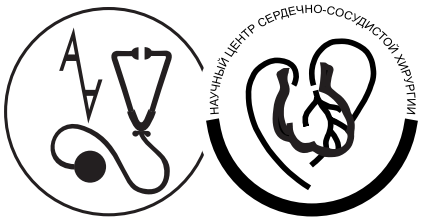
Анналы аритмологии



ANNALS OF ARRHYTHMOLOGY

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит 1 раз в три месяца

Основан в 2004 г.

3. 2010

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

Москва
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН

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

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

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

Адрес редакции:

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

Телефон редакции *8 (499) 236-92-87*
Факс *8 (499) 236-99-76*

E-mail: izdinsob@yandex.ru
http://www.bakulev.ru

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

Зав. редакцией Юшкевич Т. И.
Тел. 8 (499) 237-88-61

Лит. редакторы, корректоры
Антонова И. В., Рыбак В. И.

Компьютерная верстка и обработка графического материала
Хомякова Е. Т.

Номер подписан в печать 06.12.2010

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

119049, Москва,
Ленинский просп., 8
Тел. 8 (499) 236-92-87

Анналы аритмологии
2010. № 3. 1–80
ISSN 1814-6791

Подписной индекс 84535

Главный редактор Л. А. БОКЕРИЯ

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Аверина И. И. Электрическое ремоделирование при компенсированной гипертрофии сердца **5**

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Киртбая Л. Н. Синдром Бругада: клеточные механизмы и подходы к лечению **16**

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Кислицина О. Н., Киртбая Л. Н. Методика применения и оценка эффективности использования эхокардиографии в диагностике диссинхронии до и после имплантации устройств ресинхронизации сердца **31**

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Мусаева М. Э. Врожденный синдром удлиненного интервала Q–T **42**

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Темирбулатова А. Ш. Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка **47**

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Мусаева М. Э. Синдром удлиненного интервала Q–T и методы лечения **56**

Бокерия Л. А., Берсенёва М. И., Маленков Д. А. Аритмогенные осложнения гипертрофической кардиомиопатии **62**

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Глушко Л. А. Механизмы нарушений ритма сердца **69**

CONTENTS

Reviews

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Averina I. I. Electrical remodeling for compensated heart hypertrophy **5**

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Kirtbaya L. N. Brugad syndrome: cellular mechanisms and approaches to treatment **16**

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Kislitsina O. N., Kirtbaya L. N. Application method and efficiency value of echocardiography in diagnostics of dissynchronism before and after implantation of devices for heart resynchronization **31**

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Musaeva M. E. Congenital syndrome of elongated Q–T interval **42**

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Temirbulatova A. Sh. Arrhythmogenic dysplasia/right atrium cardiomyopathy **47**

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Musaeva M. E. Syndrome of elongated Q–T interval and methods of treatment **56**

Bockeria L. A., Bersenyova M. I., Malenkov D. A. Arrhythmogenic complications of hypertrophic cardiomyopathy **62**

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Glushko L. A. Cardiac rhythm disturbance mechanisms **69**

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-007.61:615.847

ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ КОМПЕНСИРОВАННОЙ ГИПЕРТРОФИИ СЕРДЦА

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, И. И. Аверина*

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

Гипертрофия желудочков (ГЖ) – это структурная адаптация сердца, развивающаяся в ответ на врожденную или приобретенную патологию для снижения напряжения стенки миокарда [1–4, 20]. К основным этиологическим факторам, приводящим к развитию ГЖ, относятся генетические мутации белков саркомеров [5], ишемическая болезнь сердца (уменьшение количества жизнеспособного миокарда), патология клапанов сердца (объемная перегрузка или перегрузка давлением) и артериальная гипертензия [1, 3, 4, 57].

Первоначально термин «ремоделирование» использовался для описания структурных изменений сердца – гипертрофии и дилатации. В дальнейшем было показано, что процессы ремоделирования, адаптации сердца включают в себя изменения на различных уровнях (структурном, клеточном и электрическом), которые вместе обеспечивают сохранение нормальной периферической перфузии (стадия компенсации). Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) сердца при хронической сердечной недостаточности (ХСН) включает следующие основные механизмы [1–4]:

– гипертрофию и увеличение массы миокарда ЛЖ;

– изменение формы (дилатацию) и геометрии ЛЖ (во время систолы желудочки принимают не эллипсоидную, а сферичную форму);

– замещение работоспособного миокарда фиброзной тканью;

– апоптоз кардиомиоцитов (программированную гибель клеток);

– гиперактивность нейрогуморальных систем;

– развитие систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Активация нейрогуморальной системы при ХСН не только способствует гипертрофии кардиомиоцитов, оказывает на них прямое токсическое действие и индуцирует апоптоз, но и влияет на активные мембранные свойства клеток миокарда и предрасполагает к удлинению потенциала действии (ПД) и к изменению гомеостаза внутриклеточного кальция. Пролонгированные ПД крайне лабильны вследствие выраженной вариабельности частоты сердечных сокращений. Они предрасполагают к развитию потенциально аритмогенных ранней и поздней постдеполяризаций, которые могут привести к возникновению полиморфных желудочковых тахикардий (ЖТ). Нарушение межклеточного электрического сцепления в результате ремоделирования щелевых контактов (мембран соседних клеток, содержащих белки, формирующие контакт, и осуществляющих электротоническое соединение контактирующих клеток) и активация медиаторов воспаления способствуют изменению клеточного интерстиция, что ведет к замедлению проведения и блокадам. Эти нарушения проведения создают субстрат не только для развития мономорфной ЖТ, но и для межжелудочковой диссинхронии.

Со временем процесс ремоделирования становится неадаптивным, наступает стадия декомпенсации сердечной недостаточности, что, несомненно, приводит к ухудшению прогноза, увеличивает риск внезапной смерти [2–4, 37].

Место ГЖ в развитии хронической сердечной недостаточности все еще обсуждается (рис. 1). До сих пор непонятно, является ли ГЖ самостоятельным механизмом или это всего лишь промежуточная стадия, предшествующая декомпенсации и развитию сердечной недостаточности.

Сама по себе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является фактором риска внезапной смерти [4, 11, 38].

Электрическое ремоделирование происходит у больных как с компенсированной ГЛЖ, так и с хронической сердечной недостаточностью [61]. В основе электрических изменений сердца лежит

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

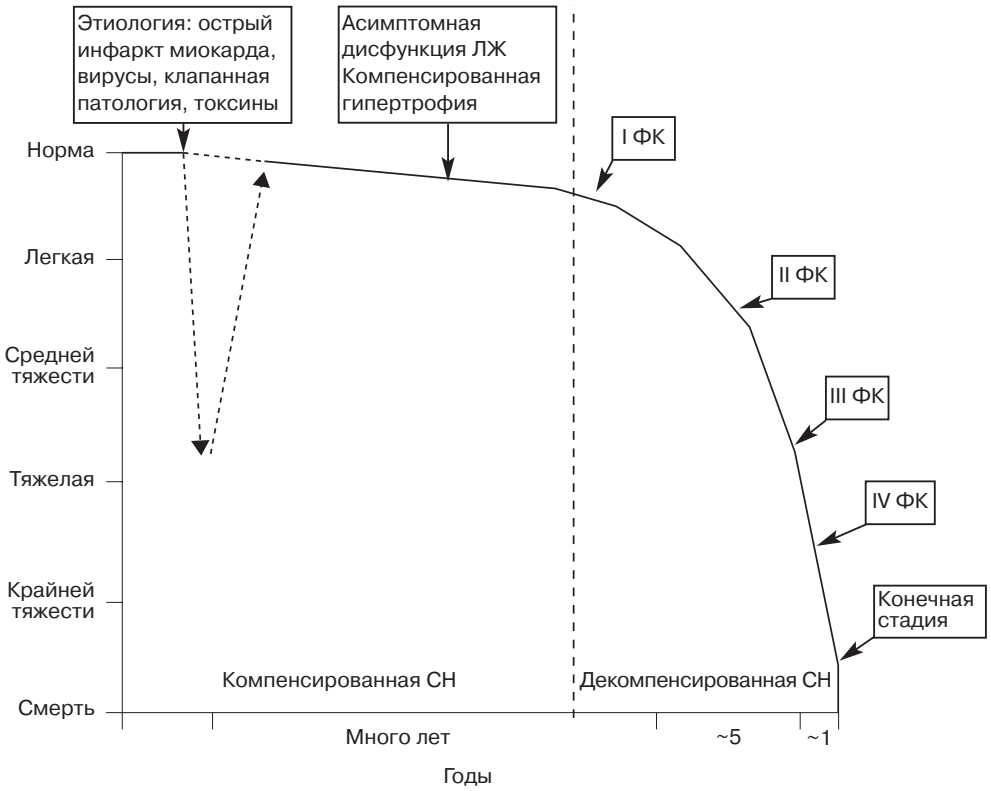


Рис. 1. Графическое представление развития и прогрессирования сердечной недостаточности (сплошная линия); по оси ординат – состояние здоровья, по оси абсцесс – время. На начальных стадиях заболевания развивается компенсаторное ремоделирование, когда сердце может вернуться к нормальному состоянию. Компенсированная гипертрофия или асимптомная дисфункция ЛЖ развиваются до прогрессирования симптомов декомпенсации ХСН [31]

Таблица 1

Электрическое ремоделирование при ГЖ и ХСН

Источник	Объект, модель	Этиология	Изменение интервала $Q–T$	ПМПД
P. P. Davey et al. [14]	Человек	ГЛЖ смешанной этиологии	Б. и.	–
Y. Tsuji et al. [62]	Кролик	ХАВБ + стимуляция	↑	–
Y. Tsuji et al. [64]	Кролик	ХАВБ + стимуляция	↑	–
M. Schoenmakers et al. [51]	Собака	ХАВБ	↑	↑
M. Vos et al. [70]	Собака	ХАВБ	↑	↑
Y. Tsuji et al. [64]	Кролик	ХСН, стимуляция	↓	–
S. S. Chugh et al. [13]	Собака	ХСН, стимуляция	–	↑
M. H. Hsieh et al. [26]	Собака	ХСН, стимуляция	↑	↑
M. P. Pye, S. M. Cobbe [43]	Кролик	Doxorubicin	–	Б. и./↑
P. P. Davey et al. [14]	Человек	ХСН смешанной этиологии	↑	–

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ХАВБ – хроническая атриовентрикулярная блокада; ↑, ↓, Б. и. – увеличение, уменьшение, без изменений соответственно.

увеличение продолжительности потенциала действия (ППД) (рис. 2; табл. 1, 2). Кроме того, происходит нарушение проводимости [34] и изменение «гомеостаза» кальция [54]. Электрическое ремоделирование может инициировать аритмии (проаритмогенный эффект) с высоким риском внезапной сердечной смерти, чаще всего от ЖТ [77].

Аритмогенез также обусловлен дисперсией продолжительности потенциала действия: разница между самым длинным и самым коротким потенциалом действия (дисперсия потенциала действия) при ХСН оказывается больше, чем в неизмененном (нормальном) сердце.

Цель этой статьи – дать краткий обзор различных электрофизиологических изменений, которые происходят при компенсированной ГЖ и хронической сердечной недостаточности. Процессы электрического ремоделирования (ЭР), связанные с

Таблица 2

Потенциалы действия клеток желудочков и клеточные ионные токи

Источник	Объект, модель	Этиология	Фенотип	ППД	I_{Na}	I_{CaL}	I_{to}	I_K	I_{K1}
P. Bailly et al. [8]	Человек	Смешанная	Нет	↑	–	–	Б. и.	–	–
R. B. Kleiman, S. R. Houser [33]	Кошка	ГПЖ	Да	–	–	–	–	↓	↑
R. E. Ten Eick et al. [58]	Кошка	ГПЖ	Нет	–	–	–	↑	–	–
T. Furukawa et al. [18]	Кошка	Пережатие аорты	Нет	↑	–	–	–	↓	–
S. J. Rials et al. [45]	Кошка	Пережатие аорты	Нет	↑	–	–	–	–	–
S. J. Rials et al. [46]	Кролик	П/Н	Да	↑	–	–	–	–	–
S. J. Rials et al. [47]	Кролик	П/Н, 3 мес	Да	–	–	Б. и.	↑	–	↓
S. J. Rials et al. [47]	Кролик	П/Н, 6 мес	Да	–	–	↓	↑	–	Б. и.
M. A. McIntosh et al. [39]	Кролик	Нефрит	Да	↑	–	–	↓	–	–
A. M. Gillis et al. [19]	Кролик	Пережатие аорты	Нет	↑	–	–	↓	Б.и. быстрый	↓
R. U. Naqvi et al. [40]	Кролик	Пережатие аорты	Да	↑	–	Б. и.	–	–	–
Y. Tsuji et al. [62]	Кролик	ХАВБ+ стимуляция	Да	↑	–	–	Б. и.	↓ быстрый и медленный	↑
K. Sipido et al. [54]	Собака	ХАВБ	Нет	–	–	Б. и.	–	–	–
P. Volders et al. [69]	Собака	ХАВБ	Нет	↑	–	–	–	–	–
P. Volders et al. [68]	Собака	ХАВБ	Нет	–	–	–	Б. и.	Б. и. быстрый, ↓ медленный	Б. и.
G. Antoons et al. [7]	Собака	ХАВБ	Нет	–	↓ пиковый	–	–	–	–
L. S. Song et al. [55]	Собака	Пережатие аорты	Да	–	–	Б. и.	–	–	–
F. Charpentier et al. [12]	Хорек	ГПЖ	Нет	↑	–	–	–	–	–
Y. Tsuji et al. [63]	Кролик	Стимуляция при ХСН	Да	↑	–	↓	↓	↓ быстрый и медленный	Б. и.
Y. Tsuji et al. [64]	Кролик	Стимуляция при ХСН	Да	–	–	–	–	Б. и. быстрый, ↓ медленный	–
S. Kaab et al. [28]	Собака	Стимуляция при ХСН	Да	–	–	Б. и.	↓	–	↓
B. O`Rourke et al. [41]	Собака	Стимуляция при ХСН	Да	↑	–	Б. и.	–	–	–
C. R. Valdivia et al. [65]	Собака	Стимуляция при ХСН	Нет	–	↓ пиковый, ↑ поздний	–	–	–	–
S. Zicha et al. [75]	Собака	Эмболизация	Да	–	↓ пиковый	–	–	–	–
G. J. Rozanski et al. [50]	Кролик	Стимуляция при ХСН	Да	↑	–	Б. и.	–	↓	Б. и.
C. R. Valdivia et al. [65]	Человек	ХСН	Нет	–	↓ пиковый, ↑ поздний	–	–	–	–
D. J. Beuckelmann et al. [9]	Человек	Стимуляция при ХСН	Нет	↑	–	–	–	↓	↓
S. Kaab et al. [29]	Человек	Стимуляция при ХСН	Да	–	–	–	↓	–	–

Примечание. «Да» в колонке «Фенотип» указывает на наличие ГЛЖ или ХСН; ГПЖ – гипертрофия правого желудочка; П/Н – пережатие почечной артерии с контралатеральной нефрэктомией; ХАВБ – хроническая атриовентрикулярная блокада; I_{Na} – Na^+-ток, с ранним и поздним максимальным пиком (пиковый) соответственно; I_{CaL} – L-тип Ca^{2+}-тока; I_{to} – транзитный выходящий калиевый поток; I_K – поздний, прямой K^+-ток, с указанием быстрых и медленных компонентов соответственно; I_{K1} – входящий прямой K^+-ток; ↑, ↓, Б. и. – увеличение, уменьшение, без изменений соответственно.

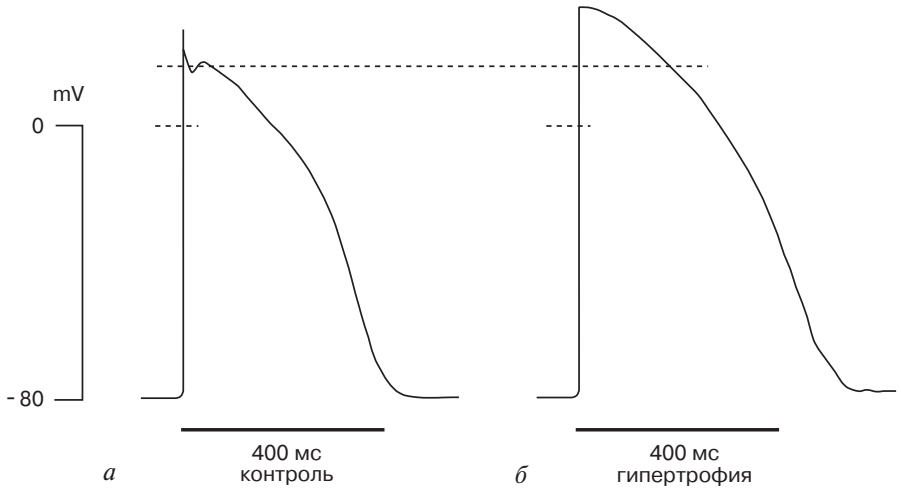


Рис. 2. Потенциалы действия изолированного волокна субэндокарда перегородки ЛЖ (глубина < 3 мм) здорового сердца (*а*) и у пациента с аортальным стенозом и компенсированной ГЛЖ (*б*). Длина цикла – 2500 мс; температура – 35 °С. Маленький зубец (морфология «шип и купол») 1-й фазы потенциала действия указывает на присутствие транзитного выходящего калиевого тока I_{to} в контрольном препарате (здоровое сердце). У больного этот зубец отсутствует. Фаза раннего плато потенциала действия выше, длительность потенциала действия увеличена в гипертрофированном сердце. Продолжительность потенциала действия ППД составила: контроль – 384±23 мс; у больных – 449±11 мс [8]

изменением проводимости в предсердиях, описаны в других публикациях [16, 25, 48, 53, 61]. Кроме того, будут освещены вопросы времени развития и обратимости ЭР при ГЛЖ. При клинических наблюдениях выявлено, что ЭР всегда происходит при компенсированной ГЛЖ или ХСН. Это дает основание для рассмотрения ЭР как последствия любого повреждения сердца. Электрическое ремоделирование будет также рассмотрено как причина развития ГЛЖ.

ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ГИПЕРТРОФИИ ЖЕЛУДОЧКОВ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА МОДЕЛЯХ ЖИВОТНЫХ

Неоднородное удлинение ППД может приводить к увеличению дисперсии реполяризации, временно́й и пространственной дисперсии. Эти параметры важны для понимания аритмогенеза. Возможности изучения электрофизиологических данных в гипертрофированной сердечной ткани человека ограничены [23, 33, 45, 66], поэтому природу электрического ремоделирования при гипертрофии изучают на моделях животных. Выбор животного очень важен с точки зрения возможности экстраполяции данных на человека. Крысы и мыши имеют короткие потенциалы действия, у которых отсутствует плато, поэтому этих животных нецелесообразно использовать для изучения адаптации реполяризации [21]. Поскольку основным процессом при электрическом ремоделировании гипертрофированного сердца является увеличение ППД за счет изменения в реполяризации, модели маленьких грызунов не использовались в исследованиях.

Большинство моделей гипертрофии получают в результате механической перегрузки объемом или давлением. Гипертрофия правого желудочка вызывалась у кошек [32] и хорьков [12] пережатием легочной артерии. Односторонняя нефрэктомия и контралатеральное пережатие почечной артерии приводили к развитию реноваскулярной гипертензии с компенсированной ГЛЖ. Пережатие аорты проводилось кроликам [40] и кошкам [18, 45].

Хроническая полная атриовентрикулярная блокада (ХАВБ) у собак характеризовалась электрическим, структурным и сократительным ремоделированием в результате перегрузки объемом [15]. Эта модель оптимально подходит для изучения развития электрического ремоделирования желудочков в стадии компенсации бивентрикулярной гипертрофии и при желудочковой тахикардии «torsade de pointes», вызванной различными лекарственными препаратами [60]. У кроликов брадикардия приводит к изменениям в гемодинамике с высокой смертностью при отсутствии электрокардиостимуляции [62]. При проведении адекватной электрокардиостимуляции развивается бивентрикулярная гипертрофия без признаков сердечной недостаточности [64]. Модель сердечной недостаточности создается при использовании частой желудочковой стимуляции у собак и кроликов [13, 40] или при по-

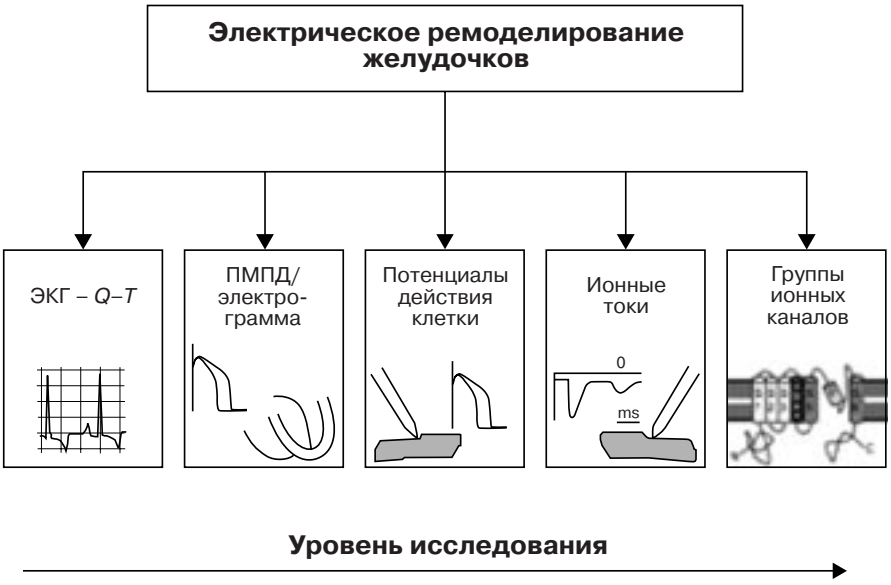


Рис. 3. Схема различных уровней исследования электрического ремоделирования: ЭКГ – электрокардиограмма; ПМПД – продолжительность монофазного потенциала действия

вторных эмболизациях, приводящих к региональной ишемии у собак [75].

ПРОЦЕССЫ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ В ГИПЕРТРОФИРОВАННОМ МИОКАРДЕ И ПРИ ХСН

Электрическое ремоделирование желудочков может быть описано и представлено на различных уровнях, начиная с электрокардиограммы и заканчивая изменениями ионных каналов (рис. 3). Происходят изменения продолжительности монофазного потенциала действия (ПМПД) и ионных токов. В таблицах 1 и 2 суммированы электрофизиологические изменения на различных уровнях. В этих таблицах процессы адаптации-ремоделирования представлены отдельно при ГЖ и ХСН для того, чтобы было легче понять различие между этими патологическими процессами.

Электрокардиографические данные

В клинической практике поверхностная электрокардиограмма представляет собой доступный, простой инструмент для оценки электрического ремоделирования сердца в целом. По данным электрокардиограммы можно определить удлинение клеточной реполяризации при ГЛЖ, удлинение интервала *Q–T*.

В настоящее время удивительно мало данных об изменении ПМПД и корригированного интервала *Q–T*c у пациентов с ГЛЖ. В одном из исследований было показано отсутствие увеличения интервала *Q–T*c у больных с ГЛЖ по сравнению с контролем [14]. У кроликов и собак с ХАВБ происходило увеличение *Q–T*c параллельно с увеличением ПМПД [51, 63, 64, 70]. Одновременное увеличение этих показателей, а также продолжительности региональной реполяризации происходит в моделях с ХСН (см. табл. 1).

Изменения потенциала действия клеток и ионных токов

Потенциалы действия клеток желудочков возникают в результате работы различных ионных каналов, насосов, которые являются селективными для ионов и имеют специфические свойства (см. табл. 2). Потенциалы действия производят электромеханическое сцепление, что необходимо для насосной функции сердца. Продолжительность потенциала действия зависит от баланса входящих и выходящих токов, деполяризации, реполяризации, токов во время фазы плато. Уменьшение выходящих ионных токов или увеличение входящих токов может приводить к удлинению потенциала действия (рис. 4).

Из таблицы 2 видно, что увеличение продолжительности потенциала действия происходит независимо от типа изменения сердечной функции. Несмотря на сходные фенотипы, при которых происходит удлинение потенциала действия, в литературе существуют разнообразные, иногда противоречивые данные об изменениях ионных токов.

Калиевые ионные токи в период реполяризации

Для объяснения увеличения продолжительности потенциала действия необходим анализ потока калия во время реполяризации. При ГЛЖ и ХСН изменяется функция нескольких основных калиевых токов [18, 33, 62, 64, 68], от которых зависит

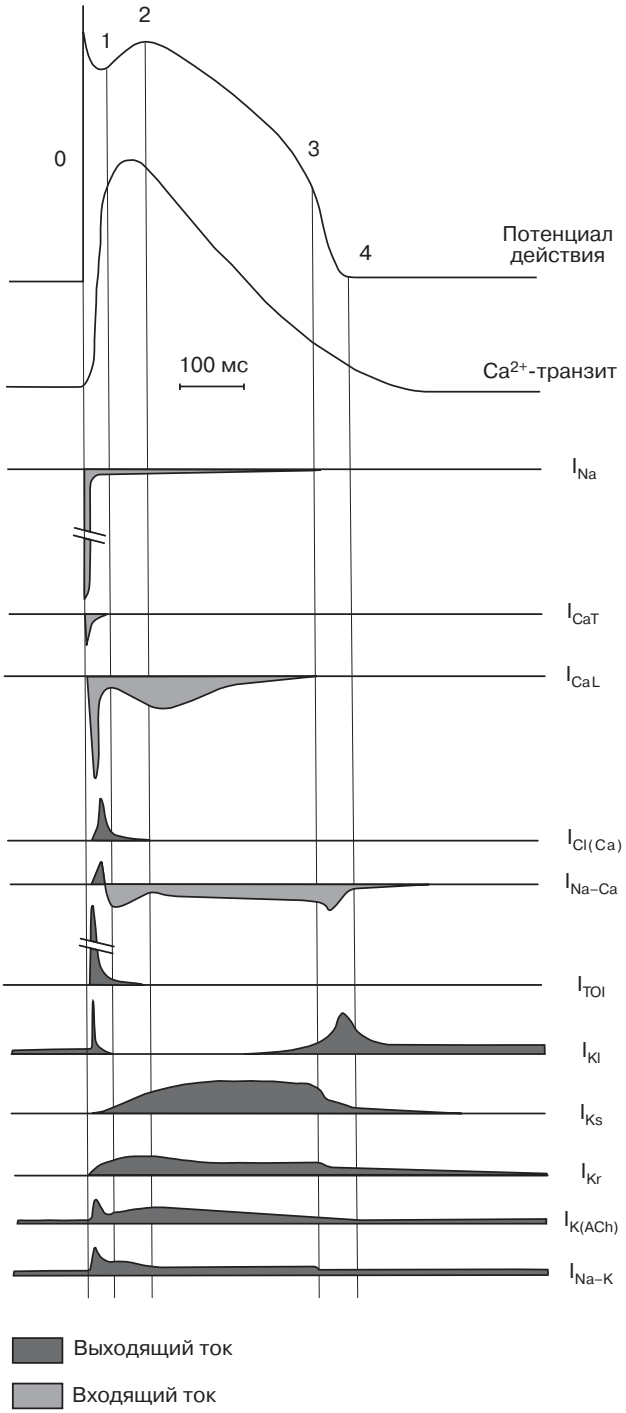


Рис. 4. Схематический обзор токов деполяризации и реполяризации, формирующих потенциал действия в норме в желудочках млекопитающих. Схема возникновения каждого потока показана совместно с транзитным током кальция – Ca^{2+}-транзит [69]

реполяризация клетки [9, 28, 29, 50, 63, 64]. Это медленные (I_{ks}) и быстрые (I_{kr}) калиевые токи. В ЛЖ кроликов и собак медленные токи I_{ks} уменьшаются [62, 64, 68], тогда как быстрые I_{kr} иногда уменьшаются [62, 64], а иногда не изменяются [19, 68]. Продемонстрировано также и ремоделирование других калиевых каналов, однако их изменения не всегда происходят в сторону уменьшения токов. Транзитный выходящий калиевый ток I_{to}, ответственный за раннюю реполяризацию и морфологию «шип и купол» (см. рис. 2, *а*), по разным данным, увеличивался или снижался. В двух исследованиях с использованием кроликов с увеличенной преднагрузкой на ЛЖ было выявлено уменьшение I_{to} [19, 39], тогда как у кроликов с нефрэктомией и перевязкой почечной артерии происходит увеличение этого тока [47]. Увеличение выходящего тока I_{to} также выявлено у кошек с пережатием легочной артерии [58]. В моделях ХАВБ не выявлено изменений этих каналов [62, 68]. Подобные отклонения характерны для прямых входящих калиевых токов I_{k1}, которые участвуют в процессе поздней реполяризации и поддерживают мембранный потенциал покоя. Калиевый ток I_{k1} может увеличиваться [33], уменьшаться [19] или не изменяться [68]. В исследовании S. J. Rials и соавт. [47] было показано, что калиевый ток I_{k1} уменьшается через 3 мес после развития гипертрофии желудочков, но после 6 мес изменения уже не выявляются по сравнению с контрольной группой кроликов. Поэтому выбор времени измерений очень важен, и это должно учитываться при оценке результатов.

Кальциевые токи деполяризации

Во время фазы плато потенциала действия L-тип кальциевого тока I_{CaL} является главным входящим током. Этот поток I_{CaL} не изменяется в экспериментах на моделях гипертрофии желудочков у кроликов и собак [40, 47, 54, 55], но при длительном существовании гипертрофии кальциевый ток I_{CaL} может снижаться [47]. На моделях ХСН у животных и у пациентов с ХСН также не выявлено изменений входящего Ca^{2+}-потока L-типа [28, 41, 50, 63].

Натриевые токи деполяризации

В связи с большим интересом к калиевым токам имеется только несколько сообщений об изменении натриевых потоков (I_{Na}) в процессе электрического ремоделирования. По данным одного из исследований, у собак с ХАВБ пиковый натриевый поток I_{Na} уменьшается [7]. Подобное уменьшение отмечено также в моделях животных с ХСН [65, 75] и в одном исследовании у пациентов с ХСН [65]. Поздний компонент натриевого потока I_{Na} увеличивается при ХСН [65]. Такое изменение может способствовать увеличению продолжительности потенциала действия, поэтому изучение натриевого тока представляет большой интерес.

Изменения проводимости при электрическом ремоделировании

Приблизительно у 15% пациентов с ХСН и у более чем 30% пациентов с умеренными или значительно выраженными симптомами ХСН наблюдается задержка межжелудочкового и внутрижелудочкового проведения, которая приводит к диссинхронному механическому сокращению правого и левого желудочков.

По данным многих крупномасштабных исследований, замедление проводимости ассоциируется с неблагоприятными исходами. Внутрижелудочковая, межжелудочковая (происходит удлинение комплекса *QRS*) и атриовентрикулярная (АВ) диссинхрония оказывает неблагоприятное действие на систолическую и диастолическую функции сердца [73, 74]. При этом наиболее неблагоприятный вклад вносит внутрижелудочковая диссинхрония: она способствует сокращению скорости нарастания давления в ЛЖ – $(dp/dt)_{max}$, увеличению митральной регургитации, замедлению систолы и диастолы ЛЖ и уменьшению времени диастолического наполнения ЛЖ [72]. Конечным результатом данных процессов является снижение вклада межжелудочковой перегородки в сократимость ЛЖ. Диссинхронизация атриовентрикулярной проводимости приводит к увеличению времени изоволюметрического сокращения и в конечном итоге к уменьшению времени диастолического наполнения ЛЖ [73]. Впоследствии происходит усиление пресистолической митральной регургитации с уменьшением сердечного выброса.

Наименьший вклад в неблагоприятное действие на насосную функцию сердца вносит межжелудочковая диссинхрония. Она способствует укорочению времени наполнения желудочков. Исходя из вышесказанного очевидно, насколько необходимым является устранение последствий удлинения *QRS*-комплекса при ХСН.

Время развития электрического ремоделирования и аритмогенеза

Гипертрофия желудочков развивается как промежуточная стадия в прогрессировании асимптомной дисфункции ЛЖ в сердечную недостаточность (см. рис. 1) или остается в стадии компенсации. В первом случае какая-либо одна причина (стимул) сохраняется длительный период времени (хронически). По данным, представленным в этой статье, становится очевидным, что электрическое ремоделирование развивается независимо от конечного механического результата – формирования гипертрофии ЛЖ и развития ХСН в стадии компенсации. Это говорит о том, что электрическое ремоделирование, зависящее от изменения реполяризации, – это ранний процесс адаптации, который предшествует структурным изменениям. Данные, подтверждающие развитие изменений в такой последовательности, были получены на моделях крыс с инфарктом миокарда [27] и на моделях трансгенных мышей [24]. Кардиостимуляция могла вызвать желудочковую тахикардию через три дня после инфаркта у крыс при отсутствии гипертрофии миокарда.

У собак с ХАВБ также выявлены временны́е различия между электрическим и структурным ремоделированием (рис. 5). Сразу после развития атриовентрикулярной блокады возникает атриовентрикулярная диссинхрония, и желудочки активизируются новым водителем ритма (с частотой менее 50% от синусового ритма). Атриовентрикулярная диссинхрония заметно снижает сердечный выброс [18]. В первое время (0 нед) не происходит ни электрического ремоделирования, ни аритмий, которые вызываются соответствующими лекарственными средствами [60].

Через 2 нед существования идиовентрикулярного ритма уже возникают процессы ремоделирования – сердечный выброс возвращается к субнормальным значениям [15], вероятно, вследствие увеличения сократимости, скорости нарастания давления в начале систолы $(dp/dt)_{max}$ ЛЖ [15, 42] и увеличения времени реполяризации (продолжительности *Q–T*c). В это время у 66% собак после назначения препаратов, удлиняющих потенциал действия, возникают аритмии.

Через 6 нед сердечный выброс восстанавливается, электрическое ремоделирование продолжается, показатель систолической функции ЛЖ $(dp/dt)_{max}$ уменьшается, в то время как структурное ремоделирование, по данным массы миокарда, индексированной к площади поверхности тела, достигает максимальных значений. Сохраняется высокая вероятность индукции аритмий.

Через 12 нед АВБ электрическое и структурное ремоделирование достигает максимального уровня развития, это приводит к снижению сократимости в последующем до значений в контрольной группе. В результате электрического ремоделирования проаритмогенный эффект препаратов (индукция ЖТ «torsade de pointes») сохраняется. Не ясно, сохраняется ли электрическое ремоделирование в дальнейшем. Как было показано в исследованиях S. J. Rials [47], изменения ионных токов зависят от времени и имеют динамический характер. Несоответствия в изменениях ионных потоков и молекулярной экспрессии в одних и тех же моделях могут быть связаны с особенностями измерений [47].

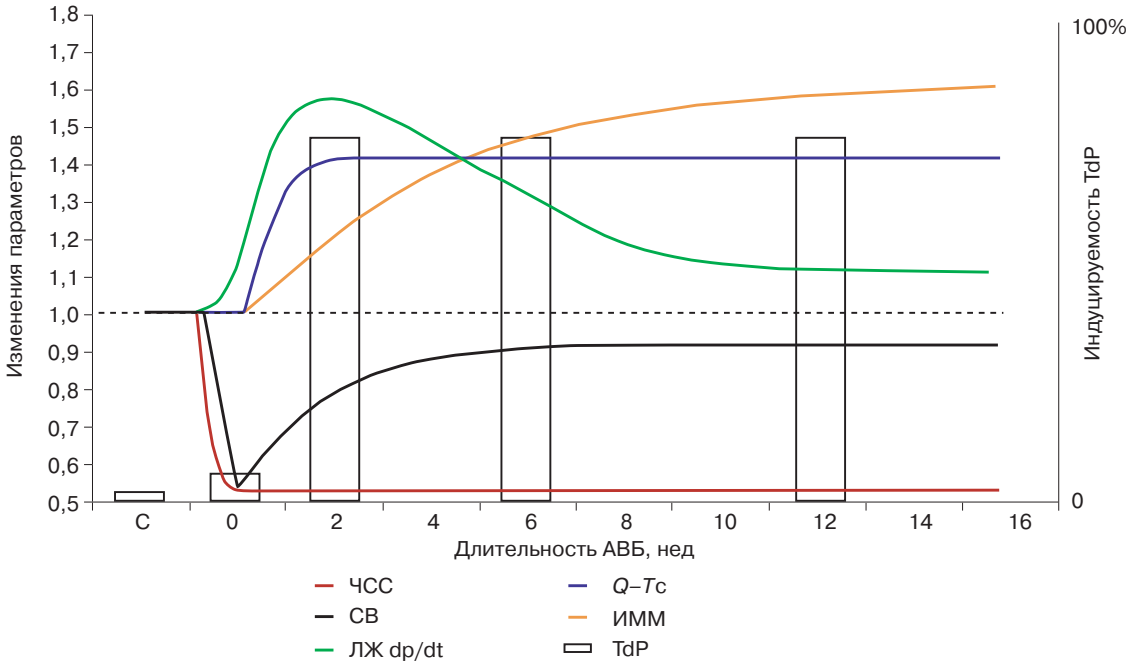


Рис. 5. Ремоделирование желудочков у собак с ХАВБ в зависимости от времени. Относительные изменения нескольких параметров в контрольной группе и в течение 16 нед от начала индукции АВ-блокады. Справа представлен % возникновения желудочковой тахикардии «torsade de pointes» на фоне проаритмогенного действия препаратов [17, 42, 51, 60, 70]

ЧСС – частота сердечных сокращений; СВ – сердечный выброс; $(dp/dt)_{max}$ – скорость нарастания давления в начале систолы в ЛЖ; *Q–T*c – корригированный интервал *Q–T*; ИММ – индексированная к площади поверхности тела масса миокарда; TdP – желудочковая тахикардия «torsade de pointes».

ОБРАТНОЕ РАЗВИТИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

После коррекции патологии происходит обратное позитивное электрическое ремоделирование (табл. 3). После восстановления синусового ритма через 8 нед электрического ремоделирования на фоне ХАВБ у собак происходит уменьшение массы и объема ЛЖ, но длительность *Q–T* и продолжительность потенциала действия ЛЖ не изменяются [42]. Подобные процессы происходят у собак с ХАВБ на фоне использования циклоспорина для обратного развития ремоделирования: гипертрофия желудочков уменьшается, а продолжительность *Q–T* остается прежней [52].

В моделях кроликов с реноваскулярной гипертензией на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента отмечено уменьшение гипертрофии желудочков и ППД [47]. Обратное развитие электрического ремоделирования было подтверждено нормализацией ионных потоков. У пациентов с сердечной недостаточностью, которым была имплантирована система вспомогательного кровообращения, наблюдалось обратное ремоделирование и уменьшение размеров миоцитов [59, 73].

По данным различных исследований, для регрессии электрического ремоделирования требовались различные временны́е отрезки. В общем, когда вначале не наблюдается обратного ремоделирования, в последующем этот процесс происходит за короткий промежуток времени (6–8 нед).

Чаще всего позитивное ремоделирование продолжалось, по данным исследований, несколько месяцев. Продолжительность регресса электрического ремоделирования больше, чем обратного развития гипертрофии желудочков. С другой стороны, надо понимать, что электрическое ремоделирование не является адаптивным процессом. Поэтому можно думать, что электрическое ремоделирование и гипертрофия желудочков – это два отдельных процесса, которые можно смоделировать и лечить независимо друг от друга.

ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ: ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ?

Разная продолжительность процессов электрического и структурного ремоделирования (см. рис. 5) и их обратного развития (см. табл. 3) поднимает актуальный вопрос: электрическое ремоделирование – это причина или следствие гипертрофии желудочков? К сожалению, до настоящего времени исследования на больших млекопитающих, которые могли бы дать ответ на этот вопрос, не проводились. На грызунах было показано, что основной

Таблица 3

Обратное развитие электрического ремоделирования

Источник	Объект	Этиология	Интервенция	Наблюдаемые изменения
M. Peschar et al. [42]	Собака	ХАВБ	ЭКС	ММЛЖ/КДО ↓, *Q–T* Б. и., ПМПД Б. и.
S. J. Rials et al. [47]	Кролик	П/Н	Каптоприл	Размер миоцитов ↓, ИММ ↓, ППД ↓, ионный ток нормализуется
K. Schreiner et al. [52]	Собака	ХАВБ	Циклоспорин	ГЖ↓, *Q–T* Б. и., аритмии ↓
T. Kurita et al. [35]	Человек	ХАВБ	ЭКС	QT ↓ при высокой ЧСС у пациентов с ЖТ (TdP), *Q–T* Б. и. при низкой ЧСС
J. D. Harding et al. [22]	Человек	ХСН смешанной этиологии	ИЛЖ	ППД ↓, *Q–Tc* ↓
S. Xydas et al. [73]	Человек	ХСН смешанной этиологии	ИЛЖ	*Q–Tc* ↓, *QRS* ↓, КДО ЛЖ ↓, размер миоцита ↓
C. M. Terracciano et al. [59]	Человек	ХСН смешанной этиологии	ИЛЖ	ППД ↓, размер миоцитов ↓

Примечание. П/Н – пережатие почечной артерии с контралатеральной нефрэктомией; ЭКС – электрокардиостимуляция; ИЛЖ – искусственный левый желудочек; ПМПД – продолжительность монофазного потенциала действия; ИММ – индексированная к площади поверхности тела масса миокарда; TdP –желудочковая тахикардия «torsade de pointes»; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ; ↑, ↓, Б. и. – увеличение, уменьшение и без изменений соответственно.

ток ранней реполяризации I_{to} играет важную роль в процессах гипертрофии и сократительной адаптации. Фармакологическая или аденовирусная блокада выходящего калиевого тока I_{to} приводит к развитию гипертрофии неонатальных миоцитов [30]. Поддержание высокой активности I_{to} с помощью генной терапии через кальциевый путь [36] предотвращает развитие желудочковой гипертрофии у мышей с аортальным стенозом и в неонатальных клетках крыс [78]. Таким образом, уменьшение потока I_{to} приводит к увеличению ППД, внутриклеточной концентрации кальция, активации кальциевого пути и развитию желудочковой гипертрофии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, электрическое ремоделирование является наиболее ранним ответом на повреждение и характеризуется увеличением продолжительности потенциала действия и его дисперсии. Удлинение ПД, изменения в транспортировке кальция и сложное взаимодействие этих двух механизмов могут создавать условия для существования функциональных риентри, что приводит к возникновению полиморфных ЖТ. Это можно сравнить с механизмом развития ЖТ при врожденном синдроме удлиненного интервала *Q–T*. Изменения мембранных потенциалов (за счет удлинения ПД и изменений кинетики ионных каналов) могут способствовать возникновению не только ЖТ, но и нарушений проводимости. Вышеуказанные механизмы электромеханического ремоделирования лежат в основе таких клинических событий, как внезапная сердечная смерть, развитие полиморфной ЖТ, проаритмогенные эффекты антиаритмических препаратов, прогрессирование ХСН на фоне внутрижелудочковой и межжелудочковой диссинхронии.

Удлинение продолжительности потенциала действия – это, прежде всего, результат сниженной регуляции реполяризующих калиевых токов и в какой-то степени повышенной регуляции деполяризующих ионных токов, в частности токов натрий-кальциевого канала. Несмотря на то что удлинение ПД в клетках происходит всегда при ремоделировании, изменения катионов входящих и выходящих токов, белков ионных каналов весьма разнообразны и требуют дальнейшего изучения.

Процесс электрического ремоделирования происходит независимо от структурной адаптации и от состояния конечной точки – механической функции сердца (норма, субнорма, дисфункция).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия, Л. А.* Оценка ремоделирования левого желудочка у пациентов с аортальными пороками до и после оперативного лечения / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, И. И. Аверина и др. // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 55–67.
2. *Бокерия, Л. А.* Ремоделирование левого желудочка и его клиническое значение у пациентов с аортальными пороками после протезирования аортального клапана / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, И. И. Аверина и др. // Клинич. физиол. кровообр. – 2007. – № 1. – С. 5–14.
3. *Ключников, И. В.* Ишемическое ремоделирование левого желудочка в коронарной хирургии: дис. ... д-ра мед. наук / И. В. Ключников. – М., 2002.
4. *Флоря, В. Г.* Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения / В. Г. Флоря // Кардиология. – 1997. – № 5. – С. 63.
5. *Ahmad, F.* The genetic base for cardiac remodeling / F. Ahmad, J. Siedman, C. Seidman // Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2005. – № 6. – P. 185–216.

