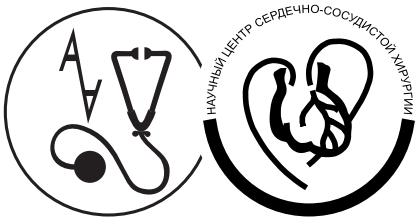
Анналы аритмологии



ANNALS OF ARRHYTHMOLOGY

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит 1 раз в два месяца

Основан в 2004 г.

4.2006

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:

119991, Москва, Ленинский пр., 8
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН
Отдел интеллектуальной собственности

Телефон редакции *(495) 236-92-87*
Факс *(495) 236-99-76*

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

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

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

Лит. редактор и корректор
Матанцева С. Г.

Компьютерная верстка и обработка графического материала
Горбунова А. А., Матвеева Е. Н.

Номер подписан в печать 05.12.2006

Отпечатано в НЦССХ
им. А. Н. Бакулева РАМН
119991 ГСП-1 Москва,
Ленинский просп., 8
Тел. (495) 236-92-87

Анналы аритмологии
2006. № 4. 1–80
ISSN 1814-6791

Подписной индекс 84535

Главный редактор Л. А. БОКЕРИЯ

Ответственный секретарь
Т. Т. Какучая

СОДЕРЖАНИЕ

Колонка редактора

Бокерия Л. А., Какучая Т. Т. Внезапная сердечная смерть: status rerum — *5*

Обзоры

Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Неминущий Н. М. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти — *9*

Хугаев С. Г. Мировой опыт внедрения концепции ранней дефибрилляции с использованием общедоступного дефибриллятора-монитора: ближайшие и отдаленные результаты — *15*

Бокерия Л. А., Базаев В. А., Ступаков С. И., Какучая Т. Т. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы: как решить дилемму между клиническими потребностями и ограниченными финансовыми ресурсами? — *21*

Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Проничева И. В. Каковы генетические предвестники внезапной сердечной смерти? — *28*

Ревишвили А. Ш., Темботова Ж. Х. Мозговой предшественник натрийуретического пептида – предиктор внезапной сердечной смерти — *35*

Бокерия О. Л., Берсенёва М. И., Какучая Т. Т. Роль полиненасыщенных жирных кислот в профилактике внезапной сердечной смерти — *38*

Базарсадаева Т. С. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в профилактике внезапной сердечной смерти — *43*

CONTENTS

The editor column

Bockeria L. A., Kakuchaya T. T. Sudden cardiac death: status rerum

Reviews

Bockeria L. A., Revishvili A. Sh., Neminushii N. M. Implantable cardioverter-defibrillators in the prevention of sudden cardiac death

Hugaev S. G. Experience of widespread implication of early defibrillation by public access defibrillators: short-term and long-term results

Bockeria L. A., Bazaev V. A., Stupakov S. I., Kakuchaya T. T. Implantable cardioverter-defibrillators: how to resolve the dilemma between clinical requirements and limited financial resources?

Bockeria L. A., Revishvili A. Sh., Pronicheva I. V. What are the genetic predictors of sudden cardiac death?

Revishvili A. Sh., Tembotova J. H. Brain natriuretic peptide – predictor of sudden cardiac death

Bockeria O. L., Berseneva M. I., Kakuchaya T. T. Omega-3 non-esterified fatty acids in the prevention of sudden cardiac death

Bazarsadaeva T. S. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the prevention of sudden cardiac death

Сокольская М. А. Антагонисты альдостерона в профилактике внезапной сердечной смерти **49**

Кислицина О. Н. Риск возникновения внезапной сердечной смерти у спортсменов **56**

Бокерия О. Л. Основные виды синкопальных состояний у детей и подростков: механизмы развития, принципы диагностики и подходы к лечению **60**

Sokolskaya M. A. Value of aldosterone antagonists in preventing sudden cardiac death

Kislizina O. N. Prediction of the sudden cardiac death in the athlete

Bockeria O. L. Syncope's in children and adolescents: mechanisms of development, diagnostics and treatment strategies

Оригинальные статьи

Original articles

Бокерия Л. А., Махалдиани З. Б., Биниашвили М. Б., Санакоев М. К. Торакоскопическая билатеральная шейно-грудная симпатэктомия (экспериментальное исследование) **68**

Bockeria L. A., Mahaldiani Z. B., Biniashvili M. B., Sanakoev M. K. Thoracoscopic bilateral cervico-thoracic sympathectomy (experimental study)

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: STATUS RERUM

Л. А. Бокерия, Т. Т. Какучая

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

Глубокоуважаемые коллеги!

Проблема внезапной сердечной смерти (ВСС) неисчерпаема. Мы вновь посвящаем этой злободневной теме очередной номер журнала «Анналы аритмологии» за 2006 год. Думается, что и в нем мы не сможем полностью осветить все существующие ныне вопросы. В дальнейшем мы не раз будем возвращаться к обсуждению этой сложнейшей проблемы.

Мировая статистика гласит:

• Сегодня на один миллион населения внезапно умирает около 30 человек в неделю.

• В США от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает 700 тысяч человек, из которых 460 тысяч – от внезапной остановки сердца.

• Внезапная сердечная смерть составляет 15–20% от числа всех ненасильственных случаев смерти среди жителей промышленно развитых стран.

• Согласно последним данным, примерно в 60% случаев ишемическая болезнь сердца (ИБС) проявляется острым коронарным синдромом, в 24% случаев – стабильной стенокардией, а в остальных 16% случаев – внезапной смертью.

• Внезапная смерть настигает 5% человек ежегодно из числа тех, кто имеет выраженную ишемическую болезнь сердца.

• Примерно у 40% лиц, имевших внебольничную внезапную смерть, она была первым клиническим проявлением заболевания, то есть у многих жертв ВСС до ее наступления никогда не наблюдалось каких-либо важных клинических симптомов.

Непосредственным механизмом внезапной сердечной смерти в 90% случаев являются желудочковые тахиаритмии. Несмотря на сокращение смертности от сердечно-сосудистых причин, за последние 10 лет частота ВСС остается высокой, с минимальным снижением. Преждевременная смерть имеет трагические последствия для семей и общества. В экономически развитых странах в 75–80% случаев причиной ВСС служит ИБС, от 10 до 15% в структуре ВСС занимают кардиомиопатии различной этиологии (гипертрофическая, дилатационная), от 3 до 5% случаев – миокардиты, приобретенные или врожденные пороки сердца, саркоидоз, а 1–2% приходится на наследственные заболевания, такие как синдром удлиненного интервала *Q–T*, синдром Бругада, синдром укороченного интервала *Q–T*, аритмогенная дисплазия правого желудочка, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия и т. д. Раньше от остановки сердца умирали в основном люди старшего возраста, но сегодня ситуация изменилась. Например, от атеросклероза сосудов сердца все чаще умирают люди в самом расцвете лет. По статистике, 25% молодежи в возрасте 18–20 лет находятся в группе риска, а пятая часть людей в возрасте 25–30 лет уже имеют признаки атеросклероза. А ведь здесь речь идет лишь об атеросклерозе, который является далеко не единственной причиной внезапной сердечной смерти. В России по данным за 2005 г. в структуре общей смертности на болезни системы кровообращения приходится 56,1% (29,4% – ИБС, в том числе инфаркт миокарда, и 26,7% – болезни сосудов головного мозга, в том числе инсульт), а ВСС уносит ежегодно около 600 тысяч жизней.

Специфических предвестников ВСС нет. Факторы риска возникновения ВСС во многом схожи с факторами риска ИБС и атеросклероза. К ним относят: возраст 45 лет и старше (хотя, как было отмечено выше, возрастной критерий изменился; по данным Фремингемского исследования, частота ВСС в структуре смертности от ИБС составила 62% среди мужчин в возрастной группе 45–54 лет, 58% – в возрастной группе 55–64 лет и 42% в возрастной группе 65–74 лет, а по данным L. H. Kuller, 31% смертей являются внезапными у людей в возрасте 20–29 лет), мужской пол (в последнее время появились данные о повышении частоты ВСС у женщин в возрастной категории 35–44 лет), отягощенная наследственность, повышение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Однозначных доказательств самостоятельной роли артериальной гипертензии, курения и сахарного диабета не

получено. Однако относительно последнего следует отметить, что существует свидетельство того, что сахарный диабет является значимым фактором риска развития ВСС. Увеличение риска сердечно-сосудистой заболеваемости происходит задолго до клинического проявления диабета, подтверждая тем самым так называемую теорию «тикающих часов». В настоящее время выделены и другие факторы риска – это систолическая дисфункция левого желудочка (низкая ФВ ЛЖ), гипертрофия миокарда левого желудочка, изменения конечной части желудочкового комплекса на электрокардиограмме (поздние потенциалы желудочков), частоты сердечных сокращений, нарушение баланса симпатической и парасимпатической активности вегетативной нервной системы, удлинение и дисперсия интервала *Q–T* и т. д. Наиболее диагностически надежной была признана комбинация предикторов жизнеугрожающих желудочковых аритмий, включающая наличие поздних потенциалов желудочков, сниженной вариабельности сердечного ритма и дисперсии интервала *Q–T*. Установлено прогностическое значение желудочковой экстрасистолии и неустойчивой желудочковой тахикардии у больных ИБС. Ухудшают прогноз повторные ИМ в анамнезе и наличие аневризмы ЛЖ.

Не вызывает сомнения, что роль всех вышеперечисленных предикторов ВСС научно обоснована. Хотя и существует мнение, что положительное предсказательное значение факторов риска в клинических исследованиях тесно взаимосвязано с длительностью дальнейшего периода наблюдения, большинство традиционных факторов риска ВСС имеет относительно низкую предсказательную значимость, что не позволило бы их широко использовать в качестве рекомендаций к имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов у пациентов с риском развития ВСС, не говоря уже о непрактичности их применения для стратификации риска в общей популяции асимптомных людей. Все это побудило к поиску новых подходов для оценки риска развития ВСС на основании современных достижений молекулярной биологии и генетики. Проведенные за последние несколько лет фундаментальные и клинические исследования позволили выявить молекулярные, генетические, биофизические и биохимические маркеры ВСС. О них – в будущих публикациях.

Общепринятый комплекс мероприятий, включающий первичную и вторичную профилактику ВСС, предусматривает:

– стратификацию риска у пациентов с заболеваниями сердца с целью своевременного выявления и защиты лиц с высокой степенью риска ВСС;

– немедленную и эффективную реанимацию в случаях ВСС;

– лечение успешно реанимированных после перенесенной ВСС.

Чтобы дефибрилляция была эффективной, ее следует проводить в первые минуты после остановки сердца. С каждой минутой шансы жертвы на выживание падают на 7–10%. Спустя 10 минут их почти не остается. Именно поэтому на протяжении многих лет в мировом масштабе внедрялась концепция ранней дефибрилляции (в пределах 6–8 минут от остановки сердца), с размещением портативных общедоступных дефибрилляторов в машинах скорой помощи, полицейских и пожарных автомобилях, местах массового скопления людей (терминалах аэропортов, самолетах, казино, производственных помещениях и других публичных местах, где вероятность развития ВСС высока). В целом ряде исследований, проведенных в Европе и в США, эта концепция доказала свою полезность. Таким образом, ясно, что ВСС не терпит промедления в действиях, составляющих цепь мероприятий, каждое звено которой измеряется долями секунд, а цена этих мгновений – человеческая жизнь! Часто внезапная остановка сердца происходит без свидетелей, когда быстрое оказание помощи не представляется возможным. В 80–90% случаев ВСС происходит в домашних условиях, поэтому следующим логичным местом для размещения дефибрилляторов должен был быть дом. 13 ноября 2002 г. газета «New York Times» сообщила, что Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило первый дефибриллятор, специально предназначенный для домашнего использования. Им стал автоматический внешний дефибриллятор «HeartStart», названный домашним (Home defibrillator «HeartStart»), специально разработанный компанией «Philips».

С момента внедрения в клиническую практику имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) доказали свою высокую эффективность и превосходство перед другими методами лечения в предотвращении ВСС при жизнеугрожающих аритмиях. Число пациентов с ИКД неуклонно растет. Несмотря на высокую стоимость этих высокотехнологических устройств, общие расходы на их использование в Европе и США (включающие стоимость аппарата, процедуру имплантации и дальнейшее ведение и наблюдение больных) являются скромными в процентном отношении к совокупным расходам на здравоохранение. Например, в Европе почти сорока тысячам пациентов были имплантированы ИКД общей стоимостью 0,6 млрд евро, что составило 0,2% от общих расходов, затрачиваемых на лечение паци-

ентов. Затраты на ИКД в США в 2000 г. были в четыре раза ниже затрат на транслюминальную баллонную ангиопластику или аортокоронарное шунтирование и в пятнадцать раз ниже затрат на антибиотикотерапию. Поэтому в странах Европы и в США решение об использовании ИКД принимается не на основании экономических вопросов, а на основании строгих показаний, в соответствии с общепринятыми международными рекомендациями.

За 2004 год в 15 клиниках России было имплантировано или реимплантировано 75 ИКД, что составило 0,5 имплантаций на 1 млн населения России. В НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН за истекшие 15 лет выполнено 225 имплантаций ИКД. Принципиально важным является тот факт, что 39% имплантированных систем — это многокамерные ИКД, предназначенные либо для физиологической стимуляции, дискриминации наджелудочковой тахикардии от желудочковой, либо для бивентрикулярной ресинхронизирующей стимуляции, лечения застойной сердечной недостаточности. Несмотря на небольшое число имплантаций, количество их увеличивается с каждым годом. Одним из главных сдерживающих факторов является дороговизна ИКД и отсутствие системы страхования пациентов для проведения таких дорогостоящих операций в России.

Одним из возможных условий улучшения ситуации в вопросах предупреждения и лечения ВСС в России является принятие общегосударственной программы «Профилактика жизнеугрожающих аритмий и ВСС», которая дважды обсуждалась на заседаниях Президиума РАМН и будет обсуждаться на слушаниях в Государственной Думе. Наряду с важностью проведения государственных мероприятий и финансирования, необходима подготовка парамедицинских служб (а также немедицинского персонала) для проведения быстрой и эффективной реанимации, бережное планирование бюджета на оборудование, обучение и мониторинг, использование наружных автоматических дефибрилляторов, разработка и производство отечественных имплантируемых ИКД. В 2004 г. обеспечение интервенционным и хирургическим пособием для лечения больных с аритмиями в РФ было несколько лучше, чем в предыдущие годы. Если при имплантации электрокардиостимуляторов и радиочастотной аблации обеспеченность населения эффективной лечебной помощью составляет около 30%, то при имплантации ИКД — только 0,8% (по данным отчета «Состояние интервенционной и хирургической аритмологии в России в 2004 году»).

Вне зависимости от того, показан ли ИКД больному или нет, необходимость применения лекарственной терапии остается такой же актуальной. Ее роль не должна недооцениваться. Помимо антиаритмических препаратов в настоящее время во всем мире используют лекарственные средства, не оказывающие прямого антиаритмического действия, но играющие важную роль в предотвращении ВСС путем влияния на такие звенья в патогенезе возникновения желудочковых тахиаритмий, как молекулярно-клеточные на уровне клеточных мембран, ишемические, биохимические, нейрогуморальные, метаболические, процессы ремоделирования и т. д. К таким лекарственным препаратам относятся омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, антагонисты альдостерона, антагонисты эндотелина, ингибиторы вазопептидазы, α-фактор некроза опухоли, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, мозгового предшественника натрийуретического пептида и др. Читателям будет интересно ознакомиться с аналитическими обзорами, оценивающими роль некоторых из вышеперечисленных препаратов в профилактике ВСС.

Большой интерес и резонанс вызывает малоизученная область стратификации риска развития ВСС в среде молодых людей, профессионально занимающихся спортом. Погибнуть от внезапной остановки сердца может даже молодой и внешне совершенно здоровый человек. Вот лишь два примера: 28-летний чемпион мира по фигурному катанию Сергей Гриньков и 21-летний хоккеист Александр Осадчий. Среди пациентов с ИБС среднего и пожилого возраста физическая активность может рассматриваться как «палка о двух концах». Повышен риск острых коронарных событий и соответственно ВСС у тех, кто занимается спортом нерегулярно, и напротив – регулярное выполнение дозированных физических нагрузок, как среди мужчин, так и среди женщин, благоприятно влияет на отдаленный прогноз выживаемости и способствует предотвращению развития коронарных событий.

В противоположность этому, занятия спортом у подростков и молодых людей могут быть ассоциированы с высоким риском ВСС. Ежегодно в Соединенных Штатах происходит от 10 до 25 связанных с занятиями спортом смертельных случаев от сердечных причин, и у 5 молодых спортсменов из 100 000 имеются предрасполагающие факторы. Спорт выступает в роли триггера остановки сердца у спортсменов со скрытыми, недиагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как кардиомиопатия, ИБС, аномальное отхождение коронарных артерий, аритмогенная дисплазия правого желудочка, каждое из которых может предрасполагать к развитию жизнеугрожающих желудочковых аритмий во вре-

мя занятий спортом. Показательными являются высококвалифицированные расширенные скрининговые обследования молодых атлетов на досоревновательном этапе, проводимые в Италии на протяжении последних 20 лет, которые благодаря своевременной и точной диагностике позволили в значительной степени снизить смертность от такого заболевания, как гипертрофическая кардиомиопатия. ВСС у спортсменов может также наступить вследствие чрезмерных физических нагрузок – спортивной травмы в результате острого перенапряжения здорового сердца, проявляющегося острой «дистрофией» миокарда. «Сотрясение» сердца (commotio cordis) вызывается тупым ударом по грудной клетке, при котором развивается желудочковая тахикардия или фибрилляция. Оно было описано у молодых игроков в бейсбол и хоккей. Для возникновения жизнеугрожающей аритмии тупой удар должен произойти во время «электрически ранимого периода» сердечного цикла. Хотя и относительно редкая, но потенциальная возможность ее возникновения заставила многих призывать к использованию приспособлений, защищающих грудную клетку у юных атлетов при занятиях спортом, подвергающих их наибольшему риску, таких как бейсбол и хоккей. Для спортсменов с потенциальным риском ВСС совет о дальнейших занятиях спортом должен основываться на тщательном обследовании и даваться с осторожностью. Совет, который понят плохо, может парализовать активность спортсмена, а совет, которому следуют несоответствующим образом, может оказаться фатальным.

В рассматриваемом контексте весьма актуальной представляется тема диагностики и лечения синкопальных состояний у детей и подростков. Частота синкопе в данной возрастной группе по данным обращений к врачам варьирует от 0,05 до 0,3% (приблизительно 0,5–3 случая на 1000). Синкопальные случаи, которые не охвачены медицинской статистикой, возможно, встречаются гораздо чаще. В одном исследовании, проведенном среди студентов-медиков в возрасте в среднем 20 лет, у 20% мужчин и 50% женщин по крайней мере 1 раз отмечались синкопе. Пик встречаемости синкопальных состояний приходится на возрастной период 15 лет с почти более чем двухкратным преобладанием у девочек, чем у мальчиков. Наиболее часто встречающимися в этом возрасте являются вазовагальные и нейрокардиальные синкопе – они диагностируются в 80% случаев при обращении к врачу. Кардиальные синкопе встречаются реже, но они всегда должны расцениваться как жизнеугрожающие, пока не доказано обратное. Так, от 30 до 80% внезапных смертей у детей и 50–85% у лиц молодого возраста (частота ВСС 1,3–8,5 случаев на 100 000 пациентов ежегодно) обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как кардиомиопатии, миокардиты, аортальный стеноз, аномалии развития коронарных артерий, первичная легочная гипертензия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, синдром удлиненного интервала *Q–T*, синдром предвозбуждения желудочков и др. Внезапно, от прогрессирующих аритмий погибают дети, перенесшие операции по поводу врожденных пороков сердца. Тщательно разработанный алгоритм обследования детей и подростков с синкопальными состояниями позволяет дифференцировать причины синкопе и в соответствии с этим проводить необходимый комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

Наконец, чрезвычайно интересным является экспериментальное исследование по торакоскопической билатеральной шейно-грудной симпатэктомии, выполненное на беспородных собаках обоего пола в экспериментальном отделе нашего Центра. Целью данного исследования являлась разработка и проверка возможности осуществления торакоскопической билатеральной шейно-грудной симпатэктомии для двухсторонней десимпатизации сердца у собак, и самое важное – оценка ее безопасности и эффективности. Известно, что для лечения больных с синдромом удлиненного интервала *Q–T*, резистентных к медикаментозной терапии, в 60-х годах была предложена операция левосторонней симпатической денервации сердца. Однако, несмотря на уменьшение случаев синкопе и улучшение выживаемости, она не получила широкого распространения, в основном из-за развития синдрома Горнера и высокой травматичности операции. Внедрение торакоскопических технологий в настоящее время открывает новые перспективы в малотравматичном и менее рискованном осуществлении подобных операций не только в эксперименте, но и в клинике. Читателям будет интересно ознакомиться как с результатами нашего экспериментального исследования, так и с мировым опытом выполнения подобных операций, представленными авторами.

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.12-089.843:616.12-036.886

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОВЕРТЕРЫ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Н. М. Неминущий

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, кафедра сердечно-сосудистой хирургии № 2 Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова (ректор – академик М. А. Пальцев), Москва

В современном определении внезапная сердечная смерть (ВСС) – это естественная смерть вследствие сердечной патологии, которой предшествовала внезапная потеря сознания в течение часа после манифестации острых симптомов, когда может быть известно о предшествующем заболевании сердца, но наступление смерти является неожиданным. Термин «сердечная» ограничивает только те случаи внезапной смерти, которые обусловлены сердечными заболеваниями, а ограничение по времени дает максимум вероятности аритмического механизма остановки кровообращения, поскольку известно, что при продолжительности терминальных состояний до 1 часа аритмическая смерть регистрируется в 88–93% случаев [3, 18].

Драматизм данного явления обусловлен не только его внезапностью, но прежде всего его массовостью. В США внезапная сердечная смерть ежегодно уносит от 300 до 400 тыс. человек, а в экономически развитых странах Европы ежедневно внезапно умирают около 2500 человек, причем только в 2–5% случаев смерть наступает в медицинских учреждениях [11]. В России в 2004 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 55,82% от общей смертности. Если исходить из того, что ВСС составляет около 40–50% от смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях, а показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2004 г. составил 892 на 100 тыс. населения, то простейшие расчеты показывают, что ежегодная частота ВСС в России составляет 450–600 тыс. случаев [2]. В целом расчетное число случаев ВСС в общемировом масштабе ежегодно составляет около 3 млн, при возможности выживания не более 1,0% [31]. Вероятность успешной реанимации в экономически развитых странах не превышает 5,0%, поскольку даже при наилучшей системе спасения, реанимации и ранней дефибрилляции обеспечить высокий процент выживаемости невозможно. Большинство подобных событий происходит без свидетелей, и невозможно оказать помощь в пределах 6–8 минут, так, 40% ВСС не засвидетельствованы или происходят во сне, а 80% ВСС происходят дома [13].

Основной нозологической причиной ВСС является ИБС (80–85%), причем более 65% случаев связаны с остро возникшими нарушениями коронарного кровообращения, от 5 до 10% занимает дилатационная кардиомиопатия и около 5–10% – другие заболевания сердца. Непосредственным механизмом остановки кровообращения являются нарушения ритма сердца, среди которых до 90% составляют желудочковые тахиаритмии. Оставшиеся 10% приходятся на электромеханическую диссоциацию и брадиаритмии, последние встречаются реже, чем тахиаритмии, однако выживаемость при брадиаритмиях значительно ниже [6, 30]. Распространенность синдрома ВСС и малая вероятность выживания, особенно среди людей трудоспособного возраста, заставили искать новые подходы для разработки оптимальных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, что привело к созданию различных современных технологий, и в первую очередь клиническому применению имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) для лечения жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и профилактики ВСС.

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ

Впервые об успешном «оживлении» человека с помощью электрического тока сообщил член Лондонского Королевского гуманитарного общества, исследователь электрической стимуляции сердца Чарльз Кайт (Charles Kite, 1768–1811 гг.). Он описал случай возвращения к жизни трехлетней девочки после воздействия электрического разряда лейденской банки [21]. Понятие «фибрилляция желудочков» в 1850 г. ввели M. Hoffa и C. Ludwig, которые вызывали остановку сердца, провоцируя фибрилляцию желудочков с помощью слабых электрических стимулов [19]. Несколько позже статью о подобных экспериментах опубликовал A. Vulpian [37]. Французский исследователь G. Duchenne в 1872 г. сообщил о возможности лечения тахикардии с использованием электрической катушки, цепи размыкания и батареи [15].

Существенным прорывом в понимании механизмов внезапной смерти, позволившим впоследствии развивать электрокардиотерапию, была статья J. MacWilliams «Сердечная недостаточность и внезапная смерть» в «British Medical Journal» в 1889 г., в которой автор первым высказал предположение о связи внезапной смерти с фибрилляцией желудочков [22]. Десятью годами позже J. Prevost и H. Battelli индуцировали фибрилляцию желудочков (ФЖ) у собаки, использовав для восстановления сердечного ритма воздействие постоянным током длительностью 1–2 секунды [33]. К сожалению, их открытие не получило признания, что значительно отсрочило применение дефибрилляции в клинике.

Существенный вклад в изучение механизмов аритмогенеза и дефибрилляции внес C. Wiggers из Кливлендского университета Западного Резерва (США) [38]. Благодаря его экспериментальным работам в 1947 г. хирург C. S. Beck во время операции на открытом сердце осуществил дефибрилляцию воздействием переменного тока [7].

В разработке теоретических основ дефибрилляции большая заслуга отечественных ученых. В 1939 г. Н. Л. Гурвич [17] предложил идею импульсного воздействия и обосновал форму импульса; этот метод в дальнейшем стал широко применяться во всем мире, в отличие от методики C. Wiggers, который использовал воздействие переменным током. Результатом работ группы ученых во главе с Н. Л. Гурвичем стало создание в 1957 г. первого в мире конденсаторного дефибриллятора [1].

B. Lown в 1962 г. предложил для купирования приступов ЖТ и НЖТ синхронизированный с *R*-зубцом разряд [20]. Поскольку при ФЖ отсутствуют координированные желудочковые циклы (*QRS*-комплексы), электрический разряд может быть нанесен в любое время. Однако при устранении тахикардии приходится считаться с возможностью попадания разряда в уязвимую фазу сердечного цикла. Это создает угрозу возникновения ФЖ. Чтобы избежать этого, был предложен синхронизированный с *R*-волной на ЭКГ (задержка 10–20 мс) разряд. Включение разряда производится синхронизатором, связанным с ЭКГ-монитором и дефибриллятором. Этот комплекс B. Lown назвал кардиовертером, а сам метод – кардиоверсией.

Идея автоматической дефибрилляции принадлежит французскому врачу F. Zacouto [16, 36], который в 1953 г. предложил реанимационное устройство, управляемое ЭКГ и артериальной пульсацией. Впоследствии это устройство было создано, запатентовано и применялось в клинической практике. Прибор располагался рядом с пациентом и мог произвести дефибрилляцию в автоматическом режиме при отсутствии пульса и *QRS*-комплексов на ЭКГ.

В СССР проблемой клинического применения электроимпульсной терапии руководил академик А. А. Вишневский, который в 1959 г. впервые провел дефибрилляцию предсердий у пациента после закрытой митральной комиссуротомии. В 1970 г. академик А. А. Вишневский и профессор Б. М. Цукерман были удостоены Государственной премии СССР за внедрение электроимпульсной терапии в клиническую практику.

Отечественные исследования по автоматической кардиоверсии-дефибрилляции с 1985 г. возглавлял академик РАМН В. В. Пекарский. В результате этой работы был создан автоматический кардиовертер-дефибриллятор, применявшийся в клинической практике, а также опытные образцы имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, которые прошли успешные испытания в серии экспериментов на животных. К сожалению, в силу многих причин довести данные приборы до производства и клинического применения не удалось.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ИКД

С развитием проблемы лечения аритмий сердца посредством имплантируемых приборов возник вопрос о необходимости нанесения электрического разряда с устройства для устранения жизнеугрожающих аритмических эпизодов, однако создание подобного имплантируемого устройства было связано с большими техническими сложностями. В 1969 г. выдающийся ученый-исследователь M. Mirowski вместе с доктором M. Mower создали первый прототип имплантируемого дефибриллятора [24, 25]. В течение одиннадцати лет приборы совершенствовались и проводились доклинические исследования по имплантации их собакам. В феврале 1980 г. в Johns Hopkins Medical Center в Балтиморе при участии M. Mirowski и M. Mower доктора V. Gott, P. Reid, M. Weisfeldt, L. Watkins

впервые имплантировали дефибриллятор женщине, страдающей пароксизмами «быстрой» ЖТ [29]. Первая операция по имплантации ИКД в России была выполнена в 1990 г. в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН академиком РАМН Л. А. Бокерия.

Первая генерация серийно производимых ИКД, разработанная к 1982 г., обладала функцией синхронной кардиоверсии и дефибрилляции, с максимальной мощностью разряда 25 Дж (рис. 1). Использовалась смешанная, эпи-/эндокардиальная система электродов. Прибор имел титановый корпус размерами 11,2×7,1×2,5 см, массу – 292 г и получил название «AICD» (сокращение от англ. automatic implantable cardioverter-defibrillator) [29].

Дальнейшая миниатюризация приборов позволила имплантировать их в пекторальную позицию с использованием трансвенозного доступа для проведения эндокардиальных электродов. Большинство авторов относят такие приборы к четвертому поколению. Техническими новшествами явились: электрически активный корпус прибора, использующийся в качестве одного из электродов при нанесении разрядов, и возможность регистрации и хранения в памяти электрограмм произошедших аритмических событий. Данная функция получила название «ИКД-холтер» и позволила реально оценивать мотивированность срабатываний прибора.

Практически одновременно (в 1996 г.) появились двухкамерные ИКД. Необходимость их клинического применения была продиктована прежде всего потребностью в физиологической двухкамерной стимуляции, так как совместное использование ИКД и ЭКС у одного больного не только технически неудобно и увеличивает количество осложнений, но и опасно с точки зрения правильной детекции ФЖ дефибриллятором при наличии дополнительных электрических потенциалов. Кроме того, детекция предсердного ритма позволяет прибору с большей достоверностью отличать желудочковые аритмии от наджелудочковых, и тем самым избавляет пациента от немотивированных разрядов [10].

Таким образом, на сегодняшний день в клинике используются ИКД IV и V поколений (некоторые авторы предпочитают не называть двухкамерные ИКД приборами V поколения), размеры и вес которых вплотную приблизились к таковым у ЭКС (рис. 2). Средний срок службы составляет 7–8 лет, в зависимости от использования электростимуляции и электрошоковой терапии. Возможность применения последней составляет до 100 разрядов при энергии 30–35 Дж. Технические характеристики современных ИКД в сравнении с параметрами первых приборов приведены в таблице 1.

Рис. 1. Одна из первых моделей ИКД (объем –150 см^3).

Рис. 2. Современные ИКД – двухкамерный и однокамерный (36 см^3, масса 75 г, закругленный корпус, энергия шока – 35 Дж, программируемый активный корпус).

Таблица 1

Технические характеристики первых и современных ИКД

Параметры	Первые ИКД	Современные ИКД
Размеры и вес	>200 см^3, >280 г	<40 см^3, <80 г
Срок службы батарей	2–3 года	6–9 лет
Энергия разряда	25–30 Дж	30–35 Дж
Терапия брадиаритмий	VVI	VVI(R), DDD(R)
Хирургический доступ	Торакотомия	Трансвенозный
Место расположения	Абдоминальное	Пекторальное
Место выполнения операции	Операционная	Электрофизиологическая лаборатория
Длительность имплантации	2–4 часа	1–1,5 часа
Койкодни	14–24 дня	2–5 дней
Периоперационная летальность	Более 9%	Менее 1%

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

История развития ИКД-терапии – это история клинических исследований по изучению ее эффективности. Первые исследования были инициированы M. Mirowski, результаты которых, опубликованные в 1983 г., продемонстрировали первые успехи [26]. Анализ данных, полученных после первых 52 имплантаций, показал снижение уровня смертности против ожидаемого на 52%. Общая смертность в течение года составила 22,9%, а внезапная – 8,5%. В дальнейшем было проведено много более или менее хорошо организованных исследований, подавляющее большинство которых показало полезность и эффективность ИКД-систем. Поскольку в то время пациентов с высоким риском ВСС идентифицировали в основном по наличию в анамнезе эпизодов желудочковых тахиаритмий, исследования были направлены на изучение эффективности ИКД во вторичной профилактике ВСС и сравнение результатов их применения с эффективностью лекарственных препаратов и других методов лечения.

Как известно, мероприятия, направленные на предупреждение внезапной сердечной смерти, подразделяются на первичные и вторичные, в зависимости от наличия подобных эпизодов в анамнезе.

1. *Первичная профилактика внезапной сердечной смерти* подразумевает проведение профилактических мероприятий у пациентов с выявленными предикторами развития ВСС, без спонтанных гемодинамически значимых эпизодов аритмий и ВСС в анамнезе.

2. *Вторичная профилактика внезапной сердечной смерти* проводится у больных, имевших хотя бы один спонтанный эпизод гемодинамически значимой аритмии и/или ВСС.

Основными исследованиями по изучению эффективности ИКД во вторичной профилактике ВСС явились AVID, CASH и CIDS.

В проспективное рандомизированное исследование *CASH* (Cardiac Arrest Study Hamburg) вошли 346 пациентов после зарегистрированных эпизодов ВСС. На начальном этапе, по истечении 11 месяцев, обнаружились слишком большие различия по частоте случаев внезапной смерти между пациентами с ИКД (0%) и получавшими пропафенон (17%, $p = 0{,}0009$), после чего использование последнего было прекращено. В дальнейшем изучались группы больных, получавших амиодарон и метопролол, у которых двухлетняя общая смертность составила 19,6%, против 12,1% у больных с ИКД, при частоте ВСС 11 и 2% соответственно ($p = 0{,}001$) [34, 35].

Почти в два раза больше пациентов (659 человек) объединило исследование *CIDS* (Canadian Implantable Defibrillator Stady). Среди них внезапная смерть регистрировалась у 314 человек, желудочковые тахикардии (ЖТ), сопровождавшиеся синкопе, – у 87 больных, и ФВ ЛЖ менее 35% – у 167 пациентов. Все они были рандомизированы на две равные группы: 1) получающие амиодарон – 331 пациент; 2) подвергнутые имплантации ИКД – 328 пациентов. При наблюдении в течение 3 лет показатели смертности в группах составили 30 и 25% соответственно, при этом различия были близки к статистически достоверным ($p = 0{,}07$) [12].

В исследование *AVID* (Amiodarone Versus Implantable Defibrillator Study) вошли 1016 человек, имевшие в анамнезе внезапную смерть, связанную с ЖТ/ФЖ, и симптоматические ЖТ при ФВ ЛЖ менее 40%. В контрольной группе кроме амиодарона у 10% больных использовался соталол. Период наблюдения составил 3 года. При оценке результатов смертность в группе лекарственной терапии составила 35,9%, в то время как у пациентов с ИКД – 24,6% ($p<0{,}001$), при преимуществе в снижении летальности у последних на 31% [4, 14].

Эффективность ИКД в первичной профилактике ВСС изучалась во многих исследованиях, основными из которых явились: *CABG-Patch, MADIT, MADIT II, MUSTT, SCD-HeFT*.

Основной задачей исследования *CABG-Patch* (Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial) [8, 9] явилась оценка необходимости профилактической имплантации ИКД пациентам с ИБС после выполнения операций прямой реваскуляризации миокарда. В исследование включили 900 пациентов, страдающих ИБС, со сниженной ФВ ЛЖ (в среднем 27±6%), неустойчивыми ЖТ и наличием поздних потенциалов на ЭКГ ВР. После рандомизации на две группы пациентам первой группы выполнялось шунтирование коронарных артерий и имплантировались ИКД с эпикардиальными электродами. У пациентов второй группы ограничились только реваскуляризацией миокарда. Операционная летальность составила в группе больных с ИКД 5,4%, а среди пациентов без ИКД – 4,4% ($p>0{,}1$). Пациентам обеих групп была назначена профилактическая антиаритмическая терапия препаратами III класса и бета-адреноблокаторами. На четвертый год исследования смертность пациентов в группе с ИКД составила 27%, а среди больных без ИКД – 24%. Исследование продемонстрировало нецелесообразность профилактического применения ИКД после выполнения прямой реваскуляризации миокарда у данной категории пациентов, кроме того, адекватное восстановление коронарного кровотока явилось фактором, влияющим на устранение аномальных показателей ЭКГ ВР и снижающим риск внезапной аритмической смерти.

Рандомизированное мультицентровое исследование *MADIT* (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) [23, 27] включило 196 пациентов, перенесших инфаркт, с ФВЛЖ не более 35%, имеющих спонтанные неустойчивые пароксизмы ЖТ и индуцируемые устойчивые ЖТ, некупируемые прокаинамидом. В группе лекарственной терапии 74% пациентов получали амиодарон. Смертность среди этих больных, зарегистрированная в течение двух лет наблюдения, составила 38,6% в группе лекарственной терапии и 15,8% у пациентов с ИКД, а к четвертому году эти показатели составили 49 и 29% соответственно. Смертность в группе пациентов с ИКД снизилась на 54%. Помимо того, что исследование показало преимущество ИКД как средства первичной профилактики ВСС, его основным выводом стало доказательство непригодности амиодарона у пациентов с устойчивыми к прокаинамиду в остром тесте ЖТ.

В исследование *MADIT II* вошли 1232 пациента в возрасте старше 20 лет, перенесшие 1 инфаркт и более, с ФВ ЛЖ 30% и менее, при наличии желудочковой экстрасистолии (10 и более в час). Пациенты были рандомизированы на две группы: с ИКД и без такового, в соотношении 3:2. Исследование MADIT II продемонстрировало уменьшение общей летальности на 31% в группе больных с ИКД относительно пациентов, получающих традиционную лекарственную терапию. За 20 месяцев (от 6 дней до 53 месяцев) наблюдения смертность в первой группе составила 14,2%, против 19,8% – во второй группе [28].

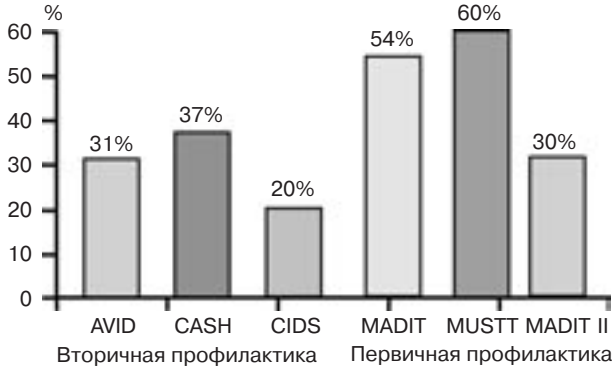


Рис. 3. Снижение смертности среди пациентов с ИКД в сравнении с пациентами, получавшими антиаритмическую лекарственную терапию, в основных клинических исследованиях.

В исследование *SCD-HeFT* (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) включили пациентов, имевших II–III ФК по NYHA, с ФВ ЛЖ 35% и менее. Все пациенты получали традиционную лекарственную терапию сердечной недостаточности. Была проведена рандомизация пациентов на три группы: 1-я – назначение кордарона, 2-я – имплантация ИКД, 3-я – плацебо. В сравнении с плацебо терапия амиодароном ассоциировалась с аналогичным риском смерти. Применение ИКД продемонстрировало снижение смертности в сравнении с плацебо на 23% [5]. Показатели выживаемости в основных рандомизированных исследованиях представлены на рис. 3.

Результаты основных исследований по изучению эффективности ИКД в первичной профилактике ВСС приведены в таблице 2 [32]. Метаанализ

Таблица 2

Основные рандомизированные исследования по изучению эффективности ИКД в первичной профилактике ВСС (Nanthakumar K. и соавт., 2004)

Исследование	Число больных, *n*/*N**	Контр. группа (мед. терапия), *n*/*N**	RR (рандомизация), 95% CI	Доля, %	RR (рандомизация), 95% CI
AMIOVIRT	6/51	7/52		2.76	0.87 [0.32, 2.42]
CABG Patch	101/446	95/454		12.79	1.08 [0.84, 1.39]
CAT	13/50	17/54		5.93	0.83 [0.45, 1.52]
COMPANION	105/595	131/617		13.19	0.83 [0.66, 1.05]
DEFINITE	28/229	40/229		8.46	0.70 [0.45, 1.09]
DINAMIT	62/332	58/342		11.00	1.10 [0.80, 1.52]
MADIT I	15/95	39/101		7.12	0.41 [0.24, 0.69]
MADIT II	105/742	97/490		12.71	0.71 [0.56, 0.92]
MUSTT	35/161	255/537		11.42	0.46 [0.34, 0.62]
SCD-HeFT	182/829	244/847		14.62	0.76 [0.65, 0.90]
Всего (95% CI)...	3530	3723		100	0.75 [0.63, 0.91]

Всего смертей: 652 (ИКД); 983 (мед. терапия)
Тест на разнородность: Chi^2=29.67, df=9 (p=0.0005), I^2=69.7%
Тест на суммарный эффект: Z=3.00 (p=0.003)

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10

Предпочтителен ИКД Предпочтительна медикаментозная терапия

* *n* – число умерших; *N* – число пациентов в группе.

данных всех исследований показал снижение смертности в среднем на 25%. Только два исследования – *CABG-Patch* и *DINAMIT* не продемонстрировали успеха ИКД-терапии. Трудно удержаться от критики данных исследований, но если с их выводами полностью согласиться и не имплантировать ИКД непосредственно после острого инфаркта миокарда (DINAMIT) и во время операций по реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование) (CABG-Patch), то суммарное снижение смертности среди участников остальных исследований возрастет до 37%.

Подавляющее большинство исследований, спланированных для изучения эффективности ИКД в первичной и вторичной профилактике ВСС, показали значительное преимущество ИКД, причем оно существенно выше в исследованиях по первичной профилактике ВСС, то есть снижение смертности в них *было более значимым,* чем в исследованиях по вторичной профилактике ВСС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как результаты клинических исследований, так и результаты экономического анализа подтверждают обоснованность применения ИКД в первичной профилактике ВСС, поскольку данные приборы существенно увеличивают продолжительность жизни пациентов активного, трудоспособного возраста. Клинические исследования не только доказали эффективность ИКД в лечении жизнеугрожающих аритмий и профилактике ВСС, они также позволили определить критерии отбора в группу высокого риска ВСС. Сравнение эффективности лекарственной профилактики ВСС, в частности использования амиодарона, с эффективностью ИКД показало преимущество последних. Однако, на наш взгляд, противопоставление данных методик не является продуктивным. Сегодня ИКД являются безальтернативным средством профилактики ВСС, а необходимость применения лекарственной терапии остается такой же актуальной, вне зависимости от того, показан ли больному ИКД или нет.

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, появившиеся впервые в клинической практике в 1980 г., сегодня являются эффективнейшим методом профилактики ВСС. Гениальный создатель данных приборов M. Mirowski обеспечил им большое будущее, создавая ИКД в 60–80-е годы прошлого века прежде всего как приборы для предотвращения ВСС. Развитие данного метода позволило найти оптимальные показания для его применения, поскольку клиническое применение ИКД – это не только метод лечения и профилактики, но и метод диагностики, сбора и накопления ценнейшей информации о течении заболевания. Значительный прогресс в области электроники, позволивший миниатюризировать имплантируемые антиаритмические устройства, развитие электрофизиологии и определение предикторов ВСС явились ключевыми моментами в становлении метода.

