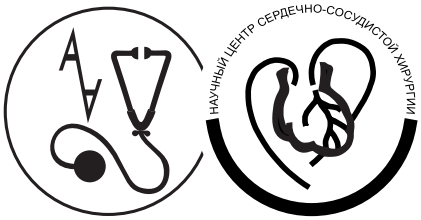
Анналы аритмологии



ANNALS OF ARRHYTHMOLOGY

Рецензируемый научно-практический журнал
Выходит 1 раз в три месяца

Основан в 2004 г.

4. 2009

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

Москва
НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН

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

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

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

Адрес редакции:

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

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

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

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

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

Лит. редактор
Рыбак В. И.
Корректоры
Горюнова Е. Ю.
Рыбак В. И.

Компьютерная верстка и обработка графического материала
Легеньков В. К.
Слыш О. В.

Номер подписан в печать 19.12.2009

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

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

Анналы аритмологии
2009. № 4. 1–86
ISSN 1814-6791

Подписной индекс 84535

Главный редактор Л. А. БОКЕРИЯ

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

СОДЕРЖАНИЕ

От редакции

К юбилею главного редактора журнала, директора НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН академика РАМН Л. А. Бокерия 4

Обзоры

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Киртбая Л. Н. Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть 7

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Волковская И. В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование 21

Бокерия О. Л., Заварина А. Ю. Амбулаторный мониторинг ЭКГ: холтеровское мониторирование, регистраторы событий, наружные и имплантируемые кардиомониторы 33

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Базарсадаева Т. С. Новые предикторы внезапной сердечной смерти 41

Бокерия О. Л., Тетвадзе И. В. Электрические заболевания миокарда с позиций диагностической электрокардиографии 49

Дишеков М. Р., Темботова Ж. Х., Сичинава Н. В., Котанова Е. С., Барсамян С. Ж., Ревишвили А. Ш. Современные подходы к лечению больных с синдромом тахи-брадикардии. Электрокардиостимуляция или гибридный подход к лечению? 59

Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Меликулов А. Х., Сергеев А. В., Горячев В. А., Маглакелидзе Д. А., Ле Т. Г. Гены, стволовые клетки и биологические пейсмейкеры 68

Оригинальные статьи

Котанова Е. С., Рзаев Ф. Г., Сичинава Н. В., Дишеков М. Р., Барсамян С. Ж., Гоголадзе Д. К., Незнамова Е. И., Ревишвили А. Ш. Отдаленные результаты изолированной электрической изоляции устьев легочных вен методом радиочастотной аблации у больных с пароксизмальной и персистентной формами фибрилляции предсердий 78

CONTENTS

From the Editorship

To the Anniversary of Chief Editor, Director of A. N. Bakoulev SCCVS, RAMS Academician L. A. Bockeria

Reviews

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Kirtbaya L. N. Heart failure and sudden cardiac death

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Volkovskaya I. V. Cardiac rhythm variability: methods of measurement, interpretation, clinical use

Bockeria O. L., Zavarina A. Yu. Outpatient ECG monitoring: Holter monitoring, events recorders, external and implantable cardiomonitors

Bockeria L. A., Bockeria O. L., Bazarsadaeva T. S. New predictors for sudden cardiac death

Bockeria O. L., Tetvadze I. V. Electric myocardium pathology from the view of diagnostic electrocardiography

Dishekov M. R., Tembotova Zh. Kh., Sichinava N. V., Kotanova E. S., Barsamyan S. Zh., Revishvili A. Sh. Modern approaches to treatment of patients with tachi-bradycardia syndrome. Electrocardiostimulation or hybrid approach?

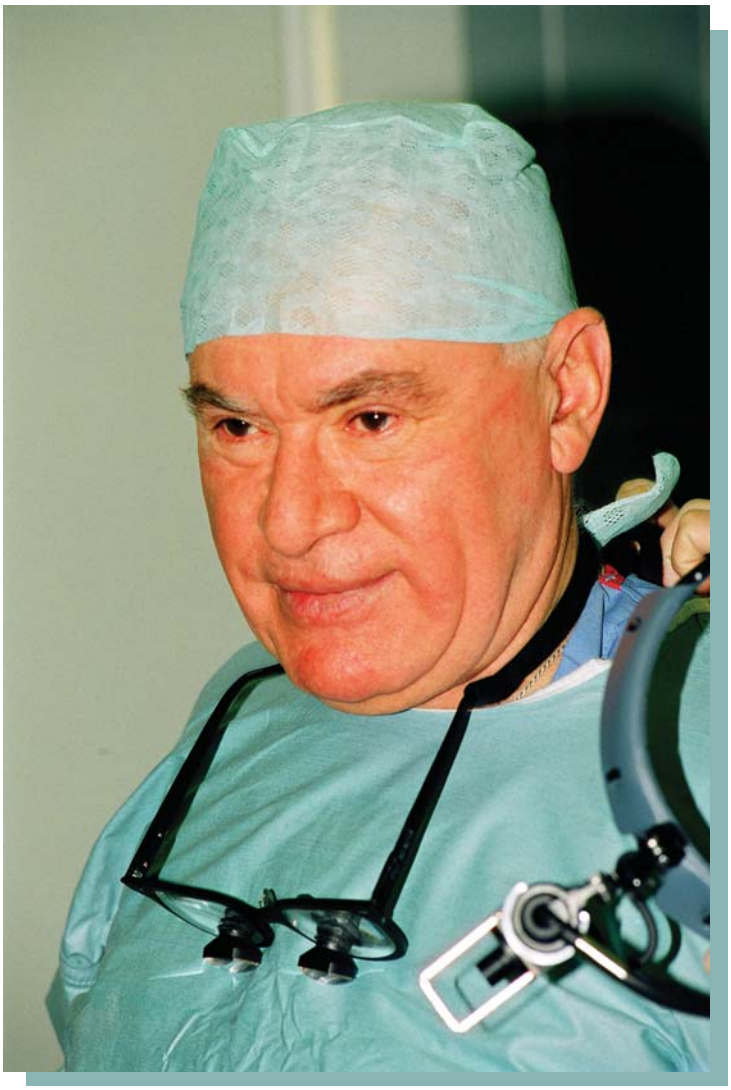
Bockeria L. A., Bockeria O. L., Melikulov A. Kh., Sergeev A. V., Goryachev V. A., Maglakelidze D. A., Le T. G. Genes, stem cells and biologic pace-makers

Original articles

Kotanova E. S., Rzaev F. G., Sichinava N. V., Dishekov M. R., Barsamyan S. Zh., Gogoladze D. K., Neznamova E. I., Revishvili A. Sh. Long-term results of isolated electric isolation of pulmonary veins ostia by radiofrequency ablation in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation

Поздравляем юбиляра

Лео Антоновичу Бокерия – 70 лет



Проблема нарушений ритма сердца волнует людей уже более двух тысячелетий.

В настоящее время многолетний опыт и современные технологии выдвинули диагностику и лечение нарушений ритма сердца на качественно новый уровень. Врожденные наджелудочковые тахиаритмии, такие как узловая атриовентрикулярная риентри-тахикардия или тахиаритмии, обусловленные наличием дополнительных предсердно-желудочковых соединений различной локализации, можно устранить при помощи малоинвазивных процедур, что позволяет вылечить пациента за несколько часов. Время госпитализации при этом составляет чуть более суток! Развитие жизнеугрожающих аритмий сегодня можно прогнозировать, а их клинические проявления предупреждать или эффективно лечить еще на этапе ранних признаков.

Основоположником принципов немедикаментозного лечения аритмий в России по праву считается Лео Антонович Бокерия. Он впервые в нашей стране начал выполнять такие хирургические операции, направленные на устранение фибрилляции предсердий, как хирургическая изоляция левого предсердия, операция «лабиринт» и все ее последующие модификации. Пионер в этой области, он внедрил в отечественную хирургическую практику операцию Сили (Sealey) как метод устранения дополнительных предсердно-желудочковых соединений еще до начала широкого применения катетерных методов лечения. В настоящее время эта операция не потеряла своей актуальности; ее продолжают применять в случае неэффективности катетерных методов лечения, а также при сочетании аритмии и другой кардиальной патологии. Сегодня Лео Антонович Бокерия – единственный хирург в России и один из немногих в мире, выполняющий полный спектр хирургических операций по устранению аритмий у пациентов всех возрастов, в том числе у детей грудного возраста, а также у лиц с различной сопутствующей патологией.

Прирожденный лидер и организатор, Лео Антонович был инициатором проведения I Всесоюзного конгресса по аритмологии в 1989 году, в котором приняли участие всемирно известные специалисты-аритмологи. В последнее десятилетие такие форумы стали традицией Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, и в их организации принимают активное участие ученики Лео Антоновича.

Под руководством и при содействии Лео Антоновича были созданы и успешно развиваются многие отделения диагностики и лечения нарушений ритма сердца по всей России и в странах СНГ. Он является научным руководителем и консультантом ряда исследований, посвященных проблеме диагностики и лечения аритмий.

Лео Антонович Бокерия – главный редактор журнала «Анналы аритмологии», который был создан по его инициативе в 2004 году. К тому времени сотрудниками Центра уже был накоплен теоретический материал и колоссальный практический

опыт, проанализированы архивы, написан ряд важных диссертаций и монографий по ключевым проблемам аритмологии. Эта информация представлена на страницах нашего журнала наряду с новыми данными.

Большое значение мы придаем публикации материалов с современных научных форумов. Значительная часть работ выполняется молодыми учеными и исследователями, которые стремятся раскрывать проблемы широко, порой нестандартно, обобщая большое количество современной литературы по изучаемым проблемам.

Содержание этого юбилейного номера представляет собой квинтэссенцию актуальных проблем аритмологии. Особое внимание уделено вопросам, связанным с внезапной сердечной смертью, ее прогнозированию, причинам и исходам при наличии сопутствующей кардиальной и экстракардиальной патологии, подходам к диагностике внезапной сердечной смерти как с позиций, ставших уже традиционными, – методов оценки вариабельности сердечного ритма, выявления участков негомогенного проведения возбуждения в миокарде, так и с позиций новейших взглядов на механизмы развития жизнеугрожающих аритмий, на процессы, лежащие в их основе и происходящие на клеточном уровне. В этом номере продемонстрированы результаты лечения фибрилляции предсердий при помощи существующих нефармакологических методик, применяемых в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН. Кроме того, рассмотрены вопросы создания биологических водителей ритма сердца – новых перспективных подходов к лечению синдрома слабости синусного узла.

Мы от всей души поздравляем Лео Антоновича с юбилеем! Желаем ему оставаться в авангарде современной кардиохирургии, заражая своим примером молодых ищущих ученых, стремящихся покорить все новые вершины науки. Желаем новых открытий, которые позволят лучше понять патофизиологию аритмий и разработать оригинальные подходы к лечению нарушений ритма сердца, совершенные как по техническому исполнению, так и по клинической эффективности.

Редакция журнала

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.12-008.46+616.12-036.88

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

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

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

Сердечная недостаточность (СН) является клиническим проявлением многих заболеваний сердца. Это состояние, когда компенсаторные механизмы сердечно-сосудистой системы более не способны поддерживать нормальный гомеостаз [12]. В настоящее время в мире насчитывается более 22 млн больных с СН. По различным оценкам, ежегодно у 200–450 тыс. человек в США происходит внезапная остановка кровообращения, которая в 95% случаев приводит к внезапной сердечной смерти (ВСС). В экономически развитых странах Европы ежедневно внезапно умирают около 2500 человек, причем только в 2–5% случаев смерть наступает в медицинских учреждениях. В мире ежегодно прогнозируемое число случаев ВСС составляет около 3 млн при возможности выживания не более 1,0%. Вероятность успешной реанимации в экономически развитых странах не превышает 5%. Большинство подобных событий происходит без свидетелей, следовательно, без надежды на оказание своевременной медицинской помощи в первые 6–8 мин, когда возможно выживание головного мозга. Так, в 40% случаев ВСС не засвидетельствована или происходит во сне и в 80% случаев – в домашних условиях [35]. В известном Фремингенском исследовании (1970 г.) было показано, что коэффициент выживаемости с первично поставленным диагнозом СН составляет 62% у мужчин и 42% у женщин. Частота смертности оказалась в 6–7 раз больше по сравнению с предыдущими показателями. Из общей смертности на долю ВСС приходилось приблизительно 40–50% [30].

Проблема СН и внезапной сердечной смерти очень обширна. В этой статье будут рассмотрены вопросы, касающиеся частоты летальных исходов у пациентов с СН [1], аритмогенных субстратов и пусковых механизмов злокачественных аритмий, которые вызывают ВСС [2], стратификации пациентов с высоким риском ВСС [3], а также результаты клинических исследований, проводившихся по вопросу профилактики внезапной сердечной смерти [5].

Основной нозологической причиной развития ВСС является ИБС – 80–85% случаев, из них более 65% случаев связаны с остро возникшим нарушением коронарного кровообращения. От 5 до 10% внезапных сердечных смертей вызывает дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) и 5–10% – другие заболевания сердца. Непосредственным механизмом остановки кровообращения являются нарушения ритма сердца, среди которых 90% составляют желудочковые тахиаритмии. Электромеханическая диссоциация и брадиаритмии вызывают остановку кровообращения в 10% случаев ВСС. Еще одной причиной возникновения внезапной сердечной смерти при тяжелой СН является тромбоэмболия, развивающаяся в основном на фоне фибрилляции предсердий.

В исследовании Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) [33] участвовал 3991 пациент с хронической СН II–IV ФК по NYHA и с ФВ ЛЖ менее 40%. Метопролол получали 1990 больных, а 2001 пациент получал плацебо. Согласно данным исследования, в группе, получающей метопролол, показатели общей смертности (p<0,001), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (p<0,001), частоты внезапной смерти (p<0,001) и смертности, связанной с прогрессированием застойной сердечной недостаточности (p<0,002), были достоверно ниже по сравнению с группой, получающей плацебо. Частота внезапной смерти в группе пациентов, получающих метопролол, составила 3,9%, в группе плацебо – 6,6%, общая смертность соответственно 7,2 и 10,9%. Возникновение ВСС уменьшалось с увеличением степени СН: от 60% у больных со II или III ФК

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

до 30% у больных с IV ФК по NYHA. Число пациентов, которые умерли из-за низкой сократительной функции левого желудочка, увеличилось с 12% у больных со II ФК по NYHA до 28% – с III ФК и 56% – с IV ФК [22].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ВО ВРЕМЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Аритмогенные субстраты, предрасполагающие к развитию внезапной сердечной смерти. Аномалии в электрофизиологии клетки

Исходя из современных представлений, патогенетические факторы ВСС при ХСН можно сгруппировать следующим образом: специфические для ХСН миокардиальные нарушения, нейрогуморальные факторы, ишемия и ятрогенные факторы. Рассмотрим их последовательно.

1. В формировании аритмогенного субстрата в декомпенсированной сердечной мышце принимают участие основные звенья ее ремоделирования (рис. 1). Патологическая гипертрофия миокарда и связанные с ней изменения его фенотипа характеризуются снижением активности ионных насосов (Ca^{2+}-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, Na/K-АТФ-азы сарколеммы), экспрессии протеинов K^+-каналов, что в итоге приводит к перегрузке цитозоля кардиомиоцитов ионами Ca^{2+}. Одной из специфических причин Ca^{2+}-перегрузки кардиомиоцитов у больных с ДКМП является снижение активности Na/K-АТФ-азы, обусловленное выработкой аутоантител к последней. Следствием кальциевой перегрузки цитозоля кардиомиоцитов является удлинение потенциала действия последних с возрастанием триггерной активности миокарда, состоящей в генерации эктопических импульсов по типу постдеполяризаций.

Дилатация ЛЖ вызывает открытие в сарколемме кардиомиоцита натриевых каналов, активируемых его перерастяжением (стретч-активируемые каналы – stretch-activated channels), что также является фактором, индуцирующим спонтанную деполяризацию. Поддержанию возникшей желудочковой аритмии способствует феномен риентри (повторный вход волны возбуждения), тесно связанный с наличием миокардиального фиброза, а также повышение автоматизма кардиомиоцитов, являющееся следствием их кальциевой перегрузки.

2. Имеющаяся при ХСН постоянная активация нейрогуморальных систем выступает не только как опосредованный (реализующийся путем стимуляции ремоделирования сердца), но и как прямой фактор аритмогенеза. Возбуждение бета-адренорецепторного пути в условиях гиперкатехоламинемии посредством активации мембранных Ca^{2+}-каналов L-типа и подавление Ca^{2+}-насоса обусловливает все тот же феномен Ca^{2+}-перегрузки цитозоля кардиомиоцитов. Последняя усугубляется и в связи с возбуждением α_1-рецептора (рис. 2). Результатом описанных изменений является повышение эктопической активности сердечной мышцы.

Прямая, быстро реализуемая роль активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в аритмогенезе при ХСН состоит в опосредуемых гиперпродукцией альдостерона гипокалиемии и гипомагниемии, отмечаемых у значительного числа больных с данным синдромом.

Известна роль ишемии в генезе фатальных желудочковых аритмий, реализуемая главным образом посредством кальциевой перегрузки кардиомиоцитов и их повреждения свободными радикалами.