6. *Akar, F. G.* Molecular mechanisms underlying K-current downregulation in canine tachycardia-induced heart failure. 19. Ventricular electrical remodeling in compensated cardiac hypertrophy / F. G. Akar, R. C. Wu, G. J. Juang et al. // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 288, № 6. – P. H2887–H2896.
7. *Antoons, G.* Properties of sodium currents in the dog with chronic atrioventricular block (abstract) / G. Antoons, M. Stengl, C. Ramakers et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – Vol. 39, № 1. – P. 195.
8. *Bailly, P.* Regional alteration of the transient outward current in human left ventricular septum during compensated hypertrophy / P. Bailly, J. P. Benitah, M. Mouchoniere et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 4. – P. 1266–1274.
9. *Beuckelmann, D. J.* Alterations of K-currents in isolated human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure / D. J. Beuckelmann, M. Nabauer, E. Erdmann // Circ. Res. – 1993. – Vol. 73, № 2. – P. 379–385.
10. *Borlak, J.* Hallmarks of ion channel gene expression in end-stage heart failure / J. Borlak, T. Thum // FASEB J. – 2003. – Vol. 17, № 12. – P. 1592–1608.
11. *Brown, D. W.* Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension / D. W. Brown, W. H. Giles, J. B Croft. // Amer. Heart J. – 2000. – Vol. 140, № 6. – P. 848–856.
12. *Charpentier, F.* Triggered activity as a possible mechanism for arrhythmias in ventricular hypertrophy / F. Charpentier, S. Baudet, H. Le Marec // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1991. – Vol. 14, № 11 (Pt. 2). – P. 1735–1741.
13. *Chugh, S. S.* Altered response to ibutilide in a heart failure model / S. S. Chugh, S. B. Johnson, D. L. Packer // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 49, № 1. – P. 94–102.
14. *Davey, P. P.* Prolongation of the Q–T interval in heart failure occurs at low but not at high heart rates / P. P. Davey, C. Barlow, G. Hart // Clin. Sci. (Lond.). – 2000. – Vol. 98, № 5. – P. 603–610.
15. *De Groot, S.* Contractile adaptations preserving cardiac output predispose the hypertrophied canine heart to delayed afterdepolarization-dependent ventricular arrhythmias / S. De Groot, M. Schoenmakers, M. Molenschot et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 17. – P. 2145–2151.
16. *Dobrev, D.* Electrical remodeling in atrial fibrillation / D. Dobrev // Herz. – 2006. – Vol. 31, № 2. – P. 108–112.
17. *Donker, D.* End-diastolic myofiber stress and ejection strain increase with ventricular volume overload: serial *in vivo* analyses in dogs with complete atrioventricular block / D. Donker, P. Volders, T. Arts et al. // Basic Res. Cardiol. – 2005. – Vol. 100, № 4. – P. 372–382.
18. *Furukawa, T.* Metabolic inhibition of ICa, L and IK differs in feline left ventricular hypertrophy / T. Furukawa, R. J. Myerburg, N. Furukawa et al. // Amer. J. Physiol. – 1994. – Vol. 266, № 3 (Pt. 2). – P. H1121–H1131.
19. *Gillis, A. M.* The effects of barium, dofetilide and 4-aminopyridine (4-AP) on ventricular repolarization in normal and hypertrophied rabbit heart / A. M. Gillis, R. A. Geonzon, H. J. Mathison et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1998. – Vol. 285, № 1. – P. 262–270.
20. *Grossman, W.* Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle / W. Grossman, D. Jones, L. P. McLaurin // J. Clin. Invest. – 1975. – Vol. 56, № 1. – P. 56–64.
21. *Gussak, I.* Rapid ventricular repolarization in rodents: Electrocardiographic manifestations, molecular mechanisms, and clinical insights / I. Gussak, B. R. Chaitman, S. L. Kopecky, J. M. Nerbonne // J. Electrocardiol. – 2000. – Vol. 33, № 2. – P. 159–170.
22. *Harding, J. D.* Electrophysiological alterations after mechanical circulatory support in patients with advanced cardiac failure / J. D. Harding, V. Piacentino III, J. P. Gaughan et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 11. – P. 1241–1247.
23. *Hasenfuss, G.* Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy / G. Hasenfuss // Cardiovasc. Res. – 1998. – Vol. 39, № 1. – P. 60–76.
24. *Hill, J. A.* Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload / J. A. Hill, M. Karimi, W. Kutschke et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 24. – P. 2863–2869.
25. *Hill, J. A.* Electrical remodeling in cardiac hypertrophy / J. A. Hill // Trends Cardiovasc. Med. – 2003. – Vol. 13, № 8. – P. 316–322.
26. *Hsieh, M. H.* Proarrhythmic effects of ibutilide in a canine model of pacing induced cardiomyopathy / M. H. Hsieh, Y. J. Chen, S. H. Lee et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 23, № 2. – P. 149–156.
27. *Huang, B.* Early down-regulation of K-channel genes and currents in the postinfarction heart / B. Huang, D. Qin, N. El-Sherif // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 1, № 11. – P. 1252–1261.
28. *Kaab, S.* Ionic mechanism of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing-induced heart failure / S. Kaab, H. B. Nuss, N. Chiamvimonvat et al. // Circ. Res. – 1996. – Vol. 78, № 2. – P. 262–273.
29. *Kaab, S.* Molecular basis of transient outward potassium current downregulation in human heart failure: a decrease in Kv4.3 mRNA correlates with a reduction in current density / S. Kaab, J. Dixon, J. Duc et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 98, № 14. – P. 1383–1393.
30. *Kassiri, Z.* Reduction of I(to) causes hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes / Z. Kassiri, C. Zobel, T. T. Nguyen et al. // Circ. Res. – 2002. – Vol. 90, № 5. – P. 578–585.
31. *Katz A. M.* Heart failure: pathophysiology, molecular biology, and clinical management / A. M. Katz. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
32. *Kleiman, R. B.* Calcium currents in normal and hypertrophied isolated feline ventricular myocytes / R. B. Kleiman, S. R. Houser // Amer. J. Physiol. – 1988. – Vol. 255, № 6 (Pt. 2). – P. H1434–H1442.
33. *Kleiman, R. B.* Outward currents in normal and hypertrophied feline ventricular myocytes / R. B. Kleiman, S. R. Houser // Amer. J. Physiol. – 1989. – Vol. 256, № 5 (Pt. 2). – P. H1450–H1461.
34. *Kostin, S.* Connexin-43 expression and distribution in compensated and decompensated cardiac hypertrophy in patients with aortic stenosis / S. Kostin, S. Dammer, S. Hein et al. // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 62, № 2. – P. 426–436.
35. *Kurita, T.* Bradycardia-induced abnormal *Q–T* prolongation in patients with complete atrioventricular block with torsades de pointes / T. Kurita, T. Ohe, N. Marui et al. // Amer. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69, № 6. – P. 628–633.
36. *Lebeche, D. In vivo* cardiac gene transfer of Kv4.3 abrogates the hypertrophic response in rats after aortic stenosis / D. Lebeche, R. Kaprielian, F. del Monte et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 22. – P. 3435–3443.
37. *Levy, D.* Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure / D. Levy, S. Kenchaiah, M. G. Larson et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, № 18. – P. 1397–1402.
38. *Levy, D.* Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R. J. Garrison, D. D. Savage et al.// N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322, № 22. – P. 1561–1566.
39. *McIntosh, M. A.* Action potential prolongation and potassium currents in left ventricular myocytes isolated from hypertrophied rabbit hearts / M. A. McIntosh, S. M. Cobbe, K. A. Kane, A. C. Rankin // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1998. – Vol. 30, № 1. – P. 43–53.
40. *Naqvi, R. U.* Evidence for the action potential mediating the changes to contraction observed in cardiac hypertrophy in the rabbit / R. U. Naqvi, D. Tweedie, K. T. MacLeod // Int. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 77, № 2–3. – P. 189–206.
41. *O'Rourke, B.* Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure, I. Experimental studies / B. O'Rourke, D. A. Kass, G. F. Tomaselli et al. // Circ. Res. – 1999. – Vol. 84, № 5. – P. 562–570.
42. *Peschar, M.* Absence of reverse electrical remodeling during regression of volume overload hypertrophy in canine ventricles / M. Peschar, K. Vernooy, W. Vanagt et al. // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 58, № 3. – P. 510–517.
43. *Pye, M. P.* Arrhythmogenesis in experimental models of heart failure: The role of increased load / M. P. Pye, S. M. Cobbe // Cardiovasc. Res. – 1996. – Vol. 32, № 2. – P. 248–257.
44. *Ramakers, C.* Coordinated down-regulation of KCNQ1 and KCNE1 expression contributes to reduction of I(Ks) in canine hypertrophied hearts / C. Ramakers, M. Vos, P. Doevendans et al. // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 57, № 2. – P. 486–496.
45. *Rials, S. J.* Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to

inducible arrhythmia in the feline heart / S. J. Rials, Y. Wu, N. Ford et al. // Circulation. – 1995. – Vol. 91, № 2. – P. 426–430.
46. *Rials, S. J.* Regression of left ventricular hypertrophy with captopril restores normal ventricular action potential duration, dispersion of refractoriness, and vulnerability to inducible ventricular fibrillation / S. J. Rials, Y. Wu, X. Xu et al. // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 4. – P. 1330–1336.
47. *Rials, S. J.* Regression of LV hypertrophy with captopril normalizes membrane currents in rabbits / S. J. Rials, X. Xu, Y. Wu et al. // Amer. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275, № 4 (Pt. 2). – P. H1216–H1224.
48. *Richard, S.* Ca^{2+} currents in compensated hypertrophy and heart failure / S. Richard, F. Leclercq, S. Lemaire et al. // Cardiovasc. Res. – 1998. – Vol. 37, № 2. – P. 300–311.
49. *Rose, J.* Molecular correlates of altered expression of potassium currents in failing rabbit myocardium / J. Rose, A. A. Armoundas, Y. Tian et al. // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 288, № 5. – P. H2077–H2087.
50. *Rozanski, G. J.* Electrophysiology of rabbit ventricular myocytes following sustained rapid ventricular pacing / G. J. Rozanski, Z. Xu, R. T. Whitney et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1997. – Vol. 29, № 2. – P. 721–732.
51. *Schoenmakers, M.* Asynchronous development of electrical remodeling and cardiac hypertrophy in the complete AV block dog / M. Schoenmakers, C. Ramakers, J. Van Opstal et al. // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 59, № 2. – P. 351–359.
52. *Schreiner, K.* Biventricular hypertrophy in dogs with chronic AV block: effects of cyclosporin A on morphology and electrophysiology / K. Schreiner, K. Kelemen, J. Zehelein et al. // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 287, № 6. – P. H2891–H2898.
53. *Severs, N. J.* Gap junction alterations in human cardiac disease / N. J. Severs, S. R. Coppen, E. Dupont et al. // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 62, № 2. – P. 368–377.
54. *Sipido, K.* Enhanced Ca^{2+} release and Na/Ca exchange activity in hypertrophied canine ventricular myocytes: potential link between contractile adaptation and arrhythmogenesis / K. Sipido, P. Volders, S. De Groot et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 17. – P. 2137–2144.
55. *Song, L. S.* Paradoxical cellular Ca^{2+} signaling in severe but compensated canine left ventricular hypertrophy / L. S. Song, Y. Pi, S. J. Kim et al. // Circ. Res. – 2005. – Vol. 97, № 5. – P. 457–464.
56. *Stengl, M.* Temporal patterns of electrical remodeling in canine ventricular hypertrophy: focus on I(Ks) downregulation and blunted beta-adrenergic activation / M. Stengl, C. Ramakers, D. Donker et al. // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 72, № 1. – P. 90–100.
57. *Stevenson, W. G.* Prevention of sudden death in heart failure / W. G. Stevenson, L. W. Stevenson // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12, № 1. – P. 112–114.
58. *Ten Eick, R. E.* Enhanced functional expression of transient outward current in hypertrophied feline myocytes / R. E. Ten Eick, K. Zhang, R. D. Harvey, A. L. Bassett // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1993. – Vol. 7. – P. 611–619 (Suppl. 3).
59. *Terracciano, C. M.* Clinical recovery from end-stage heart failure using left ventricular assist device and pharmacological therapy correlates with increased sarcoplasmic reticulum calcium content but not with regression of cellular hypertrophy / C. M. Terracciano, J. Hardy, E. J. Birks et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 19. – P. 2263–2265.
60. *Thomsen, M. B.* Beat-to-beat variability of repolarization determines proarrhythmic outcome in dogs susceptible to drug-induced torsades de pointes / M. B. Thomsen, P. G. Volders, J. D. Beekman et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48, № 6. – P. 1268–1276.
61. *Tomaselli, G. F.* Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure / G. F. Tomaselli, E. Marban // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 42, № 2. – P. 270–283.
62. *Tsuji, Y.* Ionic mechanisms of acquired *Q–T* prolongation and torsades de pointes in rabbits with chronic complete atrioventricular block / Y. Tsuji, T. Opthof, K. Yasui et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 15. – P. 2012–2018.
63. *Tsuji, Y.* Pacing-induced heart failure causes a reduction of delayed rectifier potassium currents along with decreases in calcium and transient outward currents in rabbit ventricle / Y. Tsuji, T. Opthof, K. Kamiya et al. // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 48, № 2. – P. 300–309.
64. *Tsuji, Y.* Potassium channel subunit remodeling in rabbits exposed to long-term bradycardia or tachycardia: discrete arrhythmogenic consequences related to differential delayed-rectifier changes / Y. Tsuji, S. Zicha, X. Qi et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 3. – P. 345–355.
65. *Valdivia, C. R.* Increased late sodium current in myocytes from a canine heart failure model and from failing human heart / C. R. Valdivia, W. W. Chu, J. Pu et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – Vol. 38, № 3. – P. 475–483.
66. *Verduyn, S.* Role of interventricular dispersion of repolarization in acquired torsade-de-pointes arrhythmias: reversal by magnesium / S. Verduyn, M. Vos, J. Van der Zande et al. // Cardiovasc. Res. – 1997. – Vol. 34, № 3. – P. 453–463.
67. *Volders, P.* Cellular basis of biventricular hypertrophy and arrhythmogenesis in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsade de pointes / P. Volders, K. Sipido, M. Vos et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 98, № 11. – P. 1136–1147.
68. *Volders, P.* Cellular mechanisms of acquired torsades de pointes in the hypertrophied canine heart; the substrate and the trigger / P. Volders: Thesis. – Maastricht, the Netherlands, 1999.
69. *Volders, P.* Downregulation of delayed rectifier K^+-currents in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsades de pointes / P. Volders, K. Sipido, M. Vos et al. // Circulation. – 1999. – Vol. 100, № 24. – P. 2455–2461.
70. *Vos, M.* Enhanced susceptibility for acquired torsade de pointes arrhythmias in the dog with chronic, complete AV block is related to cardiac hypertrophy and electrical remodeling / M. Vos, S. De Groot, S. Verduyn et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 98, № 11. – P. 1125–1135.
71. *Xiao, H. B.* Effects of abnormal activation on the time course of left ventricular pressure dilated cardiomyopathy / H. B. Xiao, S. Brecker, D. G. Gibson // Br. Heart J. – 1992. – Vol. 68. – P. 403–407.
72. *Xiao, H. B.* Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy / H. B. Xiao, C. H. Lee, D. G. Gibson // Br. Heart J. – 1991. – Vol. 66. – P. 443–447.
73. *Xydas, S.* Mechanical unloading leads to chocardiographic, electrocardiographic, neurohormonal, and histologic recovery / S. Xydas, R. S. Rosen, C. Ng et al. // J. Heart Lung. Transplant. – 2006. – Vol. 25, № 1. – P. 7–15.
74. *Yu, C.-M.* Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved chronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing herapy in heart failure / C.-M. Yu, E. Chau, J. E. Sanderson et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 438–445.
75. *Zicha, S.* Post-transcriptional alterations in the expression of cardiac Na-channel subunits in chronic heart failure / S. Zicha, V. A. Maltsev, S. Nattel et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2004. – Vol. 37, № 1. – P. 91–100.
76. *Zicha, S.* Transmural expression of transient outward potassium current subunits in normal and failing canine and human hearts / S. Zicha, L. Xiao, S. Stafford et al. // J. Physiol. – 2004. – Vol. 561 (Pt. 3). – P. 735–748.
77. *Zipes, D. P.* Sudden cardiac death / D. P. Zipes, H. J. Wellens // Circulation, – 1998. – Vol. 98, № 21. – P. 2334–2351.
78. *Zobel, C.* Prevention of hypertrophy by overexpression of Kv4.2 in cultured neonatal cardiomyocytes / C. Zobel, Z. Kassiri, T. T. Nguyen et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 18. – P. 2385–2391.

Поступила 04.10.2010

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.124-008.318:576.3

СИНДРОМ БРУГАДА: КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Л. Н. Киртбая*

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

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из ведущих причин смертности в развитых странах. Частота ее развития составляет 15–20% от всех ненасильственных случаев смерти [2].

К заболеваниям, ассоциированным с высоким риском ВСС в молодом возрасте, относят синдром внезапной смерти младенцев (sudden infant death syndrome), синдром удлиненного интервала *Q–T* (СУИ *Q–T*), синдром внезапной необъяснимой смерти (sudden unexplained death syndrome), аритмогенную дисплазию правого желудочка, идиопатическую фибрилляцию желудочков и др. Одно из наиболее загадочных заболеваний в этом ряду – синдром Бругада (СБ). Несмотря на то что во всем мире опубликованы сотни работ, посвященных данному заболеванию, на крупнейших международных кардиологических конгрессах регулярно проводятся соответствующие тематические секции, в отечественной литературе имеются лишь единичные описания синдрома, далеко не всегда полностью отражающие типичную картину заболевания. СБ является, по мнению многих специалистов, «ответственным» за более чем 50% внезапных некоронарогенных смертей в молодом возрасте.

В 1992 г. братья P. и J. Brugada [16] (рис. 1) опубликовали результаты наблюдения за 8 пациентами (6 мужчин и 2 женщины), имевшими в анамнезе синкопальные состояния и эпизоды клинической смерти. Для верификации их причин пациентам были выполнены инструментальные исследования: электро-, эхокардиография, нагрузочное тестирование, ангиография, электрофизиологическое исследование (ЭФИ). У 4 пациентов была проведена биопсия миокарда. Выполненные исследования не позволили выявить какое-либо органическое заболевание сердца. Единственной особенностью у наблюдаемых пациентов было наличие блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и подъема сегмента *ST* в правых грудных отведениях на ЭКГ покоя. Во время синкопальных состояний у них регистрировалась полиморфная желудочковая тахикардия (ЖТ), которая возникала после ранних парных желудочковых экстрасистол и легко индуцировалась с помощью программированной стимуляции. Впоследствии 4 больным имплантировали кардиовертер-дефибриллятор (ИКВД), еще у 2 нарушения ритма исчезли на фоне приема β-блокаторов. У седьмого пациента аритмия контролировалась за счет приема амиодарона и дифенилгидантоина на фоне электрической стимуляции сердца в режиме VVI. Восьмой пациент, принимавший амиодарон, неожиданно умер во время имплантации кардиостимулятора. Так братьями Бругада впервые были описаны характерные изменения на электрокардиограмме, позволяющие определить высокий риск возникновения желудочковых нарушений ритма у лиц без органических изменений сердца.

Рис. 1. Братья Бругада: слева направо Рамон, Педро, Джозеф

В 93,3% случаев приступы ЖТ при СБ возникают в вечернее и ночное время (с 18 до 06 ч), чаще во второй половине ночи, что подтверждает роль усиления вагусных влияний в возникновении фибрилляции желудочков (ФЖ) при СБ. Этот циркадный паттерн свидетельствует также о различиях в патогенезе возникновения фатальных аритмий у пациентов с СБ и ишемической болезнью сердца, когда основной циркадный пик ВСС приходится на ранние утренние часы (Deedwania P., 1998). Необходи-

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

мо проводить дифференциальную диагностику СБ и ряда заболеваний, которые могут стать причиной схожих ЭКГ-проявлений: аритмогенной дисплазии правого желудочка (ПЖ), миокардита, кардиомиопатии, болезни (миокардита) Чагаса (Chagas), болезни Штейнерта, опухоли средостения.

У всех больных с синкопальными состояниями неясной этиологии, ночными пароксизмами удушья, случаями ВСС в семье (особенно в молодом возрасте и в ночное время), типичным ЭКГ-паттерном необходимо исключить СБ. Для этого таким пациентам следует проводить фармакологические пробы, динамическое ЭКГ-обследование (в том числе родственников больного), холтеровское мониторирование (ХМ). Одним из наиболее достоверных методов диагностики СБ является молекулярно-генетическое исследование. К патологиям, вызывающим элевацию сегмента *ST* в правых грудных отведениях, относятся: острый миокардит, острый перикардит, гемоперикард, инфаркт правого желудочка, диссекция аневризмы аорты, острая тромбоэмболия легочной артерии, аномалии центральной нервной системы, мышечная дистрофия Дюшенна, атаксия Фридрейха, недостаточность тиамина, гиперкальциемия, гиперкалиемия, mediastinal tumor compresing right ventricular outflow tract, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, СУИ *Q–T* 3 тип, блокада правой ножки пучка Гиса, блокада левой ножки пучка Гиса, гипертрофия левого желудочка, синдром ранней реполяризации, гипотермия.

Кроме того, ЭКГ-изменения, сходные с отмечаемыми при СБ, способны вызвать следующие лекарственные и другие средства:

1. Антиаритмические препараты:

а) блокаторы натриевых каналов:

– класс IC (флекаинид, пропафенон, пилсикаинид),

– класс IA (аймалин, прокаинамид, дизопирамид);

б) блокаторы кальциевых каналов:

– верапамил.

2. Бета-блокаторы: пропранолол и т. п.

3. Антиангинальные препараты:

а) блокаторы кальциевых каналов:

– нифедипин, дилтиазем;

б) нитраты:

– изосорбид динитрат, нитроглицерин;

в) активаторы калиевых каналов:

– никорандил.

4. Психотропные препараты:

а) трициклические антидепрессанты:

– амитриплин,

– нортриптилин,

– дезипрамин,

– кломипрамин;

б) тетрациклические антидепрессанты:

– мапротилин;

в) фенотиазин:

– циамемазин,

– перфеназин;

г) селективный ингибитор обратного захвата серотонина:

– флуоксетин.

5. Другие препараты:

– дименгидрин,

– интоксикация кокаином,

– алкогольная интоксикация.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА БРУГАДА

Синдром Бругада представляет собой генетически детерминированное нарушение сердечного ритма, характеризующееся синкопальными состояниями, подъемами сегмента *ST* (с точки *J*) над изоэлектрической линией в правых прекардиальных отведениях (V1–V3), которые могут транзиторно исчезать, также в этих отведениях могут регистрироваться инвертированный зубец *T*, полная или неполная БПНПГ, периодическое удлинение интервала *P–R* с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых тахиаритмий (эпизодов полиморфной ЖТ и ФЖ), обычно развивающихся во сне или в спокойном состоянии. Нередко у больных обнаруживаются также наджелудочковые аритмии, чаще фибрилляция предсердий (ФП).

В большинстве случаев СБ наблюдается у пациентов в 30–40-летнем возрасте. Впервые данный синдром был описан у трехлетней девочки, имевшей частые эпизоды потери сознания и впоследствии внезапно погибшей, несмотря на активную антиаритмическую терапию и имплантацию кардиостимулятора. Клиническая картина заболевания характеризуется частым возникновением синкопе на фоне приступов ЖТ и ВСС, преимущественно во сне, а также отсутствием признаков органического поражения миокарда при аутопсии.

Выделяются следующие клинико-электрокардиографические формы и варианты СБ [3] (табл. 1, рис. 2):

– полная форма (типичная ЭКГ-картина с синкопе, предсинкопе, случаями клинической смерти или ВСС вследствие полиморфной ЖТ);

– типичная ЭКГ-картина у асимптоматичных больных без семейной истории ВСС или СБ;

– типичная ЭКГ-картина у асимптоматичных больных, членов семей больных с полной формой синдрома;

– типичная ЭКГ-картина после проведения фармакологических тестов у асимптоматичных обследуемых, членов семей больных с полной формой синдрома;

Таблица 1

Диагностические критерии синдрома Бругада. Аномалии сегмента *ST* в V1–V3 отведениях

ЭКГ-изменения	Синдром Бругада		
	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Волна *J*	>2 мм	>2 мм	>2 мм
Зубец *T*	Отрицат. (–)	+ или +/–	+
Тип *ST–T* сегмента	Сводчатый	Седловидный	Седловидный
Конечная часть *ST*	Постоянно отрицательная	>1 мм	Подъем < 1 мм

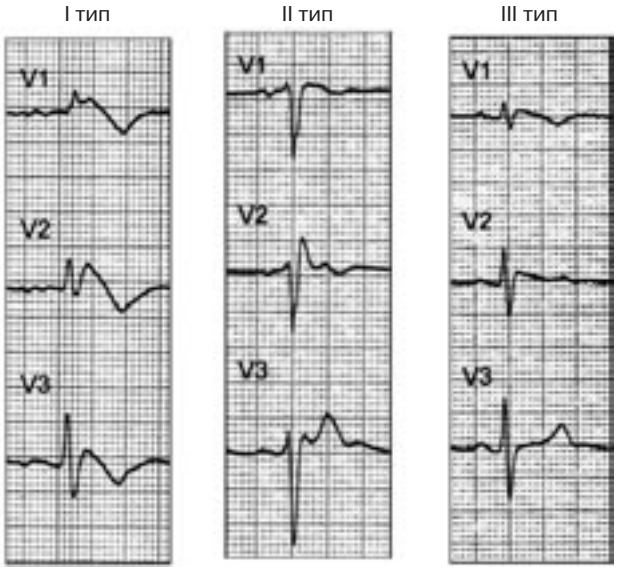


Рис. 2. ЭКГ-варианты синдрома Бругада

– типичная ЭКГ-картина после проведения фармакологических тестов у больных с повторными синкопе или идиопатической ФП;

– типичная ЭКГ-картина с явной БПНПГ, элевацией сегмента *ST* и удлинением интервала *P–R*;

– типичная ЭКГ-картина с элевацией сегмента *ST*, но без удлинения интервала *P–R* и БПНПГ;

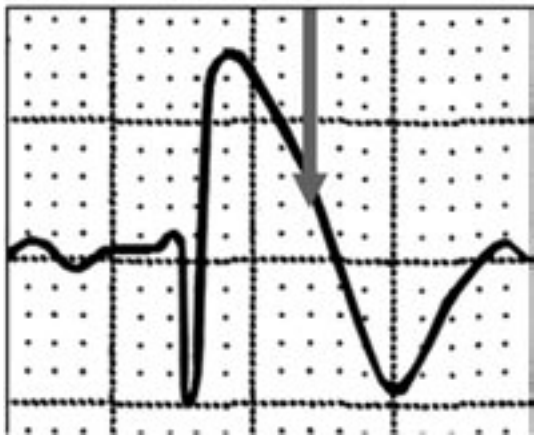
– неполная БПНПГ с умеренной элевацией сегмента *ST*;

– изолированное удлинение интервала *P–R*.

Выраженность клинических проявлений СБ определяется степенью повреждения натриевых каналов: при повреждении менее 25% каналов ЭКГ-паттерн и нарушения ритма наблюдаются только после введения блокаторов натриевых каналов, при увеличении количества поврежденных натриевых каналов (свыше 25%) резко возрастает риск ВСС [43].

Описаны два типа подъема сегмента *ST* при СБ: «saddle-back type» («седло») и «joved type» («свод») (рис. 3). Подъем «joved type» достоверно преобладает при симптомных формах СБ, с torsades de pointes (TdP; пируэтная желудочковая тахикардия) и ФЖ в анамнезе, в то время как «saddle-back type» чаще встречается при бессимптомных формах СБ. Однако изменения на ЭКГ при СБ могут носить преходящий характер, что требует поиска дополнительных методов верификации. Некоторые авторы для диагностики СБ предлагают использовать высокие (на 1–2 межреберья выше) правые грудные отведения.

Для верификации диагноза необходимо проведение нагрузочных проб с лекарственной нагрузкой (антиаритмические препараты IA класса), с введением блокаторов натриевых каналов (айма-



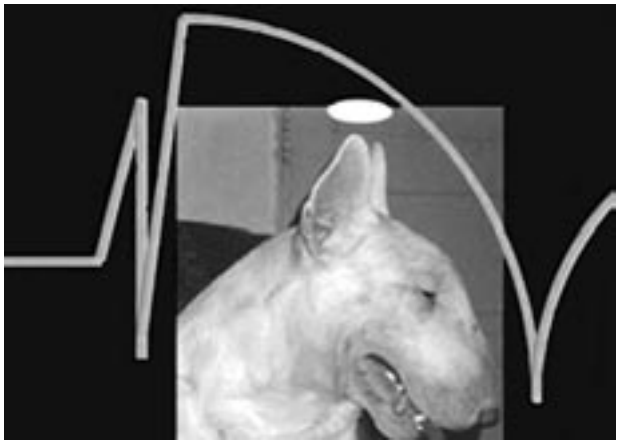


Рис. 3.ЭКГ типа Бругада IA (или «тип бультерьера»)

лин – 1 мг/кг за 5 мин внутривенно или 400 мг перорально, новокаинамид – 10 мг/кг за 10 мин внутривенно, пилсикаинид – 1 мг/кг за 10 мин внутривенно) [6]. Тест с блокаторами натриевых каналов проводится в условиях реанимационного отделения, так как во время его проведения существует большая вероятность развития ЖТ по типу TdP и ФЖ.

Надо отметить, что полиморфная ЖТ больше ассоциирована с СБ, тогда как мономорфная ЖТ встречается реже и в основном распространена у детей [44].

ПРОГНОЗ И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

Частота встречаемости СБ более низкая в западных странах (1–2 случая на 10 000 человек) и повышается в Юго-Восточной Азии (более 5 на 10 000), особенно в Таиланде и на Филиппинах. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 40 ± 22 года. Типичные для синдрома Бругада изменения на ЭКГ начинают проявляться лишь после 5-летнего возраста [38].

Главная цель стратификации – прогноз потенциального риска возникновения эпизодов желудочковых аритмий. Стратификация проводится на основании клинических характеристик больных, указанных в Руководстве по ведению больных с ЖТ и профилактике ВСС (ACC/AHA/ESC, 2006):

• На данный момент четких данных, связывающих положительный семейный анамнез с аритмическими осложнениями, нет, поэтому не следует относить всех членов семьи пациента с СБ к группе повышенного риска.

• Существует общепринятое мнение о том, что синкопальные состояния являются важным предиктором возникновения жизнеугрожающих аритмий. Однако не всегда удается поставить точный этиологический диагноз, так как у молодых людей часто имеют место вазовагальные синкопе.

• Спонтанные изменения на электрокардиограмме («сводчатые» или «седловидные» сегменты *ST*) позволяют выявить группу пациентов с более высоким риском возникновения жизнеугрожающих аритмий. Часто спонтанные изменения на электрокардиограмме могут носить интермиттирующий характер. Так, P. Brugada и соавт. обнаружили, что воспроизводимость ЭКГ-паттерна СБ при повторных записях ЭКГ составляет лишь 25%. Важно отметить, что пациенты с синкопе в сочетании со спонтанными изменениями на электрокардиограмме имеют риск возникновения ЖТ в 6 раз выше, чем у пациентов со спонтанными изменениями на электрокардиограмме, но без синкопе.

• Как указывает R. Brugada, холтеровское мониторирование у пациентов с СБ может показать либо отсутствие аритмий, либо желудочковую аритмию, приводящую к возникновению у больного ВСС. По мнению Л. М. Макарова, такие данные ХМ, как укорочение интервала *Q–T*, наличие паузозависимых правожелудочковых тахиаритмий в ночное время, высокие значения циркадного индекса (более 1,5) и увеличение rMSSD, могут помочь в диагностике СБ.

• Что касается генетических мутаций, то сами по себе мутации в гене SCN5A не определяют группу пациентов с высоким аритмическим риском. Однако ранняя идентификация бессимптомных носителей СБ может предотвратить ВСС.

• Роль ЭФИ в стратификации риска при СБ окончательно не установлена. По мнению братьев Brugada, ЭФИ играет важную роль, при этом наличие положительного прогностического результата составляет 23%, а отрицательного – 77%. В то же время S. Priori и соавт. предлагают использовать неинвазивные методы стратификации риска, основанные на изменениях электрокардиограммы и клинических симптомах.

Так как СБ может проявляться в любом возрасте, необходимо исключить его в следующих случаях:

– появление характерных изменений на электрокардиограмме;

– синкопальные состояния (обмороки) неясного происхождения;

– эпизоды полиморфной ЖТ;

– случаи внезапной смерти в семье, особенно у практически здоровых мужчин в возрасте 30–50 лет.

У мужчин СБ встречается в 8–10 раз чаще, чем у женщин [24]. Необходимо принять во внимание, что большинство пациентов в исследованиях, посвященных изучению СБ, – мужчины. При этом в связи с небольшим числом женщин среди пациентов нет четких данных об отличительных характеристиках течения синдрома у женщин [17]. В некоторых странах Юго-Восточной Азии этот синдром является одной из наиболее частых причин смерти среди молодых мужчин – 4–10 случаев ВСС на 10 000 населения в год. Существует даже мнение, что до 50% случаев ВСС среди пациентов без органических поражений сердца в этом регионе может быть вызвано СБ [14].

Провоцирующими факторами развития СБ в этом регионе можно считать содержание большого количества калия в пище и жаркий климат. Исследования по данному вопросу продолжаются.

Семейные случаи ВСС считают фактором риска развития ВСС. Однако в отличие от синдрома удлиненного интервала *Q–T* нет данных, которые бы подтверждали прогностическое значение отягощенного семейного анамнеза. В связи с этим предположение о том, что отсутствие отягощенного

семейного анамнеза указывает на низкий риск ВСС, может быть ошибочным [1].

Брадикардия (из-за симпатовагального дисбаланса или других факторов) может способствовать возникновению аритмии. В исследовании аномальный метаиодбензилгуанид (MIBG) встречался у 8 (17%) из 17 пациентов с СБ, но ни у одного пациента контрольной группы не обнаружено уменьшения MIBG в нижней и перегородочной стенке ЛЖ, где была выявлена симпатическая дисфункция. Изучение MIBG в ПЖ, особенно в его выводном тракте (ВТ), затруднено. Кроме того, остается неясным, какую роль играет в формировании аритмии при СБ уменьшение MIBG. Если ВТ ПЖ также затронут, то этот дефект может действительно изменить симпатовагальный баланс в пользу развития аритмогенных субстратов.

Одним из факторов риска развития ВСС при СБ некоторые авторы считают увеличение площади поверхности тела, с которой регистрируется подъем сегмента *ST* при поверхностном картировании ЭКГ, в частности, у больных, у которых при программированной желудочковой стимуляции была индуцирована ЖТ, этот показатель составил 183 ± 139 см^2 по сравнению с 52 ± 58 см^2 у больных при отсутствии индукции (для площади 50 см^2 и более позитивный, и негативный предикторные уровни составили 92 и 60% соответственно). В этом исследовании наличие поздних потенциалов также коррелировало с индукцией ЖТ (позитивный и негативный предикторные уровни 100 и 75% соответственно).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИНДРОМА БРУГАДА

СБ наследуется по аутосомно-доминантному типу и связан с мутациями в гене SCN5A, расположенном в коротком плече 3-й хромосомы 3p21-24, кодирующей субъединицу альфа-натриевых каналов кардиомиоцитов. Этот ген кодирует структуру белка α-субъединицы натриевых каналов, обеспечивающих натриевый ток потенциала действия (ПД). Мутации в этом гене также могут приводить к СУИ *Q–T* и нарушениям сердечной проводимости. Данная мутация считается первичной «электрической» болезнью сердца, развивающейся вследствие аномальной электрофизиологической активности эпикарда ПЖ в области выносящего тракта. Некоторое количество мутаций этого гена может вызывать ряд синдромов, которые накладываются друг на друга. Совсем недавно C. Antzelevitch и соавт. открыли два новых гена, вызывающих элевацию сегмента *ST* и укорочение интервала *Q–T*, что приводит к комбинации СБ с синдромом короткого интервала *Q–T* (СКИ *Q–T*) [42].

Таблица 2

Гены, ответственные за развитие синдрома Бругада

Вариант *LQ–TS*	Ген	Возможности ДНК-диагностики в России
BrS 1	SCN5A	Проводится
BrS 2	GPD1L	Не проводится
BrS 3	CACNA1b	Не проводится
BrS 4	CACNA2c	Не проводится
BrS 5	SCN4B	Проводится

Рис. 4. Ген SCN5A

На сегодняшний день известны, по крайней мере, пять генов, ответственных за развитие СБ. Мутация в любом из них может привести к развитию заболевания (табл. 2).

При анализе гена SCN5A удается выявить мутации и установить молекулярно-генетическую форму заболевания у 20% пробандов (рис. 4) [28].

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИНДРОМА БРУГАДА

Ионным механизмом СБ при мутации SCN5A является уменьшение количества или ускоренная инактивация натриевых каналов в клетках эпикарда ПЖ [22], что приводит к уменьшению плотности потока натрия и преждевременной реполяризации эпикарда. Кроме того, при этом синдроме было обнаружено перемещение натриевых каналов с поверхности клеток в эндоплазматический ретикулум, что также нарушает их функцию [30]. Увеличение калиевого тока могло бы иметь подобный эффект, однако этот механизм у больных с СБ до настоящего времени не описан. Потеря вершины ПД на некоторых участках эпикарда, при его нормальной величине в эндокарде, создает дисперсию реполяризации стенки желудочка, приводящую к трансмуральному градиенту напряжения, который проявляется на ЭКГ подъемом сегмента *ST*. Вероятно, вследствие указанных выше процессов образуется «уязвимое окно», во время которого может возникнуть механизм reentry, запускающий ЖТ и ФЖ. Таким образом, мутация в гене приводит к потере функции каналов, что создает гетерогенность рефрактерных периодов – идеальный

субстрат для механизма reentry и желудочковых аритмий. Возникновению ЖТ и ФЖ у таких больных, как правило, предшествует преждевременное сокращение желудочков с интервалом сцепления 388 ± 28 мс [12].

При записи электрокардиограммы непосредственно от эпи- и эндокарда ПЖ у больных с СБ с так называемым coved type подъемом сегмента *ST* от эпикарда был получен ПД в форме «spike-and-dome» («шип и купол»), а ПД от эндокарда не отличался от полученного в контрольной группе, что служило проявлением трансмурального градиента напряжения. Конфигурация «шип и купол» также может удлинять ПД эпикарда и способствовать быстрой реверсии трансмуральных градиентов, что приводит к записи на электрокардиограмме инвертированного зубца *T* [18]. Другие авторы считают, что причиной подъема сегмента *ST* служит парадоксальное сокращение реполяризации в эпикарде ВТ ПЖ.

Генетически детерминированное угнетение входящего натриевого тока ведет к изменениям во 2-й фазе трансмембранного ПД в клетках эпикарда выводного тракта ПЖ. Это, в свою очередь, приводит к асинхронной реполяризации и электрической нестабильности в этом отделе сердца. Основными факторами аритмической «уязвимости» миокарда являются: парасимпатические влияния (сон, погружение в холодную воду, ныряние, прием пищи), повышение температуры тела, блокада натриевых и кальциевых каналов, ишемия миокарда и др. В этих условиях может генерироваться механизм повторного входа во 2-й фазе ПД с последующим возникновением желудочковых аритмий. В то же время у пациентов с СБ наблюдается нормализация сегмента *ST* после введения бета-адренергических стимуляторов или ингибиторов фосфодиэстеразы III. В недавнем исследовании J. Brugada и соавт. было показано, что степень элевации сегмента *ST* в отведении V1 является независимым фактором риска для ВСС или возникновения ФЖ.

Далеко не всегда СБ сопровождается выявлением при генетическом анализе мутации в SCN5A. В связи с этим предполагается, что СБ может быть вызван и другими мутациями, которые еще не идентифицированы. Имеется описание бессимптомного варианта указанного синдрома при мутации, приводящей к нарушению связи кальмодулина с натриевым каналом, что вызывает нарушение модуляции работы натриевого канала ионами кальция.

Исследователи предполагают [35], что кроме генетических нарушений важную роль в развитии полиморфной ЖТ и ФЖ при СБ играет активность автономной нервной системы. T. Kurita и соавт. получены данные, доказывающие стимулирующее влияние вагуса на развитие ФЖ. В этом исследовании у 6 пациентов на фоне СБ эпизоды ФЖ имели место во время сна, отдыха или мочеиспускания, то есть в моменты замедления синусового ритма и возрастания значения HF (высокочастотной составляющей спектра ритмограммы), и не возникали во время физической нагрузки. На ЭКГ признаки СБ появлялись после введения пропранолола, гипервентиляции и, наоборот, исчезали после физической нагрузки и инфузии изопротеренола. Было показано, что активация парасимпатической или торможение симпатической нервной системы играет роль в аритмогенезе при СБ. Об этом же свидетельствует увеличение подъема сегмента *ST* при введении холиномиметиков.

Доказательством симпатической дисфункции при СБ служит также исследование G. Baroudi и соавт. [11], в котором было обнаружено местное снижение обратного захвата I-MIBG (аналога норадреналина) пресинаптической мембраной кардиальных нейронов у 47% пациентов с СБ, и такого снижения не отмечено ни у одного обследованного контрольной группы. Показано также, что катехоламины уменьшают подъем сегмента *ST* и в ряде случаев купируют ФЖ.

В патогенезе СБ, возможно, играет роль дисбаланс между α- и β-адренергической стимуляцией. При введении пациентам α-адреномиметиков или β-адреноблокаторов наблюдалось увеличение подъема сегмента *ST*, а при введении α-адреноблокаторов и β-адреномиметиков – его уменьшение [33].

Необходимо исследование пре- и постсинаптической функции симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы для решения вопроса, является ли СБ первичной симпатической дисфункцией или дисбалансом между этими двумя отделами.

За последние несколько лет более 100 мутаций в гене SCN5A связывались с СБ. Лишь некоторые из этих мутаций были изучены в системах экспрессии и показана потеря функций по следующим механизмам: 1) нарушение в экспрессии натриевого канала; 2) изменения зависимости между вольтажом и временем активации, инактивация или реактивация натриевого тока (INa); 3) состояние промежуточной инактивации входа в натриевый канал с медленным восстановлением этого состояния; 4) ускоренная инактивация натриевого канала. В системе экспрессии *in vitro* преждевременная инактивация натриевого канала иногда наблюдается при физиологических, но не при комнатных температурах [50]. С момента публикации этой информации было идентифицировано достаточно много пациентов с СБ, у которых под влиянием

повышенной температуры тела развивалась полиморфная ЖТ [20].

Мутации в гене SCN5A являются ответственными за приблизительно 18–30% случаев СБ. Большинство указанных мутаций наблюдается при семейных формах синдрома. Отрицательный анализ SCN5A не исключает генетических нарушений, так как исследования промоторной зоны, мутации типа криптик сплайсинг или некоторые значительные генные перестройки не входят в обычный рутинный генетический анализ. В недавней публикации K. Hong и соавт. [31] впервые сообщается о дисфункциональном натриевом канале в семье с СБ, возникшим вследствие интронной мутации, что влечет за собой активацию сайта криптик сплайсинг, нарушающего переработку mRNA в гене SCN5A. Делеция некоторых зон сегментов 2 и 3 IV домена SCN5A приводит к полной потере функции гена.

C. R. Bezzina и соавт. предложили некоторые доказательства гипотезы о том, что полиморфизм в промоторной зоне SCN5A – частое явление среди жителей Средней Азии – модулирует сердечную проводимость и может способствовать высокой частоте встречаемости СБ среди представителей азиатской расы [13]. Последовательность промотора SCN5A позволяет идентифицировать вариант гаплотипа, состоящего из 6 полиморфизмов с почти полным нарушением равновесия сцепления. Этот гаплотип встречается с аллельной частотой 22% у жителей Средней Азии и не наблюдается в контрольной группе (среди европейцев и афроамериканцев).

Был найден также второй локус, в 3-й хромосоме, близко расположенный, но отличающийся от локуса, где находится ген SCN5A [31]. Найденный локус показал генеалогическую корреляцию, при этом синдром был связан с прогрессирующими нарушениями проводимости, низкой чувствительностью к прокаинамиду и характеризовался относительно хорошим прогнозом. Указанный ген был недавно идентифицирован как глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа 1-го типа (GPD1L). Было показано, что мутация в GPD1L приводит к частичному снижению тока INa.

Данные, полученные до настоящего времени из генетических анализов, указывают на то, что эффект идентификации специфических мутаций как для постановки диагноза, так и для прогнозирования незначительный. Нет четкой информации об активных зонах (hotspots) и мутациях в гене SCN5A. До конца не выяснено, какие из найденных мутаций связаны с повышенным риском аритмических событий и ВСС. Целью генетических анализов является содействие в постановке клинического диагноза, раннем выявлении родственников с потенциальным риском ВСС, а также развитие научного прогресса в понимании гено-, фенотипической связи.

Усиление эпикардиальной и трансмуральной дисперсии реполяризации в присутствии генетических дефектов, физиологических факторов и фармакологических влияний приводит к акцентуации волны *J* и возможной потере ПД, содействуя тем самым возникновению экстрасистол и развитию механизма reentry во 2-й фазе ПД [13, 49].

Парасимпатические агонисты, такие как ацетилхолин, способствуют потере «свода» ПД [29] вследствие угнетения ICa и/или усиления калиевого тока. Агонисты бета-адренергических рецепторов восстанавливают «свод» ПД, так как они усиливают ICa. Блокаторы натриевых каналов также способствуют потере «свода» ПД ПЖ собак в связи с негативным изменением вольтажа в начале 1-й фазы. Эти наблюдения согласуются с тем фактом, что у пациентов с СБ усиливается подъем сегмента *ST* при проведении у них вагусных проб или введении антиаритмических препаратов I класса. Кроме того, у этих пациентов наблюдается нормализация сегмента *ST* после введения бета-адренергических стимуляторов и ингибиторов фосфодиэстеразы III. Потеря «свода» ПД возникает быстрей в эпикарде ПЖ, чем ЛЖ собак вследствие более выраженной 1-й фазы (зависимой от Ito) ПД в эпикарде ПЖ. Эта разница объясняет тот факт, что СБ – это болезнь ПЖ.

Ранее предполагалось, что для симулирования СБ и получения аритмогенного субстрата необходимо снизить ток через натриевые каналы. Согласно результатам недавних экспериментальных исследований, выполненных на участке миокарда с артериальной перфузией, комбинация блокады INa и ICa является более эффективной, чем блокада лишь INa.

Для объяснения подъема сегмента *ST* при СБ можно выдвинуть две гипотезы: замедление проведения в эпикарде выводного отдела ПЖ [37] и/или усиление ПД эпикарда ПЖ, что может привести к потере «свода» ПД.

Сегмент *ST* в основном является изоэлектрическим в связи с отсутствием трансмурального градиента вольтажа на уровне плато ПД. Акцентуация зазубрины на ПД ПЖ в физиологических условиях приводит к усилению трансмурального градиента вольтажа, что вызывает появление выраженной волны *J* или подъема точки *J* на электрокардиограмме. Если реполяризация эпикарда предшествует реполяризации клеток в зонах М и эндокарда, то зубец *T* сохраняется положительным. Это проявляется реполяризацией типа «седла» на ЭКГ. Более выраженная акцентуация зазубрины может со-

провождаться удлинением ПД эпикарда, таким образом, направление реполяризации через стенку ПЖ и трансмуральный градиент вольтажа идут в обратном направлении, приводя к развитию сегмента *ST* типа «свода» и инвертированию зубца *T*, которые являются типичными для СБ. Замедление активации эпикарда также может способствовать инвертированию зубца *T*. Наблюдаемый в эксперименте нисходящий характер сегмента *ST*, который часто проявляется как зубец *R'*, приводит к появлению признаков БПНПГ. Это возникает вследствие преждевременной реполяризации эпикарда ПЖ, а не истинного нарушения в системе проводимости.

