проведения бивентрикулярной стимуляции за счет устранения внутрижелудочковой диссинхронии и увеличения насосной функции сердца. Это приводит к улучшению гемодинамических показателей, а именно возрастанию сердечного выброса, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка, снижению ДЗЛА,

а также предотвращает развитие жизнеугрожающих аритмий и нарушений проведения сердечного импульса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алехин, М. Н.* Тканевой допплер в клинической эхокардиографии / М. Н. Алехин. – М.: Инсвязьиздат, 2005. – № 3.
2. *Бойцов, С. А.* Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности / С. А. Бойцов // Серд. недостаточн. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 78–83.
3. *Бокерия, О. Л.* Ресинхронизационная терапия при застойной сердечной недостаточности – мнение экспертов и предварительные результаты последних рандомизированных исследований / О. Л. Бокерия // Анналы аритмол. – 2006. – № 1. – С. 12–17.
4. *Мареев, В. Ю.* Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др. // Серд. недостаточ. – 2007. – Т. 8, № 1 (39). С. 4–42.
5. *Мартынова, А. И.* Интенсивная терапия / А. И. Мартынова; пер. с англ. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 1998. – 639 с.
6. *Марцинкевич, Г. И.* Электромеханическая асинхронность и гетерогенность сердца при сердечной недостаточности / Г. И. Марцинкевич, А. А. Соколов // Серд. недостаточ. – 2005. – Т. 6, № 3. – С 120–123.
7. *Никифоров, В. С.* Комплексная оценка дисфункции миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью и возможности ее коррекции / В. С. Никифоров: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2006.
8. *Покушалов, Е. А.* Ресинхронизирующая электротерапия при хронической сердечной недостаточности / Е. А. Покушалов, А. Н. Туров, Я. В. Сырцева, С. В. Панфилов// Серд. недостаточн. – 2005. – Т. 7, № 2 (36). – С. 93–104.
9. *Сидоренко, Б. А.* Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский; 3-е изд. – М.: Миклош, 2004. – С. 313–319.
10. *Auricchio, A.* Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure / A. Auricchio, C. Stellbrink, M. Block et al // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2993–3001.
11. *Badke, F.* Effects of ventricular pacing on regional ventricular performance in the dog / F. Badke, P. Boinay, J. Covell// Amer. J. Physiol. – 1980. – Vol. 238, № 6. – P. H 858–H 867.
12. *Bakker, P.* / P. Bakker, H. Meijburg, N. deJonge et al. // PACE.– 1994. – Vol. 17. – P. 820.
13. *Braunwald, E.* Shattuk Lecture – cardiovascular medicine a the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities / E. Braunwald / N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337, № 19. – P. 360–369.
14. *Cazeau, S.* Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience / S. Cazeau, P. Ritter, A. Lazarus et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1996. – Vol. 19. – P. 1748–1757.
15. *Dzemali, O.* Perioperative biventricular pacing leads to improvement of hemodynamics in patients with reduced left-ventricular function–interim results / O. Dzemali, F. Bakhtiary, S. Dogan et al. // Ibid. – 2006. – Vol. 29, № 12. – P. 1341–1345.
16. *Faber, L.* Tissue Doppler imaging in patient with congestive heart failure and conduction disorders / L. Faber, B. Lamp, J. Vogt, D. Horstkotte // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 6. – P. 10–15.
17. *Foster, A.* Acute hemodynamic effects of atriobiventricular pacing in humans / A. Foster, M. Gold, J. McLaughlin // Ann. Thorac. Surg. – 1995. – Vol. 59. – P. 294–300.
18. *Gottdiener, J. S.* Predictors of congestive heart failure in the elderly, the Cardiovascular Health Study / J. S. Gottdiener, A. M. Arnold, G. P. Aurigemma et al. // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2000. – Vol. 35, № 6. – P. 1628–1637.
19. *Hochleitner, M.* / M. Hochleitner // Wiener Med. Wochenschr. – 1998. – Vol. 148. – P. 134–136.
20. *Hochleitner, M.* /M. Hochleitner, H. Hortnagl et al. // Amer. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 70. – P. 1320.
21. *Ishikawa, T.* / T. Ishikawa, T. Sugano, S. Sumita et al. // Europace. – 1999. – Vol. 1. – P. 192–196.
22. *Kass, D. A.* Ventricular resynchronization: pathopysiology and identification of responders / D. A. Kass // Rev. Cardiovasc. Med. – 2003. – Vol. 4 (Suppl. 2). – P S3–S13.
23. *Kleine, P.* Biventricular pacing for weaning from extracorporeal circulation in heart failure / P. Kleine, M. Doss, T. Aybek et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 73. – P. 960–962.
24. *Lane, R. E.* Selection and optimization of biventricular pacing: the role of echocardiography / R. E. Lane, A. W. C. Chow, D. Chin et al. // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. vi10–vi16 (Suppl. VI).
25. *Lane, R.* Comparison of temporary bifocal right ventricular pacing and biventricular pacing for heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging / R. Lane, J. Mayet, N. S. Peters et al. // Heart. – 2008. – Vol. 94. – P. 53–58.
26. *Lattuca, J.* Biventricular pacing to improve cardiac hemodynamics / J. Lattuca et al.// Clin. Research. – 1990. – Vol. 38, № 3. – P. 882A.
27. *McMurray, J. J.* Epidimiology, aetiology, and prognosis of heart failure / J. J. McMurray, S. Stewart// Heart. – 2000. – Vol. 83, № 5. – P. 596–602.
28. *Naqvi, T. Z.* Echo-driven V-V optimization determines clinical improvement in non reponders to cardiac resynchronization treatment / T. Z. Naqvi, A. M. Rafique, C. T. Peter// Cardiovasc. Ultrasound. – 2006. – Vol. 4. – P. 39.
29. *Reuter, S.* Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure and gypertension / S. Reuter, S. Garrigue, S. S. Barold et. al. // J. Hum. Hypertens. – 2002. – Vol. 16. – P. S104–S113 (Suppl. 1).
30. *Schmidt, Ch.* Acute biventricular pacing after cardiac surgery has no influence on regional and global left ventricular systolic function / Ch. Schmidt, J. Frielingsdorf, M. Debrunner et al. // Europace. – 2007. – Vol. 9. – P. 432–436.
31. *Xiao, H.* Differing effects of right ventricular pacing and left bundle branch block on left ventricular function / H. Xiao, S. Brecker, D. Gibson // Brit. Heart J. – 1993. – Vol. 69. – P. 166–173.
32. *Yu, C. M.* High prevalence of ventricular systolic and diastolic asynchrony in patient with congestive heart failure and normal QRS duration / C. M.Yu, H. Lin, Q. Zhang et al. // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 54–60.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.124-007-053.1-073.97

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСПОЛОЖЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ВОЛЬФА–ПАРКИНСОНА–УАЙТА

М. Л. Кандинский, С. В. Попов, Д. С. Новиков*

Краевая клиническая больница № 1 – Центр грудной хирургии, Краснодар,
НИИ кардиологии (дир. – академик РАМН Р. С. Карпов) ТНЦ СО РАМН, Томск

Исследованы свойства волны дельта у 208 пациентов с манифестирующим синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта. Выделены определенные зоны расположения дополнительных проводящих путей с общими свойствами, что позволило сделать выводы по практическому применению предоперационного электрокардиографического картирования во время выполнения радиочастотной аблации.

Ключевые слова: синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, локализация дополнительных предсердно-желудочковых соединений, радиочастотная аблация.

208 patients with the Wolff–Parkinson–White syndrome and presence of delta wave were investigated. Special attention was given to delta wave morphology. Definite areas of accessory pathway locations with similar preexcitation characteristics were singled out. That allowed us to use findings of preoperative electrocardiographic mapping in practice while performing radiofrequency ablation.

Key words: Wolff–Parkinson–White syndrome, accessory pathways, radiofrequency ablation.

Первое описание пациента с синдромом предвозбуждения желудочков принадлежит Cohn и Fraser и опубликовано в 1913 г. (цит. по [8]). Анатомическим субстратом при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта (синдром WPW) служит дополнительное мышечное предсердно-желудочковое соединение, создающее возможность для развития тахикардий с механизмом риентри. При данном синдроме может наблюдаться большой спектр аритмий, начиная от гемодинамически незначимых и заканчивая фибрилляцией желудочков. Фибрилляция желудочков возникает при нерегулярном частом проведении импульсов по дополнительным предсердно-желудочковым соединениям (ДПЖС) во время фибрилляции предсердий. Долгое время единственным возможным лечением оставалась медикаментозная терапия. Первая хирургическая операция с рассечением ДПЖС проведена в 1967 г. Burchell и коллегами (цит. по [5]). Со временем возникла альтернатива хирургическому лечению. Появилась возможность радикально устранять синдром с помощью менее травматичных катетерных вмешательств [8]. Впервые катетерную фульгурацию ДПЖС провели в 1983 г. L. Wiber и S. Schmit (цит. по [4]). В настоящее время лечением выбора в подавляющем большинстве случаев является эндокардиальная катетерная радиочастотная аблация (РЧА) ДПЖС [6], которую впервые выполнили K. H. Kuck и соавт. и W. M. Jackman в 1991 г. [2, 9].