Следует упомянуть и о ятрогенных факторах риска ВСС при ХСН, к которым, помимо известной передозировки сердечных гликозидов, относятся ненадлежащее применение салуретиков, применение негликозидных инотропных средств, антиаритмических препаратов I класса, а также длительная терапия периферическими вазодилататорами (кроме нитратов), обусловливающая перманентную активацию симпатоадреналовой системы и РАС [2].

Коннексоны

Коннексоны – это специфические каналы, существующие в зоне межклеточных контактов. Они пронизывают внешние мембраны контактирующих клеток, через которые могут проникать молекулы размером до 1 кДа. Эти каналы передают межклеточные сигналы и обеспечивают координированное функционирование клеток ткани. Нарушение межклеточных коммуникаций вызывает «глухоту» клеток к регулирующим сигналам. Коннексиновая субъединица – это крупный белок (25–28 кДа) с четырьмя трансмембранными сегментами. Шесть коннексиновых субъединиц сгруппированы вокруг гидрофильной поры, пронизывающей мембрану. Два коннексона (полуканала) соседних клеток, расположенные друг против друга, соединяются и образуют таким образом непрерывный канал между двумя волокнами. Через канал способны проходить неорганические ионы и небольшие молекулы, что обеспечивает метаболическую кооперацию соседних клеток. Одним из коннексонов является коннексин-43, который играет решающую роль в распространении импульса и в его синхронизации между миоцитами.

Для определения трансмуральной роли коннексина-43 и его связи с электрофизиологически-

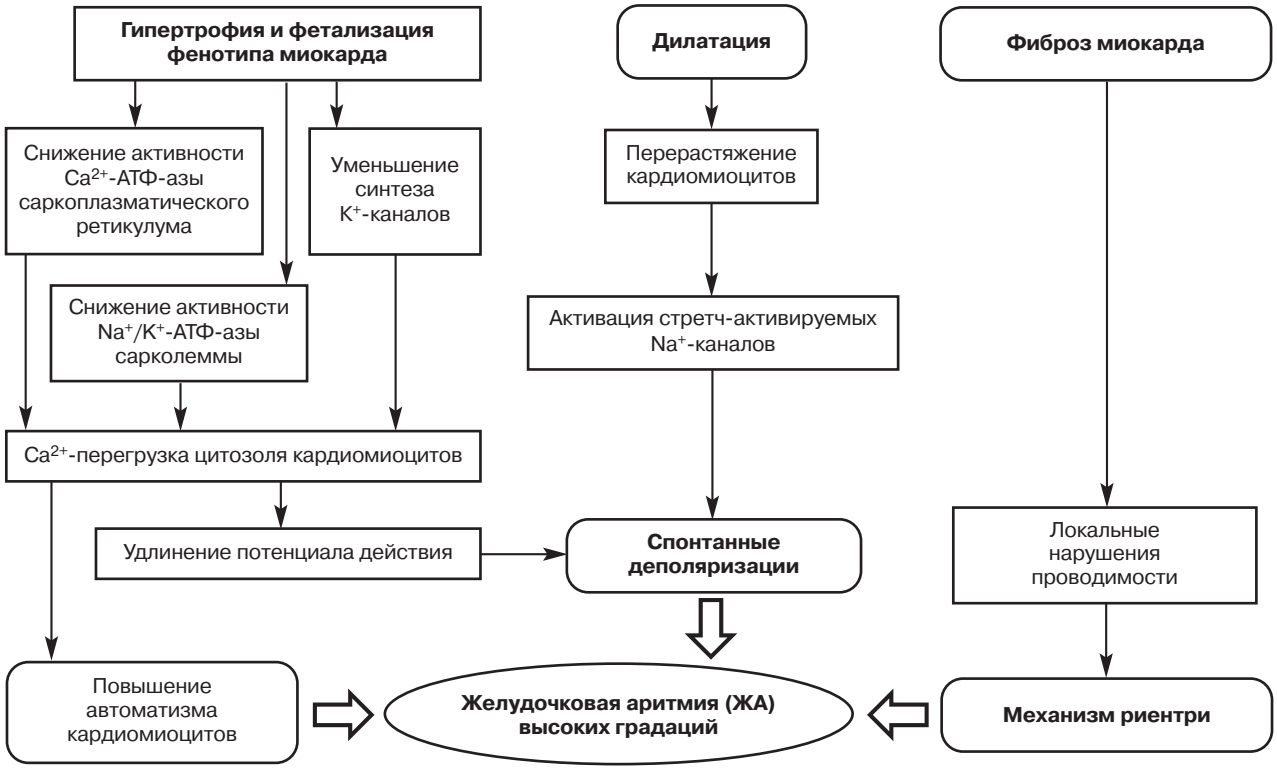


Рис. 1. Патогенез ВСС при ХСН: роль миокардиальных нарушений

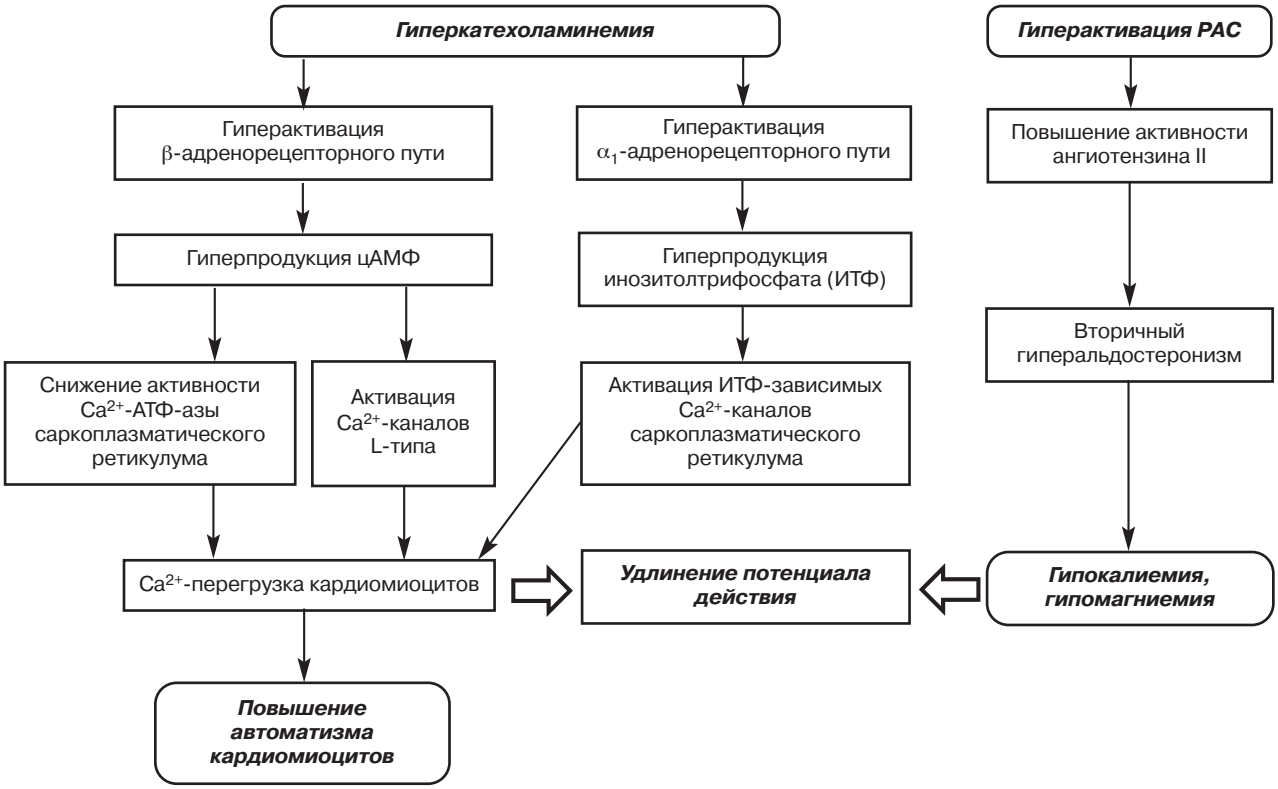


Рис. 2. Патогенез ВСС при ХСН: прямая роль нейрогуморальной активации

ми функциями Poelzing и Rosenbaum провели исследование, в котором была измерена скорость проведения и рассмотрены трансмуральные изменения продолжительности потенциала действия в моделях с СН. Количество видимого коннексина-43 в миокарде определяли локальным иммунофлуоресцентным методом. По сравнению с контрольными показателями его было меньше на 40%. Этот факт был связан со значительным уменьшением внутриклеточной связи трансмуральных мышечных слоев и скорости проведения возбуждения по миокарду. Результаты исследований привели к заключению, что уменьшение количества коннексина-43 вызывает несогласованность между трансмуральными мышечными слоями, приводящую к возникновению медленного проведения, значительной дисперсии реполяризации между эпикардиальными и более глубокими миокардиальными слоями и к формированию аритмических субстратов в поврежденном миокарде.

Рост и активность симпатического нерва

Установлена прямая связь выраженности вегетативного дисбаланса, проявляющегося снижением парасимпатического контроля ритма сердца, с риском ВСС. Так, более низкая вариабельность сердечного ритма (ВСР) сопряжена с более высоким риском ВСС у больных, перенесших ИМ; аналогичная зависимость обнаружена между частотой ВСС и показателями барорефлекторной чувствительности, оцениваемой с помощью введения фенилэфедрина. Об особенно высокой значимости снижения барорефлекторной чувствительности в повышении риска ВСС у больных с ХСН свидетельствуют данные мультицентрового исследования ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction): при сочетании низкого барорефлекса со снижением ФВ ЛЖ (35% и менее) частота ВСС возрастает в 8,7 раза. В работе изучалась закономерность между снижением ВСР и/или барорефлекторной чувствительности (БРЧ) и увеличением уровня летальности у больных, перенесших острый ИМ. В исследование входили 1284 пациента в сроки в среднем через 28 мес после перенесенного острого ИМ с последующим наблюдением (в среднем около 21 мес). Первичной конечной точкой стала кардиальная летальность. Низкие показатели вариабельности сердечного ритма и барорефлекторной чувствительности явились мощными предикторами сердечной смерти независимо от ФВ ЛЖ и наличия спонтанных желудочковых аритмий (ЖА).

Следует отметить, что, согласно данным MACAS, у больных с ДКМП аномальные показатели вариабельности сердечного ритма и барорефлекторной чувствительности не являлись предикторами ВСС [8].

После повреждения миокарда периферические нервы срастаются с его стенками, развивается пролиферация нейролемы и регенерация аксона, впоследствии возникает симпатическая гиперинервация [26]. В клинических работах Cao и соавт. выявили, что у пациентов, которые в анамнезе имели эпизоды аритмии, плотность нервов в миокарде желудочков была значительно выше по сравнению с пациентами без аритмии в анамнезе, но с СН. Для доказательства связи между симпатической нервной активностью и аритмогенезом D. Jardine с помощью множественных электродов, приклеенных к левому кардиоторакальному нерву, записал кардиальную симпатическую нервную активность у овец с острым ИМ и выявил спонтанный эпизод желудочковой фибрилляции [28]. Согласно данным исследования, возникновению приступа предшествовало увеличение кардиальной симпатической нервной активности.

Анатомические изменения миокарда

Полагают, что желудочковые аритмии при острой ишемии миокарда возникают по механизму риентри, который развивается из-за наличия участков замедленного проведения и разницы в продолжительности монофазного потенциала действия внутри и вне ишемической (пограничной) зоны [13]. Наиболее изученным в эксперименте является моделирование механизма риентри при ИМ, где субстратом ЖТ данного механизма является зона миокарда, пограничная с некротизированной тканью, образованная из переплетенных между собой островков жизнеспособных миокардиальных волокон и соединительной ткани. Интраоперационное трансмуральное картирование показало, что возможность запуска индуцируемой желудочковой тахикардии зависит от формирования этой петли риентри, начало которой образуется зоной критического замедления проведения волны возбуждения в миокарде. В экспериментальных работах было показано возникновение блокады либо изменение скорости проведения возбуждения в ряде участков миокарда перед развитием фибрилляции желудочков. В этих условиях преждевременный импульс приводит к внезапному нарушению распространения волны возбуждения. Поддержание фибрилляции желудочков осуществляется механизмом микрориентри.

В экспериментальных и клинических исследованиях при использовании техники эпи- и эндокардиального картирования зона миокарда с замедленной проводимостью характеризовалась расширенными фрагментированными желудочковыми комплексами сниженной амплитуды. Медленное проведение объясняется сокращением числа контактов между мышечными волокнами.

С появлением метода ЭКГ высокого разрешения (ВР) с помощью усреднения сигнала стало возможным неинвазивное выявление этих сигналов, названных поздними потенциалами желудочков (ППЖ), которые регистрируются с поверхности тела в виде низкоамплитудной фрагментированной электрической активности, локализованной в конце комплекса *QRS* и на протяжении сегмента *ST*. Таким образом, зоны миокарда с задержанной желудочковой деполяризацией могут представлять собой патолого-анатомический субстрат для риентри, а ППЖ являются маркерами этого аритмогенного субстрата.

Прогностическое значение ЭКГ ВР изучалось в исследовании MUSTiT, которое включало больных с ИБС с низкой ФВ ЛЖ (менее 40%) и неустойчивой желудочковой аритмией (ЖА). Больные с аномальными показателями ЭКГ ВР имели существенно более высокий уровень аритмической (28% против 17%) и общей (43% против 35%) летальности по сравнению с пациентами с нормальной ЭКГ ВР. Однако эти данные не были подтверждены у больных с ДКМП в исследовании MACAS. В то же время в более ранних исследованиях Mancini и соавт. (1993 г.) сделали вывод о достаточно высоком прогностическом значении этого метода для прогнозирования аритмических событий (чувствительность 100% и специфичность – 45%).

Комбинация патологической ЭКГ ВР и данных спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (преобладание низкочастотного компонента общего энергетического спектра) позволяет выделить группу пациентов, имеющих наибольшую вероятность развития желудочковых аритмий с показателями чувствительности, специфичности и диагностической точности 87, 93 и 90% соответственно [5].

Было проведено исследование, в котором были проанализированы существующие и новые алгоритмы ЭКГ ВР для диагностики электрической нестабильности миокарда и прогнозирования жизнеугрожающих желудочковых аритмий у больных с различной сердечной патологией. По данным этой работы положительная предсказуемая ценность метода не превышала 30%. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность временно́го анализа ЭКГ ВР у больных с желудочковой тахикардией и желудочковой экстрасистолией высоких градаций составляла соответственно 73 и 63%, 73 и 82%, 73 и 70%.

У больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка диагностическая точность временно́го анализа повышалась до 75% в группе с сопутствующей желудочковой экстрасистолией высоких градаций, но снижалась в группе с сопутствующей ЖТ (62,5%) из-за большого числа ложноположительных результатов.

У больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда отмечается высокая специфичность временно́го анализа ЭКГ ВР (83–100%), что указывает на высокое отрицательное прогностическое значение и позволяет выявить пациентов с относительно невысоким риском развития желудочковых аритмий при отсутствии ППЖ в этой группе больных [9].

Исходя из результатов нескольких исследований, на вариацию амплитуды *T*-волны (*T*-wave amplitude – *TWA*) указывают как на маркер риска ВСС у пациентов с ишемической или неишемической КМП. Согласно данным наблюдения, в группе из 107 пациентов с СН и ФВ ЛЖ менее 45% частота аритмий у больных с положительной *TWA* составила 21%, с отрицательной *TWA* – 0%.

Турбулентность сердечного ритма – менее изученный способ измерения вегетативной регуляции ритма сердца, основанный на измерении вариабельности кардиоциклов в период синусового ритма после единичных желудочковых экстрасистол (ЖЭ) по данным 24-часового анализа ЭКГ. Отсутствие турбулентности ритма после ЖЭ, по данным D. Schmidt и соавт. (1999 г.), явилось серьезным предиктором общей летальности. Однако эти данные позже не были подтверждены в исследованиях MADIT II и MACAS.

Прогностическое значение дисперсии и вариабельности *QT,* несмотря на большое число публикаций, остается противоречивым и не подтвержденным в крупных рандомизированных исследованиях. Вот почему данные методики не занимают значимое место в структуре стратификации факторов риска ВСС.

В своих работах А. В. Антипенок изучал взаимосвязь депрессивных расстройств и факторов риска ВВС у больных с ХСН [1]. Согласно данным исследования, депрессивные расстройства выявлялись у 41,41% больных с ХСН I–III ФК по NYHA, из них у 20,2% наблюдалась истинная депрессия, которая нарастала с увеличением тяжести ХСН и зависела от этиологии заболевания (была более высокой степени у больных с ХСН на фоне ИБС). Вторым фактором была значительно более высокая ЧСС в покое у больных с ХСН I–II ФК и истинной депрессией, которая коррелировала с тяжестью депрессивного расстройства. При ХСН III ФК по NYHA депрессивные расстройства не оказывали значимого влияния на ЧСС в покое и не коррелировали с ней. Присутствие истинной депрессии у больных с ХСН негативно сказывалось на показателях ВСР, причем наиболее часто изменялись частотные, а не временны́е показатели. При ХСН I ФК отмечалось значительное снижение основных

показателей активности парасимпатического отдела вегетативной регуляции сердечной деятельности, что косвенно свидетельствует о нарастании активности симпатического звена регуляции. У больных с ХСН III ФК влияние депрессии на показатели ВСР было менее выражено и проявлялось только увеличением индекса вагосимпатического взаимодействия. В зависимости от этиологии заболевания наблюдались различия только при I ФК ХСН: истинная депрессия имела большее негативное влияние на показатели ВСР у больных с ИБС. При ХСН II–III ФК влияние депрессии на ВСР не зависело от этиологии ХСН. Легкие депрессивные расстройства, независимо от этиологии и ФК ХСН, не оказывали значительного влияния на ЧСС в покое и показатели ВСР больных с ХСН. Наличие депрессивных расстройств, независимо от степени их выраженности и ФК ХСН, не оказывали влияния на функциональное состояние миокарда и геометрию сердца больных ХСН. Истинная депрессия значительно усугубляла исходно имеющийся у больных ХСН вегетативный дисбаланс (снижение активности парасимпатического отдела, гиперсимпатикотония). Вероятно, депрессия может повышать риск внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН, особенно при I ФК и при ХСН ишемической этиологии [1].