Кроме того, попытки T. Miyazaki и соавт. показать запоздалую активацию ПЖ у пациентов с СБ не привели к успеху.

Предполагается, что аритмогенный субстрат появляется в том случае, когда значительные изменения равновесия электрических токов приводят к потере «свода» лишь в отдельных зонах эпикарда. Потеря «свода» ПД в эпикарде (но не в эндокарде) приводит к развитию выраженной трансмуральной дисперсии реполяризации и рефрактерности, ответственных за появление «уязвимого окна», на протяжении которого преждевременный импульс или экстрасистола может индуцировать аритмию по механизму повторного входа. Проведение «свода» ПД от мест, в которых он поддерживается, к зонам, в которых этот «свод» исчезает, приводит к повторному локальному возбуждению по механизму reentry во 2-й фазе ПД. Это генерирует раннюю экстрасистолу (в уязвимом периоде) и приводит к развитию механизма повторного входа, вызывающего ЖТ/ФЖ. Преждевременное сокращение, возникающее во 2-й фазе ПД, сливается с собственным зубцом *T* и делает его более отрицательным. Эта картина часто наблюдается перед началом полиморфной ЖТ.

Экспериментальные исследования, проведенные на миокарде с артериальной перфузией, подтверждают данную гипотезу [36]. S. A. Aiba и соавт. использовали картографическую оптическую систему высокого разрешения, которая позволила осуществлять одновременную регистрацию трансмембранного ПД в 256 трансмуральных зонах экспериментального миокарда. При этом было продемонстрировано острое возникновение градиента реполяризации между зонами, в которых исчезает «свод» ПД, и теми зонами, где он сохраняется. Это приводит к генерированию ранней экстрасистолы во 2-й фазе ПД. Данное исследование показало, что механизм reentry, появляющийся сначала в эпикарде, а затем постепенно распространяющийся трансмурально, является ответственным за возникновение полиморфных ЖТ/ФЖ.

T. Kurita и соавт. установили монофазные электроды для регистрации ПД на поверхность эпикарда и эндокарда ВТ ПЖ у пациентов с СБ и выявили наличие выраженной зазубрины на ответе эпикарда, тем самым показано наличие этого типа нарушений и у человека.

Таким образом, акцентуация зазубрины ПД эпикарда лежит в основе подъема сегмента *ST*. Возможная потеря «свода» ПД эпикарда ПЖ еще больше увеличивает подъем сегмента *ST*.

Reentry во 2-й фазе ПД способствует возникновению экстрасистолы, индуцирующей ЖТ/ФЖ при СБ. Недавно были предоставлены экспериментальные доказательства этого механизма. Аритмии (ЖТ/ФЖ), возникшие в этих экспериментальных препаратах, напоминают во многом тахикардию типа TdP. По-видимому, эта аритмогенная активность связана со спиралевидной мигрирующей волной, которая генерирует полиморфную ЖТ.

При СУИ *Q–T* длительность интервала *Q–T* изменяется в зависимости от вводимой дозы препарата. При СБ длительность интервала *Q–T* не изменяется, а при СУИ *Q–T* его длительность снижается при увеличении дозы препарата. Общей чертой этих двух синдромов является усиление трансмуральной дисперсии реполяризации, которая приводит к развитию тахикардии типа TdP, когда величина дисперсии достигает порога для развития механизма reentry. Этот порог снижается при снижении длительности ПД и рефрактерности.

Различие в распространенности СБ в зависимости от пола можно связать с более выраженным Ito-индуцированным ПД в эпикарде ПЖ у мужчин. Более выраженный Ito вызывает конец 1-й фазы ПД ПЖ и реполяризацию с более низкими показателями, что способствует потере ПД и развитию 2-й фазы reentry и полиморфной ЖТ.

ТРАНСМУРАЛЬНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ И ИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Для нормального сцепления между возбуждением и сокращением, а также для поддержания сердечного ритма необходима координированная деятельность ионных каналов сердечной мышцы.

Анкирины – это внутриклеточные полипептиды, необходимые для биосинтеза и поддержания мембранных доменов в возбудимых и невозбудимых клетках. Они являются мембранными адаптивными молекулами, которые играют важную роль во взаимодействии интегральных мембранных белков и спектриновой сети цитоскелета. Это цитоскелетный белок, адаптирующий и контролирующий выход Ca2+ в инозитол 1, 4, 5-трифосфатных рецепторах (IP(3)R) эндоплазматического ретикулума.

Семейство анкириновых («anchor» – от англ. «якорь») полипептидов участвует в распределении-прикреплении и стабилизации мембранных белков, включая ионные каналы, переносчики, ионообменники и клеточные адгезивные молекулы в различных тканях и типах клеток организма: эритроцитах, почках, легких и головном мозге.

Мутация генов анкирина приводит к такому тяжелому наследственному заболеванию, как фатальный аритмический синдром. При этом есть два анкириновых генных продукта – 220 kDa анкирин-Б, также известный как анкирин 2, и 190 kDa анкирин-Г, связанных с распределением-прикреплением различных мембранных ионных каналов и переносчиков к возбуждаемым мембранным доменам кардиомиоцитов.

Анкирин-Б и анкирин-Г – составные части сердечной мышцы, которые прикрепляют различные ионные каналы, насосы, переносчики к физиологическим сайтам воздействия. В экспериментах с мышами мутации анкирина-Б вызывают сердечный аритмический синдром, связанный с нарушением кальциевого гомеостаза.

Анкирин-Г связан с основными потенциалозависимыми сердечными натриевыми каналами, и потеря этого взаимодействия вследствие мутации Na(v)1.5 приводит к СБ.

C. A. Mohler и соавт. выявили человеческую генетическую мутацию (E1053K) в связанных с анкирином Na(v)1.5, которая приводит к СБ. Мутация E1053K препятствует связыванию Na(v)1.5 и анкирина-Г, а также предотвращает накопление Na(v)1.5 на клеточной поверхности желудочковых кардиомиоцитов. Анкирин-Г и Na(v)1.5 находятся во вставочных дисках и Т-трубочках мембран кардиомиоцитов, Na(v)1.5 преципитирует с анкирином-Г в растворе лизата сердца крыс.

Приведенные данные предполагают наличие связи между Na(v)1.5 и анкирином-Г и показывают, что анкирин-Г необходим для локализации Na(v)1.5 в возбуждаемых мембранах кардиомиоцитов. Согласно результатам исследований нейронов и кардиомиоцитов, анкирин-Г участвует в общем механизме локализации потенциалозависимых Na(v)-каналов в местах функционирования различных возбудимых клеткок.

Анкирин-Г необходим для экспрессии сердечных потенциалозависимых Na(v)-каналов, Na(v)1.5 в специализированных доменах мембран сердечных клеток, его мутация приводит к потере распределения Na(v)1.5 на клеточной поверхности кардиомиоцитов. Изменения в SCN5A (кодирует Na(v)1.5) у человека, которые блокируют взаимодействие Na(v)1.5 с анкирином-Г, приводят к нарушению мембранной экспрессии Na(v)1.5 и СБ [7].

СОБСТВЕННАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЖЕЛУДОЧКОВОГО МИОКАРДА

В миокарде желудочков имеются по крайней мере три типа клеток с различными электрофизиологическими свойствами: эпи- и эндокардиальные клетки, а также клетки М [46]. Эти три типа клеток различаются по своим реполяризационным характеристикам в фазах 1 и 3 ПД. Эпикардиальные и М-клетки в основном имеют выраженную 1-ю фазу, которая обусловлена выходящим током (Ito), чувствительным к 4-аминопиридину (4-АП), вследствие чего потенциал действия на электрокардиограмме приобретает форму «пика», «свода» или зазубрины. Эта региональная разница Ito была выявлена в желудочковых миоцитах собак, кошек, кроликов, крыс и человека.

Между эпикардиальными и М-клетками левого и правого желудочков существует разница в величине зазубрины ПД и соответствующая разница в Ito. Это объясняет тот факт, что СБ является заболеванием именно ПЖ.

Между слоями эпи- и эндокардиальных клеток находятся переходные и М-клетки. Отличительным признаком М-клеток является то, что в ответ на замедление ЧСС и/или при введении препаратов, увеличивающих длительность ПД, их ПД увеличивается в большей степени, чем в других клетках. У собак ионной основой этих отличительных характеристик М-клеток являются: наличие позднего выпрямляющего тока медленной активации (IKs), более выраженный поздний ток натрия (INa) и более выраженный ток Na-Ca-обмена. В эксперименте с сердцем собаки было показано, что поздний выпрямляющий ток быстрой активации (IKs) и входящий выпрямляющий ток (IK1) подобны во всех трех типах трансмуральных клеток. Была описана трансмуральная и апикобазальная разница плотности каналов IKr в сердце хорьков, при этом ток IKr и белки канала более развиты в эпикарде. В сердце собаки наблюдается более выраженный ток IKs в изолированных М-клетках ПЖ, чем ЛЖ. ICa между изолированными клетками эпикарда, эндокарда и М-клетками стенки левого желудочка существенным образом не отличается.

Однако в одном исследовании была найдена разница свойств каналов Ca2+ желудочковых эндо- и эпикардиальных клеток собак и показано, что ICa является более выраженным в миоцитах эндокарда, чем эпикарда. Также во всех эндокардиальных миоцитах был зарегистрирован низкопороговый ток Ca быстрой активации и дезактивации, подобный току типа Т, в то время как в эпикардиальных миоцитах этот ток не был особенно выраженным или отсутствовал.

Хотя М-клетки по своим гистологическим свойствам похожи на эпи- и эндокардиальные клетки, их электрофизиологические и фармакологические свойства являются «гибридными» между клетками Пуркинье и желудочков. Так же как и клетки Пуркинье, М-клетки вызывают выраженное удлинение ПД и отвечают преждевременной постдеполяризацией в ответ на блокаторы IKr, тогда как эпи- и эндокардиальные клетки не имеют этого свойства. Подобно клеткам Пуркинье, М-клетки отвечают поздними постдеполяризационными потенциалами в ответ на препараты, вызывающие нагрузку и перегрузку кардиомиоцитов кальцием, эпи- и эндокардиальные клетки не обладают этим свойством. В отличие от клеток Пуркинье, М-клетки удлиняют свой ПД в ответ на блокаторы IKs, эпи- и эндокардиальные клетки также удлиняют свой ПД в ответ на указанные блокаторы. Клетки Пуркинье и клетки М имеют различный ответ на адренергические альфа-агонисты. Стимуляция рецепторов альфа-1 приводит к увеличению длительности ПД в волокнах Пуркинье, укорочению ПД в М-клетках и лишь в незначительной степени влияет на ПД эндо- и эпикардиальных клеток (рис. 5).

В стенке ЛЖ сердца собаки было детально исследовано размещение клеток М, имеющих более продолжительный ПД (BCL > 2000 мс). Они зачастую локализуются между глубокими слоями субэндокарда и средними слоями миокарда передней [45] и латеральной стенок, а также на протяжении всей стенки выводного отдела ПЖ, в то время как переходные клетки размещаются во всей стенке ЛЖ. М-клетки также присутствуют в глубоких слоях эндокарда, включая папиллярные мышцы, трабекулы и межжелудочковую перегородку. В отличие от клеток Пуркинье, М-клетки не найдены в разрозненных пучках или островках миокарда, хотя и существуют доказательства их локализации в отдельных мышечных слоях. Клетки с подобными характеристиками М-клеток были также открыты у собак, гвинейских свинок, кроликов, свиней и у человека [8].

В ряде исследований показано, что активация парасимпатической или торможение симпатической нервной системы усиливает аритмогенез. Действительно, в 93,3% случаев синкопальные приступы при СБ возникают в вечернее и ночное время (с 18 до 06 ч), причем чаще во второй половине ночи. Кроме того, в патогенезе СБ играет роль

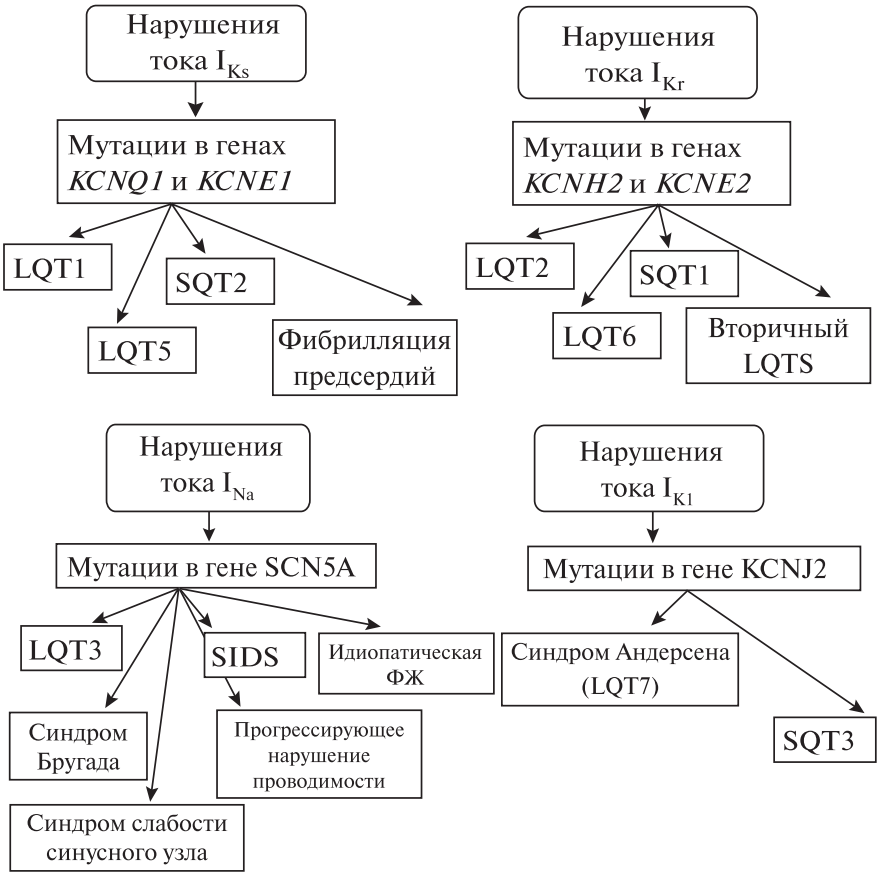


Рис. 5. Ген-опосредованная классификация первичных нарушений сердечного ритма, предложенная S. Priori (Working Group of Arrhythmias in European Society of Cardiology, 2003)

дисбаланс между б- и в-адренергической стимуляцией. Так, при введении пациентам б-адреномиметиков или в-адреноблокаторов наблюдалось увеличение подъема сегмента *ST*, а при введении б-адреноблокаторов и в-адреномиметиков – его уменьшение [19].

Первое описание волны *J* было сделано в 20-х годах прошлого века, с помощью экспериментов на животных с гиперкальциемией [47]. Более детальное описание и характеристику этой волны представил через 30 лет Осборн, с помощью экспериментальной гипотермии у собак. В клинической практике волна *J* появляется при гипотермии и гиперкальциемии. Волна *J*, возникающая при гипотермии, – это результат выраженного акцентирования морфологии «пика» и «свода» потенциала действия М-клеток и клеток эпикарда (то есть увеличение ширины и высоты зазубрины). Кроме индуцирования более выраженной зазубрины гипотермия приводит к замедлению проводимости, отсюда – возможность раздельного появления зубца *J* и комплекса *QRS*. Акцентирование зубца *J* при гиперкальциемии также может быть объяснено на основании акцентирования зазубрины ПД эпикарда вследствие усиления тока хлора, активированного кальцием и снижением ICa. Выраженность зазубрины также лежит в основе электрокардиографических и аритмогенных проявлений СБ.

Так как считается, что СБ является следствием чрезмерного увеличения волны *J*, следует обсудить электрические основы данной волны. Наличие зазубрины на ПД эпикарда и ее отсутствие на ПД эндокарда приводит к трансмуральному градиенту во время желудочковой активации, который выявляется как поздняя волна дельта после комплекса *QRS* волной *J* или зубцом Осборна. Часто можно обнаружить волну *J* на ЭКГ собак или бабуинов. У человека, как правило, обнаруживается подъем точки *J*, а не отличительная волна *J*. Считается, что выраженная волна *J* на человеческой электрокардиограмме является патогномоничным признаком гипотермии или гиперкальциемии.

Большие или анормальные волны *J* на протяжении длительного времени связывались с идиопатической ФЖ, а также с СБ [39]. При СБ волна *J* проявляется подъемом сегмента *ST* в правых грудных отведениях ЭКГ. В некоторых исследованиях была подчеркнута схожесть между условиями, предрасполагающими к повторному входу во 2-й фазе, и признаками, сопутствующими СБ. Как было отмечено выше, потеря «свода» ПД в эпикарде, но не в эндокарде генерирует трансмуральный ток, проявляющийся на ЭКГ элевацией сегмента *ST*, подобной таковой при СБ. Недавно B. D. Thomsen и соавт. подтвердили возникновение повторного входа во 2-й фазе ПД у человека.

На изолированных миоцитах эпикарда стенки ЛЖ кролика была показана бóльшая плотность тока хлора, активированного ц-АМФ, чем тока хлора в миоцитах эндокарда. В настоящее время считается, что Ito2, который раньше объяснялся калиевым током, на самом деле является током хлора, активированного кальцием, который также влияет на зазубрину ПД, но пока не известно, различаются ли эти токи между тремя типами клеток желудочкового миокарда.

Трансмуральная активация внутри тонкой стенки ПЖ является относительно быстрым процессом. Это приводит к тому, что волна *J* «покрывается» комплексом *QRS*. И хотя зазубрина на ПД более выраженная в эпикарде ПЖ, этот желудочек лишь в незначительной степени влияет на появление волны *J* в нормальных условиях. Эти наблюдения согласуются с появлением волны *J* в тех отведениях ЭКГ, в которых суммарный электрический вектор направлен трансмурально через ЛЖ и перегородку. Вследствие этого волна *J* у собак более выражена в отведениях II, III, aVR, aVF, а также в средних и левых грудных отведениях V3–V6. Подобная картина наблюдается и на человеческой электрокардиограмме. Кроме того, с помощью векторокардиограммы было показано, что волна *J* образует дополнительную петлю, возникающую на соединении петли *QRS* и *T*. Она направлена влево и вперед, что объясняет выраженность данного зубца в отведениях, соответствующих ЛЖ.

Пространственная дисперсия реполяризации, выражающаяся в трансмуральной, транссептальной и апикобазальной ее дисперсии, генерирует градиенты вольтажа, способные вызывать формирование волны *J* и зубца *T* на ЭКГ. Усиление этой дисперсии лежит в основе жизнеугрожающих желудочковых аритмий, связанных с наследственными ионными «каналопатиями», включающими СУИ *Q–T*, СКИ *Q–T*, СБ, а также полиморфную желудочковую катехоламинергическую тахикардию (ПЖКТ).

При СУИ *Q–T* усиление трансмуральной дисперсии реполяризации (ТДР) зачастую является следствием удлинения ПД М-клеток, в то время как при СБ возникает селективное укорочение ПД эпикарда ПЖ. По-видимому, укорочение ПД эндо- или эпикарда является ответственным за усиление ТДР СКИ *Q–T*. В случае ПЖКТ причиной усиления ТДР является обратное направление активации желудочковой стенки. Таким образом, СУИ *Q–T*, СКИ *Q–T*, СБ, ПЖКТ – это патологии с различными фенотипами и этиологическими факторами, но с общим механизмом возникновения ВСС.

АЛЬТЕРНАЦИЯ ВОЛНЫ *T*

Одним из менее известных, но наиболее информативных предикторов высокого риска ВСС является определение альтернации зубца *T* при проведении пробы с физической нагрузкой или по данным суточного мониторирования ЭКГ [34]. Альтернация зубца *T* – это числовая характеристика изменений морфологии зубца *T*, проявляющихся на электрокардиограмме в виде чередования комплексов *QRS* различных типов. При проведении тестов с физической нагрузкой альтернация зубца *T* представляется как снижение амплитуды или полярности зубцов *T* и изменение морфологии сегмента *ST* в разных комплексах. Первые исследования диагностической значимости альтернации зубца *T* были проведены D. Rosenbaum и соавт. Авторы выявили сильную зависимость между величиной альтернации зубца *T* и частотой развития желудочковых аритмий по данным электрофизиологического исследования (ЭФИ). По результатам работы был сделал вывод, что альтернация зубца *T* служит одним из маркеров возникновения ВСС. Исследования последних лет доказали высокую информативность метода альтернации зубца *T* для определения группы пациентов, нуждающихся в имплантируемом кардиовертере-дефибрилляторе (ИКВД). В работе D. Predescu и соавт. установлена высокая чувствительность метода альтернации зубца *T* по сравнению с ЭФИ для определения риска возникновения желудочковых аритмий. До 10% всех случаев ВСС обусловлены наследственной патологией, ведущей к возникновению опасных для жизни аритмий. Наиболее распространены СУИ *Q–T* и СБ. Оба заболевания являются частыми причинами летальности в детском возрасте. Для оценки риска ВСС у детей с наследственной патологией наиболее простым и достоверным методом исследования является альтернация зубца *T* при проведении теста с физической нагрузкой. До недавнего времени единственным методом оценки альтернации зубца *T* был спектральный метод, основанный на анализе вариаций морфологии зубца *T* в частотной области. Новая программа, разработанная компанией «GE Healthcare IT», предназначена для измерения альтернации зубца *T* непосредственно во временной области, что не требует поддержания высоких значений ЧСС в течение продолжительного времени. Это особенно важно у пациентов с низкой фракцией выброса ЛЖ. Таким образом, метод определения альтернации зубца *T* помогает прогнозировать риск возникновения опасных для жизни желудочковых аритмий и своевременно выбрать правильную тактику лечения пациентов с любой патологией сердечно-сосудистой системы. Исследования показали, что во время альтернации *T*-волны запускаются два механизма – потеря ПД эпикарда и скрытая 2-я фаза reentry [16].

ПРИОБРЕТЕННЫЙ СИНДРОМ БРУГАДА

В литературе встречаются указания на появление типичных для СБ изменений на ЭКГ под воздействием других причин, помимо генетической патологии. За 15 лет изучения СБ накопились данные о приобретенном СБ. Описаны бругадоподобные изменения ЭКГ у больного во время лихорадки, которые, однако, не были подтверждены после нормализации температуры при выполнении теста с введением антиаритмических препаратов I класса. Изменения на ЭКГ по типу бругадоподобных, без клинического подтверждения синдрома, могут наблюдаться у пациентов с экскавацией грудной клетки (вероятно, из-за хронического повреждения ПЖ), при гемоперикарде. Описан случай регистрации типичной для СБ ЭКГ-картины при опухоли средостения с нормализацией ЭКГ после ее удаления, что, возможно, связано со сдавлением опухолью ВТПЖ. Имеются сообщения о появлении признаков этого синдрома при употреблении больших доз кокаина, трициклических антидепрессантов [4], при гиперкалиемии, гиперкальциемии, дефиците тиамина, гиперпаратиреоидизме, гипертестостеронемии, аритмогенной дисплазии ПЖ, перикардите, инфаркте миокарда, стенокардии Принцметала, механической обструкции ВТ ПЖ, тромбоэмболии легочной артерии, расслаивающейся аневризме аорты, различных аномалиях центральной и вегетативной нервной системы, мышечной дистрофии Дюшенна, атаксии Фредерика. Однако трудно судить, являются ли они проявлением скрытого СБ или приобретенными бругадоподобными изменениями.

Прием лекарственных препаратов, ингибирующих натриевые каналы, также может вызывать СБ. Лекарственно-индуцированный СБ описан при лечении месалазином, ваготоническими препаратами, бета-адренергическими агонистами, бета-адреноблокаторами, антигистаминными препаратами 1-го поколения, антималярийными средствами, седативными, антиконвульсантами, нейролептиками, три- и тетрациклическими антидепрессантами, препаратами лития.

По данным экспериментов *in vitro* и *in vivo*, секционных и клинических исследований антиконвульсанты, антидепрессанты, нейролептики, анксиолитики и нормотимики способны блокировать быстрые калиевые HERG-каналы, натриевые каналы (вследствие дефекта гена SCN5A) и кальциевые каналы L-типа, вызывая таким образом функциональную недостаточность всех каналов сердца [42]. Имеющиеся в медицинской литературе сообщения

о СБ, тесно ассоциированном с приемом психотропных препаратов, касаются в основном суицидов, случаев передозировки и интоксикации, то есть токсических доз лекарственных средств [10].

Ускоренная инактивация натриевых каналов, вызванная мутациями гена SCN5A (связанными с СБ), как показали исследования, сопровождалась повышением температуры. Действительно, несколько случаев демонстрируют, что лихорадка может способствовать выявлению латентной формы СБ и вызвать ЖТ. P. C. Keller и соавт. выявили мутацию F1344S в гене SCN5A у пациентов с СБ и ЖТ, вызванной лихорадкой.

В повседневной практической работе мы наблюдаем появление БПНПГ необычной формы (с умеренным подъемом сегмента *ST*) – «saddle-back type» у пациентов, принимающих психотропные препараты в дозах терапевтического стандарта [23]. При этом регистрация таких бругадоподобных изменений на ЭКГ сопровождает ухудшение психосоматического состояния больных по типу «чрезмерной транквилизации», с симптомами общей слабости, сонливости, гипотонии, брадикардии, что напоминает клиническую картину глубокой гиперседации. После коррекции терапии или отмены психотропного препарата наблюдается быстрая обратная динамика ЭКГ-изменений вслед за улучшением клинического состояния больных.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ БРУГАДА

Лечение СБ проводят с учетом клинических особенностей заболевания, характера генетических нарушений (наличие дефектного белка Na-каналов). При наличии клинических симптомов больным необходима имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД), такой же метод лечения нужен больным с индуцированной при ЭФИ ЖТ. Из антиаритмических препаратов необходимо назначать препараты IA класса (хинидин и дизопирамид) или амиодарон. Следует избегать назначения препаратов I класса, таких как новокаинамид, флекаинид, аймалин, которые, изолированно блокируя натриевый ток, провоцируют манифестацию СБ. Препараты класса IC, такие как флекаинид и пропафенон, и класса IA, такой как прокаинамид, противопоказаны, потому что они способствуют выявлению скрытого СБ и вызывают аритмогенез.

До настоящего времени медикаментозная терапия при СБ не нашла широкого применения в связи с отсутствием препаратов, достоверно снижающих смертность таких больных. Имеются единичные указания на эффективность предупреждения желудочковых нарушений ритма при назначении пропранолола и дизопирамида, хотя они могут приводить и к еще более выраженному подъему сегмента *ST*. Дизопирамид (класс IA) в некоторых случаях нормализует элевацию сегмента *ST*, а в некоторых также выявляет скрытый СБ [48].

Есть наблюдение, свидетельствующее о предотвращении рецидивирования ФЖ при внутривенном введении изопротеренола. Предпринимались попытки назначения пациентам с СБ амиодарона, однако, по мнению братьев Бругада, прием амиодарона и β-блокаторов не предупреждает развитие ВСС у таких больных (26% умерли в течение 3 лет, что достоверно не отличается от смертности больных, не получавших лечение, – 31%). В настоящее время ведется поиск других препаратов, которые могли бы быть использованы для лечения этого синдрома. Например, описан случай предотвращения регулярных эпизодов ФЖ при оральном применении цилостазола (ингибитора фосфодиэстеразы), что было подтверждено при проведении теста периодической отмены. Уменьшают подъем сегмента *ST* (без указания эффективности предотвращения аритмий) катехоламины, β-адреномиметики и α-адреноблокаторы.

Наличие выраженного Ito является составляющей механизма развития СБ. Следовательно, самый лучший подход заключается в ингибировании Ito. Кардиоселективные и Ito-специфичные блокаторы в настоящее время не доступны. 4-аминопиридин в низких концентрациях является специфичным для этих каналов, подавляет аритмогенез при пограничных видах СБ, но он не является кардиоселективным, блокирует Ito также в нервной системе и не улучшает клиническую картину из-за его неблагоприятного влияния на нервную систему [21].

Известно, что хинидин в низкой дозе (300–600 мг) может предотвратить электрофизиологическую индукцию ЖТ и является дополнительной терапией у пациентов с разряженным КВД [15].

Поиски кардиоселективного и Ito-специфичного блокатора продолжаются. Еще один препарат, рассматриваемый для этих целей, – тедисамил, который в настоящее время используется для лечения ФП. Тедисамил может оказаться более эффективным, чем хинидин. Тедисамил и хинидин способны подавлять механизм развития СБ путем блокирования Ito. Но в то же время они блокируют специфические каналы, что способствует возникновению СУИ *Q–T*. Таким образом, эти агенты могут заменить возникновение одной формы полиморфной ЖТ другой, особенно при брадикардии и гипокалиемии (способствуют возникновению TdP). Однако большинство пациентов с СБ – это здоровые мужчины, для которых риск возникновения препарат-индуцированной TdP низкий. При использовании высоких доз хинидина

(1000–1500 мг/день) происходит блокирование Ito, но TdP не развивается.

Еще один препарат, который является блокатором Ito и I-каналов, – это AVE0118 [40]. Его преимущество в том, что он не блокирует I-каналы, не удлиняет интервал *Q–T* и не индуцирует развитие TdP. Недостаток этого препарата состоит в том, что он метаболизируется в печени и не эффективен при оральном приеме.

Также эффективен бета-адренергический препарат изопротеренол, который увеличивает поток кальция [27]. В некоторых случаях использование изопротеренола в комбинации с хинидином нормализует элевацию сегмента *ST*, особенно у детей. Новым препаратом является фосфодиэстераза (ингибитор килостазола), которая нормализует сегмент *ST* путем увеличения кальциевого потока и уменьшения Ito.

Единственным достоверно эффективным методом лечения больных с симптомным вариантом СБ в настоящее время считается ИКВД, предотвращающий эпизоды ВСС. По некоторым данным, прием амиодарона при наличии имплантированного кардиовертера-дефибриллятора может уменьшить частоту его разрядов (хотя эффективность амиодарона в предотвращении аритмий, как было отмечено выше, не доказана).

Вопрос об имплантации КВД пациентам с бессимптомным вариантом СБ в настоящее время всесторонне обсуждается.

Есть данные, что предиктором перехода бессимптомного СБ в симптомный может служить также более длинный интервал *H–V* (59 ± 8 мс против 48 ± 11 мс) [26].

Помимо названных показаниями к имплантации КВД у бессимптомных пациентов в настоящее время считаются: мужской пол, возраст 30–40 лет, семейный анамнез по ВСС, наличие мутации в гене SCN5A, наличие спонтанных изменений в отведениях V1– V3 на ЭКГ.

Для предупреждения ФЖ при СБ используются классические антиаритмические препараты, обеспечивающие эффект в 60% случаев [5]. Генетически детерминированное поражение натриевых каналов теоретически предполагает меньшую эффективность препаратов 1-й группы, а также возможность проявления проаритмогенного эффекта при их использовании. Согласно алгоритму формирования антиаритмической терапии, известному под названием «сицилианский гамбит», антиаритмическими препаратами, обеспечивающими активную блокаду натриевых каналов, являются новокаинамид, дизопирамид, хинидин, ритмонорм, гилуритмал, флекаинид, энкаинид. Менее выраженное блокирующее действие отмечено у лидокаина, мексилетина, токаинида, бепридила, верапамила, кордарона и обзидана. Можно предположить, что при СБ более безопасно применять препараты, не блокирующие натриевые каналы, – дилтиазем, бретилиум, соталекс, надолол (коргард). Однако целенаправленных исследований в этой области пока не проводилось.

Медикаментозные подходы к лечению СБ активно разрабатываются, но результаты этих исследований остаются противоречивыми. Убедительных согласованных данных за эффективность каких-либо лекарственных препаратов в длительном предотвращении приступов ЖТ/ФЖ в настоящее время практически нет. Для пациентов с высоким риском ВСС методом лечения, увеличивающим продолжительность жизни, является имплантация КВД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия, Л. А.* Синдром Бругада – клинико-диагностические критерии и лечение / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, И. В. Проничева // Анналы аритмол. – 2005. – № 4. – С. 35.
2. *Иванов, Г. Г.* Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти / Г. Г. Иванов, А. С. Сметнев, А. Л. Сыркин и др. // Кардиология. – 1998. – № 12. – С. 64–73.
3. *Макаров, Л. М.* Синдром Бругада / Л. М. Макаров // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 1 (14). – С. 96–99.
4. *Фомина, И. Г.* Значение альтернации зубца Т для диагностики опасных для жизни аритмий / И. Г. Фомина, А. И. Тарзиманова // Кардиология. – 2006. – № 6. – С. 90–91.
5. *Alings, M.* «Brugada» syndrome: Clinical data and suggested pathophysiological mechanism / M. Alings, A. Wilde // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 666–673.
6. *Antzelevitch, C.* Brugada syndrome. Report of the second consensus conference / C. Antzelevitch, P. Brugada, M. Borggrefe et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 659–670.
7. *Antzelevitch, C.* Cellular mechanisms underlying the Brugada syndrome / C. Antzelevitch, J. Fish, J. M. Di Diego // The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside; eds C. Antzelevitch, P. Brugada, J. Brugada, R. Brugada. – Oxford: Blackwell Futura, 2004. – P. 52–77.
8. *Antzelevitch, C.* Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells / C. Antzelevitch, S. Sicouri, S. H. Litovsky et al. // Circ. Res. – 1991. – Vol. 69. – P. 1427–1449.
9. *Aramaki, K.* Chest pain and ST elevation associated with fever in patients with asymptomatic Brugada syndrome Fever and chest pain in Brugada syndrome / K. Aramaki, H. Okumura, M. Shimizu // Int. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 103. – P. 338–339.
10. *Babaliaros, V. C.* Tricyclic antidepressants and the Brugada syndrome: an example of Brugada waves appearing after the administration of desipramine / V. C. Babaliaros, J. W. Hurst // Clin. Cardiol. – 2002. – Vol. 25. – P. 395–398.
11. *Baroudi, G.* Expression and intracellular localization of an SCN5A double mutant R1232W/T1620M implicated in Brugada syndrome / G. Baroudi, S. Acharfi, Ch. Larouche, M. Chahine // Circ. Res. –2002. – Vol. 90. – P. 11.
12. *Baroudi, G.* Novel mechanism for Brugada syndrome: defective surface localization of an SCN5A mutant (R1432G) / G. Baroudi, V. Pouliot, I. Denjoy et al. // Circ. Res. – 2001. – Vol. 88. – P. E78–E83.
13. *Bezzina, C. R.* Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction / C. R. Bezzina, W. Shimizu, P. Yang et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 338–344.
14. *Brugada, J.* Brugada syndrome / J. Brugada, R. Brugada, P. Brugada // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 1999. – Vol. 92. – P. 847–850.
15. *Brugada, J.* Right bundlebranch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. A marker for sudden death in

patients without demonstrable structural heart disease / J. Brugada, R. Brugada, P. Brugada // Circulation. – 1998. – Vol. 7. – P. 457–460.
16. *Brugada, P.* Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report / P. Brugada, J. Brugada // J. Am. Coll. Cardiol. –1992. – Vol. 20. – P. 1391–1396.
17. *Brugada P.* Variability of the diagnostic ECG pattern in an ICD patient population with Brugada syndrome / P. Brugada, A. Sarkozy // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2009. – Vol. 20. – P. 69–75.
18. *Brugada, R.* Use of intravenous antiarrhythmics to identify concealed Brugada syndrome / R. Brugada // Curr. Control. Trials. Cardiovasc. Med. – 2000. – Vol. 11. – P. 45–47.
19. *Burashnikov, A.* Differences in the electrophysiologic response of four canine ventricular cell types to a1-adrenergic agonists / A. Burashnikov, C. Antzelevitch // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43. – P. 901–908.
20. *Chen, S. M.* Brugada syndrome without mutation of the cardiac sodium channel gene in a Taiwanese patient / S. M. Chen, C. T. Kio, K. H. Lin, F. T. Chiang // J. Formos. Med. Assoc. – 2001. – Vol. 99. – P. 860–862.
21. *Chinushi, M.* Discrepant drug action of diso-pyramide on ECG abnormalities and induction of ventricular arrhythmias in a patient with Brugada syndrome / M. Chinushi, Y. Aizawa, Y. Ogawa et al. // J. Electrocardiol. – 1997. – April. – P. 133–136.
22. Clinicay Maternidad Suizo, Воротняк А. Д. Синдром Бругада // Medicus Amicus. – 2007. – № 3. – С. 45.
23. *Crumb, W. J.* Cardiac ion channel blocking profile of olanzapine and other antipsychotics / W. J. Crumb, C. Beasley, A. Thornton et al. // 38th American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting. – Acapulco, 1999.
24. *Di Diego, J. M.* Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males / J. M. Di Diego, J. M. Cordeiro, R. J. Goodrow et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2004–2011.
25. *Dumaine, R.* Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent / R. Dumaine, J. A. Towbin, P. Brugada et al. // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85. – P. 803–809.
26. *Fish, J. M.* AVE0118, an and blocker, suppresses VT/VF in an experimental model of the Brugada syndrome / J. M. Fish, F. Extramiana, C. Antzelevitch // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 17. – P. 1II–193 (Abstract).
27. *Fish, J. M.* Tedisamil abolishes the arrhythmogenic substrate responsible for VT/VF in an experimental model of the Brugada syndrome / J. M. Fish, F. Extramiana, C. Antzelevitch // Heart Rhythm. – 2004. – Vol. 1 (1S). – P. 58 (Abstract).
28. *Furuhashi, M.* Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugada-type ST shift) among the general Japanese population / M. Furuhashi, K. Uno, K. Tsuchihashi et al. // Heart. – 2001. – Vol. 86. – P. 161–166.
29. *Furukawa, Y.* K+-channel blocking and anti-muscarinic effects of a novel piperazine derivative, INO 2628, on the isolated dog atrium / Y. Furukawa, K. Akahane, Y. Ogiwara, S. Chiba // Eur. J. Pharm. – 1991. – Vol. 193. – P. 217–222.
30. *Gima, K.* Ionic current basis of electrocardiographic waveforms: a model study / K. Gima, Y. Rudy // Circ. Res. – 2002. – Vol. 90. – P. 889–896.
31. *Hong, K.* Cryptic 5' splice site activation in SCN5A associated with Brugada syndrome / K. Hong, A. Guerchicoff, G. D. Pollevick et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – Vol. 38. – P. 555–560.
32. *Kakishita, M.* Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy / M. Kakishita, T. Kurita, K. Matsuo et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 1646–1653.
33. *Kasanuki, H.* Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease / H. Kasanuki, S. Ohnishi, N. Matuda, T. Nirei // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 2277–2285.
34. *Kraus, F.* Ueber die wirkung des kalziums auf den kreislauf / F. Kraus // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1920. – Bd. 46. – S. 201–203.
35. *Kurita, T.* The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome / T. Kurita, W. Shimizu, M. Inagaki et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 330–334.
36. *Litovsky, S. H.* Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium / S. H. Litovsky, C. Antzelevitch // Circ. Res. – 1990. – Vol. 67. – P. 615–627.
37. *Lukas, A.* Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia / A. Lukas, C. Antzelevitch // Cardiovasc. Res. – 1996. – Vol. 32. – P. 593–603.
38. *Matsuo, K.* Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy / K. Matsuo et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 1646–1653.
39. *Miyazaki, T.* Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome / T. Miyazaki, H. Mitamura, S. Miyoshi et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. 1061–1070.
40. *Mizusawa, Y.* Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada syndrome: Low-dose quinidine therapy as an adjunctive treatment / Y. Mizusawa, H. Sakurada, M. Nishizaki, M. Hiraoka // Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – Vol. 47. – P. 359–364.
41. *Monroe, M. H.* Two-year case collection of the Brugada syndrome electrocardiogram pattern at a large teaching hospital / M. H. Monroe, L. Littmann // Clin. Cardiol. – 2000. – Vol. 23. – P. 849–851.
42. *Morita, H.* T wave alternans in an in vitro canine tissue modelof Brugada syndrome / H. Morita, D. P. Zipes, J. Lopshire et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. H421–H428.
43. *Priori, S. G.* Task Force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology / S. G. Priori, E. Allot, C. Blomstrom-Lundqvist et al. // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1374–1450.
44. *Probst, V.* Monomorphic ventricular tachycardia due to Brugada syndrome successfully treated by hydroquinidine therapy in a 3-year-old child / V. Probst, S. Evain, V. Goumay et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 17. – P. 97–100.
45. *Riera, A. R. P.* Синдром анкирина-Б и синдром Бругада (Анкирина-Г) – два типа аритмогенных фатальных заболеваний / A. R. P. Riera, E. Schapachnik, S. Dubner // Medicus Amicus. – 2008. – № 1. – С. 24.
46. *Shimizu, W.* Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome / W. Shimizu, T. Aiba, S. Kamakura // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2005. – Vol. 2. – P. 408–414.
47. *Sicouri, S.* Electrophysiologic characteristics of M cells in the canine left ventricular free wall / S. Sicouri, C. Antzelevitch // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1995. – Vol. 6. – P. 591–603.
48. *Tada, H.* Brugada syndrome mimicked by tricyclic antidepressant overdose / H. Tada, C. Sticherling, H. Oral, F. Morady // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P. 275 (Casa report).
49. *Weiss, R.* Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome. A novel gene locus on chromosome 3 / R. Weiss, M. M. Barmada, T. Nguyen et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 707–713.
50. *Wichter, T.* Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome / T. Wichter, P. Matheja, L. Eckardt et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 702–706.
51. *Yan, G.-X.* Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation / G.-X. Yan, C. Antzelevitch // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1660–1666.

Поступила 04.10.2010

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-089.843-073.432.19

МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ДИССИНХРОНИИ ДО И ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ УСТРОЙСТВ РЕСИНХРОНИЗАЦИИ СЕРДЦА

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, О. Н. Кислицина, Л. Н. Киртбая*

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

В настоящее время в мире насчитывается более 22 миллионов больных с сердечной недостаточностью (СН). По результатам известного Фремингемского исследования (1970 г.) было показано, что коэффициент выживаемости больных с впервые поставленным диагнозом СН составляет 62% у мужчин и 42% у женщин. Смертность оказалась в 6–7 раз больше по сравнению с аналогичным показателем предыдущих исследований. Из общей смертности доля внезапной сердечной смерти (ВСС) составляет приблизительно 40–50% [20].

Основной причиной ВСС является ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 80–85%, от 5 до 10% приходится на дилатационную кардиомиопатию и около 5–10% – на другие заболевания сердца. Более 65% случаев ВСС связаны с остро возникшим нарушением коронарного кровообращения. Непосредственным механизмом остановки кровообращения являются нарушения ритма сердца, среди которых до 90% составляют желудочковые тахиаритмии. Оставшиеся 10% приходятся на электромеханическую диссоциацию и брадиаритмии.

ДИССИНХРОНИЯ СЕРДЦА В ПАТОГЕНЕЗЕ СН

В основе синдрома СН лежит систолическая и/или диастолическая дисфункция сердца. Она характеризуется прогрессирующим течением и сопровождается ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), которое проявляется изменением геометрии камер сердца в виде их дилатации и/или гипертрофии. Эти изменения приводят к увеличению гемодинамической нагрузки на стенки миокарда желудочков и сопровождаются снижением систолической и диастолической функций ЛЖ.

Приблизительно у 1/3 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и дилатацией камер сердца развивается нарушение проводимости, чаще всего проявляющееся атриовентрикулярной (АВ) блокадой I степени (обусловленной как основным заболеванием, так и назначением лекарственных средств, блокирующих АВ-проведение), нарушением межжелудочковой проводимости (встречается у 35% пациентов с СН, в 90% случаев – в форме блокады левой ножки пучка Гиса – БЛНПГ) (рис. 1) и внутрижелудочковой проводимости. Имеется прямая связь между длительностью комплекса *QRS* и смертностью среди этой группы пациентов с СН [22].

Основными причинами систолической дисфункции являются абсолютное уменьшение числа кардиомиоцитов на единицу объема миокарда (некроз и апоптоз), относительное уменьшение числа кардиомиоцитов на единицу объема миокарда (кардиосклероз), уменьшение числа эффективно функционирующих кардиомиоцитов на единицу объема миокарда, перегрузка миокарда давлением, объемом и тахикардия [6].

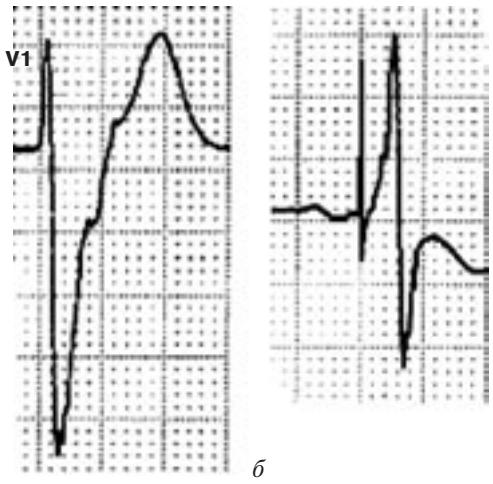


Рис. 1. Электрокардиограммы при БЛНПГ: *а* – до стимуляции; *б* – после стимуляции

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

Нарушения АВ-проводимости приводят к дискоординации сокращений предсердий и желудочков, а замедление проведения по системе Гиса–Пуркинье сопровождается несогласованным сокращением желудочковых сегментов миокарда. В результате появляется диссинхрония сокращения камер сердца, что сопровождается сложными компенсаторными патофизиологическими изменениями, включающими и нарушение фазовой структуры сердечного цикла [9, 13]. Замыкается патологический круг.

При БЛНПГ возбуждение охватывает сначала правый желудочек (ПЖ), затем передне- и заднесептальную стенки ЛЖ и, в последнюю очередь, заднюю и боковую стенки ЛЖ. Вследствие такого распространения волны возбуждения – электрической диссинхронии – первым сокращается ПЖ, а затем ЛЖ, и самой запаздывающей чаще всего является боковая стенка ЛЖ [18]. Измененная последовательность электрической активации ведет к механической диссинхронии всего сердечного цикла (с отрицательным влиянием на гемодинамику), проявляющейся региональными нарушениями движения сердечной стенки с увеличением миокардиальной нагрузки и напряжения, а также к усугублению систолической и диастолической дисфункции, митральной и трикуспидальной регургитации.