Компании-производители ИКД продолжают инвестировать значительные средства в научные исследования и совершенствование технологий. Минимизировано число осложнений, связанных с имплантацией электродов. Существенно увеличена продолжительность срока службы приборов, в среднем до 6–8 лет. В ИКД стали появляться функции для лечения сопутствующих аритмий и неаритмических осложнений заболевания сердца. Сегодня имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор – многофункциональный прибор, который спасает жизнь, улучшает ее качество, помогает врачу в использовании других методов лечения и получении новых знаний об особенностях течения заболеваний. Широкое внедрение ИКД-терапии в клиническую практику позволит существенно повлиять на мрачные цифры статистики и снизить риск ВСС у больных с нарушениями сердечного ритма.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гурвич Н. Л., Макарычев В. А.* Дефибрилляция сердца двухфазным электрическим импульсом // Кардиология. – 1967. – № 7. – С. 109–112.
2. Федеральная служба государственной статистики. Показатели смертности в 2004 году // www.gks.ru/wps/portal
3. *Albert C. M., Chae C. U., Grodstein F.* et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2096–2101.
4. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID): rationale, design, and methods // Amer. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 75. – P. 470–475.
5. *Bardy G. H., Lee K. L., Mark D. B.* et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 225–237.
6. *Bayes de Luna A., Coumel P., Leclerq J. F.* Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases // Amer. Heart J. – 1989. – Vol. 117. – P. 151–159.
7. *Beck E. S., Pritchard W. H., Feil H. S.* Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock // JAMA. – 1947. – № 135. – P. 985.
8. *Bigger J. T.* Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery (Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators) // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 1569–1575.
9. *Block M., Breithardt G.* The implantable cardioverter defibrillator and primary prevention of sudden death: The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial and the Coronary Artery Bypass Graft (CABG) patch Trial // Amer. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83, № 5B. – P. 74–78.
10. *Boriani G., Biffi M., Martignali C.* et al. New technological issues in implantable cardioverter-defibrillators // Medit. J. Pacing Electrophysiol. – 2000. – Vol. 2, № 1. – P. 9–14.
11. *Camm A. J.* Clinical approaches to tachyarrhythmias: ICD Therapy. – Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc., 1996. – P. 1–8; 42–56.

12. *Conolly S. J., Gent M., Roberts R. S.* et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter-defibrillator against amiodarone // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1297–1302.
13. *De Vreede-Swagemakers J. J., Gorgels A. P., Dubois-Arbouw W. I.* et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s: A population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 1500–1505.
14. *Domanski M. J., Saksena S., Epstein A. E.* et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators // Ibid. – 1999. – Vol. 34. – P. 1090–1095.
15. *Duchenne G.* De L'Electrisation Localisee et de son Application a la Pathalogie et a la Therapeutique / Ed. J. B. Baillere. 3rd ed. – Paris, 1872.
16. *Guize L., Zacouto F.* Stimulation endocardiaqes orthorhythmiques // La Nouvelle Presse medicale. – 1974. – Vol. 33. – P. 2083–2086.
17. *Gurvich N. L., Yuniev G. S.* Restoration of regular rhythm in the mammalian fibrillating heart // Byulletin Eksper. Biol. & Med. – 1939. – Vol. 8. – P. 55–58.
18. *Hinkle L. E. Jr, Thaler H. T.* Clinical classification of cardiac deaths // Circulation. – 1982. – Vol. 65. – P. 457–464.
19. *Hoffa M., Ludwig C.* Einige neue Versuche uber Herbewegung // Z. Ration. Med. – 1850. – Bd. 9. – S. 107.
20. *Lown B., Newman J., Amarasingham R.* et al. Comparison of alternating current electroshock across the chest // Amer. J. Cardiol. – 1962. – Vol. 10. – P. 223–233.
21. *Lyons A., Petrucelli R.* // Medicine. An illustrated history. – N.Y.: Abrams, 1978. – P. 278.
22. *MacWilliams J.* Cardiac failure and sudden cardiac death // Brit. Med. J. – 1889. – Vol. 1. – P. 6–8.
23. MADIT Executive Commitee. Multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT): Design and clinical protocol // PACE. – 1991. – Vol. 14. – P. 920–927.
24. *Mirowski M., Mower M. M., Staewen W. S.* et al. Standby automatic defibrillator: An approach to prevention of sudden coronary death // Arch. Intern. Med. – 1970. – Vol. 126. – P. 158–161.
25. *Mirowski M., Mower M., Staewen W.* et al. The development of the transvenous automatic defibrillator // Ibid. – 1972. – Vol. 129. – P. 773–779.
26. *Mirowski M., Reid P. R., Winkle R. A.* et al. Mortality in patients with implanted defibrillators // Ann. Intern. Med. – 1983. – № 98. – P. 585–588.
27. *Moss A. J., Hall W. J., Cannom D. S.* et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia // N. Engl. J. Med. – 1996. – № 335. – P. 1933–1940.
28. *Moss A. J., Zareba W., Hall W. J.* et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // Ibid. – 2002. – № 346. – P. 877–883.
29. *Mower M., Reid P., Watkins L.* et al. Automatic implantable cardioverter-defibrillator: Structural characteristics // PACE. – 1984. – Vol. 7. – P. 1345–1350.
30. *Myerburg R. J.* Sudden Cardiac Death: Exploring the Limits of Our Knowledge // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P. 369–381.
31. *Myerburg R. J., Castellanos A.* Cardiac arrest and sudden cardiac death // Heart Disease / Ed. E. Braunwald. – Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1997. – P. 742–760.
32. *Nanthakumar K., Epstein A. E., Kay G. N.* et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: A pooled analysis of 10 primary prevention trials // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, № 11. – P. 2166–2172.
33. *Prevost J., Battelli H.* La mort par les courants electriqes // J. Physiol. Pathol. Gen. – 1899. – Vol. 1. – P. 427–428.
34. *Siebels J., Cappato R., Ruppel R.* et al. ICD versus drugs in cardiac arrest survivors: preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg // PACE. – 1993. – Vol. 16. – P. 552–558.
35. *Siebels J., Kuck K. H.* Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivos (the Cardiac Arrest Study Hamburg) // Amer. Heart J. – 1994. – Vol. 127. – P. 1139–1144.
36. *Theisen K., Zacouto F.* Refraktarzeitmessung bei absoluter Arrhuthmie mit orthorhythmischer Serienstimulation // Klin. Wschr. – 1974. – Bd. 52. – S. 1082–1084.
37. *Vulpian A.* Note sur les effets de la faradisation directe des ventricules du coeur le chien // Arch. Physiol. – 1874. – Vol. i. – P. 975.
38. *Wiggers C. J.* The Mechanism and nature of ventricular fibrillation // Amer. Heart J. – 1940. – Vol. 20. – P. 399–412.
39. *Zoll P., Linenthal A., Gibson W.* et al. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock // N. Engl. J. Med. – 1956. – № 254. – P. 727–732.

© С. Г. ХУГАЕВ, 2006

УДК 616.12.-008.318-089.843:617-089.168

МИРОВОЙ ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ РАННЕЙ ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОБЩЕДОСТУПНОГО ДЕФИБРИЛЛЯТОРА-МОНИТОРА: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С. Г. Хугаев

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

Как известно, наиболее частой причиной внезапной остановки сердца у взрослых пациентов является фибрилляция желудочков. Вероятность выжить у больных с фибрилляцией желудочков в каждую минуту составляет 7–10% [10, 11, 18], поскольку первичные реанимационные мероприятия (массаж сердца и искусственное дыхание) чаще всего оказываются безуспешными. Кроме того, информированность и образованность людей в вопросах сердечно-легочной

реанимации остаются на крайне низком уровне и доступны лишь части медицинского персонала, а также ряду специально обученных волонтеров и сотрудникам специальных спасательных служб. Неоказание своевременной помощи чревато переходом фибрилляции в асистолию сердца и биологическую смерть мозга. В ожидании реанимационной бригады незначительно удлинить время до перехода фибрилляции желудочков в асистолию помогает своевременное начало выполнения первичного реанимационного комплекса, что несколько повышает шансы пациента на выживание [20]. На сегодняшний день существует методика ранней дефибрилляции, принятая в ряде развитых стран, главным образом в США, которая, по сути, является в таких ситуациях единственным шансом восстановить гемодинамически эффективные сердечные сокращения и спасти человека от смерти.

Термином «ранняя дефибрилляция» были дополнены инструкции по реанимации пациентов, принятые Американской ассоциацией кардиологов в 1991 г. Главными положениями данных инструкций являются следующие:

– обучение населения принципам первичной сердечно-легочной реанимации;

– доступность реанимационного оборудования;

– раннее начало сердечно-легочной реанимации;

– ранняя дефибрилляция;

– раннее начало интенсивной терапии.

На основании этих инструкций разработана и внедрена в практику *концепция ранней дефибрилляции с использованием общедоступного дефибриллятора-монитора*. Общественный доступ к дефибрилляции означает размещение автоматических дефибрилляторов в местах большого скопления людей или местах проживания большого числа людей с высоким риском внезапной сердечной смерти. Суть используемых при этом приборов – автоматических наружных дефибрилляторов – состоит в том, что они позволяют даже неквалифицированному пользователю оказать первую помощь больному с остановкой сердца до приезда реанимационной бригады или бригады спасателей. Концепция ранней дефибрилляции с использованием общедоступного дефибриллятора-монитора логически выведена из следующих положений: 1) ранняя дефибрилляция улучшает выживаемость при внезапной остановке сердца [7, 8, 10]; 2) увеличение количества общедоступных дефибрилляторов позволяет увеличить возможности ранней дефибрилляции и соответственно улучшить исход внезапной остановки сердца.

Применение общедоступных дефибрилляторов в настоящее время рассматривается как самый ключевой и решающий момент в оказании помощи при остановке кровообращения. Главным достоинством этих современных, простых в эксплуатации приборов является их способность анализировать сердечный ритм, то есть распознавать и лечить фибрилляцию желудочков, при использовании их в соответствии со специальными инструкциями [5, 6].

Пользоваться таким оборудованием могут даже люди без специального образования. Задачей конструкторов, разрабатывающих эти устройства, было выработать специальный алгоритм, следуя которому даже неподготовленный спасатель или начинающий парамедик в экстремальной ситуации может выполнить основные шаги по лечению фибрилляции желудочков при внезапной остановке сердца на догоспитальном этапе. Протокол работы большинства таких дефибрилляторов включает последовательность визуальных и голосовых подсказок, целью которых является помощь спасателям при проведении реанимации, а также функцию записи, что позволяет впоследствии реаниматологам ретроспективно проанализировать использование этого аппарата неквалифицированным пользователем. После включения такого прибора спасатель в соответствии с рисунком на крышке прибора фиксирует на груди больного приклеивающиеся электроды. Затем начинается автоматическая запись и анализ электрокардиограммы, и прибор подает голосовые инструкции по реанимации. Прибором контролируются ритмичность, глубина и частота нажатий на грудную клетку при непрямом массаже сердца. При необходимости подается сообщение о выполнении дефибриллирующего разряда.

Идея общедоступной ранней дефибрилляции датируется 1986 годом, когда появился первый подобный аппарат. Однако в тот момент данная концепция не получила широкого распространения, в частности, из-за негативного отношения к ней врачей. Настоящий энтузиазм в отношении общедоступных дефибрилляторов связан с определенным прорывом в техническом усовершенствовании этих устройств. Такие портативные дефибрилляторы могут использоваться в двух направлениях: первое – в машинах, обеспечивающих безопасность, то есть в автомобилях полицейских (милицейских) экипажей, машинах службы спасения, которые по какой-либо причине не оснащены оборудованием для проведения реанимационных мероприятий, и второе – в фиксированных местах, таких как аэропорты, казино, офисные здания, крупные торговые центры и здания правительства. Наиболее простым методом оценки результатов может служить получение сведений о пациенте при выписке из стационара после эпизода внезапной смерти.

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ВНЕДРЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ ОБЩЕДОСТУПНОЙ РАННЕЙ ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ В ШИРОКИЕ СЛОИ НАСЕЛЕНИЯ

Важное исследование было опубликовано сиэтлскими учеными, анализировавшими места массового скопления людей на предмет частоты случаев внезапной остановки сердца [6]. Ими вновь было констатировано, что большинство внезапных остановок сердца (76%) происходит дома, и только 16% случается в общественных местах. По сообщению этих же авторов, Seattle Tacoma Airport – это место, где количество внезапных сердечных смертей достигает 7 в год. На втором месте стоят различные исправительные колонии. Далее идут крупные торговые центры (0,7 внезапных сердечных смертей в год), еще меньше внезапных остановок сердца – 0,4 в год регистрируется на стадионах во время ключевых спортивных мероприятий. Еще реже внезапные сердечные смерти регистрируются в других местах массового скопления людей, таких как гостиницы, правительственные здания, школы и церкви.

Таким образом, основными местами, где применение общедоступных дефибрилляторов действительно продемонстрировало значимые показатели снижения летальности, являются аэропорты и казино [3, 17]. Есть два основных положения, одинаково верных для обоих этих мест. В них на относительно небольшом в географическом плане участке задействовано для работы огромное количество людей; в обоих местах высокая проходимость людей, имеющих потенциальный риск развития внезапной сердечной смерти, и временной промежуток до момента дефибрилляции обычно составляет не менее 1 дня. На основании этих двух положений этими исследователями было показано, что более 40% людей с внезапной остановкой сердца при наличии общедоступного дефибриллятора-монитора могут выжить.

T. Valenzuela и соавт. выполнили интересное проспективное исследование в 36 игровых центрах США [17]. Изучалась возможность повышения выживаемости пациентов (до выписки из больницы) после остановки сердца в казино, если охрана этого казино выполняла сердечно-легочную реанимацию и дефибрилляцию с помощью автоматических дефибрилляторов до прибытия бригады парамедиков. Охранники казино были обучены комплексу первичной сердечно-легочной реанимации. Они прослушали 5–6-часовой курс по обращению с дефибрилляторами, из них 2–3 часа посвящались именно практическим занятиям. По всему зданию казино были расставлены автоматические дефибрилляторы в достаточном количестве и таким образом, чтобы донести прибор до больного можно было всего за 3 минуты. Охранники зафиксировали 148 случаев остановки сердца: фибрилляция желудочков – 105 случаев; асистолия – 26; остановка кровообращения другой этиологии – 16 случаев. У пятнадцати больных фибрилляция желудочков была обнаружена поздно, только трое из них выжили. У 90 пациентов фибрилляция желудочков была зарегистрирована своевременно, и 74% из них выжили (при условии, что дефибрилляция выполнялась в течение первых 3 минут после остановки сердца). Это как нельзя лучше подтверждает тесную связь между выживаемостью и временем начала проведения дефибрилляции. Если дефибрилляция проводилась позднее, чем через 3 минуты после остановки сердца, то выживаемость пострадавших падала до 49%, кроме того, данные пациенты впоследствии имели грубую неврологическую симптоматику. Общий результат исследования – 39% всех пациентов с остановкой кровообращения в казино и 59% пациентов с фибрилляцией желудочков выжили и были выписаны из больницы без каких-либо остаточных неврологических проявлений.

Другое исследование, посвященное применению общедоступных дефибрилляторов, оказалось менее успешным. Это мультицентровое исследование Public Access Defibrillation (PAD) проводилось на базе учреждений и предприятий с наличием условий «высокого риска». Эти условия включали места, где одномоментно работает не менее 250 человек старше 50 лет, или места, где за последние 2 года был зарегистрирован случай внезапной остановки сердца. Таким образом, в исследование было включено 1260 объектов. В основном это были зоны отдыха, крупные торговые и развлекательные центры. Эти центры были рандомизированы по наличию спасателей и специального оборудования для осуществления сердечно-легочной реанимации или сердечно-легочной реанимации с дефибрилляцией. Всего было обучено около 20 000 волонтеров, из которых на каждый доступный дефибриллятор приходилось по 10 спасателей. Первичным конечным результатом исследования была выживаемость до момента выписки из больницы. Были получены следующие результаты: 129 внезапных остановок сердца было зарегистрировано в местах, где имелась и сердечно-легочная реанимация, и дефибрилляция, против 103 – в местах, оснащенных оборудованием только сердечно-легочной реанимации. Из 129 пациентов к моменту выписки из госпиталя остались живы 29, против 15 из 103 ($p = 0{,}042$). Выживаемость в группе с возможностями сердечно-легочной реанимации и дефибрилляции

составила 22,5%. Таким образом, авторы данного исследования считают, что, несмотря на достаточно скромные по сравнению с другими неконтролируемыми исследованиями данные выживаемости в группе с возможностями сердечно-легочной реанимации и дефибрилляции, использование таких общедоступных дефибрилляторов в местах массового скопления людей, безусловно, полезно и необходимо.

Наиболее удачный опыт был представлен недавно L. Culley и соавт. [4]. 475 общедоступных портативных дефибрилляторов были установлены в различных местах большого скопления людей – торговых и развлекательных центрах, аэропорту Сиэтла и других местах. Более 1% (1,33%) всех остановок сердца были вылечены этими дефибрилляторами. Выживаемость к моменту выписки из госпиталя составила 50%. Такие отличные результаты, полученные в Сиэтле, подкреплены высочайшим в мире уровнем организации экстренной медицинской помощи и поэтому вряд ли могут быть повторены где-либо еще.

ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ КАК ЧАСТЬ МОБИЛЬНЫХ СИСТЕМ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (ЭМП)

В Соединенных Штатах Америки патрульные полицейские и пожарные машины оснащены портативными дефибрилляторами широкого использования и принимают и контролируют вызовы экстренной медицинской помощи наряду с бригадами скорой помощи.

Включение таких дефибрилляторов в комплект оборудования полицейских машин было первой попыткой приблизить реанимационную помощь к нуждающимся людям. Уже имеются достоверные данные, что выживаемость пациентов с остановкой кровообращения при дефибрилляции, проведенной полицейскими или бригадой парамедиков, абсолютно одинакова и составляет 40%. При этом совершенно неважно, кто проводил первый разряд, важно то, насколько быстро это происходило [22].

W. J. Groh и соавт. в 2001 г. сравнивали эффективность дефибрилляции, проведенной парамедиками и полицейскими патрулями [9]. Они снабдили полицейские машины в пригородных и сельских районах штата Индиана (США) автоматическими дефибрилляторами и обнаружили, что полицейские приезжали до прибытия бригады парамедиков только в 6,7% случаев. Однако эффективность реанимации и дефибрилляции в обеих исследуемых группах оказалась одинаковой. Вне зависимости от того, кто выполнял дефибрилляцию, полицейские или парамедики, до выписки из стационара дожили 15% их пациентов.

Проведены два крупных исследования, посвященных оценке эффективности такого подхода [14, 19]. Так, R. Myerburg, проводивший свое нерандомизированное исследование во Флориде, сравнил группы пациентов, которым была выполнена ранняя дефибрилляция силами медицинских и немедицинских бригад, с группой контроля, которая изучалась ретроспективно. Он выяснил, что благодаря параллельной работе различных бригад спасателей (медицинской, полицейской, пожарной) время до дефибрилляции значительно уменьшалось и выживаемость пациентов и возможность их доставки в стационар были выше в группе, в которой выполнена ранняя дефибрилляция. К сожалению, у 61% пациентов к моменту прибытия бригады спасателей фибрилляция желудочков уже перешла в асистолию сердца и возможности для проведения дефибрилляции отсутствовали. Таким образом, это исследование не продемонстрировало высокого уровня госпитальной выживаемости на этапе выписки из стационара.

Аналогичные, но чуть менее значимые результаты были получены в Голландии [19]. 459 больных с документально подтвержденными случаями внезапной остановки сердца были рандомизированы на группы. Первая группа больных получила помощь обычной бригады экстренной медицинской помощи, а другая – помощь аналогичной бригады и помощь специально обученной бригады патрульной полиции, оснащенной портативным дефибриллятором. Выживаемость к моменту доставки больного в госпиталь была выше во второй группе. Однако выживаемость на этапе выписки из стационара в 1-й и во 2-й группах составила 15 и 18% соответственно (разница статистически недостоверна). Пока не совсем ясно, почему, несмотря на то что при участии группы немедленного реагирования и полицейской машины, оснащенной портативным дефибриллятором, явно уменьшается время до момента проведения самой дефибрилляции, отдаленные результаты при этом почти не меняются. Возможно, это связано с несовершенными алгоритмами действия, заложенными в этих портативных устройствах, а может быть, с отсутствием адекватного лечения на этапе подготовки к дефибрилляции.

Тем не менее некоторые исследования демонстрируют лучше результаты относительно короткого и длительного периода наблюдения. В исследовании итальянских ученых A. Capucci и соавт. (2002) «Piacenza Progetto Vita» полицейские в автомобиле, оснащенном портативным дефибриллятором, принимали сообщение о внезапной остановке сердца одновременно с бригадой

экстренной медицинской помощи. Полицейские проходили короткий курс использования портативных дефибрилляторов без курса сердечно-легочной реанимации. Результаты были следующие: число пациентов, доставленных живыми в госпиталь, было выше в группе бригад экстренной медицинской помощи, а выживаемость на этапе выписки из стационара значительно выше в группе непрофессиональных бригад спасателей – 43,7% против 16,6% в группе бригад экстренной медицинской помощи ($p < 0,01$). Неврологический статус пациентов также был лучше в группе непрофессиональных бригад спасателей. Эти пациенты выжили в течение года наблюдения после эпизода внезапной остановки сердца. Два пациента умерли от других причин (один от рака легкого, другой – от удара молнии).

R. White и соавт. [21] из Mayo Clinic (Minnesota) продемонстрировали прекрасный опыт своих полицейских бригад, оборудованных наружными дефибрилляторами. В 41 случае из 108 внезапных остановок сердца этими полицейскими бригадами была выполнена дефибрилляция. У 14 (34%) пациентов кровообращение восстановилось спонтанно без какого-либо реанимационного пособия. Эти пациенты оставались живыми на протяжении всего периода наблюдения. Из тех пациентов, кому оказывалось реанимационное пособие в ожидании парамедиков, выживаемость составила всего 22%. Из пациентов, которым первый шок был нанесен полицейской бригадой, выжили 49%, из тех, кому дефибрилляция была инициирована парамедиками, выжили 43%.

Похожие данные приводят V. Mosesso и соавт. [13]. По их сведениям, до того как полицейские бригады оснастили наружными дефибрилляторами, время от момента вызова бригады скорой помощи до первого шока составляло 11,8 мин, с участием полицейских эта цифра сократилась до 8,7 мин ($p < 0,0001$). Восстановление спонтанного кровообращения улучшилось с 36 до 52% ($p < 0,03$), выживаемость увеличилась с 6 до 14%. С момента, когда полицейские бригады стали оснащаться портативными дефибрилляторами, выживаемость при их приезде на срочный вызов первыми возросла с 3 до 26% ($p < 0,05$).

Революционным шагом стало оснащение портативными общедоступными дефибрилляторами межконтинентальных рейсов авиакомпании «Quantas airlines» в 1991 г. За пятилетний период наблюдения M. O'Rourke и E. Donaldson [15] доложили о 87 случаях применения таких дефибрилляторов: в 47 случаях для мониторирования сердечного ритма (обычно у больных с приступом стенокардии или сердцебиением) и в 40 случаях при внезапной остановке сердца. 22 из этих 40 случаев внезапной остановки сердца произошли на борту самолета и 18 – в терминале аэропорта. Шесть внезапных остановок сердца, произошедших на борту самолета, были связаны с развитием фибрилляции желудочков; 5 из них были успешно вылечены; 2 из 6 пациентов оставались живы на протяжении всего периода наблюдения без признаков неврологической симптоматики. Из 18 случаев остановки сердца, произошедших в терминале аэропорта, в 15 случаях была успешно выполнена дефибрилляция, и 4 пациента оставались живы на протяжении всего периода наблюдения без признаков неврологической симптоматики.

В настоящее время Федеральный комитет по авиации США обязал все американские авиакомпании снабдить автоматическими дефибрилляторами все самолеты весом более 3 тонн, совершающие местные и международные рейсы, и те, на которых есть хотя бы одна стюардесса. Некоторые авиакомпании уже обучили свой персонал обращению с дефибрилляторами и сообщили о значительном увеличении выживаемости при остановке кровообращения в полете. Другие авиакомпании таких оптимистических выводов пока не сделали. К сожалению, из-за недостаточного освещения в авиасалоне и длительности многих авиарейсов часто пассажира с остановкой сердца принимают за спящего. Поэтому даже при наличии оборудования и специально обученного персонала дефибрилляция может оказаться бесполезной в силу позднего обнаружения уже погибшего к тому времени человека.

Несколько иная ситуация складывается в терминалах аэропортов, где всегда находится большое число людей и где концепция ранней дефибрилляции с использованием общедоступного дефибриллятора-монитора уже успела доказать свою состоятельность. Уже опубликовано несколько сообщений о случаях успешной дефибрилляции в аэропортах. В двух аэропортах Чикаго автоматические дефибрилляторы размещены вдоль всего терминала и в отделе розыска багажа. Все служащие аэропорта, в том числе и охрана, обучены пользоваться дефибрилляторами и имеют соответствующие сертификаты. В результате такой организации помощи выжили 69% пассажиров, у которых в аэропорту произошла остановка сердца в результате фибрилляции желудочков. Такие результаты очень впечатляют, если учесть, что выживаемость при внебольничной фибрилляции желудочков в самом Чикаго составляет всего около 2% [2].

В результате наиболее длительного 10-летнего наблюдения (1990–2000 гг.) получены сведения

о влиянии ранней дефибрилляции на выживаемость пациентов после внезапной остановки сердца и качество их жизни [12]. Из 200 больных с внезапной остановкой сердца, связанной с фибрилляцией желудочков, 145 (72%) были доставлены в стационар с самостоятельным кровообращением; 84 (42%) выжили к моменту выписки, из них 79 (40%) не имели неврологической симптоматики; 60 (30%) оставались живы на протяжении всего периода наблюдения. Средний период наблюдения составил 4,8±3 года. Ожидаемая 5-летняя выживаемость, составившая 79%, и качество жизни выживших пациентов были идентичны таковым у аналогичной по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям контрольной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, ранняя дефибрилляция помогает спасать жизни людей. Несмотря на высочайший уровень системы экстренной медицинской помощи, имеющийся в развитых странах, выживаемость больных с фибрилляцией желудочков остается на крайне низком уровне.

Необходимость оснащения общедоступными портативными дефибрилляторами мест массового скопления людей уже не вызывает сомнений. Исследование PAD ясно продемонстрировало, что обучение волонтеров пользованию вышеуказанными устройствами позволяет увеличить выживаемость к моменту выписки из стационара. Кроме того, доказана необходимость размешения общедоступных дефибрилляторов в терминалах аэропортов и на длительных межконтинентальных рейсах, а также в казино и других местах, где высок риск развития внезапной остановки сердца. Двойной контроль на уровне экстренной медицинской помощи с подключением полицейских и пожарных бригад также показал лучшие результаты по сравнению с работой одной только службы экстренной медицинской помощи. Таким образом, концепция ранней дефибрилляции с использованием портативных общедоступных дефибрилляторов доказала свою необходимость и право на существование.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Becker L. B., Ostrander M. P., Barrett J.* et al. Outcome of CPR in a large metropolitan area: Where are the survivors? // Ann. Emerg. Med. – 1991. – Vol. 19. – P. 179–186.
2. *Caffrey S.* Chicago airport terminal AED program. Emergency Cardiovascular Care Update. – San Diego, CA, 2000.
3. *Caffrey S. L., Willoughby P. J., Pepe P. E.* et al. Public use of automated external defibrillators // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1242–1247.
4. *Culley L. L., Rea T. D., Murray J. A.* et al. Public access defibrillation in-of-hospital cardiac arrest: A community-based study // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1859–1863.
5. *Cummins R. O., Eisenberg M., Bergner L.* et al. Sensitivity, accuracy, and safety of an automatic external defibrillator // Lancet. – 1984. – Vol. 2. – P. 318–320.
6. *Cummins R. O., Eisenberg M. S., Litwin P. E.* et al. Automatic external defibrillators used by emergency medical technicians: A controlled clinical trial // JAMA. – 1987. – Vol. 257. – P. 1605–1610.
7. *Cummins R. O.* From concept to standard-of-care? Review of the clinical experience with automated external defibrillators // Ann. Emerg. Med. – 1989. – Vol. 18. – P. 1269–1275.
8. *Eisenberg M. S., Bergner L., Hallstorm A.* Paramedic programs and out-of-hospital cardiac arrest. I. Factors associated with successful resuscitation // Amer. J. Public. Health. – 1979. – Vol. 69. – P. 30–38.
9. *Groh W. J., Newman M. M., Beal P. E.* et al. Limited response to cardiac arrest by police equipped with automated external defibrillators: Lack of survival benefit in suburban and rural Indiana: The police as responder automated defibrillation evaluation (PARADE) // Ann. Emerg. Med. – 2001. – Vol. 8. – P. 324–330.
10. *Haskell W. L.* Cardiovascular complications during exercise training of cardiac patients // Circulation. – 1978. – Vol. 57. – P. 920–924.
11. *Hossack K. F., Hartwig R.* Cardiac arrest associated with supervised cardiac rehabilitation // J. Cardiac. Rehab. – 1982. – Vol. 2. – P. 402–408.
12. *Mahapatra S., Bunch T. J., White R. D.* et al. Sex differences in outcome after ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest // Resuscitation. – 2005. – Vol. 65. – P. 197–202.
13. *Mosesso V. N., Davis E. A., Auble T. E.* et al. Use of automated external defibrillators by police officers for treatment of out-of-hospital cardiac arrest // Ann. Emerg. Med. – 1998. – Vol. 32. – P. 200–207.
14. *Myerbyrg R. J., Fenster J., Velez M.* Impact of community-wide police car deployment of automated external defibrillators on survival from out-of-hospital cardiac arrest // Circulations. – 2002. – Vol. 106. – P. 1058–1064.
15. *O'Rourke M. F., Donaldson E.* The first five years of the Quantas cardiac arrest program // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 404 (abstr.).
16. *Stults K. R., Brown D. D., Schug V. L.* et al. Prehospital defibrillation performed by emergency medical technicians in rural communities // N. Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 310. – P. 219–223.
17. *Valenzuela T., Roe D. J., Nichol G.* et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos // Ibid. – 2000. – Vol. 343. – P. 1206–1209.
18. *Valenzuela T. D., Roe D. J., Cretin S.* et al. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: A logistic regression survival model // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 3308–3313.
19. *Waalewijn R. A., de Vos R., Tijsen J. S.* et al. Survival models for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and the paramedic // Resuscitation. – 2001. – Vol. 51. – P. 113.
20. *Weaver W. D., Copass M. K., Buffi D.* et al. Improved neurologic recovery and survival after early defibrillation // Circulation. – 1984. – Vol. 69. – P. 943–948.
21. *White R. D., Asplin B. R., Bugliosi T. F.* et al. High discharge survival rate after out-of-hospital ventricular fibrillation with rapid defibrillation by police and paramedics // Ann. Emerg. Med. – 1996. – Vol. 28. – P. 480–485.
22. *White R. D., Hankins D. G., Bugliosi T. F.* Seven years experience with early defibrillation by police and paramedics in an emergency medical services system // Resuscitation. – 1998. – Vol. 39. – P. 145–151.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 614.2:616.12-089.843

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОВЕРТЕРЫ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ: КАК РЕШИТЬ ДИЛЕММУ МЕЖДУ КЛИНИЧЕСКИМИ ПОТРЕБНОСТЯМИ И ОГРАНИЧЕННЫМИ ФИНАНСОВЫМИ РЕСУРСАМИ?

Л. А. Бокерия, В. А. Базаев, С. И. Ступаков, Т. Т. Какучая

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

Под внезапной сердечной смертью (ВСС) понимают естественную смерть вследствие сердечной патологии, которой предшествовала внезапная потеря сознания в течение часа после возникновения острой симптоматики, когда может быть известно о предшествующем заболевании сердца, но время и обстоятельства наступления смерти неожиданны.

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной смертности во всем мире. В частности, в Великобритании ежегодно от них погибает свыше 300 тыс. жителей. В целом в странах Запада частота ВСС варьирует от 0,36 до 1,28 на 1000 жителей в год [1].

Непосредственной причиной ВСС более чем в 90% случаев являются желудочковые нарушения ритма. Значительная распространенность желудочковых аритмий и высокая смертность от них среди общей популяции и особенно среди людей трудоспособного возраста заставили искать новые подходы для разработки оптимальных диагностических и эффективных лечебно-профилактических мероприятий, основанных на современных наукоемких технологиях.

В настоящее время эти лечебно-профилактические мероприятия включают:

– фармакотерапию антиаритмическими препаратами (преимущественно третьей группы);

– радиочастотную абляцию (РЧА) аритмогенных очагов;

– применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД);

Наиболее распространенным антиаритмическим препаратом третьей группы на данный момент является амиодарон, однако его использование не всегда может устранить приступы ЖТ и ФЖ, и, кроме того, оно сопряжено со множеством побочных эффектов.

Для применения РЧА также существует целый ряд ограничений. Поэтому, в особенности при неэффективности антиаритмической терапии и радиочастотных методов лечения, целесообразно применение ИКД, которые способны купировать приступы ЖТ и ФЖ.

Производство ИКД относится к высоким наукоемким технологиям, которые постоянно совершенствуются, тем не менее их применение требует больших финансовых затрат. Безусловно, современная медицина в целом является дорогим «удовольствием», например, в США расходы на здравоохранение составляют 14% от ВВП. И каждая новейшая технология, как правило, оказывается дороже предыдущей. Поэтому, с одной стороны, прогресс науки приводит к появлению новых методов диагностики и лечения заболеваний, а с другой – к ситуации, когда ни одна страна в мире не может обеспечить и контролировать рациональное использование ресурсов. Таким образом, проблема финансирования новых технологий как наиболее важный фактор, влияющий на их внедрение в клиническую медицину, является значимой для врачей в экономически развитых странах.

Ограничивает ли показания для имплантаций ИКД недостаток ресурсов здравоохранения?

M. Brignole и S. Nisam представили анализ количества имплантаций ИКД и их стоимости в США, Западной Европе и Италии в 2003 и 2004 гг. (табл. 1, 2) [4].

Таблица 1

Количество имплантаций ИКД в 2003 г. и их стоимость

Страна (регион)	Количество имплантируемых устройств на млн населения	Общее количество имплантируемых устройств	Стоимость, млрд евро
США	280	70 000	2,3
Европа	60	22 500	0,6
Италия	110	6 400	0,1

Таблица 2

Количество имплантаций ИКД в 2004 г. и их стоимость

Страна (регион)	Количество имплантируемых устройств на млн населения	Общее количество имплантируемых устройств	Стоимость, млрд евро
США	320	80 000	2,6
Европа	100	36 000	1,0
Италия	146	8 163	0,13

Расходы на ИКД составляют малую в процентном отношении часть от всех расходов в системе здравоохранения. При этом существует большое число пациентов с показаниями к имплантации ИКД, которым они не были имплантированы. Тем не менее число ежегодных имплантаций ИКД заметно увеличивается. Так, за последние 10 лет в Европе и США число пациентов, которым были имплантированы ИКД, возросло в 10 раз. В Италии число имплантаций в 2003 г. увеличилось на 45% по сравнению с 2002 г. и затем на 23% в 2004 г. по сравнению с 2003 г. [6].

Тем не менее общие расходы на использование ИКД (включающие стоимость аппарата, процедуру имплантации и дальнейшее ведение и наблюдение больных) по-прежнему остаются скромными в процентном соотношении с совокупными расходами на здравоохранение, несмотря на то что число пациентов, которым необходим данный вид лечения, является одним из ведущих в популяции. Например, в Европе почти сорока тысячам пациентов были имплантированы ИКД общей стоимостью 0,6 млрд евро – это 0,2% от всех затрат на пациентов. Для сравнения, в Италии в 2004 г. восьми тысячам пациентов были имплантированы ИКД общей стоимостью 0,13 млрд евро – это составило 0,3% от всех расходов на лечение пациентов. На рис. 1 наглядно показано соотношение расходов на ИКД с другими распространенными и общепринятыми видами лечения в США в 2000 г. Затраты на ИКД были в четыре раза ниже, чем на ТЛБАП или АКШ, и в пятнадцать раз ниже затрат на антибиотикотерапию.

Таким образом, затраты на применение ИКД являются весьма скромными в структуре совокупных расходов на систему здравоохранения. Тем не менее главная причина столь большого внимания к стоимости ИКД в сравнении с другими видами лечения – это высокая начальная стоимость аппаратов и процедуры имплантации.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По мнению экспертов ВОЗ, существующие в США принципы оплаты медицинских услуг приводят к избыточному использованию дорогостоящих технологий с целью получения медицинскими учреждениями, являющимися в большинстве автономными организациями, больших доходов. Так, по данным R. S. Rhodes (2003), 32% эндартерэктомий сонных артерий, 17% коронарографий и 17% эндоскопических исследований выполняются без соответствующих показаний.

Мнения специалистов относительно «чрезмерного применения» отдельных методов даже в пределах одной страны бывают прямо противоположными – от однозначного одобрения их широкого использования до высказываний о целесообразности более жесткого контроля за обеспечением выполнения вмешательств в соответствии со строгими показаниями (Blumenthal R. S., 2000; Peterson E. D., 2000; Rutanen J., 2002; Cundiff D. K., 2002).

При этом необходимо наиболее объективное и четкое понимание показаний и противопоказаний для использования тех или иных методов лечения. С этой целью разрабатываются клинические рекомендации, основанные на результатах доказательной медицины.

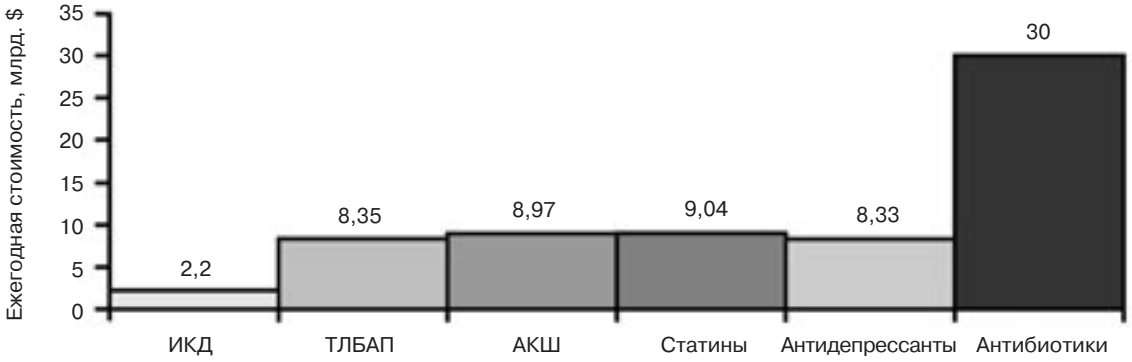


Рис. 1. Сравнение затрат на различные методы лечения в США в 2000 г.

Для того чтобы просто и легко применять различные методы лечения в клинической практике, необходимо «следовать международным рекомендациям». В самом деле, важная сущность руководств – распространение практических рекомендаций по лечению пациентов, основанных на обобщении медицинских баз данных. Практическому кардиологу клинические рекомендации помогают выбрать оптимальную тактику ведения пациентов с целью увеличения продолжительности и качества жизни. Руководства и клинические рекомендации при оптимальном соотношении цена/качество метода могут повлиять на распределение финансовых ресурсов в системе здравоохранения.

На протяжении веков обоснование эффективности и полезности многих видов лечебно-диагностических вмешательств основывалось на наблюдениях, научно-теоретических выводах и авторитетных мнениях специалистов. В конце XX века на фоне стремительного развития информационных технологий и их глобального проникновения в медицину произошла переоценка принципов принятия клинических решений. Для многих ученых стало очевидным, что не подтвержденные статистикой теоретические суждения неверно трактуют реальность, вводят в заблуждение и часто не находят подтверждения в корректно спланированных исследованиях. Ситуации, в которых пациенты становились жертвами непроверенных научных теорий, привели к обоснованию международным сообществом принципов проведения качественных клинических исследований – «Good Clinical Practice» (GCP, 1995). Одновременно пришло понимание того, что большая часть медицинской информации отражает недоказанное субъективное мнение авторов исследования или лоббирование интересов фирмами-производителями. Стало очевидным, что без системного анализа качества проведенных исследований и полученных в них результатов невозможно научно обосновать клиническую практику. Так в 90-х годах прошлого столетия появилась доказательная медицина, или «evidence-based medicine».

С применением принципов доказательной медицины врачи оставили эмпирическую медицину, основанную на «индивидуальных или общих верованиях» и двинулись в направлении оценки «клинической эффективности».

Согласно этому применение ИКД также должно основываться на твердых рекомендациях международных медицинских сообществ. Принятие стандартов, определенных в ходе совместных научных исследований, осуществляется с целью поиска лучшего метода лечения. Врач имеет этические обязательства перед своими пациентами применять согласованные с международными стандартами методы лечения. Как правило, при лечении одного и того же заболевания существует несколько альтернативных методов лечения с примерно равной клинической эффективностью. В таком случае, какая из клинических рекомендаций является более приемлемой при ограничении доступности экономических ресурсов, не в состоянии определить только специалисты в области клинической кардиологии. В разработке рекомендаций необходима совместная работа клинических исследователей и специалистов в области управления (менеджеров), разбирающихся в экономических особенностях системы здравоохранения.

Возвращаясь от этих общих положений по формированию клинических рекомендаций к специфическим случаям применения ИКД на основании данных об экономическом состоянии системы здравоохранения Италии и Западной Европы, следует сделать выводы о наличии финансовых ресурсов, позволяющих использовать ИКД в качестве эффективных средств профилактики ВСС.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ОЦЕНКА ПОТРЕБНОСТЕЙ И РЕСУРСНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Цель разумной системы здравоохранения – установить научные, объективные и воспроизводимые критерии для оптимального распределения имеющихся экономических ресурсов.

Для выполнения этой задачи нам нужны объективные методы расчета, которые позволили бы определиться с приоритетами. Все критические факторы должны быть измерены, учтены и подвергнуты сравнению.

Результаты оценки соотношения стоимости и эффективности исследуемого метода лечения должны бать основными в данных медико-экономических расчетах.

С позиций общественного здоровья целесообразно знать, какие усилия системы здравоохранения требуются для того, чтобы избежать одного неблагоприятного исхода конкретной болезни (смерти, жизнеугрожающего или инвалидизирующего осложнения). Это позволяет сделать относительная оценка – *NNT (Number Needed to Treat)* – «число больных, которых необходимо лечить». Данный показатель демонстрирует, какое число больных необходимо подвергнуть профилактическим (лечебным) вмешательствам для предотвращения одного случая нежелательного исхода. Абсолютная оценка рассчитывается как разница между числом неблагоприятных событий в группах, получающих разные виды лечения.

Польза методов лечения выражается в показателе *NNT (Number Needed to Treat)* и показателе «стоимость–эффективность» лечения.

Показатель *NNT* является числовым отражением эффективности исследуемого метода лечения. Он показывает число больных, которых необходимо лечить испытуемым вмешательством для предотвращения одного случая нежелательного исхода.