Вариабельность сердечных сокращений также является прогностически значимым маркером для определения риска ВСС.

Такие подходы, как оценка вариабельности сердечных сокращений и так называемая альтернация зубца *T*, пока представляются перспективными для более углубленного изучения факторов риска ВСС у больных с систолической дисфункцией ЛЖ.

Одним из предикторов ВСС на всех этапах заболевания СН является мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptid – BNP). В 1984 г. была идентифицирована его химическая структура. BNP продуцируется в предсердиях в ответ на изменение растяжения стенки миокарда или объема нагрузки. По закону Лапласа миокардиальное напряжение прямо пропорционально толщине стенки миокарда. У молодых и здоровых лиц уровень BNP в плазме обычно ниже 20 пг/мл. По данным Фремингемского исследования уровень BNP в плазме у женщин составляет в среднем 15,7 пг/мл, у мужчин – 12,8 пг/мл. С возрастом концентрация BNP увеличивается на 1% через каждое десятилетие.

Чем выше функциональный класс СН, тем выше значение BNP. Показано, что у пациентов с сердечной недостаточностью I ФК по NYHA среднее значение BNP составляет 83 пг/мл, II ФК – 135 пг/мл, III ФК – 459 пг/мл, IV ФК – 1119 пг/мл. Увеличение BNP на каждые 100 пг/мл увеличивает риск смерти на 35%. При многофакторном анализе выявлено, что из таких показателей, как уровень BNP, фракция выброса ЛЖ, систолическое артериальное давление, уровень эндотелина, ФК по NYHA, только уровень BNP оказался единственным независимым предиктором ВСС [6].

ПУСКОВЫЕ ФАКТОРЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

Острая желудочковая дилатация

Некоторые авторы считают, что дилатация непораженных участков миокарда вначале носит компенсаторный характер и направлена на восстановление ударного объема и поддержание системной гемодинамики. Ввиду ограниченности максимального расстояния, на которое каждый саркомер может уменьшить свою длину, повышение ударного объема достигается за счет увеличения числа последовательно расположенных саркомеров (соскальзывание), что, в свою очередь, приводит к увеличению объема полости желудочка.

Согласно данным исследования SOLVD, проведенного с участием 311 пациентов, наблюдалась прямая связь степени увеличения левого желудочка и его диастолического объема с частотой возникновения желудочковых аритмий. Ишемия миокарда меняет внутриклеточный кислородный баланс, в результате чего развиваются изменения в электролитном составе и клеточный ацидоз [31]. Эти процессы приводят к электрофизиологическим сдвигам, а затем к развитию желудочковых аритмий [49].

Определение пациентов с высоким риском ВСС

Существует много подходов для определения пациентов с высоким риском возникновения ВСС. Хотя многие методы стратификации риска коррелируют с увеличением риска внезапной сердечной смерти в различных группах, субоптимальные предикторные показатели не выявили доминирующей стратегии в проводящихся клинических исследованиях.

Фракция выброса левого желудочка

Дисфункция левого желудочка – хорошо известный показатель риска ВСС. Отмечается обратная зависимость между величиной ФВ ЛЖ и риском ВСС. Исследование The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (ScD-HeFT) показало, что у пациентов с ФВ ЛЖ менее 35%, с СН II–III ФК по NYHA и ишемической или дилатационной кардиомиопатией уровень смертности в контрольной группе со стандартной медикаментозной терапией

составил 7% [37]. В другом исследовании в подгруппах пациентов, перенесших ИМ, при ФВ менее 20%, 21–30% и 31–40% ВСС в течение года возникала соответственно в 9,4; 7,7 и 3,2% случаев. У больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ менее 40%) ВСС отмечалась в 2 раза чаще, чем при ФВ, равной 41–50%, и примерно в 4 раза чаще, чем при ФВ выше 50%.

ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Бета-блокаторы

Впервые бета-блокаторы для лечения СН были использованы в 1975 г. [48]. Результаты больших клинических исследований показали, что 3 вида бета-блокаторов (включая бисопролол, метопролол и карведилол) были эффективны в уменьшении смертности пациентов с хронической СН [15, 18, 27, 38, 41, 46]. По данным исследования Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET), абсолютное уменьшение смертности более чем на 5 лет в группе больных, принимающих карведилол, было на 5,7% больше по сравнению с больными, принимающими метопролол. Из исследования MERIT-HF видно, что в группе метопролола CR/XL случаи ВСС были реже, чем в группе плацебо, RR 0,59 (0,45–0,78). Исследование Post hoc analysis from the MUSTT продемонстрировало, что с использованием этих трех бета-блокаторов смертность в течение 5 лет составила 50%, без приема бета-блокаторов – 66%. Положительное влияние бета-блокаторов отмечалось у пациентов с тахикардией и без нее, но на частоту аритмогенной смерти или остановки сердца использование бета-блокаторов существенно не влияло [23]. По данным исследований, при ишемической кардиомиопатии в состоянии гибернации может пребывать до половины всего жизнеспособного миокарда. И именно бета-блокаторы решают задачу «пробуждения» и активного включения в функционирование участков гибернирующего миокарда, что было продемонстрировано в эксперименте, в котором применение бета-блокаторов в комбинации с иАПФ у больных с наличием жизнеспособного миокарда в зонах нарушенной сократимости сопровождалось повышением ФВ ЛЖ, уменьшением степени дилатации ЛЖ, тяжести декомпенсации и зон асинергии. В исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart failure) целью явилось решение вопроса о влиянии липофильного β-блокатора метопролола на общую смертность. В исследовании участвовал 3991 пациент. Ведущими характеристиками пациентов были: низкая фракция выброса, пожилой возраст, перенесенный инфаркт миокарда, умеренная или средней тяжести СН. Ведущей причиной летальных исходов у больных с СН II и III ФК по NYHA была внезапная сердечная смерть. Больные с СН IV ФК чаще умирали от прогрессирования СН. Это исследование показало, что метопролол снижает не только частоту внезапной смерти, но и частоту смерти от прогрессирования СН (риск смерти соответственно снижался на 41 и 49%). Количество побочных эффектов в группе метопролола составляло 13,9%, а в группе плацебо – 15,3%. Сроки госпитализации по поводу прогрессирования СН снизились на 36%. Клиническое значение этого исследования заключалось в первую очередь в том, что оно поставило окончательную точку в 25-летнем споре: использовать ли бета-блокаторы в лечении больных с СН? Установлено, что липофильный β_1-блокатор метопролол – новый стандарт в лечении СН с точки зрения доказательной медицины. При приеме один раз в сутки метропролол достоверно улучшал выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной ФВ: наблюдалось снижение общей смертности на 34%, кардиоваскулярной смертности – на 38%, снижение случаев внезапной смерти на 41% и снижение случаев смерти от НК – на 49%. Метопролол – хорошо переносимый препарат, не имеющий различий по частоте побочных эффектов по сравнению с плацебо.

АПФ-ингибиторы и блокаторы рецепторов ангиотензин II

Более двух десятилетий назад было установлено, что ингибиторы АПФ снижают смертность и частоту госпитализаций больных с сердечной недостаточностью, дисфункцией и низкой фракцией выброса левого желудочка. В настоящее время ингибиторы АПФ являются препаратами выбора в лечении больных с ХСН.

Программа Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Candesartan (CHARM) выявила положительное влияние кандесартана (специфический антагонист рецепторов ангиотензин II) на выживаемость. Это программа состояла из трех компонентов: CHARM-alternative (2028 пациентов с ФВ ЛЖ менее 40%), CHARM-added (2548 пациентов с ФВ ЛЖ менее 40%, уже принимающих АПФ-ингибиторы) и CHARM-preserved (3023 пациента с ФВ ЛЖ больше 40%) [3, 25, 36, 40]. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: принимающие кандесартан и плацебо. Согласно данным исследования, в группе больных, принимающих кандесартан, 8,5% пациентов умерли от внезапной сердечной смерти, 6,2% – от прогресси-

рующей СН. Кандесартан уменьшил как частоту возникновения ВСС (HR – 0,85), так и частоту смертности, возникшей от прогрессирования СН (HR – 0,78) [44, 47]. Во многих исследованиях, включая AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) и TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation), также выявлено достоверное снижение смертности во время лечения ингибиторами АПФ. В исследовании AIRE изучалась эффективность рамиприла у больных с ИМ, осложнившимся сердечной недостаточностью. В группе пациентов, принимающих рамиприл, риск смерти снизился на 27% по сравнению с группой плацебо [19].

Антиаритмические препараты

Амиодарон – это антиаритмический препарат, который обладает свойствами препаратов I, II, III, и IV классов. Считается, что амиодарон не действует на степень выживаемости пациентов с СН и низкой ФВ ЛЖ, но некоторые исследования показали, что амиодарон уменьшает частоту внезапной сердечной смерти и увеличивает ФВ ЛЖ [10, 14, 16, 20, 34, 42, 43]. Несмотря на его побочные эффекты, такие как повреждение щитовидной железы, пульмональная токсичность, гепатотоксичность, невропатии (за счет ионов иода) и др., амиодарон остается самым часто используемым препаратом для профилактики тахиаритмий. Другие антиаритмические препараты, такие как соталол, могут использоваться для профилактики ICD-шока (implantable cardiodefibrillator shock) в случаях, когда амиодарон не эффективен, не переносится или его применение противопоказано из-за побочных эффектов. Согласно исследованию DIAMOND-CHF (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Congestive Heart Failure), не наблюдалось различия уровня ВСС между пациентами, рандомизированными в группу больных, получающих дофетилид, и больными в группе плацебо [29]. Клиническое исследование дофетилида было ограничено из-за межмедикаментозного взаимодействия и наличия у пациентов почечной недостаточности. Несмотря на значительное подавление желудочковой эктопической активности, препараты антиаритмического IC класса – флекаинид и энкаинид – увеличивали общую и аритмогенную смертность у пациентов с ИБС и низкой ФВ ЛЖ [39]. Применение других антиаритмических препаратов I класса – хинидина, прокаинамида и пропафенона плохо изучено у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Однако данные существующих мета-анализов показали, что использование препаратов I класса уменьшает выживаемость пациентов с ИБС [21]. Для оценки влияния амиодарона на общую смертность у больных с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) и бессимптомными желудочковыми аритмиями на клинической базе 24 медицинских центров США были обследованы 674 больных (средний возраст 66 лет, 99% из них – мужчины) с ЗСН, кардиомегалией, частотой желудочковых экстрасистол 10 в час и более и ФВ ЛЖ 40%. В группе амиодарона умер 131 (39%) больной, в группе плацебо – 143 (42,3%), общая выживаемость за 2 года составила 69,4% в группе амиодарона и 70,8% – в группе плацебо (p=0,60). Количество случаев внезапной сердечной смерти составило соответственно 15 и 19%. Через 6 мес в группе амиодарона отмечено более значительное увеличение ФВ ЛЖ, чем в группе плацебо (33,7% против 29,2%, p<0,001). Частота бессимптомных желудочковых аритмий у пациентов в группе амиодарона была ниже, чем в группе плацебо. У больных с хронической сердечной недостаточностью и бессимптомными желудочковыми аритмиями амиодарон подавляет аритмии и улучшает функцию левого желудочка, но не снижает риска внезапной смерти и не увеличивает выживаемость [45].

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы. Вторичная профилактика

У пациентов, которые в анамнезе имеют желудочковую тахикардию, риск рецидива жизнеугрожающих аритмий высокий. Первые исследования по изучению эффективности ICD-терапии инициировал M. Mirowski (1983 г.). Анализ данных, полученных после первых 52 имплантаций, показал снижение смертности против ожидаемой на 52%. Общая смертность в течение года составила 22,9%, а внезапная – 8,5%. В таблицах 1 и 2 суммированы выводы нескольких исследований, проведенных по вопросу профилактики ВСС. В исследовании AVID (Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillators) уменьшение смертности в рандомизированной группе больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКВД) и в группе пациентов, получающих медикаментозную терапию, составляло соответственно 7 и 11% [46]. Данные положительного влияния ИКВД на продолжительность жизни были получены и в других исследованиях (Canadian Implantable Defibrillator Study and the Cardiac Arrest Study Hamburg – CASH) [32]. Эти клинические исследования также поддерживали использование ИКВД-терапии у пациентов с хронической СН, низкой ФВ ЛЖ и синкопе неясного происхождения [17]. Имплантация ИКВД не показана при частых желудочковых тахиаритмиях пациентам с прогрессирующей СН. Основными исследованиями по изучению эффек-

Таблица 1

Первичная профилактика ВСС при ИКВД по данным различных исследований

Показатель	MADIT, 1996	CABG-Patch, 1997	MUSST, 1999	MADIT II, 2002	DINAMIT, 2004	DEFINITE, 2004	SCD-HeFT, 2005
Число пациентов	196	900	704	1232	674	458	2521
Клинические особенности пациентов	Первичный ИМ, индуцированная, рефрактерная к пропафенону ЖТ	Все пациенты с позитивным SAECG	Первичный ИМ/БКА, неустойчивая ЖТ, индуцированная ЖТ	Первичный ИМ/БКА	ИМ (<40 дней), уменьшенная вариабельность ЧСС	Неишемическая КМП, неустойчивая ЖТ	Ишемическая и неишемическая КМП, СН II–III ФК по NYHA
ФВ ЛЖ, %	<35	<35	<40	<30	<35	<36	<35
Рандомизация	Антиаритмические агенты и ИКД	CABG и ИКД	Антиаритмики или ИКД с консервативной терапией	Консервативная терапия и ИКД	Консервативная терапия и ИКД	Консервативная терапия и ИКД	Консервативная терапия, амиодарон и ИКД
Срок наблюдения, мес	27	32	39	20	39	29	45
Уменьшение смертности	HR 0,46 (0,26–0,92) p=0,009	HR 1,07 (0,81–1,42) p=0,64	HR 0,69 (0,32–0,63) p<0,001	HR 0,69 (0,51–0,93) p=0,02	HR 1,08 (0,76–1,55) p=0,66	HR 0,65 (0,40–1,06) p=0,008	ИКД: HR 0,77 (0,62–0,96), p=0,007 Амиодарон: HR 1,06 (0,86–1,30), p=0,53

Таблица 2

Вторичная профилактика ВСС при ИКД по данным различных исследований

Исследование, год	Клинические особенности пациентов	Число пациентов	Рандомизация	Срок наблюдения, мес	Уменьшение смертности
AVID, 1997	ЖТ/ЖФ/остановка сердца, ЖТ/синкопе, ЖТ/ФВ ЛЖ<40%	1016	Антиаритмические агенты (97% – амиодарон) и ИКД	18	HR 0,66 (0,51–0,85), p<0,02
CASH, 2000	ЖТ/ЖФ/остановка сердца	288	Антиаритмические агенты (амиодарон, пропафенон, метопролол) и ИКД	57	HR 0,82 (0,62–1,11), p=0,08
CIDS, 2000	ЖТ/ЖФ/остановка сердца, ЖТ/синкопе, ЖТ/ФВ ЛЖ<35%	659	Амиодарон и ИКД	35	HR 0,80 (0,60–1,08), p=0,14

тивности ИКВД во вторичной профилактике ВСС были: AVID, CASH, CIDS. В исследование AVID (Amiodarone Versus Implantable Defibrillator Study) были изучены 1016 пациентов с анамнезом внезапной смерти, связанной с желудочковой тахикардией/фибрилляцией желудочков, и с симптоматическими желудочковыми тахикардиями при ФВ ЛЖ менее 40%. В контрольной группе у 10% больных кроме амиодарона использовался соталол. Период наблюдения составил 3 года. При оценке результатов смертность в группе лекарственной терапии составила 35,9%, у пациентов с ИКВД – 24,6% (p<0,001) при преимуществе в снижении летальности у последних на 31%. Эффективность ИКВД в первичной профилактике ВСС изучалась во многих исследованиях, основными из которых явились: CABG-Patch, MADIT, MADIT II, MUSTT, SCD-HeFT. Исследование SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) составили пациенты с СН II–III ФК по NYHA, с ФВ ЛЖ, равной 35% и менее. Все пациенты получали традиционную лекарственную терапию по лечению сердечной недостаточности. Была проведена рандомизация пациентов на три группы: 1-я – назначение кордарона, 2-я – имплантация ИКВД, 3-я – плацебо. В сравнении с плацебо, терапия амиодароном

ассоциировалась с аналогичным риском смерти. Применение ИКВД выявило снижение смертности на 23% по сравнению с группой плацебо. Подавляющее большинство исследований, которые изучали применение ИКВД в первичной и вторичной профилактике ВСС, продемонстрировали его значительную эффективность. ИКВД, появившиеся в клинической практике в 1980 г., сегодня являются безальтернативным методом профилактики ВСС [4].