Фазы быстрого и медленного (систола предсердий) наполнения ЛЖ наслаиваются друг на друга, уменьшая вклад предсердной систолы. Разобщенная активация папиллярных мышц митрального клапана ведет к поздней диастолической или пресистолической регургитации, которая не связана с анатомическим субстратом и является обратимой. Происходит удлинение фаз предызгнания, изоволюметрического сокращения и расслабления ЛЖ. В итоге значительно сокращается диастола ЛЖ, что препятствует нормальному наполнению ЛЖ.

Механическая диссинхрония может быть обусловлена также повреждением коллагенового матрикса миокарда, что, в свою очередь, нарушает электрическое проведение.

Как результат того, что электрический импульс распространяется справа налево (эксцентрическая активация желудочков), не по системе Гиса–Пуркинье, а непосредственно по миокарду, он достигает ЛЖ позднее и скорость его распространения меньше, чем в норме.

Известны три типа диссинхронии: предсердно-желудочковая, межжелудочковая и внутрижелудочковая в ЛЖ.

Предсердно-желудочковая диссинхрония

Увеличение времени предсердно-желудочкового проведения до 250 мс сопровождается нарушением фазовой структуры сердечного цикла. Происходит укорочение времени диастолического наполнения ЛЖ, возникает наложение фаз систолы предсердий и начала систолы желудочков. Признаками АВ-диссинхронии являются укорочение времени диастолического наполнения, составляющее менее 45% интервала *R–R*, а также слияние пиков *E* (пассивное диастолическое наполнение желудочков) и *A* (систола предсердий), иллюстрирующих трансмитральный поток [12, 31, 35].

Межжелудочковая диссинхрония

В клинической практике показателями межжелудочковой десинхронизации являются:

– длительность комплекса *QRS* на поверхностной электрокардиограмме более 120 мс;

– задержка движения латеральной стенки ЛЖ относительно движения межжелудочковой перегородки более 140 мс, регистрируемая при проведении ЭхоКГ в М-режиме;

– разница интервалов от начала комплекса *QRS* до начала потока в аорте и легочной артерии, превышающая 40 мс [34].

Внутрижелудочковая диссинхрония

В дилатированном ЛЖ могут возникать условия для дискоординированного сокращения септальных и латеральных сегментов, что приводит к механической дисперсии между сегментами миокарда ЛЖ и ухудшению насосной функции сердца.

Частота выявления внутрижелудочковой диссинхронии у пациентов с СН и нормальной продолжительностью *QRS* достигает 51%, при выраженной электрической диссинхронии (*QRS*>150 мс) она превышает 70%. В некоторых работах отмечена высокая частота выявления внутрижелудочковой диссинхронии при блокаде правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) (до 80% случаев), наиболее запаздывающей при этом является передняя стенка ЛЖ (70% случаев), тогда как при БЛНПГ в большей степени запаздывает боковая стенка ЛЖ (67% случаев).

Механическая диссинхрония сердца может существовать без ее электрической манифестации на ЭКГ. В таких случаях для диагностики диссинхронии у пациентов с СН используется комбинация различных методов ЭхоКГ.

Электрическая диссинхрония (расширение комплекса *QRS* и БЛНПГ) у больных с СН является предиктором повышения как общей смертности, так и частоты ВСС. Внутрижелудочковая механическая диссинхрония независимо от ширины комплекса *QRS* и ФВ ЛЖ является независимым предиктором ухудшения течения СН и высокой смертности. Наличие же межжелудочковой механической диссинхронии не влияет на прогноз у больных с СН.

Распространенность диссинхронии сердца среди пациентов с СН достаточно высока. Оценка этого показателя по электрическому маркеру механической диссинхронии – расширенному комплексу *QRS* (более 120 мс) – показывает его наличие у 15% всех больных с СН [21–23]. Исследователи подразделяют диссинхронию на систолическую, диастолическую и сочетанную. В 41% случаев это систолодиастолическая диссинхрония, в 33% – диастолическая диссинхрония. Не отмечено каких-либо ограничений и особенностей для применения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) в зависимости от типа диссинхронии.

СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

СРТ является новым методом, который реверсирует ремоделирование желудочков, улучшает функцию ЛЖ и другие показатели у пациентов с СН. Это осуществляется путем использования дополнительного ритмоводителя, он вызывает стимуляцию правого и левого желудочков, синхронизированную с предсердным ритмом, которая позволяет корригировать внутрисердечное проведение с целью устранения (или минимизации) механической диссинхронии сердца. В итоге возрастает производительность сердца и снижается выраженность СН. Современные устройства СРТ представляют собой электрокардиостимуляторы, которые имплантируются в пекторальной области и соединяются с тремя стимулирующими электродами. Два из них – это обычные стимулирующие электроды, проведенные через подключичную вену в правом предсердии (ПП) и ПЖ. Третий электрод предназначен для стимуляции ЛЖ. В большинстве случаев посредством трансвенозного доступа электрод проводится через коронарный синус (КС) в венозную систему сердца и располагается в одной из ее ветвей на заднебоковой стенке ЛЖ, обычно это латеральная (маргинальная) вена сердца. ЭКС имеет три разъема, к которым подключаются электроды. Стимулирующее воздействие на правый и левый желудочек может проводиться одномоментно либо с небольшой задержкой по времени и опережением одного из желудочков [3]. Современные аппараты обладают множеством программируемых параметров, которые позволяют обеспечить оптимальный режим бивентрикулярной электрокардиостимуляции в каждом конкретном клиническом случае. Основными параметрами СРТ являются: предсердно-желудочковая (AV) задержка и межжелудочковая (VV) задержка, которые определяются при специальном тестировании и должны обеспечивать максимальное улучшение гемодинамических показателей. Обычно эффект электрической ресинхронизации ярко отражается на поверхностной электрокардиограмме – уменьшением продолжительности комплексов *QRS*, однако степень укорочения желудочкового комплекса на ЭКГ не является прямым предиктором гемодинамического и клинического эффектов СРТ.

Для имплантации ЛЖ-электрода предпочтительнее использовать заднебоковую вену, но применение переднебоковой вены также возможно без осложнений, особенно при блокаде передней ветви левой ножки пучка Гиса. Применение бивентрикулярной стимуляции у пациентов с СН показывает, что за счет устранения диссинхронии сокращения желудочков улучшаются сердечная функция, качество жизни пациента и толерантность к физической нагрузке [2].

J. Lattuca был первым, кому удалось осуществить (1990 г.) бивентрикулярную стимуляцию сердца собаки и показать, что увеличение сердечного выброса и давления в аорте связано с одновременным укорочением комплекса *QRS* и уменьшением давления в правом предсердии [3]. S. Cazeau и соавт. одними из первых описали клинический случай с применением такой методики (1994 г.). Исследователи провели четырехкамерную постоянную стимуляцию сердца у пациента с терминальной СН, IV ФК по NYHA, БЛНПГ с длительностью *QRS* более 200 мс и АВ-блокадой I степени. Больному был имплантирован DDD кардиостимулятор (с эндокардиальными электродами в правых камерах сердца, коронарном синусе и торакоскопически имплантированным электродом для эпикардиальной левожелудочковой стимуляции) [29]. В результате проведения СРТ, на госпитальном этапе, отмечалось увеличение ФВ ЛЖ на 20–25%, и состояние пациента стало соответствовать II ФК по NYHA.

J. C. Daubert и соавт. в 1998 г. предложили проводить электрод для стимуляции ЛЖ через коронарные вены.

Метаанализы ранее проведенных исследований показали, что СРТ уменьшает смертность от прогрессирующей СН на 51%, но не влияет на частоту ВСС. На основании большого исследования COMPANION («the Comparison of Medical Therapy, Pacing, And Defibrillation in Chronic Heart Failure») были получены данные, которые показали, что у пациентов, получающих медикаментозную терапию, использование СРТ уменьшает смертность на 24%, а вот использование СРТ с дефибриллятором (СРТ-Д) – на 36%. «Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study» (CARE-HF) также продемонстрировало, что использование СРТ уменьшает смертность – на 10%. В этом исследовании было показано, что имплантация устройств СРТ уменьшает межжелудочковую задержку, конечный систолический объем (КСО), степень митральной

регургитации, увеличивает ФВ ЛЖ и улучшает качество жизни пациентов [7].

Анализ результатов исследования MUSTIC («Multisite Stimulation In Cardiomyopathies Study Investigator») продемонстрировал, что проведение СРТ приводит к улучшению показателей теста с 6-минутной ходьбой на 23%, параметров качества жизни – на 32%, увеличивает насыщение крови кислородом на 8% и сопровождается снижением летальности на 7,5% в течение 7,5 мес наблюдения.

Анализ данных исследований Contak CD, MUSTIC, MIRACLE, InSync ICD показал снижение общей летальности и частоты госпитализации у пациентов, которым проводилась СРТ [28].

На сегодняшний день CARE-HF является единственным исследованием, подтвердившим, что изолированная СРТ у пациентов с высоким ФК СН и признаками диссинхронии в работе желудочков достоверно увеличивает продолжительность жизни в течение длительного периода наблюдения и улучшает отдаленный прогноз у этой категории больных.

Воздействие СРТ на сердечную деятельность изучено в основном в покое, о том же, как СРТ-индуцированные показатели могут изменяться в различных условиях, известно мало. В исследовании T. Vollmann и соавт. изучены различия показателя dP/dt_{max} при левожелудочковой и бивентрикулярной стимуляции при ЧСС до 140 уд/мин. Согласно полученным результатам, бивентрикулярная стимуляция оказалась более эффективной, чем стимуляция только ПЖ [20].

Маркером эффективности СРТ может являться сокращение длительности комплекса *QRS*, но более точными являются показатели ЭхоКГ: скорость аортального кровотока, фракция выброса левого желудочка, степень митральной недостаточности, наличие парадоксального движения межжелудочковой перегородки и некоторые другие.

Отбор пациентов на СРТ является ответственной и сложной задачей. Несмотря на изменение электрокардиографических и эхокардиографических параметров, оценивающих диссинхронию левого и правого желудочков сердца, часть пациентов не отвечают на имплантацию устройств СРТ.

Результаты недавнего исследования DESIRE показали, что в группах больных как с узким *QRS* (≈120 мс), так и с широким *QRS* было одинаковое число ответивших на СРТ. Основным предиктором эффективности СРТ в этом исследовании была механическая диссинхрония. Проведенное в рамках многоцентрового исследования PROSPECT сравнение прогностической ценности различных ЭхоКГ-параметров диссинхронии не выявило какого-либо параметра, обладающего высокой прогностической точностью. Это стало поводом для исключения из основных показаний к СРТ в рекомендациях ESC от 2007 г. и ACC/AHA от 2008 г. обязательного наличия механической диссинхронии. Многие ученые сходятся во мнении, что результаты исследования PROSPECT объясняются использованием ультразвуковой аппаратуры различного класса и участием специалистов с разным уровнем подготовки.

В настоящее время общепринятым считается, что наличие рефрактерной СН, ФВ ЛЖ<35%, БЛНПГ и продолжительности *QRS*⩾150 мс свидетельствует, что потенциально этот больной ответит на СРТ, поэтому не требуется обязательное определение критериев механической диссинхронии. Однако проведение ЭхоКГ даже в этих случаях необходимо для оценки степени выраженности систолической дисфункции, митральной и трикуспидальной регургитации, нарушений локальной сократимости ЛЖ. Во всех остальных случаях (узкий комплекс *QRS*, БПНПГ, выраженная дисфункция ПЖ и крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз) выявление достоверных критериев диссинхронии по данным ЭхоКГ обязательно.

Уменьшение длительности *QRS* после ресинхронизации не коррелирует с улучшением клинического и гемодинамического состояния пациентов.

В исследовании MIRACLE ICD II был показан положительный эффект СРТ на ремоделирование ЛЖ и его функцию у больных со II ФК СН [11].

В исследовании REVERS, в которое были включены 610 больных с I–II ФК ХСН, ФВ ЛЖ <40%, *QRS*>120 мс, по результатам 24 мес наблюдения был сделан вывод о том, что СРТ может замедлить прогрессирование СН у больных с умеренной симптоматикой [15].

Окончательный ответ о применимости СРТ у больных с нерезко выраженной СН еще не получен, но при условии исходно выраженного снижения ФВ ЛЖ на фоне оптимальной медикаментозной терапии и при наличии желудочковой диссинхронии использование метода может быть оправданным. Применяют разнообразные ЭхоКГ-методики, включая М-режим, двухмерный режим, импульсно-волновой допплеровский режим, тканевое миокардиальное допплеровское картирование, трехмерную ЭхоКГ и новейшие технологии двухмерной деформации (2D Strain, 2D Speckle tracking) и трехмерной тканевой синхронизации. Тканевая миокардиальная допплер-кардиография (ТМД) является одной из наиболее информативных современных методик и объединяет импульсно-волновой режим, цветовое допплеровское картирование с анализом скоростных показателей движения стенок (TVI), режим тканевого слежения (tissue tracking), смещения миокарда (displacement), тканевой синхронизации (tissue synchro-

nization), деформации (strain) и скорости деформации миокарда (strain rate imaging). Все эти технологии могут использоваться для оценки межжелудочковой и внутрижелудочковой диссинхронии.

Первые сообщения о возможности получения ультразвуковых трехмерных изображений сердца появились в начале 80-х годов прошлого столетия. Это были статичные трехмерные эхограммы, основанные на серии двухмерных эхокардиографических срезов в фиксированные фазы сердечного цикла (в систолу или диастолу), которые затем с помощью программ реконструкции и компьютерной графики преобразовывались в трехмерную картину на экране компьютера. Для получения ультразвуковых срезов использовался режим «freehand scanning» – контролируемого изменения положения датчика с помощью руки либо механических приспособлений в пределах одного и того же или разных акустических окон. Чаще всего исследование выполнялось в продольном сечении. Серьезным ограничением данного метода было крайне низкое качество изображения, связанное в первую очередь с широким шагом сканирования.

В настоящее время существует три варианта получения трехмерных изображений сердца при работе на ультразвуковых системах: «живая» трехмерная эхокардиография (Live 3D) в объеме усеченного конуса, с углом сектора 30°, трехмерная эхокардиография в полном объеме (Full-volume), с более широким углом лоцирования (пирамида 80°) и трехмерное цветовое картирование (3D Color).

Визуализация трехмерного движущегося пространства сердца в режиме реального времени (Live 3D) хотя и лимитирована размером сектора 30°, но осуществляется в течение одного сердечного цикла и предлагает новое понимание сердечной морфологии даже у пациентов с выраженными нарушениями ритма.

Анализ трехмерного изображения требует записи нескольких последовательных сердечных циклов (4 цикла), запись проводится с задержкой дыхания и дает большую информацию о структурно-функциональном состоянии сердца. Потом изображения обрабатываются (нарезаются в разных плоскостях и сечениях) для получения максимальной информации об интересующем объекте [14].

АЛГОРИТМ ЭХОКГ-ОЦЕНКИ ДИССИНХРОНИИ МИОКАРДА

Эхокардиография эффективна в оценке морфофункционального состояния ЛЖ, используется как для отбора больных на СРТ, так и для оценки эффективности СРТ путем определения динамики различных показателей ЭхоКГ: ФВ ЛЖ, систолических и диастолических размеров и объемов ЛЖ, митральной регургитации, давления в легочной артерии, dP/dt, показателей, характеризующих внутри- и межжелудочковую задержку и др.

Алгоритм ЭхоКГ-оценки диссинхронии миокарда включает следующие этапы.

I. Предварительная ЭхоКГ-оценка систолической (включая глобальную и сегментарную сократимость) и диастолической функций ЛЖ, измерение показателей давления наполнения правых и левых отделов сердца. Тщательная количественная оценка выраженности митральной регургитации, сердечного выброса и сердечного индекса.

II. АВ-диссинхрония. АВ-диссинхрония непосредственно связана с нарушением АВ-проводимости, удлинением интервала *P–R* на электрокардиограмме. Систолическая и диастолическая фазы «смещены» в сердечном цикле, время диастолического наполнения ЛЖ укорачивается. ЭхоКГ-оценка АВ-диссинхронии (асинхронии) включает определение длительности диастолы по отношению к продолжительности сердечного цикла $\left(\frac{E/t+A/t}{R-R}\right)$. Уменьшение времени наполнения ЛЖ менее 40–45% от длительности сердечного цикла диагностируется как АВ-диссинхрония (рис. 2).

III. Межжелудочковая диссинхрония. Измеряется в импульсно-волновом режиме при проведении стандартной допплер-ЭхоКГ. Межжелудочковая задержка определяется по разности временных интервалов между выбросом крови в легочный ствол и в аорту (время от *Q* на ЭКГ до начала потоков). Ее значение, превышающее 40 мс, является критическим для диагностирования межжелудочковой диссинхронии. У здоровых пациентов нормальная ЛЖ–ПЖ-задержка бывает в пределах 10–20 мс.

Оценку межжелудочковой диссинхронии также можно проводить с помощью ТМД. Измеряется задержка между пиковой систолической скоростью движения свободной стенки ПЖ, межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. M. Penicka и соавт. предположили наличие связи между межжелудочковой диссинхронией и ответом на СРТ [26]. Однако другие авторы не выделяют изолированную межжелудочковую диссинхронию в качестве предиктора эффективной СРТ [17].

IV. Внутрижелудочковая диссинхрония. 1. *М-режим.* В качестве маркера внутрижелудочковой диссинхронии предложено использовать величину задержки между пиком систолического движения перегородочной и задней стенок ЛЖ, которая может быть получена при М-модальном исследовании в парастернальной позиции по короткой оси, на уровне папиллярных мышц. Значение этой величины для диагностирования внутрижелудочковой

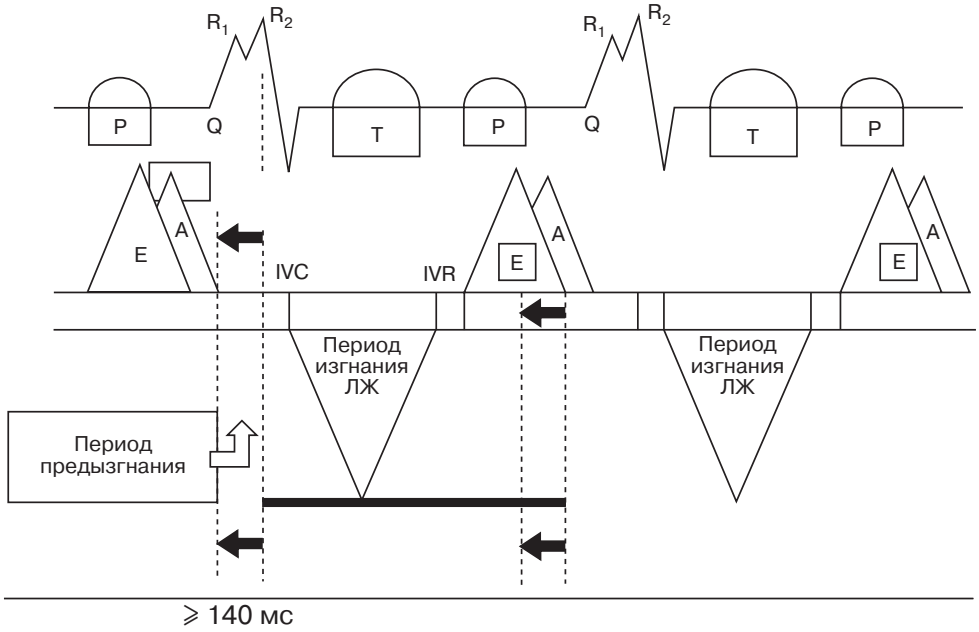


Рис. 2. Схема фазовой структуры сердечного цикла: длительность периода предызгнания 140 мс и более – один из критериев отбора пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию:
IVC – время изоволюметрического сокращения; IVR – время изоволюметрического расслабления

диссинхронии составляет более 130 мс. Однако получить данный параметр не всегда возможно, особенно при наличии нарушений локальной сократимости в исследуемых сегментах. По данным исследования CONTAK-CD, чувствительность и специфичность этого метода составили 24 и 66% соответственно для больных как с ишемической, так и с дилатационной кардиомиопатией (рис. 3) [23].

2. *Двухмерная ЭхоКГ.* В апикальной позиции, используя М-режим, определяют задержку систолического пика сокращения боковой стенки ЛЖ по сравнению с длительностью интервала *Q–E* (от зубца *Q* на электрокардиограмме до начала открытия митрального клапана по данным импульсно-волновой допплерографии). Систолодиастолическая задержка движения боковой стенки ЛЖ позволяет также прогнозировать ранний ответ на СРТ [30]. Смещение во времени выброса ЛЖ по отношению к ПЖ более 40 мс является показателем патологической асинхронии. По данным рандомизированного исследования MIRACLE, после СРТ этот индекс снизился на 19% [10].

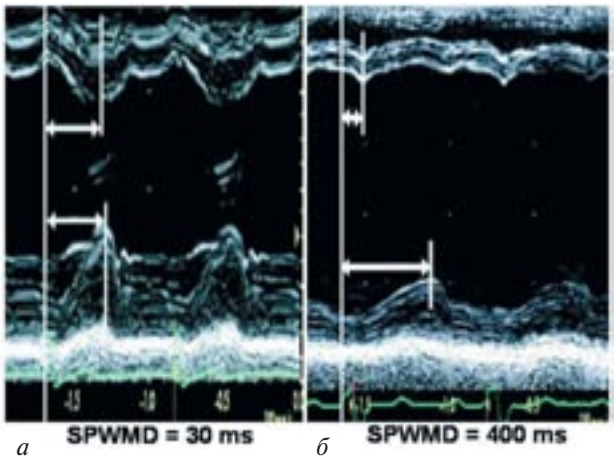
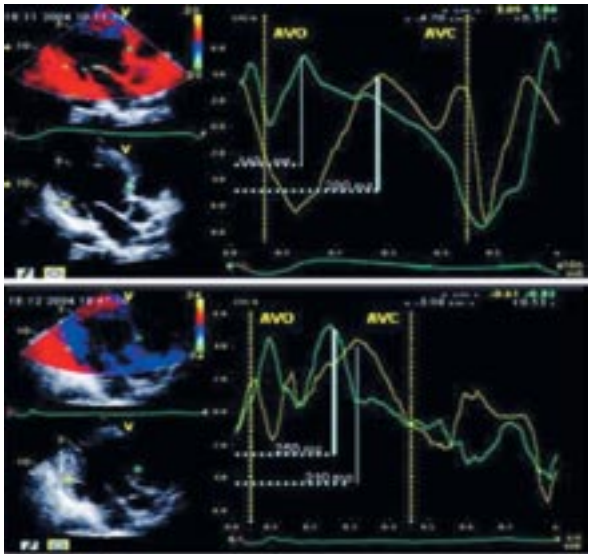


Рис. 3. Эхокардиограммы, М-режим. Септально-латеральная задержка у здорового пациента (*а*) и у пациента с сердечной недостаточностью и БЛНПГ (*б*)

Внутрижелудочковая асинхрония определяется при стандартном ЭхоКГ-исследовании ЛЖ в М-режиме как смещение во времени систолического утолщения свободной стенки по отношению к межжелудочковой перегородке [20]. M. Pitzalis и соавт. считают, что его смещение более 130 мс служит маркером межжелудочковой асинхронии. В настоящее время более распространенным методом оценки внутрижелудочковой асинхронии является тканевая миокардиальная допплер-кардиография, при которой регистрируется одновременно допплерограмма с двух точек на свободной стенке ЛЖ и перегородке.

Это значение стандартного отклонения авторы рассматривают как возможный предиктор эффективности СРТ. Для оценки глобальной сократимости ЛЖ может быть измерена скорость увеличения давления в полости ЛЖ в начале периода изгнания dP/dt [35]. Значение dP/dt может быть вычислено в режиме допплеровского исследования при наличии митральной регургитации. Определение dP/dt возможно при допущении, что давление в ЛП не меняется [16].



а

б

Рис. 4. Время достижения пиковой скорости (Ts), измеренное с помощью off-line цветовой ТМД до (*а*) и после (*б*) СРТ. После СРТ время достижения Ts между двух стенок уменьшилось

Измерение ФВ ЛЖ необходимо проводить в двухмерном или трехмерном режиме. Использование одномерного режима (М-режим) может дать серьезную погрешность.

3. *ТМД.* Использование ТМД позволяет измерить скорость продольного движения стенок сердца (TVI) и сопоставить их временные характеристики. Оценивают также пиковую систолическую скорость движения, время до начала систолической кривой и время до пика систолической кривой. Можно использовать импульсно-волновой режим ТМД (рис. 4), который, однако, не позволяет проводить одновременное сравнение движения различных сегментов ЛЖ. В настоящее время применяют технологию цветового допплеровского режима ТМД, требующего последующей обработки, но позволяющего получать более полную информацию о внутрижелудочковой диссинхронии. Задержка систолического движения между септальной и боковой стенками ЛЖ, измеренная в базальных сегментах из апикальной позиции, превышающая 65 мс, является хорошим предиктором раннего ответа на СРТ [36]. В работах C. M. Yu и соавт. была использована 12-сегментарная модель, в которой индекс внутрижелудочковой диссинхронии выведен как стандартное отклонение всех 12 временных интервалов. Величина, превышающая 31 мс, обладала 96% чувствительностью и 78% специфичностью в прогнозировании обратного ремоделирования ЛЖ. Тканевая миокардиальная допплер-кардиография позволяет количественно оценить амплитуду и скорость движения различных сегментов миокарда и сердечных структур. Отличие тканевой миокардиальной допплер-кардиографии от обычной состоит в том, что сигнал, отраженный от тканевых структур сердца, отличается высокой амплитудой и низкой частотой (сигнал, отраженный от эритроцитов, имеет низкую амплитуду и высокую частоту). Тканевую миокардиальную допплер-кардиографию можно проводить как в импульсном режиме, так и в режиме цветного допплеровского картирования. Миокардиальные скорости, регистрируемые при помощи этих двух методик, не идентичны, импульсный режим позволяет измерить пиковую скорость, режим цветного допплеровского картирования – среднюю скорость движения участков миокарда [4].

Особенности импульсной TDI дают возможность измерять в основном скорость движения продольных миокардиальных волокон, расположенных в субэндо- и субэпикардиальных слоях миокарда и в папиллярных мышцах. Нормальный спектр тканевой миокардиальной допплер-кардиограммы состоит из систолической волны и двух диастолических волн – *E* и *A*. Систолическая волна имеет часто два пика – S_1 и S_2, пик S_1 отражает фазу изоволюметрического напряжения миокарда – фазу изгнания. Скорость движения митрального кольца, измеренная методом импульсной TDI на свободной стенке ЛЖ, хорошо коррелирует с ФВ, измеренной различными способами [5].

Методика тканевого слежения – кодированное цветом изображение движения миокарда – представляет собой весьма простой и качественный способ визуализации внутрижелудочковой диссинхронии [29]. P. Sogaard и соавт. продемонстрировали, что количество отстающих сегментов (более 2 из 6 базальных) коррелирует с увеличением ФВ ЛЖ в результате СРТ (рис. 5, 6).

Определение диссинхронии по деформации (strain) и скорости деформации миокарда (strain rate) проводится в режиме параметрических изображений цветового тканевого допплеровского картирования. Преимущество этих методик перед TVI состоит в том, что они позволяют дифференцировать активное сокращение и пассивное движение. Данные литературы свидетельствуют о высокой чувствительности технологии оценки деформации миокарда в прогнозе обратного ремоделирования ЛЖ при СРТ, превосходящей чувствительность скоростных характеристик движения стенок (TVI). Показано, что задержка пиковых систолических скоростей средних и базальных сегментов боковой стенки ЛЖ по сравнению с МЖП более 400 мс обладает чувствительностью 93% и специфичностью 88%, а при анализе 12 базальных и средних сегментов с расчетом деформации, превышающей 60 мс, чувствительность достигает 100% [24]. Деформация любого объекта возникает одновременно во

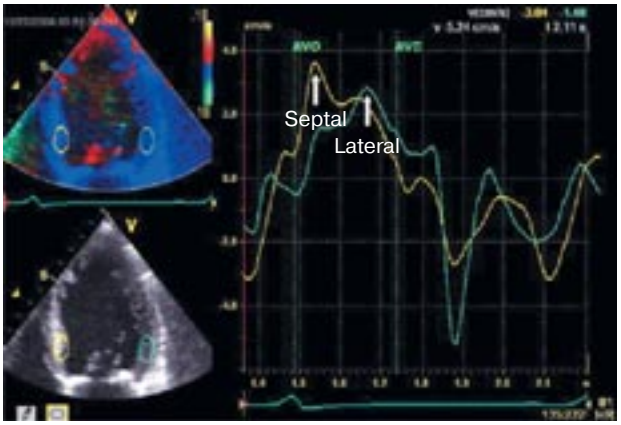


Рис. 5. Результаты применения метода тканевого слежения у пациента с сердечной недостаточностью, механической диссинхронией до СРТ. Задержка пиковых скоростей между стенками составляет 120 мс. Пиковая скорость измерена между открытием и закрытием аортального клапана. СРТ – с эффектом

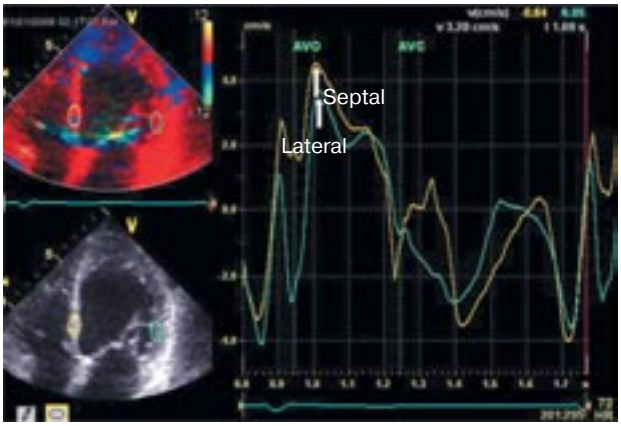


Рис. 6. Результаты применения метода тканевого слежения у пациента с сердечной недостаточностью, без признаков механической диссинхронии. СРТ – без эффекта

всех трех плоскостях. В миокарде это продольное, радиальное и циркулярное смещение волокон. Следовательно, стенки миокарда деформируются в трех направлениях: продольном (веритикальное – L), поперечном (горизонтальное – T) и круговом (циркулярное – C) [4].

4. *Тканевая синхронизация* (Tissue Synchronization). Стрейн определяется как деформация объекта по отношению к его начальной форме. Для одномерных линейных объектов эта деформация может быть представлена удлинением или укорочением. Относительное увеличение длины и будет являться деформацией (strain), которая обозначается символом f [1]. Использование метода тканевой синхронизации основано на обработке сигнала допплеровского изображения, позволяющего определять пиковую систолическую скорость. Кодирование нормального временного интервала (от *Q* на ЭКГ до пиковой систолической скорости) выполняется зеленым цветом, умеренной задержки – желто-оранжевым, выраженного отставания – красным цветом. Кроме качественного определения диссинхронии проводится количественный анализ кривых время – скорость в трех основных позициях из верхушечного доступа (4-, 3- и 2-камерных). Величина внутрижелудочковой задержки сокращения двух сегментов боковой стенки ЛЖ>300–500 мс обладает 87% чувствительностью и 100% специфичностью. Благодаря последним разработкам в области ЭхоКГ стала доступной тканевая синхронизация в трехмерном режиме, а также оценка радиальной диссинхронии в дополнение к продольной.

5. *Технология двухмерной деформации* (2D Strain или 2D Speckle tracking). Новая современная технология позволяет как качественно, так и количественно определять продольную и радиальную внутрижелудочковую диссинхронию. Считается, что более информативной является радиальная задержка сокращения, превышающая 130 мс [16]. Показано также, что индекс продольной задержки сокращения в 2D Strain высоко коррелирует с конечным систолическим объемом ЛЖ после имплантации устройств СРТ и является точным предиктором ответа на нее у больных с ишемической и дилатационной кардиомиопатией. Преимущество данной методики по сравнению с ТМД – более высокая воспроизводимость, меньшее значение субъективного фактора, возможность быстро получить и обработать результаты.

5. *Трехмерная ЭхоКГ*. Анализ синхронности сокращения различных отделов ЛЖ, по данным трехмерной ЭхоКГ, в реальном времени проводится как качественно, так и количественно благодаря возможности получения серии кривых, отображающих изменения объемов каждого сегмента (из 16–17) на протяжении всего сердечного цикла (рис. 7).

При синхронном сокращении всех сегментов достижение минимального объема для каждого сегмента происходит почти в одной точке сердечного цикла. При наличии диссинхронии появляется дисперсия во времени достижения минимального объема для различных сегментов, степень которой отражает выраженность диссинхронии. По данным некоторых исследователей, диссинхрония, выявленная при трехмерной ЭхоКГ, является очень точным прогностическим фактором положительного ответа на СРТ.

3D-ЭхоКГ наиболее точно оценивает динамику ФВ ЛЖ и объемов полостей у больных с СН, фазовый анализ сегментарной сократимости демонстрирует нарушение сократимости различных участ-

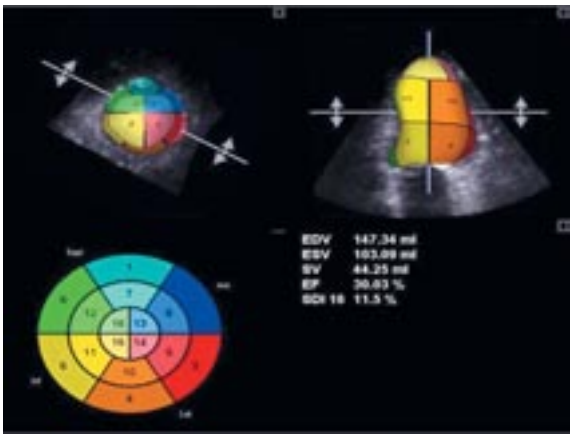


Рис. 7. 3D-эхокардиограмма пациента с внутрижелудочковой диссинхронией. Каждый сегмент кодирован разными цветами

ков левого и правого желудочков не только со стороны противоположных стенок из двух сечений, но и во множестве сечений. Благодаря быстрой записи и обработке трехмерных изображений для оценки диссинхронии миокарда этот метод может быть использован с целью выявления возможных кандидатов на СРТ.

Локализация левожелудочкового электрода в зоне наиболее поздней активации миокарда дает оптимальные результаты при СРТ, эта локализация может быть определена с помощью тканевого миокардиального допплерографического исследования.

В исследовании CARE-HF одними из критериев отбора пациентов на СРТ являлись ФВ ЛЖ менее 35%, КДР ЛЖ более 30 мм/м^2. В некоторых исследованиях СРТ считалась эффективной при увеличении КСО ЛЖ через 3 мес более чем на 15%. Увеличение размеров ЛЖ является одним из показаний к проведению СРТ, однако резко выраженная дилатация ЛЖ в сочетании с выраженной митральной регургитацией, IV функциональным классом по NYHA, нестабильной гемодинамикой и интегралом линейной скорости (TVI) аортального кровотока менее 12 см рассматриваются как факторы резистентности к СРТ.

В поисках наиболее чувствительных предикторов эффективности СРТ некоторые исследователи использовали такой интегральный показатель, как MPI (myocardial performance index) (рис. 8). По результатам одного мультицентрового рандомизированного исследования было отмечено статистически достоверное снижение этого индекса через 12 недель после СРТ, в то время как значимого прироста ФВ ЛЖ не отмечалось. MPI рассчитывается по формуле: сумма времени изоволюметрического сокращения и времени изоволюметрического расслабления, деленная на период изгнания ЛЖ.

Существует несколько критериев, позволяющих предположить, кто же является кандидатом на проведение СРТ:

– ФВ ЛЖ менее 35%;

– индексированный КДР ЛЖ более 30 мм/м^2;

– продолжительность периода предызгнания ЛЖ более 140 мс;

– межжелудочковая асинхрония (смещение выброса ЛЖ по отношению к ПЖ) более 40 мс;

– внутрижелудочковая асинхрония (в настоящее время исследователи не пришли к единой точке

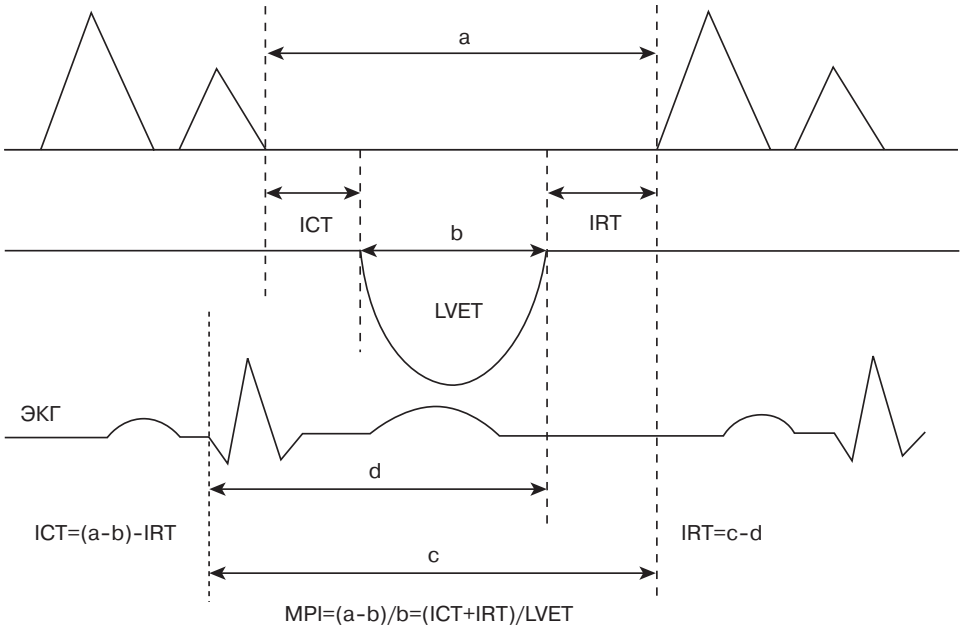


Рис. 8. Схематическое изображение вычисления MPI:

ICT – время изоволюметрического сокращения; IRT – период изоволюметрического расслабления; LVET – период изгнания левого желудочка

зрения в отношении критериев внутрижелудочковой асинхронии, эта проблема требует дальнейших разработок).

МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ В ОЦЕНКЕ ДИССИНХРОНИИ МИОКАРДА

В ряде исследований было показано, что 20–30% больных не отвечают адекватно на СРТ (рис. 9) [38]. Причинами этого считаются: несовершенство критериев отбора больных, большой объем рубцового поражения миокарда и низкий миокардиальный контрактильный резерв, неоптимальная позиция левожелудочкового электрода [25].

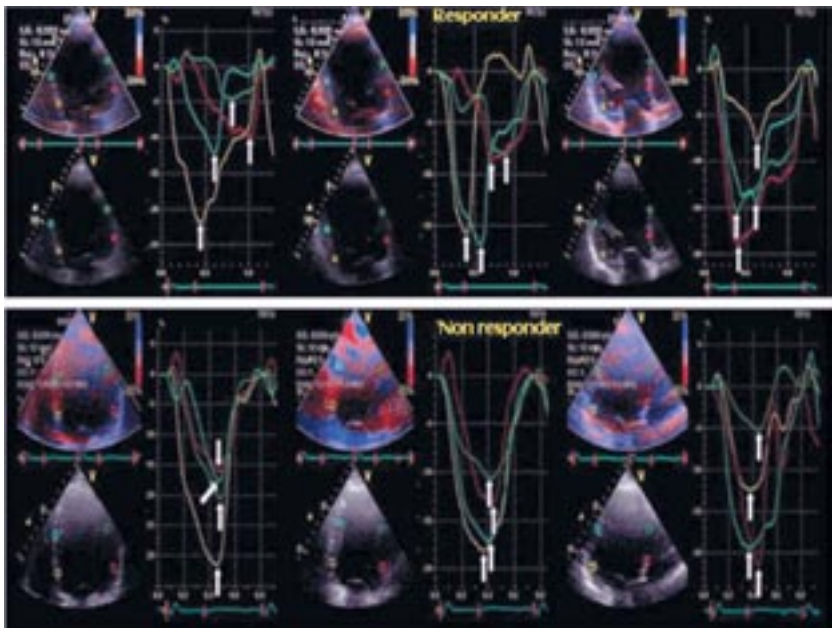
Клинические показания для отбора пациентов на СРТ в последнее время все более расширяются и включают больных с СН II ФК, БПНПГ, мерцательной аритмией, декомпенсированным гипертоническим сердцем, обширным постинфарктным кардиосклерозом, имплантированным правожелудочковым ЭКС и т. д.

Следует отметить, что в американских показаниях СРТ рекомендуется в дополнение к лекарственной терапии у пациентов с СН III–IV ФК и диссинхронией, в отличие от российских, где говорится о невозможности компенсации данных больных при приеме максимальной лекарственной терапии. В европейских и американских рекомендациях жестко сформулированы противопоказания к стимуляции ПЖ у больных с брадиаритмиями и дисфункцией ЛЖ, в том числе противопоказана имплантация обычного двухкамерного ЭКС пациентам с СН и высокой степенью AV-блокады, поскольку при стимуляции ПЖ возникает диссинхрония желудочков, которая усугубляет течение СН. Появился специфический термин «апгрейд обычной системы ЭКС в бивентрикулярную систему стимуляции» (upgrade to biventricular pacing), подразумевающий необходимость замены обычного ЭКС на бивентрикулярный, с имплантацией ЛЖ-электрода у больных с развившейся СН. По меткому выражению D. G. Benditt, «имплантация одного дополнительного электрода может принести месяцы или даже годы жизни, причем более комфортной» для данной группы пациентов.

Ниже мы приводим показания для СРТ, рекомендованные Европейским кардиологическим обществом в 2007 г. [19], и дополнения к рекомендациям Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца 2005 г., принятые в 2009 г. [31]:

I А. Больные с ХСН III–IV функционального класса по классификации NYHA, фракцией выброса левого желудочка 35% или менее, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при наличии синусового ритма и при величине комплекса *QRS* 120 мс или более должны получить сердечную ресинхронизирующую терапию с помощью имплантации бивентрикулярного кардиостимулятора (СРТ – ЭКС) или бивентрикулярного кардиостимулятора с функцией кардиоверсии-дефибрилляции (СРТ – ИКД) при отсутствии противопоказаний – с целью улучшения клинического течения заболевания и уменьшения смертности.

II А. В. У больных с ХСН III–IV функционального класса по классификации NYHA, фракцией выброса левого желудочка 35% или менее, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при наличии фибрилляции предсердий и при величине комплекса *QRS* 120 мс или более целесооб-



а

б

Рис. 9. Результаты ТМД пациентов, ответивших (*а*) и не ответивших (*б*) на СРТ

разно применение сердечной ресинхронизирующей терапии с помощью имплантации бивентрикулярного кардиостимулятора (СРТ – ЭКС) или бивентрикулярного кардиостимулятора с функцией кардиоверсии-дефибрилляции (СРТ – ИКД).

II А. С. У больных с ХСН III–IV функционального класса по классификации NYHA, фракцией выброса левого желудочка 35% или менее, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при наличии сопутствующих показаний для проведения постоянной кардиостимуляции целесообразно применение сердечной ресинхронизирующей терапии (первичная имплантация бивентрикулярного кардиостимулятора (СРТ – ЭКС) или дополнение ранее имплантированного кардиостимулятора до бивентрикулярного).

Эффективность метода СРТ доказана в большом количестве крупных, хорошо организованных исследований, с привлечением значительного числа пациентов. Технология метода продолжает активно развиваться и совершенствоваться, что повышает эффективность лечения и снижает количество осложнений. Продолжаются клинические исследования, которые позволят оптимизировать метод и ответить на оставшиеся вопросы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечная ресинхронизирующая терапия в настоящее время рассматривается как стандарт терапевтической стратегии для лечения больных с рефрактерной СН. Существующие критерии отбора кандидатов, базирующиеся на данных ЭКГ, недостаточно хорошо выявляют пациентов, отвечающих на СРТ, поэтому ЭхоКГ-оценка диссинхронии в ряде случаев должна быть включена в алгоритм обследования таких больных.