Принципиально различаются доступы для РЧА левосторонних и правосторонних ДПЖС. При РЧА правосторонних ДПЖС электроды проводятся антеградно через вены. Для доступа к левосторонним ДПЖС используют ретроградный трансаортальный либо транссептальный доступ. В некоторых центрах для РЧА левосторонних ДПЖС первично используют транссептальный доступ [7, 11]. Существуют данные о большей эффективности РЧА левосторонних ДПЖС при использовании транссептального доступа по сравнению с трансаортальным [10, 11]. Данный доступ технически более сложен и в части случаев требует эхокардиографического контроля. Учитывая вышеизложенное, электрофизиологу может оказаться полезной информация о локализации ДПЖС перед проведением внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) и РЧА.

Проведено немало работ по предоперационному определению локализации манифестирующих ДПЖС на основании данных поверхностной электрокардиографии. Подобные исследования проводились многими авторами: в 1945 г. – Rosenbaum, в 1978 г. – Gallagher, в 1987 г. – G. Reddy и L. Schamroth (цит. по [3, 6]) и многими другими. В 1991 г. Л. А. Бокерия и А. Ш. Ревишвили описали алгоритм, на основании которого, учитывая полярность волны дельта и морфологию комплекса *QRS*,

* E-mail: kml75@rambler.ru

можно определить с диагностической точностью около 90% положение ДПЖС в одной или двух выделенных авторами зонах [1]. Основываясь на результатах данных работ, возможно оценить наиболее вероятное расположение ДПЖС, причем в большинстве исследований отсутствуют расчеты специфичности и чувствительности для каждого отдельно взятого соотношения полярностей волны дельта и определенного расположения ДПЖС. Невысокая специфичность не позволяет полноценно использовать результаты предоперационного картирования на практике.

В нашем исследовании выделены более широкие зоны расположения ДПЖС, имеющие общие особенности. Данное обстоятельство позволило провести поиск электрокардиографических критериев с более высокой специфичностью, что может иметь практическое значение при РЧА ДПЖС. Целью нашего исследования послужило определение соотношения полярностей волны дельта в стандартных отведениях ЭКГ со 100% чувствительностью для левостороннего расположения ДПЖС. Подобные соотношения определены у правосторонних ДПЖС с локализациями, при которых положение электродов во время аблации наименее стабильно. Речь идет о правых передней, боковой и переднесептальной локализациях, при которых использование специальных интродьюсеров для фиксации электрода увеличивает эффективность РЧА [7]. Также целью исследования был поиск электрокардиографических критериев манифестирующих задних парасептальных ДПЖС, свидетельствующих в пользу возможной большей эффективности при воздействии из правых либо из левых отделов сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 211 пациентов с манифестирующим синдромом WPW. Для исследования отобраны 208 пациентов обоих полов, из них 86 (41%) женщин и 122 (59%) мужчины в возрасте от 7 лет до 71 года (средний возраст 35±15,5 года). Из сопутствующей кардиологической патологии превалировала гипертоническая болезнь (31 пациент, или 15%). Пролапс митрального клапана наблюдался у 16 (7,7%) пациентов, врожденные пороки сердца (двухстворчатый аортальный клапан, аномалия Эбштейна, дефект межпредсердной перегородки, открытое овальное окно) встретились у 8 (3,8%) больных, ишемическая болезнь сердца (перенесенный инфаркт миокарда, состояние после коронарного шунтирования) – у 5 (2,4%) человек, дилатационная кардиомиопатия – у 2 (1%), постмиокардитический кардиосклероз – у 2 (1%) пациентов, гипертрофическая кардиомиопатия – у 1 (0,5%), хроническая ревматическая болезнь сердца – у 1 (0,5%) пациента. В 68 (32%) случаях имело место заднее парасептальное расположение ДПЖС, в том числе косое расположение (ЭКГ-критерии воздействия и эффект наблюдались при воздействии как из левых, так и из правых отделов сердца) – в 12 случаях (6% ДПЖС).

Перед операцией проведена поверхностная электрокардиография в стандартных, усиленных и грудных отведениях. Всем пациентам проведено внутрисердечное ЭФИ с последующей катетерной эндокардиальной РЧА ДПЖС. Данные поверхностной электрокардиографии сравнивали с данными эндокардиального картирования и точками приложения эффективных радиочастотных воздействий. Проанализированы соотношения волн дельта на поверхностной электрокардиограмме при правосторонних и левосторонних ДПЖС. Изучены особенности электрокардиограммы пациентов с задними парасептальными ДПЖС, и проведено их сравнение с точками приложения эффективных воздействий. Полярность волны дельта определялась на протяжении первых 40 мс. Статистическая обработка результатов проводилась на ЭВМ с использованием программы Microsoft Excel с учетом правил вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования определены электрокардиографические критерии левосторонних ДПЖС с различной чувствительностью и специфичностью. Наиболее простым критерием является отрицательная волна дельта в отведении aVL – она оказалась отрицательной у 50 пациентов. Среди данной подгруппы 47 пациентов имели левостороннюю локализацию ДПЖС (специфичность 94%) и 3 пациента имели правостороннюю локализацию ДПЖС (см. табл.). Чувствительность критерия к левосторонним ДПЖС составила 55,3% (общее количество левосторонних пучков Кента – 85).

В данной группе выделена подгруппа (40 пациентов) с сочетанием отрицательной волны дельта в отведении aVL, отрицательной либо изоэлектрической волны дельта в отведении I и положительной волны дельта в отведении III на поверхностной электрокардиограмме (рис. 1, 2).

Данные электрокардиографические критерии обладают 100% специфичностью к левосторонним дополнительным путям проведения. Чувствительность составила 47%. В данной подгруппе наблюдались как отрицательные волны дельта в отведении V_1 (2 пациента, или 5%), так и изоэлектрические (16 пациентов, или 40%) и положительные волны дельта (22 пациента, или 55%).

При анализе электрокардиографических показателей в группе пациентов с правосторонними передними и переднесептальными ДПЖС

Локализация ДПЖС и полярность волн дельта в подгруппе пациентов с отрицательной дельта-волной в отведении aVL

№	Локализация ДПЖС	Полярность дельта-волны						
		I	II	III	aVR	aVL	aVF	V_1
1	Левое боковое	+	+	+	-	-	+	+/-
2	Левое боковое	+	+	+	-	-	+	+
3	Левое боковое	+	+	+	-	-	+	+/-
4	Левое боковое	+	+	+	-	-	+	+
5	Левое боковое	+/-	+	+	-	-	+	+
6	Левое боковое	+/-	+	+	+/-	-	+	+/-
7	Левое боковое	+/-	+	+	-	-	+	+/-
8	Левое боковое	+/-	+	+	-	-	+	+/-
9	Левое боковое	+/-	+	+	-	-	+	-
10	Левое боковое	-	+	+	+/-	-	+	+
11	Левое боковое	-	+	+	-	-	+	+/-
12	Левое боковое	-	+	+	+/-	-	+	+
13	Левое боковое	-	+	+	-	-	+	+
14	Левое боковое	-	+	+	+/-	-	+	+
15	Левое боковое	+	+	+	-	-	+	+/-
16	Левое боковое	+	+	+	-	-	+	+
17	Левое боковое	+/-	+	+	-	-	+	+
18	Левое боковое	+/-	+/-	+	+/-	-	+	+/-
19	Левое боковое	+/-	+	+	-	-	+	+/-
20	Левое боковое	+/-	+	+	-	-	+	+/-
21	Левое боковое	+/-	+/-	+	+/-	-	+/-	+
22	Левое боковое	+/-	+	+	-	-	+	+
23	Левое боковое	+/-	+	+	-	-	+	+/-
24	Левое заднее	+/-	+	+	-	-	+	+
25	Левое заднее	+/-	+	+	+/-	-	+	+
26	Левое заднее	-	+	+	-	-	+	+
27	Левое заднее	-	+	+	-	-	+	+/-
28	Левое заднее	-	+	+	+/-	-	+	+
29	Левое заднее	-	+	+	-	-	+	+
30	Левое заднее	-	+	+	+/-	-	+	+
31	Левое заднее	-	+	+	-	-	+	+
32	Левое заднее	-	+	+	-	-	+	+
33	Левое заднее	+	+	+	-	-	+	+/-
34	Левое заднее	+/-	+	+	-	-	+	+
35	Левое заднее	+/-	+	+	-	-	+	+/-
36	Левое заднее	+/-	+	+	+/-	-	+	+
37	Левое заднее	+/-	+	+	-	-	+	+/-
38	Левое заднее парасептальное	+/-	+	+	-	-	+	+/-
39	Левое переднее	+/-	+	+	-	-	+	+/-
40	Левое переднее	+/-	+	+	-	-	+	-
41	Левое переднее	+/-	+	+	-	-	+	+
42	Левое переднее	+/-	+	+	-	-	+	+/-
43	Левое переднее	+/-	+	+	+/-	-	+	+/-
44	Левое переднее	-	+	+	-	-	+	+
45	Левое переднее	-	+	+	-	-	+	+
46	Левое переднее	+/-	+	+	-	-	+	+/-
47	Левое переднее	-	+	+	+/-	-	+	+
48	Правое заднее	+	+/-	-	-	-	+	+/-
49	Правое заднее парасептальное	+	+/-	-	-	-	-	+/-
50	Правое заднее парасептальное	+	+/-	+	+/-	-	+	+

Примечание. При обозначении локализации ДПЖС используется классификация расположения ДПЖС, предложенная Gallagher [3].