Ресинхронизирующая терапия

Ресинхронизирующая терапия является относительно новым методом, который вызывает обратное ремоделирование желудочков, улучшает функцию ЛЖ и другие симптомы СН. Эти функции выполняются путем использования дополнительного желудочкового электрода, который вызывает дополнительную стимуляцию левого желудочка, синхронизированную или нет (при ФП) с предсердным ритмом, что позволяет корригировать внутрисердечное проведение с целью устранения (или минимизации) механической диссинхронии сердца. В итоге возрастает производительность сердца и снижается выраженность ХСН. Стимуляция осуществляется посредством электрокардиостимулятора (ЭКС) с тремя стимулирующими электродами. Два из них – это обычные стимулирующие электроды, традиционно расположенные в правом предсердии и ПЖ. Третий электрод предназначен для стимуляции ЛЖ. В подавляющем большинстве случаев используется трансвенозный доступ для проведения левожелудочкового электрода. Этот электрод проводится через коронарный синус (КС) в венозную систему сердца и располагается в одной из ее ветвей на заднебоковой стенке ЛЖ, обычно это латеральная (маргинальная) вена сердца. ЭКС имеет три разъема, к которым подключаются электроды. Нанесение стимулов на правый и левый желудочек может производиться одномоментно либо с небольшой задержкой по времени и опережением одного из желудочков. Основные параметры сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) – предсердно-желудочковая (AV) и межжелудочковая (VV) задержка – определяются при специальном тестировании и путем индивидуального подбора с помощью ЭхоКГ, тканевой допплерографии, что должно обеспечивать максимальное улучшение гемодинамических показателей. Обычно эффект электрической ресинхронизации ярко отражается на поверхностной ЭКГ – уменьшением продолжительности *QRS*-комплексов, однако степень укорочения желудочкового комплекса на ЭКГ не является прямым предиктором гемодинамического и клинического эффектов СРТ. Мета-анализы ранее проведенных исследований показали, что СРТ (CRT) уменьшает смертность от прогрессирующей СН на 51%, но не влияет на частоту возникновения ВСС. В исследовании COMPANION (the Comparison of Medical Therapy, Pacing, And Defibrillation in Chronic Heart Failure) были получены данные, которые показали, что у пациентов, получающих медикаментозную терапию, использование CRT (CRT-P) уменьшает смертность на 24%, а использование CRT с дефибриллятором (CRT-D) – на 36%. Исследование Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study (CARE-HF) также продемонстрировало, что использование CRT уменьшает смертность на 10%. В этом исследовании было показано, что имплантация CRT уменьшает межжелудочковую задержку, конечный систолический объем (КСО), степень митральной регургитации, увеличивает ФВ ЛЖ и улучшает качество жизни пациентов. Положительное влияние CRT на уменьшение частоты внезапной смерти на этой стадии было изучено недостаточно.

В исследовании Path-CHF наблюдалось заметное (на 63%) улучшение функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA. У многих пациентов функциональный класс улучшился на 1–2 пункта. Эти улучшения наблюдались на протяжении как минимум 12 мес после имплантации бивентрикулярного кардиостимулятора (БВС). Показатели качества жизни при этом, однако, улучшились незначительно. В исследованиях MUSTIC и SR/AF 1 выявлено улучшение функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA на 25 и 27% (p=0,0001), а качество жизни улучшилось соответственно на 36 (p=0,0001) и 32% (p=0,002). По данным исследования MIRACLE также произошло улучшение функционального класса сердечной недостаточности по классификации NYHA (p=0,001). Качество жизни оценивалось по опроснику Minnesota Living with HF score. В других исследованиях также изучали данный параметр на основании теста с 6-минутной ходьбой и пиковой скорости потребления кислорода.

Результаты тестов с 6-минутной ходьбой и потребления кислорода были схожими во всех исследованиях и характеризовались достоверным увеличением пройденного расстояния и пиковой скорости потребления кислорода. Увеличение данного показателя на фоне ресинхронизации происходило на величину от 1 до 2 мл/кг/мин. Расстояние, проходимое пациентами, имеющими систему ресинхронизации сердца, за 6 мин, увеличилось на 20–40 м по сравнению с контрольной группой. По ходу проведения исследований измерялись и другие показатели, которые также свидетельствовали о повышении толерантности к физи-

ческой нагрузке на фоне ресинхронизации. Таким образом, было сделано общее заключение, что ресинхронизация сердца при сердечной недостаточности повышает сердечный выброс, улучшая тем самым переносимость физических нагрузок и качество жизни.

По данным большинства исследований, за 6 мес наблюдения у пациентов с системой ресинхронизации сердца улучшились все параметры систолической функции левого желудочка. Только в одном исследовании было выявлено уменьшение массы миокарда левого желудочка. Не произошло достоверного улучшения диастолической функции и формы (сферичности) левого желудочка. Ресинхронизация сердца существенно не влияет на уровень нейропептидов и параметры вариабельности сердечного ритма. Надо также отметить, что влияние ресинхронизации на эхокардиографические параметры начинается через месяц после имплантации системы и способно со временем вызвать обратное ремоделирование миокарда левого желудочка, что было показано в исследованиях Path-CHF, MUSTIC, VIGOR-CHF, MIRACLE, CONTAC CD. Однако утверждение о влиянии ресинхронизации на сферичность ЛЖ и массу миокарда остается дискутабельным и требует дальнейшего изучения [7].

По данным MERIT-HF Study Group, доля случаев внезапной смерти среди других смертельных исходов у пациентов с ХСН II ФК (NYHA) достигает 64%, в группе пациентов III ФК – 59% и снижается среди пациентов IV ФК до 33%, где основной (56%) причиной смерти является непосредственно сердечная недостаточность. Изучение применения ИКД для профилактики внезапной смерти среди больных сердечной недостаточностью показало их высокую эффективность. Так, в основных рандомизированных исследованиях MADIT, MADIT-II, MUSTT, SCD-HeFT была доказана целесообразность использования данных устройств у больных с ХСН II–III ФК, с ФВ ЛЖ 35–40% и менее. В то же время ресинхронизирующая терапия не продемонстрировала существенного влияния на уменьшение доли ВСС в общей смертности у больных ХСН. Применение устройств СРТ-Д (дефибрилляторов), сочетающих в себе функции бивентрикулярного кардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора, является более обоснованным и перспективным, чем использование устройств только для СРТ. Показания к применению устройств СРТ-Д нашли отражение в рекомендациях Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов и Европейского общества кардиологов по профилактике ВСС и лечению желудочковых аритмий 2006 года: «ИКД-терапия в комбинации с бивентрикулярной стимуляцией может быть эффективна для первичной профилактики, для снижения общей смертности посредством снижения ВСС у пациентов III или IV ФК по NYHA, получающих оптимальную лекарственную терапию, имеющих синусовый ритм, с *QRS*-комплексами, равными как минимум 120 мс, предполагаемый срок жизни которых может быть более 1 года». Класс показаний IIa, уровень доказательности B. Более современная версия показаний для СРТ представлена в «Национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН».

1. Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) (предсердно-двухжелудочковая стимуляция) показана больным с ХСН III–IV ФК по NYHA, желудочковой диссинхронией (*QRS*⩾120 мс и по данным ЭхоКГ) и сниженной ФВ ЛЖ, которые не могут быть компенсированы на оптимальной медикаментозной терапии. Применение СРТ позволяет улучшать симптоматику больных (класс показаний I, степень доказательности A), снижать число госпитализаций (класс показаний I, степень доказательности A) и снижать смертность (класс показаний I, степень доказательности B).

2. Имплантация ИКВД с возможностью сердечной ресинхронизирующей терапии показана больным с ХСН III–IV ФК по NYHA, сниженной ФВ ЛЖ и желудочковой диссинхронией для улучшения течения заболевания и снижения смертности (класс показаний IIa, степень доказательности B). Следует отметить, что в американских показаниях СРТ рекомендуется в дополнение к лекарственной терапии у пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA и диссинхронией, в отличие от российских, где говорится о невозможности компенсации данных больных при приеме оптимальной лекарственной терапии. В европейских и американских рекомендациях жестко сформулированы противопоказания к стимуляции правого желудочка у больных с брадиаритмиями и дисфункцией ЛЖ, кроме того, противопоказана имплантация обычного двухкамерного ЭКС пациентам с ХСН и высокой степенью AV-блокады, поскольку при стимуляции ПЖ возникает диссинхрония желудочков, которая усугубляет течение ХСН. Появился специфический термин «апгрейд обычной системы ЭКС в бивентрикулярную систему стимуляции» (upgrade to biventricular pacing), подразумевающий необходимость замены у больных с развившейся сердечной недостаточностью обычного ЭКС на бивентрикулярный, с имплантацией левожелудочкового электрода. По образному выражению D. G. Benditt «имплантация одного дополнительного электрода может принести месяцы или даже годы жизни, причем более комфортной», данной группе пациентов.

До недавнего времени отсутствовали достоверные данные о преимуществах СРТ по сравнению с другими методами лечения. Проведенная серия крупных рандомизированных исследований доказала существенные преимущества СРТ как в улучшении выживаемости пациентов, так и в динамике качества жизни, а также продемонстрировала экономическую эффективность их применения [11].

Хирургические возможности при лечении сердечной недостаточности

Наряду с медикаментозной терапией и имплантацией 3-камерных водителей ритма и дефибрилляторов все большую роль играет оперативное лечение. Существуют различные хирургические возможности при лечении сердечной недостаточности. Среди них пересадка сердца, реконструкция митрального клапана, кардиомиопластика, реваскуляризация, механическая поддержка сердца, замена или восстановление миоцитов (с помощью стволовых клеток). Одним из методов является использование электронно-механических протезов сердца, которые помогают пациентам с самыми тяжелыми формами сердечной недостаточности дождаться донорского сердца или просто продлевают им жизнь. Подобные кардиопротезы разделяются на два типа. Одни приборы подсоединяются к работающему сердцу и облегчают перекачку крови по большому кругу кровообращения. Их называют вспомогательными системами кровообращения (left ventricular assist devices, LVADs). Протезы второго типа имплантируют на место удаленного сердца, и они полностью берут на себя его функции. Подобные устройства принято называть полностью искусственными сердцами (Total Artificial Heart, TAH). Первый подобный протез, изобретенный доктором Доминго Лиотта (Domingo Liotta), был использован для спасения жизни больного еще 35 лет назад.

Средняя продолжительность жизни больных, перенесших операцию трансплантации сердца, составляет 9,1 года. Мировой рекорд (на 2006 г.) по продолжительности жизни с пересаженным сердцем принадлежит Тони Хьюзману – 28 лет.

До проведения трансплантации пациенты получают медикаментозное лечение, но некоторые больные не отвечают на проводимую консервативную терапию. В результате этого возникает необходимость прибегнуть к другим методам лечения, в частности к внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВБК). ВБК широко вошла в клиническую практику на Западе как средство временной механической поддержки насосной функции левого желудочка у больных, ожидающих пересадки сердца.

Суть метода такова: соединенный с катетором тонкостенный полиуретановый баллончик (обычно емкостью 49 мл) устанавливают в нисходящей грудной аорте ниже левой подключичной артерии. Он занимает 80–90% просвета аорты. Катетер, на котором закреплен баллончик, подсоединяют к насосу, обеспечивающему как нагнетание, так и обратное всасывание гелия из баллончика. Этот баллончик раздувается в диастолу и сдувается в пресистолу (работает в противофазе, что обеспечивает улучшение доставки кислорода к миокарду, увеличение сердечного выброса, улучшение кровоснабжения тканей и уменьшение механической работы левого желудочка, улучшает коронарный кровоток). Создаваемое разряжение снижает конечное диастолическое давление в аорте, в итоге – уменьшается потребность миокарда в кислороде за счет снижения постнагрузки. Метод внутриаортальной баллонной контрпульсации был впервые применен в клинике США в 1967 г. доктором Андрианом Контровичем.

Пару лет назад в США и Европе начались клинические испытания модели Jarvik-2000. Это ротационный электрический насос размером с палец, который имплантируют непосредственно в левый желудочек. Насос соединен с вживленными проводами и электрическим аккумулятором и имеет электронное управляющее устройство, которое пациент носит на поясе.

Более 400 операций по лечению СН было сделано в США и в Канаде, есть такой опыт в странах Европы и Азии. Хирурги Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН во главе с академиком РАМН Л. А. Бокерия провели первую в России успешную операцию по вживлению искусственного левого желудочка ребенку, получившему так называемое «искусственное сердце» (насос Берлин Харт), которому впоследствии была успешно произведена пересадка донорского сердца в Италии. Операцию на сердце проводил директор Центра Лео Антонович Бокерия вместе с американскими врачами из клиники Майкла Де Бейки (Michael De Bakey, VA Medical Center). Американский имплантант одной стороной подсоединили к левому желудочку пациента, другой стороной – к аорте. По окончании операции врачи подключили искусственный орган к электропитанию, и прибор начал выполнять функции левого желудочка сердца.

В 1998 г. впервые в мире был имплантирован искусственный желудочек с принципиально новым методом действия, сконструированный при участии специалистов NASA и Майкла Де Бейки. Этот маленький насос массой всего 93 г способен перекачивать до 6–7 л крови в минуту и тем самым

обеспечивать нормальную жизнедеятельность всего организма.

Еще одной альтернативой является операция кардиомиопластики. Суть операции состоит в том, что хирургическим путем выкраивают лоскут из широчайшей мышцы спины больного. Затем этим лоскутом для улучшения сократительной функции окутывают сердце самого больного. В дальнейшем производят электростимуляцию пересаженного мышечного лоскута одновременно с сокращениями сердца больного. Эффект после проведения операции кардиомиопластики проявляется в среднем через 8–12 нед.

В последние годы внимание кардиохирургов привлекает возможность механического ограничения ремоделирования сердца с применением ограничивающей сетки Acorn. Выполненная из многослойных скрученных нитей, она представляет собой ограничительный чепчик. Сетку пришивают по атриовентрикулярной борозде и вдоль ЛЖ между основными коронарными артериями. В зависимости от размеров ЛЖ выбирают один из шести размеров. Нити, из которых выполнена сетка, эластические, но растягиваются сильнее в продольном, чем в поперечном, направлении. Это позволяет придавать декомпенсированному сердцу вместо шаровидной более физиологичную форму эллипса. Годичные наблюдения за группой больных продемонстрировали безопасность проведения процедуры и отсутствие сдавления крупных коронарных сосудов. После применения сетки Acorn уменьшался объем ЛЖ, увеличивалась ФВ ЛЖ, что приводило к обратному развитию ремоделирования миокарда ЛЖ. Было доказано уменьшение апоптоза и увеличение активности NO-синтазы в миокарде больных, подвергшихся подобному воздействию (Gupta R. C. и соавт., 2001 г.; Mitral S. и соавт., 2001 г.). Именно поэтому сегодня все большее внимание уделяется патофизиологии процессов в миокарде, происходящих при применении хирургических и механических методов в лечении ХСН. Пока степень доказательности эффективности механического противодействия ремоделированию сердца невысока (С). Но в ряде исследований (в том числе в STICH) предполагается провести тщательную проверку эффективности данного метода лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют сложные взаимодействия между дисфункцией сердца и генерацией злокачественной аритмии. Внезапная смерть часто регистрируется у пациентов с СН. Очень важно во время клинической оценки пациента с СН стратифицировать риск ВСС. После определения основной сердечной болезни должна быть проведена соответствующая ударная терапия для модификации течения болезни, улучшения симптомов и прогноза. Не рекомендовано использование антиаритмической медикаментозной терапии для профилактики ВСС у всех пациентов с СН. А когда нужно ее использовать для купирования симптоматической аритмии у пациентов с СН, препаратом выбора является амиодарон, при противопоказаниях – дофетилид или дронедарон. Пациентам с ишемической или некоронарной болезнью сердца со сниженной ФВ ЛЖ (менее 35%) и с симптомами СН (II–III ФК по NYHA) показана имплантация СРТ и ИКД. Использование CRT-P или CRT-D может улучшить клиническое состояние и качество жизни больных на различных стадиях СН. Число пациентов с СН будет расти с увеличением продолжительности жизни в результате улучшения медицинского обслуживания. Многие методы стратификации риска ВСС и фармакологическая и нефармакологическая терапия для ее профилактики будут продолжать развиваться и совершенствоваться.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Антипенок, А. В.* Факторы риска внезапной сердечной смерти и депрессивные расстройства у больных хронической сердечной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук / А. В. Антипенок. – Пермь, 2005. – 99 с.
2. *Арболишвили, Г. Н.* Внезапная (аритмическая) смерть во время холтеровского мониторирования ЭКГ / Г. Н. Арболишвили, С. Н. Насонова, А. Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 200.
3. *Арутюнов, Г. П.* Бета-блокаторы в клинической практике / Г. П. Арутюнов, А. К. Рылова // Там же. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 27–33.
4. *Бокерия, Л. А.* Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Н. М. Неминущий // Анналы аритмол. – 2006. – № 4. – С. 46–57.
5. *Бокерия, Л. А.* Клинико-функциональные особенности и результаты хирургического лечения желудочковых аритмий у больных ИБС / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, М. Г. Адамян // Кардиология. – 1998. – № 10. – С. 17–24.
6. *Бокерия, Л. А.* Мозговой натрийуретический пептид – современный маркер сердечной недостаточности. Клиническое значение / Л. А. Бокерия, Д. Ш. Самуилова, М. Г. Плющ // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 2007. – № 4. – С. 34–40.
7. *Бокерия, О. Л.* Ресинхронизационная терапия при застойной сердечной недостаточности – мнение экспертов и предварительные результаты последних рандомизированных исследований / О. Л. Бокерия // Анналы аритмол. – 2006. – № 1. – С. 11–21.
8. *Голухова, Е. З.* Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики? / Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2008. – № 1. – С. 7–24.
9. *Голухова, Е. З.* Опыт использования различных методик ЭКГ ВР при желудочковых нарушениях ритма сердца различной этиологии / Е. З. Голухова, О. Л. Бокерия, И. М Дмитриева // Международный симпозиум «Компьютерная электрография на рубеже столетий». – М., 1999.
10. *Карпов, Ю. А.* АПФ-ингибиторы как препараты выбора у больных с СН, систолической дисфункцией левого желудочка и больных с низкой фракцией выброса после перенесенного инфаркта миокарда / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 21. – С. 14–16.