Исследования, выполненные в кардиологических клиниках, имеющих успешный опыт применения СРТ, базируются на критериях ЭхоКГ-оценки механической диссинхронии, при этом используются сочетания как минимум трех из них. Среди различных ЭхоКГ-методов технология ТМД обладает более высокой предикторной ценностью для прогнозирования эффективного ответа на СРТ. Новые ЭхоКГ-технологии, такие как трехмерная ЭхоКГ в реальном времени, тканевая синхронизация в трехмерном режиме и технология двухмерной деформации, в настоящее время активно изучаются, имеют хорошие прогностические результаты и могут быть рекомендованы для использования при отборе пациентов на СРТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алехин, М. Н.* Тканевый допплер в клинической эхокардиографии. – М.: Инсвязьиздат, 2006. – С. 40.
2. *Бокерия, Л. А.* Имплантация ЭКС с функцией бивентрикулярной стимуляции при сердечной недостаточности / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, В. А. Базаев // Материалы XVI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2006. – С. 57.
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. 11–21.
4. *Бурдули, Т. В.* Функциональное состояние миокарда больных с разными формами ИБС по данным тканевой миокардиальной допплер-эхокардиографии: дис. ... д-ра мед. наук / Т. В. Бурдули. – М., 2009. – С. 27.
5. *Голухова, Е. З.* Роль современной эхокардиографии в разработке показаний к проведению сердечной ресинхронизационной терапии / Е. З. Голухова, Т. В. Машина // Анналы аритмол. – 2006. – № 1. – С. 21.
6. *Кислицина, О. Н.* Временная бивентрикулярная стимуляция в коррекции дисфункции миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде: дис. ... канд. мед. наук / О. Н. Кислицина. – М., 2009. – С. 14.
7. *Ревишвили, А. Ш.* Сердечная ресинхронизирующая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности / А. Ш. Ревишвили, Н. М. Неминущий // Вестник аритмол. – 2007. – № 48. – С. 47–57.
8. *Саидова, М. А.* Трехмерная эхокардиография: вчера, сегодня, завтра / М. А. Саидова // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 16.
9. *Шиллер, Н.* Клиническая эхокардиография /Н. Шиллер, М. А. Осипов. – М.: Мир, 1993. – 340 с.
10. *Abraham, W. T.* Cardiac resynchronization in chronic heart failure / W. T. Abraham, W. G. Fisher, A. L. Smith et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1845–1853.
11. *Abraham, W. T.* Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure / W. T. Abraham, J. B. Young, A. R. Leon et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 18. – P. 2864–2868.
12. *Auricchio, A.* Improvement of cardiac function in patients with severe congestive heart failure and coronary artery deseases by dual chamber pacing with shortened AV delay / A. Auricchio, L. Sommariva, R. R. Salo et al. // Heart. – 2002. – Vol. 87, № 6. – P. 566–567.
13. *Bader, H.* Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure pacients / H. Bader, S. Garrigue, S. Laffitte et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – № 43. – P. 248–256.
14. *Cleland, J. G. F.* The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure? / J. G. F. Cleland, N. Freemantle // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, № 15. – P. 1539–1549.
15. *Daubert, J. C.* Cardiac resynchronization therapy prevents disease progression in NYHA class I and II heart failure patients: 24 months results from the European cohort of the Resynchronization reVErses Remodeling in Systolic left ventricular dysfunction trial, ACC / J. C. Daubert. – USA, 2009.
16. *Dohi, K.* Effects of radial left ventricular dyssynchrony on cardiac performance using quantitative tissue Doppler radial strain imaging / K. Dohi, M. R. Pinsky, H. Kanzaki et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 19. – P. 475–482.
17. *Ghio, S.* Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart faiure patients, regardless of QRS duration / S. Ghio, C. Constantin, C. Klersy et al. // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 571–578.
18. *Grines, C. L.* Functional abnormalities in isolated left branch blok: the effect of interventricular asynchrony / C. L. Grines, T. M. Bahore, H. Boudoulas et al. // Circulation. – 1989. – Vol. 79. – P. 845–853.
19. *Jessup, M.* Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation / M. Jessup et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P 1977–2016.
20. *Kannel, W.* Cardiac failure and sudden death in the Framingham study / W. Kannel, J. Plehn, L. Cupples // Am. Heart. J. – 1988. – Vol. 115, № 4. – P. 869–875.

21. *Kass, D. A.* Cardiac resynchronization therapy and cardiac reserve / D. A. Kass // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 923–925.
22. *Kass, D. A.* Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders / D. A. Kass // Rev. Cardiovasc. Med. – 2003. – № 4. – P. S3–S13 (Suppl. 2).
23. *Mc Swain, R. L.* The impact of cardiac resynchronization therapy on ventricular tachycardia/fibrillation: an analysis from the Contak-CD and InSync-ICD studies / R. L. Mc Swain, R. A. Schwartz, D. B. DeLurgio et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16. – P. 1168–1171.
24. *Miyazaki, C.* Comparison of echocardiographic dyssynchrony assessment by tissue velocity and strain imaging in subjects with or without systolic dysfunction and with or without left bundle-branch block / C. Miyazaki, B. Powell, C. Bruce et al. // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2617–2625.
25. *Moonen, M.* Impact of contractile reserve on acute response to cardiac resynchronization therapy / M. Moonen et al. // Cardiovascular Ultrasound. – 2008. – Vol. 6: 65 doi:10.1186/1476-7120-6-65.
26. *Penicka, M.* Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography / M. Penicka, J. Bartunek, B. De Bruyne et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 978–983.
27. *Pitzalis, M. V.* Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony / M. V. Pitzalis, M. Lacovello, R. Romito et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40, № 9. – P. 1615–1622.
28. *Rivero-Ayerza, M.* Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Rivero-Ayerza, D. A. Theuns, H. M. Garcia-Garcia et al. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, № 22. – P. 2682–2688.
29. *Saxon, L. A.* Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling / L. A. Saxon, T. De Marco, J. Schafer et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1304–1310.
30. *Sogaard, P.* Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy / P. Sogaard, H. Egeblad, W. Kim et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 723–730.
31. *Stockburger, M.* Optimization of cardiac resynchronization guided by Doppler echocardiography haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configurations and atrioventricular delays / M. Stockburger, S. Fateh-Moghadam, A. Nitardy, H. Langreck // Europace. – 2006. – Vol. 8, № 10. – P. 881.
32. *Sutton, S. J.* Multicenter InSync Randomized Clinical Evalution (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure / S. J. Sutton, T. Plappert, W. Abraham et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1985–1990.
33. *Vardas, P.* Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhytm Association / P. Vardas et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 56.
34. *Westenberg, J. J. M.* Assessment of left ventricular dyssynchrony in patients with conduction delay and idiopathic dilated cardiomyopathy: head-to-head comparison between tissue Doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging / J. J. M. Westenberg, H. J. Lamb, R. J. van der Geest et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – № 47, Issue 10. – P. 2042–2048.
35. *Whinnett, Z. I.* Determination of optimal atrioventricular delay for cardiac resynchronization theraphy using acute non-invasive blood pressure / Z. I. Whinnett, J. E. R. Davies, K. Willson et al. // Europace. – 2006. – № 8. – P. 358–366.
36. *Winter, S.* Echocardiography for cardiac resynchronization / S. Winter, H. J. Nesser. – Linz, Austria: Public Hospital Elisabethinen, 2004. – P. 1–31.
37. *Yu, C. M.* A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging / C. M. Yu, Q. Zhang, J. W. Fung et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 677–684.
38. *Yu, C. M.* Predictors of left ventricular reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy / C. M. Yu, W. Fung, H. Lin et al. // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91. – P. 684–688.

Поступила 14.10.2010

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-008.318-053.1

ВРОЖДЕННЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q–T

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, М. Э. Мусаева*

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

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы нарушения сердечного ритма занимают особое место. К заболеваниям с высоким риском внезапной смерти относится синдром удлиненного интервала *Q–T* (СУИ *Q–T*).

Ранее считалось, что наличие СУИ *Q–T* является фактором крайне высокого риска внезапной смерти, однако на сегодняшний день заболевание рассматривается как нарушение ритма сердца, которое носит более распространенный характер среди населения, чем предполагалось ранее, но сопровождается меньшей летальностью.

Клинически СУИ *Q–T* характеризуется удлинением интервала *Q–T* (*Q–T*c) на 12-канальной ЭКГ, синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью в результате жизнеугрожающей желудочковой тахикардии типа пируэт («torsades de pointes»), которая обычно провоцируется

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

физическими нагрузками, эмоциональными потрясениями или внезапным звуком.

Молекулярные открытия 1990-х годов, сделанные M. Keating и J. Towbin, а также данные реестров больных с СУИ *Q–T*, содержащие характеристики различных фенотипов пациентов, собранные под руководством A. Moss и P. Schwartz, показали фундаментальные молекулярно-генетические аспекты, лежащие в основе функциональной активности сердечных ионных каналов.

Научно-исследовательский опыт последних десятилетий позволяет сегодня проводить молекулярно-генетическое типирование СУИ *Q–T*, что дает возможность более эффективно оценивать риск внезапной сердечной смерти и разрабатывать подходы к эффективному лечению.

Тем не менее основой клинической оценки СУИ *Q–T* остаются тщательный анализ анамнеза заболевания, жизни, внезапного случая смерти в семье, а также оценка электрокардиограммы и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру пробанда.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Врожденный СУИ *Q–T* был впервые описан в 1856 г. T. Meisser как внезапный случай смерти молодого человека, в семье которого еще двое близких умерли при аналогичных обстоятельствах. В 1957 г. A. Jervell и F. Lange-Nielsen диагностировали СУИ *Q–T* в норвежской семье, в которой у четверых из шести детей имелись удлиненный интервал *Q–T* на электрокардиограмме, врожденная нейросенсорная тугоухость, случаи потери сознания; трое из них умерли внезапно в возрасте 4, 5 и 9 лет соответственно [14]. Аналогичный клинический синдром внезапной смерти во время физической нагрузки и эмоционального переживания, но без врожденной глухоты был описан C. Romano [17] и O. C. Ward [23] в начале 1960-х гг. Эти две клинические разновидности СУИ *Q–T* стали известны как Jervell–Lange-Nielsen syndrome и Romano–Ward syndrome. Последний представляет собой крайне редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [14]. К 2006 г. было известно не более 200 таких пациентов. Патология отличается неблагоприятным прогнозом при естественном течении.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Распространенность заболевания до конца не выяснена, поскольку эпидемиологические проспективные исследования начаты сравнительно недавно. В США, по последним данным, получена более высокая частота встречаемости синдрома, чем ранее, – приблизительно 1 случай на 5000 человек [21]. При этом ежегодно в США погибают около 3000–4000 детей, подростков, молодых людей с диагнозом «синдром удлиненного интервала *Q–T*». В то же время в Италии опубликованы данные, позволяющие предполагать, что распространенность заболевания может быть еще выше – 1 случай на 2000–3000 новорожденных [11], что подтверждается результатами аутопсии детей грудного возраста с синдромом внезапной смерти [20].

Врожденная форма заболевания – синдром Романо–Уорда – является самой распространенной формой СУИ *Q–T*, частота ее встречаемости – 1 случай на 10 000 населения, при этом наследуется синдром по аутосомно-доминантному типу [17].

Среди многообразных молекулярно-генетических форм СУИ *Q–T* особое место принадлежит трем вариантам, при которых наряду с удлинением интервала *Q–T* имеется поражение других органов и систем: синдром Джервелла–Ланге–Нильсена (сочетание СУИ *Q–T* с нейросенсорной тугоухостью), синдром Андерсена–Тавила (СУИ *Q–T* с полиморфной желудочковой тахикардией, периодическими параличами и скелетными аномалиями) и синдром Тимоти (СУИ *Q–T* в сочетании с поражением сердечно-сосудистой системы, АВ-блокадой II степени, пороками сердца, сопряженными с синдактилией, транзиторными метаболическими нарушениями, аномалиями психического и умственного развития, иммунодефицитными состояниями). Приведенные варианты СУИ *Q–T* наследуются по аутосомно-рецессивному типу и отличаются крайне низкой встречаемостью, так, по последним данным, синдром Тимоти описан у 22 пациентов во всем мире. Все три названные формы СУИ *Q–T* отличают от остальных особенно злокачественное течение и крайне высокий риск внезапной смерти в раннем возрасте [1, 22].

Проведенный в последние годы анализ внезапной сердечной смерти населения показал, что в 60% случаев причиной является развитие жизнеугрожающих аритмий сердца [2].

На сегодняшний день проблема внезапной смерти считается одной из приоритетных в клинической медицине.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

Установлено, что с точки зрения патогенетических механизмов СУИ *Q–T* возникает в результате сотни мутаций в 10 различных генах, кодирующих белки регуляции калиевых и натриевых каналов миокарда. В 75% случаев, когда наличие СУИ *Q–T* было подтверждено генетически, синдром был обусловлен мутациями в генах, кодирующих калиевые каналы, при этом изменения могут быть в альфа- и бета-субъединицах,

обеспечивающих полноценную работу данного канала.

Следует отметить, что в структуре заболевания мутации в гене натриевого канала составляют около 15%.

Мутации в любом из 10 генов могут привести к развитию заболевания.

L*Q–T*1 встречается в 30–35% случаев и кодируется геном KCNQ1, молекулярной мишенью которого является альфа-субъединица калиевого канала [12]. L*Q–T*2 представлен в 25–30% случаев, ответственным геном при данном варианте течения заболевания является KCNH2, кодирующий альфа-субъединицу калиевого канала. L*Q–T*3 подтвержден в 15% случаев, а мутации возникают в гене натриевого канала SCN5A. При L*Q–T*4 мутации происходят в гене AnkB, который ответственен за структурный белок мембраны анкирин B. L*Q–T*5, L*Q–T*6 кодируются генами KCNE1 и KCNE2, которые поддерживают работу бета-субъединицы калиевого канала [18].

Сложные мультисистемные синдромы, включающие СУИ *Q–T,* представлены генами, ответственными за работу ионных каналов. Синдром Андерсена–Тавила, который принят как вариант L*Q–T*7, представлен геном KCNJ2, отвечающим за альфа-субъединицу калиевого канала. Синдром Тимоти известен как L*Q–T*8, обусловлен мутациями в CACNIC альфа-субъединицы кальциевого канала L-типа. При L*Q–T*9 мутации происходят в гене, кодирующем структурный белок мембраны кавеолин. L*Q–T*10-функциональная недостаточность возникает в результате дисфункции бета-субъединицы натриевого канала.

Функциональные изменения белковых субъединиц ионных каналов нарушают трансмембранный транспорт, способствуя формированию ранней постдеполяризации, гетерогенности реполяризации миокарда желудочков и пусковой активности [10].

В настоящее время актуальной задачей остается установление связи между функциональным состоянием центральной нервной системы и аномальными электрофизиологическими механизмами возбуждения миокарда. Сопряженность биоэлектрической нестабильности миокарда и мозга у пациентов с СУИ *Q–T* может быть обоснована молекулярно-генетическими и электрофизиологическими исследованиями, подтверждающими заинтересованность одних и тех же калиевых, натриевых, кальциевых каналов электрогенеза этих двух жизненно важных органов [7].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Варианты клинического проявления СУИ *Q–T* могут быть различными, например асимптоматичное течение на протяжении всей жизни или внезапный случай смерти в младенчестве. Известно, что приблизительно 50% больных с генетически доказанным течением СУИ *Q–T* никогда не будут иметь симптомов болезни [10, 18]. Для пациентов, у которых в состоянии покоя не регистрируется удлинение интервала *Q–T*, характерно скрытое течение СУИ *Q–T*.

Клиническая диагностика синдрома удлиненного интервала *Q–T* остается для врача трудной задачей. Это связано с выраженной клинической гетерогенностью заболевания. Основными клинико-электрокардиографическими признаками СУИ *Q–T* являются: удлинение интервала *Q–T* при проведении стандартной ЭКГ, эпизоды потери сознания, связанные с физической или психоэмоциональной нагрузкой вследствие полиморфной желудочковой тахикардии.

Случаи потери сознания у больных с СУИ *Q–T* связаны с развитием злокачественной аритмии, наиболее часто – с полиморфной желудочковой тахикардией типа «torsades de pointes». Стрессорные воздействия, такие как эмоциональное возбуждение, высокая физическая активность, являются аритмогенными факторами для больных с СУИ *Q–T*. Все больные, имевшие хотя бы один эпизод синкопе, должны быть отнесены к группе повышенного риска по внезапной сердечной смерти [2]. Частота рецидивов жизнеугрожающих желудочковых аритмий колеблется в пределах 3–5% в год. С возрастом частота синкопе уменьшается, заболевание приобретает менее злокачественное течение. Продолжительность потери сознания составляет приблизительно 1–2 мин, но в отдельных случаях может быть больше. У 50% больных с синкопальной формой приступ сопровождается судорогами с непроизвольным мочеиспусканием, реже дефекацией. Наличие судорог служит критерием тяжести синкопе. Частота и продолжительность синкопе являются критериями тяжести заболевания, однако обращает на себя внимание тот факт, что смерть может наступить во время первого случая потери сознания. Это диктует необходимость определения степени риска внезапной смерти как при наличии синкопальной, так и бессинкопальной формы синдрома.

Первично синкопальная форма встречается у 35–40% больных. Большинство пациентов (60% случаев) имеют удлинение интервала *Q–T* на ЭКГ в отсутствие приступов потери сознания, хотя со временем некоторые больные с изначально бессинкопальной формой заболевания начинают терять сознание.

Однако спектр клинических проявлений синдрома значительно шире, чем предполагалось ранее.

В настоящее время выделяют несколько клинических вариантов течения заболевания: синкопе и удлинение интервала *Q–T*; изолированное удлинение *Q–T*; синкопе при отсутствии удлинения *Q–T*; скрытая форма заболевания. Последний вариант указывает на отсутствие очевидных важных фенотипических проявлений заболевания и предполагает наличие нестабильного миокарда [6].

Только комплексная оценка факторов риска у всех членов пораженной семьи позволяет с высокой степенью вероятности диагностировать скрыто протекающее заболевание.

Клиника синкопальных состояний, протекающих с судорожным компонентом, сходная с эпилептическим припадком, затрудняет дифференциальный диагноз. Между эпилептическим и аритмогенным пароксизмами, однако, имеются отличия. Основным отличительным признаком считается быстрое восстановление сознания, хорошей пространственно-временной ориентации после окончания приступа. В межприступный период основными жалобами больных являются головокружение, головная боль, ощущение сердцебиения, боли в области сердца, нарушение сна.

У части больных с бессинкопальной формой синдрома во время физического или эмоционального напряжения возникают внезапная слабость, потемнение в глазах, сердцебиение, которые расцениваются как предсинкопальные состояния.

При анализе факторов, провоцирующих синкопе, было установлено, что у 38% больных приступ регистрировался на фоне сильного эмоционального возбуждения, в 48% случаев его провоцировала физическая нагрузка, в 22% – плавание, у 16% больных он происходил во время пробуждения от ночного сна, в 5% случаев – был реакцией на звуковой раздражитель. Таким образом, физическая активность и эмоциональное возбуждение являются провоцирующими аритмогенными факторами при СУИ *Q–T*.

ХАРАКТЕРНОЕ СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ГЕНОТИПОМ И ФЕНОТИПОМ

Многообразие фенотипов СУИ *Q–T* обусловлено лежащей в его основе генетической гетерогенностью [19].

Генетическая гетерогенность СУИ *Q–T* определяет вариабельность фенотипа. Установлены провоцирующие факторы и специфические ЭКГ-паттерны для различных вариантов синдрома.

У больных с наиболее распространенным генетическим вариантом – L*Q–T*1 физическая нагрузка и сильное эмоциональное возбуждение являются основными причинами развития аритмогенных синкопе. Провоцирующим фактором может быть бег, испуг, гнев, раздражение и тревога. Интересно, что плавание оказывается геноспецифическим аритмогенным триггером, связанным почти всегда с L*Q–T*1 [9,16]. За небольшим исключением, все больные с СУИ *Q–T* с клиническими проявлениями и внезапным случаем смерти в семье имеют мутации в гене KCNQ1 [9]. Мутации в KCNQ1 вызывают нарушение IKs-канала, который отвечает за симпатическую иннервацию сердца и адекватную продолжительность потенциала действия по отношению к частоте сердечных сокращений, поэтому в норме регистрируется укорочение интервала *Q–T* в ответ на повышение сердечного ритма. При патологии *Q–T*c активно удлиняется во время физической нагрузки, возникает ранняя постдеполяризация, которая сопряжена с развитием желудочковой тахикардии. Характерными изменениями на электрокардиограмме при L*Q–T*1 являются увеличение продолжительности интервала *Q–T* и морфология зубца *T* в виде пологой волны [3, 4].

Резкий звуковой раздражитель, такой как звонок телефона или звонок будильника, является типичным триггером при L*Q–T*2, который сопряжен с мутацией гена KCNH2 [22]. В период новорожденности риск внезапной смерти отмечается чаще при L*Q–T*2 (16%), чем при L*Q–T*1 (менее 1%) [13, 15]. В 15% случаев сердечные приступы, связанные с L*Q–T*2, возникают во время состояния покоя или сна. У пациентов с L*Q–T*2 был выявлен характерный электрокардиографический паттерн: расщепленный или двугорбый зубец *T* в левых прекардиальных отведениях [4].

Высокий риск потери сознания, внезапной смерти во время сна или в состоянии покоя характерен для больных с мутациями в гене SCN5A, кодирующем натриевый канал [5, 19, 24], что свойственно для L*Q–T*3. В результате таких мутаций нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый поток, отсутствующий в норме. Постоянный приток натрия в клетки приводит к неполной реполяризации мембраны, ее гипервозбудимости, увеличению продолжительности потенциала действия [3].

Лежащий в основе синдрома генотип определяет клинические проявления заболевания [13]. Семьи с вариантами течения синдрома L*Q–T*1 и L*Q–T*2 составляют приблизительно 60–70%, и риск возникновения сердечных приступов у них выше, чем у больных с L*Q–T*3. Однако летальность от злокачественной аритмии оказывается самой высокой при L*Q–T*3.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Диагностика СУИ *Q–T* в настоящее время остается сложной проблемой, поскольку возможны различные варианты течения заболевания, в том

числе практически бессимптомное течение, с минимальными электрокардиографическими проявлениями, при котором остается высокий риск развития жизнеугрожающих аритмий. Использование современных молекулярно-диагностических технологий позволяет более эффективно оценивать риск ВСС и разрабатывать подходы к современному лечению.

Результаты исследований, посвященных каналопатиям, были впервые опубликованы в 1995 г. в обзоре о врожденном синдроме удлиненного интервала *Q–T*, подготовленном лабораторией Keat, на страницах журнала «Cell». Авторы отмечали, что СУИ *Q–T* – генетически детерминированное заболевание, обусловленное мутациями в генах, кодирующих трансмембранные белки ион-селективных каналов [18, 22]. Эти основополагающие открытия позволили внедрить ДНК-диагностику в клиническую практику [5]. В августе 2004 г. был сформулирован протокол тестирующих исследований мутаций в генах, ответственных за СУИ *Q–T*, который включал генетические тесты генов, ассоциированных с L*Q–T*1, L*Q–T*2, L*Q–T*3, L*Q–T*5 и L*Q–T*6.

Существование различных генетических вариантов СУИ *Q–T* определяет некоторые аспекты вариабельности фенотипа. Риск развития синкопальных состояний достоверно выше у больных с L*Q–T*1 и L*Q–T*2, чем с L*Q–T*3. Однако вероятность внезапной смерти при первом случае потери сознания выше у больных с L*Q–T*3. Установлена связь некоторых триггерных факторов с генетическими вариантами L*Q–T*S. Например, у больных с L*Q–T*1 синкопальные состояния чаще связаны с физической нагрузкой [8]. Это может быть обусловлено тем, что IKs регулируется норадреналином и является ключевым фактором в контроле за продолжительностью потенциала действия в условиях повышенной симпатической регуляции [5].

Молекулярно-генетическое исследование позволяет подтвердить диагноз, установленный клинически, а также определить прогноз заболевания, провести коррекцию терапии. Исследование важно проводить у родственников пробанда с бессимптомным течением. Определена важность проведения пренатальной диагностики в семьях с молекулярно-генетически подтвержденным заболеванием. Выявление и анализ мутаций в генах, ответственных за СУИ *Q–T*, позволяет осуществить раннюю досимптоматическую диагностику данного заболевания.

Изучение вопроса наследственности, генетического типирования СУИ *Q–T* является крайне актуальным, поскольку на сегодняшний день появляется все больше данных о роли наследственности в развитии нарушений проводимости сердца, ведутся поиски новых мутаций. Своевременно и правильно поставленный диагноз с определением варианта синдрома удлиненного интервала *Q–T* позволяет добиться длительной ремиссии, снизить риск развития внезапной сердечной смерти. Ошибки диагностики, этиологии синкопальных состояний могут повлечь за собой неправильную терапию и развитие тяжелых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белоконь, Н. А.* Синдром удлиненного интервала QT – причина внезапной смерти у детей / Н. А. Белоконь, Л. А. Бокерия, М. А. Школьникова. – М.: Союзмединформ, 1989. – С. 11–13.
2. *Бокерия, Л. А.* Электрофизиологическая негомогенность миокарда у больных с желудочковыми аритмиями различного генеза / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, И. П. Полякова // Кардиология. – 1997. – № 2. – С. 22–26.
3. *Голухова, Е. З.* Неинвазивная аритмология / Е. З. Голухова. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. – 148 с.
4. *Макаров, Л. М.* Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – М.: Медпрактика, 2000. – 45 с.
5. *Ревишвили, А. Ш.* Опыт применения методов ДНК-диагностики в лечении больных с синдромом удлиненного интервала QT / А. Ш. Ревишвили // Вестник аритмол. – 2005. – № 42. – С. 39–44.
6. *Школьникова, М. А.* Жизнеугрожающие нарушения ритма у детей / М. А. Школьникова. – М.: Нефтянник, 1999. – 232 с.
7. *Школьникова, М. А.* Клинический и генетический полиморфизм наследственного синдрома удлиненного интервала QT, факторы риска синкопе и внезапной смерти / М. А. Школьникова, С. Н. Чупрова // Вестник аритмол. – 2002. – № 22. – С. 35–43.
8. *Школьникова, М. А.* Синдром удлиненного интервала QT / М. А. Школьникова. – М.: Медпрактика, 2001.
9. *Ackerman, M. J.* Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome / M. J. Ackerman, D. J. Tester, C. J. Porter // Mayo Clin. Proc. – 1999. – Vol. 74, № 11. – P. 1088–1094.
10. *Ackerman, M. J.* The long QT syndrome: Ion channel diseases of the heart / M. J. Ackerman // Mayo Clin. Proc. – 1998. – Vol. 73, № 3. – P. 250–269.
11. *Crotti, L.* Prevalence of the long QT syndrome / L. Crotti, M. Pedrazzini, C. Ferrandi et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 660 (Suppl. 2).
12. *Dumaine, R.* Multiple mechanisms of Na+ channel-linked long-QT syndrome / R. Dumaine, Q. Wang, M. T. Keating et al. // Circ. Res. – 1996. – Vol. 78, № 5. – P. 916–924.
13. *Heradien, M. J.* Does pregnancy increase cardiac risk for LQT1 patients with the KCNQ1-A341V mutation? / M. J. Heradien, A. Goosen, L. Crotti et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1410–1415.
14. *Jervell, A.* Congenital deafmutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death / A. Jervell, F. Lange-Nielsen // Am. Heart J. – 1957. – Vol. 54, № 1. – P. 59–68.
15. *Khositseth, A.* Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome / A. Khositseth, D. J. Tester, M. L. Will et al. // Heart Rhythm. – 2004. – Vol. 1. – P. 60–64.
16. *Moss, A. J.* Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome / A. J. Moss, J. L. Robinson, L. Gessman et al. // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 84, № 8. – P. 876–879.
17. *Romano, C.* Aritmie cardiache rare dell'eta'pediatrica. II. Accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica / C. Romano, R. Pongiglione // Clin. Pediatr. (Bologna). – 1963. – Vol. 45. – P. 656–683.
18. *Schwartz, P. J.* Clinical applicability of molecular biology: The case of the long QT syndrome / P. J. Schwartz // Curr. Control. Trials. Cardiovasc. Med. – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 88–91.

19. *Schwartz, P. J.* Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias / P. J. Schwartz, S. G. Priori, C. Spazzolini et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 89–95.
20. *Tester, D. J.* Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young / D. J. Tester, M. J. Ackerman // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 16, № 49 (2). – P. 240–246.
21. *Vincent, G. M.* The molecular genetics of the long QT syndrome: Genes causing fainting and sudden death / G. M. Vincent // Ann. Rev. Med. – 1998. – Vol. 49. – P. 263–274.
22. *Vincent, G. M.* The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome / G. M. Vincent, K. W. Timothy, M. Leppert, M. Keating // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327, № 12. – P. 846–852.
23. *Ward, O. C.* A new familial cardiac syndrome in children / O. C. Ward // J. Irish. Med. Assoc. – 1964. – Vol. 54. – P. 103–106.
24. *Zhang, L.* Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes / L. Zhang, K. W. Timothy, G. M. Vincent et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 23. – P. 2849–2855.

Поступила 14.10.2010

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.124.3-007.17

АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ/КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, А. Ш. Темирбулатова*

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

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), или аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, – это патология неясной этиологии, характеризующаяся возникновением желудочковых аритмий различной степени тяжести, включая фибрилляцию желудочков (ФЖ), и структурными изменениями правого желудочка [37, 54]. Термин «аритмогенная дисплазия правого желудочка» был впервые предложен G. Fontaine в 1977 г. [23]. В 1982 г. F. I. Marcus предложил термины «аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия» или «аритмогенная болезнь правого желудочка» [38]. Распространенность АДПЖ может варьировать в пределах от 1 случая на 1000 до 1 случая на 5000 населения. Выделены отдельные регионы, где ее распространенность выше, например Греция (о. Наксос) и Италия (Венеция). В 80% случаев АДПЖ выявляется в возрасте до 40 лет, чаще у мужчин (4:1). По данным G. Thiene и соавт. [54], у 20 из 60 умерших внезапно в возрасте до 35 лет выявлены гистологические признаки АДПЖ. Это заболевание характеризуется высоким риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС). D. Corrado и соавт. считают аритмогенную дисплазию причиной ВСС у 26% детей и подростков до 20 лет, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний [15]. E. Larsson и соавт. проанализировали данные аутопсии 16 внезапно умерших молодых спортсменов, АДПЖ была диагностирована у каждого четвертого из них [31].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

По клинической картине выделяют четыре формы течения АДПЖ:

– скрытая форма, при которой ВСС вследствие ФЖ является первым проявлением заболевания;

– аритмическая форма, характеризующаяся наличием желудочковых тахиаритмий – желудочковой экстрасистолии (ЖЭС), желудочковой тахикардии (ЖТ) – с конфигурацией комплекса *QRS* по типу блокады левой ножки пучка Гиса, подтвержденных документально;

– форма, проявляющаяся клиникой средней степени тяжести, такой как приступы сердцебиений, болей в области сердца;

– правожелудочковая сердечная недостаточность с наличием или отсутствием аритмий [36].

Клинические признаки аритмогенной дисплазии правого желудочка обычно появляются в подростковом или юношеском возрасте. Типичны жалобы на головокружение, пресинкопальные и синкопальные состояния, учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца, повышенную утомляемость. АДПЖ проявляется возникновением

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

желудочковых аритмий (ЖА), которые исходят из правого желудочка. В связи с этим пациенты могут предъявлять жалобы на учащенное сердцебиение. Но иногда заболевание протекает бессимптомно и выявляется только с помощью электрокардиографии (ЭКГ). Пресинкопальное состояние или обмороки могут возникать из-за кратковременной или устойчивой желудочковой тахикардии. Причиной ВСС служит ЖТ, которая переходит в фибрилляцию желудочков. ВСС при АДПЖ примерно в 3–10% случаев возникает у лиц в возрасте до 65 лет. Она может стать первым и единственным проявлением этого заболевания [44, 54].

ДИАГНОСТИКА

W. J. McKenna и соавт. предложили диагностические критерии аритмогенной дисплазии правого желудочка, среди которых выделяют большие и малые критерии. О наличии АДПЖ свидетельствует выявление 2 больших критериев; 1 большого и 2 малых критериев или 4 малых критериев [39].

Большие диагностические критерии:

– выраженная дилатация и снижение фракции выброса правого желудочка при отсутствии или минимальном вовлечении левого желудочка;

– очаговая аневризма правого желудочка;

– выраженная сегментарная дилатация правого желудочка;

– фибролипоматозное замещение миокарда по данным эндомиокардиальной биопсии;

– эпсилон-волна или ограниченное расширение комплекса *QRS* в правых грудных отведениях (свыше 110 мс);

– семейный характер заболевания, подтвержденный данными аутопсии или при хирургическом вмешательстве.

Малые диагностические критерии:

– умеренная сегментарная дилатация правого желудочка;

– умеренная дилатация правого желудочка и/или снижение его фракции выброса при интактном левом желудочке;

– регионарная гипокинезия правого желудочка;

– инвертированный зубец *T* в правых грудных отведениях при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса у лиц старше 12 лет;

– поздние потенциалы желудочков;

– желудочковая тахикардия с ЭКГ-признаками блокады левой ножки пучка Гиса;

– частые желудочковые экстрасистолы (более 1000/сут);

– наличие в семейном анамнезе случаев преждевременной ВСС.

Для диагностики АДПЖ используют инвазивные и неинвазивные методы исследования. К неинвазивным методам относятся электрокардиография, ЭКГ высокого рарешения, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография и магнитно-резонансная томография (МРТ), к инвазивным – радиоизотопная ангиография ПЖ, биопсия эндомиокарда, электрофизиологическое исследование (ЭФИ), которое проводится с целью более точного диагностирования АДПЖ.

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Наиболее важными эхокардиографическими параметрами для выявления патологии являются: конечный диастолический и конечный систолический размеры (КДР и КСР) ПЖ, а также соотношение размеров правого и левого желудочков. Соотношение КДР более 0,5 для ПЖ/ЛЖ имеет чувствительность 86%, специфичность 93% и положительную диагностическую значимость для выявления АДПЖ 86%.

R. Scognamiglio и соавт. [47] исследовали возможность эхокардиографической диагностики АДПЖ у асимптомных пациентов. 40 (29,4%) из 136 пациентов с семейным анамнезом АДПЖ или желудочковой экстрасистолией имели признаки кардиомиопатии ПЖ. Авторы наблюдали следующие эхокардиографические признаки: умеренную дилатацию ПЖ, локальное выпячивание и дискинезию нижнебазальной стенки, выраженный модераторный тяж, изолированную дилатацию выходного тракта или дискинезию верхушки, трабекулярную дезорганизацию.

По данным В. М. Седова и соавт. [6], рутинная эхокардиография не выявила АДПЖ. Только после установления диагноза более детальный анализ позволил предположить патологию правого желудочка у 4 из 5 больных. Наблюдалось увеличение конечного диастолического и конечного систолического размеров ПЖ, а в 1 случае при проведении ангиокардиографии удалось подтвердить наличие аневризмы выводного тракта.

ЭхоКГ не позволяет дать адекватную количественную оценку глобальных размеров и функции ПЖ. Трехмерная ЭхоКГ и тканевая допплер-ЭхоКГ помогают преодолеть лишь некоторые из этих ограничений [18, 34].

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

ЭКГ у пациентов с подтвержденной АДПЖ имеет ряд особенностей, позволяющих предположить наличие этого заболевания. Отклонения на ЭКГ обнаруживаются у более чем 90% пациентов с АДПЖ [16, 41]. По данным G. Fontaine и соавт., длительность комплекса *QRS* в отведении V1, превышающая 110 мс, имеет чувствительность к АДПЖ 55% и специфичность 100% [21]. Сходные данные получены S. A. Joudo и соавт. [29]. Продолжительность

QRS-комплексов в правых грудных отведениях может превышать продолжительность желудочковых комплексов в левых грудных отведениях. Важное значение имеет отношение продолжительности *QRS* в отведении V2 к *QRS* в V4, еще большую диагностическую ценность имеет отношение суммы продолжительности *QRS* в отведениях V1 и V3 к сумме продолжительности *QRS* в V4 и V6 [1].

К электрокардиографическим критериям диагностики АДПЖ относится эпсилон-волна в отведении V1–V3, отражающая замедленную деполяризацию правого желудочка и представляющая собой зазубрину на сегменте *ST* (рис. 1). Она выявляется в 30% случаев [23, 24]. У половины больных с АДПЖ и пароксизмами ЖТ выявляют инверсию *T*-волны в грудных отведениях. По мнению одних авторов, распространенность инверсии коррелировала со степенью увеличения ПЖ [42], однако это не подтверждается другими исследователями [40]. Поздние желудочковые потенциалы, отражающие задержанную желудочковую деполяризацию, регистрируются при АДПЖ, по данным разных авторов, в 50–91% случаев [27, 45, 55].

Весьма характерны различные эктопические желудочковые аритмии, вплоть до стойкой желудочковой тахикардии, при которой желудочковые комплексы обычно имеют вид блокады левой ножки пучка Гиса, а электрическая ось сердца может быть отклонена как вправо, так и влево (см. рис. 1). Пароксизмальная желудочковая тахикардия в большинстве случаев возникает в правом желудочке и легко индуцируется при электрофизиологическом исследовании. У таких больных зачастую выражена дисперсия интервала *Q–T* в различных отведениях, а на сигнал-усредненной ЭКГ обнаруживаются поздние желудочковые потенциалы. Реже (в 20–25% случаев) отмечаются различные суправентрикулярные аритмии – экстрасистолия, фибрилляция и трепетание предсердий. Холтеровское мониторирование помогает в диагностике эпизодов желудочковой тахиаритмии.

A. D. Krahn и соавт. сообщили, что характеристика *QRS* при ЖТ различна у пациентов с АДПЖ и пациентов с идиопатической ЖТ, возможно, из-за нарушения проводимости желудочков через аномальный миокард. В I отведении продолжительность *QRS*>120 мс свидетельствует о наличии АДПЖ с чувствительностью 100% и специфичностью 46%, при этом положительная прогностическая ценность составляет 61%, а отрицательная прогностическая ценность 100%.

Рис. 1. Электрокардиограмма пациента с АДПЖ. Инверсия зубца *T* в отведениях V1–V5. Зубец *S* удлинен в V1–V3. Эпсилон-волна в отведении V1 (стрелка)

J.-P. Fauchier и соавт. [19], анализируя возможности использования сигнал-усредненной ЭКГ у больных с АДПЖ, пришли к следующим выводам: 1) сигнал-усредненная ЭКГ – хороший неинвазивный тест для детекции АДПЖ (особенно в случаях распространенных форм); 2) вероятность регистрации поздних желудочковых потенциалов при пароксизмальной ЖТ выше, чем при неустойчивой; 3) метод может быть использован для обследования при семейных формах АДПЖ; 4) отсутствие поздних желудочковых потенциалов при подтвержденной АДПЖ с документированной стойкой ЖТ встречается редко и свидетельствует об ином (не reentry) механизме ЖТ. Как правило, пациенты с АДПЖ и симптоматичными ЖТ имеют аномальную сигнал-усредненную электрокардиограмму. Однако если патология локализована, поздние желудочковые потенциалы у больных с АДПЖ и желудочковыми аритмиями могут не выявляться. По данным C. Blomstrom-Lundqvist и соавт. [10], повторная регистрация поздних потенциалов за период наблюдения 32,5 мес не являлась предиктором возникновения ЖТ при АДПЖ. В настоящее время регистрация поздних желудочковых потенциалов служит одним из диагностических критериев АДПЖ, однако ее чувствительность и специфичность для скрининга и выявления АДПЖ остается неясной.

РЕНТГЕНОКОНТРАСТНАЯ ВЕНТРИКУЛОГРАФИЯ

Для подтверждения диагноза используют рентгеноконтрастную вентрикулографию, которая остается «золотым стандартом» в распознавании аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка. При этом характерна дилатация правого желудочка в сочетании с сегментарными нарушениями его сокращения, выпячиванием контура в области дисплазии и увеличением трабекулярности (рис. 2). Это отличает аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка от правожелудочковой дилатационной кардиомиопатии и «чистого» миокардита, при которых гипокинезия правого, а также левого желудочков носит диффузный характер. Аномальная сократимость ПЖ при радиоизотопной ангиографии имеет 100% специфичность и положительную диагностическую значимость для АДПЖ.

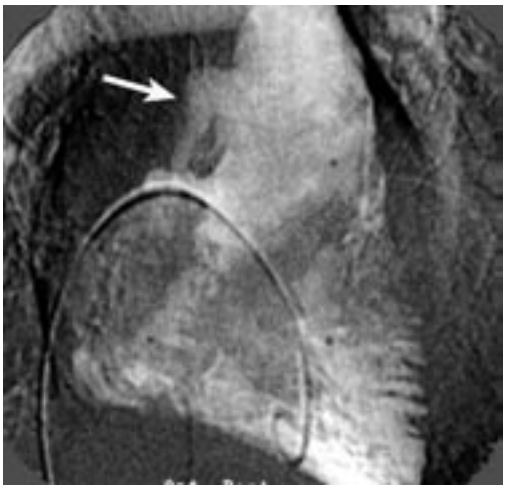


Рис. 2. Вентрикулограмма ПЖ при АДПЖ. Визуализируется дивертикулообразное выпячивание ПЖ (стрелка), характерное для данного заболевания

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Первый опыт использования МРТ в диагностике АДПЖ (1987 г.) принадлежит G. C. Casolo и соавт. [14]. Они впервые описали АДПЖ в виде интрамиокардиального отложения жира.

МРТ сердца представляет собой наиболее оптимальный метод визуализации, поскольку она является неинвазивной и позволяет характеризовать ткани путем дифференцирования жировых отложений от миокарда [11, 51, 52]. Этот метод обладает высокой точностью и дает количественную оценку функциональных параметров и размеров ПЖ. МРТ с внутривенным гадолиниевым контрастированием позволяет выявить фиброзные изменения в миокарде ПЖ [50, 53]. К МРТ-признакам АДПЖ также относят: истончение и дилатацию стенки ПЖ, локальное выпячивание и дискинезию нижнебазальной стенки, выраженный модераторный тяж, дилатацию выводного тракта ПЖ, дискинезию верхушки, выраженную трабекулярную дезорганизацию (рис. 3, 4).

МР-признаки АДПЖ можно условно разделить на две группы: 1) отражающие морфологические аномалии; 2) функциональные параметры. К первым относят интрамиокардиальное отложение жира, локальное истончение стенки, гипертрофию ПЖ, нарушение ориентации и характера табекул (гигантские Y-образные табекулы, имеющие вид глубоких щелей при вентрикулографии ПЖ), расширение выводного тракта ПЖ. Ко второй группе относят нарушения контрактильной способности, аневризматические изменения, дилатацию ПЖ, дисфункцию ПЖ [4].

Аномалии, обнаруженные с помощью МРТ, редко бывают единственными у пациентов с АДПЖ. Кроме того, важно знать, что наличие жи-

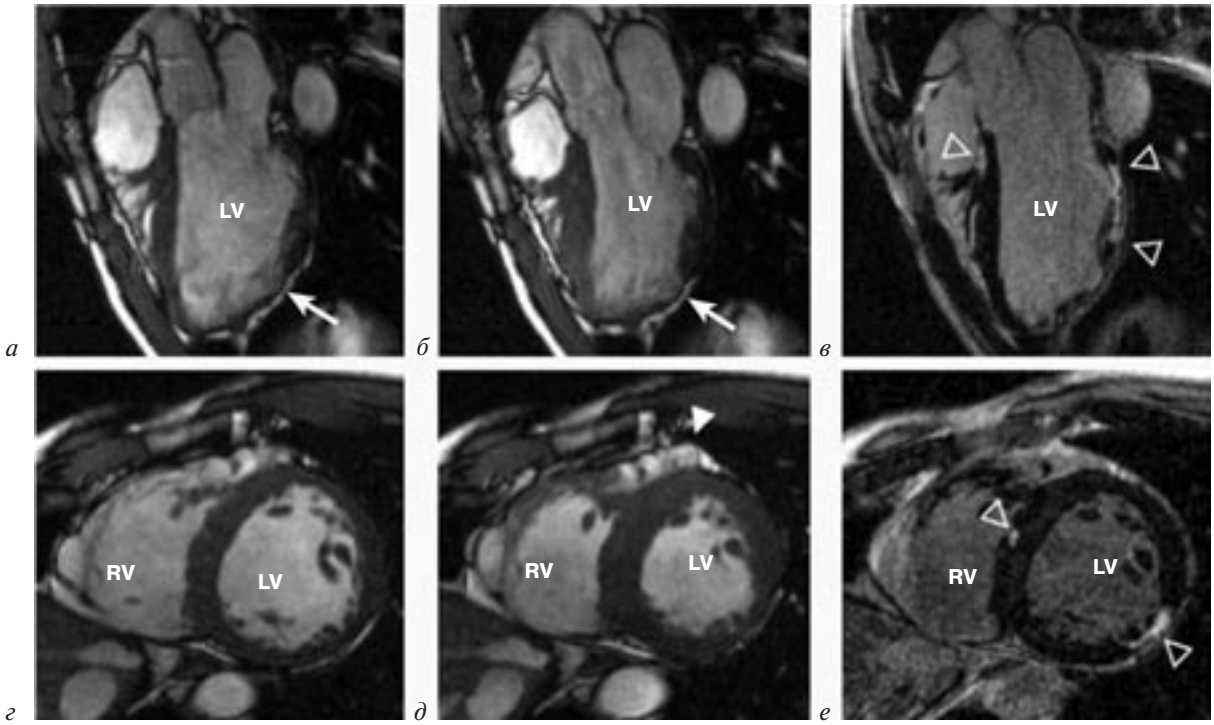


Рис. 3. МР-томограммы при АДПЖ:

а, б, в – микроаневризмы передней стенки ПЖ, истончение и расширение миокарда ПЖ (отмечено стрелкой); *г* – расширение выводного отдела ПЖ (фаза диастолы); *д* – расширение выводного отдела ПЖ (фаза систолы), также виден участок жира (отмечен стрелкой); *е* – фиброзные изменения в миокарде ПЖ (указаны стрелками)

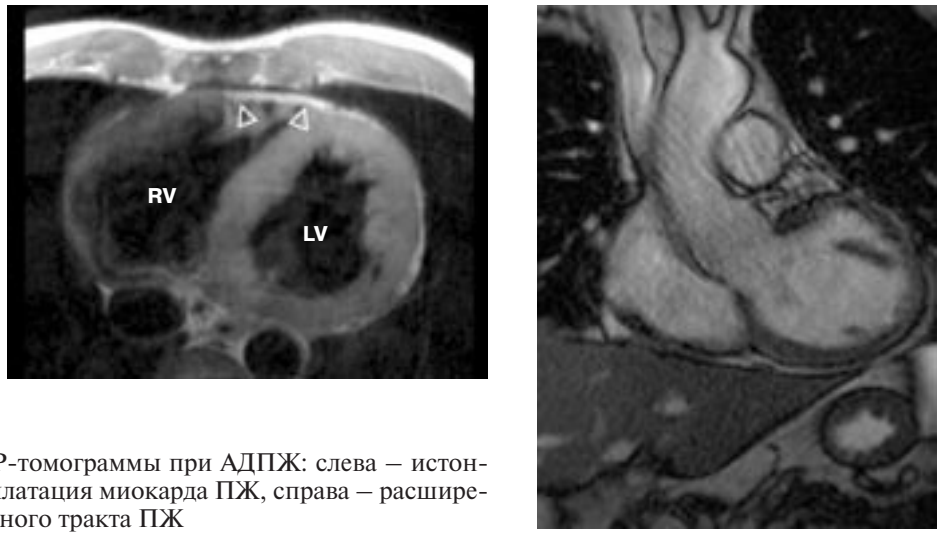


Рис. 4. МР-томограммы при АДПЖ: слева – истончение и дилатация миокарда ПЖ, справа – расширение выводного тракта ПЖ

ровых отложений в миокарде ПЖ может быть нормой и не должно рассматриваться как диагностический критерий при АДПЖ. Недостатком этого исследования является то, что результаты МР-диагностики зависят от протокола проводимого исследования, наличия артефактов, вызванных желудочковыми экстрасистолами и дыханием пациента, а также от интерпретации результатов. Как показывает опыт, МРТ является основной причиной «гипердиагностики» АДПЖ [13, 49]. Проведенные исследования по оценке значения магнитно-резонансной томографии у больных с подтвержденной по данным биопсии АДПЖ показали, что эта методика может заменить ангиографию и, возможно, биопсию в диагностике этой патологии [22].