(24 пациента, или 11%) выделена группа со 100% специфичностью к переднему и переднесептальному расположению дополнительных путей. Такие пациенты имеют положительные волны дельта в отведениях I, II, III, aVL, aVF и положительные

Рис. 1. Электрокардиограмма со 100% специфическими для левостороннего расположения ДПЖС критериями: отрицательные волны дельта в I и aVL отведениях, положительная дельта-волна в отведении III (данное ДПЖС находилось в левой переднебоковой позиции)

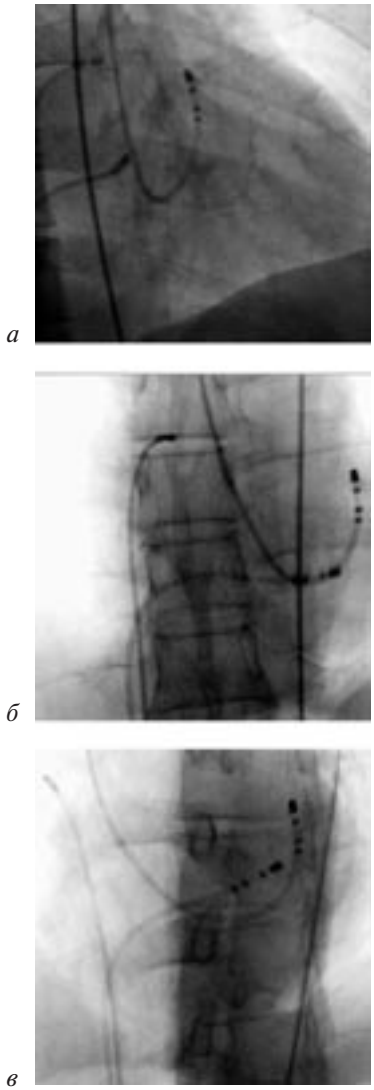


Рис. 2. Положение эндокардиальных электродов во время РЧА левостороннего переднебокового ДПЖС в левой полукосой (30°) (*а*), прямой (*б*) и правой полукосой (30°) (*в*) проекциях

либо изоэлектрические дельта-волны в отведении V_1 (рис. 3, 4). Чувствительность данных критериев к передним и переднесептальным ДПЖС составила 29%.

Для ДПЖС с эффективной РЧА из левых отделов сердца в случае наличия задних парасептальных ДПЖС более характерны такие критерии, как изоэлектрическая волна дельта в отведении III, положительные волны дельта в отведениях aVF и V_1. Следующие критерии встречались только при ДПЖС с эффектом при воздействии из левых отделов: изоэлектрическая дельта-волна либо в I отведении, либо в отведении aVL; положительная волна дельта в отведении III. Для ДПЖС с эффектом при воздействии из правых отделов сердца более характерны отрицательные волны дельта в отведениях V_1 и III.

Результаты нашего исследования показали, что со 100% специфичностью возможно определить

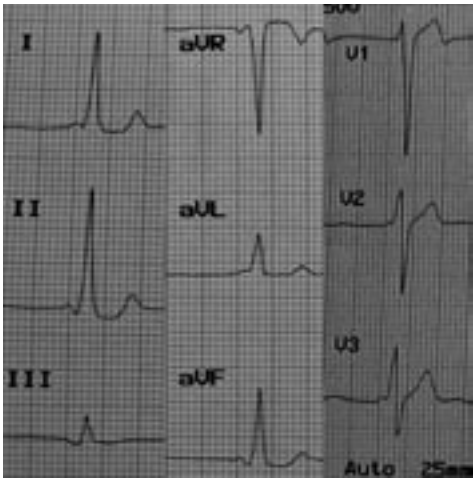


Рис. 3. Электрокардиограмма со 100% специфическими для правых передних и переднесептальных ДПЖС критериями: положительные волны дельта в I, II, III, aVL, aVF и V_1 отведениях (данное ДПЖС находилось в правой передней позиции)

почти половину (47%) левосторонних манифестирующих ДПЖС. При РЧА у данной группы пациентов отсутствует необходимость картирования правых отделов сердца. В случае наличия вышеописанных электрокардиографических критериев во время РЧА мы единожды пунктируем бедренную вену и проводим электрод в правые отделы сердца, где устанавливаем его в коронарном синусе (КС). Данный электрод служит анатомическим ориентиром при последующем картировании левого атриовентрикулярного кольца и одновременно в части случаев стимуляционным электродом. Предсердная и желудочковая стимуляция осуществляется из одной и той же позиции в коронарном синусе. Для стимуляции предсердий используется невысокая амплитуда импульсов, в то время как при увеличении амплитуды в большинстве случаев происходит стимуляция желудочков. При отсутствии стойкого ритмовождения при стимуляции желудочков из коронарного синуса, электрод перемещают в правый желудочек. В дальнейшем для диагностической стимуляции желудочков после эффективной РЧА диагностический электрод всегда перемещается из КС в правый желудочек (чтобы избежать параллельного возбуждения предсердий при стимуляции желудочков). При уменьшении количества пункций бедренной вены уменьшается травматизация сосудистой стенки. Использование одноэлектродной методики для правых отделов значительно снижает количество расходного материала (электроды, пункционные наборы с интродьюсерами), необходимого для операции. Далее следует одна пункция артерии, и аблационный электрод ретроградно трансаортально проводится в левые отделы. В некоторых центрах при РЧА левосторонних ДПЖС предпочитают антеградный транссептальный доступ с эхокардиографическим контролем во время пункции межпредсердной перегородки [7]. При заранее известном левостороннем расположении

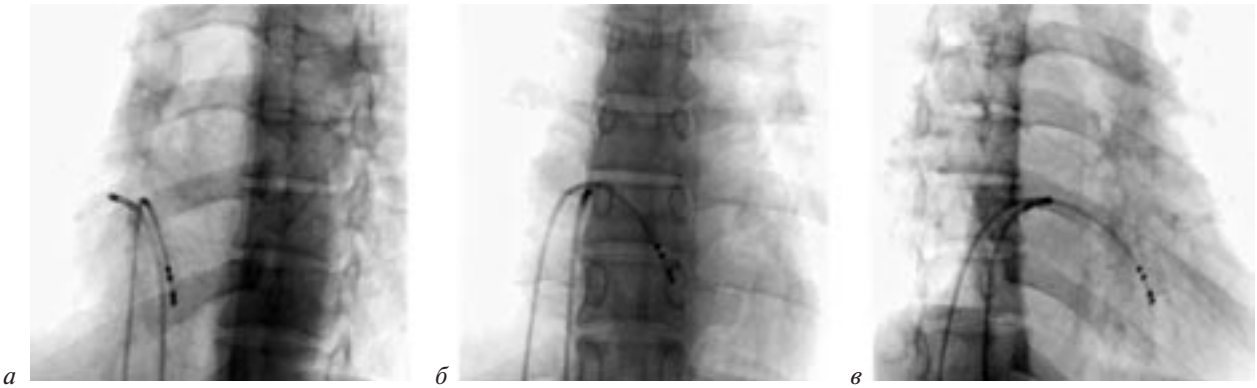


Рис. 4. Положение эндокардиальных электродов во время РЧА правостороннего переднего ДПЖС в левой полукосой (30°) (*а*), прямой (*б*) и правой полукосой (30°) (*в*) проекциях

ДПЖС можно рациональнее спланировать операционный график и не терять времени на вызов специалиста для ультразвукового контроля при выполнении транссептальной пункции.

Возможность определить подгруппу с правосторонним передним и переднесептальным расположением ДПЖС представляет свои преимущества. В подобных случаях бывает проблематично добиться стабильного контакта электрода с эндокардом без специальных приспособлений. В литературе имеются данные о большей эффективности РЧА ДПЖС данных локализаций и меньшем числе рецидивов в случае использования специальных фиксирующих электрод интродьюсеров [10]. Таким образом, при вышеописанном соотношении волн дельта необходимо заранее планировать применение специальных фиксирующих электрод интродьюсеров.

ДПЖС задней парасептальной локализации могут представлять определенные трудности для электрофизиолога. При данном расположении ДПЖС эффективность РЧА обычно ниже, чем при другом расположении [2]. При косом расположении путей с критериями для воздействия как в правой, так и левой парасептальных областях, описанные нами критерии могут помочь в решении вопроса о точке приложения воздействия во время РЧА.