Расчет показателя NNT производится следующим образом:

• определяется разница между уровнями риска нежелательных явлений в группе предполагаемого вмешательства и в группе без применения этого вмешательства;

• после этого находится обратное значение разницы в уровнях риска (1/разница рисков).

Значение этого показателя может значительно меняться в зависимости от базового уровня риска явления, которое мы пытаемся предупредить с помощью профилактического лечения.

Применение NNT позволяет, в первую очередь, оценивать объем работы, который необходимо провести, для того чтобы получить отдачу от программы клинических исследований.

Определение показателя NNT упорядочило измерение клинической эффективности, а также позволило соотнести эффективность различных методов лечения.

Показатель абсолютного эффекта и NNT отличаются, часто в значительной степени, в зависимости от степени риска нежелательных явлений. Это означает, например, что один и тот же метод лечения не даст одинаковых результатов в различных возрастных группах или при различной тяжести болезни.

Таким образом, NNT – это нормализованный показатель клинической эффективности, который позволяет сравнивать различные методы лечения. Применительно к ИКД NNT определяет число пациентов, которым должны быть имплантированы ИКД для того, чтобы получить увеличение выживаемости на один год у одного пациента. Показатель NNT чрезвычайно прост для использования в практической медицине и не связан с разной стоимостью лечения в разных странах мира [4].

В случаях имплантации ИКД сроки различных исследований составляли от года до пяти лет.

Сравнительные примеры NNT приведены в таблицах 3, 4.

Таблица 3

Сравнение показателей NNT различных методов лечения на основании результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований

Название клинического исследования	Вид лечения	Длительность лечения, годы	NNT
MUSTT	ИКД: первичная профилактика	5	3
MADIT	ИКД: первичная профилактика	2,4	4
MADIT 2	ИКД: первичная профилактика	3	11
SCD-HeFT	ИКД: первичная профилактика	5	14
DEFINITE	ИКД: первичная профилактика	2	29
AVID	ИКД: вторичная профилактика	3	9
AVID, CASH, CIDS	ИКД против амиодарона	1	29
CABG-PATCH	ИКД после АКШ	4	Неприменимо
DINAMIT	ИКД после ОИМ	2,5	Неприменимо
BEST-ICD	ИКД после ОИМ	1,5	Неприменимо
COMPANION	ИКД+кардиоресинхронизирующая терапия	1	14
CARE-HF	Кардиоресинхронизирующая терапия	2,5	10
CASS	АКШ ЛКА (левая коронарная артерия)	5	6
CASS	АКШ, трехсосудистое поражение,ФВ<50%	5	11
CASS	АКШ, трехсосудистое поражение, ФВ>50%	5	Неприменимо
Zwolle RCT (метаанализ)	Первичная ТЛБАП против тромболизиса	7	10
Primary PCI (метаанализ)	Первичная ТЛБАП против тромболизиса	1	25
FRISC 2	ТЛБАП – АКШ при остром коронарном синдроме, нестабильной стенокардии	0,5	100
TIME	ТЛБАП – АКШ при стабильной стенокардии	0,5	Неприменимо
ACME	ТЛБАП при стабильной стенокардии	0,5	Неприменимо
Amiodarone (метаанализ)	Амиодарон	2	37
SAVE	Каптоприл, сердечная недостаточность	3	20
SOLVD	Эналоприл, сердечная недостаточность	4	22
CIBIS 2	Бисопролол, сердечная недостаточность	1	23
MERIT	Карведилол, сердечная недостаточность	1	26
ISIS 2	Стрептокиназа, ОИМ	2	24
Hypertension (метаанализ)	Антигипертензивная терапия (различные препараты)	5	Неприменимо
4S	Симвастатин (вторичная профилактика)	6	28
HPS	Симвастатин (первичная и вторичная профилактика)	5	59

Таблица 4

NNT, которое необходимо для предотвращения различных осложнений в конце наблюдения, на основании результатов некоторых рандомизированных контролируемых исследований

Название клинического исследования	Вид лечения	Оцениваемые сердечно-сосудистые события	Длительность лечения, годы	NNT
FRISC 2	ТЛБАП–АКШ при ОКС*	Смерть, нефатальный ОИМ	0,5	37
TACTICS	ТЛБАП–АКШ при ОКС с положительным тропониновым тестом	Смерть, нефатальный ОИМ, госпитализация	0,5	11
TIME	ТЛБАП–АКШ при стабильной стенокардии	Смерть, нефатальный ОИМ, госпитализация	0,5	3
ACME	ТЛБАП, стабильная стенокардия	Стенокардия	0,5	6
HPS	Симвастатин	ИБС, инсульт, реваскуляризация	5	18
Hypertension (метаанализ)	Антигипертензивная терапия (различные препараты)	Инсульт, коронарный синдром	5	125

* Острый коронарный синдром.

Сравнение величин NNT наглядно демонстрирует, насколько имплантация ИКД, выполненная по показаниям, в соответствии с международными рекомендациями, эффективней по сравнению с другими видами профилактики и лечения.

Для примера: оценка применения ИКД у пациентов, вошедших в исследование MADIT II, составляет по показателю NNT 11 (за 3 года наблюдения), в сравнении с оценкой клинической эффективности каптоприла в исследовании SAVE, в котором NNT составляет 20 также за 3 года наблюдения. Показатели NNT для ИКД оказываются также более выигрышными по сравнению с NNT для других методов лечения, в исследованиях, в которых оцениваемым критерием являлась не смертность, а заболеваемость (см. табл. 4). Показатели NNT для ИКД улучшаются в значительной степени по прошествии длительного периода времени, что иллюстрирует важность оценки соотношения стоимости и эффективности терапии ИКД через несколько лет наблюдения, а не просто по истечении времени, когда заканчивается то или иное исследование [10]. Именно поэтому становится понятным, почему клинические исследования с более короткими сроками наблюдений дают вводящие в заблуждение высокие показатели NNT. Так, например, в метаанализе исследований AVID, CIDS и CASH срок наблюдения 1 год недостаточен для проведения адекватного анализа. По данным T. Salukhe и соавт., при более длительном периоде наблюдения в этих исследованиях показатели NNT оказались бы значительно меньше [10]. Кроме того, NNT не имеет какого-либо значения для групп пациентов, которым противопоказаны ИКД по результатам таких исследований, как CABG-PATCH, DINAMIT и BEST-ICD (см. табл. 3). По данным этих исследований, пациенты, которым показана реваскуляризация миокарда, и пациенты в течение 40 дней после перенесенного ИМ не являются подходящими кандидатами для терапии ИКД.

Показатель «стоимость–эффективность» для ИКД – это отношение разницы между стоимостью ИКД-терапии и стоимостью альтернативных методов лечения (например, амиодароном) к продолжительности жизни на фоне ИКД в сравнении с продолжительностью жизни на фоне альтернативных методов лечения. Соотношение «стоимость–эффективность» выражается как «стоимость/год сохраненной (спасенной) жизни» [4]. Некоторые примеры отражены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5

Годовая стоимость сохраненной жизни при использовании некоторых методов лечения (адаптировано с табл. 3)

Виды профилактики и лечения	Стоимость/ год сохраненной жизни (1999 г.), евро
Имплантация ЭКС	1860
Применение бета-блокаторов у выживших с высоким риском инфаркта миокарда	3400
Симвастатин у 70-летних пациентов с уровнем холестерина 309 мг/дл	4300
Правастатин для вторичной профилактики ИБС у мужчин при наличии двух факторов риска	9770
АКШ при трехсосудистом поражении коронарных артерий против медикаментозного лечения	13 700
ИКД у пациентов с ИБС, сниженной ФВ ЛЖ и неустойчивой ЖТ	14 200
Стрептокиназа при остром инфаркте миокарда	24 000
АКШ при трехсосудистом поражении коронарных артерий против ТЛБАП	26 500
Гемодиализ в домашних условиях	26 700
Госпитальный гемодиализ	61 700
АКШ при двухсосудистом поражении против медикаментозной терапии	85 300

Таблица 6

Годовая стоимость сохраненной жизни при использовании некоторых методов лечения (адаптировано с табл. 4)

Виды профилактики и лечения	Стоимость/ год сохраненной жизни (1999 г.), $
ТЛБАП (однососудистое поражение)	88 944
Трансплантация сердца	43 087
Антигипертензивная терапия	40 753
Первичная ТЛБАП	31 244
ИКД (без ЭФИ непосредственно перед имплантацией ИКД)	16 555

Терапия ИКД, особенно для первичной профилактики ВСС, имеет более благоприятные значения соотношения «стоимости–эффективности», чем многие другие методы профилактики и лечения (см. табл. 6) [5]. Период наблюдения в клинических исследованиях с ИКД был короче, чем в других исследованиях, из-за очевидного благоприятного эффекта. Анализируя результаты 8 рандомизированных клинических исследований, T. Salukhe и соавт. показали, что эффективность терапии ИКД увеличивается со временем (по крайней мере, в течение первых 3-х лет; периоды наблюдения в этих исследованиях составили 1, 2 и 3 года) без повышения стоимости лечения. Например, показатель NNT для спасения года жизни в 7 раз выше через 1 год наблюдения, чем через 3 года наблюдения. Соотношение «стоимость–эффективность» также остается приемлемым при сравнении с другими исследованиями, в которых оценивались и летальность, и заболеваемость. Так, например, в некоторых исследованиях по статинам расходы на год жизни без летальности, нефатального ИМ или инсульта на 1 пациента составили 51 400 евро в исследовании AFCAPS/TexCAPS, 26 013 евро в исследовании WORSCOPS, 9970 евро в исследовании CARE, 8028 евро в исследовании LIPID и 6695 евро в исследовании 4S [12].

С учетом вышеизложенного, необходимость осведомленности об эффективности отдельных дорогостоящих методов лечения служит целям оптимального распределения экономических ресурсов управленцами здравоохранения. *Закономерным должно быть обеспечение пациентов необходимой терапией с минимальной стоимостью для любого метода лечения.* Стоимость ИКД варьирует в зависимости от модели аппарата и может различаться в два или три раза. Простые модели относительно низкой стоимости могут быть использованы у большинства пациентов, а дорогие модели с более сложными функциями могут быть имплантированы тем пациентам, которым эти функции необходимы.

Необходимо рассмотреть политические и этические аспекты целесообразности применения ИКД, в частности следующие:

1. Кто имеет право решать или контролировать, какой должна быть «справедливая» цена на ИКД или на другие методы лечения?
2. Существует ли в системе здравоохранения свободный рынок и конкуренция?
3. Оправдан ли некий политический контроль цен?
4. Кто должен принимать решение относительно максимально приемлемой цены спасения или сохранения 1 года жизни пациента?
5. Как могут быть разрешены скрытые конфликты интересов между производителями и научными обществами?
6. Как должны быть разрешены скрытые конфликты между производителями и разработчиками клинических рекомендаций?

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИКД В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Несмотря на убедительные доказательства высокой эффективности в сохранении и спасении жизней пациентов, ИКД создали дилемму между клинической потребностью в этих устройствах и ограниченными финансовыми ресурсами систем здравоохранения. С одной стороны, на основании результатов многолетних проспективных контролируемых клинических исследований, доказательная база (количество исследований с положительными результатами) в пользу ИКД-терапии значительно перевешивает любые другие методы, в том числе медикаментозное лечение [7, 8]. С другой стороны, цены на эти имплантируемые устройства весьма высоки, и все это благодаря доказанной клинической эффективности ИКД. В результате число пациентов с ИКД быстро растет. По данным Европейского общества кардиологии, возможно, через 10–15 лет количество имплантаций ИКД возрастет в 10 раз (согласно эпидемиологическим расчетам на 400 тыс. пациентов с показаниями к имплантации ИКД на основании современных рекомендаций) [11]. Даже если это произойдет, соответствующие расходы составили бы всего лишь 2% от всех расходов на госпитализацию и лечение пациентов, так как стоимость ИКД-терапии в настоящее время составляет 0,2% от общих расходов, затрачиваемых на лечение пациентов. При допущении возможности роста числа пациентов с показаниями для им-

плантации ИКД, в Европе эта цифра составила бы 0,1% от общей популяции (OECD Heart Database 2004, Guidant). В Италии в 2004 г. ИКД были имплантированы 8000 пациентов, это 0,01% от численности населения этой страны. Даже при пятикратном росте количества имплантаций через 5–10 лет (на основании эпидемиологических расчетов на 40 тыс. пациентов, которым необходимы ИКД согласно современным рекомендациям), расходы при этом составили бы 1,5% от общих расходов системы здравоохранения Италии на лечение пациентов, а число таких пациентов составило бы 0,05% от всего населения Италии. Таким образом, в Италии и странах Западной Европы дилемма между клиническими потребностями и ограниченными финансовыми ресурсами может быть разумно решена. Поэтому в этих странах решение об использовании ИКД должно приниматься не на основании экономических вопросов, а только следуя строгим показаниям.

В настоящее время при каждом заболевании существует несколько методов лечения. Каждый из методов решает определенные задачи (продление жизни, уменьшение жизнеугрожающих и инвалидизирующих осложнений, улучшение качества жизни). В идеале метод лечения должен принести максимальную пользу пациенту и зависеть только от состояния пациента и тех целей, которые планируют достигнуть врач и пациент в процессе лечения. В реальной жизни выбор тактики ведения пациента зависит от множества смежных факторов:

1) принятой в данной стране врачебной практики (способа формирования клинического врачебного мышления, способов создания и методов распространения национальных методических рекомендаций, приверженности врачей национальным рекомендациям, механизмов, обеспечивающих этапность ведения пациента);

2) системы организации медицинской помощи в стране (объемов финансирования системы здравоохранения, способов оплаты медицинских услуг поставщикам, подходов к решению кадровых вопросов и вопросов материально-технического обеспечения системы, механизмов регулирования реализации принципов социальной справедливости в решении вопросов доступности первичной и специализированной дорогостоящей медицинской помощи);

3) географической доступности того или иного вида медицинской помощи.

Сегодня каждая страна использует свои принципы определения потребности в кардиохирургических вмешательствах и возможности их ресурсного обеспечения. Интересно, что даже внутри страны подходы специалистов к решению этой проблемы могут значительно отличаться. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, как с клинической, так и с экономической точки зрения. Решение вопроса о том, какие методы лечения необходимо использовать, во многом зависит не только от эффективности самого метода лечения, но и от объемов финансирования системы здравоохранения, методов компенсации затрат медицинским учреждениям (по смете, за случай лечения, из глобального бюджета). Кроме того, на выбор метода лечения будет влиять финансовая состоятельность самого пациента и нормативно-правовое решение вопросов социальной справедливости по отношению к доступности дорогостоящих видов помощи.

Хорошо известно, что большинство проблем существуют именно «на стыке» направлений деятельности, специальностей, рабочих мест, должностных обязанностей. Поэтому в решении проблемы «клиническая эффективность – дефицит финансовых ресурсов» большое значение будут иметь повышение эффективности использования имеющихся ресурсов (кадровых, материально-технических), координация работы медицинских учреждений всех уровней, составляющих технологическую цепочку «диагностика – своевременное и обоснованное лечение – реабилитация», соответствующая подготовка врачей и издание клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия Л. А., Оганов Р. Г., Ревишвили А. Ш.* Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной аблации и имплантации антиаритмических устройств. – М., 2005.
2. *Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Ардашев А. В., Кочович Д. З.* Желудочковые аритмии. – М., 2002.
3. *Ступаков И. Н., Самородская И. В.* Доказательная медицина и сердечно-сосудистые заболевания / Под ред. Л. А. Бокерия. – М., 2006.
4. *Brignole M., Nisam S.* Health care systems: How to resolve the dilemma between clinical needs and limited resources? // Cardiac Arrhythmias 2005 / Ed. A. Raviele. – Springer, 2006.
5. *Brown R. E., Henderson R. A., Koster D., Simoon S. M.* Cost effectiveness of eptifibatide in ACS-s: an economic analysis of Western European patients enrolled in the PURSUIT trial. The platelet IIa/IIb in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 50–58.
6. *Camm A. J., Nisom S.* The utilization of the implantable defibrillator – a European enigma // Ibid. – 2000. – Vol. 21. – P. 1998–2004.

7. *Desai A. S., Fang J. C., Maisel Wh.* et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2874–2879.
8. *Nanthakumar K., Epstein A. E., Kay G. N.* et al. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with LV systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 2166–2172.
9. *Sackett D., Richardson W. S., Rosenberg W.* et al. Evidence-based medicine. – Edinburgh, 1998.
10. *Salukhe T., Dimopolos K., Sutton R.* et al. Life-years gained from defibrillator implantation // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1848–1853.
11. *Swedberg K., Cleland G., Dargi H.* et al. ESC Guidelines. – 2005.
12. *Van Hout B. A., Simoons M. I.* Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat? // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 751–761.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.12-036.886:575

КАКОВЫ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДВЕСТНИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ?

Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, И. В. Проничева

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

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Средняя выживаемость при ВСС составляет не более 5%, при этом треть из переживших первый эпизод ВСС пациентов переносят повторную ВСС в течение года [14]. В США ежегодно погибают внезапно 5–7 тыс. детей, не имеющих никаких симптомов кардиологического заболевания, а на подростковый возраст приходится около 300–400 тыс. смертей в год [5]. Нельзя не дополнить эти данные и случаями ВСС среди профессиональных спортсменов, частоту которых оценивают в 1:50 тыс. [5]. Наиболее частой причиной ВСС у больных являются жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма [14]. Большинство заболеваний, способных привести к ВСС, имеют наследственную природу и могут наблюдаться как изолированно, так и сопровождаться структурными изменениями сердечной мышцы. Необходимо помнить, что синкопе и ВСС могут развиться задолго до появления первых клинико-инструментальных признаков заболевания у человека, внешне абсолютно здорового. Учитывая совокупность всех данных, актуальность изучения генетических предвестников ВСС не может быть переоценена.

I. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ БЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА (ПЕРВИЧНЫЕ КАНАЛОПАТИИ)

В основе жизнеугрожающих аритмий, обусловленных моногенными заболеваниями, не сопровождающимися структурными изменениями миокарда, лежит наследственно обусловленное нарушение образования или распространения электрического импульса, что связано с мутациями в генах, отвечающих за функционирование ионных каналов, экспрессирующихся в миокарде. Подобные генетически детерминированные аритмии относят к группе каналопатий, их также правомочно причислять к болезням электрогенеза, или первичным электрическим болезням сердца.

1. Синдром удлиненного интервала *Q–T*

Наиболее долгую историю изучения из этой группы заболеваний, очевидно, имеет синдром удлиненного интервала *Q–T* (LQTS), который встречается в популяции с частотой 1:5–7 тыс. населения [20]. В основе удлинения интервала *Q–T* на ЭКГ лежат замедление и асинхронизм процесса реполяризации в миокарде желудочков, облегчающие появление постдеполяризаций по типу ранней триггерной активности и, следовательно, при определенных условиях – полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» («torsades de pointes»). Согласно описаниям, существуют две наследственные формы LQTS с разными типами наследования: синдром Романо–Уорда, с удлинением интервала *Q–T* на ЭКГ, нормальным слухом и аутосомно-доминантным типом наследования (А/Д), и синдром Джервелла–Ланге–Нильсена, с более тяжелым течением, врожденной двухсторонней нейросенсорной глухотой и аутосомно-рецессивным типом наследования (А/Р) [7]. Мутации в любом из 8 указанных генов могут привести к развитию заболевания (табл. 1). Большинство мутаций,

Таблица 1

Гены, ответственные за развитие синдрома удлиненного интервала *Q–T*

Вариант LQTS	Локализация	Ген	Белковый продукт
LQT1	11p15.5	*KCNQ1*	α-субъединица калиевого канала (IKs)
LQT2	7q35-36	*KCNH2*	α-субъединица калиевого канала (IKr)
LQT3	3p21-24	*SCN5A*	α-субъединица натриевого канала (INa)
LQT4	4q25-27	*AnkB*	Анкирин B
LQT5	21q22.1-22	*KCNE1*	β-субъединица калиевого канала (IKs)
LQT6	21q22.1-22	*KCNE2*	β-субъединица калиевого канала (IKr)
LQT7	17q23.1-q24.2	*KCNJ2*	α-субъединица калиевого канала (IKr)
LQT8	12p13.3	*CACN1C*	α-1C субъединица кальциевого канала L-типа (ICa-L)

описанных в этих генах, представляют собой миссенс-мутации, реализующиеся по типу «loss of function» (снижение функции), либо оказывают доминант-негативный эффект [16].

Тяжесть течения заболевания зависит от выраженности функциональной недостаточности мутантного белка. Степень снижения функции зависит от характера замены и числа мутантных субъединиц, включенных в тетрамер. Мутации, реализующиеся по типу «loss of function», приводят к снижению ионного тока IKs через канал [16, 18, 19]. Если мутация проявляет доминант-негативный эффект, то наличие даже одной мутантной субъединицы в составе канала может тотально заблокировать его функцию. В этом случае пропускать ионы калия будут только каналы, не содержащие ни одной мутантной субъединицы. А так как IKs-каналы являются тетрамерами, то у гетерозиготных пациентов лишь около 1/16 каналов будут состоять из субъединиц такого типа [21]. В целом, доминант-негативные мутации оказывают более выраженное влияние на уровень ионных токов.

Около 15% случаев заболевания обусловлено мутациями в гене *SCN5A*, кодирующем α-субъединицу натриевого канала, экспрессирующегося в миокарде [15]. К развитию клинического фенотипа LQT3 приводят мутации, реализующиеся по типу «gain of function». В результате мутации такого характера нарушается инактивация натриевого канала и формируется персистирующий поздний натриевый ток, отсутствующий в норме. Постоянный приток ионов Na^+ в клетку приводит к неполной реполяризации мембраны и ее гипервозбудимости.

Несмотря на внушительные успехи, достигнутые в понимании механизмов заболевания, и выделение клинико-электрокардиографических критериев, выявление пациентов, несущих мутацию, все еще представляет определенные трудности. В значительной степени это объясняется клиническим полиморфизмом и возможностью бессимптомного течения. Так, примерно у 37% пациентов с фенотипом LQT1, 54% с фенотипом LQT2 и 82% с фенотипом LQT3 заболевание протекает бессимптомно. Необходимо отметить, что даже при бессимптомном течении заболевания сохраняется высокий риск развития ВСС при первом синкопальном эпизоде. В основе бессимптомного течения, а также возможности течения заболевания с длительными межприступными периодами лежит неполная пенетрантность мутаций [25].

Учитывая фенотипическую вариабельность заболевания и возможность бессимптомного течения у членов семьи пробанда, необходимо молекулярное генотипирование всех кровных родственников, чтобы идентифицировать бессимптомных носителей мутаций в генах LQTS.

2. Синдром Бругада

Высоким риском развития ВСС отличается синдром Бругада – моногенное полилокусное заболевание, аллельное по отношению к LQT3 и детерминированное мутациями в том же гене *SCN5A*, которые реализуются по типу «loss of function» [15]. Для этого заболевания, как и для всей группы каналопатий, характерно отсутствие признаков органического и/или анатомического поражения клапанного аппарата сердца и структурных аномалий миокарда при аутопсии, в сочетании с подъемом сегмента *ST* в правых грудных отведениях на ЭКГ и блокадой правой ножки пучка Гиса [15]. Наиболее часто синкопе развиваются во сне. Синдром Бругада передается по аутосомно-доминантному типу наследования с низкой пенетрантностью. Риск развития ВСС наиболее высок у лиц мужского пола, особенно в возрасте 30–40 лет, в момент дебюта аритмии [2].

Ключевым звеном в генезе жизнеугрожающих аритмий при синдроме Бругада является выраженная дисперсия характеристик параметров рефрактерности в миокарде желудочков. Снижение плотности Na^+-каналов по отношению к значительной плотности I_{to} или ускоренная инактивация Na^+-каналов могут вести к преждевременной реполяризации и слишком короткому потенциалу действия в клетках эпикарда, преимущественно правого желудочка, тогда как в эндо-

карде деполяризация внутренних слоев мембраны протекает нормально [2, 3]. Так развивается дисперсия реполяризации, то есть субэндокардиальные отделы имеют большую длительность потенциала действия по сравнению с субэпикардиальными отделами, что проявляется подъемом сегмента *ST* на ЭКГ. Таким образом, в толще сократительного миокарда желудочков создается электрический градиент, и деполяризованный эндокард может стать источником повторного возбуждения преждевременно реполяризованного эпикарда, следствием чего является возможность формирования полиморфной ЖТ.

Помимо классического фенотипа, включающего в себя типичные клинико-электрокардиографические проявления, выделяют скрытое течение, характеризующееся типичными изменениями на ЭКГ у асимптомных пациентов, которые либо имеются постоянно, либо индуцируются во время проведения фармакологических проб. В этих условиях проведение молекулярно-генетической диагностики позволяет уточнить диагноз и выявить родственников с латентными формами заболевания.

3. Синдром короткого интервала *Q–T*

Синдром короткого интервала *Q–T* (short QT syndrome, SQTS) как самостоятельное заболевание с высоким риском ВСС был описан I. Gussak и соавт. на примере семьи с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и постоянным укорочением интервала *Q–T* [11]. Ранее большое внимание уделялось лишь увеличению продолжительности интервала *Q–T*, тогда как о прогностическом значении его укорочения и нижних допустимых границах было известно немного. Нормальной продолжительностью интервала *Q–Tc* считаются значения от 340 до 440 мс. Значения *Q–Tc* менее 320 мс могут служить основанием для постановки диагноза SQTS, значения *Q–Tc*, равные 320–340 мс, являются пограничными и нередко представляют трудности для интерпретации. Укорочение интервала *Q–T* может быть как вторичным (гиперкалиемия, гиперкальциемия, ацидоз, интоксикация дигоксинами и т. д.), так и первичным, генетически детерминированным. Наследственная форма SQTS передается по аутосомно-доминантному типу [10].

При первичном синдроме короткого интервала *Q–T* описаны мутации в генах α-субъединиц каналов, через которые проходят исходящие реполяризующие калиевые ионные токи [4, 6]. Как видно из таблицы 2, причиной заболевания являются нарушения в тех же генах, которые ответственны за частые формы синдрома удлиненного интервала *Q–T* (LQTS). Однако функциональные эффекты мутаций, приводящих к синдрому SQTS, диаметрально противоположны. Измененные калиевые каналы характеризуются увеличением калиевых токов, а следовательно, и скорости реполяризации, что на ЭКГ проявляется укорочением интервала *Q–T*. Так же, как и при LQTS, нарушение нормальной продолжительности процессов реполяризации в миокарде желудочков ведет к значимой негомогенности электрических процессов, что является субстратом для развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и, следовательно, причиной синкопальных состояний и ВСС у больных с этим заболеванием.

Укорочение интервала *Q–T* наблюдается также в физиологических условиях при росте ЧСС. Однако у больных с первичным укорочением *Q–T* часто наблюдается парадоксальное изменение интервала *Q–T* при ускорении ритма. При росте ЧСС продолжительность интервала *Q–T* увеличивается и даже может достигать нормальных величин.

При программируемой электрической стимуляции у пациентов с синдромом SQTS наблюдается выраженное укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий и желудочков. В 80–90% случаев при проведении ЭФИ у больных индуцируются ЖТ, фибрилляция или трепетание желудочков. Другой частой находкой у больных с SQTS являются предсердные тахикардии, которые встречаются у 70% больных. Показано, что пароксизмальные и/или постоянные формы фибрилляции предсердий могут манифестировать как с 3–4 десятилетия жизни, так и выявляться в подростковом возрасте и быть первым симптомом заболевания [10].

Исследования эффективности различных групп антиаритмических препаратов проведены при наблюдении лишь небольшого числа пациентов. К настоящему времени получены данные о достоверном увеличении продолжительности

Таблица 2

Молекулярно-генетические варианты синдрома короткого интервала *Q–T*

Вариант SQTS	Локализация	Ген	Белковый продукт
SQT1	7q35-36	*KCNH2*	α-субъединица калиевого канала (IKr)
SQT2	11p15.5	*KCNQ1*	α-субъединица калиевого канала (IKs)
SQT7	17q23.1-q24.2	*KCNJ2*	α-субъединица калиевого канала (IKr)

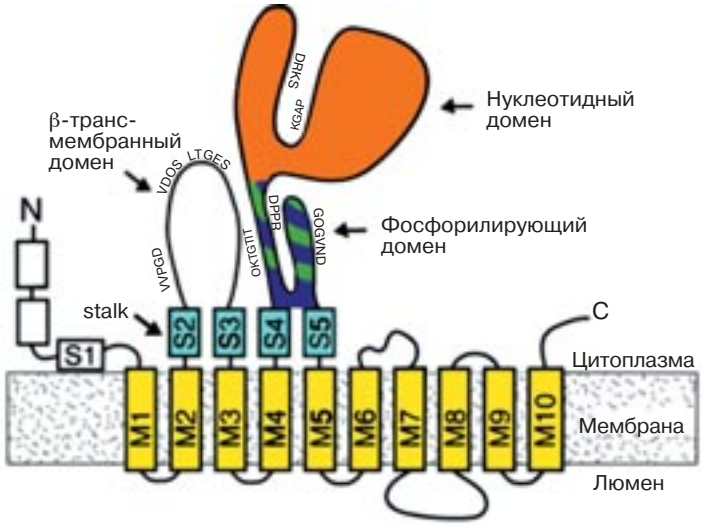
Q–Tc только при приеме хинидина, антиаритмического препарата класса IA, и о неэффективности таких препаратов, как соталол, ибутилид, флекаинид [4, 6, 10]. Однако при назначении лекарственной терапии должна быть принята во внимание генетическая гетерогенность заболевания. Эффективность хинидина показана только у тех пациентов, у которых заболевание вызвано мутациями в гене *KCNH2*. Ответ на лекарственную терапию у пациентов с мутациями в генах *KCNQ1* и *KCNJ2* может отличаться [4, 6].

Высокий риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий делает актуальным вопрос о хирургическом лечении заболевания. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) является терапией выбора для пациентов с SQTS, направленной на первичную или вторичную профилактику ВСС. Однако в настоящее время накоплены данные о высокой частоте гиперчувствительности имплантируемых устройств и неоправданной шоковой терапии при этом заболевании. Пара быстро следующих друг за другом высокоамплитудных зубцов *R* и *T* зачастую провоцирует срабатывание устройства. В ряде случаев требуется перепрограммирование ИКД, чтобы избежать подобных эпизодов.

4. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT) – наследственное нарушение сердечного ритма, имеющее крайне злокачественное течение, при отсутствии структурных изменений миокарда и изменений на ЭКГ в покое. Заболевание характеризуется ранним началом и высоким риском ВСС при манифестации заболевания. Единственным клиническим проявлением CPVT является развитие полиморфной ЖТ, вызываемой физическим напряжением или стрессом.

Показано, что причиной этого заболевания могут служить мутации, по крайней мере, в двух генах – гене рианодинового рецептора 2-го типа (*RyR2*), расположенного на хромосоме lq42-43, и гене кальсеквестрина (*CASQ2*) [17]. Ген *RyR2* содержит 105 экзонов, кодирующая область – 15,7 т.н.п., описано около 20 мутаций (рис. 1). *RyR2* является ключевым белком, регулирующим высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и сопряжение возбуждения и сокращения клеток миокарда. *CASQ2* относится к регуляторным белкам, отвечающим за накопление кальция внутри саркоплазматического ретикулума. Мутации в гене *RyR2* детерминируют развитие доминантной формы заболевания и составляют около половины всех случаев CPVT [17]. Мутации в гене *CASQ2* описаны в небольшом количестве семей, и их доля в общей структуре заболевания неизвестна. Существуют данные, что нарушения в этом гене могут приводить как к доминантной, так и к рецессивной формам CPVT. Не всегда удается с точностью установить тип



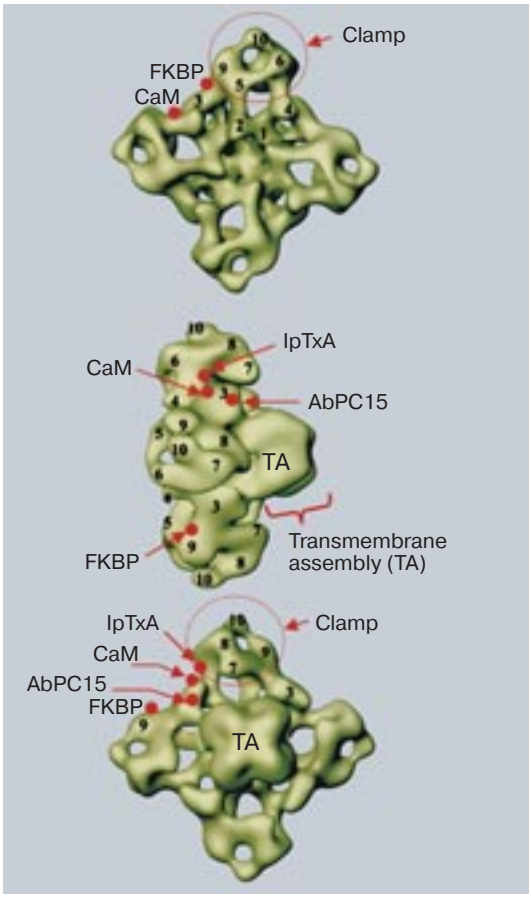


Рис. 1. Схема рианодинового рецептора – *hRyR2* (Priori S. G., Napolitano C. и соавт., 2003).

наследования этого заболевания в семье. Пенетрантность заболевания в среднем составляет 70–80%; как правило, у мальчиков риск синкопальных состояний выше [1]. Катехоламинергическая полиморфная ЖТ является причиной не менее 15% ВСС молодых людей, у которых патоморфологическое исследование не позволяет удовлетворительно объяснить причины летального исхода, что делает особенно актуальной пресимптоматическую диагностику и профилактическое лечение [1]. Молекулярно-генетические исследования позволяют выявить носителей мутаций среди кровных родственников больных, которые составляют группу высокого риска по ВСС.

Таблица 3

Гены, ответственные за развитие аритмогенной правожелудочковой дисплазии/кардиомиопатии

Форма	Локус	Ген	Тип наследования
ARVD1	14q23-q24	*TGFβ3*	А/Д
ARVD2	1q42-q43	*RYR2*	А/Д
ARVD3	14q12-q22	Неизвестен	А/Д
ARVD4	2q32.1-q32.3	Неизвестен	А/Д
ARVD5	3p22-23	*SCN5A*	А/Д
ARVD6	10p12-p14	Неизвестен	А/Д
ARVD7	10q22.3	Неизвестен	А/Д
ARVD8	6p24	*DSP*	А/Д
Болезнь Наксоса	17q21	*Pk, 2157del2TG*	А/Р

Более чем в половине случаев первым симптомом заболевания являются синкопальные состояния, вызванные физической нагрузкой. У больных с мутациями в гене *RyR2* особенно часто фактором, провоцирующим развитие ЖТ, является плавание.

Как правило, клиническое и инструментальное обследование больных не выявляет никаких изменений. Холтеровское мониторирование обладает довольно низкой чувствительностью в отношении CPVT и позволяет выявить жизнеугрожающие нарушения ритма в 9–20% случаев.

Отличительным признаком этого заболевания являются желудочковые аритмии различной морфологии, не выявляемые в покое, но обнаруживаемые при физической нагрузке и приеме катехоламинов. Вначале регистрируются одиночные преждевременные желудочковые комплексы, впоследствии переходящие в бигеминию и двунаправленную или полиморфную ЖТ. Желудочковую тахикардию у больных с CPVT можно индуцировать инфузией катехоламинов, программируемая электрическая стимуляция, как правило, не дает результата. Предполагают, что пусковым фактором в развитии аритмии является нарушение процессов фосфорилирования протеинкиназы *RyR2* или нарушение его активации ионами кальция [17].

II. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СО СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ МИОКАРДА (ПЕРВИЧНЫЕ КАРДИОМИОПАТИИ)

1. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия сердца

Одним из наиболее частых наследственных заболеваний, проявляющихся структурными изменениями миокарда и нарушениями сердечного ритма, является аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка (ARVD/C). Частота встречаемости заболевания составляет в разных этнических группах 6:10 тыс. – 44:10 тыс. [9]. Это заболевание является частой причиной ВСС. У носителей генов возможен вариант бессимптомного течения заболевания, при котором первым и, к несчастью, единственным клиническим проявлением может быть ВСС.

При ARVD/C наблюдается фиброзно-жировое замещение миокарда правого желудочка, которое может быть как минимальным, выявляемым только при гистологическом исследовании, так и выраженным, с разной степенью вовлеченности в процесс межжелудочковой перегородки и миокарда левого желудочка. Аритмогенная дисплазия правого желудочка характеризуется жизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма, развивающимися, как правило, по механизму риентри, с циркуляцией волны возбуждения вокруг анатомического препятствия – очага фиброзно-жирового замещения [24]. Заболевание чаще всего встречается в популяции северо-восточной Италии с частотой 1:1000 населения [9]. В таблице 3 представлены описанные локусы аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной форм заболевания [9, 26]. Аутосомно-рецессивный вариант этого заболевания ассоциирован со специфическим фенотипом – тонкими шелковистыми волосами и ладонно-подошвенной кератодермией [8]. Этот вариант заболевания более известен как болезнь Наксоса, причиной ее являются две парные делеции в плакоглобине – молекуле внутриклеточной адгезии, которая участвует в апоптозе. Установлено сцепление болезни Наксоса с локусом 17q21.

2. Гипертрофическая кардиомиопатия

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – клинически и генетически гетерогенное заболевание, наследующееся по аутосомно-доминант-

Таблица 4

Гены, ответственные за развитие гипертрофической кардиомиопатии

Тип	Локус	Белок
ГКМП 1	14q11-q12	Тяжелая цепь β-миозина
ГКМП 2	3p	Легкая цепь сердечного миозина
ГКМП 3	12q22-q24.3	Легкая цепь сердечного регуляторного миозина
ГКМП 4	1q3	Сердечный тропонин Т
ГКМП 5	15q2	α-тропомиозин
ГКМП 6	11p11.2	Сердечный миозинсвязывающий белок С
ГКМП 7	19p13.2-q13.2	Сердечный тропонин I
ГКМП 8	7q3	?

ному типу. ГКМП характеризуется гипертрофией миокарда, дезорганизацией миоцитов и фиброзом, которые лежат в основе различных функциональных нарушений, в том числе ишемии миокарда, диастолической дисфункции левого желудочка и обструкции его выносящего тракта [22]. Это заболевание является наиболее частой причиной ВСС в подростковом возрасте [23]. Источником жизнеугрожающих состояний может являться не только желудочковая аритмия, но и фибрилляция предсердий, особенно при наличии добавочных проводящих путей. За развитие заболевания ответственны не менее 8 генов саркомерных белков, локализованных в разных хромосомах (табл. 4) [1, 12]. Установлено, что наиболее часто в популяции встречаются варианты, связанные с нарушением тяжелой цепи бета-миозина (ГКМП 1) и сердечного миозинсвязывающего белка С (ГКМП 6). Функциональные исследования миокарда показывают уменьшение сократительной способности саркомеров [22]. Поэтому существует предположение, что гипертрофические явления в миокарде носят компенсаторный характер. Однако первичный механизм формирования интерстициального и замещающего фиброза, а также дезорганизации структуры миокарда пока не ясен. Некоторые генетические дефекты сердечного тропонина Т и особенно мутации тяжелой цепи бета-миозина (например, *Arg403Gln*, *Arg453Cys*) сопровождаются более высоким риском ВСС [12].

3. Дилатационная кардиомиопатия

Дилатационная кардиомиопатия – хроническое заболевание мышцы сердца, характеризующееся дилатацией левого желудочка и нарушением его систолической функции. Заболевание обычно передается по аутосомно-доминантному типу, возможны случаи наследования, сцепленного с Х-хромосомой (2–5%) [13]. Доля ВСС в структуре смертности больных ДКМП составляет 35–40%, она может наступить у пациентов с далеко зашедшей или, наоборот, легкой формой болезни. ВСС, связанная со злокачественными желудочковыми аритмиями или полной поперечной блокадой сердца, является наиболее частым вариантом смерти больных ДКМП.

Известно, что различные мутации в генах ламина и эмерина (табл. 5) детерминируют развитие неуклонно прогрессирующей ДКМП с нарушениями сердечного ритма и высоким риском ВСС при относительно сохранной сократительной

Таблица 5

Гены, ответственные за развитие дилатационной кардиомиопатии

Локус	Белок	Заболевание	Тип наследования
1p1-q21	Ламины А и С	Дилатационная КМП	А/Д
1q11-21	Неизвестен	Дилатационная КМП	А/Д
1q11-23	Ламины А и С	Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса	А/Д
1q32	Неизвестен	Дилатационная КМП	А/Д
2q11-22	Неизвестен	Дилатационная КМП	А/Д
2q31	Неизвестен	Дилатационная КМП	Неизвестен
3p22-25	Неизвестен	Дилатационная КМП	А/Д
6q23	Неизвестен	Дилатационная КМП	А/Д
9q13-22	Неизвестен	Дилатационная КМП	А/Д
10q21-23	Неизвестен	Дилатационная КМП	А/Д
10q22	Метавинкулин	Дилатационная КМП	Неизвестен
15q14	Актин	Дилатационная КМП	А/Д
17q12-21.33	α-саркогликан	Дилатационная КМП	А/Р
Xq28	Эмерин	Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса	Х-сц. рецессивный
Xp21	Дистрофин	Дилатационная КМП	Х-сц. рецессивный
Xp21	Дистрофин	Мышечная дистрофия Дюшенна	Х-сц. рецессивный
Xp21	Дистрофин	Мышечная дистрофия Беккера	Х-сц. рецессивный

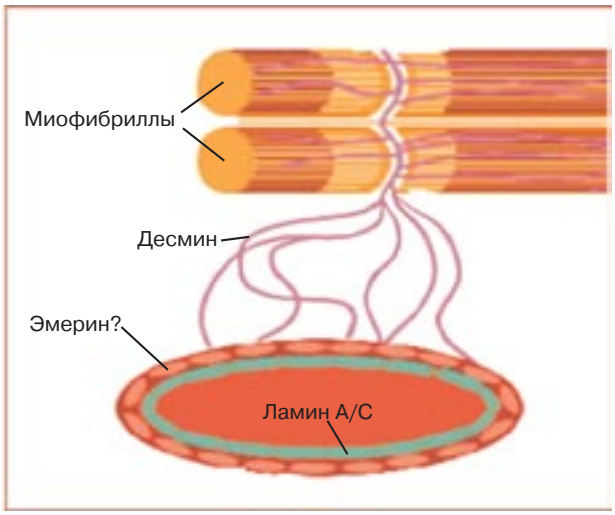


Рис. 2. Пример прямой ДНК-диагностики при ДКМП (Lamin, Gly 635 Asp. [1]).

способности миокарда [1]. Представляется целесообразным рассматривать больных с верифицированными мутациями (рис. 2) в этих генах как кандидатов на имплантацию электрокардиостимулятора (ЭКС) либо ИКД. Кроме того, многие пациенты нуждаются в трансплантации сердца, поэтому раннее установление диагноза позволяет как можно раньше рассматривать вопрос о поиске HLA-совместимого донора.