БИОПСИЯ МИОКАРДА

Первые в нашей стране и одни из первых в мире гистологические описания результатов биопсий миокарда у пациентов с АДПЖ были сделаны в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН под руководством академика РАМН Л. А. Бокерия, который выполнил первые операции на открытом сердце по поводу сложных желудочковых аритмий у этих больных. При исследовании материалов данных эндомиокардиальных биопсий были обнаружены 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, изменение и уменьшение контактов или же их расширение [5].

Биопсия является высокочувствительным методом. Биоптат берется по свободной стенке ПЖ, на участке дисфункции или истончения. Критерием диагностики является наличие участка фиброзной и жировой ткани в биоптате. При АДПЖ доля жировой ткани составляет более 3%, а фиброзной – 40%. По данным A. Angelini и соавт. [8], чувствительность этой методики составляет 67%, а специфичность – 92%. Биопсия эндомиокарда также используется при диагностике других заболеваний, таких как саркоидоз и миокардиты, которые следует дифференцировать от АДПЖ [48]. Основным недостатком этого метода исследования является то, что он выполняется лишь в единичных клиниках мира.

При морфологическом исследовании правый желудочек часто имеет пятнистый вид: измененные участки могут быть окружены здоровым миокардом. Миокард правого желудочка редуцируется, замещаясь жировой и фиброзной тканью. На ранних стадиях заболевания стенки правых отделов сердца утолщаются, но в дальнейшем из-за накопления жировой ткани могут появляться участки дилатации, стенки сердца при этом становятся более тонкими. Жировое перерождение миокарда распространяется чаще от эпикардиальных слоев к эндокарду. Миокард поражается преимущественно в области выводного тракта, верхушки и субтрикуспидальной зоны, которые рассматриваются в качестве «треугольника дисплазии». По мере прогрессирования фиброзно-жировая дистрофия поражает также левый желудочек и предсердия [33, 38].

Выделяют четыре основных патогенетических механизма: апоптоз, воспаление, дистрофия миокарда, генетически обусловленное аномальное межклеточное прилипание белков и потеря промежуточного соединения.

АДПЖ – результат одного или нескольких вышеперечисленных процессов. Конечным результатом является замещение миокарда правого, а затем и левого желудочков жировой и/или фиброзной

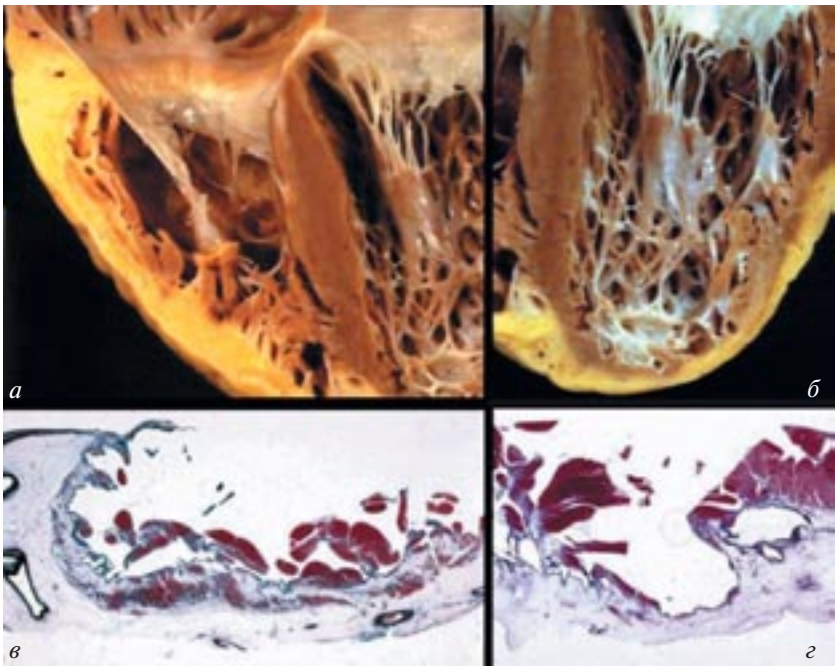


Рис. 5. Фиброзно-жировой вариант АДПЖ:

а, б – макропрепарат; *в, г* – микрофотографии (ув. 100, окраска гематоксилином и эозином)

тканью, являющейся субстратом для желудочковых аритмий (рис. 5).

Выделяют два гистологических варианта аритмогенной дисплазии. Первый вариант – липоматозный, с первичной дилатацией приточного отдела или общей дилатацией ПЖ. Второй вариант – фибролипоматозный, при котором наблюдаются аневризмы стенки правого желудочка в области нижнезадней створки трехстворчатого клапана, верхушки и/или приточного тракта [12]. При втором варианте выявляются признаки активного воспалительного процесса. Возможно, этот вариант связан с инфекционным и/или иммунным патогенезом.

ЭЛЕКТРОАНАТОМИЧЕСКОЕ КАРТИРОВАНИЕ

Трехмерное картирование электрического потенциала с использованием системы CARTO позволяет выявлять зоны атрофии миокарда и фиброзно-жировой инфильтрации. Данная методика дает возможность 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. Этот метод также позволяет обследовать зоны ПЖ, труднодоступные для ЭхоКГ. По мнению D. Corrado (2005 г.), одним из важных преимуществ электроанатомического картирования является возможность дифференциальной диагностики АДПЖ и идиопатической ЖТ из выводного тракта ПЖ. Кроме того, с наличием низкоамплитудной активности по данным электроанатомического картирования связан худший прогноз в плане развития жизнеугрожающих аритмий, что указывает на необходимость имплантации КВД.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология заболевания остается до настоящего времени неясной. В 1982 г. F. I. Marcus и соавт. обратили внимание на возможный семейный характер дисплазии [38]. A. Nava и соавт. в 1988 г. обследовали 72 членов 9 семей в двух-трех поколениях и высказали гипотезу об аутосомно-доминантном типе наследования с различной степенью проявления и пенетрации [43]. Впоследствии были выявлены генетические нарушения в 5 семьях с АДПЖ в хромосоме 14q23-24 [46]. D. Li и соавт. считают причиной патологии нарушение в хромосоме 10p12-p14 [32].

С генетической точки зрения когорта больных достаточно гетерогенна, выявлен также аутосомно-рецессивный тип наследования. Болезнь Наксоса – уникальная аутосомно-рецессивная форма АДПЖ, часто представлена в виде злокачественных желудочковых аритмий. По данным статистики в среднем это 25 пациентов из 12 семей, пенетрантность – 90%. У таких больных имеется характерный фенотип: ладонно-стопный кератоз по типу пемфигоида, «шерстистые» волосы [20, 22]. Анализ выживаемости показывает, что 50% мужчин с этим вариантом АДПЖ умирают в возрасте около 40 лет.

Идентифицировано 6 генов и 9 независимых локусов, ответственных за развитие правожелудочковой дисплазии. Мутантные гены, ассоциированные с правожелудочковой кардиомиопатией, вы-

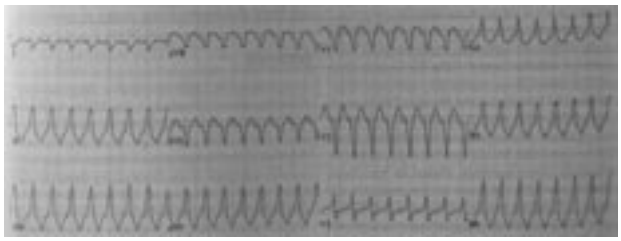


Рис. 6. Электрокардиограмма пациента с идиопатической ЖТ, характерной для тахикардии из выводного тракта ПЖ (отрицательный *QRS* в отведениях aVL, III)

явлены в 14 [q23-24] и 17, 12, 18 [q21] хромосомах. Они включают промежуточные филаменты, десмоплакин, плакофиллин, плакоглобин, ядро – факторы защиты миокарда от воздействия механического стресса на клеточном уровне [7, 9, 17, 25, 28]. Помимо этого десмосомы входят в структуру вставочного сердечного диска и участвуют во внутриклеточных сигнальных сетях. Проявлением данных мутаций служит нарушение функции сократительных белков и их взаимодействия. Тем не менее большинство пациентов не имеют семейного анамнеза или фактов ВСС у ближайших родственников.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Важной задачей является дифференцирование АДПЖ и идиопатической ЖТ, исходящей из выводного тракта ПЖ и имеющей относительно благоприятный прогноз при отсутствии семейных форм и хороших результатах катетерной абляции, весьма проблематичной для пациентов с АДПЖ. Наиболее частая локализация идиопатической ЖТ в выводном тракте правого и иногда левого желудочков связана с явлениями дисэмбриогенеза (рис. 6). Другим возможным субстратом формирования идиопатической ЖТ является нарушение симпатической иннервации.

Диагноз идиопатической желудочковой тахикардии из выводного тракта ставится после исключения других нозологических форм. По данным МРТ и ЭхоКГ выявляются небольшие изменения правого желудочка, чаще по свободной стенке, без признаков жировой инфильтрации. Эндокардиальное картирование при идиопатической ЖТ не выявляет выраженных аномалий в отличие от АДПЖ, когда регистрируется низкоамплитудная, фрагментированная электрограмма, свидетельствующая о наличии фиброза. Использование системы CARTO, обеспечивающей трехмерное электроанатомическое картирование, также позволяет определить патологический субстрат при АДПЖ. Однако интерпретация данных МРТ, в том числе и жировых отложений, часто дает ложноположительные результаты о наличии структурных аномалий ПЖ, трактуя эти случаи как АДПЖ. По сводным данным о результатах катетерной абляции идиопатической ЖТ, выполненной у 701 больного, эффективность ее достигает 82–100% [4].

ЛЕЧЕНИЕ АДПЖ

Для лечения АДПЖ применяют медикаментозное и хирургическое лечение. Медикаментозное лечение – это противоаритмическая терапия жизнеугрожающих тахиаритмий. Среди средств медикаментозной антиаритмической терапии наиболее эффективны соталол, флекаинид и амиодарон. В тяжелых случаях при хорошей переносимости, с соблюдением мер предосторожности, можно использовать комбинации препаратов, например амиодарона с β-адреноблокаторами или амиодарона с флекаинидом или другими антиаритмическими препаратами 1С группы. В первом случае учитывается положительное фармакодинамическое, а во втором — фармакокинетическое взаимодействие комбинируемых лекарственных средств. Флекаинид можно сочетать также с β-адреноблокаторами. При недостаточной эффективности, оцениваемой с использованием данных холтеровского мониторирования ЭКГ, подбор антиаритмической терапии целесообразно проводить с помощью электрофизиологического исследования.

Лечение застойной сердечной недостаточности проводят общепринятыми методами. Особенно эффективны карведилол и ингибиторы АПФ. При брадикардии, в том числе и индуцированной антиаритмической терапией, рекомендуется установка электрокардиостимулятора.

В случаях рефрактерности к терапии и при высоком риске развития синдрома внезапной сердечной смерти прибегают к инвазивным методам лечения: имплантации кардиовертера-дефибриллятора или радиочастотной абляции. По мнению S. Peter, абляция проводится только при ангиографическом подтверждении фокальной дисплазии. По данным R. Macedo, при липоматозной инфильтрации ПЖ⩾6 мм (согласно результатам магнитно-резонансного исследования) без локальной или распространенной дисфункции ПЖ следует осторожно проводить имплантацию кардиовертера-дефибриллятора и использовать лекарственные препараты.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ

Под внезапной сердечной смертью понимают смерть, развившуюся моментально, или смерть, наступившую в течение часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе пациента [2]. В структуре общей смертности на долю ВСС приходится около 10%. Внезапная сердечная

смерть, основной причиной которой являются жизнеугрожающие желудочковые аритмии, – одна из главных проблем кардиологии. По результатам исследований R. F. Gillum и соавт. [26], частота ВСС в возрастной категории от 35 до 74 лет за пределами клиник составляет 1,91 случая на 1000 населения мужского пола и 0,75 – 0,9 случая на 1000 населения женского пола. В США совокупное исследование дает примерно 450 000 случаев ВСС в год при вероятности выживания около 20% [35].

В последние годы были приложены большие усилия для определения риска ВСС, а также для оптимизации антиаритмической терапии (ААТ). Среди методов электротерапии тахиаритмий имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) занимает ведущее место. По данным литературы, охватывающим результаты имплантации более 75 000 кардиовертеров-дефибрилляторов во всем мире, показано снижение ежегодной смертности от угрожающих жизни аритмий до уровня 2%, что позволяет совершенно определенно сделать вывод об уменьшении смертности, обусловленной аритмией. Однако выводы о снижении уровня общей смертности были бы преждевременными.

В современной кардиологии основными методами профилактики ВСС являются: имплантация кардиовертера-дефибриллятора, проведение постоянной медикаментозной ААТ, выполнение радиочастотной абляции с целью устранения желудочковых нарушений ритма. История применения ИКД в клинической практике насчитывает не более 30 лет, и сегодня эффективность современных устройств при ФЖ и ЖТ приближается к 100%.

При отборе пациентов для имплантации кардиовертера-дефибриллятора ориентируются на предикторы неблагоприятного течения заболевания, наиболее важные из которых связаны с дилатацией и снижением контрактильной способности ПЖ, вовлечением в патологический процесс ЛЖ, наличием ЖТ и определенных ЭКГ-маркеров.

По данным исследования DARVIN была продемонстрирована эффективность ИКД для первичной и вторичной профилактики ВСС у 132 больных с АДПЖ. Было показано, что в 50% случаев ИКД осуществлял терапию, причем существенных различий в аритмических событиях и эпизодах включения ИКД в группах пациентов, которым проводилась первичная и вторичная профилактика, не было. Также данные этого исследования позволили выделить факторы высокого риска развития жизнеугрожающих аритмий у пациентов с АДПЖ. Прежде всего это лица молодого возраста, пережившие сердечный арест, имеющие в анамнезе эпизоды гемодинамически нестабильной ЖТ [15].

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН были прооперированы 39 пациентов (15 мужчин, 24 женщины) с желудочковой аритмией при АДПЖ. Средний возраст больных составил 32±12 лет. Анализ результатов хирургического и интервенционного лечения ЖТ у пациентов с АДПЖ показал, что эффективность при выполнении открытых операций составила 70%, а при использовании катетерных методов – 64%. Тем не менее частота рецидивов данных нарушений ритма довольно высока в связи с прогрессирующим течением заболевания, в результате появления новых аритмогенных участков в миокарде ПЖ. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана пациентам с полиморфными желудочковыми нарушениями ритма и высоким риском развития ВСС [3].

У больных с упорными потенциально фатальными желудочковыми аритмиями, особенно в сочетании с дисфункцией ЛЖ и застойной сердечной недостаточностью, эффективно хирургическое лечение – вентрикулотомия, обеспечивающая прерывание циркуляции патологической волны возбуждения в ПЖ. Среди методов оперативного вмешательства самым эффективным является трансплантация сердца [30]. Однако ввиду многих причин она проводится крайне редко и данные по этому поводу в литературе встречаются нечасто.

Наряду с тем, что в изучении АДПЖ достигнуты определенные результаты, наличие «белых пятен» в этиологии этого заболевания свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия, Л. А.* Аритмогенная дисплазия правого желудочка / Л. А. Бокерия, В. А. Базаев, У. Т. Кабаев // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2003. – Т. 4, № 8.
2. *Бокерия, Л. А.* Желудочковые аритмии / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, А. В. Ардашев, Д. З. Кочович. – М.: Медпрактика-М, 2002.
3. *Бокерия, Л. А.* Результаты хирургического и интервенционного лечения желудочковых тахиаритмий у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили и др. // Анналы аритмол. – 2004. – № 1. – С. 56–63.
4. *Голухова, Е. З.* Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка / Е. З. Голухова // Анналы аритмол. – 2008.– № 3. – С. 14–15.
5. *Голухова, Е. З.* Диагностика и лечение некоронарогенных желудочковых аритмий: дис. ... канд. мед. наук / Е. З. Голухова. – М., 1988.
6. *Седов, В. М.* Аритмогенная дисплазия/кардиопатия правого желудочка / В. М. Седов, С. М. Яшин, Ю. В. Шубик // Вестник аритмол. – 2000. – № 20. – С. 23–30.
7. *Ahmad, F.* The molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy / F. Ahmad // Clin. Invest. Med. – 2003. – Vol. 26. – P. 167–178.
8. *Angelini, A.* Endocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (abstract) / A. Angelini, G. Thiene, G. M. Boffa et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – Vol. 21. – P. 259A.
9. *Awad, M. M.* DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / M. M. Awad, D. Dalai, E. Cho et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2006. – Vol. 79. – P. 136–142.
10. *Blomstrom-Lundqvist, C.* Quantitative analysis of the signal-averaged QRS in patients with arrhythmogenic right ventricular

displasia / C. Blomstrom-Lundqvist, I. Hirsch, S. B. Olsson // Eur. Heart J. – 1988. – Vol. 9. – P. 301–312.
11. *Bluemke, D. A.* MR imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Morphologic findings and inter-observer reliability / D. A. Bluemke, E. A. Krupinski, T. Ovitt et al. // Cardiology. – 2003. – Vol. 99. – P. 153–162.
12. *Boffa, G. M.* Cardiomyopathy: A necessary revision of the WHO classification / G. M. Boffa, G. Thiene, A. Nava et al. // Int. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 30. – P. 1–7.
13. *Bomma, C.* Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / C. Bomma, J. Rutberg, H. Tandri et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15. – P. 300–306.
14. *Casolo, G. C.* ECG-gated magnetic resonance imaging in right ventricular dysplasia / G. C. Casolo, L. Poggessi, M. Boddi et al. // Am. Heart J. – 1987. – Vol. 113. – P. 1245–1248.
15. *Corrado, D.* Thiene does implantable cardioverter-defibrillator therapy modify the natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / D. Corrado, L. Leoni, G. Buja // Italian Heart J. – 2004. – Vol. 5. – P. 72–75 (Suppl. 1).
16. *Dalai, D.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A United States experience / D. Dalai, K. Nasir, C. Bomma et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 3823–3832.
17. *Dalai, D.* Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2 / D. Dalai, L. H. Molin, J. Piccini et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1641–1649.
18. *Donal, E.* Transthoracic tissue Doppler study of right ventricular regional function in a patient with an arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / E. Donal, P. Raud-Raynier // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 980.
19. *Fauchier, J.-P.* Time-domain signal-averaged electrocardiogram in non-ishemic ventricular tachycardia / J.-P. Fauchier, L. Fauchier, D. Babuty et al. // PACE. – 1996. – Vol. 19. – P. 231–244.
20. *Fontaine, G.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies clinical forms and main differential diagnoses / G. Fontaine, F. Fontaliran, M. D. Frank //Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1532–1535.
21. *Fontaine, G.* La duree des complexes QRS dans la dysplasie ventriculaire droite arythmogene. Un nouveau marqueur diagnostique non invasif / G. Fontaine, J. Umemura, P. Di Donna et al. // Ann. Cardiol. Angeiol. – 1993. – Vol. 42. – P. 399–405.
22. *Fontaine, G.* Pathology of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies, dysplasia and naxos disease: clinical, pathological and nosological classification / G. Fontaine, N. Protonotarios, F. Fontaliran // Cardiac. Arrhythm. Pacing Electrophysiol. –1998. – Vol. 13. – P. 97–104.
23. *Fontaine, G.* Stimulation studies and epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery / G. Fontaine, G. Guiraudon, R. Frank et al. // Reentrant Arrhythmias; ed. H. E. Kulbertus. – Lancaster, PA: MTP Publishers, 1977. – P. 334–350.
24. *Frank, R.* Electrocardiologie de quatre cas de dysplasie ventriculaire droite arythmogene / R. Frank, G. Fontaine, J. Vedel et al. // Arch. Mal. Coeur. – 1978. – Vol. 71. – P. 963–972.
25. *Gerull, B.* Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / B. Gerull, A. Heuser, T. Wichter et al. // Nat. Genet. – 2004. – Vol. 36. – P. 1162–1164.
26. *Gillum, R. F.* Sudden coronary death, in: The United States, 1980–1985 / R. F. Gillum // Circulation. – 1987. – Vol. 79. – P. 756–765.
27. *Haissaguerre, M.* Distinctive response of arrhythmogenic right ventricular disease to high dose isoproterenol / M. Haissaguerre, P. Le Metayer, C. D'Ivernois et al. // PACE. – 1990. – Vol. 13. – P. 2119–2125.
28. *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. // Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 400–408.
29. *Joudo, S. A.* Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease. Evidence for an evolving disease / S. A. Joudo et al. // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 1717–1722.
30. *Lacroix, D.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Catheter ablation, MRI, and heart transplantation / D. Lacroix, C. Lions, D. Klug et al. // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16. – P. 235–236.
31. *Larsson, E.* Sudden unexpected cardiac death among young Swedish orienteers-morphological changes in heart and other organs / E. Larsson, L. Wesslen, O. Lindquist et al. // APMIS. – 1999. – Vol. 107, № 3. – P. 325–336.
32. *Li, D.* The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right-ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14 / D. Li, F. Ahmad, M. J. Gardner et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 66, № 1. – P. 148–156.
33. *Lobo, F. V.* Right ventricular dysplasia: Morphological findings in 13 cases / F. V. Lobo, H. A. Heggtveit, J. Butany et al. // Can. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 8. – P. 261–268.
34. *Lopez-Fernandez, T.* Usefulness of contrast echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / T. Lopez-Fernandez, M. A. Garda-Fernandez et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004. – Vol. 17. – P. 391–393.
35. *Manolio, T. A.* Epidemiology of sudden cardiac death / T. A. Manolio, C. D. Furberg // Sudden cardiac death – prevalence, mechanisms and approaches to diagnosis and management; eds M. Akhtar, R. J. Myerberg, J. V. Ruskin. – Philadelphia–Baltimore–Hong Kong: Williams and Wilkins, 1994.
36. *Marcus, F.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomiopathy. A multidisciplinary study: Design and protocol / F. Marcus, J. Towbin, W. Zareba et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2975–2978.
37. *Marcus, F. I.* Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review / F. I. Marcus, G. Fontaine // PACE. – 1995. – Vol. 8, № 6. – P. 1298–1314.
38. *Marcus, F. I.* Right ventricular dysplasia: A report of 24 cases / F. I. Marcus, G. Fontaine, G. Guiradon et al. // Circulation. – 1982. – Vol. 65. – P. 384–399.
39. *McKenna, W. J.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / W. J. McKenna, G. Thiene, A. Nava et al. // Br. Heart J. – 1994. – Vol. 71. – P. 215–218.
40. *Metzger, J. T.* Value of the 12-lead electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular displasia, and the absence of correlation with echocardiographic findings / J. T. Metzger, C. de Chillou, E. Cheriex et al. // Am. J. Cardiol. – 1993. – Vol. 72. – P. 964–967.
41. *Nasir, K.* Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: A need to broaden diagnostic criteria / K. Nasir, C. Bomma, H. Tandri et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1527–1534.
42. *Nava, A.* Electrocardiographic study of negative T-waves on precordial leads and arrhythmogenic right ventricular displasia: Relationship with right ventricular volumes / A. Nava, D. Canciani, G. Buja et al. // J. Electrocardiol. – 1988. – Vol. 21. – P. 239–245.
43. *Nava, A.* Familial occurrence of right ventricular dysplasia: A study involving nine families / A. Nava, G. Thiene, B. Canciani et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1988. – № 12. –P. 1222–1228.
44. *Olsson, S. B.* A case of arrhythmogenic right ventricular dysplasia with ventricular fibrillation / S. B. Olsson, N. Edvardsson, H. Emanuelsson et al. // Clin. Cardiol. – 1982. – Vol. 5. – P. 591–596.
45. *Oselladore, L.* Signal-averaged electrocardiography in familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / L. Oselladore, A. Nava, G. Buja et al. // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 75. – P. 1038–1041.
46. *Rampazzo, A.* The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24 / A. Rampazzo, A. Nava, G. A. Danieli et al. // Hum. Mol. Genet. – 1994. – Vol. 3. – P. 959–962.
47. *Scognamiglio, R.* Relevance of subtle echocardiographic findings in early diagnosis of the concealed form of right ventricular dysplasia / R. Scognamiglio, G. Fasoli, A. Nava et al. // Eur. Heart J. – 1989. – Vol. 10. – P. 27–28 (Suppl. D).
48. *Shiraishi, J.* Cardiac sarcoidosis mimicking right ventricular dysplasia / J. Shiraishi, T. Tatsumi, K. Shimoo et al. // Circ. J. – 2003. – Vol. 67. – P. 169–171.
49. *Tandri, H.* Controversial role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / H. Tandri, H. Calkins, F. I. Marcus // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92. – P. 649.
50. *Tandri, H.* Magnetic resonance and computed tomography imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia /

H. Tandri, C. Bomma, H. Calkins et al. // J. Magn. Reson. Imaging. – 2004. – Vol. 19. – P. 848–858.
51. *Tandri, H.* Magnetic resonance imaging findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia / H. Tandri, H. Calkins, K. Nasir et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 476–482.
52. *Tandri, H.* MRI of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia / H. Tandri, M. G. Friedrich, H. Calkins et al. // Cardiovasc. Magn. Reson. – 2004. – Vol. 6. – P. 557–563.
53. *Tandri, H.* Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using dayed-enhancement magnetic resonance imaging / H. Tandri, M. Saranathan, E. R. Rodriguez et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 98–103.
54. *Thiene, G.* Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people / G. Thiene, A. Nava, D. Corrado et al. // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 318. – P. 129–133.
55. *Wichter, T.* Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using 123I-Meta-Iodobenzylguanidine scintigraphy / T. Wichter, G. Hindricks, H. Lerch et al. // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 667–683.

Поступила 14.10.2010

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-008.318-08

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q–T И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, М. Э. Мусаева*

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

ДИАГНОСТИКА

P. J. Schwartz и соавт. в 1985 г. были впервые предложены диагностические критерии для синдрома удлиненного интервала (СУИ) *Q–T*. Эти критерии включали основные признаки – удлинение интервала *Q–T*c>440 мс на ЭКГ покоя, синкопальные состояния, удлинение интервала *Q–T* у членов семьи, а также дополнительные признаки – врожденную глухоту, альтернацию зубца *T*, брадикардию и нарушение процессов реполяризации миокарда желудочков. Однако увеличение объема знаний в области СУИ *Q–T* и его клинических вариантов течения потребовало уточнения диагностических критериев. Гетерогенность клинических проявлений заболевания делает затруднительной не только его диагностирование, но и оценку степени риска внезапной смерти [1]. В 1993 г. была сформулирована модифицированная шкала Шварца, содержащая новые критерии и балльную систему оценки, основанную на диапазоне значений *Q–T*, клиническом течении заболевания и семейном анамнезе [10]. Диагностические критерии наследственного СУИ *Q–T* включают клинико-электрокардиографические параметры, учитывающие клиническую вариабельность заболевания, они оцениваются в баллах, сумма которых может быть от 0 до 9: результат менее 1 балла оценивается как низкая вероятность СУИ *Q–T,* от 2 до 3 баллов – средняя и более 3,5 баллов – высокая вероятность СУИ *Q–T* при 100% достоверности.

Важно, однако, что критерии Шварца применимы только для диагностики клинически проявляющегося СУИ *Q–T*. С помощью этих критериев нельзя идентифицировать пациентов или членов семьи с латентным течением синдрома. Диагностические исследования показывают, что значительная часть больных с СУИ *Q–T* имеет скрытое течение заболевания, и пенетрантность данного варианта течения определяется как соотношение между пациентом с клиническим фенотипом и общим числом членов семьи носителей мутации СУИ *Q–T* и может быть снижена до 25%.

Хотя частота внезапной смерти у пациентов со скрытым течением СУИ *Q–T* намного ниже, чем у пациентов с клиническими проявлениями синдрома, риск неблагоприятного сердечного приступа существует, в связи с чем необходимо своевременно обследовать всех членов семьи. Таким образом, обследование родственников первой степени пробанда с СУИ *Q–T* необходимо, даже если удлинение *Q–T*c сомнительно или общий балл по шкале Шварца низкий. Проведение молекулярно-генетического обследования семей позволило выявить, что 75% являются носителями мутации гена СУИ *Q–T*, и результаты ДНК-диагностики служат единственным диагностическим критерием заболевания [9].

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

Симптоматичные больные, которые имеют нормальные или пограничные ЭКГ-критерии заболевания (*Q–T*c 440–460 мс), относятся к группе со средней вероятностью наличия синдрома (оценка по шкале Шварца от 2 до 3 баллов). В этой ситуации больным необходимо провести неоднократное электрокардиографическое исследование, так как *Q–T*c может изменяться время от времени. Более того, тщательное изучение семейного анамнеза, случаев внезапной смерти, а также скрининг ЭКГ других членов семьи могут быть информативными для постановки диагноза. Проведение проб с дозированной физической нагрузкой или фармакологического стресс-теста тоже может быть полезным в диагностике заболевания, особенно L*Q–T*1.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

На сегодняшний день существует единогласное мнение, что всем симптоматичным пациентам с СУИ *Q–T* показано лечение, поскольку риск внезапной смерти без терапии крайне высокий. Традиционная медикаментозная терапия базируется на длительном применении бета-блокаторов. Изучение данных клинического обследования, состояния сердечно-сосудистой системы, центральной, вегетативной нервной системы, психологических особенностей личности, а также семейного анамнеза привело к пониманию того, что план лечения симптоматичного пациента должен быть индивидуализирован. В то же время потребность в лечении асимптоматичных пациентов спорна. В 1993 г. A. Garson Jr и соавт. [14] сообщили, что остановка сердца была фактором риска у 9% пациентов с L*Q–T*S. Кроме того, у 12% диагностированных асимптоматичных пациентов симптомы заболевания развились позже, включая внезапную смерть у 4%. Это послужило убедительным аргументом в пользу универсального лечения всех пациентов с СУИ *Q–T*. Ранее S. G. Priori и соавт. [18] высказали предположение, что все молодые асимптоматичные пациенты должны лечиться, поскольку риск внезапной смерти крайне высокий. M. G. Ackerman [11] продемонстрировал необходимость обследования близких родственников больного, по его мнению, кардиолог должен создавать базы данных семей с СУИ *Q–T*, симптоматичные пациенты должны получать лечение, а выбор метода лечения для асимптоматичных пациентов должен осуществляться особенно тщательно.

На сегодняшний день существуют рекомендации по фармакотерапии. Например, асимптоматичный больной – мужчина в возрасте старше 30 лет с L*Q–T*1 или *Q–T*c<440 мс должен получать лечение, которое снизит риск развития жизнеугрожающих состояний и, вероятно, обеспечит асимптоматичное долголетие. Фактически имеется много больных с СУИ *Q–T*, которые не нуждаются в терапии. Однако до того как клиническое обследование, генетическое тестирование исключат факторы риска ВСС, почти всем больным рекомендована рациональная терапия. Обсуждение продолжается и относительно лечения асимптоматичных пожилых пациентов, у которых риск внезапной смерти снижается с возрастом. Однако исследования показывают наличие симптомов заболевания и в возрасте 30, 40, 50 и даже 60 лет. Таким образом, предложение рассматривать конкретный возраст как конечную точку для принятия решения о проведении профилактической терапии у асимптоматичного пациента является не рациональным.

Конечная цель лечения СУИ *Q–T* – предотвращение внезапной сердечной смерти, вторичного удлинения интервала *Q–T*, снижение риска развития жизнеугрожающей аритмии – полиморфной желудочковой тахикардии. В настоящее время лечение СУИ *Q–T* представлено медикаментозной терапией, имплантацией кардиовертера-дефибриллятора, электрокардиостимулятора, а также хирургическими вмешательствами – левосторонней симпатической денервацией и генотип-направленной терапией.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Среди терапевтических методов лечения СУИ *Q–T* общепринятым является длительный, нередко пожизненный прием бета-блокаторов, которые являются препаратами выбора для большинства вариантов данного заболевания, особенно для типов 1 и 2 L*Q–T*S [16]. Рандомизированные исследования показали, что бета-блокаторы снижают смертность среди этих больных до 71%.

По результатам исследования, проведенного Педиатрическим электрофизиологическим обществом, отмечено, что бета-блокаторы были эффективны у детей – наблюдалось уменьшение проявления симптомов, снижение эктопической желудочковой активности и частоты случаев внезапной смерти [14].

Крупное ретроспективное исследование, включавшее 869 пациентов с СУИ *Q–T*, из которых 69% были симптоматичными и лечились бета-блокаторами, показало положительное действие терапии – значительное снижение числа сердечных приступов, включая внезапную смерть; общая смертность составила 2% [16].

Считается, что бета-блокаторы эффективны при использовании в эквивалентных дозах: пропранолол в дозе 2–4 мг/кг/день, надолол 0,5–2,0 мг/кг/день, метопролол 0,5–1,0 мг/кг/день и

атенолол в дозе 0,5–1,0 мг/кг/день (M. J. Ackerman и соавт.). Частой ошибкой является назначение неадекватной терапевтической дозы. При назначении бета-блокаторов необходимо учитывать дозу, время приема препарата и его побочное действие. Пропранолол и надолол являются неселективными бета-адреноблокаторами, а атенолол и метопролол – относительно кардиоселективные бета-блокаторы. Пропранолол имеет короткий период полураспада и требует частой дозировки, более того, вызывает побочные действия со стороны центральной нервной системы. При лечении СУИ *Q–T* атенолол применяется чаще, чем пропранолол, из-за меньшего количества побочных эффектов, незначительного проникновения через гематоэнцефалический барьер и более длительного периода полувыведения. Однако доказано, что атенолол может быть мало эффективен, особенно при одноразовой дневной дозе, поэтому рекомендуется его прием 2 раза в день [9]. Для детей, подростков и взрослых рекомендуется также надолол или пропранолол, если пациент не способен глотать таблетки, – жидкий пропранолол, а во время беременности – надолол, пропранолол или метопролол (предпочтительным бета-блокатором среди врачей-акушеров является метопролол) [9].

Бесспорный защитный эффект бета-блокаторов несколько переоценен. На основании практики использования одноразовой дозы атенолола доказано, что этот метод не является фармакокинетически оправданной терапией. Другие фармакологические стратегии, которые включают назначение блокаторов кальциевых и калиевых канальцев, были расширены, однако их эффективность не доказана при СУИ *Q–T* и они не должны использоваться как монотерапия.

В настоящее время проводятся исследования по изучению терапевтического эффекта блокаторов кальциевых каналов (верапамил) и препаратов, влияющих на калиевые канальцы (никорандил), у пациентов с тяжелым течением заболевания, резистентного к бета-блокаторам, и после неэффективных хирургической денервации и имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

ИМПЛАНТАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА И КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА

S. Viskin и соавт. [21] показали, что большинство спонтанных аритмий при врожденном СУИ *Q–T* являются паузозависимой желудочковой тахикардией, которой обычно предшествует внезапное уменьшение длины цикла. Пациенты с СУИ *Q–T* имеют меньшую частоту сердечных сокращений в состоянии покоя, чем здоровые обследуемые, особенно это свойственно больным с L*Q–T*3 [5].

Терапия бета-блокаторами может быть причиной критической брадикардии и паузы ритма сердца более 2 с. В то же время имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) в дополнение к терапии бета-блокаторами оказывает благоприятное воздействие, особенно у пациентов с L*Q–T*2 [13]. При лечении СУИ *Q–T* у пациентов с атриовентрикулярной блокадой или паузозависимой аритмией электрокардиостимулятор тоже рассматривается как дополнение к терапии бета-блокаторами. Однако терапия бета-блокаторами и имплантация ЭКС не исключают риска внезапной смерти [13]. Таким образом, имплантация электрокардиостимулятора является адъювантной терапией в дополнение к лечению бета-блокаторами у больных с брадикардией, AV-блокадой и с паузозависимым нарушением ритма у больных при L*Q–T*2 или L*Q–T*3.

Имплантация электрокардиостимулятора применяется редко. В случае, если больному требуется постоянный водитель ритма, имплантация кардиовертера-дефибриллятора является предпочтительным методом лечения.

Вопреки современной распространяющейся тенденции использования ИКД как лечения первой линии при СУИ *Q–T* лишь 10% пациентов, наблюдаемых в центрах нарушения ритма, получают ИКД-терапию. Большинство же успешно лечатся без нее. Тем не менее ИКД-терапия представляет собой одно из самых крупных достижений медицины XX столетия. Однако если она используется неумело, беспорядочно, то в некоторых случаях является очень травматичной.

Наличие клинической смерти в анамнезе в 13 раз увеличивает вероятность повторной остановки сердца или внезапного случая смерти и служит основанием для ИКД с целью вторичной профилактики внезапной смерти [2, 4]. При применении ИКД-терапии следует тщательно соотносить сопутствующий риск и положительное действие. Показаниями к ИКД являются синкопальные состояния, несмотря на адекватную терапию бета-блокаторами [3], непереносимость первичной фармакотерапии, значительное удлинение интервала *Q–T* (*Q–T*c > 550 мс) [13], наличие генотипа L*Q–T*3, AV-блокада у младенцев [14], синдром JLNS (особенно 1 тип JLNS) [15] и L*Q–T*S с синдактилией (синдром Тимоти).

В некоторых случаях хирургическая денервация могла бы рассматриваться как альтернатива первичной профилактике внезапной смерти или быть следующим этапом у больного с СУИ *Q–T*, получающего соответствующее лечение, в том числе ИКД-терапию по поводу фибрилляции желудочков [15].

ЛЕВОСТОРОННЯЯ СИМПАТИЧЕСКАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ

Концепция специфического симпатического дисбаланса при СУИ *Q–T* (повышение активности левого звездчатого ганглия) [6] лежит в основе оперативного лечения – левосторонней симпатической денервации. С точки зрения электрофизиологии аритмогенные эффекты вегетативной нервной системы у больных с СУИ *Q–T* могут иметь два возможных механизма: повышение или подавление ранней постдеполяризации, а также дисперсии реполяризации, которые повышают вероятность развития желудочковой тахикардии [8, 20].

В настоящее время нет рандомизированных клинических исследований, в ходе которых была бы проведена систематическая оценка эффективности хирургического лечения. Однако A. J. Moss и соавт. [17] в 1971 г. сообщили о первом успешном применении левосторонней симпатэктомии у отдельных симптоматичных пациентов, резистентных к лечению бета-блокаторами.

Недавно P. J. Schwartz и соавт. [20] представили результаты оперативного лечения у 147 пациентов с СУИ *Q–T* со средним значением *Q–T*c 543±65 мс, из них 99% были симптоматичными и 48% имели в анамнезе остановку сердца. После левосторонней симпатэктомии у 46% больных течение заболевания стало асимптоматичным, синкопе возникали у 31%, асистолия – у 16%, внезапная смерть отмечена у 7% пациентов. Пятилетняя смертность составила 3%, среди умерших были пациенты с высоким риском внезапной смерти, у которых продолжительность *Q–T*c более 500 мс сохранялась и через 6 мес после операции. Исследователями сделан вывод, что левосторонняя симпатэктомия снижает риск внезапной смерти, частоту синкопальных состояний и должна рассматриваться как следующий этап лечения у всех пациентов с СУИ *Q–T*, у которых сохраняются высокая частота синкопальных состояний, несмотря на терапию бета-блокаторами, и пароксизмы желудочковой тахикардии, купирующиеся ИКД-терапией [7].

Частота летальных исходов, связанных с хирургическим вмешательством, у опытного хирурга должна быть около нуля, а осложнений (птоз левого века) – менее 3%. По сравнению с ИКД-терапией, сопровождающейся осложнениями, связанными с неадекватной терапией, переломами электродов, инфекцией, после симпатэктомии проявление симптомов заболевания намного слабее и качество жизни намного лучше.

На сегодняшний день в ведущих центрах нарушения ритма левосторонняя симпатэктомия является операцией выбора у больных со злокачественным течением заболевания (СУИ *Q–T*), сопровождающимся неоднократными срабатываниями кардиовертера-дефибриллятора при рецидивировании фибрилляции желудочков.

ГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Пациенты с LQ–T1. Жизнеугрожающие нарушения ритма происходят в результате активации симпатической системы в 90% случаев, у пациентов с L*Q–T*1 терапия бета-блокаторами наиболее эффективна [9]. При рецидивировании синкопальных состояний, несмотря на терапию бета-блокаторами, эффективна левосторонняя симпатэктомия [10]. Большинство пациентов с L*Q–T*1 не нуждаются в ИКД-терапии [10].

Пациенты с LQ–T2. При L*Q–T*2 бета-блокаторы эффективны [6]. Попытки увеличить содержание калия в сыворотке крови с помощью назначения препаратов калия, спиронолактона привели к сокращению интервала *Q–T* в период исследования и в отдаленном периоде. Однако, учитывая небольшой опыт применения дополнительной терапии, неполные данные по результатам исследования и чрезвычайно плохую переносимость бета-блокаторов такими больными, эта стратегия не получила большого распространения. Однако при лечении L*Q–T*2 особое внимание должно уделяться содержанию калия в сыворотке крови.

Недавние исследования продемонстрировали, что у больных с L*Q–T*2 злокачественные аритмии сердца зависят от продолжительности сердечного цикла, носят брадизависимый характер. В настоящее время обычно рекомендуется ИКД с функцией контроля базовой частоты сердечных сокращений.

Пациенты с LQ–T3. Лечение больных с L*Q–T*3 сложное и трудное. К счастью, этот вариант СУИ *Q–T* встречается только у 5–10% семейств. Результаты исследований убедительно показывают, что терапия бета-блокаторами недостаточна для больных с L*Q–T*3, потому что частота асистолии сердца или внезапной смерти составляет 14–17% [8, 9]. Фактически бета-блокаторы оказываются проаритмогенными в *in vitro* моделях L*Q–T*3 [8].

Блокада натриевых канальцев является рациональным подходом при ген-специфической терапии L*Q–T*3, так как большинство мутаций при данном варианте приводят к увеличению потока натрия через Nav1.5 канал. *In vitro* доказано, что блокатор натриевых канальцев мексилетин эффективно уменьшает дисперсию и предотвращает аритмию и в L*Q–T*2, и в L*Q–T*3-моделях [14]. Мексилетин также сокращает продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов, таким образом уменьшая трансмуральную дисперсию [19]. P. J. Schwartz и соавт. [20] впервые показали, что

мексилетин значительно сокращает *Q–T*c и нормализует морфологию *T*-волны у пациентов с L*Q–T*3. Полученные данные позволяют предполагать, что применение мексилетина в сочетании с бета-блокаторами увеличивает терапевтический эффект и сокращает *Q–T* у большинства пациентов. Данная комбинированная терапия может быть чрезвычайно полезна, особенно при лечении новорожденных с угрожающими жизни формами L*Q–T*3. Помимо мексилетина в семьях с L*Q–T*3 испытывался флекаинид и тоже показал способность уменьшать *Q–T*c.

Однако флекаинид также блокирует IKR-поток и у части пациентов с L*Q–T*3 имитирует некоторые паттерны синдрома Brugada [20].

Практически определена степень сокращения *Q–T*c, вызываемого оральным приемом мексилетина; в том случае, если это сокращение было значительным (более 50 мс), рекомендовано продолжение фармакотерапии мексилетином. Однако нет никаких данных, демонстрирующих, что мексилетин уменьшает частоту синкопе, повышает качество жизни, увеличивает ее продолжительность. Таким образом, для большинства пациентов с L*Q–T*3 очень важно рассмотреть возможность проведения ИКД. Для асимптоматичных младенцев и маленьких детей риск ИКД, по некоторым данным, перевешивает терапевтический эффект. В этом случае могут быть оправданны стратегия лечения мексилетином, мониторинг активности симпатической системы и применение автоматического внешнего дефибриллятора.

ОБРАЗ ЖИЗНИ И ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

Помимо вышеупомянутых методов лечения больным рекомендуются коррекция образа жизни, соблюдение режима сна, отдыха, работы и рациона питания. Диета должна быть богата калием, так как гипокалиемия может увеличивать риск жизнеугрожающих состояний при L*Q–T*3. Особое внимание следует уделять контролю электролитов крови, очень важно контролировать водно-электролитный баланс при дегидратации (рвота, диарея и т. д.).

Рекомендуется проводить контроль массы тела, исключить голодание, нерациональные диеты, поскольку потеря веса ассоциируется с увеличением интервала *Q–T*. Сок грейпфрута, особенно бордовый, подавляет активность IKr-кальциевых канальцев.

Больным с СУИ *Q–T*, а особенно с L*Q–T*2, рекомендуется избегать источников громкого звука (типа будильников и телефонов), особенно во время сна [8–10].

Пациенты с СУИ *Q–T* должны иметь при себе карточку или браслет с указанным диагнозом заболевания. Важно, чтобы взрослые члены семейства были проинструктированы о том, как выполнять реанимационные мероприятия на догоспитальном этапе, проводить кардиоверсию «ударом», который может купировать приступ желудочковой тахикардии, восстанавливая синусовый ритм.

Больные должны быть информированы о том, что смена или отмена терапии проводится под контролем врача, а также о том, что перед началом приема препаратов по поводу сопутствующей патологии должна быть проведена консультация с доктором. Больные должны знать, что при случайной однократной отмене препарата базисной терапии на 4% повышается риск развития жизнеугрожающих аритмий.

Все пациенты с СУИ *Q–T* должны избегать приема лекарств, удлиняющих интервал *Q–T*.

В том случае, если пациенту потребуется терапия препаратом, находящимся в списке опасных для больных с СУИ *Q–T*, врач вместе с пациентом должны тщательно проанализировать потенциальные риск и пользу лечения. Если врач располагает альтернативным методом лечения, характеризующимся такой же эффективностью, то решение простое. Однако не так просто решается вопрос терапии астмы альбутеролом, лечения сопутствующей депрессии селективными ингибиторами серотонина, лечения дефицита внимания препаратами, снижающими гиперактивность больного. В каждом случае врач должен тщательно взвесить данные о потенциальном побочном действии и оценить риск и пользу лечения.