Из исследуемой нами группы не исключались пациенты с перенесенными инфарктами миокарда, кардиомиопатиями, корригированными и некорригированными врожденными пороками сердца и другими состояниями, которые могли бы привести к изменениям полярности волны дельта на поверхностной ЭКГ. Учитывая вышесказанное, описанные нами критерии можно с точностью применять и при наличии сопутствующей сердечной патологии.

ВЫВОДЫ

1. На основании описанных нами электрокардиографических критериев можно со специфичностью 100% определить левостороннюю локализацию ДПЖС у пациентов с синдромом WPW, как с наличием сопутствующей кардиальной патологии, так и без нее, что позволит:

– снизить травматизацию венозной стенки за счет уменьшения количества пункций во время эндокардиальной катетерной РЧА;

– уменьшить количество необходимого для катетерной аблации расходного материала (пункционные наборы, интродьюсеры, электроды) за счет использования во время работы одного электрода в правых отделах сердца;

– сократить время РЧА за счет уменьшения количества пункций, использования меньшего числа электродов и исключения из протокола операции эндокардиального картирования правого атриовентрикулярного кольца;

– более рационально использовать рабочее время при составлении операционного графика в электрофизиологических лабораториях, применяющих при катетерной аблации ДПЖС первично транссептальный левосторонний доступ под контролем эхокардиографии.

2. Предоперационное определение правостороннего переднего и переднесептального расположения дополнительного предсердно-желудочкового соединения на основании поверхностной электрокардиографии может позволить заблаговременно спланировать использование специальных интродьюсеров для большей эффективности РЧА.

3. Использование критериев большей эффективности левостороннего либо правостороннего воздействия при задних парасептальных ДПЖС может позволить выбрать оптимальную точку воздействия во время РЧА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия, Л. А.* Катетерная аблация аритмий у пациентов детского и юношеского возраста / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 1999. – С. 33–50.
2. *Бокерия, Л. А.* Особенности электрофизиологической диагностики и результаты интервенционного лечения больных с нижнепарасептальными дополнительными путями при синдроме предвозбуждения желудочков / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, К. В. Давтян и др. // Анналы аритмол. – 2004. – № 1. – С. 93–99.
3. *Кушаковский, М. С.* Аритмии сердца / М. С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 1999. – С. 382–410.
4. Лекции по кардиологии / Под ред. Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой; в 3-х т. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2001. – Т. 3. – С. 86–87.
5. *Мандел, В. Дж.* Аритмии сердца /В. Дж. Мандел. – М.: Медицина, 1996. – Т. 3. – С. 364–401.
6. *Blomstrom-Lundqvist, C.* ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias): developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society / C. Blomstrom-Lundqvist, M. Scheinman, E. Aliot et al. // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1857–1897.
7. *Clark, J. M.* Transseptal puncture and catheter ablation without the use fluoroscopy; results from a single institution / J. M. Clark, J. R. Bockoven, J. R. Lane, G. L. Smith // Heart Rhythm. – 2007. – Vol. 4., Issue 5S. – P. S262.
8. *Hanon, S.* Early history of the pre-excitation syndrome / S. Hanon, M. Shapiro, P. Schweitzer// Europace. – 2005. – Vol. 7. – P. 28–33.
9. *Kuck, K. H.* Radiofrequency current catheter ablation of accessory atrioventricular pathways / K. H. Kuck, M. Schlutar, M. Geiger et al.// Lancet. – 1997. – Vol. 337. – P. 1557–1561.
10. *Sacher, F.* How to succeed in WPW ablation after a prior failure? A 1999–2006 multicenter experience / F. Sacher, M. J. Wright, U. Tedrow et al. // Heart Rhythm. – 2007. – Vol. 4., Issue 5S. – P. S70.
11. *Szili-Torok, T.* How to approach left-sided accessory pathway ablation using intracardiac echocardiography / T. Szili-Torok., G.-J. Kimman, J. Tuin, L. Jordaens // Europace. – 2001. – Vol. 3. – P. 28.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.125:616.124.3:616.127+616.1-092.4/9

ВЛИЯНИЕ ПРЕДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВОЙ И МОНОФОКАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ВЕРХУШКИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА РЕПОЛЯРИЗАЦИЮ И НАСОСНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА СОБАКИ

Н. А. Киблер[1], А. С. Цветкова[1, 2], Я. Э. Азаров[1, 2], В. П. Нужный[1, 3], Д. Н. Шмаков[1]*

[1] Лаборатория физиологии сердца Института физиологии Коми научного центра УрО РАН,
[2] Кафедра нормальной физиологии, [3] Кафедра внутренних болезней № 2 Коми филиала Кировской государственной медицинской академии, г. Сыктывкар

Изучены свойства реполяризации и насосная функция левого и правого желудочков сердца при суправентрикулярном ритме, предсердно-желудочковой стимуляции (в режиме DDD) и стимуляции верхушки ПЖ (в режиме VVI) у наркотизированных взрослых беспородных собак. Методом 128-канальной синхронной регистрации определены время деполяризации, время реполяризации и интервалы активация–восстановление в интрамуральных слоях миокарда желудочков. Давление в желудочках сердца измеряли посредством трансмуральной катетеризации. Анализировали дисперсии времени и длительности активации, реполяризации и интервалов активация–восстановление миокарда желудочков, сопоставляя их с гемодинамическими показателями желудочков. Насосная функция ЛЖ и ПЖ в большей степени снижалась при VVI-стимуляции по сравнению с таковой при суправентрикулярном ритме. Время реполяризации миокарда ПЖ увеличивалось в большей степени при DDD-стимуляции, что приводило к замедлению максимальной скорости падения (dP/dt min) давления в ПЖ.

Ключевые слова: интервал активация–восстановление, электрокардиостимуляция, сократимость.

The properties of the repolarization and pump function of the left and right ventricles of the heart in mongrel dogs are affected by the supraventricular rhythm, atrioventricular pacing (in the regime DDD) and pacing of the RV apex (in the regime VVI). The activation and repolarization times, as well as the activation–recovery intervals (ARIc) at many sites of the ventricular myocardium were determined from unipolar electrograms obtained by a method of the 128-channel synchronous recording. Intraventricular blood pressure was measured by a transmural catheterization. The dispersions of times and durations of depolarization, repolarization and ARIc as compared to gemodynamic indexes of ventricles were analysed. The pump function of the LV and RV was largely decreased by the VVI pacing as compared with supraventricular rhythm. The repolarization time of the RV myocardium was largely increased by the DDD pacing, that resulted in slowing-down of the maximal velocity of the fall (dP/dt min) of pressure in the RV.

Key words: activation-recovery interval, electrocardiostimulation, contractility.

В течение первых трех десятилетий применения клинической электрокардиостимуляции большое внимание уделялось синхронизации работы предсердий и желудочков, что представляет собой важный этап в терапии сердечных аритмий и других заболеваний сердца. В результате того, что стимуляция наиболее традиционной области (верхушка ПЖ) приводила к повышению смертности и заболеваемости пациентов [12, 18], возрос интерес к последовательности активации при последовательной атриовентрикулярной стимуляции желудочков [12, 27].

В сердцах с имплантированным кардиостимулятором происходит ряд физиологических процессов, определяющих в дальнейшем структурно-функциональные изменения, приводящие к дезорганизации деятельности сердца как системы [13, 15]. И если влияние последовательности активации при электрокардиостимуляции становится все более ясным, то неизвестно, как меняются свойства реполяризации при различных видах стимуляции, учитывая, что их изменение зачастую приводит к возникновению аритмий у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляционными системами [6, 23].

Известно, что применение последовательной атриовентрикулярной стимуляции улучшает гемодинамику у человека и животных [4, 10, 25, 29], тогда как стимуляция верхушки ПЖ приводит к значительному снижению насосной функции ЛЖ по сравнению со стимуляцией других областей желудочков сердца собаки [8, 11, 20]. В большинстве подобных исследований изучается функция ЛЖ; вместе с тем насосная функция ПЖ при кардиостимуляции исследована недостаточно [13].

Поскольку волна деполяризации предшествует сокращению миокарда [2], актуальны вопросы

* E-mail: natanadya@mail.ru

об изменении свойств реполяризации миокарда и о том, как эти изменения связаны с насосной функцией сердца, и особенно с показателями лузитропии.