Большинство наследственных заболеваний с высоким риском ВСС наследуются по аутосомно-доминантному типу, что заставляет ожидать высокой частоты случаев болезни среди кровных родственников пробанда. Современные подходы к диагностике таких заболеваний, прогноз выживаемости, оценка риска ВСС у таких пациентов и выбор тактики лечения в значительной степени базируются на информации о молекулярно-генетической природе заболевания. Однако выраженный внутрисемейный полиморфизм заболевания зачастую не позволяет точно выяснить статус членов семьи больного, что приводит к задержкам в постановке диагноза, начале лечения, а при ряде состояний – накоплению случаев ВСС в семье. В таких случаях идентификация гена, ответственного за развитие известного моногенного заболевания, ассоциированного с развитием ВСС, будет прямо указывать на генетическую предрасположенность к ВСС.

Своевременное выявление генетических предвестников ВСС позволит провести ее профилактику, что отразится на сохранении трудоспособности и социальной активности пациентов репродуктивного и трудоспособного возраста (как правило, 20–45 лет) и улучшит их качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Заклязьминская Е. В., Козлова С. И., Поляков А. В.* Генетическое разнообразие сердечно-сосудистых заболеваний и возможности молекулярной диагностики // Вестн. аритмол. – 2005. – № 37. – С. 69–76.
2. *Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J.* et al. Brugada Syndrome. A Decade of progress // Circ. Research. – 2002. – P. 91–114.
3. *Antzelevitch C.* Molecular Genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1259–1272.
4. *Bellocq C., Van Ginneken A., Bezzina C.* Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2394–2397.
5. *Berger S., Dwala A., Friedberg D. Z.* Sudden cardiac death in infants, children, and adolescents // Ped. Clin. North Amer. – 1999. – Vol. 46, № 2. – P. 221–235.
6. *Brugada P., Hong K., Dumaine R.* et al. Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutations in HERG // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 30–35.
7. *Duggal P., Vesely M. R., Wattanasirichaigoon D.* et al. Mutation of the gene for IsK associated with both Jervell and Lange Nielsen and Romano-Ward forms of long QT syndrome // Ibid. – 1998. – Vol. 97. – P. 142–146.
8. *Fontaine G., Protonotarios N., Fontaliran F.* Pathology of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies, dysplasia and naxos disease: clinical, pathological and nosological classifications // Cardiac Arrhythmias Pacing Electrophysiology / The expert view, ed. Panos E. Vardas. – 1998.– Vol. 13. – P. 97–104.
9. *Frank R., Al Daoud Zenner M., Tonet J.* et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and sudden cardiac death // Ann. Cardiol. Angiol. – 2005. – Vol. 54, № 1. – P. 21–25.
10. *Gaita F., Giustetto C., Bianchi F.* et al. Short QT syndrome. A familial cause of sudden death // HMG. – 2003. – Vol. 108. – P. 965–970.
11. *Gussak I., Brugada P., Brugada J.* et al. ECG phenomenon of idiopathic and paradoxical short QT intervals // Card. Electrophysiol. Rev. – 2002. – Vol. 6. – P. 49–53.
12. *Kabaeva Z., Perrot A., Geier C.* et al. The mutation Arg403Gln in the regulatory myosin light chain gene is associated with sudden cardiac death // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22 (Suppl.). – P. 30.
13. *Kelly P., Coats A.* Variation in mode of sudden cardiac death in patients with dilated cardiomyopathy // Ibid. – 1997. – Vol. 18. – P. 879–880.
14. *Luft F. C.* Sudden cardiac death is a very serious matter // J. Mol. Med. – 2004. – Vol. 82. – P. 153–155.
15. *Olson T., Michels V., Ballew J.* et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 447–455.
16. *Paulussen A., Gilissen R., Armstrong M.* et al. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients // J. Mol. Med. – 2004. – Vol. 82. – P. 182–188.
17. *Priori S. G., Napolitano C.* et al. Mutations in cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // Circulation. – 2003. – Vol. 103. – P. 196–200.
18. *Sanguinetti M. C., Curran M. E., Zou A.* et al. Coassembly of KvLQT1 and minK (Iks) proteines to form the Iks potassium channel // Nature. – 1996. – Vol. 384. – P. 80–83.
19. *Schott J. J., Charpentier F., Peltier S.* et al. Mapping of a gene for a LQTS to chromosome 4q25-27 // Amer. J. Hum. Genet. – 1995. – Vol. 57. – P. 1114–1122.
20. *Schwartz P. J., Priori S. G., Dumaine P.* et al. A molecular link between the sudden infant death and the long QT syndrome // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, № 4. – P. 262–267.
21. *Snyders D. J.* Structure and function of cardiac potassium channels // Cardiovasc. Reseach. – 1999. – Vol. 42. – P. 377–390.

22. *Spirito P., Seidman C. E.* et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 775–785.
23. *Spooner P. M., Albert C.* et al. Sudden cardiac death, genes and arrhythmogenesis // Circulation. – 2001. – Vol. 103 (Pt II). – P. 2447–2452.
24. *Tonet J. L., Castro-Miranda R., Iwa T.* et al. Frequency of supraventricular tachyarrhytmias in arrhytmogenic right ventricular dysplasia // Amer. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 67. – P. 1153.
25. *Vincent M.* How to make the diagnosis of long QT syndrome in patients with reduced penetrance of the prolonged QT phenotype when DNA testing is not available or is negative// Lecture. First international symposium on long QT syndrome. – 2004. www.lqts-symposium.org
26. *Wlodarska E. K., Konka M., Kepski R.* et al. Familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Kardiol. Pol. – 2004. – Vol. 60, № 1. – P. 1–14.

© А. Ш. РЕВИШВИЛИ, Ж. Х. ТЕМБОТОВА, 2006

УДК 616.12-036.886:616.831:573.152

МОЗГОВОЙ ПРЕДШЕСТВЕННИК НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА – ПРЕДИКТОР ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

А. Ш. Ревишвили, Ж. Х. Темботова

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

Предсердный и мозговой натрийуретические гормоны являются вазоактивными пептидными гормонами с натрийуретическим и сосудорасширяющим действием [6, 16, 21], регулирующими водно-солевой обмен в организме. Основным стимулом их секреции является повышение напряжения миокарда при увеличении давления в левом желудочке сердца. При сердечно-сосудистой патологии концентрация натрийуретических пептидов отражает сократительную функцию сердца, поэтому они могут быть использованы для диагностики сердечной недостаточности до проведения инструментального обследования. С этой целью рекомендуется использовать пептиды В-типа. У пациентов с сердечной недостаточностью [1, 5] и острым коронарным синдромом [13, 19] выявлена связь между повышением уровня натрийуретических гормонов и высоким уровнем смертности.

Прогнозирование внезапной сердечной смерти (ВСС) все еще остается нерешенной проблемой. Существует ряд методов прогнозирования [2, 3, 7, 9–11, 15, 23], но ни один из них, за исключением фракции выброса левого желудочка, не используется в клинической практике для отбора кандидатов на имплантацию кардиовертера-дефибриллятора с целью профилактики ВСС.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДАХ

В 1984 г. идентифицирована химическая структура предсердного натрийуретического пептида (ПНП) [9]. Позже был выделен и изучен мозговой натрийуретический пептид (МНП). Пептиды предсердий (atrial natriuretic peptides, ANP) называют также пептидами А-типа, а мозговые (brain natriuretic peptides, BNP) – пептидами В-типа. В физиологии понятие «семейство натрийуретических пептидов» включает в себя неактивные N-концевые фрагменты МНП и ПНП, активные МНП и ПНП и два пептида С-концевого фрагмента ПНП. Источником ПНП являются предсердия, источником МНП – в основном желудочки сердца, ткань мозга и эндотелий сосудов [28]. В мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких выделены рецепторы натрийуретических пептидов. Деградация пептидов осуществляется в эпителиальных клетках проксимального нефрона.

Натрийуретические пептиды – физиологические антагонисты ангиотензина II в отношении стимуляции секреции альдостерона, усиления реабсорбции натрия и повышения сосудистого тонуса.

УРОВЕНЬ МНП И РИСК ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Основным стимулом к гиперсекреции МНП является увеличение напряжения стенок миокарда. Напряжение, развиваемое левым желудочком, определяется нагрузкой на миокард. По закону Лапласа, миокардиальный стресс прямо пропорционален внутриполостному давлению и радиусу ЛЖ и обратно пропорционален толщине стенки миокарда. Это важно для понимания причин повышения уровня МНП, основным пусковым механизмом повышенного выделения которого является увеличение конечного диастолического давления [2, 10, 12, 23]. МНП секретируется

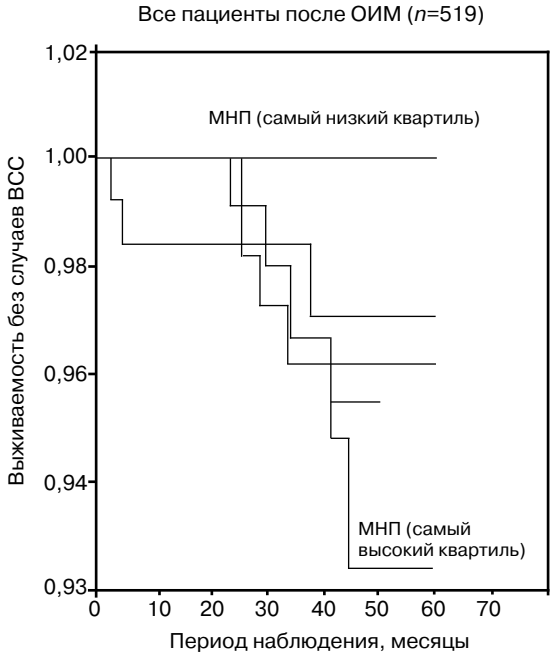


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана-Майера: выживаемость без случаев внезапной смерти пациентов после острого инфаркта миокарда в зависимости от уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови (по методу квартиля).

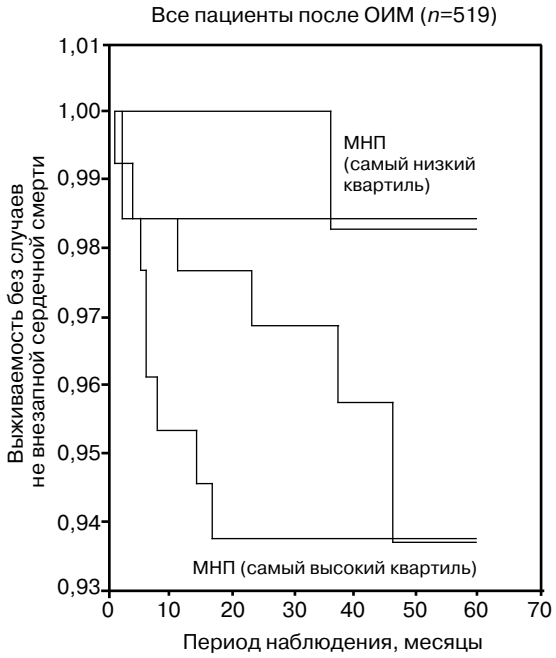


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана-Майера: выживаемость без случаев не внезапной сердечной смерти пациентов после ОИМ в зависимости от уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови (по методу квартиля).

в желудочках сердца, непосредственно отражая нагрузку на миокард.

В исследовании пациентов с хронической сердечной недостаточностью особое значение придают измерениям уровня МНП для прогнозирования ВСС. В исследовании R. Berger и соавт. [2] включены 452 пациента с фракцией выброса ЛЖ 35%. ВСС произошла у 44 пациентов в течение 592±387 дней. При многофакторном анализе, включающем уровень МНП, фракцию выброса ЛЖ, систолическое артериальное давление, уровень эндотелина, ФК по NYHA, только уровень МНП оказался единственным независимым предиктором внезапной смерти ($p = 0{,}0006$). Использовалось пороговое значение уровня МНП менее 2,11 (130 пг/мл). Частота выживаемости без случаев ВСС (по данным анализа Каплана-Майера) была значительно выше у пациентов с зарегистрированным уровнем МНП меньше порогового значения, чем у пациентов с уровнем МНП, превышающим пороговое значение ($p = 0{,}0001$).

Исследование J. Tapanainen и соавт. [23] включало 521 пациента с недавно перенесенным ОИМ. ВСС произошла у 16 (3,1%) пациентов в сроки наблюдения 43±13 месяцев. При одновариантном анализе высокий уровень МНП и низкая фракция выброса (менее 40%) являлись существенными предикторами не внезапной сердечной смерти ($p < 0{,}001$ для всех случаев). Пептиды и фракция выброса левого желудочка также влияли на прогноз развития ВСС ($p < 0{,}05$), однако наиболее мощным предиктором ВСС было повышение уровня МНП (более 23,0 пмоль/л) (относительный риск (ОР) 4,4; доверительный интервал (ДИ) от 1,4 до 13,8; $p = 0{,}01$). После многофакторного анализа только повышенный уровень МНП (ОР 3,9; 95% ДИ от 1,2 до 12,3; $p = 0{,}02$) и низкая фракция выброса ЛЖ (менее 40%; $p = 0{,}03$) оставались наиболее существенными предикторами ВСС.

Основное клиническое значение этих исследований заключается в том, что измерение уровня МНП можно использовать для выявления пациентов с «малым риском», для которых не будет пользы от установки в профилактических целях кардиовертера-дефибриллятора, несмотря на низкую фракцию выброса левого желудочка. Так, при повторном анализе исследования J. Tapanainen и соавт. случаи ВСС не отмечались среди пациентов с наиболее низким уровнем МНП, даже в тех случаях, когда ФВ левого желудочка была менее 35% (рис. 1–3). Повышенный уровень МНП также имел прогностическую ценность у пациентов с сохранной функцией левого желудочка (ФВ более 40%) (ОР 3,9; 95% ДИ от 1,0 до 16,5; p=0,05). Пациенты с ФВ менее 40% относились к группе больных с повышенным риском развития ВСС. Прогнозирование и предотвращение ВСС среди большого числа пациентов, выживших после ОИМ, у которых сохранилась функция левого желудочка, приобретает важное

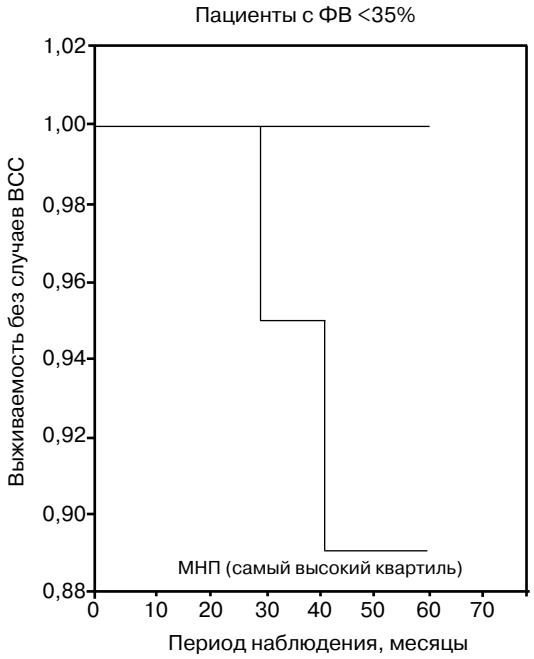


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана-Майера: выживаемость без случаев внезапной смерти после острого инфаркта миокарда у пациентов с фракцией выброса менее 35% (только самый высокий квартиль).

значение для сокращения частоты ВСС. В этом отношении измерение уровня МНП может иметь важное клиническое значение.

В качестве предикторов ВСС у пациентов после ОИМ изучали целый ряд маркеров риска, таких как альтернация зубца *T* и параметры, полученные с помощью ЭКГ ВР [7, 10–12, 15, 17, 23, 27]. В большинстве исследований высказывалось предположение о том, что эти переменные дают информацию о возникновении жизнеугрожающих аритмий и о риске ВСС. Однако прогностическое значение этих критериев снижается для пациентов, перенесших ОИМ и получающих β-блокаторы [10, 23]. В этих случаях повышение уровня МНП может иметь потенциальную ценность для определения групп риска ВСС среди пациентов, перенесших ОИМ.

Гиперсекреция МНП из желудочков увеличивается во время прогрессирующей сердечной недостаточности и обусловлена повышением конечного диастолического давления, дилатацией и гипертрофией [4]. Дилатация желудочков, гипертрофия и фиброз оказывают существенное влияние на электрофизиологические и механические характеристики сердца, провоцирующие у больного возникновение и развитие жизнеугрожающих аритмий [8, 14, 20, 28]. Таким образом, МНП может служить косвенным маркером механических факторов, обусловливающих возникновение и развитие нарушений сердечного ритма, угрожающих жизни. Это также находит подтверждение в наблюдении того, что уровень МНП служит маркером изменений в левом желудочке, происходящих после ОИМ (ремоделирование ЛЖ), которые затем предрасполагают к внезапной аритмической смерти.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МНП

Значительная часть пациентов после перенесенного ОИМ даже при соответствующем лечении все еще находятся в группе высокого риска смерти в течение первых нескольких лет после ОИМ. Прогнозирование и предотвращение ВСС имеет особое значение, поскольку в недавних широкомасштабных рандомизированных исследованиях зарегистрировано снижение уровня ВСС у особой группы пациентов (с высоким риском ВСС) после профилактической имплантации кардиовертера-дефибриллятора [9]. Данные двух вышеупомянутых исследований дают возможность предположить, что уровень МНП необходимо включать в число факторов риска как один из значимых предикторов ВСС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Anand I. S., Fisher L. D., Chiang Y. T.* et al. Va-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1278–1283.
2. *Berger R., Huelsman M., Strecker K.* et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure // Ibid. – 2002. – Vol. 105. – P. 2392–2397.
3. *Bigger J. Jr, Fleiss J., Kleiger R.* et al. The relationships among ventricular arrythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction // Ibid. – 1984. – Vol. 69. – P. 250–258.
4. *Chen H. H., Burnett J. C.* Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure // Curr. Cardiol. Rep. – 2000. – Vol. 2. – P. 198–205.
5. *Cowie M. R., Mendez G. F.* BNP and congestive heart failure // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2002. – Vol. 44. – P. 293–321.
6. *DeLemos J. A., McGuire D. K., Drazner M. H.* B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 316–332.
7. *El Sherif N., Denes P., Katz R.* et al. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal-Averaged Electrocardiogram (CAST/SAECG) Substudy Investigators // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 25. – P. 908–914.
8. *Hansen D. E., Craig C. S., Hondeghem L. M.* Strech-induced arrythmias in the isolated canine ventricle. Evidens for the importance of mechanoelectrical feedback // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1094–1095.
9. *Huikuri H. V., Castellanos A., Myerburg R. J.* Sudden death due to cardiac arrythmias // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1473–1482.
10. *Huikuri H. V., Tapanainen J. M., Lindgren K.* et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 652–658.
11. *Ikeda T., Saito H., Tanno K.* et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction // Amer. J. Cardiol. – 2002. – 89. – P. 79–82.
12. *Ikeda T., Sakata T., Takami M.* et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 722–730.

13. *Jernberg T., Stridsberg M., Venge P.* et al. N-terminal pro brain natriuretic peptid on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation // Ibid. – 2002. – Vol. 40. – P. 437–445.
14. *Kowey P. R., Friechling T. D., Sewter J.* et al. Electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy. Effect of calcium and potassium channel blockade // Circulation. – 1991. – Vol. 83. – P. 2067–2075.
15. *La Rovere M., Bigger J. Jr, Marcus F.* et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 478–484.
16. *Levin E. R., Gardner D. G., Samson W. K.* Natriuretic peptides // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 321–328.
17. *Luchner A., Stevens T. L., Borgeson D. D.* et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure // Amer. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P. H1684–1689.
18. *McDonagh T. A., Cunningham A. D., Morrison C. E.* et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptide and mortality in urban population // Heart. – 2001. – Vol. 86. – P. 21–26.
19. *Morrow D. A., de Lemos J. A., Sabatine M. S.* et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18 // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1264–1272.
20. *Reiter M. J., Synhorst D. P., Mann D. E.* Electrophysiological effects of acute ventricular dilatation in the isolated rabbit heart // Circ. Res. – 1998. – Vol. 62. – P. 554–562.
21. *Richards A. M., McDonald D., Fitzpatrick M. A.* et al. Atrial natriuretic homone has biological effects in man at physiological plasma concentrations // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1988. – Vol. 67. – P. 1134–1139.
22. *Ruskoaho H.* Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24. – P. 341–356.
23. *Tapanainen J. M., Still A. M., Airaksinen K. E. J.* et al. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P. 652–658.
24. The Multicenter Post-Infarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 1983. – Vol. 309. – P. 331–336.
25. *Wallen T., Landahl S., Hedner T.* et al. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly // Heart. – 1997. – Vol. 77. – P. 264–267.
26. *Wang T. J., Larson M. G., Levy D.* et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 655–663.
27. *Yasue H., Yoshimura M., Sumida H.* et al. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 195–203.
28. *Zabel M., Koller B. S., Sachs F.* Stretch-induced voltage changes in the isolated beating heart: importance of stretch and implications for stretch-activated ion channels // Cardiovasc. Res. – 1996. – Vol. 32. – P. 120–130.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 577.115.3:616.12-036.886

РОЛЬ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

О. Л. Бокерия, М. И. Берсенёва, Т. Т. Какучая

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

Высокий риск смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) диктует необходимость продолжения поиска препаратов, способных решить проблему ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений, включая внезапную сердечную смерть. Продолжаются разработки по совершенствованию клеточной, генной и медикаментозной терапии, особое внимание уделяется методам, направленным на восстановление нарушений метаболизма липидов, нарушений функции мембран и эндотелия, лежащих в основе многих сердечно-сосудистых заболеваний.

В 1982 г. были описаны первые эпидемиологические исследования, которые показали, что в рыбьем жире содержатся факторы, предохраняющие от сердечных заболеваний. Так, коренные жители Гренландии, традиционно употребляющие пищу с очень высоким содержанием жира, имеют низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний [4–6, 13–15]. Когда европейцы стали употреблять пищу, которую едят эскимосы, с большим количеством жирной рыбы, у них начали отмечаться положительные изменения в липидном составе крови. Объясняется это положительным действием рыбьих жиров, а именно избытком в них полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) класса омега-3 (ω-3), к которым относятся эйкозопентаеновая (ЭПК) 20:5 (n-3) и докозагексаеновая (ДГК) 22:6 (n-3) кислоты, которые содержатся преимущественно в морской пище и рыбьем жире, а также в небольших количествах могут синтезироваться в организме из α-линоленовой кислоты. Так как полиненасыщенные жирные кислоты являются незаменимыми, их концентрация зависит от поступления извне. Источниками поступ-

ления ПНЖК в организм являются: скумбрия, сельдь, сардины, тунец, форель, лосось, палтус, окунь, анчоусы. В тыквенных семечках, соевых бобах, грецких орехах, темно-зеленых листовых овощах и растительных маслах, таких как льняное масло, масло бурачника, масло из виноградных зерен, примулы вечерней, кунжутное и соевое, присутствует α-линоленовая кислота.

Гиполипидемическое действие ПНЖК заключается в подавлении синтеза липопротеидов очень низкой и низкой плотности, в улучшении их клиренса и увеличении экскреции желчи. ω-3-ПНЖК наряду с гиполипидемическим эффектом оказывают гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, приводят к уменьшению содержания фибриногена и активации системы фибринолиза, а также вызывают модификацию спектра эйкозаноидов с увеличением содержания простагландинов, оказывающих вазодилатирующее действие.

При поступлении ЭПК и ДГК с пищей они частично замещают ПНЖК класса ω-6 в мембранах форменных элементов крови, кардиомиоцитов, гепатоцитов и других клеток. В зависимости от жирно-кислотного состава фосфолипидного биослоя мембран может меняться деформируемость, пластичность и стабильность клеток. При патологических состояниях сердечно-сосудистой системы, как правило, в составе липидного биослоя мембран отмечается снижение уровня ПНЖК класса ω-3.

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований влияния ПНЖК класса ω-3 на снижение риска внезапной сердечной смерти обнадеживающие [2, 3, 10, 22, 40–43]. Положительный эффект этих кислот объясняется не только известными механизмами снижения липидов крови, артериального давления, антитромботического эффекта, но и антиаритмическим действием, которое обусловлено как антиишемическим, так и прямым мембраностабилизирующим эффектом, который приводит к снижению риска развития жизнеугрожающих аритмий.

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ω-3-ПНЖК: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ

P. McLennan и соавт. провели исследование на крысах и показали, что включение в рацион питания животных в течение 12 месяцев продуктов, содержащих ПНЖК класса ω-3, значительно снизило риск развития фибрилляции желудочков при остром инфаркте миокарда и в раннем постинфарктном периоде [33]. В то же время диета, основанная на приеме ПНЖК класса ω-6, имела относительный эффект. Обращает на себя внимание тот факт, что антиаритмический эффект ω-3-ПНЖК наиболее выражен среди взрослых животных (накопление ПНЖК у которых происходит быстрее и в несколько раз превышает их накопление у молодых), даже при непродолжительном приеме. Это свидетельствует о высокой кардиопротективной эффективности ПНЖК в возрастной группе, которая имеет изначально высокий риск внезапной смерти. Однако при исследованиях на обезьянах не доказано эффективности приема ПНЖК. У обезьян после диеты с включением ПНЖК классов ω-3 и ω-6 риск развития фибрилляции желудочков был даже выше, чем у обезьян, получавших стандартное питание [32, 34]. Тем не менее внутривенное введение собакам, пережившим инфаркт миокарда в результате окклюзии левой коронарной артерии, ω-3-ПНЖК привело к снижению у них частоты сердечных сокращений и тем самым предупредило развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий [7, 8].

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ω-3-ПНЖК: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Несмотря на большое количество выдвинутых гипотез, механизмы антиаритмического эффекта ω-3-ПНЖК еще не определены. Одна из гипотез: изменения структуры фосфолипидов в клеточных мембранах вызваны ω-3-ПНЖК [11, 45–47]. ПНЖК класса ω-3 имеют большое количество изломов в своей форме и, включаясь в липидный биослой мембраны клетки, уменьшают компактность «упаковки» в ней цепей липидов. В результате увеличивается текучесть и пластичность биомембраны, улучшаются условия связывания рецептором и ферментная функция клетки [11, 12].

Второй возможный эффект ω-3-ПНЖК связан с конкуренцией между ω-3-ПНЖК и арахидоновой кислотой на циклооксигеназно-липооксигеназном уровне, что проявляется модификацией спектра простагландинов (ПГ), тромбоксанов (ТХ) и лейкотриенов (ЛТ) в организме в составе фосфолипидов клеточных мембран и влияет на состояние системы эйкозаноидов [18, 36, 37]. Высокий уровень ЭПК приводит к снижению уровня тромбоксана А2 — мощного вазоконстриктора и активатора агрегации тромбоцитов, обладающего потенциальным проаритмическим эффектом, и повышению соотношения ПГI2/ТХА2, что объясняет антиаритмический эффект ω-3-ПНЖК [16, 23, 26–29].

Следующий эффект связан с действием свободных жирных кислот, образованных от ПНЖК, которые связываются с мембраной кардиомиоцитов во время острой ишемии, оказывая положительное влияние на электрическую стабильность самого миокарда [38, 39].

Еще один антиаритмический эффект ω-3-ПНЖК обусловлен изменением ионного состава сарколеммы, ингибированием натриевого и кальциевого потоков, гиперполяризацией мембраны, увеличением потенциала покоя, повышением порогового уровня деполяризации и удлинением рефрактерного периода кардиомиоцита [17, 19, 21, 25, 38, 39, 50]. A. Leaf и соавт. предположили, что этот эффект связан с размещением ω-3-ПНЖК на значимых участках, непосредственно примыкающих к ионным каналам [24, 25]. Кроме того, ПНЖК увеличивают стабильность функционального состояния эндотелия и уменьшают его чувствительность к воздействию эндогенных вазоконстрикторов, а возможное влияние на рецепторы клетки препятствует развитию злокачественных аритмий [12, 44].

ИНДЕКС ОМЕГА-3 МОЖЕТ СЧИТАТЬСЯ ФАКТОРОМ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ ИБС

По результатам многоцентровых исследований, проведенных GISSI – Prevenzione Coordinating Centre, доказано, что прием 850 мг в день ω-3-ПНЖК (то есть ЭПК и ДГК) позволяет на 25% снизить риск ИБС и на 45% риск внезапной сердечной смерти у лиц, перенесших инфаркт миокарда [3]. Американская ассоциация сердца рекомендует для снижения риска внезапной смерти в рамках вторичной профилактики прием ω-3-ПНЖК до 1 грамма в день [30]. В рамках первичной профилактики для здоровых лиц Американская ассоциация сердца рекомендует употребление в пищу жирной рыбы не менее двух раз в неделю, что обеспечит поступление около 500 мг ω-3-ПНЖК в день [30].

В настоящее время отсутствуют адекватные, широко доступные методы оценки содержания ПНЖК (ЭПК и ДГК) в организме. W. Harris и C. von Schacky предположили, что уровень содержания ЭПК и ДГК в мембранах эритроцитов (выраженного в процентном отношении от общего уровня жирных кислот) может рассматриваться как новый фактор риска внезапной сердечной смерти [20]. Этот маркер был назван «индекс омега-3». W. Harris и C. von Schacky провели рандомизированное проспективное двойное слепое исследование с целью выявления влияния применения небольших доз ω-3-ПНЖК на индекс омега-3 [20]. После 1 месяца приема плацебо в течение следующих 5 месяцев исследуемые получали разную дозу ω-3-ПНЖК (ЭПК и ДГК): первая группа исследуемых – 0 граммов в день (плацебо), вторая – 0,5 грамма в день, третья – 1,0 грамма в день, четвертая – 2,0 грамма в день. При этом повседневная диета их оставалась прежней, кроме полного исключения приема жирной рыбы на все время исследования. Исходно все группы не отличались друг от друга. В первой группе (n=22) не получено значимых результатов. Во второй группе омега-3 индекс вырос от начального с 4,7±0,9% до 7,9±1,7% (n=22; p<0,001), в третьей группе – до 9,9±2,9% (n=9; p<0,001), в четвертой – до 11,6±2,4% (n=4; p=0,02). Авторами было доказано, что прием около 900 мг в день ЭПК и ДГК может приводить к увеличению индекса омега-3 до 9,5%. Кроме того, авторы сравнивали содержание ЭПК и ДГК в плазме фосфолипидов (65 исследований) и содержание ω-3-ПНЖК (ЭПК плюс ДГК и докозапентаеновой кислоты – ДПК) в цельной крови (38 исследований крови). Коэффициенты корреляции между омега-3 индексом, содержанием ω-3-ПНЖК в цельной крови и ЭПК плюс ДГК в плазме фосфолипидов были более 0,9.

D. Siscovick и соавт. сопоставили уровень индекса омега-3 с риском остановки сердца, исследовав кровь 80 человек без ишемической болезни сердца, перенесших остановку сердца, и кровь 108 здоровых людей (контрольная группа) [43]. При этом самый высокий риск остановки сердца был отмечен в группе, где средние значения омега-3 индекса были низкими, равными в среднем 3,3% (от 2 до 4%).

C. Albert и соавт. использовали данные эпидемиологического исследования PHS (US Physicians' Health Study) [2]. В исследовании наблюдались 14 916 здоровых мужчин. Факторы риска их были соотнесены с уровнем омега-3-ПНЖК в плазме крови. Через 17 лет наблюдения 94 человека из всех исследуемых умерли от внезапной сердечной смерти. Содержание длинных цепей ω-3-ПНЖК в их крови сравнивали с содержанием таковых у 184 человек из контрольной группы, сопоставимой по возрасту и стажу курения. Была продемонстрирована сильная обратная корреляционная зависимость между уровнем омега-3-ПНЖК и риском внезапной сердечной смерти, который снижался на 90% у тех людей, у которых индекс омега-3 был высоким, по сравнению с теми, у кого он был низким. Эти данные наводят на мысль о возможной роли омега-3-ПНЖК в профилактике внезапной смерти в неизбирательной популяции. По результатам исследования для определения целевого значения индекса омега-3 была предложена формула его расчета, выраженная в %:

$$\text{омега-3 индекс} = \text{содержание в плазме ЭПК} + \text{ДГК } (\%) \times 0{,}97 + 3{,}43.$$

Средний высокий уровень значения индекса омега-3 составил 6,9% (6,1–10,1%), средний низкий уровень значения – около 3,8% (2,4–4,5%).

R. Lemaitre и соавт. по результатам исследования Cardiovascular Health Study также показали достоверный уровень корреляции между содержанием в крови ЭПК+ДГК и риском внезапной смерти от ИБС [31].

Следующее исследование по влиянию ω-3-ПНЖК на течение ИБС – SCIMO – было рандомизированным, проспективным, плацебо-контролируемым [49], в нем оценивался индекс омега-3 и выраженность поражения коронарных артерий по данным ангиографии у больных ИБС. В течение двух лет было обследовано 223 больных, страдающих хронической ишемической болезнью сердца, которые получали ω-3-ПНЖК (3 грамма ЭПК+ДГК каждый день в течение 3 месяцев, далее 1,5 грамма в день еще в течение 18 месяцев). В результате наблюдалось некоторое торможение прогрессирования ИБС (p=0,04) и тенденция к снижению сердечно-сосудистых событий (p=0,1). По истечении двух лет приема омега-3-ПНЖК индекс омега-3 вырос с 3,4 до 8,3% (p<0,05).

Клиническое исследование DART – Diet and Reinfarction Trial (1989) [10] проводилось у 2033 больных без диабета в возрасте до 70 лет, которые находились в восстановительном периоде после перенесенного инфаркта миокарда. Исследуемые получали в пищу 300 грамм жирной рыбы в неделю. Через 2 года наблюдений было отмечено значительное положительное влияние на выживаемость: смертность от всех причин снизилась на 29%, и на 32% снизилась смертность от ИБС по сравнению с группой плацебо. Авторы этого исследования рекомендуют прием около 2,5 грамма ЭПК в неделю (357 мг в день). Благоприятное действие на выживаемость в исследовании DART не сопровождалось каким-либо отрицательным влиянием на риск нефатальных событий.

Обращает на себя внимание многоцентровое исследование GISSI-Prevenzione, проведенное с целью установления влияния ω-3-ПНЖК, витамина Е, а также комбинации этих веществ на клинические исходы у больных, перенесших инфаркт миокарда, которое может считаться одним из крупнейших современных исследований по вторичной профилактике ИБС [3]. Эффективность применения ω-3-ПНЖК была оценена на примере 11 324 больных, перенесших инфаркт миокарда (с давностью заболевания 3 месяца и меньше), которые наряду с современным лечением (аспирин, ингибиторы АПФ, β-блокаторы, статины) получали 850–882 мг ЭПК и ДГК в день (1-я группа, n=2836), 300 мг витамина Е в день в виде альфатокоферола (2-я группа, n=2830), ω-3-ПНЖК (ЭПК и ДГК) + витамин Е (3-я группа, n=2830), или не получали изучаемых препаратов (4-я группа, n=2828, контроль). Витамин Е не оказывал существенного эффекта, кроме того, не было установлено клинического синергизма при назначении комбинированной терапии. Выраженное влияние на снижение смертности наблюдалось только при назначении ЭПК и ДГК. После 3,5 года наблюдения в 1-й группе было отмечено снижение смертности от всех причин на 20%, на 35% от сердечных причин, и на 45% снизился риск внезапной смерти по сравнению с контрольной группой (p<0,01). Эти эффекты стали статистически значимыми начиная с 3–4 месяца рандомизации, что соответствовало результатам других исследователей. Таким образом, в исследованиях DART и GISSI-P прием сходных доз ЭПК и ДГК ассоциировался со сходным кардиопротективным действием. Расчеты, произведенные W. Harris и C. von Schacky определили, что в результате приема 900 мг ЭПК и ДГК в день значение индекса омега-3 должно составить около 9,5%. Они же показали, что средний уровень индекса омега-3, ассоциированный с самым низким уровнем риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, составляет около 8%, в то время как средний уровень индекса омега-3, ассоциированный с высоким риском смертности от ССЗ, составляет около 4%.

В своем обсуждении авторы подчеркивают, что существуют определенные требования, которым должен отвечать тот или иной маркер или фактор риска, для того чтобы стать клинически пригодным. А наиболее важный вопрос заключается в том, сможет ли модификация данного фактора риска изменить ход заболевания или повлиять на его исход. Как известно, подвергаемые модификации факторы риска (например, такие как холестерин, артериальное давление, курение и т. д.) имеют большую практическую ценность, чем немодифицируемые факторы риска (возраст, пол, наследственность или семейный анамнез). Индекс омега-3 отвечает многим из требований, предъявляемых к факторам риска, и может быть включен в первую группу.

Рациональность в расчете индекса омега-3 заключается в том, что трудно практически определить, сколько точно ЭПК и ДГК потребляет человек с пищей. Содержание ЭПК и ДГК в рыбных продуктах варьирует и зависит от времени года, зрелости рыбы, питания, методов обработки после улова и кулинарного приготовления. С другой стороны, если бы даже было известно содержание омега-3-ПНЖК в рыбных продуктах, организм каждого человека индивидуален с точки зрения метаболизма и особенностей пищеварительной системы. Индивидуальные колебания превращения α-линолевой кислоты в ЭПК и ДГК in vivo, особенности диеты (например, омега-6 жирные кислоты, общий уровень килокалорий) могут также влиять на содержание ЭПК и ДГК в тканях.

Низкие уровни ЭПК и ДГК в эритроцитах человека являются независимыми факторами риска развития ИБС, особенно внезапной сердечной смерти. Для разработки необходимых рекомендаций полезно знание исходного уровня ЭПК и ДГК.

Таким образом, индекс омега-3 может оказаться ценным для оценки как исходного уровня риска развития внезапной сердечной смерти, так и изменения этого уровня вследствие изменения потребления ЭПК и ДГК. Он представляет собой новый, легко модифицируемый, независимый и качественный фактор риска смертности от ИБС, который может иметь большое клиническое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Омега-3-ПНЖК проявляют множественные эффекты, потенциально значимые для вторичной профилактики ССЗ, включая конкурентное ингибирование синтеза тромбоксана А2 и лейкотриена В4 [1], нарушение агрегации тромбоцитов [48] и тромбообразования [9, 35, 41], ингибирование или прерывание местного воспалительного процесса, вносящего вклад в разрыв бляшки, влияние на стабилизацию электрической активности кардиомиоцита. Эффект приема омега-3-ПНЖК характеризуется зависимостью от дозы, а количество ПНЖК в организме в основном определяется поступлением извне. Основываясь на уровне индекса омега-3 (высокий уровень – около 8% – ассоциирован с низким риском смерти от ССЗ, уровень ниже 4% ассоциирован с высоким риском), можно планировать рекомендации по введению в рацион омега-3-ПНЖК.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что омега-3-ПНЖК являются важным и неотъемлемым компонентом в лекарственной терапии больных, страдающих ИБС и перенесших инфаркт миокарда. Для вторичной профилактики благоприятные терапевтические эффекты развиваются при приеме 850–1000 мг ЭПК и ДГК, для первичной профилактики достаточно дважды в неделю включать в рацион холодноводную жирную рыбу. Благоприятные эффекты омега-3-ПНЖК являются дополнением к приему традиционных препаратов в сочетании с коррекцией образа жизни и диеты.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Abeywardena M. Y., Charnock J. S.* Dietary lipid modification of myocardial eicosanoids following ischemia and reperfusion in the rat // Lipids. – 1995. – Vol. 30. – P. 1151–1156.
2. *Albert C. M., Campos H., Stampfer M. J.* et al. Blood levels of long-chain n-3 PUFAs and the risk of sudden death // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 1113–1118.
3. Anonymous dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infraction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infato moicardio // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 447–455.
4. *Bang H. O., Dyerberg J.* The bleeding tendency in Greenland Eskimos // Dan. Med. Bull. – 1980. – Vol. 27. – P. 202–205.
5. *Bang H. O., Dyerberg J., Nielsen A. B.* Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-cost Eskimos // Lancet. – 1971. – Vol. 1. – P. 1143–1145.
6. *Bang H. O., Dyerberg J., Sinclair H. M.* The composition of the Eskimo food in north western Greenland // Amer. J. Clin. Nutr. – 1980. – Vol. 33. – P. 2657–2661.
7. *Billman G. E., Kang J. X., Leaf A.* Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs // Lipids. – 1997. – Vol. 32. – P. 1161–1168.
8. *Billman G. E., Kang J. X., Leaf A.* Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2452–2457.
9. *Brown A. J., Roberts D. C. K.* Fish and fish oil intake: effect on haematological variables related to cardiovascular disease // Thromb. Res. – 1991. – Vol. 64. – P. 169–178.
10. *Burr M. L., Fishily A. M., Gilbert J. F.* et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART) // Lancet. – 1989. – Vol. 866. – P. 757–761.
11. *Charnock J. S.* Dietary fats and cardiac arrhythmia in primates // Nutrition. – 1994. – Vol. 10. – P. 161–169.
12. *De Jonge H. W., Dekkers D. H., Bastiaanse E. M.* et al. Eicosapentaenoic acid incorporation in membrane phospholipids modulates receptor-mediated phospholipase C and membrane fluidity in rat ventricular myocytes in culture // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1996. – Vol. 28. – P. 1097–1108.
13. *Dyerberg J., Bang H. O.* Hemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos // Lancet. – 1979. – Vol. 2. – P. 433–435.
14. *Dyerberg J., Bang H. O., Hjorne N.* Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos // Amer. J. Clin. Nutr. – 1975. – Vol. 28. – P. 958–966.
15. *Dyerberg J., Bang H. O., Stofferesen E.* et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? // Lancet. – 1978. – Vol. 2. – P. 117–119.
16. *Fischer S., Weber P. C.* Prostaglandin I3 is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid // Nature. – 1984. – Vol. 307. – P. 165–168.
17. *Hallaq H., Sellmayer A., Smith T. W., Leaf A.* Protective effect of eicosapentaenoic acid on ouabain toxicity in neonatal rat cardiac myocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol. 87. – P. 7834–7838.
18. *Hamberg M., Samuelsson B.* Prostaglandin endoperoxides. Novel transformation of arachidonic acid in human platelets // Ibid. – 1974. – Vol. 71. – P. 3400–3404.
19. *Hansson L., Zucchetto A., Carruthers S. G.* et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.
20. *Harris W. S., von Schacky C.* The Omega-3 Index: A new risk factor from death for coronary artery disease? // Pev. Med. – 2004. – Vol. 39. – P. 212–220.
21. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 154–160.
22. *Hu F. B., Bronner L., Willett W. C.* et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – P. 1815–1821.
23. *James M. J., Gibson R. A., Cleland L. G.* Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production // Amer. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 71. – P. 343S–348S.
24. *Kang J. X., Leaf A.* Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 1774–1780.
25. *Kang J. X., Leaf A.* Evidence that free polyunsaturated fatty acids modify Na+channels by directly binding to the channel proteins // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol. 93. – P. 3542–3546.
26. *Kelley D. S., Rudolph I. L.* Effect of individual fatty acids of omega-6 and omega-3 type on human immune status and role of eicosanoids // Nutrition. – 2000. – Vol. 1. – P. 143–145.