11. *Ревишвили, А. Ш.* Сердечная ресинхронизирующая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности / А. Ш. Ревишвили, Н. М. Неминущий // Вестник аритмологии. – 2008. – № 48. – С. 47–57.
12. American Heart Association/ 2005 Update.
13. *Bakker, J.* Slow conduction in the infarcted human heart «Zigzag» course of activation / J. Bakker et al. // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 915–926.
14. *Bardy, G.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure / G. Bardy et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, № 3. – P. 225–237.
15. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol La patients with advanced chronic heart failure // Ibid. – 2001. – Vol. 344, № 22. – P. 1659–1667.
16. *Cairns, J.* Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT / J. Cairns et al. // Lancet. – 1997. – Vol. 349, № 9053. – P. 675–682.
17. *Connolly, S.* Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone / S. Connolly et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1297–1302.
18. *Dargie, H. J.* Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial / H. J. Dargie // Lancet. – 2001. – Vol. 357, № 9266. – P. 385–390.
19. *Domanski, M.* Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction / M. Domanski, D. Exner, C. Borkowf / Mol. Cell Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 598.
20. *Doval, H.* Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA) / H. Doval, D. R. Nul, H. O. Grancelli et al. // Lancet. – 1994. – Vol. 344, № 8921. – P. 493–498.
21. *Echt, D.* Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial / D. Echt et al. // JAMA. – 1991. – Vol. 324, № 12. – P. 781–788.
22. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in-congestive heart failure (MERIT-HF) // Lancet. – 1999. – Vol. 353, № 9169. – P. 2001–2007.
23. *Ellison, K.* Effect of B-blocking therapy on outcome in the multicenter unsustained tachikardia trial (MUSTT) / K. Ellison et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2694–2699.
24. *Goldstein, S.* Sudden cardiac death / S. Goldstein, A. Bayes de Luna, J. Gumdo-Soldevila. – Armonk: Futura, 1994. – 343 p.
25. *Granger, C.* Effects of candersartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial / C. Granger et. al. // Lancet. – 2003. – Vol. 362, № 9386. – P. 772–776.
26. *Guth, L.* Regeneration in the mammalian peripheral nervous system / L. Guth // Physiol. Rev. – 1956. – Vol. 36. – P. 441–478.
27. *Hjalmarson, A.* Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure / A. Hjalmarson et al. // JAMA. – 2000. – Vol. 283, № 10. – P. 1295–1302.
28. *Jardine, D.* A neural mechanism for sudden death after myocardial infarction / D. Jardine // Clin. Auton. Res. – 2003. – Vol. 13. – P. 339–341.
29. *Julian, D.* Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT / D. Julian et al. // Lancet. – 1997. – Vol. 349, № 9053. – P. 667–674.
30. *Kannel, W.* Cardiac failure and sudden death in the Framingham study / W. Kannel, J. Plehn, L. Cupples // Am. Heart. – 1988. – Vol. 115, № 4. – P. 869–875.
31. *Koilpillai, C.* Relation of ventricular size and function to heart failure status and ventricular dys-rhythmia in patients with severe left ventricular dysfunction / C. Koilpillai // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77. – P. 606–611.
32. *Kuck, K.* Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study. Hamburg (CASH) / Kuck K. et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 748–754.
33. *Luu, M.* Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure / M. Luu et al. // Ibid. – 1989. – Vol. 80. – P. 1675–1680.
34. *Massie, B.* Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure / B. Massie et al. // Ibid. – 1996. – Vol. 93, № 12. – P. 2128–2134.
35. *McKee, P.* The natural history of congestive heart failure: The Framingham study / P. McKee // N. Engl. J. Med. – 1971. – Vol. 285, № 26. – P. 1441–1446.
36. *McMurray, J.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Added trial / J. McMurray et al. // Lancet. – 2003. – Vol. 362, № 9386. – P. 767–771.
37. *Moss, A.* Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction / A. Moss et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, № 12. – P. 877–883.
38. *Packer, M.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure / M. Packer et al. // Ibid. – 2001. – Vol. 344. – P. 1651–1658.
39. *Pederson, O. D.* Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function / O. D. Pederson et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 292–296.
40. *Pfeffer, M.* Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: The CHARM-Overall programme / M. Pfeffer et al. // Lancet. – 2003. – Vol. 362, № 93861. – P. 759–766.
41. *Poole-Wilson, P.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised controlled trial / P. Poole-Wilson et al. // Ibid. – 2003. – Vol. 362, № 9377. – P. 7–13.
42. *Poole-Wilson P.* Mode of death in heart failure: Findings from the ATLAS trial / P. Poole-Wilson et al. // Heart J. – 2003. – Vol. 89, № l. – P. 42–48.
43. *Singh, S.* Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure / S. Singh, R. Fletcher, S. Fisher et al. // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333, № 2. – P. 77–82.
44. *St. John Sutton, M.* Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction / M. St. John Sutton et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2577–2582.
45. *Teo, K.* Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction / K. Teo, S. Usuf, C. Furberg // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 1589–1595.
46. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353, № 9146. – P. 9–13.
47. *Vusuf, S.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction he CHARM-preserved trial / S. Vusuf et al. // Ibid. – 2003. – Vol. 362, № 9386. – P. 777–781.
48. *Waagstein, F.* Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy / F. Waagstein et al. // Br. Heart. – 1975. – Vol. 37, № 10. – P. 1022–1036.
49. *Wu, J.* Transmural reentry during global acute ischemia and reperfusion in canine ventricular muscle / J. Wu, D. Zipes // Am. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. H2717–H2725.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.172.2+616.12-008.318-07

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА: МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ, ИНТЕРПРЕТАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, И. В. Волковская*

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

У здоровых людей интервал времени от начала цикла одного сердечного сокращения до начала другого не является одинаковым, он постоянно меняется. Первым это обнаружил А. Галлер в 1760 г. [22]. Явление получило название вариабельности сердечного ритма (ВСР), которая наблюдается даже в состоянии покоя в положении лежа. Характерно, что непостоянство интервала между кардиоциклами находится в пределах некой средней величины, являющейся оптимальной для определенного рассматриваемого функционального состояния организма. Все это свидетельствует о том, что ВСР следует оценивать только при стационарных состояниях, так как при любом изменении статуса организма частота сердечных сокращений (ЧСС) начинает подстраиваться под новый функциональный уровень. О вариабельности ритма сердца традиционно судят по длительности интервалов *R–R* ЭКГ, хотя более правильным будет рассматривание длительности интервалов *P–P*, так как именно начало зубца *P* как раз и является началом нового сердечного цикла, связанного с возбуждением синусного узла. Склонность к оценке интервалов *R–R* связана с тем, что зубец *R,* особенно во втором стандартном отведении, наиболее легко выделить из ЭКГ-сигнала при компьютерной обработке в силу того, что он является наибольшим по амплитуде [36].

Первые результаты исследования ВСР были опубликованы в 1965 г. [25]. При изучении внутриутробного поражения плода было отмечено, что грубому нарушению сердечного ритма плода предшествуют изменения в структуре ритма. Позже, в 70-х гг. XX в., D. Ewing и соавт. предложили несколько простых тестов, выполнимых у постели больного, с помощью которых по кратковременным изменениям интервалов *R–R* выявлялась вегетативная нейропатия у больных сахарным диабетом [18]. M. Wolf и соавт. (1978 г.) впервые установили взаимосвязь большего риска смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), со сниженной ВСР [46]. В 1981 г. S. Akselrod и соавт. использовали спектральный анализ колебаний сердечного ритма и продемонстрировали влияние симпатической и парасимпатической систем на сердечный спектр [4]. Клиническую значимость ВСР выявили в конце 80-х гг. R. Kleigler и соавт. [30]. Они подтвердили результатами многочисленных исследований, что ВСР представляет собой устойчивый и независимый предиктор смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

В настоящее время определение ВСР признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. Показатели ВСР отражают жизненно важные показатели управления физиологическими функциями организма – вегетативный баланс и функциональные резервы механизмов его управления. Анализируя ВСР, мы можем не только оценивать функциональное состояние организма, но и следить за его динамикой, вплоть до патологических состояний с резким снижением ВСР и высокой вероятностью смерти [1].

Считается, что снижение показателей ВСР свидетельствует о нарушении вегетативного контроля сердечной деятельности и неблагоприятно для прогноза. Наивысшие показатели ВСР регистрируются у здоровых лиц молодого возраста, спортсменов, промежуточные – у больных с различными органическими заболеваниями сердца, в том числе с желудочковыми нарушениями ритма, самые низкие – у лиц, перенесших эпизоды фибрилляции желудочков [44].

В настоящее время ВСР достаточно широко используется в различных областях медицины с целью стратификации риска и диагностики, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3], включая внезапную сердечную смерть.

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

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Активное изучение ВСР кардиологами всего мира привело к необходимости стандартизации терминологии, выработки оптимальных методов измерения ВСР, а также описания показателей ВСР и их характеристик в норме и при патологических состояниях. С этой целью в мае 1994 г. рабочая группа Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии провела совещание, на котором был подготовлен доклад, описывающий стандарты на измерения, физиологическую интерпретацию и клиническое использование вариабельности сердечного ритма [44]. Первоначально исследование ВСР ограничивалось определением относительно простых показателей, таких как выраженность синусовой аритмии, разница между минимальным и максимальным интервалами *R–R,* стандартное отклонение интервала *R–R* на коротких отрезках ЭКГ; проводился анализ только коротких фрагментов записи (5–20 мин), что было обусловлено трудоемкостью исследования и низкими возможностями используемых приборов. С широким введением в практику холтеровского мониторирования появилась возможность исследовать ВСР в течение 24 ч. Длительная регистрация позволяет учитывать циркадные (суточные) колебания биологических ритмов человека и менее подвержена влиянию случайных факторов. Состояние вегетативной (автономной) нервной системы и механизмов регуляции оценивается при помощи ряда статистических и спектральных показателей, рекомендованных в качестве международных стандартов рабочей группой Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacingand Electrophysiology, 1996).

Временны́е методы анализа вариабельности сердечного ритма (Time Domain Methods)

Изменчивость частоты сердечных сокращений может быть оценена множеством методов. Возможно, простейшими в применении являются методы оценки во временной области, когда в расчет берут либо значения ЧСС, вычисленные в каждый момент времени, либо интервалы между последовательными комплексами. В непрерывной записи ЭКГ детектируется каждый *QRS*-комплекс и вычисляют так называемые нормальный к нормальному интервалы (*NN*), то есть интервалы между смежными комплексами *QRS*, являющимися результатом деполяризации клеток синусного узла, либо определяется мгновенная ЧСС. Простейшие переменные, которые могут быть вычислены: средний *NN*-интервал, средняя ЧСС, разница между самым длинным и самым коротким *NN*-интервалом, отличие между дневной и ночной ЧСС и т. д. Могут быть исследованы также вариации мгновенной ЧСС, связанные с дыханием, ортостатическим (tilt) тестом, пробой Вальсальвы. Изменения могут быть описаны при анализе величины ЧСС или длины сердечного цикла (*R–R*).

Статистические методы [44]

На основе серии мгновенных ЧСС или *NN*-интервалов, записанных в течение длительного промежутка времени, обычно за 24 ч, могут быть вычислены более сложные показатели – статистические временны́е показатели. Их можно разделить на две группы: 1) полученные при обработке прямых измерений мгновенной ЧСС или *NN*-интервалов; 2) вычисленные на основе разницы между *NN*-интервалами. Эти показатели могут быть вычислены за все время наблюдения или за какие-то определенные промежутки в течение периода записи, что позволяет сравнивать ВСР в различные моменты жизнедеятельности, например во время сна, отдыха и т. д.

Наиболее удобная для вычисления переменная – стандартное отклонение *NN*-интервалов (*SDNN*), которое определяется как квадратный корень из разброса *NN*-интервалов. Поскольку величина под корнем математически эквивалентна общей мощности в спектральном анализе, *SDNN* отражает все циклические компоненты, ответственные за вариабельность в течение периода записи. Во многих исследованиях *SDNN* вычисляется за весь 24-часовой период и, таким образом, включает в себя и кратковременные высокочастотные изменения, и компоненты очень низкой частоты, имевшие место в течение 24-часового периода. Когда период записи сокращается, *SDNN* оценивает все более короткие сердечные циклы. Необходимо отметить, что при прочих равных условиях общая величина вариабельности возрастает при увеличении длины исследуемой записи. Для произвольно снятой ЭКГ *SDNN* – не лучший статистический количественный показатель ввиду его зависимости от длины периода записи. На практике некорректно сравнивать *SDNN*, вычисленные на записях различной длительности. Продолжительность записей, на которых предполагается вычислять *SDNN*, должна быть стандартизована. Подходящими являются 5-минутная и 24-часовая длительность.

Обычно используемые статистические показатели включают также *SDANN* – стандартное отклонение средних *NN*-интервалов, вычисленных за короткие промежутки времени (обычно 5-минут-

ные), которое позволяет оценить изменения ЧСС с цикличностью более 5 мин и *SDANNindex* – среднее 5-минутных стандартных отклонений *NN*-интервалов, вычисленных за 24 ч, отражающее вариабельность с цикличностью менее 5 мин.

Наиболее часто используемые показатели, определяемые из межинтервальных различий, включают *RMSSD* – квадратный корень из средних квадратов разницы между смежными *NN*-интервалами, NN50 – количество случаев, в которых разница между длительностью последовательных *NN*-интервалов превышает 50 мс, *pNN50* – отношение интервалов между смежными *NN*, превосходящими 50 мс, к общему количеству *NN*-интервалов в записи. Все эти показатели отражают быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСР и демонстрируют высокую корреляцию.

Геометрические методы [2, 39, 44]

Последовательность *NN*-интервалов также может быть преобразована в геометрическую структуру, такую как распределение плотности длительности *NN*-интервалов, распределение плотности разницы между смежными *NN*-интервалами, Лоренцовское распределение и т. д.

К геометрическим методам оценки ВСР относятся также:

– triangular index – отношение общего числа *NN*-интервалов к количеству интервалов с наиболее часто встречающейся длительностью (амплитуда моды);

– *TINN* – триангулярная интерполяция гистограммы *NN*-интервалов (мс), «индекс Святого Георга» – ширина основания треугольника, приближенного к гистограмме распределения *NN*-интервалов. Этот метод позволяет не учитывать интервалы *R–R*, связанные с артефактами и экстрасистолами, которые на гистограмме образуют дополнительные пики и купола, в то время как при оценке ВСР классическими статистическими показателями артефакты и экстрасистолы существенно искажают действительную картину.

К преимуществам геометрических методов относят возможность оценки ВСР при недостаточно качественной записи ЭКГ, когда применение методов временного и спектрального анализа практически невозможно. К недостаткам следует отнести невысокую точность и приблизительный характер оценки. Вот почему главная область применения рассматриваемых методик – это анализ данных холтеровского мониторирования ЭКГ.

Поскольку показатели сильно коррелируют между собой, для клинического использования Стандарты предлагают следующие четыре: *SDNN, HRV* triangular index (отражают суммарную ВСР), *SDANN* (отражает длинноволновые составляющие ВСР) и *RMSSD* (отражает коротковолновые составляющие).

Частотный метод (Frequency Domain Methods) [44]

Анализ спектральной плотности мощности (PSD) дает информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний. Методы вычисления спектральной плотности мощности могут быть классифицированы на параметрические и непараметрические; в большинстве случаев обе группы методов дают сравнимые результаты.

Достоинствами непараметрических методов являются:

а) простота используемого алгоритма (в большинстве случаев это быстрое преобразование Фурье – БПФ);

б) быстрота вычисления.

К преимуществам параметрических методов относятся:

а) более гладкие спектральные компоненты, различимые независимо от предварительно выбранной полосы частот;

б) простая обработка полученного спектра с автоматическим вычислением низкочастотных и высокочастотных компонентов спектра и простой идентификацией основной частоты каждого компонента;

в) точная оценка спектральной плотности мощности даже при малом числе образцов, где сигнал, как предполагается, стационарен.

Основными недостатками непараметрических методов можно считать необходимость верификации того факта, что выбранная модель удовлетворяет предъявляемым требованиям, и сложность (порядок) модели.