Цель работы – исследование свойств реполяризации и насосной функции правого и левого желудочков при DDD- и VVI-стимуляции сердца у собаки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на беспородных собаках обоего пола (n=16) с массой тела 34±6 кг. Животных наркотизировали путем внутримышечной инъекции золетила (Zoletil® 100, «Virbas», Франция) и ксилазина (Xyla, Голландия) в дозе 15 мг/кг и 0,15 мл/кг соответственно, переводили на искусственную вентиляцию легких. Вскрывали грудную клетку и перикард. После вскрытия грудной клетки температуру тела животного во время эксперимента поддерживали на уровне 37—38°С, а сердце смачивали теплым (37—38°С) физиологическим раствором (0,85% NaCL). Применяли стимулы прямоугольной формы, с амплитудой 3,5 мВ и длительностью 1,0±0,2 мс, навязывая ритм в 150 уд/мин для всех типов электрокардиостимуляции. Суправентрикулярный ритм (стимуляция правого предсердия) использовали в качестве контроля для стабилизации длины сердечного цикла. Проводили эпикардиальную стимуляцию верхушки ПЖ (в режиме VVI) и последовательную предсердно-желудочковую стимуляцию (в режиме DDD).

Электрофизиология. Картографирование электрических потенциалов сердца осуществляли многоэлектродными интрамуральными иглами [1] с помощью многоканальной системы для синхронной регистрации электрического поля сердца, разработанной АОЗТ СП «Геософт-Истлинк» («Геолинк») совместно с Институтом физиологии Коми НЦ УрО РАН при участии АОЗТ «ВНИИМП-ВИТА». В качестве реперного сигнала использовали начало *QRS*-комплекса во II стандартном отведении. Момент прихода волны активации, или деполяризации, в область отведения потенциала определяли по показателю *dV/dt min* в период комплекса *QRS*, момент окончания реполяризации – по показателю *dV/dt max* в период интервала *ST—T* [22], а локальную длительность реполяризации, или интервал активация—восстановление (ARI) – по временному промежутку между моментами деполяризации и окончания реполяризации. Корригированные по ритму интервалы активация–восстановление (ARIc) вычисляли аналогично формуле Базетта: $ARIc=ARI/RR_{1/2}$, в секундах. Дисперсии времен активации, реполяризации и ARI вычисляли путем определения разницы между максимальным и минимальным значением времени.

Гемодинамика. Для измерения давления в полости правого желудочка сердца прямым методом однопросветный катетер вводили через свободную стенку желудочка. Посредством катетеризации левой бедренной артерии катетером Свана—Ганца определяли давление в левом желудочке и аорте, а также сердечный выброс – минутный объем крови (МОК) методом термодилюции. ЭКГ, внутрижелудочковое давление и МОК регистрировали одновременно гемодинамической установкой Prucka Mac-Lab 2000 («GE Medical System», GmbH, Германия). Репрезентативные ЭКГ и кривые давления в желудочках и аорте приведены на рис. 1. Измеряли длительность комплекса *QRS*,

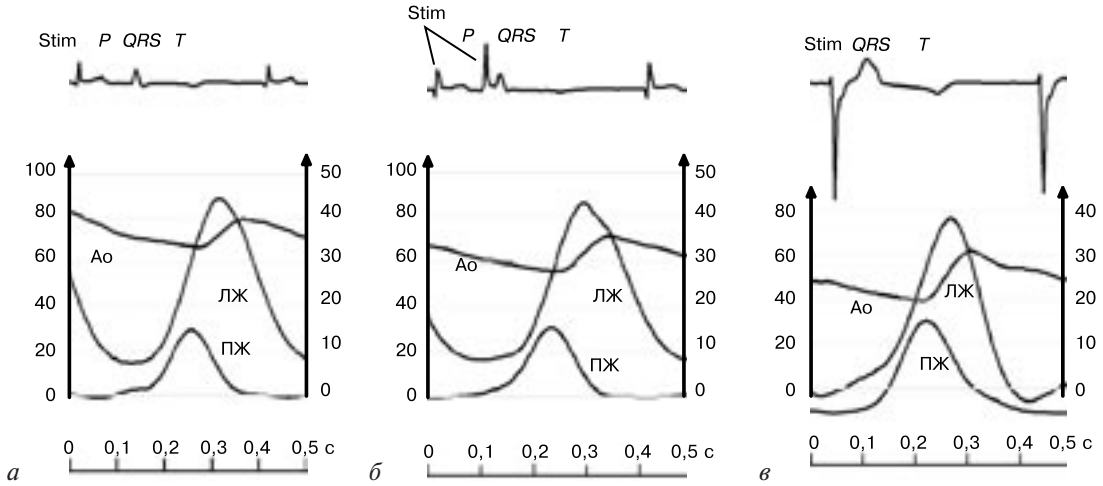


Рис. 1. Электрокардиограммы в III отведении от конечностей (вверху), кривые давления в левом и правом желудочках и аорте (внизу) у собаки, зарегистрированные при суправентрикулярном ритме (*а*), при предсердно-желудочковой стимуляции (*б*), при стимуляции верхушки правого желудочка (*в*); Stim – артефакт стимула; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; Ао – аорта; по оси абсцисс – время в секундах, по оси ординат – давление в левом желудочке и аорте (слева) и в правом желудочке (справа), в мм рт. ст.

интервала *Q—T* и гемодинамические показатели: систолическое (СД ЛЖ и СД ПЖ), конечное диастолическое давление (КДД ЛЖ и КДД ПЖ) и среднее давление в аорте (Рср); максимальную скорость прироста (*dP/dt max*) и снижения (*dP/dt min*) давления в левом и правом желудочках. На основе полученных значений Рср и МОК определяли общее периферическое сопротивление (ОПС).

В конце эксперимента животных умерщвляли, после чего взвешивали массу сердца и желудочков. Масса сердца собаки составила 173±45 г, масса ЛЖ – 105±29 г, масса ПЖ – 38±14 г.

Результаты статистически анализировали с помощью программ Microsoft Office Excel 2003 и Биостатистика (Primer of Biostatistics 4.03). Коэффициент корреляции рассчитывали для электрофизиологических и гемодинамических параметров как отдельно для различных режимов стимуляции (суправентрикулярный ритм, DDD или VVI), так и в общей группе, в которой результаты, полученные при разных режимах стимуляции, были объединены. Для сравнения выборочных показателей использовали критерий Стъюдента для парных сравнений с поправкой Бонферрони, критерий Уилкоксона и критерии Фридмана и Ньюмена–Кейлса. Различия признавались значимыми при $p<0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение (M±δ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Электрофизиологические данные. Анализ электрограмм показал, что при DDD- и VVI-стимуляции происходит увеличение длительности *QRS*-комплекса и *QT*-интервала по сравнению с суправентрикулярным ритмом (рис. 2, *а*). В миокарде ЛЖ дисперсия времени активации увеличивается как при DDD-, так и при VVI-режимах стимуляции (рис. 2, *в*), в то время как увеличение дисперсии активации в миокарде ПЖ обнаружено лишь при режиме однокамерной стимуляции желудочков (рис. 2, *г*). В результате статистически