27. *Knapp H. R.* Omega-3 fatty acids, endogenous prostaglandins, and blood pressure regulation in humans // Nutr. Rev. – 1989. – Vol. 47. – P. 301–313.
28. *Knapp H. R., Reilly I. A., Alessandrini P.* et al. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish-oil administration in patients with atherosclerosis // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 314. – P. 937–942.
29. *Knapp H. R., Salern N.* Formation of PGI3 in the rat during dietary fish oil supplementation // Prostaglandins. – 1989. – Vol. 38. – P. 509–521.
30. *Kris-Etherton P. M., Harris W. S., Appel L. J.* Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2747–2757.
31. *Lemaitre R. N., King I. B., Mozzafarian D.* et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids, fatal ischemic heart disease and non-fatal myocardial infraction in older adults. The Cardiovascular Health study // Amer. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76. – P. 319–325.
32. *McLennan P. L.* Relative effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats // Ibid. – 1993. – Vol. 57. – P. 207–212.
33. *McLennan P. L., Abeywardena M. Y., Charnock J. S.* Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion // Amer. Heart J. – 1988. – Vol. 116. – P. 709–717.
34. *McLennan P. L., Abeywardena M. Y., Charnock J. S.* Influence of dietary lipids on arrhythmias and infarction after coronary artery ligation in rats // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1985. – Vol. 63. – P. 1411–1417.
35. *Mehta J., Lawson D., Saldeen T.* Reduction in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) with omega-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) intake // Amer. Heart J. – 1988. – Vol. 116. – P. 1201–1206.
36. *Monsada S., Gryglewski R., Bunting S.* et al. An enxyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation // Nature. – 1976. – Vol. 263. – P. 663–665.
37. *Monsada S., Needlenman P., Bunting S.* et al. Prostaglandin endoperoxide and thromboxane generating systems and their selective inhibition // Prostaglandins. – 1976. – Vol. 12. – P. 323–335.
38. *Nair S. S., Leitch J. W., Falconer J.* et al. Prevention of cardiac arrhythmia by dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and their mechanism of action // J. Nutr. – 1997. – Vol. 127. – P. 383–393.
39. *Nair S. S., Leitch J. W., Garg M. L.* Specific modifications of phosphatidylinositol and nonesterified fatty acid fractions in cultured porcine cardiomyocytes supplemented with n-3 polyunsaturated fatty acids // Lipids. – 1999. – Vol. 34. – P. 697–704.
40. *Risaben T., Voutilainen S., Syyssonen K.* et al. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentanoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2677–2679.
41. *Saynor R., Verel D., Gillott T.* The long-term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and angina // Atherosclerosis. – 1984. – Vol. 50. – P. 3–10.
42. *Sing R. B., Niaz M. A., Sharma J. P.* et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infraction: the Indian experiment of infract survival – 4 // Cardiovasc. Drug. Ther. – 1997. – Vol. 11. – P. 485–491.
43. *Siscovick D. S., Raghunathan T. E., King I.* et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest // JAMA. – 1995. – Vol. 274. – P. 1363–1367.
44. *Skuladottir G. V., Johannson M.* Inotropic response or rat heart papillary muscle to alpha 1-and beta-adrenoreceptor stimulation in relation to dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) and age // Pharmacol. Toxicol. – 1997. – Vol. 80. – P. 85–90.
45. *Spector A. A.* Essentiality of fatty acids // Lipids. – 1999. – Vol. 34 (Suppl.). – P. S1–S3.
46. *Spector A. A., Mathur S. N., Kaduce T. L.* et al. Lipid nutrition and metabolism of cultured mammalian cells // Prog. Lipid. Res. – 1980. – Vol. 19. – P. 155–186.
47. *Spector A. A., Yorek M. A.* Membrane lipid composition and cellular function // J. Lipid. Res. – 1985. – Vol. 26. – P. 1015–1035.
48. *Tremoli E., Moskoni C., Maderna P.* et al. Effects of EPA and DHA ethylesters on plasma fatty acids and on platelets, PMN and monocytes in healthy volunteers // Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res. – 1990. – Vol. 21. – P. 233–236.
49. *Von Schacky C.* Dietary omega-3 fatty acids and human growth factor and cytokine gene expression // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. D). – P. D50–D52.
50. *Xiao Y. F., Gomez A. M., Morgan J. P.* et al. Suppression of voltage-gated L-type Ca2+ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – Vol. 94. – P. 4182–4187.

© Т. С. БАЗАРСАДАЕВА, 2006

УДК 57.042.2:616.12-036.886

РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Т. С. Базарсадаева

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

Согласно определению рабочей группы Комитета экспертов Европейского общества кардиологов, внезапная сердечная смерть – это ненасильственная смерть от причин, связанных с заболеванием сердца. При ВСС происходит внезапная потеря сознания в течение одного часа от появления острых симптомов. О наличии заболевания сердца может быть известно, но время и

обстоятельства наступления смерти неожиданны. Ключевые понятия, занимающие центральное место в определении – это нетравматическая природа события и тот факт, что внезапная смерть неожиданна и незамедлительна. Для того чтобы ограничить внезапную смерть сердечными заболеваниями, слово «сердечный» было добавлено в состав термина «внезапная сердечная смерть».

Отдельной, наиболее важной причиной смерти во взрослой популяции индустриального мира является ВСС вследствие коронарной болезни сердца. У пациентов с сердечно-сосудистым коллапсом записи сердечного ритма показывают, что фибрилляция желудочков отмечается в 75–80% случаев, в то время как брадиаритмии, по-видимому, вносят незначительный вклад в развитие ВСС. Приблизительно в 5–10% случаев ВСС происходит без наличия коронарной болезни сердца или застойной сердечной недостаточности.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние годы в лечении больных с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН), летальность в этой группе больных остается высокой [3, 4]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в настоящее время занимают приоритетное место в лечении ЗСН. Доказана способность этих препаратов улучшать качество жизни и продолжительность жизни больных с ЗСН [25]. Известно также, что ингибиторы АПФ предотвращают внезапную смерть, воздействуя на ремоделирование сердца, электролитный баланс, гемодинамические нарушения, аномальную активность нейрогуморальной системы и т. д. [1, 5, 14, 17, 20, 25], тем самым предупреждая аритмии. Однако до настоящего времени не представляется возможным однозначно определить их роль в профилактике ВС у больных с ЗСН [8, 16, 22].

Значение ингибиторов АПФ для уменьшения риска летальных исходов и основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), асимптоматической систолической дисфункцией левого желудочка и у пациентов с острым инфарктом миокарда было выявлено во многих рандомизированных клинических исследованиях.

Следует напомнить, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) рассматривается как система, имеющая отношение к сердечно-сосудистой регуляции и водно-электролитному гомеостазу и функционирующая по принципу отрицательной обратной связи. Ренин высвобождается почкой в ответ на снижение артериального давления (АД), гипонатриемию и другие стимулы. Это активирует цепь превращений, приводящих к образованию ангиотензина II. Ангиотензин II увеличивает периферическое сосудистое сопротивление и за счет этого постнагрузку и стимулирует продукцию альдостерона надпочечниками, который в свою очередь вызывает задержку воды, увеличивает объем циркулирующей крови, а также преднагрузку. Ангиотензин II, будучи мощным вазоконстриктором, потенцирует активность норадреналина. Ингибиторы АПФ блокируют формирование ангиотензина II и соответственно альдостерона, тем самым снижая АД, а также пред- и постнагрузку, выступая в качестве вазодилататоров. Кроме того, препараты этого класса предотвращают инактивацию вазодилатирующих кининов, таких как брадикинин. Таковы представления о механизмах влияния ингибиторов АПФ на системном и циркулирующем уровнях.

В последние годы было получено немало данных о наличии тканевых систем ангиотензина II, особенно активных в патологических условиях. Ангиотензин II синтезируется в повышенных количествах в сосудистой стенке в процессе развития атеросклеротического поражения и играет важную роль в сосудистой пролиферации и «ремоделировании» при атеросклерозе. На начальных этапах развития атеросклероза это проявляется дисфункцией эндотелия сосудов. Наряду с ускорением роста и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток ангиотензин II оказывает также прямое действие на рост кардиомиоцитов. Этот процесс, в совокупности с длительным повышением постнагрузки, характерным для АГ, приводит к развитию гипертрофии левого желудочка. Гипертрофия миокарда является одним из наиболее неблагоприятных факторов риска, приводящих к развитию миокардиальной ишемии (увеличение риска сердечного приступа), нарушению сократительной способности и повышению давления наполнения левого желудочка (увеличению риска развития сердечной недостаточности) и желудочковых аритмий (увеличению риска внезапной смерти). Ингибиторы АПФ потенциально могут предупредить или вызвать обратное развитие этих патологических изменений [18].

Прогноз при ХСН остается крайне серьезным независимо от ее этиологии. Около 50% больных с ХСН, несмотря на использование комбинированной терапии, умирает в течение 5 лет после появления клинических симптомов. По данным Фремингемского исследования, в течение 5 лет после постановки диагноза умирает 75% мужчин с ХСН и 62% женщин. Лишь у половины больных с ХСН причиной смерти является рефрактерная к терапии сердечная недостаточность. Другая половина больных с ХСН умирает внезапно, в результате желудочковых тахиаритмий. Внезапная смерть является главным механизмом смерти больных с ХСН [21].

Ингибиторы АПФ играют ключевую роль в длительной терапии больных с систолической дисфункцией левого желудочка независимо от ее этиологии

и степени тяжести. Ведь в настоящее время ингибиторы АПФ – единственная группа лекарственных препаратов, о которых известно, что они улучшают выживаемость больных с ХСН [6, 7, 15, 21].

Впервые благоприятное влияние ингибитора АПФ эналаприла на прогноз жизни больных с ХСН было продемонстрировано в исследовании CONSENSUS. Как известно, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CONSENSUS предполагалось оценить эффективность эналаприла у 256 больных с ХСН IV ФК. Это исследование было досрочно прекращено после того, как стало очевидным, что смертность в группе больных, леченных эналаприлом, значительно ниже, чем в контрольной группе. За время наблюдения умерли 68 (54%) больных, получавших плацебо, но лишь 50 (39%) больных, леченных эналаприлом. Это указывает на достоверное снижение смертности – на 27% к концу исследования.

В последующие годы было выполнено несколько десятков рандомизированных исследований, которые, в общем, подтвердили результаты исследования CONSENSUS. Ингибиторы АПФ не только улучшают прогноз жизни у больных с ХСН, но значительно уменьшают необходимость в их госпитализации в связи с декомпенсацией. По сводным данным, применение ингибиторов АПФ снижает смертность больных с ХСН в среднем на 23% и уменьшает общее число случаев смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в среднем на 35% [13].

По данным 10 рандомизированных исследований, терапия ингибиторами АПФ длительностью не менее 3 месяцев уменьшает общее число случаев смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в среднем на 24% ($p<0,05$).

Таким образом, длительная терапия ингибиторами АПФ значительно улучшает отдаленный прогноз у больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка. Терапия ингибиторами АПФ также значительно уменьшает необходимость в повторной госпитализации больных с ХСН.

До сих пор дискутируется вопрос, какова должна быть оптимальная доза ингибиторов АПФ для длительной терапии ХСН. Не ясно, стоит ли обязательно использовать высокие дозы ингибиторов АПФ, которые более эффективны, чем низкие дозы, подавляют чрезмерную активацию РААС, но и чаще вызывают симптомную гипотонию и нарушение функции почек, или же можно ограничиться сравнительно низкими дозами препаратов и таким образом довольно значительно удешевить терапию больных с ХСН.

Недавно опубликованы результаты двух рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность и переносимость различных доз ингибиторов АПФ у больных с ХСН.

В рандомизированном исследовании ATLAS сравнивалась эффективность и переносимость длительной терапии низкими и высокими дозами лизиноприла у 3164 больных с ХСН II–IV ФК и фракцией выброса не более 30%. После рандомизации половина больных получали лизиноприл в суточной дозе 32,5–35 мг, а другая половина – в дозе 2,5–5 мг. За время наблюдения в группе больных, получавших высокие дозы лизиноприла, наблюдалась более низкая смертность от всех причин (на 8%; $p=0,126$) и смертность от сердечно-сосудистых причин (на 10%; $p=0,068$). Общее число случаев смерти и госпитализаций было достоверно меньше в группе больных, леченных высокими дозами лизиноприла, по сравнению с больными, получавшими низкие дозы препарата (на 12%; $p=0,002$). Терапия высокими дозами лизиноприла привела к значительному снижению необходимости в госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (на 24%; $p=0,002$) [19].

Следовательно, по данным исследования ATLAS, применение высоких доз ингибитора АПФ лизиноприла позволяет значительно уменьшить потребность в госпитализации, а также снизить риск смерти у больных с ХСН.

Иные результаты были получены в рандомизированном исследовании NETWORK. В этом исследовании сравнивали эффективность и переносимость различных доз эналаприла (5 мг, 10 мг и 20 мг в сутки) у 1532 больных с ХСН II–IV ФК. Высокие дозы эналаприла столь же хорошо переносились больными, как и низкие. Однако не было существенных различий между тремя группами в частоте таких неблагоприятных исходов, как смерть от прогрессирующей сердечной недостаточности и госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН [23].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что более высокие дозы ингибиторов АПФ, в общем, безопасны и хорошо переносятся больными с ХСН. И тем не менее, учитывая неоднозначные результаты рандомизированных исследований ATLAS и NETWORK, необходимо отметить, что пока нет достаточных оснований рекомендовать широкое использование высоких доз ингибиторов АПФ для лечения больных с ХСН.

В настоящее время ингибиторы АПФ в комбинации с диуретиками и дигоксином (сердечными гликозидами) составляют основу современной медикаментозной терапии больных с ХСН, обусловленной систолической дисфункцией левого желудочка. Считается, что ингибиторы АПФ показаны всем больным с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса меньше 35–30%), если только у них нет противопоказаний для назначения этих препаратов [18].

Исследования, проведенные у больных с ХСН и острым инфарктом миокарда (ОИМ), показали, что ингибиторы АПФ могут быть полезны и в предупреждении риска развития ишемических событий. В течение первых дней после инфаркта, когда летальность высокая, отмечается положительная динамика в лечении. Получено невысокое, но значимое снижение летальности – на 7% к 30 дням наблюдения (p<0,004). Прогноз улучшается при применении ингибиторов АПФ не только в ранние сроки после ИМ, но и через какой-то период [9].

В исследовании SAVE (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое) сравнивали применение каптоприла и плацебо у больных с инфарктом миокарда с ФВ менее 40%, но без признаков недостаточности кровообращения. Было выявлено достоверное снижение риска смерти от всех причин на 19% в течение 42 месяцев наблюдения, риска повторного инфаркта миокарда – на 32%, риска развития всех сердечно-сосудистых событий – на 14%. В исследовании TRACE [26] в группе трандолаприла отмечено уменьшение общей летальности на 22%, значимое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, внезапной смерти. Риск повторного инфаркта не отличался в группах. В исследовании AIRE [12] показано достоверное снижение риска общей смертности на 27% в группе рамиприла, снижение риска внезапной смерти на 30%, снижение смертности достоверно проявилось к 30 дню после перенесенного инфаркта миокарда.

Кроме того, в исследовании SAVE и других исследованиях было продемонстрировано значимое уменьшение риска повторного инфаркта миокарда при лечении ингибиторами АПФ с 13,2 до 10,8%. Уменьшение общей летальности в этой группе в основном было обусловлено снижением смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний, при этом основную причину в структуре смертности составляла внезапная сердечная смерть. В исследовании TRACE лечение трандолаприлом ассоциировалось со значительным (на 24%) снижением ВСС. В исследовании TRIAL II (V-HeFT II), сравнивающем эналаприл с комбинированной терапией гидралазин-изосорбид динитратом у пациентов с симптоматической СН, частота ВС значительно снизилась (на 42%) в группе эналаприла. Однако исследование SOLVD-T (Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment) не показало статистически значимого снижения летальности от аритмогенных причин [25].

При проведении метаанализа 15 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с использованием ингибиторов АПФ (с 14 дня до 6 недель приема) у пациентов с инфарктом миокарда и СН или левожелудочковой систолической дисфункцией было показано статистически значимое уменьшение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной смерти [10]. В анализ вошли 15 104 пациента. Было выявлено уменьшение общей смертности с 16,8 до 14,4%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с 14,7 до 12,5%. Среди сердечно-сосудистых смертей внезапная смерть составила 36,8% у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, и 39,8% – у больных, не принимающих ингибиторы АПФ. Снижение частоты ВСС было статистически достоверным. В данном метаанализе ВСС была классифицирована в 96% случаев, а в остальных случаях у выживших пациентов исследователями было предложено следующее определение коллапса: «внезапный неожиданный коллапс без документированной аритмии или коллапс из-за труднокупируемой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков». В метаанализ не вошли 2 крупных исследования: GISSI-3 и ISIS-4. Первое из-за того, что оно не было плацебо-контролируемым и лизиноприл назначали только на 42 дня, а второе – по причине небольшой длительности исследования (35 дней) и из-за того, что исследователи не определяли структуру летальности (не производили характеристику и не вели документацию). Однако в исследовании GISSI-3 снижение ВСС под действием иАПФ оказалось статистически значимым, а в исследовании ISIS-4 наблюдался аналогичный благоприятный эффект на общую смертность. В исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 сравнивали применение ингибиторов АПФ (каптоприла, лизиноприла) и плацебо, нитратов и плацебо. Оказалось, что применение нитратов на смертность не влияло.

Совсем недавно проведенные исследования показали благоприятное действие иАПФ на уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска без СН или дисфункции ЛЖ. В популяции больных, которые изучались в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), имелся высокий риск развития осложнений, но у них не было клинических признаков СН. Более чем половина из 9297 больных, включенных в исследование HOPE, ранее перенесли ИМ, около 10% – инсульт, и почти половина из них имели повышенное АД. В исследовании HOPE внезапную смерть определяли как смерть, наступившую в течение 24 ч от начала симптоматики без клинического или патолого-морфологического свидетельства наличия каких-либо других заболеваний. Общепринятое определение ВС «смерть в течение 1 часа от начала симптоматики» не было использовано, так как во многих случаях не было свидетелей. У пациентов группы высокого риска оценивали эффект влияния рамиприла на частоту ВС, документированной аритмогенной смерти и

нефатальных остановок сердца. Через 5 лет наблюдения оказалось, что у пациентов, получавших рамиприл, отмечалось снижение относительного риска развития ИМ, инсульта и случаев смерти от сердечно-сосудистых причин на 22%. Этот результат был достигнут на фоне относительно небольшого снижения АД. Среди 3577 больных с сахарным диабетом II типа, которые были включены в это исследование, благоприятный эффект терапии ингибитором АПФ оказался еще выше: риск развития ИМ уменьшился на 25%, инсультов – на 33% и смерти от сердечно-сосудистых причин – на 37%. Таким образом, впервые было показано, что блокада активности РААС с помощью ингибиторов АПФ у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, не имевших исходно проявлений СН, улучшает отдаленный прогноз.

Поскольку до сих пор не было получено окончательного ответа на вопрос о необходимости применения ингибиторов АПФ у больных со стабильной ИБС без СН, требовалось проведение крупномасштабного исследования, в котором бы изучался потенциал ингибиторов АПФ у этого контингента больных. Таким большим исследованием стало European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease, или EUROPA [2]. Выбор длительно действующего ингибитора АПФ периндоприла для изучения влияния на течение стабильной ИБС в исследовании EUROPA объясняется тем, что препарат обладает хорошо доказанной эффективностью при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, среди которых АГ (артериальная гипертензия), сердечная недостаточность, ИМ, и в профилактике повторного инсульта. В исследовании EUROPA проверялась гипотеза (первичная цель исследования): возможно ли с присоединением 8 мг периндоприла в течение 4 лет к современной терапии больных со стабильной ИБС без клинических признаков СН уменьшить риск развития так называемой комбинированной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с успешно проведенной сердечной реанимацией. Всего 12 218 больных были рандомизированы на две группы: группу получающих периндоприл, 8 мг (6110 больных), и группу плацебо (6108 больных). Пациенты в исследовании EUROPA имели исходно относительно низкий риск развития осложнений.

Лечение периндоприлом ассоциировалось со значительным снижением риска развития первичной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с успешной реанимацией; p=0,0003) (снижение относительного риска составило 20%). Благоприятный эффект периндоприла наблюдался среди различных подгрупп больных: исход улучшился во всех возрастных группах независимо от наличия или отсутствия АГ, сахарного диабета, перенесенного ранее ИМ. Препарат оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития ИМ – риск достоверно уменьшился на 24%. Значительно, на 39%, снизилась необходимость в госпитализации у больных, принимающих периндоприл, в связи с развитием СН (p=0,002) по сравнению с группой плацебо. Периндоприл не влияет на отдельно взятые общую смертность и сердечно-сосудистую смертность. Успешное завершение исследования EUROPA имеет огромное значение для реальной клинической практики. На основании результатов исследования существенно расширяется круг больных, получающих периндоприл. Это не только больные со стабильной стенокардией, но и после различных процедур реваскуляризации миокарда, а также после ранее перенесенного инфаркта миокарда. Лечение периндоприлом улучшает прогноз независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений ишемии миокарда (стенокардии) и уровня АД, проводимого самого современного лечения ИБС и сопутствующих заболеваний. Сравнительный анализ вышеописанных исследований приведен в таблице.

Снижение риска ВСС с помощью иАПФ у пациентов с СН, ИМ и группы высокого риска

Исследование	Число пациентов	Характеристика	Лечение	Относительный риск	95% ДИ
TRACE	1749	WMI<2, ФВ<35%	Трандолаприл	0,76	0,59–0,98
SOLVD-T	2569	NYHA II–III ФК, ФВ⩽35%	Эналаприл	0,90	0,73–1,13
Метаанализ пациентов с СН	7105	–	–	0,91	0,73–1,12
Метаанализ пациентов с ИМ	15 104	–	–	0,80	0,70–0,92
GISSI-3	19 394	ИМ (менее 6 недель)	Лизиноприл	0,81	0,72–0,89
HOPE	9297	Высокий риск без систолической дисфункции ЛЖ	Рамиприл	0,79	0,64–0,98
EUROPA	12 218	Стабильная ИБС	Периндоприл	0,54	0,20–1,47

Примечание. WMI – индекс движения стенки; ДИ – доверительный интервал.

Способность ингибиторов АПФ блокировать катехоламины, уменьшать гемодинамическую перегрузку миокарда и снижать миокардиальный стресс может прямо или косвенно улучшать ситуацию с нарушениями ритма и аритмической смертью. Однако в различных многоцентровых рандомизированных исследованиях наличие антиаритмических свойств ингибиторов АПФ не было подтверждено [11, 24]. Анализ результатов исследований CONSENSUS, SOLVD, MHFT, SAVE показал, что ингибиторы АПФ не имели достоверного превосходства над плацебо по влиянию на внезапную (аритмическую) смерть, то есть не оказывали самостоятельного антиаритмического действия. В исследованиях V-HeFT II и TRACE преимущество ингибиторов АПФ было достоверным, однако в них ингибиторы АПФ сравнивались с гидралазином – мощным артериальным вазодилататором, который сам может оказывать проаритмическое действие.

Механизмы снижения риска ВСС под влиянием иАПФ не до конца ясны и изучены. Препараты этого ряда наряду с их влиянием на АД могут оказывать кардиопротективный эффект: влияние на нейрогормональную активацию путем уменьшения циркуляции норадреналина и ангиотензина II, восстановление баланса между доставкой кислорода миокарду и его потребностью, предотвращение повторного ИМ, ослабление и обратное развитие процесса ремоделирования, что может приводить к уменьшению развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Другие механизмы действия иАПФ, такие как уменьшение выброса калия или повышение синтеза простациклина, также могут оказывать влияние на предотвращение развития ВСС. Тот факт, что в исследовании HOPE расхождение кривых появляется через 2 года лечения, склоняет нас к мысли о том, что эффект рамиприла в основном обусловлен предотвращением ремоделирования и уменьшением ишемии миокарда.

В заключение хотелось бы добавить, что данные вышеописанных исследований, полученные у пациентов из группы высокого риска и у пациентов с ИМ, указывают на то, что лечение иАПФ ассоциируется со значительным снижением риска ВСС. Однако необходимо указать на некоторые недостатки этих сообщений: 1) определение (дефиниция) и выявление ВС были неодинаковыми в проведенных исследованиях; 2) не были четко сформулированы критерии относительно пациентов группы высокого риска в исследовании HOPE; 3) пристрастие публикаций, в общем характерное для метаанализов. Тем не менее, поскольку оценка риска развития и частоты ВСС не была первичной целью этих исследований, то маловероятно, что отрицательные результаты в отношении влияния иАПФ на ВСС повлияли бы на возможность их публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агеев Ф. Т., Константинов Е. В., Овчинникова А. Г.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – краеугольный камень лечения сердечной недостаточности // Рус. мед. журн. – 1999. – Т. 7, № 2.
2. *Карпов Ю. А.* Практическое значение результатов исследования EUROPA – роль ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении ИБС // Consilium Medicum. – 2004. – Vol. 4, № 2.
3. *Меряев О. Ю.* Сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма сердца: проблемы лечения // Кардиология. – 1996. – № 12. – С. 4–12.
4. *Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б.* Современные представления о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности // Клин. мед. – 2000. – № 8. – С. 22–27.
5. *Остроумова О. Д., Недогода С. В., Мамаев В. И., Шорикова Е. Г.* Фармако-экономические аспекты эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертонии и сердечной недостаточности // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 5.
6. *Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.* Клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. – М., 1998.
7. *Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. – М., 1999.
8. *Шубин Ю. В., Михайлова И. Е.* Ингибитор ангиотензинпревращающего гормона эналаприл в лечении желудочковых аритмий // Кардиология. – 1999. – № 7. – С. 77–80.
9. Anonymous indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction systematic overview of individual data from 100000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2202–2212.
10. *Domanski M. J., Exner D. V., Craig B. B.* et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 598–604.
11. European Society of hypertension – European Society of Cardiology guidelins for management of arteriel hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
12. *Flather M. D., Yusuf S., Kober L.* et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1575–1581.
13. *Garg R., Yusuf S.;* for the collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 1450–1456.
14. *Kjekshus J., Swedberg K., Snapinn S.* Effects of enalapril on long-term mortality in severe congestive heart failure // Amer. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69, № 1. – P. 103–107.
15. *Konstram M., Rousseau M.* et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progressing of left ventricular dysfunction in patients with heart failure // Circulation. – 1992. – Vol. 86. – P. 431–438.
16. *McAlister F. T., Teo K. K.* Antiarrythmic therapies for the prevention of sudden cardiac death // Drugs. – 1997. – Vol. 54, № 2. – P. 235–252.
17. *Packer M.* et al. Comparative effects of low and high doses of lisinopril on morbidity in chronic heart failure // Circulation. – 1999. – Vol. 7. – P. 1078–1082.
18. *Packer M., Cohn J. N.* (eds). Consensus recommendations for the management of chronic heart failure // Amer. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83, № 2A. – P. 1A–38A.
19. *Packer M., Poole-Wilson P., Armstrong P.* et al. Comparative effects of low-dose versus high-dose lisino-

pril on survival and major events in chronic heart failure: the Assessement of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS) // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19 (Suppl.). – P. 142 (Abstract).
20. *Philbin E., Rosso T.* Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function // Amer. Heart J. – Vol. 134. – P. 188–195.
21. *Pouleur H., Rousseau M., van Eyll C.* et al. Effects of long-term enalapril therapy on left ventricular diastolic properties in patients with depressed ejection fraction // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 481–491.
22. *Pratt S. M., Gardner M., Pepine C.* et al. Lack of long-term ventricular arrythmia reduction by enalapril in heart failure // Amer. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 75, № 17. – P. 1244–1249.
23. *Richardson M., Cockburn N., Cleland J. G. F.* Update of recent clinical trials in heart failure and myocardial infarction // Eur. J. Heart Failure. – 1999. – Vol. 1, № 1. – P. 109–115.
24. *Semple P. F.* et al. Onset of action of captopril, enalapril, enalaprilic acid and lisinopril in normal man // Cardiovasc. Drugs Therapy. – 1987. – № 1. – P. 45–50.
25. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 293–331.
26. *Torp-Redersen C., Kober L.* Effects of the ACE-inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left ventricular function after acute myocardial infarction // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 9–12.

© М. А. СОКОЛЬСКАЯ, 2006

УДК 577.175.532:616.12-036.886

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

М. А. Сокольская

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

Внезапная сердечная смерть (ВСС) остается важнейшей проблемой здоровья общества даже в развитых странах, несмотря на высокий уровень оказываемой медицинской помощи и введение новых методов лечения [6, 36, 39]. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ВСС составляет около 50% [2, 3, 5, 58]. Число случаев ВСС, регистрируемых в странах Запада, варьирует от 0,36 до 1,28 на 1000 жителей в год. Следует отметить, что эти цифры включают только ВСС, подтвержденную свидетелями или медицинским персоналом, и поэтому не отражают истинную частоту ВСС в популяции. В общей популяции взрослых людей частота ВСС составляет 1 случай на 1000 человек в год и является наиболее частой причиной смерти у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Исходя из данных международной медицинской статистики можно предполагать, что в России число случаев ВСС превышает 150 тыс. в год [3, 7, 29]. Лишь в 5–10% случаев внезапная сердечная смерть не связана с ИБС или сердечной недостаточностью [39, 40].

Наиболее вероятным, хотя и не единственным непосредственным механизмом ВСС при ИБС являются нарушения ритма, а именно – желудочковая тахиаритмия (75–80%) [1–4, 6, 36]. При суточном холтеровском мониторировании у пациентов, перенесших внезапную сердечную смерть, в 70% случаев мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ) заканчивалась фибрилляцией желудочков. Первично фибрилляция желудочков возникала у 10–20% пациентов преимущественно с острой тромботической окклюзией основной коронарной артерии при отсутствии в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда. У оставшейся части больных фатальные случаи могут быть связаны с брадиаритмиями и асистолией, особенно при поражении правой коронарной артерии. В 80% случаев внезапная сердечная смерть наступает дома и около 15% – на улице или в общественных местах, в 40% случаев – без свидетелей. Подавляющее большинство случаев ВСС происходит до момента обращения к врачу за помощью или до его прибытия к пациенту [3, 6, 39, 40].

Важным направлением в профилактике ВСС является стратификация больных с выделением лиц, у которых риск ее наступления особенно высок. Специфических предвестников ВСС нет. Результаты популяционных исследований показали, что факторы риска возникновения ВСС во многом совпадают с факторами риска ИБС и атеросклероза. К ним относятся возраст старше 45 лет, мужской пол, отягощенная наследственность, повышение уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности. Однозначных доказательств самостоятельной роли артериальной гипертензии, курения и сахарного диабета не получено [17, 28, 45, 54]. В настоящее время выделены и другие факторы риска – это дисфункция и гипертрофия

левого желудочка, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма, нарушения баланса симпатической и парасимпатической активности, удлинение и дисперсия интервала *Q–T* [9, 26, 27, 56]. Кроме того, установлено прогностическое значение желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) и неустойчивой желудочковой тахикардии у больных ИБС, в том числе перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [16]. Относительный вклад каждого механизма можно опосредованно оценить на основании морфологического исследования миокарда у внезапно умерших больных, результатов амбулаторного мониторирования ЭКГ у пациентов с ИБС, внезапно умерших во время исследования, и эпидемиологических данных, полученных в клинических исследованиях у больных с острым ИМ. У 157 больных, которые внезапно умерли во время амбулаторного мониторирования ЭКГ, в 62,4% случаев причиной смерти была фибрилляция желудочков, в 16,5% — брадиаритмия, в 12,7% — веретенообразная полиморфная желудочковая тахикардия и в 8,3% наблюдений — мономорфная желудочковая тахикардия [7].

В клинических испытаниях было показано, что использование антиаритмических препаратов и имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) значительно снижают летальность от ВСС [2, 3, 6, 7]. Однако кроме антиаритмических препаратов существуют и другие лекарственные средства, которые также играют важную роль в профилактике ВСС. Эти препараты не оказывают прямого электрофизиологического воздействия на сердце и предотвращают развитие ВСС, влияя на основные нейрогуморальные и биохимические механизмы формирования желудочковых тахиаритмий. Примером таких препаратов являются антагонисты альдостерона. С созданием лекарственных средств, являющихся селективными ингибиторами минералокортикоидных рецепторов, в последние годы актуальным стало обсуждение возможностей их применения в кардиологии.

АЛЬДОСТЕРОН И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Альдостерон (АС) – минералокортикоидный гормон, эндокринное действие которого было подробно изучено после его открытия в начале 50-х годов XX столетия. АС секретируется клубочковой зоной коры надпочечников и регулируется системой ренина-ангиотензина-альдостерона [12, 23, 48, 50]. Главным органом-мишенью является почка, имеющая большое количество минералокортикоидных рецепторов, расположенных в эпителиальных клетках почечных канальцев. В почках альдостерон усиливает активную реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках путем стимуляции экспрессии гена Na^+/K^+-АТФ-азы, способствует выделению почками ионов калия, регулирует водно-солевой гомеостаз. Важным открытием ученых явился факт, подтверждающий наличие минералокортикоидных рецепторов в других органах, и в том числе в сердце, головном мозге и гладких мышечных клетках (ГМК) сосудов. В ряде исследований в этих же органах был обнаружен локальный биосинтез гормона [30, 31, 33, 46, 49]. Эти данные позволили предположить, что альдостерон может оказывать селективное воздействие на разных тканевых уровнях.

Увеличение секреции альдостерона на любом уровне происходит в ответ на активацию ренин-ангиотензиновой системы и повышение синтеза ангиотензина II (АТ II) или на повышение уровня калия в плазме крови.

Повышенная локальная продукция альдостерона и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) была зарегистрирована в желудочках сердца пациентов с сердечной недостаточностью (СН). По данным литературы, развитие СН тесно связано с выраженной активацией альдостерона и существует прямая корреляция между концентрацией альдостерона, сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью. В исследовании CONSENSUS было достоверно показано, что в группе больных с повышенным уровнем альдостерона на протяжении 6 месяцев смертность значительно возрастала. У пациентов с СН в условиях снижения сердечного выброса развивается гипоксия тканей, которая является стрессовым фактором и активизирует стероидогенез в надпочечниках. При уменьшении минутного объема кровотока (МОК) и объема циркулирующей крови (ОЦК) происходит раздражение объемных и осмотических рецепторов сердца и сосудов, что стимулирует секрецию АС. Гиперпродукция альдостерона способствует развитию диастолической дисфункции и снижению насосной функции миокарда. В результате недостаточного кровоснабжения тканей наступает периферический системный генерализованный вазоспазм, который в свою очередь нарушает почечный кровоток. В итоге формируется порочный круг, в котором высвобождение ангиотензина II из почек ведет к еще большему повышению уровня альдостерона.

Важную роль в поддержании концентрации АС в крови играет функциональное состояние печени, где происходит его метаболизм. Замедление метаболизма АС в функционально неполноценной печени при ХСН способствует повышению

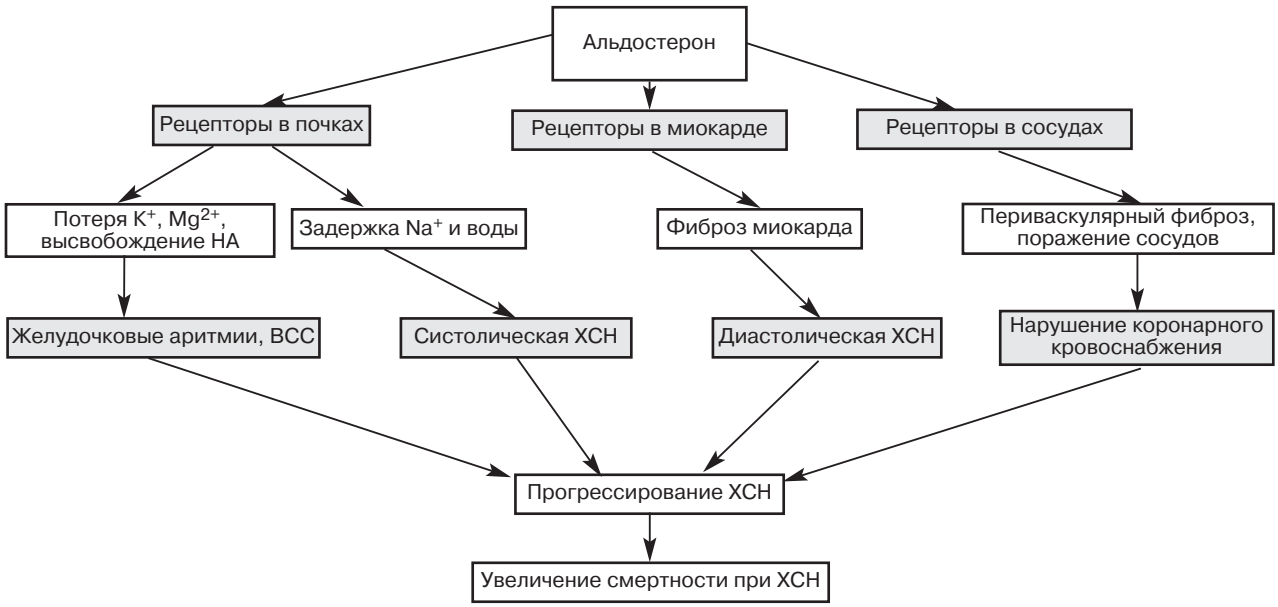
его уровня в организме. Поэтому вторичный гиперальдостеронизм при ХСН обусловлен не только увеличением секреции, но и нарушениями его инактивации.

Что касается проаритмогенных эффектов альдостерона, то в настоящее время рассматривается несколько патофизиологических механизмов. Увеличивая экскрецию почками калия и магния, альдостерон повышает риск развития желудочковых аритмий [52]. В ряде работ на кардиомиоцитах кролика были показаны проаритмогенные эффекты альдостерона за счет повышения притока натрия и увеличения активности натрий-калиевого насоса [35]. В исследованиях на крысах было также показано, что повышение уровня альдостерона вызывает увеличение потока кальция (Ca^{2+}) в кардиомиоцитах, этот эффект был подавлен спиронолактоном вследствие ингибирования действия альдостерона [10]. Таким образом, вызывая электролитный дисбаланс, альдостерон увеличивает риск ВСС у пациентов с СН и постинфарктным поражением миокарда (см. рисунок).

Помимо гипертензивных и аритмогенных эффектов, альдостерон способствует развитию эндотелиальной дисфункции, периваскулярному фиброзу и снижению эластичности стенок артерий. Данные свойства гормона влияют на прогрессирование сердечной недостаточности, увеличивают частоту ишемических и аритмогенных событий.

Формирование эндотелиальной дисфункции, индуцированной повышенной секрецией альдостерона, ассоциировано с возрастанием жесткости стенок артерий у больных с артериальной гипертензией (АГ) [11]. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом снижена эндотелийзависимая вазодилатация в ответ на инфузию ацетилхолина [21]. Воздействие альдостерона на функцию эндотелия не исчерпывается влиянием на регуляцию тонуса сосудов. У здоровых лиц, получивших избыточную солевую нагрузку, рост активности альдостерона плазмы крови прямо коррелировал с уровнем антигена ингибитора активатора плазминогена первого типа (PAI1) [13, 15]. Под действием альдостерона увеличивается синтез коллагена фибробластами сердца, продукция PAI1. Избыток PAI1 приводит к коагулопатии и появлению микротромбозов в сосудах с последующим их фиброзом. Так, на фоне повышенного уровня альдостерона происходит фиброз почечных артериол, что в дальнейшем приводит к формированию гипертонической нефропатии [15]. Также было изучено проатерогенное действие альдостерона, которое, как и развитие эндотелиальной дисфункции, связывают с альдостерон-индуцированным снижением уровня NO и снижением генерации свободных O_2-радикалов [42].

У больных с СН лечение антагонистами альдостерона приводит к увеличению степени вазодилатации в ответ на ацетилхолин. Это, по-видимому, связано с увеличением продукции эндогенного оксида азота, что подтверждается экспериментами in vitro. В исследованиях на крысах использование антагониста альдостерона (эплеренона) достоверно улучшило функцию миокарда путем стимуляции эндотелиальной NO-синтетазы [22, 44].



Механизмы негативного влияния гиперальдостеронизма при ХСН [1].
ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НА – норадреналин.

Во многих исследованиях были изучены так называемые механические эффекты альдостерона, которые заключаются в развитии миокардиального и периваскулярного фиброза и воспаления сосудистой стенки. Развитие миокардиального фиброза изменяет жесткость стенок миокарда, ведет к возникновению диастолической дисфункции левого желудочка и СН. Фиброз миокарда служит субстратом для развития жизнеугрожающих аритмий. Прогрессирующее патологическое структурное ремоделирование коронарных артерий, развивающееся под влиянием вторичного гиперальдостеронизма при ХСН, ведет к утолщению стенок сосудов и развитию периваскулярного фиброза [24, 49]. Такие структурные изменения в значительной мере ухудшают вазомоторную реактивность коронарных артерий, что в свою очередь может служить причиной дополнительной гибели кардиомиоцитов и в конечном итоге приводить к прогрессированию кардиофиброза и ХСН. В исследование MODENA показано, что альдостерон, стимулируя кардиальный фиброз, активно влияет на усиление процесса постинфарктного ремоделирования миокарда.

Важными свойствами альдостерона являются его способность снижать чувствительность барорецепторов, регулирующих ЧСС, к введению норадреналина и повышать активность симпатической нервной системы [57]. Он регулирует парасимпатический тонус и тем самым снижает вариабельность сердечного ритма (ВСР), что повышает смертность и риск развития ВСС у пациентов с СН. Альдостерон также блокирует экстранейрональный обратный захват норадреналина [55]. Исследование F. Ramires и соавт. показало, что добавление спиронолактона к стандартной терапии у пациентов с застойной СН, возникшей в результате идиопатической или ишемической дилатационной кардиомиопатиии, снижает частоту возникновения эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии [41]. Блокада альдостерона улучшает вариабельность сердечного ритма, уменьшает дисперсию *QT* и снижает ЧСС у пациентов с СН, особенно в ранние утренние часы, когда частота ишемии и аритмических событий, ведущих к ВСС, в 2,5 раза выше.

N. de Angelis и соавт. показали, что инфузия альдостерона в эксперименте на нормотензивных крысах в течение 24 часов ведет к усилению апоптоза кардиомиоцитов [18].

В целом ряде работ была продемонстрирована прямая корреляция уровня альдостерона с массой миокарда левого желудочка [8, 20, 41]. Терапия блокаторами альдостерона (спиронолактоном) вызывает уменьшение массы миокарда левого желудочка, улучшает его сократительную функцию, а также приводит к параллельному уменьшению уровня мозгового натрийуретического пептида, одного из важных предикторов гипертрофии миокарда и ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью (СН) [53].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ РОЛИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ АНТАГОНИСТОВ В СНИЖЕНИИ РИСКА СМЕРТИ ОТ ЛЮБЫХ ПРИЧИН И ВСС У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Рассматривая альдостерон как конечное звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), следует ожидать, что применение только ингибиторов АПФ позволит «выключить» этот гормон из патогенеза ХСН. Однако последние исследования указывают на то, что синтез альдостерона в надпочечниках, сердце и сосудах может протекать независимо от ангиотензина-II. Применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина или обоих этих средств вместе не предотвращает синтез альдостерона [47]. Прогрессивный рост уровня альдостерона на фоне приема иАПФ был продемонстрирован в клинических исследованиях. В литературе этот феномен получил название «ускользание эффекта альдостерона» («Aldosterone Escape»), который может быть объяснен продукцией ангиотензина-II независимо от действия ангиотензинпревращающего фермента, экспрессией АПФ-неподавляемого иАПФ и выработкой альдостерона независимо от ангиотензина-II.