Наконец, большую значимость приобретает проблема занятий спортом, особенно у больных подросткового возраста. Согласно рекомендациям Bethesda Guidelines от 2005 г., спортивные состязания должны быть запрещены для больных с симптоматичным течением СУИ *Q–T*, даже если они получают лечение [10], это также относится к генотип-положительным больным.

Вообще, модификация образа жизни – необычайно сложная проблема. Если регулярно фиксировать в дневнике все виды физической активности за день и отслеживать факторы, провоцирующие приступ у больных с СУИ *Q–T*, наблюдаемых в центрах нарушения ритма, то врачи должны были бы ограничить почти любую деятельность: сон, пробуждение, прием пищи, чистку зубов, просмотр телепередач и т. д. Достоверно рациональными остаются рекомендации по исключению участия в спортивных состязаниях, поскольку соревнование приводит в действие основные пусковые механизмы, которые провоцируют удлинение интервала *Q–T* [10]. Кроме того, приведенные выше рекомендации особенно важны для больных с L*Q–T*1, поскольку при этой форме СУИ *Q–T* физические уп-

ражнения, такие как плавание, являются ключевыми аритмогенными пусковыми механизмами.

Однако для пациентов, страдающих ожирением и ведущих малоподвижный образ жизни, целью должно быть приобщение к активной, полноценной жизни. Когда же пациенты слышат указания придерживаться умеренной физической нагрузки и исключать занятия спортом, они сразу же чувствуют логическое несоответствие между запретом на спортивные состязания и разрешением активного отдыха и интересуются, до какой степени мы рассчитываем на сознательность пациентов, когда даём такие рекомендации.

В идеале врачи должны детально изучить риск и пользу лечения и помочь каждому пациенту/семье сделать собственные выводы относительно оправданности риска.

Таким образом, правильная постановка диагноза наследственного синдрома удлиненного интервала $Q–T$ (учитывая выраженный клинико-генетический полиморфизм данного заболевания) зачастую оказывается для врачей трудной задачей [14]. Однако внимательное отношение к больному, тщательно собранный анамнез заболевания, проведение полного обследования (в том числе родственников больного) с правильной интерпретацией результатов и знание диагностических критериев данного синдрома позволяют правильно поставить диагноз и своевременно назначить лечение, тем самым значительно снизив риск внезапной смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белоконь, Н. А.* Синдром удлиненного интервала QT–причина внезапной смерти у детей / Л. А. Бокерия, М. А. Школьникова. – М.: Союзмединформ, 1989. – С. 11–13.
2. *Бокерия, Л. А.* Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы. Выбор алгоритмов и результаты клинического применения / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Е. З. Голухова, Н. М. Неминущий // Тез. докл. I Конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ. – М., 1997.
3. *Бокерия, Л. А.* Преимущества применения многокамерных имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов у больных с тахиаритмиями / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, С. Г. Суханов и др. // Вестник аритмол. – 2006. – №26. – С.17–21.
4. *Бокерия, Л. А.* Роль имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в лечении и профилактике тахиаритмий / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, И. Ш. Хасанов // Вестник аритмол. – 2004. – № 4 .– С. 11–14.
5. *Бокерия, Л. А.* Электрофизиологическая негомогенность миокарда у больных с желудочковыми аритмиями различного генеза / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, И. П. Полякова // Кардиология. – 1997. – №2. – С. 22–26.
6. *Голухова, Е. З.* Неинвазивная аритмология / Е. З. Голухова. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. – 148 с.
7. *Ревишвили, А. Ш.* Алгоритм топической диагностики правожелудочковых аритмий / А. Ш. Ревишвили, М. В. Носкова // Неинвазивная электрокардиология в клинической медицине. – 2007. – №12. – С. 45.
8. *Ревишвили, А. Ш.* Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти / А. Ш. Ревишвили, Н. М. Неминущий // Вестник аритмол. – 2007. – № 47. – С. 42–47.
9. *Школьникова, М. А.* Жизнеугрожающие нарушения ритма у детей / М. А. Школьникова. – М.: Нефтянник, 1999. – 232 с.
10. *Школьникова, М. А.* Синдром удлиненного интервала QT / М. А. Школьникова. – М.: Медпрактика, 2001.
11. *Ackerman, M. J.* The long QT syndrome: Ion channel diseases of the heart / M. J. Ackerman // Mayo Clin. Proc. – 1998. – Vol. 73, № 3. – P. 250–269.
12. *Chatrath, R.* Beta-blocker therapy failures in symptomatic probands with genotyped long QT syndrome / R. Chatrath, C. M. Bell, M. J. Ackerman // Pediatr. Cardiol. – 2004. – Vol. 25, № 5. – P. 459–465.
13. *Dorostkar, P. C.* Long-term follow-up of patients with long QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing / P. C. Dorostkar, M. Eldar, B. Belhassen, M. M. Scheinman // Circulation. – 1999. – Vol. 100, № 24. – P. 2431–2436.
14. *Garson, A. Jr.* The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients / A. Garson Jr, M. Dick 2nd, A. Fournier et al. // Circulation. – 1993. – Vol. 87, № 6. – P. 1866–1872.
15. *Monnig, G.* Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with congenital long QT syndrome: A long-term follow-up / G. Monnig, J. Kobe, A. Loher et al. // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2, № 5. – P. 497–504.
16. *Moss, A. J.* Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome / A. J. Moss, W. Zareba, W. J. Hall et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 6. – P. 616–623.
17. *Moss, A. J.* Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome / A. J. Moss, J. McDonald // N. Engl. J. Med. – 1971. – Vol. 285, № 16. – P. 903–904.
18. *Priori, S. G.* The risk of sudden death as first cardiac event in asymptomatic patients with the long QT syndrome / S. G. Priori, F. S. Maugeri, P. J. Schwartz // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 777 (abstract) (Suppl. 1).
19. *Shimizu, W.* Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long QT syndrome: Effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes / W. Shimizu, C. Antzelevitch // Circulation. – 1998. – Vol. 98, № 21. – P. 2314–2322.
20. *Schwartz, P. J.* The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: The role of flecainide challenge / P. J. Schwartz, R. Bloise, L. Crotti, E. Ronchetti // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 945–947.
21. *Viskin, S.* Arrhythmias in the congenital long QT syndrome: How often is 482 M.J. Ackerman et al. torsade de pointes pause dependent? / S. Viskin, R. Fish, D. Zeltser et al. // Heart. – 2000. – Vol. 83, № 6. – P. 661–666.

Поступила 14.10.2010

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.127-06

АРИТМОГЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Л. А. Бокерия, М. И. Берсенёва, Д. А. Маленков*

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

Первоначально термином «кардиомиопатия» (КМП) обозначались первичные заболевания миокарда неопределенной этиологии. В 1995 г. группой экспертов ВОЗ разработана новая классификация, согласно которой кардиомиопатии определяются как заболевания миокарда, ассоциированные с его дисфункцией. Среди кардиомиопатий, согласно этой классификации, выделяют первичные (генетические, смешанные и приобретенные) и вторичные (являющиеся частью генерализованного, системного заболевания) формы. По морфологическим и функциональным критериям наследственные КПМ подразделяются на четыре первичные формы: гипертрофическую (ГКМП), дилатационную (ДКМП), рестриктивную (РКМП) и аритмогенную правожелудочковую (АПКМП) кардиомиопатии. Позднее был добавлен синдром некомпактного миокарда левого желудочка (ЛЖ). К вторичным КМП относятся кардиомиопатии, например, в исходе ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. При этом каждая из кардиомиопатий является не отдельной нозологической формой, а представляет собой четко очерченный синдром, включающий определенный морфофункциональный и клинико-инструментальный симптомокомплекс.

Основными клиническими проявлениями заболевания являются сердечная недостаточность, боли в грудной клетке, нарушения ритма сердца, синкопальные состояния. Болезнь характеризуется неуклонным прогрессирующим течением с высоким риском развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС). При этом первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная смерть.

Данная статья посвящена аритмогенным осложнениям гипертрофической кардиомиопатии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия – одна из основных и наиболее распространенных форм первичных кардиомиопатий. ГКМП – это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся гипертрофией левого и изредка – правого желудочков, которая чаще асимметрична и сопровождается неправильным, хаотичным расположением мышечных волокон [30]. К настоящему времени известны 10 белковых компонентов сердечного саркомера, выполняющих контрактильную, структурную или регуляторную функции, дефекты которых наблюдаются при ГКМП. Причем в каждом гене множество мутаций могут быть причиной заболевания (полигенное мультиаллельное заболевание). Мутации могут определяться как минимум в 23 ГКМП-ассоциированных генах, что позволяет выделить генетические подтипы ГКМП: миофиламент-ассоциированная ГКМП, Z-диск-ассоциированная ГКМП, ГКМП, ассоциированная с болезнью накопления, ГКМП, ассоциированная с митохондриальной дисфункцией, и др. У больных гипертрофической кардиомиопатией с одинаковыми генетическими дефектами установлена связь повышенного риска внезапной смерти и значительного увеличения массы миокарда с DD-генотипом гена АПФ, в отличие от его ID- и H-генотипов (Lechin M. и соавт., 1994).

Около половины всех больных гипертрофической кардиомиопатией умирают внезапно; причинами смерти являются желудочковые нарушения ритма или прекращение гемодинамики вследствие полного исчезновения полости левого желудочка при его усиленном сокращении и сниженном наполнении.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГКМП

ГКМП характеризуется гипертрофией стенок (более 1,5 см) левого и/или в редких случаях – правого желудочков. Чаще гипертрофия носит асимметричный характер (за счет утолщения межжелудочковой перегородки) – около 90% всех случаев гипертрофической кардиомиопатии. Кроме того, выделяют симметричную или концентрическую гипертрофию. В зависимости

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

от наличия обструкции выносящего тракта левого желудочка выделяют также обструктивную и необструктивную формы ГКМП, что имеет важное значение для выбора тактики лечения. Приблизительно у 25–50% больных ГКМП не наблюдается обструкции, мы в данной статье будем рассматривать все случаи первичной гипертрофии миокарда.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВСС И ГКМП

По данным ЭхоКГ-скрининга, ГКМП является одним из наиболее частых тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и встречается в 0,2% случаев (1:500) во взрослой популяции во всех этнических группах [13, 18, 21]. В США приблизительно 500 000 человек страдают ГКМП. В развитых странах от внезапной сердечной смерти умирает больше людей, чем от внезапной смерти в результате поражения других органов. В США внезапно умирают примерно 1000 человек ежедневно и более 300 000 – ежегодно [12], причина большинства этих внезапных смертей в старшей и средней возрастных группах связана с заболеваниями коронарных артерий. Среди молодых лиц наиболее распространенными причинами внезапной сердечной смерти являются тяжелые кардиомиопатии, такие как ГКМП, АПКМП [12].

В популяционном исследовании причин внезапной смерти у лиц молодого возраста, проведенном в Австралии, более 50% таких случаев были связаны с заболеваниями сердца [22]. ГКМП – одна из наиболее частых причин ВСС в США среди лиц моложе 30 лет. Она же является наиболее частой причиной ВСС среди спортсменов (36%), при этом у 50% из них не было никаких клинических проявлений заболевания [12]. Большинство случаев ВСС во время спортивных мероприятий происходит среди мужчин, и в 90% они возникают после физических нагрузок [12]. К примеру, в Италии наиболее частой причиной ВСС среди молодого населения является АПКМП, затем ГКМП, что может быть объяснено или генетической предрасположенностью населения к АПКМП, или качественной своевременной диагностикой и профилактикой ГКМП [10,12]. В настоящее время установлено, что при ГКМП ежегодный уровень ВСС составляет 1%, а у многих больных ГКМП симптомы заболевания длительно не проявляются [15, 23, 30].

ДИАГНОСТИКА ГКМП

Стандартная двухмерная допплер-эхокардиография является методом выбора для диагностики ГКМП. С помощью эхокардиографии возможно определить область и степень гипертрофии, анатомию и функцию клапанного и подклапанного аппарата митрального клапана и оценить систолическую и диастолическую функцию сердца. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца используется как дополнительный метод диагностики ГКМП при неоднозначных данных, полученных при эхокардиографии. МРТ сердца, особенно с применением гадолиниевого контрастирования, позволяет выявить наличие и процент интрамиокардиального фиброза. Гипертрофическая кардиомиопатия характеризуется наличием «необъяснимой» и часто асимметричной, диффузной или сегментарной гипертрофии миокарда, недилатированным и гипердинамичным левым желудочком при наличии или отсутствии обструкции выходного отдела ЛЖ.

Толщина свободной стенки левого желудочка меньше 12 мм является нормальной для взрослых пациентов. Толщина свободной стенки левого желудочка 13–15 мм расценивается как пограничная гипертрофия ЛЖ, толщина стенки $\geqslant$ 15 мм свидетельствует о наличии ГКМП. Однако в постановке диагноза нельзя ориентироваться только на величину измеренных значений при эхокардиографии, что неизбежно приведет к ошибкам в диагностике. К примеру, пациенты могут иметь нормальную толщину свободной стенки левого желудочка и генетически подтвержденную ГКМП (так называемую непенетрацию или неэкспрессивность в данный момент), в то же время спортсмены при отсутствии каких-либо генетических нарушений могут, тем не менее, иметь утолщение стенки левого желудочка, превышающее пороговое значение в 15 мм.

ГКМП может быть разделена как минимум на четыре анатомических, морфологических варианта в зависимости от кривизны межжелудочковой перегородки: сигмовидная перегородка, среднежелудочковая форма, апикальная форма и нейтральная форма перегородки (рис. 1). У детей толщина стенки вычисляется как два и более стандартных отклонения от среднестатистической величины, рассчитанной в зависимости от площади поверхности тела, то есть величина Z=2 и более.

При генетическом обследовании популяции пациентов с ГКМП выявлено, что при сигмовидной (S-образной) морфологии МЖП мутации в гене, кодирующем белки миофиламента, обнаруживаются в 8% случаев, при среднежелудочковой форме гипертрофии МЖП – в 79%, при апикальной форме – в 32% и при нейтральной форме – в 41% случаев.

Инвазивные методы исследования обычно используются для диагностики сопутствующей ИБС и решения вопроса об объеме оперативного вмешательства, включая трансплантацию сердца в терминальной стадии болезни.

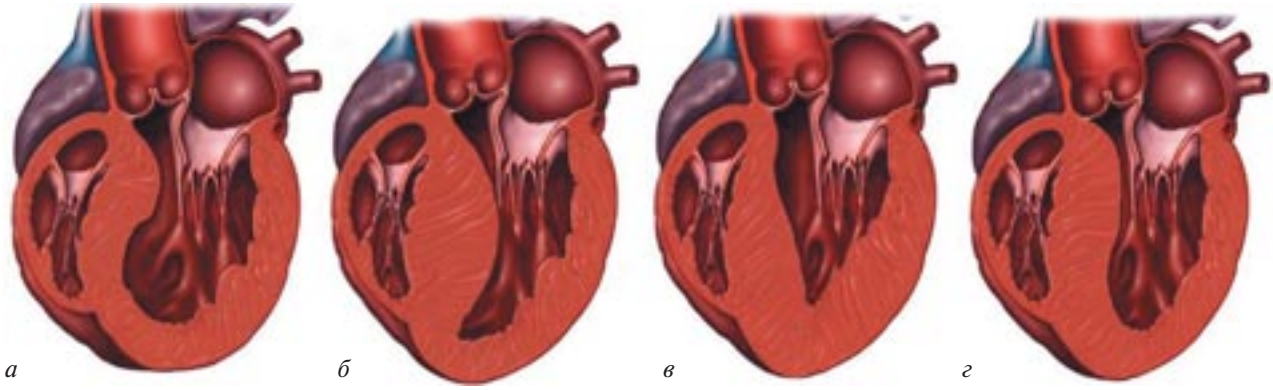


Рис. 1. Классификация ГКМП:
а – сигмовидная (S-образная) морфология МЖП; *б* – среднежелудочковая форма гипертрофии МЖП; *в* – апикальная форма; *г* – нейтральная форма

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ГКМП

Наиболее характерными признаками ГКМП при общегистологическом исследовании являются наличие значительно увеличенных, аномально развитых кардиомиоцитов, их очаговая дезориентация (аномальное развитие миофибрилл), преждевременная гибель гипертрофированных клеток с замещением их соединительной тканью (заместительный склероз и интерстициальный фиброз) и патологией мелких интрамуральных сосудов [13, 21]. Кроме того, патологический процесс не ограничивается миокардом, а зачастую распространяется на аппарат митрального клапана. Участки с дезориентированно развитыми кардиомиоцитами варьируют от небольших фрагментов миокарда до значительного вовлечения сердечной мышцы.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГКМП

К основным патофизиологическим механизмам ГКМП, обусловленным главным образом гипертрофией левого желудочка и определяющим течение заболевания, относятся: а) изменение систолической функции левого желудочка; б) образование динамического градиента давления в полости левого желудочка; в) нарушения диастолических свойств левого желудочка; г) ишемия миокарда; д) изменения электрофизиологических свойств миокарда, связанные с повышенным риском возникновения аритмий и внезапной смерти.

Как показано на рисунке 2, изгнание крови (пунктир) с большой скоростью вследствие гипердинамического сокращения левого желудочка и сужения его пути оттока из-за гипертрофии базальной части межжелудочковой перегородки вызывает образование в начале систолы сил Вентури, втягивающих переднюю и заднюю створки митрального клапана в просвет выносящего тракта по направлению к перегородке (стрелка). Систолическое движение задней створки кпереди обусловлено либо ее удлинением, либо смещением в полость левого желудочка на большее расстояние по сравнению с передней створкой вследствие смещения клапанного кольца. Соприкосновение створок с межжелудочковой перегородкой в середине систолы образует препятствие на пути оттока крови из левого желудочка, что сопровождается возникновением поздней митральной регургитации.

Как видно из рисунка 3, гипертрофия левого желудочка, субаортальная обструкция, нарушения диастолических свойств и ишемия миокарда тесно взаимосвязаны и потенцируют друг друга.

Определение относительного вклада этих механизмов в дисфункцию миокарда в каждом случае с помощью клинико-физиологических исследований имеет важное значение для оптимизации коррекции гемодинамических расстройств и клинических проявлений ГКМП, а также профилактики ее возможных осложнений.

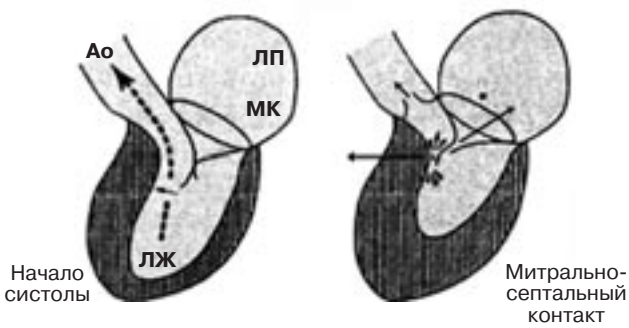


Рис. 2. Механизм систолического движения створок митрального клапана кпереди при обструктивной ГКМП [1]:
Ао – аорта; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан

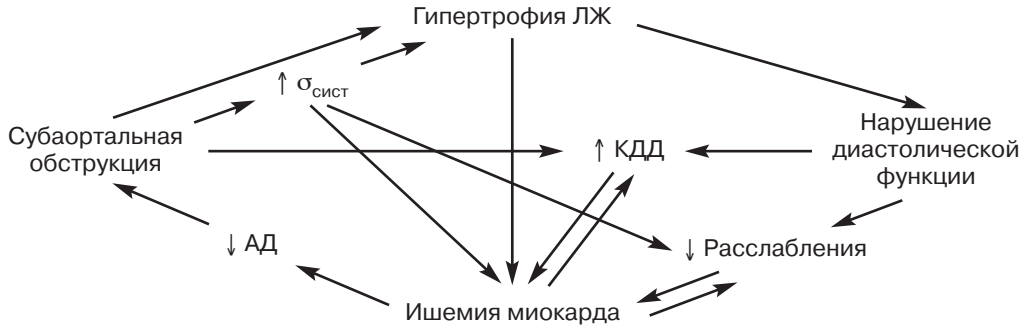


Рис. 3. Основные патофизиологические механизмы ГКМП [1]:
$\sigma_{сист}$ – систолическое стеночное напряжение; КДД – конечное диастолическое давление

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ГКМП И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Общепризнанной является концепция о преимущественно наследственной природе ГКМП, при этом основной тип наследования – аутосомно-доминантный, однако встречаются и аутосомно-рецессивный тип наследования, и спонтанные внутриутробные мутации. Семейный анамнез заболевания ГКМП выявляется в 33 – 50% всех случаев, оставшуюся часть составляют спорадические формы (у больного нет родственников, имеющих гипертрофию миокарда). Считается, что спонтанные формы ГКМП имеют также генетическую причину, то есть вызваны случайными и/или неустановленными мутациями.

Впервые точная локализация гена, ответственного за возникновение ГКМП, на 14-й хромосоме была установлена в 1989 г. J. Jarcho и соавт. Этим геном оказался ген, кодирующий синтез изоформы β-тяжелых цепей миозина – сократительных белков, образующих толстые нити саркомера и составляющих около 30% всех белков сердца. Таким образом, гипертрофическая кардиомиопатия определяется как «заболевание саркомера» или, если говорить более точно, «заболевание миофиламентов», при котором в толстых, средних и тонких миофиламентах, составляющих саркомер, определяются сотни мутаций. В то же время мутации белков Z-диска, белков, участвующих в транспорте кальция, и мутации, ответственные за развитие болезни нарушения накопления гликогена, также задействованы в патогенезе ГКМП [13].

Среди различных этнических групп пациентов с ГКМП наиболее распространенными генетическими подтипами являются носители генов MYH7, MYBPC3 и TNNT2, которые составляют 15–25%, 15–25% и <5% всех случаев заболевания ГКМП соответственно [3, 26–28]. По опубликованным данным Mayo Clinic, примерно у 40% пациентов с клиническими проявлениями ГКМП была выявлена мутация в одном из восьми генов, кодирующих белки миофиламентов. Это позволило внедрить генетическое тестирование ГКМП, с исследованием двух наиболее распространенных генетических подтипов: MYH7 и MYBPC3 [3, 26–28].

Миссенс-мутации белков, не связанных с саркомером, включая гамма-2-регуляторную субъединицу AMP-активированной протеинкиназы, кодируемую геном PRKAG2, и лизосомальный мембранный протеин 2, кодируемый геном LAMP2, также ассоциированы с ГКМП [7]. ГКМП, развившаяся в результате мутации гена PRKAG2, проявляется незначительной гипертрофией миокарда, аномалиями развития проводящей системы и аккумуляции гликогена в миоцитах и при этом отсутствием характерной пространственной дезориентации кардиомиоцитов. У этих пациентов развивается предвозбуждение желудочков и прогрессирование блокады проводящей системы сердца [6]. Мутации в гене LAMP2 приводят к развитию болезни накопления гликогена (синдром Данона), которая проявляется на стандартной электрокардиограмме наличием выраженной гипертрофии и предвозбуждением желудочков [13, 18]. Генетическое тестирование на наличие PRKAG2- и LAMP2-типов ГКМП уже доступно в клинике [14]. Помимо упомянутых выше первичных генетических причин развития ГКМП экспрессия этих генов может изменяться из-за перестановки одного нуклеотида, расположенного в кодирующей или регуляторной части других генов, не говоря уже о других вторичных причинах [5, 20].

Ценность генетического тестирования колеблется от 30 до 70% в зависимости от группы исследуемых пациентов с ГКМП. Частота генетического выявления ГКМП выше при наличии случаев заболевания в семье, тяжелой гипертрофии, ранней манифестации заболевания и при наличии имплантированного КВД. Более того, частота выяв-

ления в наибольшей степени зависит, а по данным мультивариантного анализа – зависит исключительно от представленной морфологии МЖП [9]. Опять же, восемь генов, кодирующих белки миофиламента, используемые в предложенном тесте, определяются в 8% случаев при сигмовидной МЖП и до 80% случаев – при МЖП со среднежелудочковой обструкцией [9]. Эти два анатомических/морфологических подтипа представляют собой наиболее часто встречающиеся клинические виды ГКМП, что позволяет предположить возможную роль генетического тестирования, основанного на предварительных данных ЭхоКГ.

У пациентов с генетическими мутациями, характерными для ГКМП, наблюдаются различные уровни экспрессивности и возрастная зависимость пенетрантности генов. К примеру, наличие MYBPC3-генотипа ассоциировалось с поздним развитием гипертрофии. В то же время в другом крупном исследовании не было возрастной разницы при первичной диагностике гипертрофии между MYBPC3-ГКМП и MYH3-ГКМП.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГКМП

Клиническая картина гипертрофической кардиомиопатии нередко недооценивается из-за большого разнообразия: от асимптомного течения (в 35–50% случаев) до развития тяжелой сердечной недостаточности, аритмий и внезапной смерти. Возраст развития клинических проявлений варьирует от младенческого до 90 лет, при этом у большинства пациентов манифестация заболевания возникает в юном или раннем взрослом возрасте (до 25 лет) [18, 21]. 25% пациентов доживают до возраста 75 лет и старше [16, 17]. ГКМП одинаково часто встречается среди мужчин и женщин, однако нередко несвоевременно выявляется среди женщин, представителей бедных слоев населения.

Основными жалобами больных являются боль в грудной клетке (30–40%), одышка (40–50%), сердцебиения (около 50%), приступы головокружений и обмороки (10–40%). Эти жалобы относительно чаще встречаются и более выраженны при распространенной гипертрофии ЛЖ, чем при ограниченной, и при наличии внутрижелудочковой обструкции, чем при ее отсутствии.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, аритмии отмечаются у 75–90% больных ГКМП [16]. Частота их обнаружения возрастает с увеличением длительности мониторинга, в связи с чем наиболее надежным считается 72-часовая регистрация ЭКГ.

Клиническое течение ГКМП гетерогенно и зависит от комплекса структурных и функциональных факторов. К первым относятся локализация и выраженность гипертрофии левого желудочка и его ремоделирование, а ко вторым – наличие и выраженность динамической субаортальной обструкции, диастолической дисфункции миокарда, его ишемии и нарушений ритма. У одних больных симптомы заболевания отсутствуют в течение всей жизни, у других рано развивается сердечная недостаточность, а третьи умирают внезапно, зачастую на фоне полного благополучия. Необструктивные формы ГКМП в целом обладают более благоприятным течением, меньшей выраженностью ограничения функционального состояния и большей продолжительностью периодов стабилизации.

Наиболее распространенными осложнениями ГКМП являются нарушения ритма и проводимости и внезапная остановка кровообращения. Значительно реже наблюдаются застойная бивентрикулярная сердечная недостаточность, инфекционный эндокардит и тромбоэмболии.

АРИТМИИ И АРИТМОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ГКМП

Особенностью течения ГКМП является угроза внезапной остановки кровообращения. В структуре причин летальных исходов на ее долю приходится в среднем 67% [15, 23]. Хотя ни один клинический, морфологический или гемодинамический показатель не позволяет выявлять больных, которым угрожает внезапная смерть, имеются указания на ее возможную связь с несколькими факторами [1, 2]. К ним относятся: молодой возраст, отягощенный семейный анамнез по случаям внезапной смерти среди родственников, синкопальные состояния в анамнезе, перенесенная ранее симптоматичная желудочковая тахикардия, резко выраженная субаортальная обструкция в покое, возникновение ишемии миокарда и артериальной гипотензии при нагрузочных пробах, выраженная и распространенная гипертрофия миокарда, эпизоды нестойкой желудочковой тахикардии при холтеровском мониторировании ЭКГ, индукция стойкой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков при электрофизиологическом исследовании, первичная электрическая нестабильность миокарда желудочков, риентри тахикардии, наджелудочковые и желудочковые тахиаритмии, брадиаритмии в результате дисфункции синусного узла и блокад сердца, острые нарушения гемодинамики.

Основной причиной внезапной смерти больных ГКМП в настоящее время считается первичная электрическая нестабильность сердца – фибрилляция желудочков.

ГКМП характеризуется наличием участков фиброза в миокарде, нарушением архитектоники клеток и наличием гипертрофированных/диспластич-

ных миоцитов, что создает негомогенную и нестабильную, проаритмогенную электрическую основу [25, 29], которая может быть обусловлена особенностями морфологических изменений в миокарде (его дезорганизацией, фиброзом), предрасполагающими к повторному входу волны возбуждения; преждевременным возбуждением желудочков через латентные добавочные проводящие пути, обнаруживаемые у отдельных больных; ишемией миокарда. Локальная негомогенность приводит к развитию механизма риентри [5]. Вариабельность пространственной организации межклеточных соединений, трансмуральная и транссептальная дисперсия вектора реполяризации, межклеточных соединений, внутриклеточного гомеостаза ионов кальция приводят к негомогенности распространения потенциала действия. Предпосылки к нарушению процесса реполяризации предрасполагают к возникновению поздней и ранней деполяризации, что является источником экстрасистол. Малые следовые потенциалы в желудочках с низкой амплитудой и высокой частотой представляют собой аномалии распространения импульса и могут привести к риентри аритмии.

Пациенты с увеличенной полостью предсердий из-за наличия клапанной патологии или перегрузки объемом предрасположены к развитию наджелудочковых аритмий, особенно фибрилляции предсердий (ФП) [21]. У некоторых больных наджелудочковые тахиаритмии могут спровоцировать желудочковые нарушения ритма. Такие условия, как электролитный дисбаланс вследствие диуретической терапии и удлинение интервала $Q–T$, а также проаритмические свойства антиаритмических препаратов, которые часто назначаются больным с ГКМП, могут ускорить развитие этих аритмий.

Патофизиологические нарушения, приводящие к ВСС, включают наджелудочковые тахикардии, синус-арест, желудочковые тахикардии, ишемию миокарда и внезапные изменения гемодинамики из-за физических и эмоциональных причин.

Например, по данным D. Anderson и соавт. (1983 г.), желудочковые нарушения ритма удавалось вызвать у 14 (82,4%) из 17 пациентов с ГКМП по сравнению примерно с 20% в случае ИБС. Среди больных, перенесших внезапную остановку кровообращения, L. Fananapazir и S. Epstein (1991 г.) индуцировали желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков в 70% случаев. Значительная частота индукции желудочковых аритмий отмечена также у пациентов с отягощенным семейным анамнезом, в котором были указания на внезапную смерть (57%), и страдающих обмороками (49%) (Fananapazir L. и соавт., 1989). Следует отметить, однако, что в подавляющем большинстве случаев ГКМП-индуцируемая желудочковая тахикардия носит полиморфный характер, что может быть связано со свойственной этому заболеванию негомогенностью внутрижелудочкового проведения из-за обширных участков хаотично расположенных кардиомиоцитов и множественных очагов фиброза. У части больных ГКМП внезапная сердечная смерть, по-видимому, обусловлена первичными нарушениями проводимости. Так, имеются наблюдения развития стойкой асистолии желудочков у больных ГКМП с синдромом слабости синусного узла, а также в связи с возникновением полной атриовентрикулярной блокады (Tagik A. и соавт., 1973, и др.). По данным L. Fananapazir и S. Epstein (1991 г.), среди перенесших внезапную остановку кровообращения с успешной реанимацией дисфункция синусного узла отмечалась в 47% случаев, нарушения проводимости по системе Гиса–Пуркинье – в 23% и удлинение атриовентрикулярной проводимости – в 3% случаев. Возникновению фатальных брадиаритмий может способствовать также частое применение для лечения симптоматичных больных медикаментозных препаратов, угнетающих функцию синусного и атриовентрикулярного узлов, таких, как β-адреноблокаторы, верапамил и дилтиазем. Реальной причиной внезапной смерти при ГКМП является острое нарушение гемодинамики – резкое снижение выброса крови в аорту, вплоть до его полного прекращения. Оно может быть обусловлено внезапным увеличением обструкции под действием таких положительных инотропных факторов, как физическая нагрузка и эмоциональное напряжение, а также под действием гиповолемии и артериальной гипотензии. Последнюю могут вызвать физическая нагрузка вследствие неадекватного снижения периферического сосудистого сопротивления и патологическая активация барорецепторного рефлекса, сопровождаемая брадикардией.

Фибрилляция предсердий. Фибрилляция предсердий – наиболее частая наджелудочковая аритмия, наблюдаемая при ГКМП [21]. В конечном счете у 20–25% пациентов с ГКМП развивается пароксизмальная или постоянная форма ФП, что связано с увеличением полости левого предсердия и митральной недостаточностью [19, 21, 24]. Пациенты более старшего возраста, с постоянно повышенным систолическим и конечным диастолическим давлением в левом желудочке, наличием диастолической дисфункции более предрасположены к постоянной форме ФП вследствие увеличения полости левого предсердия [19]. Молодые пациенты с выраженной обструкцией путей оттока из левого желудочка также имеют высокий риск развития пароксизмальной формы ФП. Развитие фибрилляции предсердий при

ГКМП ассоциируется с прогрессирующей сердечной недостаточностью и прогрессированием самого заболевания [19]. Из-за повышенного риска развития тромбоэмболических осложнений антикоагулянтная терапия (например, варфарином) должна назначаться как можно раньше (уже после одного-двух зарегистрированных пароксизмов ФП). У некоторых пациентов наджелудочковые тахиаритмии могут спровоцировать желудочковые нарушения ритма [8], однако в настоящее время нет достаточных доказательств, говорящих о связи ФП и внезапной сердечной смерти при ГКМП. Тем не менее наличие ФП ассоциировано со смертностью от сердечной недостаточности и развитием инсульта. Амиодорон является препаратом выбора для профилактики пароксизмов ФП, в то же время при постоянной форме ФП следует назначать препараты, контролирующие ритм сердца, бета-блокаторы и верапамил [21]. В настоящее время нет единого мнения в отношении методов хирургического лечения фибрилляции предсердий: радиочастотная аблация, хирургический «лабиринт» или имплантация предсердного дефибриллятора [24].

Другие предсердные тахиаритмии. При ГКМП также развиваются наджелудочковая тахикардия, АВ-блокада и синусовая брадикардия. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта тоже может наблюдаться при ГКМП. Более того, наличие этого синдрома при ГКМП может свидетельствовать о ее связи с болезнью накопления гликогена вследствие наличия мутаций в гене PRKAG2 [6].

Желудочковые аритмии. Желудочковые аритмии являются наиболее распространенными аритмиями у больных ГКМП. При холтеровском мониторировании они регистрируются в 50–83% случаев. Примерно в 50% случаев желудочковые аритмии протекают бессимптомно и выявляются лишь при длительном мониторировании ЭКГ. В исследовании, включившем 178 взрослых пациентов с ГКМП, 90% имели желудочковые нарушения ритма, в том числе раннюю деполяризацию желудочков (88%), куплеты желудочковых экстрасистол (42%), неустойчивые пароксизмы ЖТ (31%) и пароксизмы суправентрикулярной тахикардии (37%), выявленные при рутинном суточном мониторировании ЭКГ (холтер) [4].

Брадиаритмии. Брадикардия может привести к синкопальному состоянию и является менее частой причиной внезапной смерти. Установлено, что брадикардия чаще встречается у пациентов с гипертрофией средней и нижней части межжелудочковой перегородки. У некоторых пациентов с брадиаритмиями есть необходимость в имплантации кардиостимулятора. Рутинное амбулаторное наблюдение имеет низкую положительную (9%) и высокую отрицательную (95%) прогностическую ценность определения риска ВСС [4].

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГКМП

Гипертрофическая кардиомиопатия ответственна за более чем половину всех случаев внезапной сердечной смерти у молодых людей в возрасте до 25 лет. Общая смертность в этой группе составляет менее 1%, но в подгруппе пациентов высокого риска достигает 5–10% в год [16].

В настоящее время нет ни одного клинического, морфологического, генетического или электрофизиологического показателя, который бы являлся единственным надежным предиктором риска внезапной сердечной смерти у больных ГКМП. В действительности к группе пациентов высокого риска развития ВСС относятся пациенты, которые уже перенесли внебольничную остановку сердечной деятельности или фибрилляцию желудочков. К установленным «малым» факторам риска относятся: аномальная реакция артериального давления на физическую нагрузку, выраженная гипертрофия, семейный анамнез внезапной сердечной смерти и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, выявленные при суточном холтеровском мониторировании ЭКГ, необъяснимые эпизоды потери сознания, особенно при занятиях спортом [15, 16, 23]. В дополнение к вышеперечисленному на течение заболевания оказывают влияние уровень фиброза, диагностированные при МРТ сердца с гадолином генетическая предрасположенность и обструкция выводного отдела из левого желудочка.

Таким образом, ранняя диагностика заболевания, включающая в том числе и ДНК-диагностику, дает возможность предвидеть развитие заболевания до появления его симптомов, что позволит осуществлять раннее наблюдение за пациентом и уменьшить вероятность неблагоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Амосова, Е. Н.* Кардиомиопатии / Е. Н. Амосова. – Киев: Книга плюс, 1999. – 421 с.
2. *Мухарлямов, Н. М.* Кардиомиопатии / Н. М. Мухарлямов. – М.: Медицина, 1990. – 288 с.
3. *Ackerman, M. J.* Genetic testing for risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy and long QT syndrome: Fact or fiction? / M. J. Ackerman // Curr. Opin. Cardiol. – 2005. – Vol. 20. – P. 175–181.
4. *Adabag, A. S.* Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy / A. S. Adabag, S. A. Casey, M. A. Kuskowski et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 697–704.
5. *Antzelevitch, C.* Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias / C. Antzelevitch // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1259–1272.
6. *Arad, M.* Genetic studies link glycogen storage to mechanism of familial WPW / M. Arad, A. R. Perez-Atayde, I. P. Moskowitz

et al. // Keystone Symposia on Molecular Biology of Cardiac Disease. – Keystone, CO, 2004.
7. *Arad, M.* Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy / M. Arad, B. J. Maron, J. M. Gorham et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 362–372.
8. *Attari, M.* Role of invasive and noninvasive testing in risk stratification of sudden cardiac death in children and young adults: An electrophysiologic perspective / M. Attari, A. Dhala // Pediatr. Clin. North. Am. – 2004. – Vol. 51. – P. 1355–1378.
9. *Binder, J.* Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: Septal morphological features predict the presence of myofi lament mutations / J. Binder, S. R. Ommen, B. J. Gersh et al. // Mayo Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81. – P. 459–467.
10. *Corrado, D.* Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart / D. Corrado, C. Basso, G.Thiene // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 50. – P. 399–408.
11. *Elliott, P. M.* Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy / P. M. Elliott, J. R. Gimeno Blanes, N. G. Mahon et al. // Lancet. – 2001. –Vol. 357. – P. 420–424.
12. *Ellsworth, E. G.* The changing face of sudden cardiac death in the young / E. G. Ellsworth, M. J. Ackerman // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2. – P. 1283–1285.
13. *Franz, W. M.* Cardiomyopathies: From genetics to the prospect of treatment / W. M. Franz, O. J. Muller, H. A. Katus // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1627–1637.
14. Harvard Medical School–Partners Heathcare Center for Genetics and Genomics. Laboratory for Molecular Medicine: Tests. Avalaible at http://www.hpcgg.org/LMM/tests.jsp.
15. *Klein, G. J.* Primary prophylaxis of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, and dilated cardiomyopathy / G. J. Klein, A. D. Krahn, A. C. Skanes et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16. – P. S28–34 (Suppl. 1).
16. *Maron, B. J.* American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines / B. J. Maron, W. J. McKenna, G. K. Danielson et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1687–1713.
17. *Maron, B. J.* Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review / B. J. Maron // J. Am. Med. Assoc. – 2002. – Vol. 287. – P. 1308–1320.
18. *Maron, B. J.* Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, J. G. Seidman, C. E. Seidman // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 2125–2132.
19. *Olivotto, I.* Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy / I. Olivotto, F. Cecchi, S. A. Casey et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2517–2524.
20. *Perkins, M. J.* Gene-specific modifying effects of pro-LVH polymorphisms involving the renin-angiotensin-aldosterone system among 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy / M. J. Perkins, S. L. Van Driest, E. G. Ellsworth et al. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2457–2462.
21. *Poliac, L. C.* Hypertrophic cardiomyopathy / L. C. Poliac, M. E. Barron, B. J. Maron // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 104. – P. 183–192.
22. *Puranik, R.* Sudden death in the young / R. Puranik, C. K. Chow, J. A. Duflou et al. // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2. – P. 1277–1282.
23. *Roberts, R.* Current concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy / R. Roberts, U. Sigwart // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 293–296.
24. *Spirito, P.* Management of hypertrophic cardiomyopathy / P. Spirito, C. Autore // BMJ. – 2006. – Vol. 332. – P. 1251–1255.
25. *Tomaselli, G. F.* Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure / G. F. Tomaselli, E. Marban // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 42. – P. 270–283.
26. *Van Driest, S. L.* Myosin binding protein C mutations and compound herterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy / S. L. Van Driest, V. C. Vasile, S. R. Ommen et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1903–1910.
27. *Van Driest, S. L.* Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy / S. L. Van Driest, S. R. Ommen, A. J. Tajik et al. // Mayo Clin. Proc. – 2005. – Vol. 80. – P. 463–469.
28. *Van Driest, S. L.* Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy / S. L. Van Driest, S. R. Ommen, A. J. Tajik et al. // Mayo Clinic. Proc. – 2005. – Vol. 80. – P. 739–744.
29. *Wolf, C. M.* Somatic events modify hypertrophic cardiomyopathy pathology and link hypertrophy to arrhythmia / C. M. Wolf, I. P. Moskowitz, S. Arno et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102. – P. 18123–18128.
30. *Yetman, A. T.* Management of pediatric hypertrophic cardiomyopathy / A. T. Yetman, B. W. McCrindle // Curr. Opin. Cardiol. – 2005. – Vol. 20. – P. 80–83.

Поступила 19.11.2010

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-008.318

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Л. А. Глушко*

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

Нарушения ритма сердца могут быть определены как отклонение от нормального сердечного ритма и / или ритм, который не является физиологическим. Аритмии бывают регулярными, как в случае мономорфных тахикардий или трепетания, и нерегулярными, как в случае фибрилляции или полиморфной тахикардии. Кроме того, выделяют нарушения ритма относительно доброкачественные, например преждевременные желудочковые сокращения (ПЖС), и злокачественные, в частности фибрилляцию желудочков, способную привести к внезапной смерти. Самой распространенной

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

Таблица 1

Механизмы предсердных и желудочковых тахиаритмий

Тахиаритмия	Механизм	Диапазон частоты, уд/мин
Синусовая тахикардия	Автоматизм (нормальный)	⩾ 100
Риентри синусного узла	Риентри	110–180
Предсердная тахикардия	Риентри, автоматизм или триггерная активность (ППД, обусловленные интоксикацией сердечными гликозидами)	150–240
Трепетание предсердий	Риентри	240–350 (в основном) 300±20
Фибрилляция предсердий	Риентри Проведение фибрилляции от триггерных зон устьев легочных вен и ВПВ	240–450
Наджелудочковая тахикардия – АВ-узловая реципрокная	Риентри	120–250 (в основном) 150–220
Наджелудочковая тахикардия – дополнительный путь (WPW)	Риентри	140–250 (в основном) 150–220
Ускоренный идиовентрикулярный ритм	Аномальный автоматизм	>60
Желудочковая тахикардия	Риентри автоматизм	120–300 (в основном) 140–240
Желудочковая тахикардия из выводного тракта правого желудочка	Триггерный? (ППД)	120–220
Риентри ножки пучка Гиса	Риентри	160–250 (в основном) 190–240
Пируэтная желудочковая тахикардия	РПД-индуцированная триггерная активность, поддерживаемая риентри	>200

Примечание. ППД – поздняя постдеполяризация; РПД – ранняя постдеполяризация; ВПВ – верхняя полая вена; WPW – синдром Wolff–Parkinsone–White.

устойчивой аритмией в клинической практике является фибрилляция предсердий.

В последние годы наблюдается значительный прогресс в понимании молекулярных, генетических и электрофизиологических механизмов, лежащих в основе развития разнообразных нарушений сердечного ритма (табл. 1) и нарушения проводимости. Прогресс в понимании этих явлений был обусловлен инновационными разработками в области генетических основ и предрасположенности к электрической дисфункции сердца. Однако, несмотря на эти достижения, остаются вопросы, связанные с формированием данной патологии. В данной статье рассматриваются наши современные представления (по мере возможности в хронологическом порядке) о клеточных, ионных, генетических и молекулярных механизмах, ответственных за нарушения сердечного ритма.

Сердечную аритмическую активность можно классифицировать как пассивную (например, атриовентрикулярная блокада) и активную. Механизмы, ответственные за активные нарушения сердечного ритма, как правило, делятся на две основные категории: 1) усиленное или аномальное формирование импульса, 2) риентри (повторный вход) (рис. 1).

Для возникновения повторного входа импульса необходимы:

– наличие двух или более путей проведения;

– однонаправленная (или временная двунаправленная) блокада проведения импульса в одном из путей;

– замедление проведения импульса по смежным отделам миокарда, достаточное для того, чтобы импульс мог ретроградно пройти место блокады и повторно деполяризовать участок миокарда проксимальнее блокады.