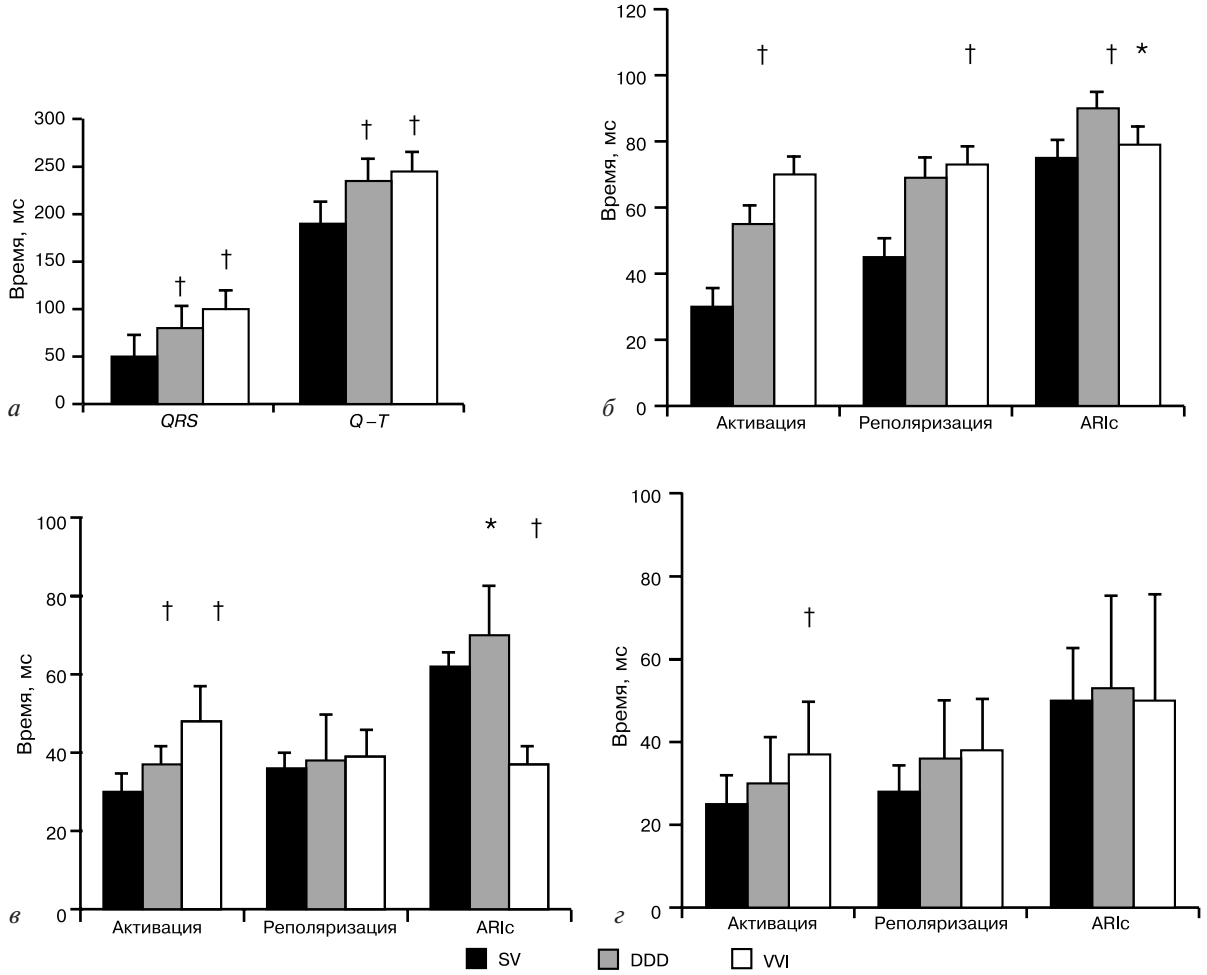


Рис. 2. Длительность комплекса *QRS* и интервала *Q–T* (*а*), дисперсии времен активации, реполяризации и ARIc желудочков сердца (*б*), левого желудочка (*в*), правого желудочка (*г*) сердца собаки при суправентрикулярном ритме (SV), предсердно-желудочковой стимуляции (DDD), стимуляции верхушки правого желудочка (VVI)
† $p<0,05$ – по отношению к суправентрикулярному ритму; * $p<0,05$ – DDD-стимуляция по отношению к VVI-стимуляции

Таблица 1

Длительность корригированых интервалов активация–восстановление (ARIc) желудочков сердца собаки при эктопическом возбуждении

Вид стимуляции	Области эктопического возбуждения			
	основание правого желудочка	верхушка правого желудочка	основание левого желудочка	верхушка левого желудочка
Суправентрикулярный ритм	255,4±41,8*	242,4±42,9	244,2±34,9*	250,9±43,5
DDD-стимуляция	261,4±38,8*†#	241,1±39,7	236,4±45,3*	249,2±38,6
VVI-стимуляция	262,0±34,7*†	239,0±44,0	240,5±47,6*	255,8±45,1

* $p<0,05$ – отношение ARIc верхушки к ARIc основания (в левом и правом желудочках); † $p<0,05$ – отношение ARIc основания правого желудочка к ARIc основания левого желудочка; # $p<0,05$ – по отношению к суправентрикулярному ритму.

значимое увеличение общего времени охвата возбуждением миокарда желудочков наблюдается только при VVI-режиме стимуляции (рис. 2, *б*). При стимуляции желудочков увеличивается общая дисперсия времени окончания реполяризации (при VVI-режиме) и интервалов активация-восстановление (при DDD-режиме) (см. рис. 2, *б*).

Эктопическое возбуждение приводит к удлинению ARIc в миокарде основания ПЖ, но значимое увеличение длительности состояния возбуждения отмечено лишь в условиях двухкамерной стимуляции сердца (табл. 1). Так как при суправентрикулярном ритме в ПЖ ARIc увеличиваются в направлении от верхушки к основанию, а в миокарде ЛЖ – от основания к верхушке, увеличение длительности реполяризации в основании ПЖ не приводит к изменению градиента реполяризации в условиях DDD- и VVI-стимуляции.

Гемодинамические данные. На рисунке 3, *а* показано, что *систолическое давление в ЛЖ* уменьшается при VVI-стимуляции по сравнению с суправентрикулярным ритмом и режимом DDD. В ПЖ обнаружено уменьшение систолического давления как при VVI-, так и при DDD-стимуляции по сравнению с его величиной при суправентрикулярном ритме. *Среднее аортальное давление* снижается при обоих режимах стимуляции, причем однокамерная стимуляция сердца приводит к большему снижению данного показателя по сравнению с двухкамерной. При любом режиме стимуляции *конечное диастолическое давление* в ПЖ и ЛЖ значимо не изменяется по сравнению с таковым при суправентрикулярном ритме (рис. 3, *б*).

Стимуляция сердца в режиме DDD не приводит к изменению *максимальной скорости нарастания давления* по сравнению с суправентрикулярным ритмом, как в ЛЖ, так и в ПЖ (рис. 3, *в*). В то же время происходит значимое снижение *dP/dt max* в обоих желудочках при VVI-стимуляции, по сравнению с ее величиной при суправентрикулярном ритме и DDD-стимуляции. Обнаружено уменьшение *скорости изоволюмического расслабления* миокарда ПЖ и ЛЖ в условиях DDD- и VVI-стимуляции по сравнению с суправентрикулярным ритмом, кроме того, ЛЖ характеризуется более значительным уменьшением скорости расслабления миокарда при VVI-стимуляции, чем в режиме DDD (рис. 3, *г*).

Величина сердечного выброса почти не изменяется при любом режиме стимуляции сердца (рис. 3, *д*), а общее периферическое сопротивление в условиях VVI-стимуляции значимо уменьшается по сравнению с таковым при суправентрикулярном ритме и режиме двухкамерной стимуляции сердца (рис. 3, *е*).

Корреляционные связи электрофизиологических и гемодинамических показателей приведены в таблице 2. В ЛЖ выявлена отрицательная корреляция между длительностью *QRS*-комплекса и максимальной скоростью прироста давления при VVI-режиме. Существует также положительная корреляционная связь между массой сердца и максимальной скоростью прироста давления *dP/dt max* как при любом из режимов стимуляции отдельно (суправентрикулярный ритм, DDD или VVI), так и в общей группе, тогда как корреляция между *dP/dt max* и массой желудочка, а также систолическим давлением и массой желудочка существует только при суправентрикулярном ритме и в общей группе и отсутствует при DDD- и VVI-режимах отдельно. Выявлена положительная корреляция между скоростями прироста (*dP/dt max*) и падения (*dP/dt min*) давления при всех видах стимуляции. В общей группе обнаружена положительная корреляция между дисперсией ARIc и показателем *dP/dt min* в ЛЖ.

Выявлена положительная корреляционная связь между скоростями снижения (*dP/dt min*) и прироста (*dP/dt max*) давления в ПЖ при суправентрикулярном ритме, VVI-стимуляции и вне зависимости от режима стимуляции. В общей группе также обнаружена отрицательная корреляция между показателем *dP/dt min* миокарда ПЖ и общей дисперсией ARIc.