Спектральные компоненты

В спектре, полученном при анализе *коротких записей* (от 2 до 5 мин) различают три главных спектральных компонента: очень низкие частоты (ОНЧ), низкие частоты (НЧ) и высокие частоты (ВЧ). Распределение мощности и центральная частота каждого компонента не фиксированы, а могут варьировать в связи с изменениями автономных модуляций сердечного цикла. В ВСР имеются периодические и непериодические составляющие. Периодические составляющие ВСР, выделенные на основании кратковременных записей в состоянии покоя, представлены высокочастотными, низкочастотными и очень низкочастотными колебаниями, как правило, имеющими периодичность в 0,2–0,4 Гц (ВЧ), 0,04–0,15 (НЧ) и 0,003–0,04 Гц (ОНЧ). Для их обнаружения наиболее оптимальной является процедура спектрального анализа ритма сердца с использованием преобразования

Фурье. Измерение мощности ОНЧ, НЧ, ВЧ обычно осуществляется в абсолютных единицах мощности (мс^2), но НЧ и ВЧ могут быть дополнительно выражены в нормализованных единицах, которые отражают относительный вклад каждого из компонентов в пропорции к общей мощности за вычетом ОНЧ-компонента. Помимо амплитуды компонентов определяют также TF – общую мощность спектра, отражающую суммарную активность вегетативных воздействий на сердечный ритм, и НЧ/ВЧ – отношение мощностей низких частот к мощности высоких, значение которого свидетельствует о балансе симпатических и парасимпатических влияний. Показатели измеряются в мс^2, но могут также измеряться в нормализованных единицах (н. е.)

Высокочастотные колебания сопряжены с дыханием и отражают преимущественно влияние парасимпатической системы на сердечную мышцу.

Низкочастотные колебания связаны с активностью постганглионарных симпатических волокон и отражают модуляцию сердечного ритма симпатической нервной системой.

Генез очень низкочастотных колебаний до сих пор не ясен и, вероятнее всего, связан с влиянием надсегментарных (в первую очередь гипоталамических) центров автономной (вегетативной) регуляции. Непериодические составляющие ВСР отражают случайные события, связанные с рефлекторными воздействиями на ЧСС факторов внутренней или внешней среды (экстрасистол, глотательных движений, перистальтики кишечника, звуковых или световых раздражителей и др.). Так как они существенно изменяют результаты анализа ВСР, влияние этих факторов должно быть непременно устранено.

Спектральный анализ *длинных записей* может использоваться и для анализа последовательности *NN*-интервалов за весь 24-часовой период; в этом случае наряду с ОНЧ-, НЧ- и ВЧ-компонентами будет получен и ультранизкочастотный (УНЧ, менее 0,003 Гц) компонент спектра. При длинных записях часто возникает проблема «стационарности». Если механизм, ответственный за определенные модуляции сердечного периода, остается неизменным на протяжении всего периода записи, то соответствующий частотный компонент может являться мерой этих модуляций. Если модуляции нестабильны, то интерпретация результатов спектрального анализа менее очевидна. В частности, нельзя полагать, что физиологические механизмы модуляций ритма сердца, опосредующие НЧ- и ВЧ-компоненты спектра, остаются постоянными в течение суток. Таким образом, спектральный анализ, проведенный за весь 24-часовой период, так же как и анализ коротких (5 мин) сегментов с усреднением за весь период регистрации – сутки (результаты, полученные этими двумя методами, практически не отличаются), подразумевает усреднение модуляций, лежащих в основе ВЧ- и НЧ-компонентов. Подобные обобщения затушевывают детальную информацию относительно модуляций вегетативной нервной системы, которую возможно получить при анализе коротких записей. Необходимо помнить, что анализ спектрального состава ВСР обеспечивает скорее оценку степени автономных модуляций, нежели уровня автономного тонуса, а усреднение модуляций не дает среднего уровня автономного тонуса.

Нормальные значения параметров вариабельности сердечного ритма [35]

Поскольку всеобъемлющих исследований всех индексов ВСР в больших популяциях здоровых людей к настоящему времени не проводилось, ряд нормальных значений, приведенных в настоящей таблице, создан на основе работ, в которые включалось небольшое количество субъектов. Таким образом, данные величины следует рассматривать как ориентировочные, и на их основе нельзя делать какие-либо определенные клинические выводы.

В таблицах 1 и 2 приведены только те параметры ВСР, которые могут быть предложены для стандартизации дальнейших физиологических и клинических исследований.

Нелинейные методы

Нелинейные феномены, несомненно, являются одной из причин ВСР. Они обусловлены комплексными взаимодействиями гемодинамических, электрофизиологических, гуморальных факторов, а также влиянием центральной и автономной вегетативной нервной системы. Предполагалось, что анализ ВСР, базирующийся на методах нелинейной динамики, может предоставить важную информацию для физиологической интерпретации вариабельности и оценки риска внезапной смерти. Параметры, которые применялись для описания нелинейных свойств вариабельности, включают масштабирование спектра Фурье на $1/f$, *H*-масштабирование экспоненты, кластерный спектральный анализ (*CGSA*). Для представления результатов использовались: сечение Пуанкаре, графики аттрактора на малом числе измерений, сингулярное разложение и аттракторные траектории. Для количественного описания применялись D_2-корреляционные размерности, экспонента Ляпунова и энтропия Холмогорова [14, 27, 35].

Хотя в принципе эти методы показали себя мощными средствами исследования различных комплексных систем, с их помощью не удалось получить крупных достижений при обработке биологических и медицинских данных, в том числе при

Таблица 1

Временной анализ 24-часовой записи ЭКГ у здоровых людей (40–69 лет)

Показатель	Значение в норме
SDNN, мс	141±39
SDANN, мс	127±35
RMSSD, мс	27±12
Триангулярный индекс ВСР	37±15

Таблица 2

Спектральный анализ 5-минутной записи ЭКГ (в покое, лежа на спине)

Мощность	Значение в норме
Общая, мс^2	3466±1018
НЧ, мс^2	1170±416
ВЧ, мс^2	975±203
НЧ, н. е.	54±4
ВЧ, н. е.	29±3
НЧ/ВЧ	1,5–2,0

анализе ВСР. Возможно, что интегральные комплексные измерения неадекватны для анализа биологических систем и слишком мало чувствительны для выявления нелинейных характеристик ВСР, которые могут быть важными с точки зрения физиологии и в практическом отношении. Более обнадеживающие результаты были получены при осуществлении дифференциальных, нежели интегральных, измерений, например метода масштабного индекса (scaling index method). Однако не было проведено систематических исследований с использованием этих методов на больших выборках пациентов.

Нелинейные методы представляют собой потенциально многообещающие средства оценки ВСР, однако в настоящее время недостает стандартов, и спектр возможностей при использовании этих методов ограничен. Прежде чем эти методы будут готовы к использованию в физиологических и клинических исследованиях, необходим прогресс в технологии анализа и интерпретации результатов.

Стабильность и воспроизводимость измерений вариабельности сердечного ритма

Многочисленные исследования продемонстрировали, что показатели, характеризующие кратковременные составляющие вариабельности с коротким периодом, быстро возвращаются к базисной линии после временных возмущений, вызванных такими манипуляциями, как умеренные физические нагрузки, назначение короткодействующих вазодилататоров, временная коронарная окклюзия и т. д. Более сильные стимулы, например максимальная физическая нагрузка или назначение препаратов длительного действия, приводят к изменениям, существенно более длительное время не возвращающимся к контрольным значениям.

Имеется значительно меньше данных относительно стабильности долговременных составляющих вариабельности, полученных при 24-часовом холтеровском мониторировании. Ранние исследования свидетельствовали о стабильности результатов анализа ВСР, проведенного на основе суточной записи ЭКГ как у здоровых, так и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [45], и у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма [11]. Существуют отрывочные результаты в пользу того факта, что параметры ВСР могут оставаться неизменными на протяжении многих месяцев и лет [42].

Так как 24-часовые показатели представляются стабильными и плацебонезависимыми, они могли бы быть идеальными показателями для оценки влияния терапии.

Изменения вариабельности сердечного ритма при различных вмешательствах

Предполагается, что вмешательства, увеличивающие ВСР, могут носить защитный характер в отношении внезапной сердечной смерти и сердечной смертности в целом. Несмотря на то, что такая предпосылка внешне логична, она содержит в себе опасность, поскольку исходит из ни на чем не основанного допущения, что модификация ВСР непосредственно связана с проекторным действием на сердце, что само по себе еще не доказано. Целью является улучшение электрической стабильности сердца, ВСР является лишь маркером вегетативной активности. Несмотря на растущее взаимопонимание относительно проекторной роли увеличения вагусной активности, еще неизвестно, до каких пределов следует увеличивать ее (или ее маркеры) в целях достижения оптимальной защиты.

Бета-адренергическая блокада и ВСР. Данные относительно эффекта бета-блокаторов на ВСР у перенесших ИМ на удивление ограничены. Несмотря на статистически достоверное увеличение, в действительности изменения являются весьма умеренными. Следует, однако, отметить, что бета-блокада предотвращает подъем НЧ-компонента в утренние часы. У неанестезированных собак после ИМ бета-блокаторы не изменяли ВСР. Неожиданным наблюдением явилось то, что до развития ИМ бета-блокаторы увеличивали ВСР только у животных, отнесенных к группе низкого риска в отношении смерти от летальных аритмий в постинфарктном периоде [15]. Это может служить основой нового подхода к стратификации постинфарктного риска.

Антиаритмические препараты и ВСР. В настоящее время имеется информация относительно

нескольких антиаритмиков. Отмечено, что пропафенон и флекаинид (но не амиодарон) уменьшают временные характеристики ВСР у пациентов с хроническими желудочковыми аритмиями [47]. В другом исследовании пропафенон уменьшал ВСР и подавлял НЧ-компонент в большей степени, чем ВЧ, приводя к существенному уменьшению отношения НЧ/ВЧ-компонентов. Более крупное исследование показало, что флекаинид и энкаинид снижали ВСР у постинфарктных больных, однако наблюдение не выявило корреляции между этими изменениями и смертностью. Таким образом, ряд антиаритмических препаратов, ассоциируемых с увеличением смертности, способны снижать ВСР. Однако неизвестно, имеют ли эти изменения ВСР какое-либо прямое прогностическое значение.

Скополамин и ВСР. Низкие дозы блокаторов мускариновых рецепторов, таких как атропин и скополамин, могут приводить к парадоксальному увеличению эфферентной вагусной активности, проявляющемуся в урежении частоты сердечных сокращений. Эффекты трансдермальных форм скополамина на показатели вагусной активности у больных в раннем постинфарктном периоде, больных с застойной сердечной недостаточностью изучались в ряде исследований. Скополамин значительно повышает ВСР, что свидетельствует о возможности эффективного увеличения вагусной активности посредством фармакологической модуляции нейрональной активности скополамином. Однако долгосрочная эффективность такого лечения еще не изучалась. Более того, в экспериментах на собаках низкие дозы скополамина не предотвращали фибрилляцию желудочков, обусловленную острой ишемией после ИМ [29].

Тромболизис и ВСР. Эффект тромболизиса на ВСР (оцениваемый по *pNN50*) был определен у 95 больных после острого ИМ [33]. Вариабельность сердечного ритма повышалась через 90 мин после тромболизиса у пациентов с восстановленной проходимостью пораженной артерии. Однако анализ не выявил достоверности различий после 24 ч наблюдения.

Физические упражнения и ВСР. Физические упражнения могут снизить частоту внезапной сердечной смерти и общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Считается, что регулярные тренировки также способны изменять вегетативный баланс. Недавно опубликованная экспериментальная работа, целью которой была оценка эффекта физических упражнений на маркеры вагусной активности, одновременно позволила оценить изменения электрической стабильности. Собаки, отнесенные к группе высокого риска в связи с развитием фибрилляции желудочков во время острой миокардиальной ишемии, были рандомизированы в группы 6-недельного наблюдения, в одной из которых регулярно проводились тренировки, а в другой тренировкам предшествовал период покоя в клетке [32]. После тренировок ВСР (*SDNN*) увеличивалась на 74%, и все животные перенесли новый ишемический тест. Физические упражнения также способствуют восстановлению физиологических симпатовагальных взаимодействий, как это показано на примере постинфарктных больных [8].

Также было отмечено, что ресинхронизирующая терапия значительно модифицирует показатели ВСР (*SDANN, SDAAM*), в то время как ее отсутствие у пациентов, нуждающихся в ней, приводит к более высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений [19].

У пациентов, длительное время злоупотребляющих никотином, показатели ВСР были значительно ниже нормы, а соотношение НЧ/ВЧ выше по сравнению с некурящими [7]. Прекращение курения уменьшало ЧСС и, в свою очередь, увеличивало все 24-часовые частотно-зависимые индексы ВСР.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и после острого инфаркта миокарда

При ишемической болезни сердца (ИБС) происходит существенная перестройка автономной нервной системы сердца, что связано как с анатомическими, так и с функциональными сдвигами. Это ведет к нарушению как симпатических, так и парасимпатических регуляторных влияний. Особого внимания заслуживает активация симпатоадреналовой системы и снижение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, связанные как с развитием общего адаптационного синдрома, так и со значительной структурной перестройкой миокарда, что обусловливает увеличение электрической нестабильности и склонность к возникновению фатальных нарушений сердечного ритма. Органические изменения миокарда, в особенности ИМ, вносят значительные изменения в регуляторные процессы автономной нервной системы. Проведенные клинические исследования показали значительную депрессию парасимпатической активности в первые недели после перенесенного ИМ, что совпадает с периодом, когда риск возникновения злокачественных нарушений сердечного ритма наивысший [44].

Попытки воздействовать на ВСР у перенесших ИМ основываются на многочисленных наблюде-

ниях, свидетельствующих о более высокой смертности пациентов в постинфарктном периоде при наличии выраженного снижения ВСР [13], которое выражается в ухудшении показателей временного анализа (происходит уменьшение *SDNN, SDANN*), характеристик спектрального анализа (происходит снижение общей спектральной мощности, уменьшение высокочастотной и увеличение низкочастотной составляющих спектра с соответствующим изменением их соотношения) и исчезновении различий между дневной и ночной вариабельностью интервалов *R–R* [37].

В ходе исследований не было установлено связи между параметрами ВСР и локализацией ИМ, степенью тяжести коронарного атеросклероза по данным коронарографии или результатами нагрузочного теста [37].

ВСР была значительно ниже у пациентов с инфарктом миокарда с зубцом *Q* по сравнению с больными с мелкоочаговым острым инфарктом миокарда.

J. Huang и соавт. (1995 г.) проанализировали ВСР у 52 пациентов с нестабильной стенокардией, 52 пациентов с ИМ и 41 здорового человека. Продемонстрировано, что все временны́е и частотно-зависимые показатели ВСР у пациентов с ИМ были снижены по сравнению со здоровой группой ($p<0{,}001$) при отсутствии значительных различий между пациентами с нестабильной стенокардий и ИМ [26].

Установлено, что в прогнозе общей смертности у постинфарктных больных значимость сниженной ВСР совпадает с прогностической ценностью фракции выброса левого желудочка, тогда как в предсказании возникновения фатальных нарушений сердечного ритма превосходит ее [6].

К настоящему времени не установлено, является ли сниженная ВСР частью механизма, ответственного за повышение постинфарктной смертности, или же это просто маркер неблагоприятного прогноза. Данные свидетельствуют о том, что сниженная ВСР не является простым отражением повышенного симпатического или сниженного вагусного тонуса, обусловленного снижением сократимости желудочков, но также характеризует пониженную вагусную активность, которая находится в тесной связи с патогенезом желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [44].

Рабочей группой по изучению ВСР Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества электрофизиологов были сделаны основные выводы о клиническом значении анализа ВСР у пациентов с ИБС:

1. Сниженная ВСР является самостоятельным прогностическим фактором повышенного риска возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и внезапной смерти у больных, перенесших ИМ [12, 30].

2. Для оценки прогноза ВСР целесообразно определять не ранее чем через 1 нед после ИМ или перед выпиской больного из стационара.

3. Прогностическая значимость ВСР возрастает при увеличении продолжительности записи ЭКГ, поэтому с целью стратификации больных по группам риска рекомендуется 24-часовая регистрация ЭКГ; анализ 5-минутной записи ЭКГ может быть использован в качестве скрининг-метода для выявления пациентов, нуждающихся в более полном обследовании.

4. Величина стандартного отклонения среднего значения всех синусовых интервалов *R–R* за 24 ч (*SDNN*) менее 50 мс или индекс вариабельности менее 15 свидетельствуют о высоком риске возникновения устойчивой желудочковой тахикардии и внезапной смерти.

5. Прогностическая значимость ВСР возрастает в сочетании с показателями сократимости левого желудочка, данными мониторирования ЭКГ и сигнал-усредненной ЭКГ.