R. MacFadyen и соавт. сообщили, что у симптоматических пациентов с СН, принимающих иАПФ, подавление экспрессии альдостерона не было достигнуто в 38% случаев [32]. В рандомизированном пилотном многоцентровом исследовании RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction Study) назначение больным ингибиторов АПФ (эналаприл 10 мг дважды в день), блокаторов рецепторов ангиотензина (кандесартан 8 мг в день) или их комбинации не привело к стойкому снижению уровня концентрации альдостерона в крови [34, 43, 51]: так, уровень альдостерона в крови достоверно снизился во всех трех группах через 17 недель лечения, однако он вернулся почти к исходному значению к концу 43-й недели лечения. В другом исследовании с малой выборкой, проведенном в группе пациентов с СН, 11 из 34 пациентов, несмотря на использование иАПФ, имели повышенный сывороточный уровень альдостерона [25]. Следовательно, стандартная терапия ХСН, включающая ингибиторы АПФ, не в состоянии полностью блокировать

синтез альдостерона и связанные с ним неблагоприятные воздействия. Необходима более селективная и специфическая блокада альдостерона и его эффектов.

На протяжении последнего десятилетия проводились исследования, главной целью которых было доказать безопасность и эффективность комбинированного применения ингибиторов АПФ и конкурентных антагонистов альдостерона у больных с ХСН. Два важных ориентированных исследования – RALES [38] и EPHESUS [37] показали клиническое преимущество антагонистов альдостерона.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) впервые показало влияние антагонистов альдостерона на прогноз у больных с СН. В исследовании изучалось влияние неселективного блокатора рецепторов альдостерона – спиронолактона на выживаемость больных с тяжелой СН (III–IV ФК по NYHA). Спиронолактон является специфическим блокатором альдостероновых (минералокортикоидных) рецепторов. Спиронолактон может также тормозить активность альдостеронсинтетазы и таким образом уменьшать синтез альдостерона. Кроме того, он тормозит активность 5-альфа-редуктазы. В результате уменьшается образование альфа-изомера альдостерона, который обладает большей минералокортикоидной активностью, чем его бета-изомер. В исследование были включены 1663 пациента с тяжелой СН (ФВ ЛЖ⩽35%), которые получали терапию иАПФ, сердечными гликозидами, диуретиками. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа получала в дополнение к стандартной терапии спиронолактон в минимальной дозе (25 мг), 2-я – плацебо. Исследование было досрочно завершено через 2 года из-за очевидного преимущества спиронолактона. В группе пациентов, получавших спиронолактон, в сравнении с группой плацебо отмечалось снижение риска общей смертности на 29%, риска смертности из-за прогрессирования СН на 35% и внезапной смертности на 29%. Снижение количества госпитализаций также происходило за счет уменьшения случаев прогрессирования СН. Отмечалось и выраженное улучшение состояния больных, снижение класса СН. Однако, несмотря на применение минимальных доз спиронолактона, значительной оказалась частота побочных эффектов, связанных со стимуляцией спиронолактоном других видов стероидных рецепторов. Так, частота гинекомастии в группе, в которой применялся спиронолактон, составила 10%, а в группе плацебо – 1%. В то же время назначение спиронолактона в этой дозе не оказывало отрицательного влияния на гемодинамику и было безопасным в отношении развития гиперкалиемии. В группе плацебо уровень калия составлял 4,34 ммоль/л, и 4,57 ммоль/л – в группе активного лечения (разница не была статистически достоверной). Кроме того, в подыследовании RALES, результаты которого были опубликованы позже, определяли уровень сывороточного пропептида коллагена III, являющегося маркером фиброза миокарда. Было установлено, что его концентрация значительно ниже в группе пациентов, получавших спиронолактон. Снижение концентрации сывороточного пропептида коллагена III являлось предиктором снижения смертности.

На основании результатов исследования RALES были сделаны следующие выводы:

– применение конкурентных антагонистов альдостерона в комбинации с ингибитором АПФ у больных с тяжелой ХСН безопасно и эффективно;

– назначение даже небольших доз спиронолактона в дополнение к ингибиторам АПФ и петлевым диуретикам достоверно улучшает выживаемость больных с тяжелой ХСН;

– назначение спиронолактона в «тройной» комбинации с ингибитором АПФ и петлевым диуретиком улучшает клиническое течение заболевания и снижает число госпитализаций по причине прогрессирования или декомпенсации ХСН.

Однако одним из критических замечаний к исследованию RALES было то, что только 11% пациентов получали терапию бета-адреноблокаторами (БАБ). Поскольку некоторые из благоприятных эффектов БАБ и спиронолактона обусловлены схожими механизмами, не ясно, оказал бы спиронолактон такое же благоприятное действие, если бы большинство пациентов получали БАБ.

В 2003 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) для оценки влияния терапии эплереноном на заболеваемость и смертность среди пациентов, перенесших ОИМ и страдающих дисфункцией ЛЖ и СН. Эплеренон (эпоксимексренон), представляющий 9-альфа, 11-альфа-эпокси-дериват спиронолактона, является первым селективным блокатором альдостероновых (минералокортикоидных) рецепторов. Данный препарат имеет более низкую, чем спиронолактон, аффинность к андрогеновым и прогестиновым рецепторам, поэтому вероятность развития побочных эффектов при его применении значительно ниже, чем при использовании спиронолактона [19]. Эплеренон связывает минералокортикоидные рецепторы более длительно и сильно, чем их естественный агонист АС, и блокирует их.

В исследовании EPHESUS принимали участие 674 центра из 37 стран мира, в том числе из России. Результаты исследования особенно интересны для отечественных специалистов, так как пациенты из нашей страны составляли существенную часть от общего числа больных. Лечение им проводилось согласно стандартам, принятым в России. В исследование были включены 6632 больных с острым инфарктом миокарда (3319 – в группу эплеренона, 3313 – в группу плацебо). Они имели признаки СН, а также проявления систолической дисфункции левого желудочка – снижение фракции выброса ЛЖ менее 40%. Больные включались в исследование на 3–14-й день от момента развития инфаркта миокарда, при условии клинической стабилизации. Противопоказаниями к включению в исследование являлись: уровень калия в крови выше 5 ммоль/л, уровень креатинина в крови выше 220 мкмоль/л, применение калийсберегающих диуретиков. Начальная доза эплеренона составляла 25 мг/сут, через 4 недели от начала терапии при уровне калия в крови не выше 5 ммоль/л доза препарата увеличивалась до 50 мг/сут. Средний срок наблюдения пациентов составил 16 месяцев. В группе эплеренона отмечалось достоверное снижение общей смертности (14,4% против 16,7%), а также смертности и частоты госпитализаций от сердечно-сосудистых причин (26,7% против 30%). Интересно то, что снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин достигалось за счет уменьшения количества случаев внезапной сердечной смерти (частота ВСС снизилась на 21%). Риск смерти от повторного острого инфаркта миокарда, СН и инсульта достоверно не отличался в группах, получавших эплеренон или плацебо. В группе эплеренона также отмечалось уменьшение числа госпитализаций от сердечно-сосудистых причин, причем в наибольшей степени снижалось количество госпитализаций из-за СН. Анализ риска смерти и повторных госпитализаций проводился и в отдельных подгруппах. Было отмечено отсутствие достоверных различий в снижении риска смерти при лечении эплеренoном в разных географических регионах и при разных стандартах оказания медицинской помощи. Положительный эффект от приема эплеренона в отношении общей смертности был более выражен у больных с АГ в анамнезе, имевших нормальный уровень креатинина на момент рандомизации, у пациентов с высоким пульсовым давлением (выше 45 мм рт. ст.) и у больных, принимавших ингибиторы АПФ в сочетании с бета-адреноблокаторами.

Интересно отметить, что смертность и влияние на нее эплеренона в исследовании EPHESUS оказались меньшими, чем смертность и влияние на нее спиронолактона в исследовании RALES. Это может быть обусловлено тем, что в исследовании EPHESUS наблюдались пациенты с менее выраженной систолической дисфункцией (фракция выброса в среднем 33% против 25% в RALES). Кроме того, указанные различия могут быть связаны с более широким использованием бета-адреноблокаторов при СН. В отличие от исследования RALES, у 75% пациентов в исследовании EPHESUS применялась терапия бета-блокаторами.

Авторы исследования EPHESUS предположили, что снижение риска ВСС может быть обусловлено отчасти положительным влиянием альдостерона на электролитный баланс (особенно K^+ и Mg^{2+}) и, возможно, такими механизмами, как уменьшение воспаления коронарных артерий и интерстициального фиброза, оксидативного стресса, улучшение функции эндотелия, уменьшение агрегации тромбоцитов, улучшение ремоделирования желудочков, уменьшение тонуса симпатического звена ВНС, улучшение ВСР и обратного захвата НА.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что антагонисты альдостерона, не являясь антиаритмическими препаратами, достоверно снижают риск развития ВСС.

Ученые в своих исследованиях акцентировали внимание на пациентах с низкой ФВ и застойной СН. Необходимо провести новые исследования для расширения показаний к использованию антагонистов альдостерона в целях профилактики ВСС. Возможные механизмы, с помощью которых данная группа препаратов снижает риск ВСС и защищает от развития жизнеугрожающих аритмий, включают в себя предотвращение электрического (на уровне кардиомиоцита) и структурного ремоделирования (фиброза), индуцированных повышением стимуляции альдостерона.

Тем не менее существуют механизмы, не зависимые от минералокортикоидов, и их выявление позволит разработать новые стратегические подходы в лечении СН. Для длительного лечения больных с выраженной декомпенсацией сердечной деятельности (III–IV ФК по NYHA) рекомендуется использование малых доз (25–50 мг) спиронолактона дополнительно к иАПФ и БАБ в качестве нейрогуморального модулятора, позволяющего более полно блокировать РААС, улучшать течение и прогноз у больных с ХСН (уровень доказанности А). В исследовании RALES было показано, что назначение 25 мг спиронолактона в дополнение к иАПФ и БАБ позволяло достоверно снижать риск смерти на 29%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации СН. На сегодня именно сочетание трех ней-

рогормональных модуляторов – иАПФ, БАБ и антагонистов альдостерона является наиболее рациональной схемой лечения больных с тяжелой степенью ХСН.

Однако следует помнить, что при наличии повышенного уровня креатинина сыворотки (более 130 мкмоль/л), почечной недостаточности в анамнезе, гиперкалиемии применение антагонистов альдостерона в стандартной терапии сердечной недостаточности требует тщательного клинического и лабораторного контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю.* Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М.: Медиа Медика, 2000.
2. *Бокерия Л. А.* Тахиаритмии. – М.: Медицина, 1989.
3. *Бокерия Л. А.* Совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения угрожающих жизни нарушений ритма сердца (внезапная сердечная смерть) // Рос. мед. вести. – 2005. – Т. X, № 2. – С. 52–53.
4. *Бокерия Л. А., Голухова Е. З.* Жизнеугрожающие желудочковые аритмии: клинико-морфофункциальные особенности и 13-летний опыт их хирургического лечения // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 1996. – № 3. – С. 78–84.
5. *Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г.* Сердечно-сосудистая хирургия – 2004. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2005.
6. *Бокерия Л. А., Ревишвили А. Ш., Неминущий Н. М., Ефимов И. Р.* Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы. – М., 2005.
7. *Мазур Н. М.* Внезапная сердечная смерть. – М.: Медпрактика-М, 2003.
8. *Минушкина Л. О., Затейщикова А. А., Хотченкова Н. В.* и др. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции левого желудочка у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 23–27.
9. *Algra A., Tijssen J. G., Roelandt J. R.* et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 180–185.
10. *Benitah J., Vassort G.* Aldosterone upregulates Ca^{2+} current in adult rat cardiomyocytes // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85. – P. 1139–1145.
11. *Blacher J., Amah G., Girerd X.* et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension // Amer. J. Hypertens. – 1997. – Vol. 10. – P. 1326–1334.
12. *Booth R. E., Johnson J. P., Stockland J. D.* Aldosterone // Adv. Physiol. Educ. – 2002. – Vol. 26. – P. 8–20.
13. *Brown N. J., Agirbasli M. A., Williams G. H.* et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1 // Hypertension. – 1998. – Vol. 32. – P. 965–971.
14. *Brown N. J., Kim K. S., Chen Y. Q.* et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 336–344.
15. *Brown N. J., Nakamura S., Ma L.* et al. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo // Kidney Int. – 2000. – Vol. 58. – P. 1219–1227.
16. *Burke A. P., Farb A., Malcom G. T.* et al. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease // JAMA. – 1999. – Vol. 281. – P. 921–926.
17. *Cupples L. A., Gagnon D. R., Kannel W. B.* Long- and short-term risk of sudden coronary death // Circulation. – 1992. – Vol. 85. – P. I11–I18.
18. *De Angelis N., Fiordaliso F., Latini R.* et al. Appraisal of the role of angiotensin II and aldosterone in ventricular myocyte apoptosis in adult normotensive rat // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2002. – Vol. 34, № 12. – P. 1655–1665.
19. *Delyani J., Myles K., Funder J.* et al. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosteron antagonist // Amer. J. Hypertens. – 1998. – Vol. 11. – P. 94A.
20. *Duprez K. T., Bauwens F. R., Buyzere M. L.* et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension // Amer. J Cardiol. – 1993. – Vol. 71. – P. 17A–20A.
21. *Duprez D., De Buyzere M., Rietzschel E. R.* et al. Aldosterone and vascular damage // Curr. Hypertens. Rep. – 2000. – Vol. 2. – P. 327–334.
22. *Farquharson C. A. J., Struthers A. D.* Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 594–597.
23. *Funder J. W.* Aldosterone action // Ann. Rev. Physiol. – 1993. – Vol. 55. – P. 115–130.
24. *Hatakeyama H., Miyamori I., Fujita T.* et al. Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 24316–24320.
25. *Jorde U. P., Vittorio T., Katz S. D.* et al. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1055–1057.
26. *Kannel W. B.* Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience // J. Hypertens Suppl. – 1991. – Vol. 9. – P. S3–S8.
27. *Kannel W. B., Cupples L. A., D'Agostino R. B., Stokes J.* Hypertension, antihypertensive reatment, and sudden coronary death. The Framingham Study // Hypertension. – 1988. – Vol. 11. – P. II45–II50.
28. *Kannel W. B., Gagnon D. R., Cupples L. A.* Epidemiology of sudden coronary death: population at risk // Can. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 6. – P. 439–444.
29. *Leach I. H., Blundell J. W.* et al. Acute ischemic lesions in death due to ischemic heart disease. An autopsy study of 333 cases of out – of – hospital death // Eur. Heart J. – 1995. – № 16. – P. 1181–1185.
30. *Lombes M., Alfaidy N., Eugene E.* et al. Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 175–182.
31. *Lombes M., Oblin M. E., Gasc J. M.* et al. Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor // Circ. Res. – 1992. – Vol. 71. – P. 503–510.
32. *MacFadyen R. J., Lee A. F., Morton J. J.* et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? // Heart. – 1999. – Vol. 82. – Vol. 57–61.
33. *MacKenzie S. M., Clark C. J., Fraser* et al. Expression of 11 b-hydroxylase and aldosterone synthase genes in the rat brain // J. Mol. Endocrinol. – 2000. – Vol. 24. – P. 321–328.
34. *McKelvie R. S., Yusuf S., Pericak D.* et al. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study Investigators // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1056–1064.
35. *Milhailidou A., Buhagiar K., Rasmussen H.* Na+ influx and Na+-K+ pump activation during short-term exposure of cardiac myocytes to aldosterone // Amer. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P. C175–C181.
36. *Myerburg R. J., Castellanos A.* Cardiac arrest and sudden cardiac death // Heart Disease / Ed. E. Braunwald. – Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1997. – P. 742–760.
37. *Pitt B., Remme W., Zannad F.* et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1309–1321.
38. *Pitt B., Zannand F., Remme W.* et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // Ibid. – 1999. – Vol. 341. – P. 709–717.
39. *Priori S. G., Aliot E.* et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of cardiology // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1374–1450.

40. *Priori S. G., Aliot E.* et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of cardiology // Ibid. – 2003. – Vol. 24. – P. 13–15.
41. *Ramires F. J., Mansur A., Coelho O.* et al Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy // Amer. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 85, № 10. – P. 1207–1211.
42. *Rajagopalan S., Duquaine D., King S.* et al. Mineralocorticoid receptor antagonism in experimental atherosclerosis // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 2212–2226.
43. *Sahiner L., Oto A.* Value of Non-antiarrythmic drugs in preventing sudden cardiac death: aldosterone antagonists // Cardiac Arrhythmias. – 2005 / Ed. Antonio Raviele. – Springer-Verlag, 2006.
44. *Schunkert H., Hense H. W., Danser J.* et al. Association between circulating components of the rennin-angiotensine-aldosterone system and left ventricular mass // Brit. Heart J. – 1997. – Vol. 77. – P. 24–31.
45. *Sexton P. T., Walsh J., Jamrozik K., Parsons R.* Risk factors for sudden unexpected cardiac death in Tasmanian men // Aust. NZ J. Med. – 1997. – Vol. 27. – P. 45–50.
46. *Silvestre J.-S., Robert V., Heymes C.* et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat. Physiological regulation // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273. – P. 4883–4891.
47. *Struthers A. D.* Pathophysiology of aldosterone and its antagonists // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 14. – P. 549–552.
48. *Tait J. F., Simpson S. A. S., Grundy H.* The effect of adrenal extract on mineral metabolism // Lancet. – 1952. – Vol. 1, № 3. – P. 122–129.
49. *Takeda Y., Miyamori I., Inaba S.* et al. Vascular aldosterone in genetically hypertensive rats // Hypertension. – 1997. – Vol. 29. – P. 45–48.
50. *Tan L. B., Schlosshan D., Barker D.* Fiftieth anniversary of aldosterone: from discovery of cardiovasculary therapy // Int. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 96, № 3. – P. 321–333.
51. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 685.
52. *Tsuji H., Venditti F. J., Evans J. C.* et al. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study) // Amer. J. Cardiol. – 1994. – Vol. 74, № 3. – P. 232–235.
53. *Tsutamoto T., Wadw A., Maeda K.* et al. Effect of spironolactone on Plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 1228–1233.
54. *Wannamethee G., Shaper A. G., Macfarlane P. W., Walker M.* Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged Britishmen // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 1749–1756.
55. *Weber M. A., Purdy R. E.* Catecholamine-mediated constrictor effects of aldosterone on vascular smooth muscle // Life Sci. – 1982. – Vol. 30. – P. 2009–2017.
56. *Weijenberg M. P., Feskens E. J., Kromhout D.* Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study) // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14. – P. 1159–1166.
57. *Yee K. M., Struthers A. D.* Aldosterone blunts the baroreflex response in man // Clin. Sci. – 1998. – Vol. 95. – P. 687–692.
58. *Zipes D. P., Wellens H. J.* Sudden cardiac death // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 2334–2351.

© О. Н. КИСЛИЦИНА, 2006

УДК 616.12-036.886:796.071.2

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У СПОРТСМЕНОВ

О. Н. Кислицина

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

Внезапная сердечная смерть (ВСС) представляет опасную реальность, вызывающую беспокойство и озабоченность населения во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной внезапной смерти у пациентов старше 40 лет и пожилого возраста. Несколько эпидемиологических исследований выявили связь между физической активностью и риском внезапной коронарной смерти у пациентов вышеуказанной возрастной группы, то есть когда физическая активность провоцировала развитие ВСС [11]. В настоящее время известно, что риск развития острого коронарного синдрома высок, если пациенты не регулярно занимаются физическими упражнениями. Напротив, регулярные занятия физкультурой способствуют профилактике инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти. Дозированное выполнение физических нагрузок предотвращает или уменьшает прогрессирование атеросклероза коронарных артерий, ведет к снижению веса и благоприятно влияет на липидный метаболизм, способствуя стабилизации атеросклеротических бляшек в венечных артериях и снижению электрической нестабильности миокарда [10]. Несмотря на то что физическая нагрузка может провоцировать острый коронарный синдром у взрослых, регулярные занятия спортом способствуют профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть) в отдаленном периоде наблюдений. С другой стороны, мало известно

о риске возникновения внезапной смерти у молодых людей, профессионально занимающихся спортом [3–5, 12].

ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У СПОРТСМЕНОВ

Группа итальянских ученых во главе с D. Corrado исследовала частоту и причины внезапной смерти у спортсменов и молодых людей, не занимающихся спортом, в возрасте от 12 до 35 лет, для установления влияния спортивной активности на риск возникновения внезапной смерти [3–8]. С 1979 по 1999 г. было отмечено 300 случав внезапной смерти в группе подростков и молодых людей, что составило 1 случай на 100 тыс. человек в год. 55 случаев ВСС произошли у молодых спортсменов, что составило 2,3 случая на 100 тыс. человек в год, и 245 случаев ВСС было отмечено у молодых людей, не занимающимся спортом, что составило 0,9 случая на 100 тыс. человек в год. Относительный риск ВСС от всех причин составил 2,5 (доверительный интервал 1,8–3,4; $p<0,0001$). Относительный риск ВСС среди спортсменов по сравнению с людьми, не занимающимися спортом, составил 1,95 (доверительный интервал 1,3–2,6; $p=0,0001$) у мужчин и 2,0 (доверительный интервал 0,6–4,9; $p=0,15$) у женщин.

Среди спортсменов (атлетов) частота внезапной смерти, обусловленной сердечно-сосудистыми причинами, составила 2,1 случая на 100 тыс. спортсменов в год, в то время как среди не атлетов она составила 0,7 на 100 тыс. человек в год (относительный риск 2,8, доверительный интервал 1,9–3,7; $p<0,001$). Относительный риск ВСС от сердечно-сосудистых причин у спортсменов-мужчин составил 2,0 (доверительный интервал 1,4–2,8; $p=0,0001$) и 2,6 у спортсменов-женщин (доверительный интервал 0,8–6,4; $p=0,06$). Из сердечно-сосудистых заболеваний, обусловливающих наивысший риск развития ВСС, на первом месте оказалось аномальное отхождение коронарных артерий от ложного коронарного синуса (относительный риск 7,9), далее – аритмогенная дисплазия правого желудочка (относительный риск 5,4) и преждевременная или ранняя ИБС (относительный риск 2,6). По данным многофакторного регрессионного анализа (по методу Poisson) относительный риск развития внезапной смерти (ВС) от всех причин и ВС от сердечно-сосудистых причин у спортсменов составил 1,95 и 2,1 соответственно. При анализе взаимосвязи между профессиональной спортивной деятельностью и гендерными факторами в оценке риска развития ВС статистически значимых различий выявлено не было.

В исследованиях D. Corrado и соавт., проведенных в провинции Венето (Италия), впервые была количественно оценена опасность физических нагрузок у подростков и молодых людей. Основной находкой этого исследования явилось то, что в целом профессиональная спортивная деятельность ассоциировалась с повышением риска развития ВС от всех причин в 2,5 раза, а от сердечно-сосудистых причин в 2,8 раза. Само занятие спортом не являлось причиной повышенной смертности, а становилось предрасполагающим фактором ВС (триггером) у тех спортсменов, которые исходно имели скрытые сердечно-сосудистые заболевания, такие как аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), ИБС, аномальное отхождение коронарных артерий, каждое из которых предрасполагало к развитию жизнеугрожающих желудочковых аритмий во время активных физических нагрузок.

РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВС ВО ВРЕМЯ ЗАНЯТИЙ СПОРТОМ: РОЛЬ ВОЗРАСТА И ПОЛА

Оценка реальной частоты встречаемости ВС у молодых спортсменов во время организованных спортивных мероприятий является сложной задачей и ограничивается в основном ретроспективным анализом. Исследования, выполненные в США, вероятнее всего, недооценили реальное значение ВС у молодых людей, занимающихся спортом, так как в основном проводились индивидуально в школах и институтах или основывались на данных средств массовой информации. S. P. van Camp и соавт. [19] на основании национальной базы данных показали, что частота ВС среди молодых людей, занимающихся спортом, в высших школах и колледжах США составляет 0,4 на 100 тыс. спортсменов в год. Причем если говорить о спортсменах мужского пола (в возрасте от 13 до 24 лет, средний возраст 16,9±2,0 года), было показано, что эта цифра составляет 0,66 на 100 тыс. наблюдений в год в высших школах и 1,45 на 100 тыс. в год в колледжах, а среди спортсменок (в возрасте от 14 до 22 лет, средний возраст 16,2±2,4 года) частота ВС была значительно меньше и составляла 0,12 на 100 тыс. спортсменок в год в высших школах и 0,28 на 100 тыс. в год в колледжах. Однако методология этого исследования основывалась в основном на данных средств массовой информации. B. J. Maron и соавт. показали, что частота ВС от сердечно-сосудистых причин в штате Миннесота составила 0,35 случаев на 100 тыс. спортивных соревнований в год и 0,46 на 100 тыс. участников в год (возраст от 13 до 19 лет, средний возраст 16 лет), причем было отмечено, что у спортсменов

мужского пола встречаемость ВС превалировала и составляла 0,77 на 100 тыс. [14].

По данным D. Corrado и соавт. (исследования в провинции Венето), частота ВС от всех причин составила 2,3 случая на 100 тыс. спортсменов в год, а частота ВС, обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями, составляла 2,1 на 100 тыс. спортсменов в год. Более высокая частота встречаемости ВС в исследованиях итальянских ученых по сравнению с результатами, полученными американскими исследователями, в частности B. J. Maron и соавт., может иметь ряд объяснений: 1) итальянские исследователи проводили анализ проспективно, а исследователи из США ретроспективно; 2) различия этио-патогенетических причин ВС (этнический и генетический факторы); 3) в итальянской группе исследований интенсивность физических нагрузок среди спортсменов была больше; 4) возрастной фактор: у исследователей из США средний возраст спортсменов составлял 16 лет, у итальянских исследователей – 23 года. В связи с этим необходимо отметить, что фенотипическая манифестация таких заболеваний, как кардиомиопатии, ИБС, болезни ионных каналов, как, например, синдром Бругада и прогрессирующее нарушение проводимости (болезнь Ленегра), ассоциированных с высоким риском развития ВСС, как во время занятий спортом, так и без них, проявляется в возрасте старше 20 лет [1, 6, 7, 13, 16]. Становится понятным, почему число летальных эпизодов у спортсменов из Италии было больше, чем у спортсменов из школ и колледжей США. Кроме того, исследования, проведенные в провинции Венето, показали четкую прямую связь риска возникновения ВС с гендерным фактором (у мужчин ВС возникала в 10 раз чаще, чем у женщин). Эти данные согласуются с результатами других исследований. Объяснение большего числа летальных исходов у спортсменов мужского пола может быть связано с тем, что мужчины занимаются более тяжелыми видами спорта и чаще участвуют в соревнованиях, чем женщины. В частности, было показано, что женщины составляли всего лишь 25% от всей группы обследованных спортсменов в провинции Венето. Тем не менее пол оказался независимым статистически значимым фактором риска ВС у спортсменов. Также оказалось, что среди спортсменов-мужчин, участвующих в соревнованиях, была высокой частота встречаемости и/или фенотипическое проявление потенциально опасных с точки зрения развития ВС кардиогенных заболеваний, таких как гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), АДПЖ и ранняя ИБС [1, 6, 7, 13].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ПРИЧИНА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У МОЛОДЫХ СПОРТСМЕНОВ

В исследовании D. Corrado и соавт. АДПЖ и ИБС являлись наиболее частыми причинами возникновения ВСС среди молодых спортсменов [4–6]. В исследованиях, проведенных в США, было показано, что превалирующими факторами риска ВСС являлись другие заболевания, такие как гипертрофическая кардиомиопатия, аномальное отхождение коронарных артерий и миокардиты [12, 19]. Такое расхождение может быть объяснено несколькими факторами. Одним из таких факторов является то, что D. Corrado и соавт. последовательно изучали серию ВСС у молодых спортсменов проспективно, в четко очерченном географическом регионе, охватывающем гомогенную этническую группу. До этого подобных исследований не проводилось. Во всех предыдущих исследованиях неизбежным являлся фактор ограничения в отборе пациентов во время проведения ретроспективного анализа. Кроме того, в широкомасштабных исследованиях, включающих огромное количество пациентов, материалы аутопсии обычно изучали множество различных экспертов. В исследованиях же D. Corrado и соавт. для получения объективно достоверных результатов морфологическое исследование сердец проводилось одной и той же командой высококвалифицированных морфологов по стандартному протоколу.

Относительно АДПЖ следует отметить, что диагностика этого клинико-патологического заболевания, являющегося причиной ВСС у молодых людей, спортсменов или не спортсменов, до недавнего времени была затруднена [17]. АДПЖ изредка ассоциируется с кардиомегалией, не поражает левый желудочек и может быть ошибочно диагностирована как нормальное сердце. Поэтому в прошлом при исследовании аутопсий сердца молодых людей (спортсменов или не спортсменов), погибших от ВСС, отсутствие патологии могло быть ошибочно принято из-за недиагностированной АДПЖ. Выявление большого процента АДПЖ в исследованиях D. Corrado и соавт. может быть также обусловлено обнаружением генетического фактора в популяции, живущей в провинции Венето, хотя АДПЖ не может считаться «заболеванием провинции Венето» [16], так как существует растущее число данных о том, что это повсеместно распространенное заболевание, все еще часто недиагностируемое клинически и патологоморфологически, которое вносит значительный «вклад» в аритмогенную заболеваемость и смерт-

ность во всем мире [8]. Скрининговое обследование молодых людей, планирующих участие в профессиональных спортивных мероприятиях, проводимое в Италии в течение 20 лет, повлияло на фоновую структуру патологических состояний, способствующих развитию ВСС при занятиях спортом. Например, ВСС у молодых спортсменов с ГКМП была успешно предотвращена путем своевременной диагностики (при скрининговом обследовании) и дисквалификации на досоревновательном этапе [17]. В результате в Италии АДПЖ и ИБС стали превалировать в структуре ВСС среди атлетов.

МЕХАНИЗМЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У МОЛОДЫХ СПОРТСМЕНОВ

В ряде исследований, проведенных ранее, было показано, что внезапная сердечная смерть обычно является результатом взаимодействия структурных нарушений в сердце и преходящих острых процессов, возникающих в миокарде во время физической нагрузки. Основными звеньями патогенеза развития ВСС у спортсменов являются острая ишемия миокарда во время физических нагрузок, гиперсимпатический тонус и внезапные гемодинамические изменения, ведущие к возникновению жизнеугрожающих желудочковых аритмий. В исследованиях D. Corrado основной причиной ВСС у спортсменов являлось аномальное отхождение коронарных артерий от ложного коронарного синуса и АДПЖ. Патофизиология остановки сердца у спортсменов с аномальным отхождением коронарных артерий включает внезапную фибрилляцию желудочков с предшествующей стресс-индуцированной ишемией миокарда. Последняя является следствием расширения аорты, которая прижимает аномальную коронарную артерию к легочному стволу, ограничивая коронарный выброс [2].

Роль физических нагрузок у спортсменов с АДПЖ в риске возникновения ВС до конца не ясна и не изучена. Согласно концепции P. S. Douglas и соавт., предложенной в 90-х годах, физическая активность ведет к острому увеличению постнагрузки на правый желудочек, далее к расширению его полости и к возникающей в ответ на патологическое растяжение правого желудочка желудочковой аритмии [9]. Существует альтернативная теория, предложенная T. Wicher и соавт., которая основана на том, что при АДПЖ возникает так называемая «денервация гиперчувствительности» миокарда правого желудочка к катехоламинам [20]. Симпатические нервные окончания могут повреждаться или вовлекаться в зону жировой фиброзной дистрофии правого желудочка. Эти изменения прогрессируют от эпикарда к эндокарду, приводя к денервации гиперчувствительности к катехоламинам. Аритмии в денервированном гиперчувствительном миокарде правого желудочка могут возникать по механизму риентри или триггерной активности, или по обоим этим механизмам. В недавно проведенных исследованиях было выявлено, что в подгруппе пациентов с наследственной АДПЖ миссенс-мутация сердечных рианодиновых рецепторов (RYR2) приводила к нарушению выхода кальция из саркоплазматического ретикулума [18]. Предполагается, что при механической нагрузке на стенку сердца, аналогичной той, которая наблюдается при перегрузке объемом правого желудочка во время физической нагрузки, происходит усугубление дисфункции сердечного рианодинового канала. Таким образом, механизм развития аритмогенной смерти при АДПЖ у спортсменов заключается в триггерной активности за счет поздних постдеполяризаций, которые индуцируются перегрузкой внутриклеточным кальцием и повышенной адренергической стимуляцией [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактикой развития ВС и коронарной патологии у взрослых является регулярное занятие дозированными физическими нагрузками. В противоположность этому тезису, занятия спортом у подростков и молодых людей могут быть ассоциированы с высоким риском ВСС. Однако необходимо отметить, что спортивная активность сама по себе не повышает смертность, но может явиться пусковым фактором остановки сердца у молодых людей – спортсменов со скрытыми, недиагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как кардиомиопатия, ИБС, аномальное отхождение коронарных артерий, АДПЖ, каждое из которых может предрасполагать к развитию жизнеугрожающих желудочковых аритмий во время занятий спортом. Все вышесказанное не означает, что молодым людям не следует заниматься спортом, просто необходимо проведение высококвалифицированного, расширенного скрининга и точная диагностика, для того чтобы своевременно выявить эти заболевания и тем самым предотвратить развитие ВСС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Antzelevitch C., Brugada P., Borggrefe M.* et al. Brugada syndrome: report of second consensus conference // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 659–670.
2. *Basso C., Maron B. J., Corrado D.* et al. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 15. – P. 64–69.
3. *Corrado D., Basso C., Schiavon M., Thiene G.* Predicting the sudden death in the athlete // Cardiac Arrhythmias 2005 / Ed. A. Raviele. – Italia: Springer-Verlag, 2006. – P. 363–371.

4. *Corrado D., Basso C., Schiavon M.* et al. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 364–369.
5. *Corrado D., Basso C., Rizzoli G.* et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1959–1963.
6. *Corrado D., Fontaine G., Marcus F. L.* et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy need for an international registry // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. e101.
7. *Corrado D., Basso C., Poletti A.* et al. Sudden death in young: is coronary thrombosis the major precipitating factor? // Ibid. – 1994. – Vol. 90. – P. 2315–2323.
8. *Corrado D., Basso C., Thiene G.* et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 1512–1520.
9. *Douglas P. S., O'Toole M. L., Hiller W. D. B.* et al. Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles // Ibid. – 1990. – Vol. 15. – P. 64–69.
10. *Hambrecht R., Niebauer J., Marburger C.* et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions // Ibid. – 1993. – Vol. 22. – P. 468–477.
11. *Maron B. J.* The paradoxe of exercise // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1409–1411.
12. *Maron B. J., Roberts W. C., McAllister M. A.* et al. Sudden death in young athletes // Circulation. – 1980. – Vol. 62. – P. 218–229.
13. *Maron B. J., Shirani J., Poliac L. C.* et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demografics, and pathological profiles // JAMA. – 1996. – Vol. 276. – P. 199–204.
14. *Maron B. J., Gohman T. E., Aeppli D.* Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 1881–1884.
15. *Priori S. G., Napolitano C., Tiso N.* et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hryr2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // Circulation. – 2000. – Vol. 103. – P. 196–200.
16. *Rampazzo A., Nava A., Danieli G. A.* et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24 // Hum. Mol. Genet. – 1994. – Vol. 3. – P. 959–962.
17. *Thiene G., Nava A., Corrado D.* et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people // N. Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 318. – P. 129–133.
18. *Tiso N., Stephan D. A., Nava* et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2) // Hum. Mol. Genet. – 2001. – Vol. 10. – P. 189–194.
19. *Van Camp S. P., Bloor C. M., Mueller F. O.* et al. Nontraumatic sports death in high school and college athletes // Med. Sci. Sports Exerc. – 1995. – Vol. 27. – P. 641–647.
20. *Wicher T., Hindricks G., Lerch H.* et al. Regional myocardial sympathethic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 667–683.

© О. Л. БОКЕРИЯ, 2006

УДК 616.8-009.832-053.2-07-08

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

О. Л. Бокерия

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

Синкопе – это кратковременная (от нескольких секунд до нескольких минут) потеря сознания и мышечного тонуса с последующим полным восстановлением этих функций. Если потеря мышечного тонуса происходит при сохраненном сознании, используется термин «пресинкопе». Это довольно частое явление как у взрослых, так и у детей, но оно крайне редко бывает жизнеугрожающим. Большинство синкопальных состояние связаны с неврологическими и сердечными факторами. По данным различных авторов, нейрокардиальными считаются от 23 до 93% всех синкопе, при которых пациенты обратились за врачебной помощью [24, 42, 56]. Было показано также, что 28% синкопе имеют кардиальные причины и 11 и 18% – психические и неврологические соответственно.

ПРИЧИНЫ СИНКОПЕ

К нейрокардиальным относят и вазовагальный синкопе, или обыкновенный обморок. Нейрокардиальный синкопе – это конечный ответ на комплексное взаимодействие физиологических факторов, включающих автономную нервную и сердечно-сосудистую системы, но не ограничивающихся ими. Этот ответ был разделен на три категории факторов: 1) подавление сердечно-сосудистой системы, проявляющееся преимущественно брадикардией и асистолией; 2) вазодепрессивные факторы, среди которых преобладает гипотензия;

3) смешанные, при которых присутствуют оба вышеуказанных компонента.

ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Самым частым из множества провоцирующих синкопе моментов является длительное пребывание в положении стоя. Стрижка волос также часто связана с развитием синкопе. D. Lewis и L. Frank [33] сообщили о 15 детях в возрасте от 5 до 13 лет, которые потеряли сознание во время стрижки волос; в процессе стрижки все пациенты стояли. По предположению авторов синкопе возникает в результате болезненной стимуляции кожи головы. Аналогичные случаи, которые произошли во время укладки волос горячими щипцами для завивки, были описаны L. White и S. Toor [61], и названы «синкопе при ожоге головы».

Очень распространенными являются синкопальные состояния в результате испуга или болевого раздражителя. Примером таких синкопе является обморок во время пункции периферических вен. Это явление очень распространено, особенно среди молодого населения. D. Palvin показал, что у 11% от общего числа пациентов (141 человек) во время венепункции возникали синкопальные или пресинкопальные состояния [44]. При этом среди молодых эта цифра составляла 17%. А при наличии синкопе в анамнезе – 50%. Было также замечено, что у женщин подобное явление наблюдается чаще, чем у мужчин.

В раннем детстве также может наблюдаться одна из разновидностей нейрокардиального синкопе, связанная с кратковременной задержкой дыхания, чаще всего при плаче. Раньше всех предположение о том, что подобные эпизоды обусловлены кардиореспираторным рефлексом, высказал H. Gastaut в 1957 г. [21]. Он обнаружил схожие клинические признаки при «закатывающемся» плаче ребенка и синкопе у взрослых. Так, в обеих группах в значительном числе случаев выявлялись обмороки при давлении на глазные яблоки и нормальная электроэнцефалограмма. Среди детей с данными проявлениями были выделены три группы; наиболее многочисленной была группа детей с традиционно сильным плачем с апноэ и цианозом. В этой группе редко появляется асистолия, по сравнению с другой группой с «бледными» обмороками, которые возникают в ответ на минимальный раздражитель и проявляются выраженной бледностью кожных покровов. Для детей 3-й группы характерны оба вида синкопе. Как правило, такие припадки начинаются в первые недели жизни ребенка, редко после 2 лет и проходят к 4–5 годам. У 17% синкопе рецидивируют во взрослой жизни. F. DiMario и соавт. показали нарушение регуляции автономной нервной системы у «закатывающихся» детей, будь то «бледный» или цианотический вид синкопе с задержкой дыхания [11, 12]. Было зарегистрировано несколько случаев затяжных (40–45 минут) приступов, сопровождавшихся судорогами и потребовавших противосудорожной терапии. Таким образом, иногда синкопе с задержкой дыхания могут предшествовать эпилептическому статусу [14].

Другим триггером синкопе является сильный кашель, например, у больных бронхиальной астмой. Большинство этих эпизодов возникает ночью или при бронхоспазме. Примерно в половине случаев наблюдаются судорожные явления. В этих случаях профилактика и терапия бронхоспазма становится более агрессивной. Описаны два случая длительной потери сознания у больных бронхиальной астмой, потребовавшие мер экстренной реанимации [9]. Оба случая сопровождались выраженной брадикардией. Такой чрезмерный нейрокардиальный ответ может быть одним из механизмов внезапной смерти в данной группе больных; желудочковая аритмия встречается реже.

Синкопе при физических нагрузках, особенно чрезмерных, также являются разновидностью нейрокардиальных. Для проведения дифференциального диагноза у таких больных эффективен tilt-test («наклонный тест»). Важным является анамнез и установление момента развития синкопе – на высоте нагрузки или после ее окончания. Вазовагальные состояния возникают после завершения занятий. Синкопе на пике нагрузки требуют тщательного обследования пациента для выявления другого злокачественного заболевания.

КАРДИАЛЬНЫЕ СИНКОПЕ

В то время как нейрокардиальные синкопе, как уже говорилось выше, встречаются часто, являясь вполне безопасными, другие причины могут приводить к развитию внезапной смерти. Так, от 30 до 80% внезапных смертей у детей и 50–85% у лиц молодого возраста обусловлены заболеваниями сердечно-сосудистой системы [8, 13, 31, 34, 37, 51, 53–55]. Синкопе в этой группе всегда должны расцениваться как жизнеугрожающие, пока не доказано обратное.

Наиболее часто внезапная смерть фиксируется среди больных с кардиомиопатиями и оперированных ранее по поводу ВПС. Далее по частоте внезапной смерти идут больные с миокардитом, аортальным стенозом, аномалиями развития коронарных артерий, первичной легочной гипертензией, аритмогенной дисплазией правого желудочка (последняя наиболее часто регистрируется среди итальянцев) [8]. Наиболее часто внезапная сердечная смерть встречается при таких аритмиях, как желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, врожденный

синдром удлиненного интервала *Q–T* и синдром предвозбуждения желудочков [31, 34, 54].

Кардиомиопатии

Появление синкопе у больных с различными видами кардиомиопатий – плохой прогностический признак. Приведенная в различных источниках пятилетняя выживаемость – от 0 до 50% – во многом зависела от наличия у больного имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора [26, 53, 58]. У больных с гипертрофической кардиопатией высокая частота ранних синкопе (5,9%) объясняется, по-видимому, недостаточным сердечным выбросом в связи с наличием обструкции выводного тракта и развитием предсердных и желудочковых аритмий, обусловленных ишемией эндокарда.

Пациенты, оперированные по поводу ВПС

Многие пациенты, перенесшие в детстве операцию по поводу ВПС, в дальнейшем внезапно погибают. Наиболее частые причины этого – аритмии. В самой изученной группе больных, перенесших операцию Мастарда и Сеннинга, частота внезапной смерти, по разным данным, составляет от 2,4 до 6,4% [15, 22]. Причинами являются прогрессирующие аритмии – фибрилляция и трепетание предсердий. Выживаемость после манифестации аритмии составляет в среднем 2,4 года [18]. Еще более высокие частота аритмий и смертность пациентов наблюдаются в группе больных с гипоплазией правого желудочка, перенесших процедуру Фонтена [2, 23, 46].

Высокая частота желудочковых аритмий выявлена в группах больных, оперированных по поводу тетрады Фалло и двойного отхождения сосудов от правого желудочка. В группе с двойным отхождением сосудов от правого желудочка смертность при ЖТ составляет 35%, а при наличии ФП достигает 59% [52].