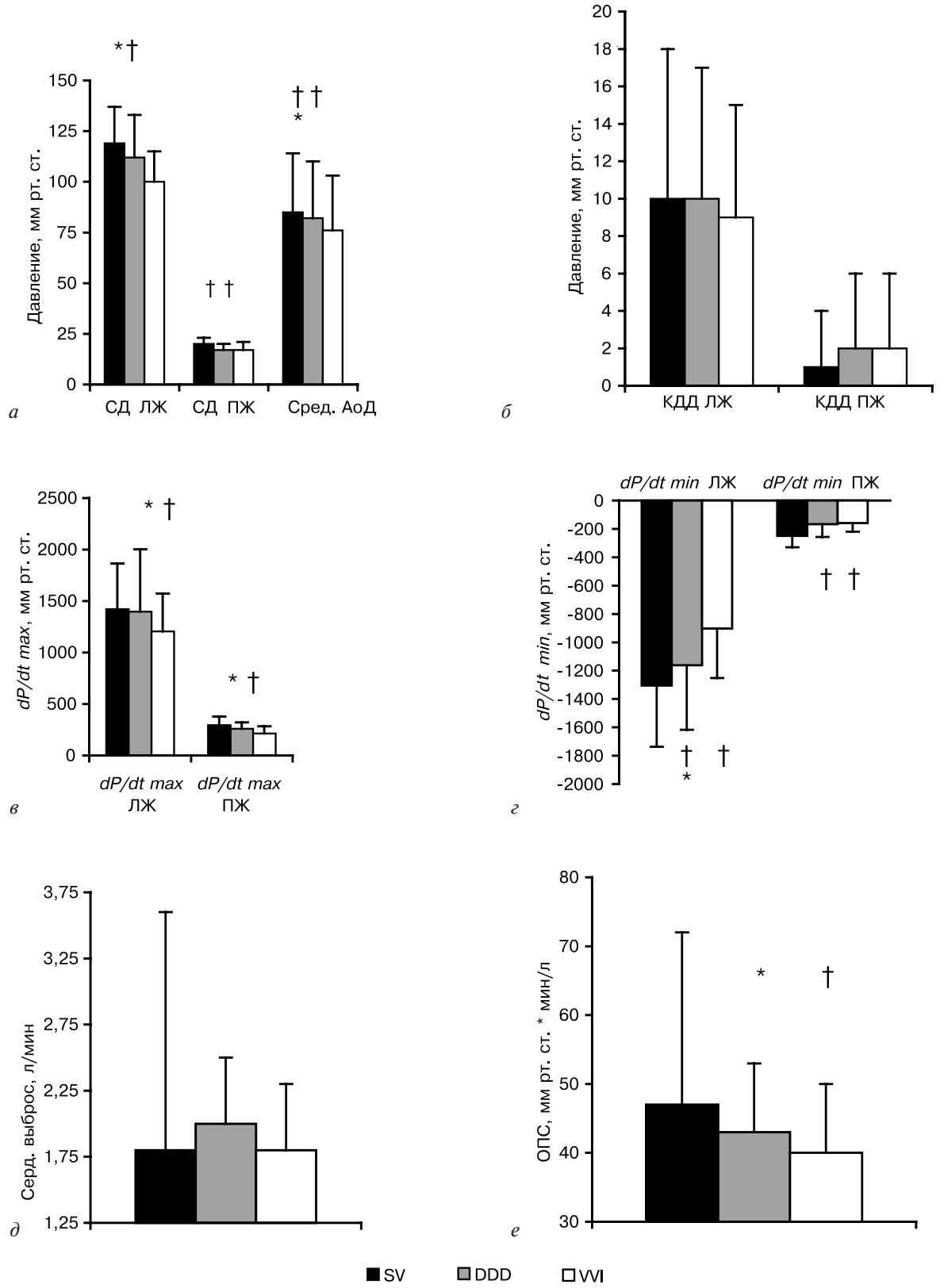


Рис. 3. Гемодинамические показатели сердца собаки:

а – систолическое давление левого и правого желудочков и среднее аортальное давление; *б* – конечное диастолическое давление левого и правого желудочков; *в* – максимальная скорость повышения давления (*dP/dt max* ЛЖ; *dP/dt max* ПЖ) в левом и правом желудочках; *г* – максимальная скорость падения давления (*dP/dt min* ЛЖ; *dP/dt min* ПЖ) в левом и правом желудочках; *д* – сердечный выброс (МОК); *е* – общее периферическое сопротивление (ОПС); SV – суправентрикулярный ритм; DDD – предсердно-желудочковая стимуляция; VVI – стимуляция верхушки правого желудочка († p <0,05 – по сравнению с суправентрикулярным ритмом; * p<0,05 – DDD-стимуляция по отношению к VVI-стимуляции)

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между гемодинамическими и электрофизиологическими параметрами миокарда желудочков сердца собаки

Гемодинамические показатели	Суправентрикулярный ритм	Предсердно-желудочковая стимуляция	Стимуляция верхушки правого желудочка	Общая по всем стимуляциям
Левый желудочек				
dP/dt max ЛЖ и *QRS*	-0,031	-0,499	-0,684; p<0,05	0,020
dP/dt max и *dP/dt min* ЛЖ	0,916; *p*<0, 01	0,905; *p*<0,001	0,790; *p*<0,01	0,867; *p*<0,001
Масса сердца и *dP/dt max* ЛЖ	0,835; *p*<0,01	0,665; *p*<0,05	0,634; *p*<0,05	0,673; *p*<0,001
Масса ЛЖ и СД ЛЖ	0,643; *p*<0,05	0,522	0,451	0,483; *p*<0,01
Масса ЛЖ и *dP/dt max* ЛЖ	0,774; *p*<0,01	0,598	0,568	0,612; *p*<0,001
dP/dt min ЛЖ и дисперсия ARIc ЛЖ	0,509	0,574	0,431	0,381; *p*<0,05
Правый желудочек				
dP/dt max и *dP/dt min* ПЖ	0,944; *p*<0,001	0,754; *p*<0,05	0,586	0,764; *p*<0,001
dP/dt min ПЖ и общая дисперсия ARIc	-0,443	-0,310	-0,440	-0,411; *p*<0,05

Примечание. СД ЛЖ и СД ПЖ – систолическое давление левого и правого желудочков; dP/dt max – максимальная скорость повышения давления в желудочке в период фазы изоволюмического сокращения; dP/dt min – максимальная скорость падения давления во время фазы изоволюмического расслабления; ARIc – локальная длительность реполяризации (интервал активация – восстановление).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе исследования выявлено следующее: 1) однокамерная и двухкамерная стимуляция сердца собаки приводит к уширению комплекса *QRS* и удлинению интервала *Q—T*; 2) DDD- и VVI-стимуляция увеличивает локальную длительность реполяризации (ARIc) в основании ПЖ по сравнению с суправентрикулярным ритмом; 3) DDD-стимуляция сопровождается более значимыми изменениями реполяризации миокарда желудочков; 4) VVI-стимуляция приводит к значительному ухудшению процесса сокращения и расслабления миокарда желудочков сердца собаки; 5) при DDD- и VVI-стимуляции выявлены корреляционные связи электрофизиологических и гемодинамических показателей.

Электрофизиологические данные. Выявленное нами увеличение длительности комплекса *QRS* у собак при эктопическом возбуждении сердца сопоставимо с ранее опубликованными данными [11, 14, 17, 26]. Полученная нами отрицательная корреляционная связь между длительностью *QRS*-комплекса и *максимальной скоростью прироста (dP/dt max)* давления в ЛЖ при VVI-стимуляции свидетельствует о том, что уширение *QRS*-комплекса ведет к снижению сократимости миокарда желудочка вследствие десинхронизма активации.

Известно, что эктопическое возбуждение желудочков увеличивает дисперсию активации вследствие миогенного распространения волны возбуждения [2] и дисперсию реполяризации вследствие значительного изменения последовательности активации [5]. По полученным нами данным, VVI-стимуляция приводит к увеличению дисперсии времени активации и реполяризации в миокарде желудочков, тогда как при DDD-стимуляции эти показатели значительно не изменяются. При суправентрикулярном ритме миокард ЛЖ вследствие большей массы имеет большую дисперсию ARI по сравнению с миокардом ПЖ [19]. Нами установлено, что при DDD- и VVI-стимуляции по сравнению с суправентрикулярным ритмом увеличивается дисперсия ARI в обоих желудочках. Вследствие того, что миокард ПЖ собаки имеет большую экспрессию транзиторного калиевого тока [16] и плотность этого тока увеличивается по направлению от основания желудочка к его верхушке [3, 24, 28], длительности потенциалов действия увеличиваются по направлению от верхушки к основанию.

Гемодинамические данные. У собаки систолическое давление ЛЖ и ПЖ, *максимальная скорость нарастания* давления (*dP/dt max*) желудочков значительно снижаются при VVI-стимуляции. *Максимальная скорость прироста (dP/dt max)* давления в желудочке является чувствительным маркером снижения систолической функции ЛЖ сердца собак [7, 14, 17, 29], который хотя и зависит от преднагрузки, но в силу ее стабильности при кардиостимуляции служит надежным показателем изменения сократимости ЛЖ [2]. Выявленная корреляционная связь между массой сердца и *максимальной скоростью прироста* давления *dP/dt max* в ЛЖ говорит о том, что сократимость миокарда напрямую зависит от массы сердца животного. Выявленные корреляции между *dP/dt max* и массой ЛЖ, СД ЛЖ и массой ЛЖ существуют только при суправентрикулярном ритме и в общей группе,

что, вероятно, происходит вследствие незначительного участия проводящей системы в распространении импульса.

Поскольку в наших экспериментах уровень преднагрузки, оцениваемый по величине КДД ЛЖ и КДД ПЖ, не отличается при DDD- и VVI-режимах стимуляции, что не противоречит литературным данным [17], можно сделать вывод, что причиной изменения максимальной скорости нарастания давления является снижение сократимости миокарда ЛЖ и ПЖ, хотя в исследованиях [9] при VVI-стимуляции авторы выявили увеличение КДД ЛЖ по сравнению с суправентрикулярным ритмом.

Эктопическое возбуждение желудочков при кардиостимуляции, изменяя степень неоднородности сокращения миокарда, наряду с влиянием на систолическую функцию нарушает и процесс его расслабления. Как и в ранее проведенных исследованиях [8, 9, 17, 20, 29], полученные нами результаты показали, что при данных режимах стимуляции сердца изменяется *скорость изоволюмического расслабления (dP/dt min)* желудочков. Значительное увеличение значения *dP/dt min* желудочков, то есть замедление скорости изоволюмического расслабления при VVI-стимуляции у собаки по сравнению с суправентрикулярным ритмом свидетельствует о нарушении диастолической функции ЛЖ и ПЖ. Выявленную положительную корреляцию *между скоростями прироста (dP/dt max)* и *падения (dP/dt min)* давления в ЛЖ и ПЖ при DDD- и VVI-стимуляции можно объяснить следующим образом. Известно [21], что повышенная сократимость приводит к снижению конечного систолического объема (за счет увеличения скорости диссоциации Ca^{2+} тропонинового комплекса), ассоциирующемуся с увеличением скорости расслабления. В нашем случае пониженная сократимость, вызванная замедлением *максимальной скорости прироста (dP/dt max)* давления в ЛЖ и ПЖ при DDD- и VVI-режимах стимуляции, приводит к *снижению скорости изоволюмического расслабления (dP/dt min)*.