В настоящее время нет единого мнения о том, приводит ли улучшение миокардиальной перфузии к изменению показателей ВСР. По данным ряда исследований коронарная ангиопластика существенно не изменяет показатели ВСР (Pedretti R. F. и соавт., 1994; Theres H. и соавт., 1998; Richard A. и соавт., 2000). В то же время E. Lomama и соавт. (1998 г.) показали, что на третьи-четвертые сутки после коронарной ангиопластики достоверно уменьшаются параметры *RMSSD* и *pNN50* и увеличиваются *SDNN* и *SDANN*. При регистрации ВСР на первые сутки после коронарной ангиопластики эти изменения были недостоверны, что авторы объясняют отсроченным восстановлением функции миокарда. Согласно другим данным [43], успешная коронарная ангиопластика в поздней стадии острого инфаркта миокарда достоверно улучшает показатели ВСР (увеличение *SDNN* с 116±31 до 128±38 мс и высокочастотного компонента спектра с 246±103 до 417±224 мс^2). Авторы показали, что коронарная ангиопластика улучшает вегетативную регуляцию сердечного ритма и электрическую стабильность миокарда, оцениваемые соответственно по параметрам ВСР и дисперсии интервала *Q–T* [23].

Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является самым распространенным, тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы. В появлении и развитии симптомов ХСН важное значе-

ние имеет активация симпатической нервной системы, которая, наряду с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к задержке ионов натрия и воды, к вазоконстрикции и снижению сократительной функции левого желудочка сердца.

J. Nolan и соавт. изучили ценность ВСР как независимого предиктора смерти у 433 амбулаторных больных с ХСН (средний возраст 62±9,6 года; I–III ФК по NYHA; ФВ ЛЖ 41±17%). Период наблюдения составил 482±161 день. Ежегодный уровень смертности населения для исследования в подгруппах *SDNN* составил 5,5% для *SDNN* более 100 мс, 12,7% – для *SDNN* от 50 до 100 мс, и 51,4% – для *SDNN* меньше 50 мс. Сниженные показатели *SDNN* идентифицировали пациентов с увеличенным риском смерти от прогрессирующей ХСН лучше, чем другие обычные клинические измерения [16]. Однако у пациентов с тяжелой ХСН индексы ВСР не всегда являлись независимыми прогностическими предикторами [34]. Позже M. La Rovere и соавт. продемонстрировали, что уменьшенный индекс НЧ во время дыхания, показывающий повышенный риск ВСС у пациентов с ХСН, независим от многих других клинических переменных [21].

P. Ponikovwski и соавт. обследовали 102 пациента с ХСН (средний возраст 58 лет, I–IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ – 26%, максимальное потребление кислорода – VO_2max – 16,9 мл/кг/мин). В течение одного года умерли 19% больных. Основными предикторами смертности являлись: функциональный класс по NYHA (p=0,003), VO_2max (p=0,01), ФВ ЛЖ (p=0,02), желудочковые нарушения ритма (p=0,05) и такие параметры временного и спектрального анализа ВСР, как *SDNN* (p=0,004), *SDANN* (p=0,003) и НЧ (p=0,003). Корреляции между параметрами ВСР и функциональным классом ХСН, ФВ ЛЖ, VO_2max и желудочковыми аритмиями не было. Установлено, что годичная выживаемость больных при *SDNN* менее 100 мс была ниже в сравнении с теми, у кого *SDNN* был больше 100 мс (78 и 95% соответственно, p=0,008). Сочетание *SDNN* менее 100 мс и VO_2max менее 14 мл/мин/кг дало возможность выделить 18 больных с наибольшим риском смерти по сравнению с остальными обследованными. Авторы делают вывод, что сниженная ВСР является независимым прогностическим фактором смертности и осложнений у больных с ХСН. Аналогичное мнение приводят в своей работе M. Malik и соавт. [38]. Обследованы 592 больных с ХСН, перенесших ИМ (средний возраст 60,5±9,3 года, ФВ ЛЖ менее 40%), которым проводилось суточное мониторирование ЭКГ с временны́м анализом ВСР. Обнаружено, что у 79 умерших пациентов средняя ЧСС за сутки служила достоверным предиктором смертности, равно как и сниженная ВСР (чувствительность 19,9–40%).

J. Nolan и соавт. [40] исследовали связь различных показателей инструментальных и биохимических исследований с механизмами смерти при ХСН. У 433 пациентов (средний возраст – 62±9,6 года, I–III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ – 42±17%) были исследованы протоколы суточного мониторирования ЭКГ с анализом ВСР, данные эхокардиографии, рентгенографии грудной клетки и биохимические показатели крови. Установлено, что кардиоторакальное отношение, конечный диастолический размер левого желудочка, желудочковая аритмия и уровень калия в крови достоверно связаны с внезапной смертью, а *SDNN*, уровни креатинина и натрия – со смертностью от прогрессирования ХСН. По мнению авторов, достоверно более точным предиктором является снижение *SDNN*.

Подобные выводы сделали M. Galinier и соавт. [20]. Они обследовали 190 больных с ХСН и синусовым ритмом (средний возраст 61±12 года, II–IV ФК по NYHA, кардиоторакальный индекс 57,6±6,4%, ФВ ЛЖ – 28,2±8,8%), из которых 85 человек были с ишемической и 105 – с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. За 6 мес наблюдения 55 больных умерли, 21 из них – внезапно. По данным одномерного анализа, предикторами внезапной смерти были ИБС, кардиоторакальный индекс 60% и выше, ФВ ЛЖ менее 30%, *SDANN* менее 55 мс, *r-MSSD* менее 14 мс, дневная TF менее 2,4 мс^2/Гц и дневная НЧ менее 3,3 мс^2; а по данным многомерного анализа – ИБС и дневная НЧ. Авторы считают, что показатели временно́го анализа ВСР являются независимыми прогностическими факторами общей смертности при ХСН, а спектрального – внезапной.

Таким образом, анализ вариабельности сердечного ритма является доступным и высокоинформативным методом определения состояния вегетативной нервной системы у больных с ХСН. Обычно используются временной и частотный способ оценки ее тонуса. Показано, что по изменениям ВСР можно судить о степени эффективности программ реабилитации пациентов с ХСН. Наряду с определением таких параметров, как максимальное VO_2 и ФВ ЛЖ, исследование ВСР позволяет характеризовать степень тяжести ХСН и выделять предикторы выживаемости у этих больных. Установлено, что использование метода спектрального анализа помогает прогнозировать риск развития внезапной смерти у больных с ХСН, а использование метода временно́го анализа – прогнозировать общую смертность.

Вариабельность сердечного ритма, внезапная сердечная смерть, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца

По мнению L. Kuller [31], подходы к проблеме ВСС должны включать временной интервал от на-

чала проявления симптомов заболевания, внезапность начала, данные анамнеза, специфичность этиологии заболевания. S. Simon и соавт. [41], проведя анализ 106 случаев ВСС, предложили разделить их на 3 группы: первичная аритмия, острая ишемия и недостаточность насосной функции. При этом 50 (47%) случаев классифицировались как аритмические, 46 (43%) — как ишемические и 9 (8%) – как недостаточность насосной функции (1 случай не поддавался четкой классификации).

Основные механизмы ВСС полностью не расшифрованы, хотя некоторые этапы тонатогенеза достаточно ясны. Установлено, что доминирующей является фибрилляция желудочков (ФЖ), однако ее пусковые механизмы до конца не изучены. Предложено несколько причин ФЖ: 1) первичная ФЖ, не связанная с ишемией, обусловленная сложными нарушениями нейрогуморальной регуляции сердечного ритма; 2) ишемия миокарда и выброс катехоламинов из адренергических нервных терминалей в зоне ишемии, экстранейрональный захват катехоламинов; 3) эмоциональный стресс, при котором наблюдаются значительные повреждения миокарда. Соответственно выделяют первичную и вторичную ФЖ, осложняющую острый инфаркт миокарда (менее 48 ч от начала симптомов), обусловленную электрофизиологической нестабильностью, связанной с инфарктным процессом.

Ряд авторов считают необходимым сочетанное использование показателей вариабельности сердечного ритма и фракции выброса для надежного прогноза летальности после перенесенного ИМ. Известно, что вследствие постоянного изменения тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы при достаточно продолжительной (от 5 мин до 24 ч) записи ЭКГ-сигнала регистрируются незначительные отклонения синусового ритма от его средней частоты. Эти периодические колебания носят название вариабельности сердечного ритма (ВСР) и являются одним из предикторов опасных для жизни нарушений ритма сердца.

Наиболее изучены изменения показателей ВСР у больных инфарктом миокарда. Так, в остром периоде ИМ наблюдается повышение тонуса симпатической нервной системы и снижение – парасимпатической. Вагусное влияние повышает порог фибрилляции желудочков и обеспечивает «антиаритмическую защиту» (возможно путем снижения возбудимости кардиомиоцитов), симпатическое, в свою очередь, снижает этот порог, что приводит к более частым аритмическим осложнениям. Многие исследователи отметили относительное увеличение низкочастотных и снижение высокочастотных составляющих спектра *R–R* распределения у больных ОИМ. Это соотношение сохраняется в течение одного месяца после ИМ, но через несколько месяцев оно нормализуется.

В ряде исследований сделан чрезвычайно важный вывод, согласно которому ВСР является независимым предиктором ЖТ/ФЖ и внезапной сердечной смерти у больных ОИМ наряду с такими факторами, как регистрация ППЖ, экстрасистолия высоких градаций и снижение фракции выброса левого желудочка, причем ВСР более четко коррелирует с риском ВСС, чем остальные эти факторы (табл. 3). К сожалению, предикторная ценность положительного результата этой методики остается довольно низкой (около 20%), поэтому рекомендуется использовать ее в комбинации с другими методами. Данный метод остается в большей степени маркером дисбаланса вегетативной нервной системы, чем тяжести заболевания.

Однако, несмотря на наличие очевидных и общепринятых положений, имеется ряд спорных аспектов использования метода. Так, J. Bigger и соавт. [10] продемонстрировали, что у больных, имевших желудочковые нарушения ритма в остром периоде ИМ, уменьшается выраженность не только парасимпатических, но и симпатических составляющих спектра, но анализ показателей ВСР у больных с ФЖ не выявил не только различий между исходным уровнем ВСР непосредственно перед началом ФЖ, но и каких-либо отличий этих показателей между группой больных ИБС и контрольной группой.

S. Hohnlosser и соавт. [24] также не выявили различий показателей ВСР у больных с ЖТ/ФЖ и больных без аритмических осложнений в раннем постинфарктном периоде. Можно предполагать, что такие противоречивые результаты объясняются различными способами временного и спектрального анализа ВСР (так, J. Bigger в одной из своих работ приводит 12 различных методик), а также влиянием большого числа физических (температура помещения, время суток) и психологических (психический статус, эмоциональный стресс, физическое и умственное напряжение) факторов, которые могут повлиять на результаты исследования.

Преимущества использования показателей вариабельности сердечного ритма для оценки функционального состояния организма

1. Надежность и малая вариабельность показателей, а также наличие четкой зависимости между системами организма и параметрами ВСР.

2. Соответствие показателей международным стандартам оценки, физиологической интерпретации и клинического использования ВСР (The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, phys-

Таблица 3

Результаты изучения клинической ценности ВСР при ВСС и ЖТ

Автор публикации, год	Число больных	Исследуемый параметр	Клинические находки	Потенциальная ценность
		Внезапная смерть или остановка сердца		
Dougherty, 1992	16 переживших остановку сердца (ОС), 5 умерших после ОС, 5 здоровых	Спектральный AR, временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Мощность низкой частоты ВСР и SDNN находились в связи с одногодичной смертностью	ВСР применима в клинике для стратификации риска смерти в течение 1 года среди перенесших ОС
Huikuri, 1992	22 переживших ОС, 22 контрольных	Спектральный AR, временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Снижение мощности высоких частот среди перенесших ОС, выделение группы перенесших ОС по низкой частоте невозможно	
Algra, 1993	193 случая ВС, 230 пациентов с симптоматикой	Временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Снижение кратковременной вариации (0,05–0,50 Гц) независимым образом увеличивает риск ВС в 2,6 раза, а уменьшение долговременной вариации (0,02–0,5 Гц) – в 2 раза	ВСР может применяться для оценки риска внезапной смерти
Myers, 1986	6 здоровых, 12 больных со структурными заболеваниями сердца (6 с ВС и 6 без нее в анамнезе)	Временной и частотный анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Временны́е и частотные характеристики позволили разделить здоровых от переживших ВС. Сниженная ВЧ-мощность (0,35–0,5 Гц) являлась лучшим маркером разделения между больным с ВС и без нее в анамнезе	ВЧ может являться предиктором ВС
Martin, 1988	20 здоровых, 5 больных, перенесших ВС во время холтеровского мониторирования	Временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Индекс *SDNN* существенно ниже у умерших внезапно	Временные показатели могут определять повышенный риск ВС
		Желудочковые аритмии		
Vybrial, 1993	24 ФЖ, 19 ИБС	Временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	Показатели ВСР достоверно не изменялись перед ФЖ	
Huikuri, 1992	18 ЖТ или ОС	24-часовое холтеровское мониторирование	Все спектры мощности ВСР были более существенно снижены перед началом устойчивой ЖТ, чем перед неустойчивой ЖТ	Существуют временные взаимоотношения между снижением ВСР и началом устойчивой ЖТ
Holnloser, 1994	14 после ОИМ с ФЖ или устойчивой ЖТ, 14 после ОИМ (группа сравнения)	Спектральный FFT, временной анализ 24-часового холтеровского мониторирования	ВСР у переживших ОС после ОИМ не отличалась от ВСР у других больных после ОИМ. Группы существенно различались по чувствительности барорефлекса	Чувствительность барорефлекса, а не ВС, позволила разграничить группы больных после ОИМ с ФЖ/ЖТ и без них в анамнезе

iological interpretation and clinical use // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.).

3. Объективность и точность статистической обработки электрических сигналов (электрокардиографический сигнал).

4. Неинвазивность метода при высокой надежности и объективности получаемых результатов.

5. Возможность накопления информации и ее анализа как в реальном времени, так и в динамике.

6. Доступность и возможность визуализации получаемой информации и результатов ее анализа.

7. Интегральность показателя, дающая возможность объективной оценки вегетативного обеспечения важнейших систем жизнеобеспечения:

– сердечной деятельности;
– внешнего дыхания;
– сосудистой системы;
– вегетативной системы;
– механизмов гуморальной регуляции.

8. Возможность комплексного исследования функционального состояния организма без ограничения подвижности исследуемого пациента, то есть в более естественных условиях, чем при других методах функциональной диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогностическая значимость ВСР сама по себе весьма умеренна, однако в сочетании с другими методиками она становится более весомой в клинически важном диапазоне чувствительности (25–75%) в отношении сердечной смертности и нарушений ритма. Сообщалось, что положительная прогностическая значимость увеличивается (33–58%) за счет сочетания ВСР со средней ЧСС, фракцией выброса левого желудочка, частотой эктопической желудочковой активности, параметрами ЭКГ высокого разрешения (например наличие или отсутствие поздних потенциалов желудочков) и данными клинического обследования (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Крупные проспективные исследования на больших контингентах призваны определить чувствительность, специфичность и прогностическую значимость ВСР для определения больных, имеющих повышенный риск смерти или иного патологического состояния. Неизвестно, однако, какие из дополнительных стратификационных факторов наиболее значимы на практике и наиболее приемлемы для комбинации с ВСР для многофакторной стратификации риска. Необходимо подчеркнуть, что ВСР является конечным звеном не только нервной, но и гуморальной регуляции, поэтому, изучая закономерности изменения ВСР, можно сделать вывод о состоянии систем регуляции организма в целом. Нарушение этих систем регуляции происходит при психоэмоциональном стрессе и психоневрологических заболеваниях, заболеваниях сердечно-сосудистой системы и нарушениях, которые могут опосредованно влиять на состояние вегетативной и центральной нервной системы, а также на механизмы гуморальной регуляции. Исходя из этого, следует сделать акцент именно на предикторной ценности метода, а не на его физиологической интерпретации. На основании изученных данных можно сказать, что ухудшение регуляторных качеств, выявляемое данными ВСР, снижает устойчивость механизмов регуляции к воздействию внешних нагрузок, как физических, так и психоэмоциональных. При высокой депрессии вегетативной регуляции любая значимая нагрузка (физическая, психоэмоциональная) выводит системы регуляции в зону неустойчивости, то есть за пределы адаптационных возможностей. Чем выше вариабельность, тем устойчивей системы регуляции к воздействию внешних нагрузок. При резком снижении вариабельности, то есть при вегетативной денервации, ухудшается качество регуляторных механизмов и, как следствие, возрастает риск.

Таким образом, метод анализа ВСР можно достаточно эффективно применять в различных областях медицины с целью стратификации риска и диагностики, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая внезапную сердечную смерть. Но на сегодняшний день имеются две проблемы в оценке ВСР. Первая — стандартизация методики. Необходимо определить, каковы должны быть условия регистрации ЭКГ, какие из индексов и способов анализа ВСР являются наиболее информативными, каковы значения нормы в различных половозрастных группах. Вторая проблема связана с оценкой чувствительности, специфичности и предсказывающей ценности этого метода у больных с различной патологией в отношении прогноза ВСС. Таким образом, остается еще много нерешенных проблем, которые требуют тщательной проработки, и поэтому исследования в этой области обязательно должны продолжаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баевский Р. М.* Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – № 1. – С. 54–64.
2. *Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Иваницкий А. В.* Функциональная диагностика в кардиологии– М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2005.
3. *Голухова Е. З.* Неинвазивная аритмология. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. – 200 с.
4. *Akselrod S., Gordon D., Ubel F. A.* et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control // Science. – 1981. – Vol. 213. – P. 220–222.
5. *Algra A., Tijssen J. G., Roelandt J. R.* et al. Contribution of the 24 hour electrocardiogram to the prediction of sudden coronary death // Br. Heart J. – 1993. – Vol. 70. – P. 421–427.
6. *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, № 1. – P. 180–185.
7. *Barutcu I., Esen A. M., Kaya D.* et al. Cigarette smoking and heart rate variability: Dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2005. – Vol. 10. – P. 324–329.
8. *Berger R. D., Saul J. P., Cohen R. J.* Assessment of autonomic response by broad-band respiration // Trans. Biomed. Eng. – 1989. – Vol. 36. – P. 1061–1065.