Аритмии

В то время как опасность развития аритмий у больных с ВПС понятна и закономерна, эти же нарушения ритма могут приводить к синкопе и внезапной смерти у внешне здоровых детей и лиц молодого возраста. В ряде случаев появление аритмии свидетельствует о манифестации такого страшного заболевания, как кардиомиопатия, наличие которого не удается установить на этом этапе ни одним из доступных неинвазивных методов диагностики.

Одной из наиболее частых причин развития синкопе и внезапной сердечной смерти в результате аритмии является врожденный синдром удлиненного интервала *Q–T* [20]. Наиболее опасными факторами в отношении внезапной смерти у этих больных являются очень длинный (более 0,6 мс) интервал *Q–T*, наличие сопутствующей брадикардии и младенческий возраст.

И наконец, внезапная смерть наблюдается среди больных, страдающих синдромом Wolf–Parkinson–White (WPW). Механизмом в данном случае служит наличие высокого проведения предсердной аритмии (ФП) по дополнительному пути проведения на желудочки, провоцирующее развитие фибрилляции желудочков. Надежным, безопасным и эффективным методом лечения аритмий при данной патологии является радиочастотная аблация дополнительного предсердно-желудочкового пути проведения.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНКОПЕ

В 7–10% случаев причиной синкопе являются неврологические заболевания. Бывает трудно порой отдифференцировать истинно неврологический синкопе от нейрокардиального или кардиального. Наиболее важными в дифференциальной диагностике этих состояний являются суточное мониторирование ЭКГ, регистрация самого синкопе и тест с наклоном–подъемом головы (head-up tilt test). Другими интересными феноменами, приводящими к ложному диагнозу, могут быть обмороки вследствие длительного пребывания ребенка у компьютера или телевизора. Как показали W. Graf и соавт., синкопе провоцируют зрительные стимулы, особенно если это повторяющиеся, высоконасыщенные, яркоокрашенные или белые вспышки [25].

Существует ряд неврологических заболеваний, сочетающихся с различными видами повреждения сердца. В таких случаях синкопе развивается вследствие сердечной патологии. К ним относятся нейрокожные и нейромышечные синдромы, например синдром Kearns–Sayre [7], ассоциированный с прогрессирующим ухудшением атриовентрикулярного проведения вплоть до формирования полной поперечной блокады сердца, или атаксия Friederich, которая сочетается с гипертрофической кардиомиопатией.

Истинно неврологические синкопе возникают при лобной эпилепсии и сопровождаются брадикардией [38].

Редко синкопе возникают как предвестник мигрени, наряду с головокружением, парестезией и дизартрией [45].

ПСИХИЧЕСКИЕ СИНКОПЕ

У психиатрических больных синкопе очень распространены. По различным данным, до 40% больных с паническими атаками и депрессией имеют синкопе [32, 35]. Для дифференциальной диагностики используют тест с гипервентиляцией.

ЭНДОКРИННЫЕ СИНКОПЕ

Синкопе иногда бывают связаны с эндокринопатиями, вызванными гипоталамо-гипофизарными гормонами, продуцирующимися опухолями; они составляют 15% всех эндокринопатий у детей [6]. Тиреоид- и паратиреоидзависимые нарушения [39, 43, 60], а также сахарный диабет [5, 16, 50] могут сопровождаться обмороками, обусловленными метаболизмом глюкозы при диабете и нарушением проведения возбуждения (полной АВ-блокадой) при болезни Grave [39]. Синкопе может быть проявлением адреналиновой недостаточности или множественной эндокринной неоплазии [3, 62]. Диагностика базируется на тщательном сборе анамнеза, оценке объективного статуса и контроле уровня гормонов в крови.

МЕХАНИЗМ НЕЙРОКАРДИАЛЬНОГО СИНКОПЕ

Наиболее частой формой синкопе в детском и молодом возрасте является, как упоминалось выше, нейрокардиальный синкопе. В основе его лежат нарушения автономной регуляции сердечного ритма и артериального давления в ответ на эмоциональный раздражитель, боль, изменение положения тела и/или ряда физиологических функций, при которых происходит стимуляция некоторых черепно-мозговых нервов и спинного мозга. Во все остальное время жизни у таких пациентов наблюдается нормальная регуляция автономной нервной системы и отсутствие структурных аномалий развития сердца и сосудов, а также нормальная проводящая система сердца.

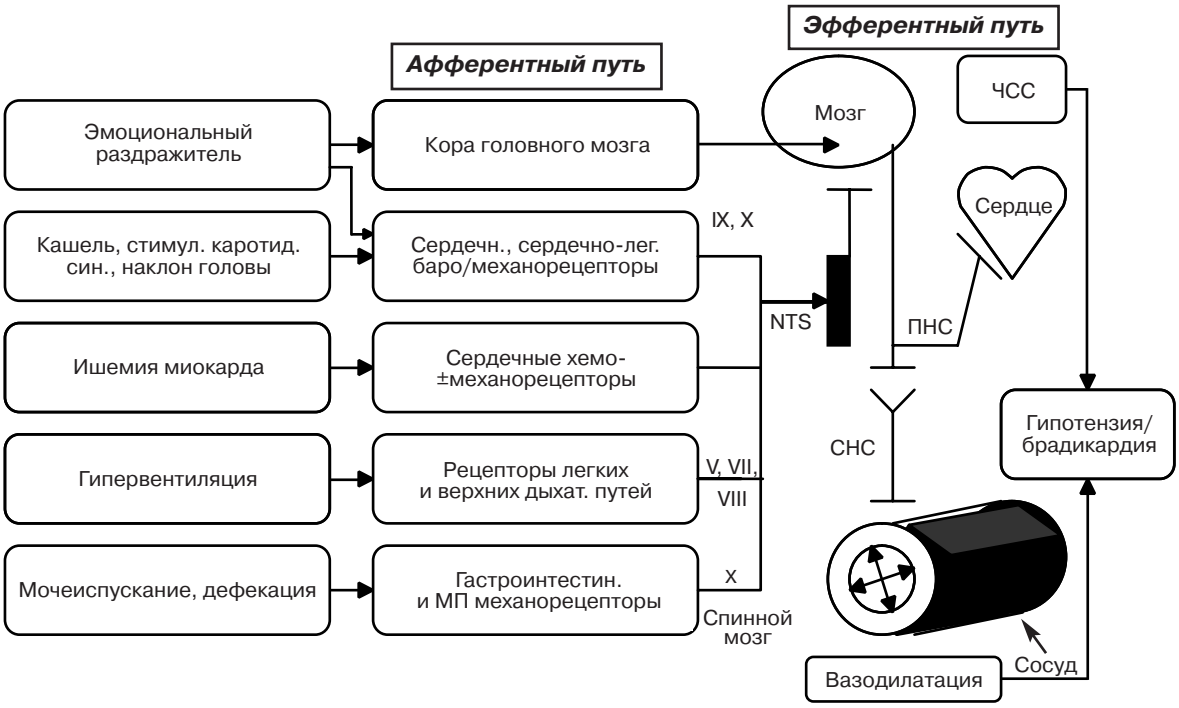
Данный вид рефлекторного обморока возникает в результате имеющейся гиперчувствительности бета-адренорецепторов к одному из указанных раздражителей. По афферентным путям, включающим сердечные и легочные, гастроинтестинальные, мочеполовые, баро, хемо- и механорецепторы, информация доставляется в головной мозг по черепно-мозговым нервам и спинному мозгу. Эфферентный ответ состоит в блокаде симпатической нервной системы путем отключения части периферических альфа-адренорецепторов и усиления тонуса парасимптатической нервной системы (см. рис.).

ДИАГНОСТИКА СИНКОПЕ

Главной задачей обследования больного с синкопе является выявление злокачественных и опасных для жизни заболеваний среди множества описанных выше состояний, приводящих к развитию этого феномена.

Анамнез, жалобы и объективный статус

Тщательный сбор анамнеза – один из основных компонентов правильного определения причины синкопе. В случае наличия в семейном анамнезе синкопальных состояний и/или внезапной смерти, наличия врожденных или приобретенных пороков сердца, генетических аномалий, ассоциирующихся с синдромом внезапной смерти



Современное понимание механизмов нейрокардиального синкопе.

NTS – nucleus tractus solitarius; СНС – симпатическая нервная система; ПНС – парасимпатическая нервная система; МП – мочеполовые; ЧСС – частота сердечных сокращений (Podrid P. J., Kowey P. R., 1995).

(CYQT), аритмий, имплантируемых устройств (ЭКС, ИКД), а также неврологических или эндокринных заболеваний, анамнез должен собираться с особой тщательностью. Кроме того, необходим тщательный анализ сведений относительно наличия у пациента таких заболеваний, жалоб и особенностей, как врожденные или приобретенные пороки сердца, перенесенные операции на сердце, сердцебиение, прием препаратов для лечения бронхиальной астмы, аллергии, простуды, использование психотропных препаратов или необычных диет. Изучение самого синкопального состояния и предшествовавших ему событий может оказаться очень полезным в дифференциальной диагностике причин. Особое внимание надо придавать таким признакам, как уровень физической активности, прием пищи, сон, болезнь или лихорадка, непосредственно предшествовавшие синкопальному состоянию. Возникновение синкопе на фоне длительного стояния, болевого раздражителя, страха свидетельствует о возникновении «легкого» обморока, особенно когда он сопровождается ощущением духоты, тошноты или головной боли. Возникновение сердцебиения непосредственно перед обмороком не характерно для неврологического синкопе, но с высокой вероятностью свидетельствует о возможном наличии аритмии сердца. Синкопе в ответ на срабатывание утреннего будильника или во время плавания или бега часто свидетельствует о наличии удлиненного интервала *Q–T* и ассоциированных с ним аритмий и брадикардии. Развитие синкопе на высоте физической нагрузки может свидетельствовать о наличии аномалий развития коронарных артерий или кардиомиопатии.

Особенно внимательное и скрупулезное изучение сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем и психического статуса является главным в оценке объективного статуса больного. При оценке ЭКГ необходимо обращать внимание на наличие брадикардии, а также тщательно оценивать интервалы *P–R*, *Q–T*, наличие аномального зубца *Q* или сегмента *ST*, наличие и форму предсердных (или желудочковых) экстрасистол или предвозбуждения.

В большинстве случаев на основании вышеописанных данных вырисовывается ясная картина этиологического фактора и пусковых механизмов. Так, у подростка, занимающегося хоровым пением, или у годовалого малыша во время вспышки гнева наиболее вероятны нейрокардиальные синкопе, в то время как синкопе у подростка, увлеченно играющего в футбол, скорее всего свидетельствует о наличии кардиальной патологии.

Пациентам с нейрокардиальным синкопе, мигренью и эпилепсией должно быть выполнено следующее базовое обследование: сбор анамнеза, жалоб, объективного статуса и запись электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях. Электроэнцефалограмма и проба с наклоном–подъемом головы проводятся при наличии соответствующих показаний, которые базируются на данных анамнеза и физикального обследования. При недостаточной ясности диагноза базовое обследование дополняется изучением электролитного состава крови и более тщательным обследованием сердца, а именно эхокардиографией и пробой на толерантность к физической нагрузке. У больных с необъяснимыми синкопальными состояниями, связанными с физической нагрузкой, проводят полное обследование сердечно-сосудистой системы, включающее катетеризацию полостей сердца, ангиографию и внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ). В ряде случаев внутрисердечное ЭФИ проводится больным с кардиомиопатиями и пациентам, ранее оперированным по поводу ВПС. Всем пациентам с синкопе при наличии синдрома WPW показано проведение внутрисердечного электрофизиологического исследования и выполнение радиочастотной аблации дополнительного пути предсердно-желудочкового проведения.

«Наклонные тесты» (tilt testing)

Эти простые тесты используются очень широко для моделирования нейрокардиального синкопе как у взрослых, так и у детей и молодых пациентов. Суть их состоит в мониторировании показателей сердечного ритма и артериального давления на протяжении определенного промежутка времени, когда человек лежит на спине и затем встает. По различным предложенным методикам время нахождения в положении лежа колеблется от 5 до 19 минут и в вертикальном положении от 10 до 49 минут. В тех случаях, когда получен отрицательный результат или проба сомнительная, исследование дополняется внутривенным введением бета-адреномиметиков (например, изопротеренол или эсмолол, 5 мг/мин).

Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность по данным различных авторов (соответственно 45–55% и 75–83%) [17, 29, 48], данная методика может оказаться полезной для установления диагноза нейрокардиального синкопе.

Учитывая, что в детском возрасте выявляется множество ложноположительных результатов, наиболее важными в диагностике, как было отмечено ранее, являются тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование пациента.

Клинические проявления и признаки, характерные для различных вариантов синкопе, наблюдаемых в детском и молодом возрасте, которые можно использовать для их быстрой дифференциальной диагностики, приведены в сводной таблице.

Клинические проявления различных видов синкопе (Garson A. и соавт., 1998)

Диагноз	Внешние условия	Другие заболевания	Предвестники	Синкопе				Постсинкопальные проявления
				Клиника	ЧСС	АД	Риск ВСС	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Нейрокардиальный								
Позицинно-эмоциональный	Эмоциональный стресс Длительное нахождение в положении стоя	Нет	Незначительная головная боль, головокружение, слабость, изменение зрения, сердцебиение, потливость	Бледность, недержание мочи, эпилепто-подобные проявления	б/и или ↓	↓	0	Слабость, тошнота, потливость, головная боль
Кашель	Приступ кашля	Бронхиальная астма, крупп	Незначительная головная боль или никаких	Бледность	б/и или ↓	↓	0	Редко
Мочеиспускание	До или после опорожнения мочевого пузыря	Нет	Незначительная головная боль или никаких	Бледность	б/и или ↓	↓	0	Иногда слабость, тошнота
Ортостатический	Вертикальное положение	Болезнь Аддисона, беременность, выраженная усталость, прием некоторых лекарств	Незначительная головная боль	Бледность	↑	↓	0	Повторяется при вставании
Неврологический								
Эпилептический припадок	Вспышки света, музыка, любые	Неврологические, травма	Аура, deja vu или никаких	Цианоз, недержание мочи, затрудненное хрипящее дыхание	б/и или ↑ (↓)	б/и или ↑ (↓)	+	Смятение, замешательство, смущение, головная боль, неврологические признаки
Мигрень	Любые	Нет	Головная боль, головокружение или никаких	Никаких других проявлений	б/и	б/и	0	Головная боль
Психические								
Гипервентиляция	Тревога, занятия спортом	Никаких, нервозность	Стеснение в груди, ощущение удушья, парестезии, сердцебиение	Продолжающееся гиперпноэ, тахипноэ	б/и или ↓	б/и или ↓	0	Летаргия, никаких
Сердечные								
ГКМП	Физическая нагрузка или любые		Загрудинные боли, сердцебиение, одышка, легкая тяжесть в голове; никакие	Бледность	б/и или ↑	↓	+	Летаргия, никаких
Аномалии развития коронарных артерий	Физическая нагрузка		Загрудинные боли, одышка; никакие	Бледность	↑	↓	+	Летаргия, никаких
Обструкция входного тракта	Дегидратация		Сердцебиение, одышка	Бледность	↑	↓	+	Летаргия, никаких

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Аритмии	Физическая нагрузка, эмоциональный стресс или любые	Перенесенные операции по поводу ВПС; миокардит; никакие	Сердцебиение, одышка, загрудинные боли, легкая тяжесть в голове; никакие	Бледность	↑↓	↓	+	Летаргия, никаких
Метаболические								
Гипогликемия	Отсутствие еды, передозировка инсулина	Сахарный диабет	Потливость, слабость, чувство голода, сердцебиение	Бледность	↑	б/и	+	Не проходят при перемене положения тела
Гипоксия	Задержка дыхания, нахождение на высоте	Никаких, хронические заболевания легких	Одышка, легкая тяжесть в голове, сердцебиение	Цианоз	↑	↑↓	+	Летаргия, никаких

Примечание. ГКМП – гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; б/и – без изменений; ВСС – внезапная сердечная смерть; ↑ – рост показателя; ↓ – снижение показателя.

ЛЕЧЕНИЕ

В момент принятия решения о необходимости лечения нейрокардиального синкопе, наиболее часто встречающегося у детей, необходимо руководствоваться тем, что возможно постепенное самопроизвольное прекращение данных эпизодов с возрастом. Кроме того, на сегодняшний день не существует данных длительного периода наблюдения, которые свидетельствовали бы о явных преимуществах какой-либо из существующих схем лечения. Решение о необходимости лечения должно приниматься в зависимости от частоты и тяжести синкопе и способности пациента выявить факторы, провоцирующие эти приступы, и попытаться их избежать (например, избегать длительного стояния в духоте) или быстро отреагировать при наличии предвестников (например, попытаться выйти из душного помещения и сесть или по возможности лечь при появлении головокружения).

Во многих случаях помочь избежать обмороков помогает изменение режима питания. Как, например, в случае с подростками, которые не завтракают и теряют сознание в полдень. При соблюдении режима питания дальнейшая терапия может не понадобиться.

Самым первым шагом в лечении нейрокардиального синкопе у детей должно быть увеличение потребляемой соли и жидкости. Было показано, что в 84% случаев положительный наклонный тест становился отрицательным после введения обычного солевого раствора (0,9% NaCl) [36].

Традиционно нейрокардиальный синкопе лечили бета-блокаторами. Эффективность различных бета-блокаторов варьирует по различным данным от 60 до 96% [1, 27, 41, 49, 59]. Надо отметить, однако, что в ряде исследований с применением бета-блокаторов их эффективность была немногим выше плацебо. По данным M. Brignole и соавт. [4], эффективность лечения в группе, получающей атенолол, составила 80%, а в группе плацебо – 73%. Аналогичные результаты продемонстрировали C. Morillo и соавт. и показали отсутствие преимуществ дизопирамида перед плацебо [40]. В другом исследовании P. Kelly и соавт. показали, что при использовании высоких доз дизопирамида эффективность лечения составляет 93% [30]. Имеются также сведения о возможности применения альфа-агонистов [57].

Электрокардиостимуляция применяется в исключительных случаях, когда преобладает кардиоподавляющий компонент с развитием длительной (более 5 секунд) асистолии сердца. Так, B. Deal [9] показал эффективность применения электрокардиостимуляции у 18 детей с асистолией во время наклонного теста, длящейся в среднем 10 секунд. Следует, однако, отметить, что исход синкопе был благоприятный в обеих исследуемых группах – с асистолией сердца и без нее [9, 10].

Таким образом, можно сказать, что практически ни один из существующих методов не является эффективным в лечении нейрокардиального синкопе. Поэтому наиболее правильным является соблюдение режима питания, питьевого режима, достаточного потребления соли, а также проведение разъяснительной работы с пациентами и их родителями. Существует мнение, что самопроизвольное выздоровление связано с распознаванием пациентами продромальных симптомов и последующим выполнением самостоятельно выработанных правил для предупреждения развития синкопе, а также с психологическим компонентом, основанным на понимании происходящего и знании о благоприятном исходе [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Balaji S., Gewilling M., Bull C.* et al. Arrhythmias after the Fontan procedure. Comparison of total cavopulmonally connection and atriopulmonary connection // Circulation. – 1994. – Vol. 84 (Suppl. III). – P. 162–167.
2. *Balaji S., Oslizlok P. C., Allen M. C.* et al. Neurocardiogenic syncope in children with a normal heart // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1994. – Vol. 23. – P. 779–785.
3. *Bethune J. E.* The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency // Endocrinology / Ed. L. J. DeGroot. – Philadelphia, 1989. – P. 1647–1659.
4. *Brignole M., Menozzi C., Gianfranchi L.* et al. A controlled study of acute and long-term medical therapy in tilt-induced neurally mediated syncope // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 70. – P. 339–342.
5. *Burman W. J., McDermott M. T., Bornemann M.* Familiar hyperinsulinism presenting in adults // Arc. Intern. Med. – 1992. – Vol. 152. – P. 2125–2127.
6. *Christy N. P., Warren M. P.* Other clinical syndromes of hypothalamus anterior pituitary, including tumor mass effects // Endocrinology / Ed. L. J. DeGroot. – Philadelphia, 1989. – P. 419–453.
7. *Clark D. S., Myerburg R. J., Morales A. R.* et al. Heart block in Kearns Syare syndrome // Chest. – 1982. – Vol. 68. – P. 727.
8. *Daliento L., Turrini P., Nava A.* et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 25. – P. 655–664.
9. *Deal B. J., Strieper M., Scagliotti D.* et al. The medical therapy of cardioinhibitory syncope in pediatric pts // PACE. – 1997. – Vol. 20. – P. 1759–1761.
10. *Dhala A., Natale A., Sra J.* et al. Revalence of asystole during head-up tilt testing // Amer. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 75. – P. 251–254.
11. *DiMario F. J. Jr, Burleson J. A.* Autonomic neurous system function in severe breath-holding spells // Pediatr. Neurol. – 1993. – Vol. 9. – P. 268–274.
12. *DiMario F. J. Jr., Chee C. M., Berman P. H.* Pallid breath-holding spells. Evaluation of autonomic neurous system // Clin. Pediatr. – 1990. – Vol. 29. – P. 17–24.
13. *Driscoll D. J., Edwards W. D.* Sudden unexpected death in children and adolescents // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 5. – P. 118b–121b.
14. *Emery E. S.* Status epilepticus secondary to breath-holding spells and pallid syncopal spells // Neurology. – 1990. – Vol. 12. – P. 45–47.
15. *Flinn C. J., Wolff G. S., Dick M. II* et al. Cardiac rhythm after Mustard procedure for complete TGA // N. Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 310. – P. 1635–1638.
16. *Foster D. W., McGarry D.* Acute complication of diabetes; ketoacidosis, hyperosmolar coma, lactic acidosis // Endocrinology / Ed. L. J. DeGroot. – Philadelphia. 1989. – P. 1439–1453.
17. *Fouad F. M., Sitthisook S. Vanerio G.* et al. Sensitivity and specificity of the tilt table test in the young pts with unexplained syncope // PACE. – 1993. – Vol. 16. – P. 394–400.
18. *Garson A., Bink-Boelkens M., Hesslein P. S.* et al. Atrial flutter in the young: a collaborative study of 380 cases // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 6. – P. 871–878.
19. *Garson A., Bricker J. T., Fisher D. J., Neish S. R.* The science and practice of paediatric cardiology. – 1998.
20. *Garson J., Dick M. II, Fournier A.* et al. The long *Q–T* syndrome in children/ an international study of 287 patients // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 1866–1872.
21. *Gastaut H.* Electro-encephologrаphic study of syncope // Lancet. – 1957. – Vol. 275(Pt II). – P. 1018–1025.
22. *Gelatt M., Hamilton R. M, McCrindle B. W.* et al. Arrhythmia and mortality after Mustard procedure: a 30-year single center experience // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 194–201.
23. *Gewilling M., Wyse R. K., de Leval M. R.* et al. Early and late arrhythmias after the Fontan procedure // Brit. Heart J. – 1992. – Vol. 67. – P. 72–79.
24. *Gordon T. A., Moodie D. S., Passalacqua M.* et al. A retrospective analysis of cost effective workup of syncope in children // Cleve Clin. J. Med. – 1987. – Vol. 54. – P. 391–394.
25. *Graf W. D., Chatrian G. E., Glass S. T.* et al. video game-related seizure: a report of 10 pts and review of the literature // Pediatrics. – 1994. – Vol. 93. – P. 551–556.
26. *Griffin M. L., Hernandez A., Martin T. C.* et al. Dilated cardiomyopathy in children and infants // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1988. – Vol. 11. – P. 139–144.
27. *Grubb B. P., Temesy-Armos P. N., Samoil D.* et al. Tilt table testing in the evaluation and management of athletes with recurrent exercise-induced syncope // Med. Sci. Sports Exerc. – 1993. – Vol. 25. – P. 24–28.
28. *Grubb B. P., Wolfe D. A., Nelson L. A.* et al. Malignant vasovagally mediated hypotension and bradycardia: a possible cause of sudden death in young patients with asthma // Pediatrics. – 1992. – Vol. 90. – P. 983–986.
29. *Kapoor W. N., Brant N.* Evaluation of syncope by upright tilt-testing with isoproterenol. A nonspecific test // Ann. Int. Med. – 1992. – Vol. 116. – P. 358–363.
30. *Kelly P. A., Mann D. E., Adler S. W.* et al. Low dose disopyramide often fails to prevent neirogenic syncope during head-up tilt testing // PACE. – 1994. – Vol. 17. – P. 573–576.
31. *Klizner T. S.* Sudden cardiac death in children // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 629–632.
32. *Koenig D., Linzer M., Pontinen M.* et al. Syncope in young adults: evidence for a combined medical and psychiatric approach // J. Int. Med. – 1992. – Vol. 232. – P. 169–176.
33. *Lewis D. W., Frank L. M.* Hair-grooming syncope seizures // Pediatrics. – 1993. – Vol. 91. – P. 836–838.
34. *Libertson R. R.* Sudden death from cardiac causes in children and young adults // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1039–1044.
35. *Linzer M., Varia I., Pontinen M.* et al. Medically unexplained syncope: relation to psychiatric illness // Amer. J. Med. – 1992. – Vol. 92 (Suppl. IA). – P. 18–25.
36. *Mangru N., Young M. L., Mas M. S.* et al. Usefulness of tilt table test with saline infusion in management of children with neurocardias syncope // Amer. Heart J. – 1996. – Vol. 131. – P. 953–959.
37. *Maron B. J., Shirani J., Poliac L. C.* et al. Sudden death in young competitive athletes: clinical demographic and pathological profiles // JAMA. – 1996. – Vol. 276. – P. 199–204.
38. *Mikati M., Holmes G. L.* Temporal lobe epilepsy // The treatment of epilepsy / Ed. E. Wyllie. – Philadelphia 1993. – P. 513.
39. *Miller R. H., Corcoran F. H., Baker W. P.* 2nd and 3rd degree AV Block with Graves' disease: a case report and review of literature // PACE. – 1980. – Vol. 3. – P. 702–711.
40. *Morillo C. A., Zandri S., Klein G. J.* et al. Neurally mediated syncope: long-term follow-up of pts with or without pharmacological therapy // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 1–54.
41. *Muller G., Deal B. J., Strasburger J. F.* et al. Usefulness of metoprolol for unexplained syncope and positive tilt testing in young persons // Amer. J. Cardiol. – 1993. – Vol. 71. – P. 592–595.
42. *Ozme S., Alehan D., Yalaz K.* et al. Causes of syncope in children: a prospective study // Int. J. Cardiol. – 1993. – Vol. 40. – P. 111–114.
43. *Parfitt A. M.* Surgical, idiopathic and other varieties of parathyreoid hormonedificient hypoparathyreopdism // Endocrinology / Ed. L. J. DeGroot. – Philadelphia, 1989. – P. 1049–1064.
44. *Pavlin D. J., Links S., Rapp S. E.* et al. Vaso-vagal reactions in an ambulatory surgery center // Anesth. Analh. – 1993. – Vol. 76. – P. 931–935.
45. *Pellock J. M.* The differential diagnosis of epilepsy: non epileptic paroxysmal disorders // The treatment of epilepsy / Ed. E. Wyllie. – Philadelphia, 1993. – P. 703.
46. *Peters N. S., Somerville J.* Arrhythmias after the Fontan procedure // Brit. Heart J. – 1992. – Vol. 68. – P. 199–204.
47. *Podrid P. J., Kowey P. R.* Cardiac arrhythmias: Mechanism, diagnoses, and management. – Baltimore, 1995.
48. *Ross B. A., Hughes S., Anderson E.* et al. Abnormal responses to orthostatic testing in children and adolescent with recurrent unexplained syncope // Amer. Heart J. – 1991. – Vol. 122. – P. 748–754.
49. *Scott W. A., Pongiglime G., Bromberg B. I.* et al. Comparison and treatment for neurally mediated syncope // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 523.

50. *Service F. J.* Hypoclycemia // Endocrinology / Ed. L. J. DeGroot. – Philadelphia, 1989. – P. 1524–1548.
51. *Shen W. K., Edwards W. D., Hammill S. C.* et al. Sudden unexpected nontraumatic death in 54 young adults: a 30-year population study // Amer. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 76. – P. 148–152.
52. *Shen W. K., Holmes D. R., Porter C. J.* et al. Sudden death after the repair of double outlet right ventricle // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 128–136.
53. *Silka M. J., Kron J., Dunnigan A.* et al. Sudden cardiac death and use of implantable cardioverter-defibrillator in pediatric patients // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – P. 800–809.
54. *Silka M. J., Kron J., Walance C. G.* et al. Assessment and follow-up of pediatric survivors of sudden cardiac death // Ibid. – 1990. – Vol. 82. – P. 341–349.
55. *Steinberger J., Lucas R. V., Edwards J. E.* et al. Causes of Sudden unexpected death in the first two decades of life // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 77. – P. 992–995.
56. *Strieper M. J., Auld D. O., Hulse J. E.* et al. Evaluation of recurrent pediatric syncope: role of tilt table testing // Pediatrics. – 1994. – Vol. 93. – P. 660–662.
57. *Strieper M. J., Campbell R. M.* Efficacy of alpha-adrenergic agonist therapy for preventing pediatric neirocardiogenic syncope // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1993. – Vol. 22. – P. 594–597.
58. *Taleircio C. P., Seward J. B., Driscoll D. J.* et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young: clinical profile and natural history // Ibid. – 1985. – Vol. 6. – P. 1126–1131.
59. *Thilenius O. G., Ryd K. J., Husani J.* Variation in expression and treatment of tracient neurocardiogenic instability // Amer. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – P. 1193–1195.
60. *Utiger R. D.* Hypothyroidism // Endocrinology / Ed. L. J. DeGroot. – Philadelphia, 1989. – P. 702–721.
61. *White L. E., Torr S. S.* Hair burning syncope // Pediatrics. – 1993. – Vol. 92. – P. 638–649.
62. *Zachner J., Borchrd F., Schmitz U.* et al. Thymus carcinoid in multiple endocrin neoplasms tipe I // Deutc. Med. Woshenschr. – 1994. – Bd. 119. – S. 135–140.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 617.5-089.092.9

ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ БИЛАТЕРАЛЬНАЯ ШЕЙНО-ГРУДНАЯ СИМПАТЭКТОМИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Л. А. Бокерия, З. Б. Махалдиани, М. Б. Биниашвили, М. К. Санакоев

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

В 2006 г. в экспериментальном отделе НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН проведено исследование на беспородных собаках обоего пола (n=8), направленное на разработку и апробацию торакоскопической методики выполнения билатеральной шейно-грудной симпатэктомии с целью двухсторонней десимпатизации сердца. В исследовании изучались возможность и безопасность выполнения данной операции, а также интраоперационные изменения длительности интервала Q–T (мс) на ЭКГ при резекции различных участков грудного отдела симпатической нервной системы.

Билатеральная десимпатизация сердца заключалась в резекции аортальной ветви третьего шейного симпатического ганглия, резекции его нижней трети, а также резекции симпатического ствола на уровне ребер T_2–T_4 в условиях «закрытой» грудной клетки доступом из двухсторонней трехпортовой торакоскопии.

Выполнение билатеральной торакоскопической шейно-грудной симпатэктомии возможно, безопасно и эффективно. Данная операция может выполняться у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала Q–T при необходимости выполнения им десимпатизации сердца.

Ключевые слова: торакоскопия, десимпатизация сердца, врожденный синдром удлиненного интервала Q–T.

In 2006 at Experimental Department of Bakoulev Center we conducted investigation determined to develop and implicate technique of bilateral thoracoscopic cervico-thoracic sympathectomy in dogs (n=8). This way we could reach bilateral cardiac sympathetic denervation. We studied the possibility of successful performance and the safety of this procedure, investigated intraoperative changes of QT duration (ms) on ECG during the resection of different parts of cervical area of sympathetic nervous system. Bilateral cardiac sympathetic denervation included resection of aortic branch of third cervical sympathetic ganglia, resection of its inferior third and resection of sympathetic trunk on the T_2–T_4 level in the conditions of «closed» chest from

bilateral triple-port thoracoscopic access. We came to the conclusion that conduction of bilateral thoracoscopic cervico-thoracic sympathectomy was feasible, safe and effective. This type of surgery could be performed in patients with congenital long QT syndrome in case of the requirement of cardiac sympathetic denervation.

Key words: thoracoscopy, cardiac sympathetic denervation, congenital long QT syndrome.

Врожденный синдром удлиненного интервала *Q–T* (Long *QT* Syndrome, *LOTS*) – редкое, но опасное для жизни расстройство электрофизиологических свойств сердца. Заболевание возникает в результате мутации генов, кодирующих белки мембранных ионных каналов кардиомиоцитов желудочков. Главными клиническими признаками болезни являются синкопе и остановка сердца. Антиадренергическая терапия β-блокаторами «per os» является основным методом лечения для данной категории больных. Однако около 25% пациентов с *LQTS* являются резистентными к медикаментозной терапии, а у 10% пациентов, несмотря на проводимую им максимальную медикаментозную терапию, сохраняется высокий риск остановки сердца и внезапной сердечной смерти.

В настоящее время в качестве альтернативного лечения пациентов с *LQTS,* резистентных к терапии β-блокаторами, используется левосторонняя симпатическая денервация сердца. Несмотря на то что данная операция эффективно сокращает частоту возникновения синкопе и улучшает выживаемость пациентов в ближайшем и отдаленном периоде, левосторонняя симпатическая денервация сердца не получила широкого применения в лечении больных с *LQTS*. Однако появление в последние годы новых торакоскопических технологий, возможно, позволит левосторонней симпатической денервации сердца как методу лечения врожденного *LQTS* завоевать в будущем большую популярность среди врачей и пациентов.

В связи с этим разработка и экспериментальная апробация методических подходов выполнения торакоскопической левосторонней и правосторонней симпатической денервации сердца является актуальной проблемой.

ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ БИЛАТЕРАЛЬНАЯ ШЕЙНО-ГРУДНАЯ СИМПАТЭКТОМИЯ. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2006 г. в экспериментальном отделе НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН было проведено исследование, направленное на разработку и апробацию торакоскопической билатеральной шейно-грудной симпатэктомии с целью двухсторонней десимпатизации сердца, на беспородных собаках обоего пола (n=8) массой 15–20 кг. В исследовании изучались возможность и безопасность выполнения данной операции, а также интраоперационные изменения длительности интервала *Q–T* (мс) на ЭКГ при резекции различных участков грудного отдела симпатической нервной системы.

Операция билатеральной десимпатизации сердца заключалась в правосторонней и левосторонней резекции аортальной ветви третьего шейного симпатического ганглия, резекции его нижней трети, а также резекции симпатического ствола на уровне T_2–T_4 в условиях «закрытой» грудной клетки доступом из двухсторонней торакоскопии.

В исследование были включены две группы операций. В 1-ю группу вошли операции, при которых шейно-грудная симпатэктомия начиналась из левосторонней торакоскопии и продолжалась из правосторонней торакоскопии (n=2).

Во 2-ю группу вошли операции, которые начинались из правосторонней и заканчивались из левосторонней торакоскопии (n=6).

Изменение длительности интервала *Q–T* (мс) на ЭКГ оценивалось по корригированному интервалу *Q–T* (*Q–Tc*). Данный показатель рассчитывался по формуле Базетта: $Q–Tc=Q–T$ (мс)/$\sqrt{RR}$ (с). Хорошим результатом операции считалось укорочение *Q–T*c более чем на 40 мс по сравнению с величиной данного показателя до операции.

В исследовании искусственное удлинение интервала *Q–T* не проводилось, таким образом, операции выполнялись исходно здоровым собакам с нормальной длиной интервала *Q–T* (менее 440 мс).

В работе использовалась скошенная 30° жесткая 10-мм лапароскопическая оптика, 10-мм и 5-мм троакары для торакоскопии, многоразовый 5-мм лапароскопический инструментарий, а также стандартная видеостойка фирмы «Storz».

Во время операции собакам устанавливался катетер в периферическую вену передней конечности для инфузионной терапии, катетеризировался мочевой пузырь, линия интраоперационного инвазивного мониторирования АД устанавливалась в правую бедренную артерию. Линия инвазивного мониторирования ЦВД устанавливалась в правую наружную яремную вену, для этой цели использовался катетер Свана–Ганца, с помощью которого также

мониторировалась термометрия. Датчик пульсоксиметрии одевался на язык, а электроды для ЭКГ-мониторирования во II стандартном отведении – на конечности собаки. Интраоперационно животное согревалось электроматрасом операционного стола.

Операции осуществлялись в условиях открытого пневмоторакса и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) без раздельной интубации бронхов. В связи с этим при торакоскопии применялись порты без клапанного механизма. Несмотря на то что в исследовании внутриплевральная инсуффляция CO_2 и однолегочная вентиляция с коллабированием контралатерального легкого не проводились, в клинике данные процедуры желательны. В нашем исследовании операции выполнялись под тотальным внутривенным наркозом (пропофол, фентанил, ардуан). ИВЛ осуществлялась с помощью аппарата «РО-9».

В 1-й группе исследований операции начинались из левосторонней торакоскопии и продолжались из правосторонней торакоскопии.

Во 2-й группе исследований операции начинались с правосторонней торакоскопии. При этом собака находилась в левом полубоковом положении. Хирург и ассистент-оператор, управляющий операционной оптикой, располагались справа от стола, операционная сестра находилась в ножной части стола. Видеостойка с операционным монитором находилась с одной стороны головной части стола, второй видеомонитор был с другой стороны головной части стола (рис. 1). Одновременное использование двух видеомониторов позволяло не передвигать видеостойку при смене правосторонней торакоскопии на левостороннюю. После окончания выполнения оперативных манипуляций из правосторонней торакоскопии осуществлялась левосторонняя торакоскопия. Собаку переворачивали в правое полубоковое положение, хирург с ассистентом переходили на левую сторону стола (рис. 2). Оборудование в операционной не передвигалось.

Операции выполнялись из трехпортовой двухсторонней торакоскопии. Точки расположения портов по форме напоминали треугольник. При этом первый порт использовался для оптики, второй и третий порты использовались для 5-мм лапароскопического инструментария: тампонодержателя, ножниц, диссектора и коагуляционного крючка (рис. 3).

* Операции выполнялись на собаках, однако на рис. 1–3 условно показано расположение торакоскопических портов у человека.

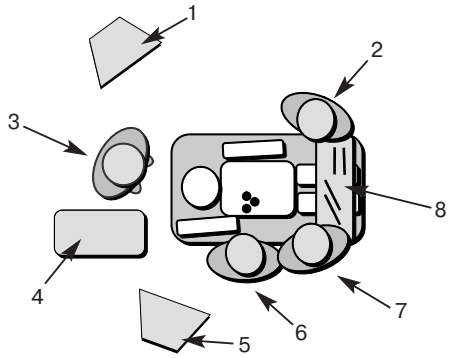


Рис. 1. Схема расположения хирургической бригады и оборудования в операционной при правосторонней торакоскопии*.

1 – видеокомплекс; 2 – операционная сестра; 3 – анестезиолог; 4 – аппарат ИВЛ; 5 – ассистентский монитор; 6 – хирург; 7 – ассистент-оператор; 8 – столик с инструментом.

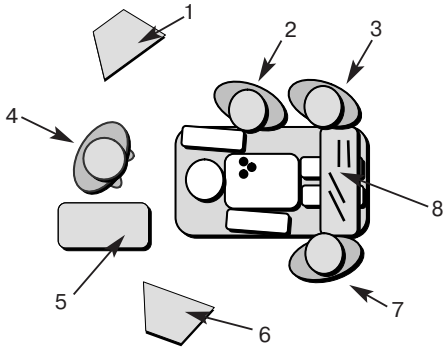


Рис. 2. Схема расположения хирургической бригады и оборудования в операционной при левосторонней торакоскопии*.

1 – видеокомплекс; 2 – хирург; 3 – ассистент-оператор; 4 – анестезиолог; 5 – аппарат ИВЛ; 6 – ассистентский монитор; 7 – операционная сестра; 8 – столик с инструментом.

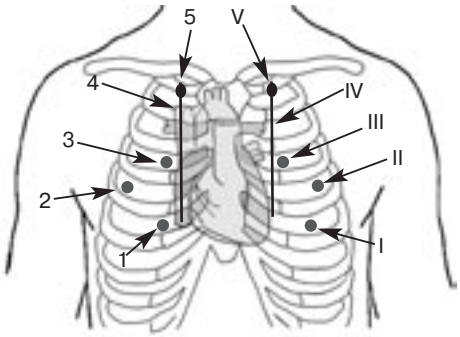


Рис. 3. Схема расположения портов при симпатической денервации сердца из трехпортовой правосторонней и трехпортовой левосторонней торакоскопии*.

1 – первый порт (пятое межреберье справа) для оптики; 2 – второй порт (четвертое межреберье справа); 3 – третий порт (третье межреберье справа); 4 – правый симпатический ствол; 5 – правый третий шейный симпатический ганглий;
I – первый порт (пятое межреберье слева) для оптики; II – второй порт (четвертое межреберье слева); III – третий порт (третье межреберье слева); IV – левый симпатический ствол; V – левый третий шейный симпатический ганглий.

В 1-й группе исследований в одном случае не было выполнено пересечение аортальной ветви правого третьего шейного симпатического ганглия и не проведена резекция нижней трети данного узла.

Во 2-й группе исследований в одном случае также не было выполнено пересечение аортальной ветви правого третьего шейного симпатического ганглия и не проведена резекция нижней трети данного узла. В пяти других случаях операция заключалась в резекции аортальной ветви третьего шейного симпатического ганглия, резекции нижней трети третьего шейного симпатического ганглия, резекции симпатического ствола на уровне T_2–T_4. Сначала данные манипуляции выполнялись из правосторонней торакоскопии, а затем – из левосторонней.

Хирургическая техника

Операция шейно-грудной симпатэктомии состояла из нескольких этапов.

На I этапе операции справа в пятом межреберье устанавливали первый порт для оптики, и под ее контролем устанавливали два порта в третьем и четвертом межреберьях для инструмента. Для успешного проведения оперативных манипуляций важно было осуществить адекватную экспозицию операционного поля. Для этой цели использовалось полубоковое положение собаки на операционном столе, а также отведение доли легкого от симпатического ствола с помощью 5-мм лапароскопического тампонодержателя (рис. 4).

На II этапе операции с помощью диссектора и ножниц выполнялось рассечение париетальной плевры над правым третьим шейным симпатическим ганглием. Данный ганглий визуализировался, а затем с помощью двух диссекторов тупым путем осторожно выделялся из жировой клетчатки с целью идентификации ветвей данного узла (рис. 5).

На III этапе операции под ветвь третьего шейного симпатического ганглия, отходящую к аорте (аортальная ветвь), подводился коагуляционный крючок. При незначительной тракции данной ветви вверх и небольшом отведении ее от окружающих мягких тканей осуществлялось ее диатермическое пересечение крючком на мощности 50 Вт (рис. 6).