Возникновению аритмий по типу повторного входа способствуют замедление скорости проведения и уменьшение продолжительности рефрактерных периодов. Наиболее частым предрасполагающим фактором является разность продолжительности рефрактерных периодов в различных отделах или клетках миокарда. Проведение импульса блокируется на уровне клеток, входящих в эффективный рефрактерный период (ЭРП), импульс нормально проводится по полностью возбудимым клеткам, а на уровне клеток, находящихся в относительном рефрактерном периоде (ОРП), наблюдается замедление проведения импульса. В результате импульс может вернуться к клетке, которая была в ЭРП с противоположной стороны, если она за это время вышла из состояния рефрак-

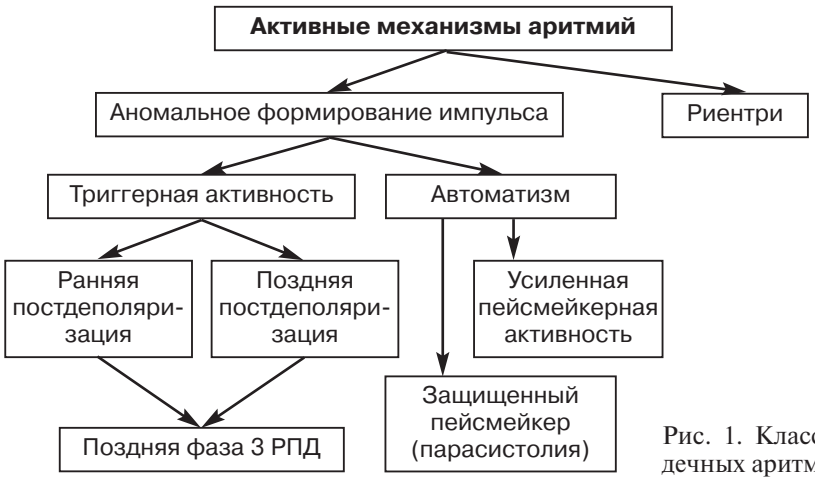


Рис. 1. Классификация активных механизмов сердечных аритмий

терности (повторный вход) [2]. Фаза 2 риентри [32] является интересным аспектом формирования аритмии по типу повторного входа, способна объяснить развитие экстрасистолической активности. Механизмы, ответственные за аномальное формирование импульса, включают повышение автоматизма и триггерную активность. Автоматизм можно также подразделить на нормальную, аномальную и триггерную активность. Последняя, в свою очередь, представлена ранними и поздними постдеполяризациями. Недавние исследования выявили новый механизм, называемый поздней стадией 3 РПД, являющийся промежуточным между механизмами, обусловленными РПД и ППД [10]. Ключевым различием между автоматизмом и триггерной активностью является то, что первый может появиться заново, а возникновению второго должна предшествовать активация (этим обусловлен термин «триггерная активность»).

АНОМАЛЬНОЕ ФОРМИРОВАНИЕ ИМПУЛЬСА

Нормальный автоматизм. Автоматизм – это способность клеток сердца к созданию спонтанных потенциалов действия. Спонтанная активность является результатом диастолической деполяризации, обусловленной входящим током во время фазы 4 потенциала действия, в результате чего мембранный потенциал достигает пороговых значений (рис. 2, слева).

Синоатриальный (СА) узел обычно генерирует максимальное количество собственных импульсов. Все остальные пейсмейкеры упоминаются в качестве вспомогательных или скрытых, так как они принимают на себя функцию инициирования возбуждения сердца только тогда, когда СА-узел не в состоянии генерировать импульсы или когда эти импульсы не могут распространяться. Существует иерархия среди вспомогательных водителей ритма, обладающих нормальным автоматизмом:

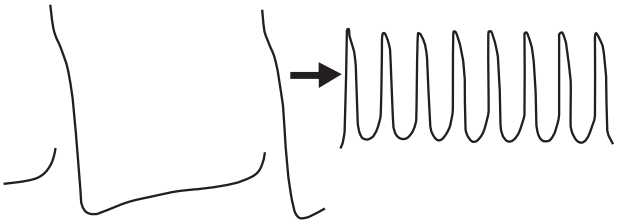


Рис. 2. Переход от нормального автоматизма к аномальному (деполяризация вызванного низкой активностью напряжения) в волокнах Пуркинье

предсердные водители ритма генерируют импульсы с большей частотой, чем водители ритма из АВ-соединения, а они, в свою очередь, вырабатывают импульсы с большей частотой, чем пейсмейкеры в желудочках.

Ионные механизмы, лежащие в основе нормального автоматизма СА- и АВ-узлов и системы Пуркинье, включают: 1) активированный гиперполяризацией входящий ток (I_f) [17] и/или 2) прекращение выхода тока калия (I_K). Вклад I_f и I_K отличается в СА/АВ-узлах и в волокнах Пуркинье из-за различия уровней потенциалов в этих двух типах пейсмейкеров (например, от −70 до −35 мВ и от −90 до −65 мВ соответственно). Вклад других потенциалзависимых токов может также быть разным в различных типах клеток сердца. Например, I_{Ca} L-типа участвует в поздней стадии диастолической деполяризации в СА- и АВ-узлах, но не в волокнах Пуркинье. В исследованиях J. Huser и соавт. был описан вклад Т-типа I_{Ca} в клетках водителя ритма предсердий. Последний, активированный низким вольтажем, способствует высвобождению кальция из саркоплазматического ретикулума, что, в свою очередь, стимулирует входящий $I_{Na\text{-}Ca}$ [22]. Генетические нарушения Т-типа Ca^{2+} субъединицы, формирующей поры каналов (Cav3.1/α1G), вызывают замедление автоматизма в СА- и АВ-узлах. Возрастание потенциала

действия обеспечивается в значительной степени за счет быстрых натриевых токов в системе Гиса–Пуркинье и преимущественно медленных кальциевых токов в СА- и АВ-узлах. В настоящее время уделяется большое внимание роли ионного внутреннего тока (I_{ST}), а также высвобождению Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (СР) [1]. Несмотря на обширные электрофизиологические исследования, ионные механизмы СА-деятельности пейсмейкера первого порядка остаются неясными.

Скорость, с которой пейсмейкерные клетки инициируют импульсы, определяется взаимодействием следующих трех факторов [15]: 1) максимальный диастолический потенциал; 2) пороговый потенциал; 3) наклон фазы 4 деполяризации. Изменение любого из этих факторов приведет к изменению времени, необходимого для фазы 4 деполяризации с целью изменения мембранного потенциала от максимального диастолического уровня до порогового, и, следовательно, изменит скорость импульса инициирования. Если максимальный диастолический потенциал увеличивается (становится более отрицательным), спонтанная деполяризация к пороговому потенциалу займет больше времени и скорость инициирования импульса замедлится. Парасимпатические и симпатические влияния, так же как внеклеточный уровень калия, могут изменить один или несколько из этих трех параметров и таким образом модулировать собственную скорость разрядки биологических пейсмейкеров. В общем, β-адренорецепторная стимуляция увеличивает скорость деполяризации фазы 4, в то время как стимуляция мускариновых рецепторов ее снижает. Парасимпатические агонисты, такие как ацетилхолин, оказывают это действие путем активации тока K ($I_{K\text{-}ACh}$), снижения входящего тока Ca^{2+} (I_{Ca}), а также снижения пейсмейкерного тока (I_f) [4]. Агонисты β-адренорецепторов, такие как норадреналин или изопротеренол, увеличивают спонтанную скорость в основном за счет увеличения I_{Ca} и пейсмейкерного тока (I_f). Ацетилхолин также гиперполяризует главные пейсмейкерные клетки, что, в свою очередь, приводит к увеличению максимального диастолического потенциала. Гиперполяризация, обусловленная вагусным влиянием, и замедление фазы 4 деполяризации вызывают замедление синусового ритма и являются основными причинами синусовой брадикардии. Преобладание активности симпатической нервной системы над парасимпатической во время физических упражнений или стресса во многом объясняет ускорение сердечного ритма в этих условиях. Обратная ситуация наблюдается во время сна. Вспомогательные предсердные пейсмейкеры с более отрицательным диастолическим потенциалом (от −75 до −70 мВ) по сравнению с СА-узловыми клетками находятся в области соединения нижнего правого предсердия с нижней полой веной, вблизи (или на) евстахиевой заслонки [12]. Другие предсердные пейсмейкеры были найдены на пограничном гребне, а также в отверстии коронарного синуса и в мышце предсердий, которая простирается в трехстворчатый и митральный клапаны [12]. Миокардиальные муфты, которые окружают сердечные вены (полые и легочные вены), могут также обладать нормальным автоматизмом [37]. Тем не менее некоторые исследователи сообщают об отсутствии каких-либо признаков автоматизма в муфтах легочных вен. Латентные пейсмейкерные клетки в АВ-узле отвечают за ритм из АВ-соединения [1]. Вспомогательные предсердные и АВ-узловые пейсмейкерные клетки находятся под контролем вегетативной нервной системы (ВНС), с ускорением ритма при активации симпатической нервной системы и замедлением ритма при парасимпатикотонии.

Система Гиса–Пуркинье в желудочках сердца содержит более медленные вспомогательные пейсмейкеры. В этой системе парасимпатические эффекты менее заметны, чем влияние симпатической нервной системы. Хотя ацетилхолин обладает малым прямым воздействием, однако он может значительно снизить автоматизм системы Пуркинье посредством торможения симпатического влияния – так называемое явление акцентуированного антагонизма [1]. Как и в предсердиях, симпатическая стимуляция увеличивает частоту сердечных сокращений. В системе Гиса–Пуркинье, как и во всех пейсмейкерных клетках, повышение внеклеточной концентрации калия уменьшает скорость диастолической деполяризации, а снижение внеклеточного калия имеет противоположный эффект. Этот эффект $[K^+]_O$ обусловлен в значительной степени изменением входящего выпрямительного тока I_{K1}. Снижение I_{K1} может также возникать вторично по отношению к мутации в KCNJ2 (ген, который кодирует этот канал), что приводит к увеличению автоматизма и экстрасистолической активности предположительно клеток системы Гиса–Пуркинье. Интересно, что, поскольку стимуляция β-адренорецепторов эффективна в увеличении I_{K1}, симпатическая стимуляция может привести к парадоксальному замедлению автоматизма и эктопии в этой области.

Аномальный автоматизм. Аномальный автоматизм, или автоматизм, вызванный деполяризацией, наблюдается в условиях пониженного мембранного потенциала покоя, таких как ишемия, инфаркт или другие деполяризующие воздействия (рис. 2, справа). Аномальный автоматизм экспери-

ментально наблюдался как в тканях, в которых обычно возникает диастолическая деполяризация (то есть в волокнах Пуркинье), так и в тканях, в которых обычно не проявляется такая способность (например, миокарда желудочков или предсердий). Мембранный потенциал, при котором развивается аномальный автоматизм, колеблется между -70 и -30 мВ. По сравнению с нормальным автоматизмом патологический автоматизм в волокнах Пуркинье или в миокарде желудочков и предсердий легче подавляется блокаторами кальциевых каналов. Частота ритма при аномальном автоматизме существенно выше, чем при нормальном, и является чувствительным показателем мембранного потенциала покоя (то есть чем более деполяризованный потенциал покоя, тем быстрее ритм). Как и нормальный автоматизм, патологический автоматизм усиливается агонистами β-адренорецепторов и снижением содержания внешнего калия.

Ионная основа для диастолической деполяризации при патологическом автоматизме может быть аналогична таковой при нормальном автоматизме и состоит из времязависимой активации тока натрия и пейсмейкерного тока I_f, а также спада I_K [16]. Эксперименты на деполяризованном миокарде расширенных предсердий человека показывают, что Ca^{2+}-зависимые процессы также могут способствовать аномальной деятельности пейсмейкерных клеток при низких мембранных потенциалах [9]. Было высказано мнение, что освобождение Ca^{2+} из СР может активировать натрий-кальциевый обменник тока ($I_{Na\text{-}Ca}$), что приводит к спонтанной диастолической деполяризации и аномальному автоматизму. Этот механизм схож с тем, который отвечает за генерацию ППД.

Деполяризация мембранного потенциала, связанная с болезненными состояниями, возникает чаще всего в результате: 1) увеличения внеклеточного K^+, что уменьшает возвратный потенциал для I_{K1}, внешний ток, который во многом определяет мембранный потенциал покоя или максимальный диастолический потенциал; 2) сокращения числа I_{K1}-каналов; 3) снижения способности каналов I_{K1} проводить ионы калия; 4) электролитных влияний соседних деполяризованных областей. Увеличение $[K^+]_O$ уменьшает мембранный потенциал, но не вызывает аномальный автоматизм. Действительно, повышение $[K^+]_O$ эффективно в подавлении аномального автоматизма предсердий, желудочков и волокон Пуркинье [17].

Деполяризация мембраны может также возникнуть в результате уменьшения I_K, как было показано в волокнах Пуркинье, выживших после инфаркта миокарда, и может сохраняться в течение по крайней мере 24 ч после окклюзии коронарной артерии. Сокращение I_K вызывает низкий мембранный потенциал и аномальный автоматизм [18].

В тканях человека, выделенных из больных предсердий и желудочков миокарда, возникает фаза 4 деполяризации и аномальный автоматизм на уровне мембранного потенциала в диапазоне от -50 до -60...-75 мВ. Было показано, что уменьшение проводимости мембран калия является важной причиной низкого потенциала мембраны в предсердных волокнах [15]. Известно, что в настоящее время I_{K1} гораздо меньше в предсердиях по сравнению с миоцитами желудочков. Поскольку проводимость I_{K1}-каналов является чувствительной функцией $[K^+]_O$, гипокалиемия может повлечь за собой значительное сокращение входящего тока электролитов, приводя к деполяризации и возникновению патологического автоматизма, особенно в пейсмейкерных волокнах Пуркинье. Примером наследственных заболеваний, связанных со снижением I_{K1}, является синдром Андерсена–Товиля. Потеря функции I_{K1} происходит вторично по отношению к мутации в KCNJ2-гене, кодирующем Kir2.1, белок, который формирует I_{K1}-канал. Синдром Андерсена–Товиля связан с очень высоким уровнем эктопии вследствие повышенной активности пейсмейкеров системы Пуркинье, обусловленной низким уровнем I_{K1} [9, 22, 29, 33, 35, 36].

АВТОМАТИЗМ КАК МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Аритмии, вызванные патологическим автоматизмом, могут возникнуть в результате различных механизмов. Синусовая брадикардия и тахикардия вызваны простым изменением скорости инициирования импульса нормального СА-узла (см. табл. 1). Изменения синусовой частоты сердечных сокращений могут сопровождаться изменениями в происхождении доминирующих пейсмейкеров (из синусного узла или вспомогательных пейсмейкерных клеток других участков предсердия). Проводимость импульса из СА-узла может быть замедлена или блокирована в результате болезни или повышения активности блуждающего нерва, что ведет к развитию брадикардии. Ритмы из АВ-соединения возникают тогда, когда пейсмейкеры из АВ-соединения располагаются либо в АВ-узле, либо в ножке пучка Гиса, являющейся главным пейсмейкером в случае АВ-блокады. Когда возникает идиовентрикулярный ритм из системы Пуркинье при полной поперечной блокаде, частота сердечных сокращений, как правило, уменьшается, и на ЭКГ характеризуется широким аномальным *QRS*-комплексом.

Нормальная или вспомогательная пейсмейкерная активность также может быть повышена, что приводит к синусовой тахикардии или активации эктопических очагов в предсердиях, вызывая предсердную тахикардию. Одной из причин может быть повышенная активность симпатической нервной системы. Другой причиной может быть течение поврежденного тока между частично деполяризованным миокардом и, как правило, латентными поляризованными пейсмейкерными клетками. Этот механизм, как полагают, несет ответственность за эктопические сокращения, которые возникают на границах ишемических зон. Ускоренные идиовентрикулярные ритмы были отнесены к повышенному нормальному автоматизму в системе Гиса–Пуркинье. Хотя экспериментальные и клинические исследования трехмерного отображения показали, что желудочковые аритмии, возникающие в условиях острой ишемии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, кардиомиопатии и других, могут быть отнесены к очаговым механизмам, часто бывает трудно дифференцировать автоматический и фокусный риентри механизмы (отражение, фаза 2 риентри, микрориентри).

Хотя автоматизм не вызывает самые быстрые тахиаритмии, он может ускорить или выступать триггером риентри аритмий. M. Haissaguerre и соавт. [19] показали, что фибрилляция предсердий может быть вызвана быстрым автоматизмом, возникающим в легочных венах. Следует отметить, что ткани предсердий больных с мерцательной аритмией характеризуются повышенным уровнем мРНК I_f.

Нормальный автоматизм всех вспомогательных пейсмейкеров в сердце тормозится, когда стимуляция инициируется из вышележащих водителей ритма. Такое торможение называется иерархическим подавлением. В противоположность этому устойчивая деятельность, обусловленная аномальным автоматизмом, обычно практически не отвечает на овердрайв-стимуляцию. В нормальных физиологических условиях все вспомогательные пейсмейкеры подавлены деятельностью водителя ритма первого порядка – СА-узла. Овердрайв подавления в основном реализуется посредством внутриклеточного накопления Na^+, что приводит к повышенной активности натриевого насоса (Na^+-K^+-АТФаза), которая генерирует гиперполяризующий электрогенный ток, противостоящий 4 фазе деполяризации. Чем больше частота сердечных сокращений или длительнее овердрайв, тем выше активность натриевого насоса [30]. Синусный узел сам по себе может быть подавлен овердрайвом, если он стимулируется с большей частотой, чем его собственная, хотя степень перегрузки подавления меньше, чем вспомогательных пейсмейкеров, управляемых сопоставимыми частотами. Эта разница может быть связана с тем, что потенциал действия синусного узла во многом зависит от тока L-типа Ca^{2+}-каналов и в меньшей степени – от накопления внутриклеточного Na^+, стимулирующего натриевый насос.

Интересно, что спонтанный автоматизм в центре синусного узла может хорошо сохраняться при фибрилляции предсердий из-за минимальной степени перегрузки подавления, а также высокой степени синоатриальной блокады входа.

Парасистолия и модулированная парасистолия. Латентные пейсмейкеры во всем сердце в основном подавляются волновым фронтом, распространяющимся доминирующим пейсмейкером, и поэтому не могут активировать сердце. Исключение из этого правила возникает в тех случаях, когда пейсмейкерная ткань защищена от импульсов синусового происхождения. Область блока входа возникает тогда, когда клетки, вызывающие автоматизм, окружены барьером высокого сопротивления из-за ишемии, инфаркта миокарда или иным образом скомпрометированной сердечной ткани, это предотвращает распространение волны, но позволяет генерировать спонтанные импульсы с помощью очага автоматизма для выхода возбуждения за его пределы и активации оставшегося миокарда. Область пейсмейкерных миоцитов, представляющих собой блок входа и выход проводимости, называется парасистолическим очагом (рис. 3). Эктопическая активность, генерируемая парасистолическим очагом, характеризуется преждевременными желудочковыми комплексами с различными *R–R*-интервалами связи, сливными комплексами, межэктопическими интервалами, кратными общему знаменателю. Этот ритм довольно редкий. Несмотря на то что обычно он считается доброкачественным, любая преждевременная

Рис. 3. Классическая парасистолия. Эктопический пейсмейкер защищен от входа активности за пределами фокуса (вход блока), но когда пейсмейкер заканчивает свою деятельность, генерируемый импульс может распространяться из фокуса для возбуждения остальных участков миокарда (проведение выхода)

активация желудочков может вызывать злокачественные желудочковые ритмы в ишемизированном миокарде или при наличии подходящего субстрата в миокарде.

В конце 1970-х – начале 1980-х гг. G. K. Moe и его сотрудники описали вариант классической парасистолии, которую они называют «модулированной парасистолией». Этот вариант аритмии был предложен как результат неполного блока входа парасистолического очага.

Постдеполяризация и триггерная активность. Колебательные деполяризации, которые сопровождают сердечный потенциал действия и зависят от предыдущей трансмембранной активности, называются постдеполяризациями. Обычно различают два подкласса – раннюю и позднюю постдеполяризацию. РПД прерывает или задерживает реполяризацию на этапе 2 и/или 3 фазы сердечного потенциала действия, в то время как ППД возникает после полной реполяризации. По результатам последних исследований, проведенных группой авторов во главе с C. Antzelevitch, выявлен новый механизм возникновения триггерной активности, называющийся «поздней фазой 3 РПД» [12], которая сочетает в себе свойства как РПД, так и ППД, но имеет свою неповторимую характеристику. Когда РПД или ППД обладают достаточной амплитудой для перенесения потенциала с мембранного до его порогового, спонтанный потенциал действия называют триггерным ответом. Эти триггерные события могут вызывать экстрасистолы и тахиаритмии, которые развиваются в условиях, предрасполагающих к развитию постдеполяризаций.

РАННИЕ ПОСТДЕПОЛЯРИЗАЦИИ И ТРИГГЕРНАЯ АКТИВНОСТЬ

Характеристики ранней постдеполяризации и индуцированной триггерной активности. Ранние постдеполяризации наблюдаются в изолированных тканях сердца с нарушенным электролитным составом, подвергшихся гипоксии, ацидозу, воздействию катехоламинов и фармакологических веществ, в том числе антиаритмических препаратов [20]. Желудочковая гипертрофия и сердечная недостаточность также предрасполагают к развитию РПД. Гипертермия способствует возникновению РПД, а гипотермия подавляет ее [6].

Характеристики РПД варьируют в зависимости от вида животных, тканей или типов клеток, методов, с помощью которых она вызвана. Хотя специфические механизмы индукции РПД могут различаться, критическое удлинение реполяризации сопровождает большинство (но не все) РПД. Осцилляции импульсов появляются при потенциалах выше −30 мВ и, как правило, называются фазой 2 РПД. Те из них, которые возникают при более отрицательных потенциалах, называются фазой 3 РПД. Фазы 2 и 3 РПД иногда появляются в одном и том же препарате. РПД-активность, регистрируемая в препарате желудочков, в отличие от таковой в волокнах Пуркинье, всегда больше РПД фазы 2 [32].

РПД-индуцированная триггерная активность является чувствительной функцией для стимулирования частоты ритма. Антиаритмические препараты III класса обычно вызывают РПД-активность, направленную на замедление ритма стимуляции, и полностью подавляют быстрый ритм. Напротив, агонист-индуцированная β-адренорецепторная РПД вызывает физиологически нормальную частоту сердечных сокращений [30].

Клеточные основы ранней постдеполяризации. До 1990-х гг. наше понимание РПД было основано главным образом на данных, полученных из исследований, проводившихся на препаратах волокон Пуркинье. За некоторыми исключениями, РПД не наблюдалась в начале экспериментов в тканях желудочков сердца млекопитающих. Более поздние исследования показали, что, хотя в эпикардиальных и эндокардиальных тканях собак обычно не развиваются РПД при контакте с препаратами, удлиняющими продолжительность потенциала действия, в миокардиальных М-клетках легко возникает РПД-активность при этих условиях. Неспособность эпикардиальных и эндокардиальных тканей формировать РПД была объяснена наличием сильного I_{Ks} в этих клетках. М-клетки имеют слабый I_{Ks}, что предрасполагает к развитию РПД в присутствии блокированного I_{Ks}. В присутствии хроманола 293B для блокирования I_{Ks} блокаторы I_{Kr}, такие как E-4031 или соталол, вызывают РПД-активность в изолированных эпикардиальных и эндокардиальных тканях собак, а также в М-клетках. Предрасположенность кардиомиоцитов к развитию РПД зависит главным образом от снижения I_{Ks} и I_{Kr}, как это происходит при различных формах кардиомиопатий. В этих условиях РПД может появиться в любой части желудочка миокарда.

Трехмерное отображение аритмии типа пируэт (TDP) в экспериментальных моделях у собак показывает, что экстрасистола, которая инициирует TDP, может исходить из субэндокардиальной, миокардиальной или субэпикардиальной областей левого желудочка [5]. Эти данные указывают, что волокна Пуркинье и М-клетки являются основными источниками РПД-индуцированной активности в естественных условиях (*in vivo*). При наличии комбинированного I_{Ks}- и I_{Kr}-блока зачастую сначала в эпикарде развивается РПД. Хотя РПД-индуцированная экстрасистола может инициировать TDP, данная аритмия, по мнению

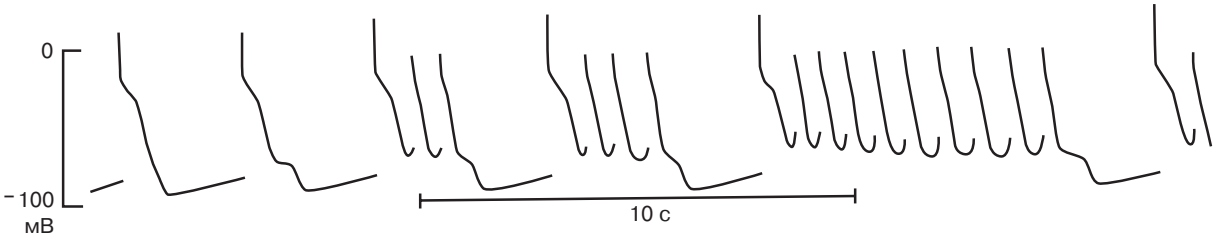


Рис. 4. Спонтанная активность в изолированных волокнах Пуркинье у собаки. В перфузат добавляется аконитин в очень низкой концентрации (10^{-6}–10^{-8} г/мл), что вызывает замедление реполяризации; после третьего потенциала действия возникают два спонтанных возбуждения. За четвертым и пятым потенциалами действия следует целый ряд спонтанных импульсов

многих авторов, должна поддерживаться механизмом риентри [25].

Деполяризация может также начаться во время реполяризации или до момента ее завершения. Было бы неправильно называть это фазой 4 деполяризации, так как в данном случае деполяризация начинается с низкого уровня мембранного потенциала (например, −30 мВ). Для обозначения этого явления P. F. Cranfield использует термин «ранняя постдеполяризация». Если такая постдеполяризация окажется достаточно сильной, она может привести к возникновению потенциала действия с низкой амплитудой.

В норме суммарный ионный ток, текущий через клеточную мембрану во время реполяризации, направлен из клетки наружу. Если ингибировать выходящий ток или увеличить фоновый входящий ток, то суммарный ток может стать входящим, что практически означает начало деполяризации мембраны; такая деполяризация способна вызвать повторное возбуждение волокна. Подобное уменьшение выходящего (реполяризующего) тока может произойти при снижении проницаемости мембраны для ионов калия, как это наблюдается, например, в случае выраженного снижения внеклеточной концентрации калия. Увеличение фонового входящего тока может быть обусловлено гипоксией, повреждениями или действием некоторых препаратов [5]. Примером последнего может служить исследование Scherf, показавшего, что локальное нанесение аконитина на внешнюю поверхность предсердия собаки вызывает тахикардию с частотой от 200 до 300 уд/мин, возникающую в месте нанесения раствора. Хотя этот препарат почти не имеет практического применения, он позволяет четко продемонстрировать феномен ранней постдеполяризации. K. Matsuda и соавт. [28] показали, что в изолированном желудочковом миокарде собаки локальное применение аконитина замедляет (увеличивает) реполяризацию и последующее возникновение «спонтанных», или «не вызванных стимуляцией», потенциалов действия. То же явление обнаружено R. F. Shmidt [30] и продемонстрировано нами на рисунке 4: аконитин угнетает или задерживает инактивацию системы натриевых каналов, так что фоновый входящий ток резко возрастает во время реполяризации. Если мембранный потенциал группы волокон искусственно повысить (например, посредством деполяризующего тока) до уровня между −40 и −10 мВ, то могут возникнуть спонтанные потенциалы действия; это показано на рисунке 5 [33] (использованы предсердные трабекулы лягушки). В принципе аналогичное явление было продемонстрировано на желудочковом миокарде морской свинки [12, 13]. Тот же феномен может иметь место в пораженной ткани предсердия у человека; если эти волокна выделить и поместить в перфузионную камеру, то они деполяризуются и спонтанно активируются [14].

Задержанная постдеполяризация. Постдеполяризация может наблюдаться и после того, как волокно полностью (или почти полностью) реполяризуется. Если амплитуда такой постдеполяризации достаточно высока, может возникнуть один или несколько спонтанных потенциалов действия. Постдеполяризация подобного типа была зарегистрирована в экспериментальных исследованиях, в которых миокардиальная ткань подвергалась воздействию токсических концентраций сердечных гликозидов; это обнаруживается не только в волокнах Пуркинье или желудочковых волокнах [21], но и в специализированных предсердных волокнах [35], а также в пораженной ткани предсердия человека [24]. В то же время K. Saito и соавт. недавно сообщили, что в препаратах правого предсердия кролика в определенных условиях (в отсутствие спонтанной активности, при концентрации калия в перфузате 2,6 мМ и температуре перфузата 32 °С) с помощью ритмичной стимуляции можно вызвать задержанную постдеполяризацию, а при применении экстрастимула – стойкую ритмическую активность; это показано на рисунке 6. K. Saito [29] отметил, что некоторые спонтанно активные изолированные ткани «успокаиваются» при повышении внеклеточной концентрации калия с 2,6 до 5,2 мМ. Пока неясно, имеет ли этот феномен

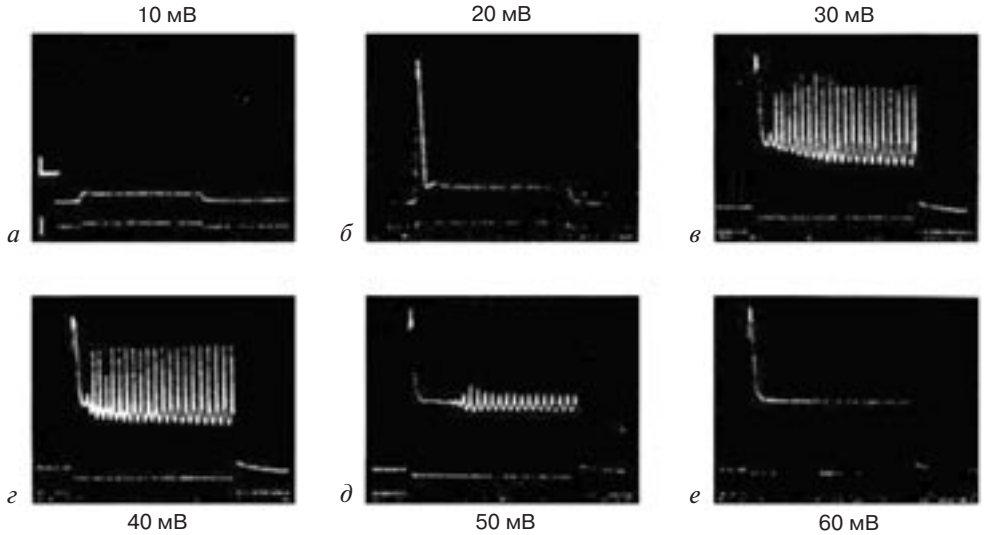


Рис. 5. Влияние деполяризующего тока на предсердную трабекулу лягушки. Верхняя кривая на каждом фрагменте представляет мембранный потенциал, а нижняя — величину тока, подаваемого на миокардиальный препарат:

а – ток деполяризует препарат при 10 мВ; *б* – деполяризация при 20 мВ вызывает появление одного потенциала действия, за которым следуют подпороговые колебания; *в, г* – ток большей амплитуды вызывает более сильную деполяризацию (30 и 40 мВ соответственно), и после первого потенциала действия развивается поддерживающаяся ритмическая активность; *д* – в случае деполяризации мембраны при 50 мВ за потенциалом действия следуют лишь низкоамплитудные колебания; *е* – при большей деполяризации (60 мВ) после потенциала действия отмечается стабильный мембранный потенциал. На фрагменте *а* дана калибровка: 20 мВ и 1 с – для верхних кривых и 5×10^{-7}А – для нижних. Данные получены методом фиксации потенциала в двойной сахарозной мели

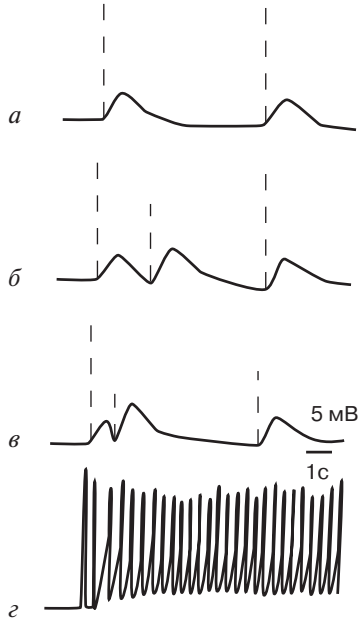


Рис. 6. Следовые потенциалы, иногда обнаруживаемые в волокнах изолированного правого предсердия кролика. В данном эксперименте препарат стимулировался каждые 6 с. На представленных записях видна только нижняя часть потенциала действия (обратите внимание на калибровку):

а – контрольная запись; остальные фрагменты – регистрация после экстрастимула с интервалом сцепления 2 с (*б*), 1 с (*в*) и 500 мс (*г*). На фрагменте *г* после реакции на экстрастимул возникает целый ряд спонтанных потенциалов действия

какое-либо значение в нормальных условиях и в сердце человека.

Такая задержанная постдеполяризация наблюдается также в волокнах клапанов сердца собаки, обезьяны и человека [29], в коронарном синусе собаки [23] и в поврежденном в результате заболевания предсердии человека [28]. Во всех случаях постдеполяризация возникает только в связи с предшествующим потенциалом действия и никогда не развивается спонтанно. Следовательно, термин «триггерная активность» можно использовать в том случае, когда амплитуда постдеполяризации достаточно высока, чтобы инициировать не вызванный стимуляцией потенциал действия (рис.7) [34]. A. L. Wit и P. F. Cranfield показали, что для поддерживающейся триггерной тахикардии характерно постепенное сокращение длительности цикла во время первых 10–20 возбуждений (возрастание частоты; явление «разогрева»). Поддерживающаяся активность всегда самопроизвольно прекращается через несколько секунд или минут. Перед ее прекращением частота резко снижается, и за последним не вызванным стимуляцией потенциалом действия следует подпороговая постдеполяризация (одна или более). Затем в течение нескольких секунд мембранный потенциал повышается до уровня, наблюдавшегося непосредственно перед началом триггерной активности (рис. 8).

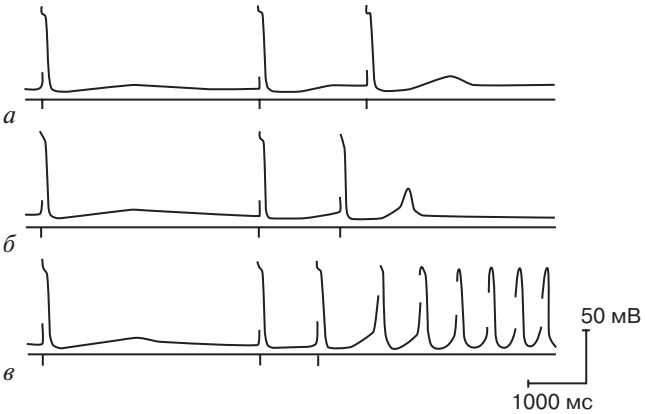


Рис. 7. Регистрация электрической активности в волокне коронарного синуса собаки на фоне норадреналина (10^{-6} г/мл). На каждом фрагменте показаны последние два потенциала из серии, включающей 10 вызванных потенциалов с интервалом 4000 мс, после которых преждевременный импульс вызывался с постоянно уменьшающимся интервалом сцепления:

а – 2000 мс; *б* – 1400 мс; *в* – 1000 мс. На фрагменте *б* за преждевременным потенциалом действия следует постдеполяризация примерно при 30 мВ, тогда как на фрагменте *в* постдеполяризация, возникающая после преждевременного потенциала действия, приводит к развитию поддерживающейся ритмической активности

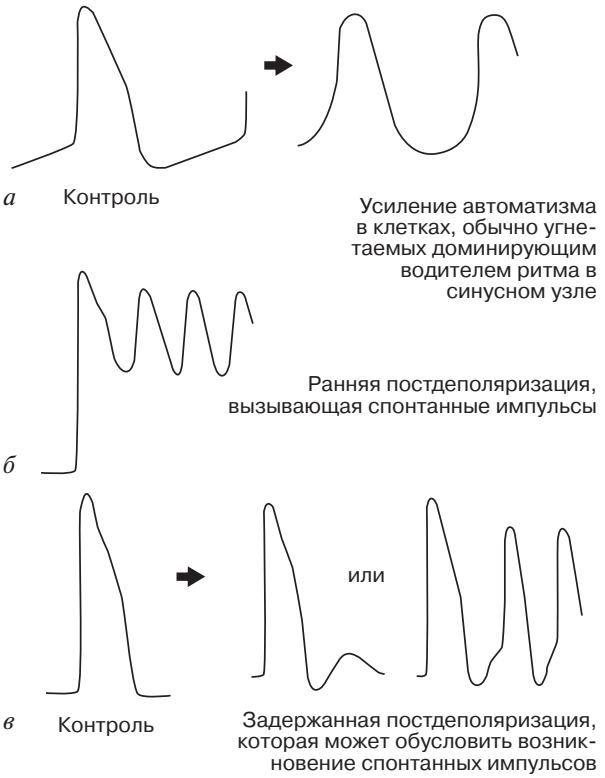


Рис. 9. Механизмы развития эктопической спонтанной активности:

а – усиление автоматизма (диастолическая деполяризация); *б* – ранняя постдеполяризация, приводящая к появлению спонтанных импульсов; *в* – задержанная постдеполяризация, также способная вызывать спонтанные импульсы

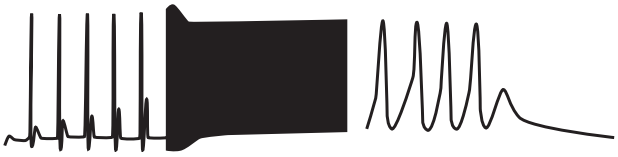


Рис. 8. Регистрация электрической активности клетки коронарного синуса собаки при стимуляции с интервалом 4000 мс. Амплитуда постдеполяризации постепенно возрастает до момента возникновения поддерживающейся ритмической активности. Во время этой резкой активности мембранный потенциал и амплитуда потенциалов действия снижаются. Справа – окончание быстрого ритма, хотя запись проводилась со скоростью, десятикратно превышающей таковую для левой части. За последним потенциалом действия следует постдеполяризация, а затем мембранный потенциал возвращается к уровню, наблюдавшемуся до начала спонтанной активности. Интервал в конце периода быстрого ритма в этом случае составляет примерно 400 мс. Амплитуда потенциала действия на записи слева равна приблизительно 90 мВ. В перфузионный раствор добавляли норадреналин (10^{-6} г/мл)

Механизм развития задержанной постдеполяризации остается неясным. Вероятно, важную роль играют ионы кальция, так как амплитуда постдеполяризации возрастает под влиянием катехоламинов и повышенной внеклеточной концентрации кальция. В то же время амплитуда снижается под действием блокаторов входа кальция (например, верапамила). Однако не менее важна и роль ионов натрия, так как амплитуда постдеполяризации уменьшается при снижении внеклеточной концентрации натрия, под действием тетродотоксина и антиаритмических препаратов I класса. Предположительно при задержанной постдеполяризации транзиторный входящий (деполяризующий) ток переносится ионами натрия, тогда как проводимость мембраны изменяется в зависимости от внутриклеточной концентрации кальция [19].

На рисунке 9 схематически представлены три типа аномального генерирования импульса: повышенный автоматизм, ранняя постдеполяризация и задержанная постдеполяризация – триггерная активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции по кардиологии; под ред. Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2001. – 226 с.
2. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство; под ред. В. И. Бураковского, Л. А. Бокерия. – М.: Медицина, 1996. – 752 с.
3. *Anderson, M. E.* QT interval prolongation and arrhythmia: An unbreakable connection? / M. E. Anderson // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 259. – P. 81–90.
4. *Antzelevitch, C.* Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada

syndromes / C. Antzelevitch, A. Oliva // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 259. – P. 48–58.
5. *Antzelevitch, C.* Basic mechanisms of reentrant arrhythmias / C. Antzelevitch // J. Curr. Opin. Cardiol. – 2001. – Vol.16. – P. 1–7.
6. *Antzelevitch, C.* Cardiac repolarization. The long and short QT / C. Antzelevitch // Europace. – 2005. – Vol.7. – P. 3–9 (Suppl.).
7. *Antzelevitch, C.* Cellular and ionic mechanisms underlying arrhythmogenesis // Cardiac Repolarization. Bridging Basic and Clinical Sciences / C. Antzelevitch, A. Burashnikov, J. M. Di Diego; eds I. Gussak, C. Antzelevitch. – Totowa, NJ: Humana Press, 2003. – P. 201– 251.
8. *Antzelevitch, C.* In vivo human demonstration of phase 2 reentry / C. Antzelevitch // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2. – P. 804–806.
9. *Antzelevitch, C.* LQT7 (Andersen syndrome) / C. Antzelevitch et al. // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 381–388.
10. *Antzelevitch, C.* Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes / C. Antzelevitch // Heart Rhythm. – 2005. – Vol.2. – P. 9–15.
11. *Belardinelli, L.* Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes / L. Belardinelli, C. Antzelevitch, M. A. Vos // Trends Pharmacol. Sci. – 2003. – Vol. 24. – P. 619–625.
12. *Burashnikov, A.* Late-phase 3 EAD. A unique mechanism contributing to initiation of atrial fibrillation / A. Burashnikov, C. Antzelevitch // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 29. – P. 290–295.
13. *Burashnikov, A.* Transmembrane action potential heterogeneity in the canine isolated arterially-perfused atrium: Effect of IKr and Ito/IKur block / A. Burashnikov, S. Mannava, C. Antzelevitch // Am. J. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. 2393–2400.
14. *Chattipakorn, N.* Delayed afterdepolarization inhibitor: A potential pharmacologic intervention to improve defibrillation efficacy / N. Chattipakorn, R. E. Ideker // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P.72–75.
15. *Cranfield, P. F.* The Conduction of the Cardiac Impulse / P. F. Cranfield. – New York: Futura, 1975.
16. *Donaldson, M. R.* Andersen-Tawil syndrome: A model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity / M. R. Donaldson, G. Yoon, Y. H. Fu, L. J. Ptacek // Ann. Med. – 2004. – Vol. 36. – P. 92–97 (Suppl. 1).
17. *Emori, T.* Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block / T. Emori, C. Antzelevitch // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P.1369–1378.
18. *Ghosh, S.* KCNQ1 assembly and function is blocked by long-QT syndrome mutations that disrupt interaction with calmodulin / S. Ghosh, D. A. Nunziato, G. S. Pitt // Circ. Res. – 2006. – Vol. 98. – P. 1048–1054.
19. *Haissaguerre, M.* Cellular mechanisms for cardiac arrythmias / M. Haissaguerre, B. F. Hoffman, M. R. Rosen // Circ. Res. – 2001. – Vol.49. – P.1–15.
20. *Hordof, A. J.* Electrophysiologic properties and response to pharmacologic agents of fibers from diseased human atria / A. J. Hordof, R. Edie, J. R. Malm et al. // Circulation. – 2006. – Vol. 74. – P.774–779.
21. *Hordof, A. J.* The cellular electrophysiologic effects of digitalis on human atria fibers / A. J. Hordof, A. Sponitz, L. Mary-Rabine // Circulation. –2003. – Vol. 64. – P.223–229.
22. *Huser, J.* Intracellular Ca2 release contributes to automaticity in cat atrial pacemaker cells / J. Huser, L. A. Blatter, S. L. Lipsius // J. Physiol. – 2000. – Vol. 524 (Pt. 2). – P. 415–422.
23. *Imanishi, S.* Automatic activity in depolarized guinea pig ventricular myocardium. Characteristics and mechanisms / S. Imanishi, B. Surawicz // J. Circ. Res. – 2001. – Vol. 43. – P. 751–759.
24. *Janse, M. J.* Circus movement within the AV node as a basis for supraventricular tachycardia as shown by multiple microelectrode recordings in the isolated rabbit heart / M. J. Janse, F. J. L. Van Capelle, G. E. Freud, D. Durrer // Circ. Res. – 2001. – Vol. 43. – P. 403–414.
25. *Katzung, B. G.* Effects of extracellular calcium and sodium on depolarixation-induced automaticity in guinea pig papillary muscle / B. G. Katzung // Circ. Res. – 2003. – Vol. 52. – P. 118–127.
26. *Kirchhof, P.* Mechanism of catecholamineinduced ventricular tachycardias in mice with heart-directed expression of junctin and triadin: Shortening of action potentials and prolonging calcium transients / P. Kirchhof, J. Klimas, L. Fabritz et al. // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2. – P. 69 (Abstract).
27. *Lenfant, J.* Activité repetitive de la fibre sino-auriculaire de grenouille: analyze des courants membranaire responsables de l`automatisme cardiaque / J. Lenfant, J. Mironneau, J. K. Aka // J. Physiol. – 2005. – Vol. 84. – P. 5–18.
28. *Matsuda, K.* Effects of aconitine on the cardiac membrane potential of the dog / K. Matsuda, T. Hoshi, S. Kameyama // Jpn. J. Physiol. – 1959. – Vol. 9. – P. 419–429.
29. *Saito, K.* Cellular mechanisms underlying the development of catecholaminergic ventricular tachycardia / K. Saito, G.-B. Nam, A. Burashnikov, C. Antzelevitch // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 2727–2733.
30. *Shmidt, R. F.* Versuch mit Aconitin zum Problem der spontanen Erregungsbildung in Herzen / R. F. Shmidt // Pfluegers Arch. – 1960. – Bd. 271. – S. 526–536.
31. *Tsuboi, M.* Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Andersen-Tawil syndrome (LQT7) / M. Tsuboi, C. Antzelevitch // Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3. – P. 328–335.
32. *Undrovinas, A. I.* Ranolazine improves abnormal repolarization and contraction in left ventricular myocytes of dogs with heart failure by inhibiting late sodium current / A. I. Undrovinas, L. Belardinelli, N. A. Undrovinas, H. N. Sabbah // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 17. – P. 161–177.
33. *West, T. S.* Single fiber recording during the production and control of flutter in the isolated atrium of the rabbit / T. S. West, A. R. Cox // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1960. – Vol. 130. – P. 303–310.
34. *Wit, A. L.* Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus / A. L. Wit, P. F. Cranfield // Circ. Res. – 2004. – Vol. 53. – P. 435–445.
35. *Wu, L.* Antiarrhythmic effects of ranolazine in a guinea pig in vitro model of long-QT syndrome / L. Wu, J. C. Shryock, Y. Song et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2004. – Vol. 310. – P. 599–605.
36. *Zhang, L.* Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with KCNJ2 mutations: Characteristic T-U-wave patterns predict the KCNJ2 genotype / L. Zhang, D. W. Benson, M. Tristani-Firouzi et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 2720–2726.
37. *Zygmunt, A. C.* Larger late sodium conductance in M cells contributes to electrical heterogeneity in canine ventricle / A. C. Zygmunt, G. T. Eddlestone, G. P. Thomas et al. // Am. J. Physiol. – 2001. – Vol. 281. – P. 689–697.

Поступила 30.11.2010

К сведению авторов

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

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

    Примеры:

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

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