В ходе наших экспериментов установлено, что DDD- и VVI-стимуляция сердца не изменяют сердечный выброс, но VVI-стимуляция сопровождается значительным снижением Рср и ОПС, что является компенсаторным механизмом, влияющим на снижение сократимости для поддержания фиксированного МОК.

Взаимосвязь гемодинамических показателей и электрофизиологических параметров миокарда желудочков. Полученные электрофизиологические данные при эктопическом возбуждении сердца собаки свидетельствуют о том, что реполяризация миокарда ПЖ ухудшается, на что указывает удлинение локальной длительности реполяризации (ARIc) в основании правого желудочка при DDD-стимуляции. Диастолическая функция правого желудочка в нашем исследовании ухудшается при DDD- и VVI-стимуляции, о чем свидетельствует значительное снижение максимальной скорости падения давления – *dP/dt min*. Таким образом, происходит увеличение времени реполяризации ПЖ при DDD-ститмуляции, в результате чего происходит снижение максимальной скорости падения давления *dP/dt min* в ПЖ по отношению к суправентрикулярному ритму. Выявленная корреляционная связь при стимуляции в общей группе показывает, что увеличение дисперсии ARIc в обоих желудочках ведет к снижению максимальной скорости падения давления (*dP/dt min*) в ПЖ. Корреляция, выявленная между дисперсией ARIc ЛЖ и максимальной скоростью падения давления (*dP/dt min*) в ЛЖ в общей группе, свидетельствует о том, что при эктопическом возбуждении максимальная скорость падения давления в ЛЖ снижается вследствие увеличения дисперсии ARIc ЛЖ.

Таким образом, насосная функция левого и правого желудочков сильнее нарушена при VVI-, чем при DDD-стимуляции по отношению к таковой при суправентрикулярном ритме. При DDD-стимуляции увеличивается локальная длительность реполяризации (ARIc) в основании правого желудочка по сравнению с ее величиной при суправентрикулярном ритме, в результате чего время реполяризации миокарда правого желудочка увеличивается, что приводит к снижению максимальной скорости падения давления (*dP/dt min*) в правом желудочке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Способ изготовления игольчатого электрода: патент № 2167599 РФ /В. А. Витязев, Д. Н. Шмаков // Бюллетень № 18. – 2001.
2. *Шмаков, Д. Н.* Активация миокарда / Д. Н. Шмаков, М. П. Рощевский. – Сыктывкар: Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, 1997.
3. *Akar, F. G.* Cellular basis for dispersion of repolarization underlying reentrant arrhythmias / F. G. Akar, K. R. Laurita, D. S. Rosenbaum// J. Electrocardiol. – 2000. – Vol. 33. – P. 23–31.
4. *Daggett, W. M.* Relative contribution of the atrial systole-ventricular systole interval and of patterns of ventricular activation to ventricular function during electrical pacing of the dog heart / W. M. Daggett, J. A. Bianco, W. J. Powel// Circ. Res. – 1970. – Vol. 27. – P. 69–79.
5. *Deshmukh, P.* Permanent, direct His-bundle pacing: A novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation / P. Deshmukh, D. A. Casavant, M. Romanyshyn, K. Anderson // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 869–877.
6. *Fish, J. M.* Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization: implication for biventricular pacing / J. M. Fish, J. M. Di Diego, V. Nesterenko, C. Antzelevitch // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2136–2142.
7. *Grover, M.* Endocardial pacing site affects left ventricular end-diastolic volume and performance in the intact anesthetized dog / M. Grover, S. A. Glantz// Circ. Res. – 1983. – Vol. 53. – P. 72–85.

8. *Hay, I.* Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block / I. Hay, V. Melenovsky, B. J. Fetics // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 3404–3410.
9. *Heyndrickx, G. R.* Effects of altered site of electrical activation on myocardial performance during inotropic stimulation / G. R. Heyndrickx, J.-P. Vilane, D. R. Khight, S. F. Vatner // Circulation. – 1985. – Vol. 71, № 5. – P. 1010–1016.
10. *Klotz, D. H.* Implantation sites of pacemakers after right ventriculotomy and complete heart block / D. H. Klotz, J. W. Lister, S. L. Jomain// JAMA. – 1963. – Vol. 186. – P. 929–931.
11. *Lister, J. W.* Effect of pacemaker site on cardiac output and ventricular activation in dogs with complete heart block / J. W. Lister, D. H. Klotz, S. L. Jomain et al. // Amer. J. Cardiol. – 1964. – Vol. 14. – P. 494–503.
12. *Nielsen, J. C.* Regional myocardial blood flow in patients with sick sinus syndrome randomized to long-term single chamber atrial or dual chamber pacing-effect of pacing mode and rate / J. C. Nielsen, M. Boetcher, T. Nielsen // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 1453–1461.
13. *Prinzen, F. W.* Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals / F. W. Prinzen, M. Peschar// PACE. – 2002. – Vol. 25. – P. 484–498.
14. *Prinzen, F. W.* Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing / F. W. Prinzen, M. F. M. van Oosterhout, W. Y. R. Vanagt et al. // Ibid. – 1998. – Vol. 21. – P. 2256–2260.
15. *Puggioni, E.* Acute comparative effects of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation / Puggioni E., Bringole M, Gammage M. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, № 2. – P. 234–238.
16. *Rosati, B.* Concordant expression of KChIP2 mRNA, protein and transient outward current throughout the canine ventricle / B. Rosati, F. Grau, S. Rodriguez et al. // J. Physiol. – 2003. – Vol. 548, № 3. – P. 815–822.
17. *Rosenqvist, M.* The effect of ventricular activation sequence on cardiac performance during pacing / M. Rosenqvist, L. Bergfeldt, Y. Haga, L. RydOn, A. Ewall // PACE. – 1996. – Vol. 19. – P. 1279–1287.
18. *Rosenqvist, M.* Atrial versus ventricular pacing in sinus node disease: A treatment comparison study / M. Rosenqvist, J. Brandt, H. Schueller // Amer. Heart J. – 1986. – Vol. 111. – P. 292–297.
19. *Sampson, K. J.* Electrotonic influences on action potential duration dispersion in small hearts: a simulation study / K. J. Sampson, C. S. Henriquez // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 289, № 1. – P. 350–360.
20. *Simantirakis, E. N.* Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation / E. N. Simantirakis, K. E. Vardakis, G. E. Kochiadakis et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 1013–1018.
21. *Solovyova, O.* Mechanical interaction of heterogeneous cardiac muscle segments in silico: effects on Ca^{2+} handling and action potential / O. Solovyova, N. Vikulova, L. B. Katsnelson, V. S. Markhasin// Int. J. Bifurc. Chaos. – 2003. – Vol. 13. – P. 3757–3782.
22. *Steinhaus, B. M.* Estimating cardiac transmembrane activation and recovery times from unipolar and bipolar extracellular electrogramms: A simulation study / B. M. Steinhaus // Circ. Res. – 1989. – Vol. 64, № 3. – P. 449–462.
23. *Swann, M. H.* Heterogeneous regional endocardial repolarization is associated with increased risk for ischemia-dependent ventricular fibrillation after myocardial infarction / M. H. Swann, H. Nakagawa, E. Vanoli et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 873–879.
24. *Szentadrassy, N.* Apico-basal inhomogeneity in distribution of ion channels in canine and human ventricular myocardium / N. Szentadrassy, T. Banyasz, T. Biro et al. // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 65, № 4. – P. 851–860.
25. *Usyk, T. P.* Relationship between regional shortening and asynchronous electrical activation in a three-dimensional model of ventricular electromechanics / T. P. Usyk, A. D. McCulloch // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 196–202.
26. *Van Huysduynen, B. H.* QRS duration, QRS complexity and repolarization heterogeneity in biventricular pacing in chronic heart failure / B. H. van Huysduynen, C. A. Swenne, J. J. Bax et al. // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2, № 5. – P. 42.
27. *Van Oosterhout, M. F. M.* Asynchronous electrical activation induces inhomogeneous hypertrophy of the left ventricular wall / M. F. M.Van Oosterhout, F. M. Prinzen, T. Arts // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 588–595.
28. *Watanabe, T.* Ventricular action potentials, ventricular extracellular potentials, and the ECG of guinea pig / T. Watanabe, P. M. Rautaharju, T. F. McDonald // Circ. Res. – 1985. – Vol. 57, № 3. – P. 362–373.
29. *Zile, M. R.* Right ventricular pacing reduces the rate of left ventricular relaxation and filling / M. R. Zile, A. S. Blaustein, G. Shimizu, W. H. Gaasch // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1987. – Vol. 10. – P. 702–709.