На IV этапе операции с помощью 5-мм лапароскопического диссектора под правый третий шейный симпатический ганглий подводился 5-мм лапароскопический коагуляционный крючок. Крючок располагался в нижней трети узла каудальнее его боковых ветвей. Затем при небольшой тракции узла вверх и отведении его

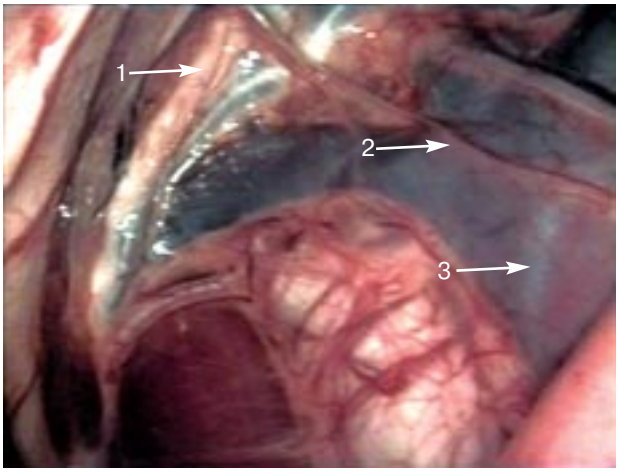


Рис. 4. Эндофото. Верхний купол правой плевральной полости.

1 – правый третий шейный симпатический ганглий; 2 – аортальная ветвь; 3 – верхняя полая вена.

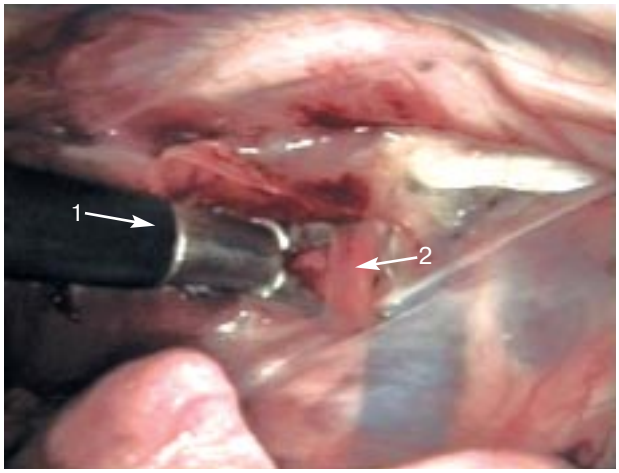


Рис. 5. Эндофото. Рассечение париетальной плевры над зоной расположения правого третьего шейного симпатического ганглия.

1 – лапароскопический диссектор; 2 – париетальная плевра.

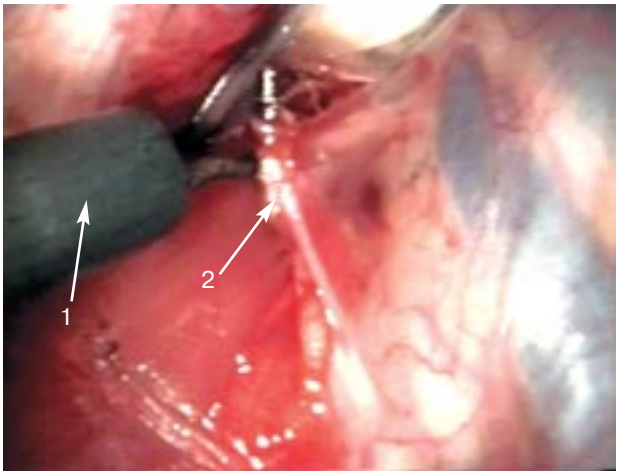


Рис. 6. Эндофото. Пересечение аортальной ветви правого третьего шейного симпатического ганглия.

1 – лапароскопический крючок; 2 – аортальная ветвь.

от окружающих мягких тканей осуществлялось диатермическое пересечение узла крючком на минимальных уровнях мощности (рис. 7).

На V этапе операции правый симпатический ствол последовательно пересекали на уровне T_2–T_4. Вначале над точкой пересечения ствола с помощью 5-мм лапароскопического диссектора рассекалась плевра с визуализацией правого симпатического ствола в виде плотного тяжа белесоватого цвета. Пересечение ствола проводилось с помощью 5-мм лапароскопического крючка последовательно над каждым ребром, начиная со второго грудного (T_2) и заканчивая четвертым грудным (T_4) (рис. 8).

На VI этапе операции под контролем оптики через один из портов в правую плевральную полость устанавливался силиконовый окончатый дренаж. Процедура заканчивалась удалением из правой плевральной полости инструментария и портов, после чего точки расположения портов ушивались наглухо. Дренажная трубка подключалась к вакуумной системе.

Собаку переворачивали в правое полубоковое положение, хирург с ассистентом переходили на левую сторону операционного стола. Слева в пятом межреберье устанавливали первый порт для операционной оптики, под ее контролем устанавливали два порта в третьем и четвертом межреберьях для инструментария.

Этапы высокой грудной симпатэктомии слева повторяли оперативные манипуляции справа. Сначала выделяли левый третий шейный симпатический ганглий (рис. 9–12). Затем пересекали его аортальную ветвь (рис. 13), после чего коагуляционным крючком пересекали нижнюю треть левого третьего шейного симпатического ганглия (рис. 14). Процедура заканчивалась пересечением левого грудного симпатического ствола на уровне T_2–T_4 (рис. 15).

После окончания манипуляций в левую плевральную полость под контролем оптики через один из портов вводили силиконовый окончатый дренаж. Оптику, инструмент и порты удаляли, левый дренаж подключали к вакуумной системе. Точки расположения портов ушивали наглухо, восстанавливали герметичность грудной клетки. Собаку переводили на самостоятельное дыхание и экстубировали в операционной. Утром следующего дня животных возвращали обратно в виварий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во время проведения операций хирургических осложнений и кровопотери не было. Центральная гемодинамика за весь период операций оставалась стабильной. Длительность операций составила около 60 минут. Собак экстубировали на операционном столе примерно через 1 час после операции.

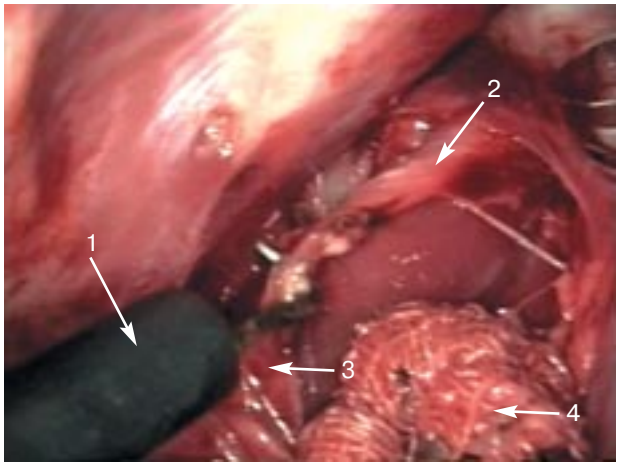
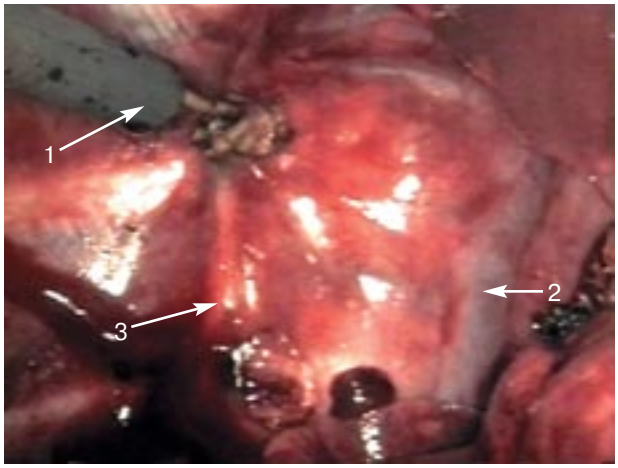
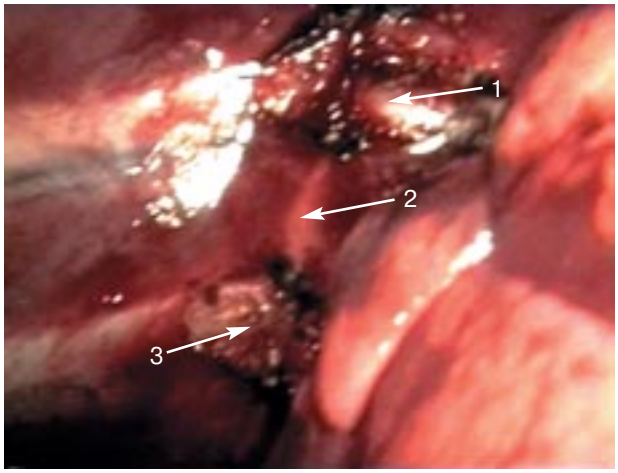


Рис. 7. Эндофото. Пересечение нижней трети правого третьего шейного симпатического ганглия.

1 – лапароскопический крючок; 2 – правый третий шейный симпатический ганглий; 3 – проксимальная часть грудного отдела симпатического ствола; 4 – лапароскопический тампонодержатель.



а



б

Рис. 8. Эндофото. Грудная симпатэктомия из правосторонней торакоскопии (*а*) и ее результаты (*б*).

а: 1 – лапароскопический крючок; 2 – непарная вена; 3 – правый грудной симпатический ствол; *б:* 1 – место пересечения ствола на уровне II ребра; 2 – правый грудной симпатический ствол; 3 – точка пересечения ствола на уровне III ребра.

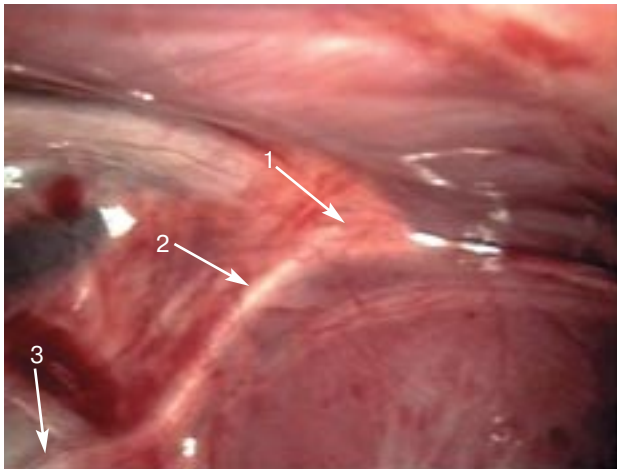


Рис. 9. Эндофото. Верхний купол левой плевральной полости.

1 – левый третий шейный симпатический ганглий; 2 – аортальная ветвь; 3 – аорта.

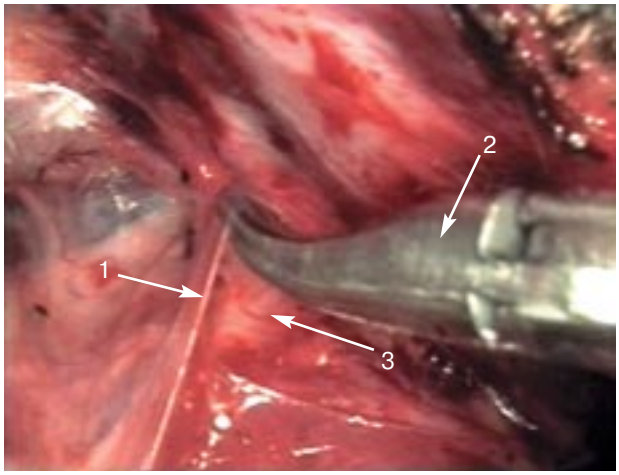


Рис. 10. Эндофото. Рассечение париетальной плевры над зоной расположения левого третьего шейного симпатического ганглия.

1 – париетальная плевра; 2 – лапароскопический диссектор; 3 – левый третий шейный симпатический ганглий.

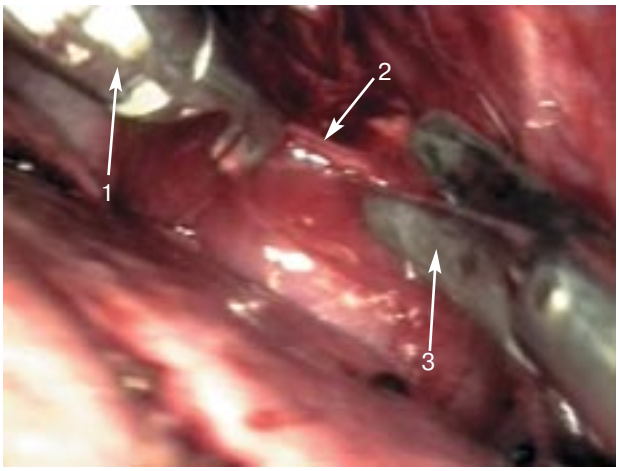


Рис. 11. Эндофото. Рассечение париетальной плевры над зоной расположения левого третьего шейного симпатического ганглия.

1 – лапароскопический диссектор; 2 – листок париетальной плевры; 3 – лапароскопические ножницы.

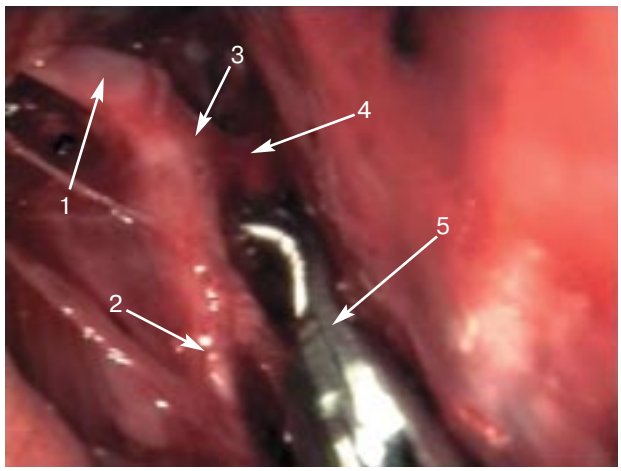
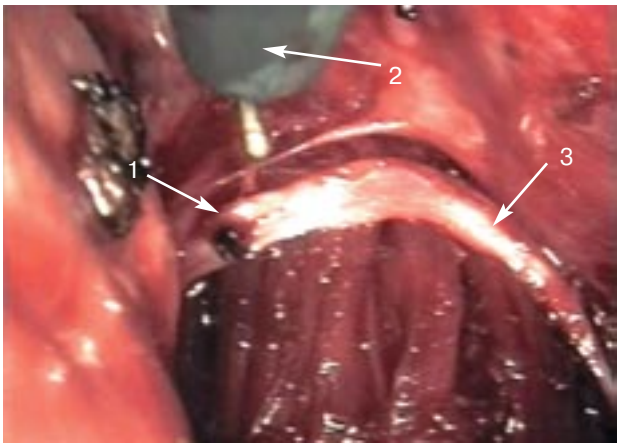
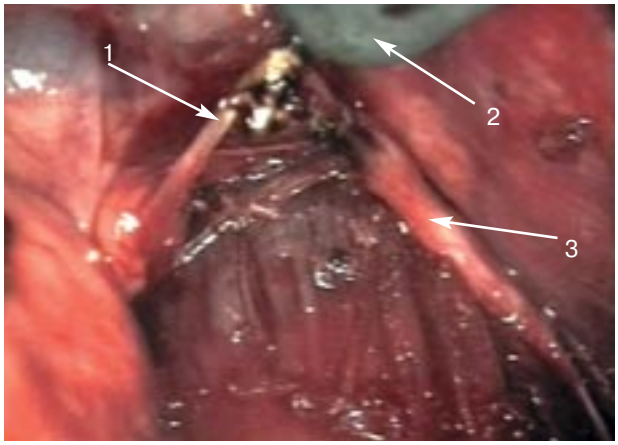


Рис. 12. Эндофото. Выделение левого третьего шейного симпатического ганглия из жировой клетчатки.

1 – аортальная ветвь; 2 – симпатический ствол; 3 – симпатический ганглий; 4 – спинальная ветвь; 5 – лапароскопические ножницы.



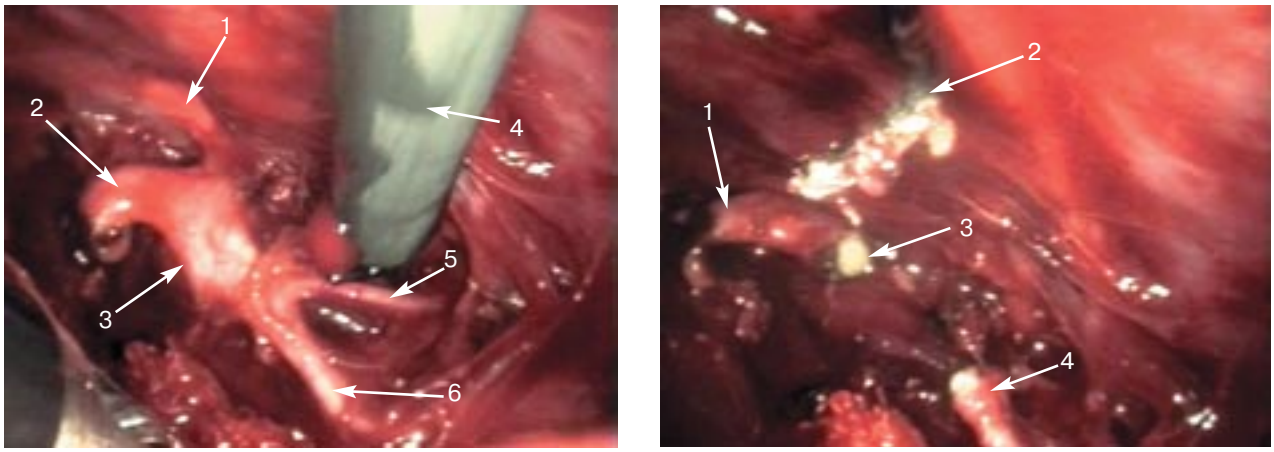
а



б

Рис. 13. Эндофото. Пересечение аортальной ветви левого третьего шейного симпатического ганглия (*а*, *б*).

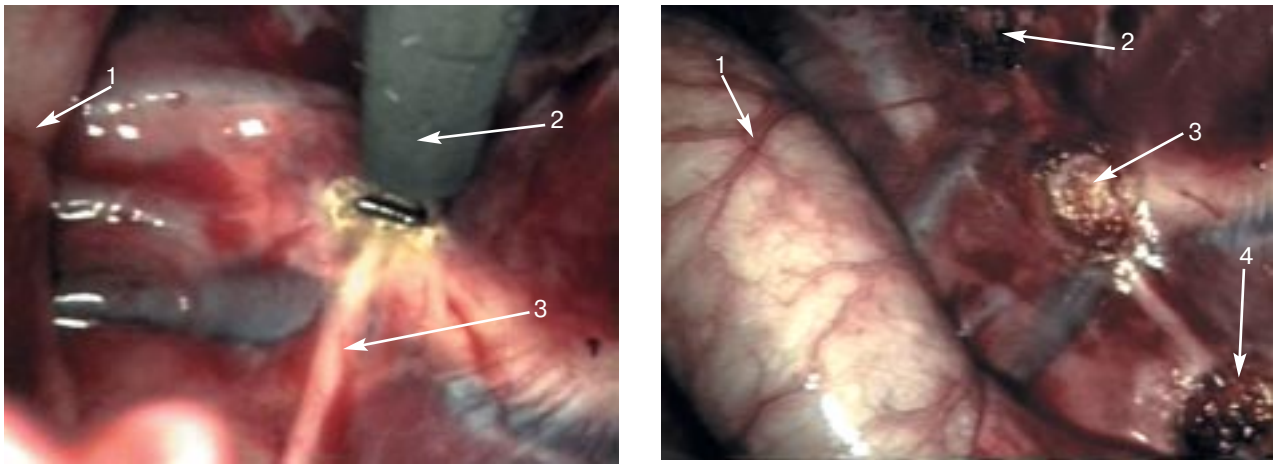
1 – аортальная ветвь; 2 – лапароскопический крючок; 3 – симпатический ганглий.



а *б*

Рис. 14. Эндофото. Пересечение нижней трети третьего шейного левого симпатического ганглия *(а, б)*.

а: 1 – ветвь ко второму шейному симпатическому ганглию; 2 – пересеченная аортальная ветвь; 3 – третий шейный левый симпатический ганглий; 4 – лапароскопический крючок; 5 – спинальная ветвь; 6 – начальный симпатический ствол грудного отдела; *б:* 1 – пересеченная аортальная ветвь; 2 – лапароскопический крючок; 3 – третий шейный левый симпатический ганглий; 4 – начальный симпатический ствол грудного отдела.



а *б*

Рис. 15. Эндофото. Грудная симпатэктомия из левосторонней торакоскопии (*а*) и ее результаты (*б*).

а: 1 – аорта; 2 – лапароскопический крючок на уровне III ребра; 3 – левый грудной симпатический ствол; *б:* 1 – аорта; 2 – пересеченный левый грудной симпатический ствол на уровне II ребра; 3 – пересеченный левый грудной симпатический ствол на уровне III ребра; 4 – пересеченный левый грудной симпатический ствол на уровне IV ребра.

Интраоперационно мониторировалась ЭКГ во II стандартном отведении, при этом запись ЭКГ проводилась до операции, при пересечении аортальной ветви третьего шейного симпатического ганглия, резекции нижней трети третьего шейного симпатического ганглия, пересечении симпатического ствола на уровне T_2–T_4. Затем запись ЭКГ повторялась при аналогичных манипуляциях на контралатеральной стороне, а также после операции.

Несмотря на то что в исследовании искусственное удлинение интервала *Q–T* не проводилось и операции выполнялись исходно здоровым животным с нормальной ЭКГ, по изменению величины *Q–Tc* можно было судить об эффективности торакоскопической билатеральной высокой шейно-грудной симпатэктомии.

В таблице 1 представлены результаты 1-й группы операций. В случае, когда во время операции не была выполнена резекция аортальной ветви правого третьего шейного симпатического узла, а также резекция нижней трети данного узла, не было получено хороших результатов (через 2 часа после операции укорочение *Q–Tc* составило 8 мс). Во втором случае, когда оперативные манипуляции были выполнены в полном объеме, через 2 часа после операции укорочение *Q–Tc* составило 35 мс, а через 10 дней после операции *Q–Tc* уменьшился на 52 мс по сравнению с исходной величиной (рис. 16).

В таблице 2 представлены результаты 2-й группы операций. В четырех случаях были получены хорошие результаты, и после операции

Таблица 1

Длительность интервала *Q–Tc* (мс) в 1-й группе операций

№ и дата операции	Перед операцией	ГС* слева T_2–T_4	Резекция слева Ао ветви	Резекция слева н/3 шейного ганглия	Резекция справа Ао ветви	Резекция справа н/3 шейного ганглия	ГС справа T_2–T_4	Через 2 часа после операции	Через 10 дней после операции	Укорочение *Q–Tc*
1. 4.04.06 г.	325	318	295	289	Не сделана	Не сделана	289	317	–	8
№ и дата операции	Перед операцией	Резекция слева Ао ветви	Резекция слева н/3 шейного ганглия	ГС слева T_2–T_4	Резекция справа Ао ветви	Резекция справа н/3 шейного ганглия	ГС справа T_2–T_4	Через 2 часа после операции	Через 10 дней после операции	Укорочение *Q–Tc*
2. 11.04.06 г.	354	330	342	326	354	326	347	319	302	52

* Грудная симпатэктомия.

Таблица 2

Длительность интервала *Q–Tc* (мс) во 2-й группе операций

№ и дата операции	Перед операцией	Резекция справа Ао ветви	Резекция справа н/3 шейного ганглия	ГС справа T_2–T_4	Резекция слева Ао ветви	Резекция слева н/3 шейного ганглия	ГС слева T_2–T_4	Через 2 часа после операции	Через 10 дней после операции	Укорочение *Q–Tc*
1. 28.03.06 г.	368	Не сделана	Не сделана	354	348	346	333	321	–	47
2. 17.05.06 г.	380	308	354	334	337	315	340	354	287	93
3. 18.05.06 г.	339	315	341	353	344	348	341	334	–	5
4. 19.05.06 г.	333	345	343	309	332	339	324	310	310	23
5. 20.06.06 г.	323	308	292	300	225	277	280	279	–	44
6. 18.07.06 г.	316	311	291	288	299	262	272	–	–	44

Рис. 16. ЭКГ, операция 11.04.2006 г., 1-я группа исследований. Укорочение *Q–Tc* на 52 мс.

а – исходная ЭКГ, II ст. отв.; *б* – через 2 часа после операции; *в* – через 10 дней после операции.

Рис. 17. ЭКГ, операция 17.05.2006 г., 2-я группа исследований. Укорочение *Q–Tc* на 93 мс.

а – исходная ЭКГ, II ст. отв.; *б* – через 10 дней после операции.

Q–Tc укоротился более чем на 40 мс. При этом во время одной операции не была выполнена резекция аортальной ветви правого третьего шейного симпатического узла, а также резекция нижней трети данного узла. Несмотря на это, *Q–Tc* уменьшился на 47 мс. В других случаях укорочение *Q–Tc* составило 93, 44 и 44 мс (рис. 17).

Во 2-й группе операций в двух случаях из 6 укорочение *Q–Tc* составило всего 5 и 23 мс, что мы считаем неудовлетворительными результатами.

Тем не менее через 2 часа и через 10 дней после выполнения торакоскопической билатеральной шейно-грудной симпатэктомии у 5 из 8 здоровых собак произошло укорочение *Q–Tc* более чем на 40 мс, что является обнадеживающим результатом, свидетельствующим о достаточно высокой эффективности данного оперативного пособия.

По всей видимости, при выполнении торакоскопической билатеральной шейно-грудной симпатэктомии в клинике больным детям с удлиненным интервалом *Q–T* более 440 мс эффективность данной операции будет еще выше.

ОБСУЖДЕНИЕ

Врожденный синдром удлиненного интервала *Q–T* (Long *QT* Syndrome, *LQTS*) является расстройством электрофизиологических свойств сердца. Данное заболевание наблюдается главным образом у детей и несет в себе высокий риск возникновения полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ), остановки сердца и внезапной сердечной смерти. Главные клинические особенности *LQTS* проявляются в эпизодах пресинкопе или синкопе. На ЭКГ наблюдается удлинение интервала *Q–T* [5].

Существующие в настоящее время способы лечения *LQTS* включают антиадренергическую терапию, установку имплантируемых кардиовер-

теров-дефибрилляторов (ИКД), постоянную искусственную кардиостимуляцию [6, 18]. Антиадренергическая терапия β-блокаторами «per os» уменьшает частоту возникновения остановки сердца у 70% пациентов и остается основным методом лечения больных, страдающих врожденным *LQTS*. Однако примерно у 25% пациентов, принимающих β-блокаторы, возникают синкопальные состояния, а у 10% больных сохраняется риск остановки сердца и внезапной сердечной смерти [12].

Альтернативной методикой лечения пациентов, резистентных к терапевтическому лечению β-блокаторами, является левосторонняя симпатическая денервация сердца. При выполнении данной операции снижается частота возникновения полиморфной ЖТ и уменьшается смертность пациентов с *LQTS* [10, 15]. В настоящее время левосторонняя симпатическая денервация сердца выполняется только в нескольких медицинских центрах, большинство из которых расположены в Европе [18]. Недавнее появление новой торакоскопической методики выполнения симпатэктомии значительно облегчило выполнение левосторонней симпатической денервации сердца, а также сократило время стационарного лечения и послеоперационной реабилитации [4, 7]. Однако эффективность торакоскопической левосторонней симпатической денервации сердца в отдаленном послеоперационном периоде пока еще неизвестна.

В настоящее время полностью не ясен механизм возникновения тахикардии типа «пируэт» и фибрилляции желудочков (ФЖ) у пациентов с *LQTS*. Главную роль в развитии аритмий и синкопе у данной категории пациентов играет симпатическая активность. В экспериментах на животных стимуляция левого третьего шейного симпатического ганглия (звездчатого узла) вызывает чередование *T*-волн, которые являются одной из характеристик изменений, связанных с *LQTS* [16]. Изопротеренол (isoproterenol) вызывает желудочковые аритмии в моделях животных с *LQTS* [21]. У пациентов с *LQTS* пресинкопе или синкопе часто вызываются симпатической активацией обычными стимулами: испугом или физической нагрузкой [18].

Кроме того, антиадренергическая терапия β-блокаторами и левосторонняя симпатическая денервация сердца предотвращают возникновение сердечных аритмий, включая полиморфную ЖТ [10, 12, 15]. Несмотря на то что β-блокаторы являются первой линией антиадренергического лечения пациентов с *LQTS*, не все пациенты восприимчивы к данной терапии [12]. В эксперименте на животных показано, что левосторонняя резекция звездчатого ганглия увеличивает порог фибрилляции желудочков и пролонгирует эффективный рефрактерный период [19, 20]. У людей левосторонняя симпатэктомия нормализует *Q–T*-интервал, редуцируя *Q–T*-дисперсию и тем самым уменьшая возможность возникновения злокачественной аритмии.

Операции левосторонней симпатической денервации сердца впервые стали выполняться в начале 1960-х годов для лечения пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала *Q–T*, рефрактерных к медикаментозной терапии [18]. Во время первых операций осуществлялась левосторонняя стеллатэктомия – удаление левого третьего шейного симпатического ганглия (звездчатого узла). Однако данное оперативное вмешательство часто сопровождалось развитием синдрома Горнера, вследствие прерывания нервных волокон верхней части звездчатого узла, участвующих в симпатической иннервации глаза [10]. Кроме того, у людей левосторонняя стеллатэктомия обеспечивала лишь ограниченную денервацию сердца [18].

В связи с этим впоследствии была предложена операция левосторонней шейно-грудной симпатэктомии, которая заключалась в удалении левого звездчатого узла и первых 4 или 5 грудных симпатических ганглиев слева. В данном случае достигалась адекватная денервация сердца, однако операция также ассоциировалась с синдромом Горнера [18].

Появление в последнее время новой операции – симпатической денервации сердца в виде высокой грудной левосторонней симпатэктомии вернуло интерес к хирургическим методам лечения врожденного *LQTS*. Данная процедура обеспечила адекватную симпатическую денервацию сердца с низкой вероятностью развития синдрома Горнера вследствие сохранения глазных симпатических волокон [18]. По этой причине высокая грудная левосторонняя симпатэктомия стала предпочтительным методом хирургического лечения пациентов с врожденным *LQTS*. В последнем анализе 123 операций высокой грудной левосторонней симпатэктомии, выполненных у пациентов с врожденным *LQTS*, у 30% пациентов в послеоперационном периоде наблюдалась различная степень птоза левого века, едва заметного при открытых глазах. В данной серии операций развитие синдрома Горнера не наблюдалось. Основным недостатком операции высокой грудной левосторонней симпатэктомии была большая хирургическая травма, что требовало длительной госпитализации.

Применение торакоскопических технологий призвано решить данные проблемы. В 2000 г.

были опубликованы результаты полностью торакоскопического выполнения операции левосторонней шейно-грудной симпатэктомии ребенку 6 лет с врожденным *LQTS*, рефрактерным к медикаментозной терапии [13]. Интраоперационных осложнений не было, длительность операции составила 85 минут с минимальной кровопотерей. На четвертый день пребывания в стационаре пациентка была выписана домой. После операции у ребенка наступило укорочение интервала *Q–T* и в течение 9 месяцев послеоперационного наблюдения симптомы заболевания *LQTS* отсутствовали.

В 2003 г. L. X. Wang и соавт. разработали оригинальную методику торакоскопической симпатэктомии для лечения врожденного *LQTS* [4, 7]. Под общей анестезией в условиях раздельной интубации бронхов слева выполняется установка двух портов в третьем и пятом межреберьях по передней подмышечной линии. После обнаружения левого симпатического ствола выполняется его резекция на уровне ребер T_1–T_5. Далее выполняется резекция нижней трети третьего шейного симпатического ганглия (звездчатого узла). Указанная процедура длится 15 минут и не ассоциируется с серьезными хирургическими осложнениями. Пациент может быть выписан из клиники через 2–3 дня после операции.

Данная торакоскопическая процедура вначале была выполнена четырем пациентам с врожденным *LQTS*, у которых проводимая терапия β-блокаторами была неэффективной. Укорочение интервала *Q–T* было документировано у 3 пациентов непосредственно после операции. В течение 7 месяцев послеоперационного наблюдения у всех пациентов отсутствовала симптоматика заболевания *LQTS* [4, 7].

В настоящее время не опубликованы результаты какого-либо рандомизированного исследования, в котором была бы дана оценка терапевтического эффекта левосторонней симпатической денервации сердца. Вместе с этим итальянские ученые, обладающие опытом выполнения более чем половины подобных операций во всем мире, доложили о существенном снижении частоты сердечных приступов, главным образом синкопальных состояний и случаев остановки сердца, а также смертности после левосторонней симпатической денервации сердца у пациентов с *LQTS* [15, 18].

В исследовании, включающем 123 операции левосторонней симпатической денервации сердца у пациентов с *LQTS*, рефрактерных к терапии β-блокаторами, пятилетняя выживаемость составила 94%, а десятилетняя выживаемость – 80% [19]. У данной категории пациентов наряду с улучшением течения заболевания и выживаемости наблюдалось также укорочение интервала *Q–T* на ЭКГ после операции или спустя 24 часа, в то время как частота сердечных сокращений и фракция выброса левого желудочка остались без изменений [3, 7, 13, 15]. Несмотря на то что у некоторых пациентов после левосторонней симпатической денервации сердца не наблюдается укорочения интервала *Q–T*, у больных значительно улучшается симптоматика заболевания. Укорочение интервала *Q–T* на ЭКГ наблюдается у большинства больных в течение 24 часов после операции и сохраняется в отдаленном послеоперационном периоде [7, 18].

В 2005 г. A. J. Turley и соавт. описали результаты успешного выполнения билатеральной торакоскопической симпатэктомии у пациентки 46 лет с возвратной полиморфной желудочковой тахикардией и приступами синкопе. У данной пациентки, несмотря на коррекцию электролитного баланса с использованием калиевых и магниевых препаратов, применение β-блокаторов, имплантацию однокамерного, а затем и двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), введение амиодарона, никорандила и мексилетина, продолжались приступы аритмии. Выполненная пункционная чрескожная блокада левого третьего шейного симпатического ганглия не принесла пациентке клинического улучшения. При этом больная в течение 7 месяцев получила более 700 разрядов от ИКД. В конечном итоге была выполнена билатеральная торакоскопическая симпатэктомия, которая оказалась эффективным методом лечения у данной больной [23].

Несмотря на то что сообщения о выполнении билатеральной открытой шейно-грудной симпатической ганглиэктомии были опубликованы ранее в других работах [8], по всей видимости, A. J. Turley и соавт. первыми сообщили об успешной билатеральной шейно-грудной торакоскопической симпатэктомии в лечении больного с *LQTS* и симптоматикой жизнеугрожающей ЖТ, рефрактерной к современным фармакологическим препаратам и ИКД [23].

У больных с врожденным *LQTS* имеется высокий риск развития внезапной сердечной смерти. Экстренная терапия включает коррекцию электролитных нарушений. Последующее лечение заключается в предотвращении жизнеугрожающей желудочковой тахикардии. Роль β-блокаторов как препаратов первой линии лечения подтверждена в нескольких исследованиях [2, 11]. Дополнительное лечение, заключающееся в установке постоянного ЭКС для контроля ЧСС с целью нормализации интервала *Q–T*, показано тем пациентам, у которых сохранилась симптоматика,

или когда полиморфная ЖТ стремительно сменяется брадикардией [9]. У многих пациентов с синдромом *LQTS* все чаще используются двухкамерные ИКД с возможностью кардиостимуляции для ликвидации тахикардии, сопряженной с потенциально возможным фатальным исходом в результате неэффективной фармакологической терапии [17, 24].

В патогенезе *LQTS* подразумевается автономный дисбаланс. Исследования на животных показали, что максимальное адренергическое влияние симпатической нервной системы на желудочки опосредуется в значительной степени через качественно доминантный левый звездчатый ганглий. При этом шейно-грудная симпатическая денервация слева оказалась эффективным антиадренергическим хирургическим методом, при котором достигается адекватная денервация сердца путем удаления первых четырех-пяти левых грудных ганглиев и нижней половины левого третьего шейного звездчатого ганглия.

Однако симпатическая денервация слева непосредственно не влияет на $Q-T$-интервал. Механизм действия шейно-грудной симпатэктомии заключается в редукции следовой деполяризации. Данный хирургический подход позволяет в значительной мере снизить частоту возникновения полиморфной ЖТ, в связи с этим у 85 пациентов с *LQTS* после операции наблюдалась 94% выживаемость в течение пяти лет наблюдения [1, 15].

В 2004 г. были опубликованы результаты выполнения левосторонней шейно-грудной симпатэктомии у 147 пациентов с врожденным *LQTS*. У всех пациентов отмечено значительное увеличение интервала $Q-T$ ($Q-Tc$=543±65 мс), в 99% случаев имелись клинические проявления болезни, в 48% случаев – эпизоды остановки сердца; в 75% случаев сохранялась симптоматика заболевания, несмотря на проводимую терапию β-блокаторами [17].

После операции симптоматика заболевания исчезла в 46% случаев, частота возникновения синкопальных состояний сократилась до 31%, преходящие остановки сердца уменьшились до 16%, а внезапная сердечная смерть наблюдалась только в 7% случаев. В среднем частота возникновения полиморфной ЖТ снизилась у 91% больных (p<0,001). У 5 пациентов с ранее имплантированными ИКД левосторонняя шейно-грудная симпатэктомия позволила на 95% снизить частоту срабатывания дефибриллятора, в среднем с 25 до 0 случаев у каждого пациента (p=0,02). При генотипировании выяснилось, что левосторонняя шейно-грудная симпатэктомия оказалась наиболее эффективным способом лечения пациентов с формами заболевания *LQTS*1 и *LQTS*3 [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение левосторонней шейно-грудной симпатэктомии с целью симпатической денервации сердца является весьма эффективным антиадренергическим методом лечения пациентов с врожденным *LQTS*. Данная операция показана пациентам *LQTS*, резистентным к β-блокаторам, и больным, которым данная медикаментозная терапия противопоказана. Преимуществом левосторонней шейно-грудной симпатэктомии является то, что антиадренергический эффект операции возникает без снижения частоты сердечных сокращений. В связи с этим данная операция является наиболее подходящим методом лечения пациентов с формой заболевания *LQTS*3, когда увеличение интервала $Q-T$ сопровождается брадикардией, и когда у данных пациентов невозможна адекватная медикаментозная терапия β-блокаторами.

К сожалению, в ряде случаев левосторонний доступ недостаточен и требуется выполнение билатеральной шейно-грудной симпатэктомии. В настоящее время данные операции выполняются в ограниченном количестве медицинских центров. В то же время применение торакоскопических технологий при выполнении шейно-грудной симпатэктомии слева и справа значительно упрощает осуществление данной операции и позволяет более полно выполнить симпатическую денервацию сердца.

Полученные результаты нашего исследования свидетельствуют об укорочении $Q-Tc$ более чем на 40 мс в 5 случаях из 8 после торакоскопической билатеральной шейно-грудной симпатэктомии в эксперименте на собаках (см. рис. 16, 17). При этом необходимо отметить, что все операции были выполнены исходно здоровым животным с нормальным интервалом $Q-T$, а не детям с врожденным *LQTS*.

По всей видимости, для более полной оценки долгосрочной эффективности симпатической денервации сердца необходимо дальнейшее изучение клинических результатов. Однако в настоящее время можно констатировать, что выполнение торакоскопической билатеральной шейно-грудной симпатэктомии возможно, безопасно и эффективно.

Кроме данной операции в настоящее время в арсенал НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН входят и другие торакоскопические операции (перечень их представлен на сайте http://www.operation.nm.ru).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ben-David J., Zipes D.* Differential response to right and left ansae subclaviae stimulation of early afterdepolarizations and ventricular tachycardia induced by cesium in dogs // Circulation. – 1988. – Vol. 78. – P. 1241–1250.
2. *Dorostkar P. C., Eldar M., Belhassen B.* et al. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing // Ibid. – 1999. – Vol. 100. – P. 2431–2436.
3. *Epstein A. E., Rosner M. J., Hageman G. R.* et al. Posterior left thoracic cardiac sympathectomy by surgical division of the sympathetic chain: An alternative approach to treatment of the long QT syndrome // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1996. – Vol. 19. – P. 1095–1104.
4. *Hu D., Li C., Wang J.* et al. Left cardiac sympathetic denervation via thoracoscope to treat long QT syndrome // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 10. – P. 184–190.
5. *Jervell A., Lang-Nielsen F.* Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT-interval, and sudden death // Amer. Heart J. – 1957. – Vol. 54. – P. 59–68.
6. *Khan I. A.* Long *QT* syndrome: Diagnosis and management // Ibid. – 2002. – Vol. 143. – P. 7–14.
7. *Li J., Wang L. X., Wang J.* Video-assisted thoracoscopic sympathectomy for congenital long QT syndromes // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 26. – P. 870–873.
8. *Lloyd R., Okada R., Stagg J.* et al. The treatment of recurrent ventricular tachycardia with bilateral cervico-thoracic sympathetic-ganglionectomy: A report of two cases // Circulation. – 1974. – Vol. 50. – P. 382–388.
9. *Moss A. J., Liu J. E., Gottlieb S.* et al. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome // Ibid. – 1991. – Vol. 84. – P. 1524–1529.
10. *Moss A. J., McDonald J.* Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long *QT* interval syndrome // N. Engl. J. Med. – 1971. – Vol. 285. – P. 903–904.
11. *Moss A. J., Schwartz P. J., Crampton R. S.* et al. The long QT syndrome: A prospective international study // Circulation. – 1985. – Vol. 71. – P. 17–21.
12. *Moss A. J., Zareba W., Hall W. J.* et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome // Ibid. – 2000. – Vol. 101. – P. 616–623.
13. *Reardon P. R., Matthews B. D., Scarborough T. K.* et al. Left thoracoscopic sympathectomy and stellate ganglionectomy for treatment of the long QT syndrome // Sur. Endos. – 2000. – Vol. 14. – P. 86.
14. *Sato T., Hata Y., Yamamoto M.* et al. Early afterdepolarization abolished by potassium channel opener in a patient with idiopathic long QT syndrome // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1995. – Vol. 6. – P. 279–282.
15. *Schwartz P. J., Locati E. H., Moss A. J.* et al. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome: A worldwide report // Circulation. – 1991. – Vol. 84. – P. 503–511.
16. *Schwartz P. J., Malliani A.* Electrical alternation of the T wave: Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long QT syndrome // Amer. Heart. J. – 1975. – Vol. 89. – P. 45–50.
17. *Schwartz P. J., Priori S. G., Cerrone M.* et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1826–1833.
18. *Schwartz P. J., Priori S. G., Napolitano C.* The long QT syndrome // Cardiac electrophysiology: from cell to bedside / Eds D. P. Zipes, J. Jalife. – Philadelphia: WB Saunders, 2000. – P. 597–610.
19. *Schwartz P. J., Snebold N. G., Brown A. M.* Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold // Amer. J. Cardiol. – 1976. – Vol. 37. – P. 1034–1040.
20. *Schwartz P. J., Verrier R. L., Lown B.* Effects of stellectomy and vagotomy on ventricular refractoriness in dogs // Circ. Res. – 1977. – Vol. 40. – P. 536–540.
21. *Shimizu W., Antzelevitch C.* 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 // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 2314–2322.
22. *Sicouri S., Antzelevitch D., Heilmann C.* et al. Effects of sodium channel block with mexiletine to reverse action potential prolongation in vitro models of the long term QT syndrome // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1997. – Vol. 8. – P. 1280–1290.
23. *Turley A. J., Thambyrajah J., Harcombe A. A.* Bilateral thoracoscopic cervical sympathectomy for the treatment of recurrent polymorphic ventricular tachycardia // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 15–17.
24. *Zareba W., Moss A. J., Daubert J. P.* et al. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 337–341.