9. *Bigger J. T., Jr, Fleiss J. L., Steinman R. C.* et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 1936–1943.
10. *Bigger J. T., Fleiss J. L., Kleiger R.* et al. The Multicenter Postinfarction Research Group: The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in 2 years after myocardial infarction // Ibid. – 1984. – Vol. 69. – P. 250.
11. *Bigger J. T., Jr, Fleiss J. L., Rolnitzky L. M.* et al. Stability over time of heart period variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. The CAPS and ESVEM investigators // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – P. 718–723.
12. *Bigger J. T. Jr, Fleiss J. L., Rolnitzky L. M.* et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infaction // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 927–934.
13. *Bigger J. T., Jr, Fleiss J. L., Steinman R. C.* et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction // Ibid. – 1992. – Vol. 85. – P. 164–171.
14. *Bigger J. T., Jr, Steinman R. C., Rolnitzky L. M.* et al. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants // Ibid. – 1996. – Vol. 93. – P. 2142–2151.
15. *Binkley P. F., Haas G. J., Starling R. C.* et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – Vol. 21. – P. 655–661.
16. *Boveda S., Galinier M., Pathak A.* et al. Prognostic value of heart rate variability in time domain analysis in congestive heart failure // Interv. Card. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 5. – P. 181–187.
17. *Dougherty C. M., Burr R. L.* Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 70. – P. 441–448.
18. *Ewing D. J., Martyn C. N., Young R. J.* et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes // Diabetes Care. – 1985. – Vol. 8. – P. 491–498.
19. *Fantoni C., Raffa S., Regoli F.* et al. Cardiac synchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure // Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1875–1882.
20. *Galmier M., Fourcade J., Androdias Ch.* et al. Depressed frequency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20 (Suppl.). – P. 117.
21. *Guzzetti S., La Rovere M. T., Pinna G. D.* et al. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure // Ibid. – 2005. – Vol. 26. – P. 357–362.
22. *Haller A.* Elementa physiologiae corporis humani: In 8 t. – Lausanne: S. d' Arnay, 1760. – T. 2, lib. 6. – P. 330–332.
23. *Hermosillo A. G., Horna M. E., Diaz F.* et al. Effects of delayed recanalization of an occluded acutemyocardial infarction-related artery using coronary angioplastyon late potentials // Coron. Artery Dis. – 1995. – Vol. 6, № 2. – P. 169–177.
24. *Hohnloser S. H., Klingenheben T., van de Loo A.* et al. Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 1068–1073.
25. *Hon E. H., Lee S. T.* Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: Further observations // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1965. – Vol. 87. – P. 814–826.
26. *Huang J., Sopher S. M., Leatham E.* et al. Heart rate variability depression in patients with unstable angina // Am. Heart J. – 1995. – Vol. 130. – P. 772–779.
27. *Huikuri H. V., Makikallio T. H., Peng C. K.* et al. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 47–53.
28. *Huikuri H. V., Valkama J. O., Airaksinen K. E.* et al. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease // Ibid. – 1993. – Vol. 87. – P. 1220–1228.
29. *Hull S. S. Jr, Vanoli E., Adamson P. B.* et al. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopelamine // Ibid. – 1995. – Vol. 91. – P. 2516–2519.
30. *Kleiger R. E., Miller J. P., Bigger J. T. Jr*, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 1987. – Vol. 59. – P. 256–262.
31. *Kuller L. H.* Sudden death – definition and epidemiologic consideration // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1981. – Vol. 23. – P. 1.
32. *Lefler C. T., Saul J. P., Cohen R. J.* Rate-related and autonomic effects on atrioventricular conduction assessed through beat-to-beat PR interval and cycle length variability // J. Cardiovasc. Electrophys. – 1994. – Vol. 5. – P. 2–15.
33. *Lind P., Hintze U., Moller M.* et al. Thrombolytic therapy preserves vagal activity early after acute myocardial infarction // Scand. Cardiovasc. J. – 2001. – Vol. 35. – P. 92–95.
34. *Makikallio T. H., Huikuri H. V., Hintze U.* et al. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 87. – P. 178–182.
35. *Makikallio T. H., Ristimae T., Airaksinen K. E.* et al. Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures // Ibid. – 1998. – Vol. 81. – P. 27–31.
36. *Malik M., Camm A. J.* Components of heart rate variability – what they really mean and what we really measure // Ibid. – 1993. – Vol. 72. – P. 821–822.
37. *Malik M., Farrell T., Camm A. J.* Circadian rhythm ofheart rate variability after acute myocardial infarction and itsinfluence on the prognostic value of heart rate variability // Ibid. – 1990. – Vol. 66. № 15. – P. 1049–1054.
38. *Malik M., Hnatkova K., Camm A. J.* et al. Predictive power of depressed heart rate variability and increased heart rate in post infarction patients with redused left ventricular ejection fraction // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18 (Suppl.). – P. 90.
39. *Malik M., Xia R., Odemuyiwa O.* et al. Influence of the recognition artefact in automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability // Med. Biol. Eng. Comput.– 1993. – Vol. 31. – P. 539–544.
40. *Nolan J., Andrews R., Brooksby P.* et al. Relationship between heart rate variability and mode of death in chronic heart failure: results of the UK-HEART study // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18 (Suppl.). – P. 577.
41. *Simon S. R., Powel L. H., Bartzokis T. C., Hoch D. H.* A new system for classification of cardiac death as arrhythmic, ischemic, ordue to myocardial pump failure // Am. J. Car diol. – 1995. – Vol. 76, № 12. – P. 896–898.
42. *Stein P. K., Ehsani A. A., Domitrovich P. P.* et al. Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults // Am. Heart J. – 1999. – Vol. 138. – P. 567–576.
43. *Szydlo K., Trusz-Gluza M., Drzewiecki J.* et al. Correlation of heart rate variabilityparameters and QT interval in patients after PTCA of infarct relatedcoronary artery as an indicator of improved autonomic regulation // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 21, № 11 (Pt. 2). – P. 2407–2410.
44. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
45. *Van Hoogenhuyze D., Weinstein N., Martin G. J.* et al. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 68. – P. 1668–1676.
46. *Wolf M. M., Varigos G. A., Hunt D.* et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction // Med. J. Aust. – 1978. – Vol. 2. – P. 52–53.
47. *Woo M. A., Stevenson W. G., Moser D. K., Middlekauff H. R.* Complex heart rate variability and serum norepinephrine levels in patients with advanced heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – Vol. 23. – P. 565–569.

© О. Л. БОКЕРИЯ, А. Ю. ЗАВАРИНА, 2009

УДК 616.12-073.97+616.12:617-089.843

АМБУЛАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ: ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ, РЕГИСТРАТОРЫ СОБЫТИЙ, НАРУЖНЫЕ И ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОМОНИТОРЫ

О. Л. Бокерия, А. Ю. Заварина*

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

Определение основных причин сердцебиений, синкопальных состояний и других, связанных с аритмией симптомов имеет огромное клиническое значение. Регистрация сердечного ритма непосредственно во время проявления симптомов при помощи суточного мониторирования ЭКГ является «золотым стандартом» для выявления их причины у данной группы пациентов [2, 26]. Амбулаторный мониторинг ЭКГ – важный диагностический метод для установления корреляции между симптомами и сердечным ритмом. Современные технологии обеспечили широкий выбор устройств для мониторинга ЭКГ, отличающихся по продолжительности мониторирования, качеству регистрации, удобству и инвазивности (см. таблицу).

МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ ПО ХОЛТЕРУ

Метод, разработанный в 1961 г. Норманом Холтером, представляет собой мониторинг ЭКГ с помощью устройства, осуществляющего запись электрокардиосигналов в нескольких отведениях. Портативный аппарат пациент носит на ремне через плечо или на поясе, отмечая в дневнике время и обстоятельства возникновения симптомов. Электроды, предназначенные для записи кардиосигналов, крепятся на теле пациента. Запись хранится в устройстве, в котором используются моделирующие или цифровые носители данных. После преобразования в цифровой формат их анализируют, используя интерпретирующее программное обеспечение. Возможность дополнительной кнопкой фиксировать время происходящего события повышает диагностическую точность метода. Непрерывный электрокардиографический мониторинг возможно проводить в течение 24 ч и максимально до 7 дней (рис. 1).

Холтеровский мониторинг наиболее широко используется в клинической практике, особенно на первом этапе обследования, проводимом у пациентов с обмороками или сердцебиением. Однако диагностическая ценность метода чрезвычайно низка.

Результаты мониторинга ЭКГ не всегда коррелируют с клиническими данными, поскольку могут быть не связаны с ними, если наблюдаются в отсутствии симптомов. Главным ограничивающим фактором применения холтеровского мониторирования является низкая вероятность развития синкопе в процессе исследования. Во время амбулаторного мониторинга чаще случаются пресинкопальные состояния, но они менее вероятно

Диагностические возможности устройств для амбулаторного мониторинга

Вид мониторинга ЭКГ	Продолжительность исследования	Диагностическая ценность метода	Ограничения метода
Холтеровское мониторирование	1–7 дней	4–40%	Низкая вероятность развития симптомов во время краткосрочного мониторинга, габариты устройства ограничивают возможности пациента
Наружные кардиомониторы	До 30 дней	24–70%	Необходимость длительного использования наружных электродов, ошибки пациента при использовании устройства
Имплантируемые кардиомониторы	До 24 мес	55–75%	Необходимость малоинвазивного хирургического вмешательства

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

Рис. 1. Аппараты для холтеровского мониторирования

ассоциированы с аритмией [9, 15]. Высокая распространенность пресинкопальных состояний среди населения делает ценность его использования для изучения синкопе сомнительной.

В нескольких крупных исследованиях пациентам с синкопальными состояниями в анамнезе проводилось холтеровское мониторирование в течение 12 ч и более, и только у 4% обследованных отмечались обморочные состояния во время исследования [3, 20, 27]. Общая диагностическая ценность холтеровского мониторирования составила 19%. Эти же исследования показали, что симптомы, по поводу которых проводилось мониторирование, в 15 % случаев не были связаны с аритмиями. Причинно-следственная связь между аритмией и обмороком была сомнительной. Выявленные же редко протекающие бессимптомно аритмии, такие как продолжительные паузы, атриовентрикулярная блокада (например Мобитца II), желудочковые тахикардии, диктуют необходимость дальнейших обследований.

Есть и другие факторы, ограничивающие использование холтеровского монитора. Во-первых, как было описано выше, пациенты могут не испытывать симптомы или у них может не быть нарушения ритма во время мониторирования, во-вторых, габариты устройства могут препятствовать полноценному сну или способности участвовать в каких-либо активных действиях. Так, нельзя снимать прибор во время приема душа или ванны. Кроме того, при небрежном ведении документации происходящих с пациентом событий корреляция между симптомами и ритмом будет неточной.

Необходимо иметь в виду, что нормальный ритм сердца во время проведения холтеровского мониторинга не исключает аритмию как причину для обморока. Если предварительное обследование показало высокую вероятность аритмии, то требуются дальнейшие исследования, такие как более продолжительный мониторинг ЭКГ или электрофизиологическое исследование. В исследовании, проведенном E. Bass и соавт. [3], холтеровское мониторирование длилось до 72 ч, при этом увеличилось число обнаруженных нами аритмий. Таким образом, чем чаще пациента беспокоят симптомы, тем выше диагностическая ценность холтеровского мониторирования.

ТРАНСТЕЛЕФОННЫЙ МОНИТОРИНГ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Транстелефонный мониторинг ЭКГ проводится с помощью устройств, которые записывают и передают ЭКГ-данные через аналоговую телефонную линию к основной станции. К ним относятся регистраторы событий (рис. 2), которые записывают и сохраняют только короткие периоды ЭКГ, когда монитор включается пациентом при возникновении у него соответствующей симптоматики, и устройства, которые регистрируют ЭКГ постоянно, но сохраняют в памяти лишь короткие периоды записи ЭКГ, когда пациентом нажата «кнопка событий» во время возникновения каких-либо симптомов (наружные кардиомониторы). При первом типе устройств электроды, как правило, встроены в корпус самого прибора. При возникновении события регистратор прикладывают к груди или конечностям пациента и эпизод записывается. В большинстве коммерческих моделей имеется всего одна кнопка, она служит как для записи ЭКГ, так и для ее передачи. Технология передачи ЭКГ по телефонной линии проста. В регистраторе имеется динамик, который воспроизводит записан-

Рис. 2. Кардиомонитор – регистратор событий

Рис. 3. Наружный кардиомонитор

ный ЭКГ-сигнал в виде звука определенной частоты (1600–1900 Гц). Пациент прикладывает регистратор к телефонной трубке и передает данные, на другом конце воспринимающее устройство преобразует звуковой сигнал в цифровую запись ЭКГ. Также можно передавать ЭКГ через модемное соединение. Основное ограничение применения данного устройства – симптомы должны продолжаться достаточно долго, чтобы успеть их зафиксировать. Обычно не удается записать начало эпизода, если больной не чувствует предвестников.

Наружные кардиомониторы непрерывно записывают и хранят кардиограмму в буфере памяти в среднем от 4 до 18 мин (рис. 3). Регистрация ЭКГ происходит по «петлевому типу»: запись, затем стирание, если не активизирована функция запоминания, и снова запись новых данных. Непосредственно после начала симптомов пациент нажатием кнопки событий активизирует устройство, которое хранит предыдущие 3–6 мин зарегистрированной информации, так же как следующие 1–2 мин. Память устройства при этом как бы «замораживается». Таким образом, получается участок, записанный еще до события, само событие и участок после события. Как правило, во всех таких приборах имеются опции настройки, позволяющие выбрать количество записываемых событий, время записи до и после события, количество каналов записи и др. Данные сохраняются, затем передаются по телефонной линии на основную станцию, где будут проанализированы. Учитывая, что наружные кардиомониторы в отличие от холтеровских записывают только фрагмент ЭКГ, исследование может продолжаться более длительное время (до 30 дней), необходима лишь еженедельная смена батарей. Устройство двумя электродами крепится к грудной клетке пациента и может быть удалено во время приема ванны и душа.

P. Zimetbaum и соавт. (1998 г.) провели исследования по изучению диагностической ценности амбулаторного транстелефонного мониторинга ЭКГ с помощью наружных кардиомониторов [28, 31]. Диагностическая ценность методики в выявлении симптоматических аритмий составила около 70%. В исследовании, выполненном S. Kinlay и соавт. (1996 г.), проводилось прямое сравнение информативности телемониторинга и холтеровского мониторирования ЭКГ, при котором было установлено, что транстелефонный мониторинг ЭКГ – диагностически более ценный (суммарно его диагностическая ценность составила 70% по сравнению с 40% при холтеровском мониторировании ЭКГ) [10].

M. Linzer и соавт. сообщили об использовании наружных кардиомониторов у 57 пациентов, страдающих синкопальными состояниями, не диагностированными при физикальном обследовании и 24-часовом холтеровском мониторировании [7, 19]. Диагноз был выявлен в 14 случаях из 32. Причинами невозможности установления диагноза у 18 пациентов были сбои в работе устройства, отсутствие контакта электродов с кожей или неспособность пациента активизировать устройство. S. Cumbe и соавт. [7], A. Brown и соавт. [6] также сообщили о подобных сбоях и продемонстрировали, что наружные кардиомониторы целесообразно использовать дополнительно к холтеровскому мониторированию ЭКГ. Диагностическая ценность наружных кардиомониторов во всех трех исследованиях [6, 7, 20] колебалась от 24 до 47% с самым высоким процентом у группы пациентов с сердцебиениями.

Проспективное рандомизированное клиническое исследование сравнило диагностическую ценность использования наружных кардиомониторов и традиционного холтеровского мониторирования у группы пациентов с синкопальными и пресинкопальными состояниями [25]. Были обследованы 100 человек. Способность получить корреляцию ритма и симптомов возрастала с 22% для холтеровских мониторов до 56% для наружных кардиомониторов (p<0,0001), которые позволяют увеличивать продолжительность мониторинга до 4 нед. Данное исследование предлагает рассматривать мониторинг ЭКГ с помощью наружных кардиомониторов в качестве метода первой линии диагностики при необходимости установить корреляцию ритма и симптомов на начальной стадии обследования пациентов с синкопальными состояниями. Неудачная активация кардиомонитора у 23% обследованных была либо по вине пациентов, либо была связана с техническими сбоями, ограничивая таким образом пригодность метода у некоторых пациентов [25]. Анализируя факторы,

влияющие на диагностическую ценность данного метода, отмечено ее снижение среди пациентов, которые плохо знакомы с техникой, живут одни или имеют низкую мотивацию для выяснения диагноза [8].

Таким образом, применение наружных кардиомониторов играет значимую роль в диагностике синкопальных и пресинкопальных состояний у пациентов с нечастыми симптомами. Учитывая, что этот метод является малоинвазивным и экономичным в затратах, его рекомендовано использовать у пациентов с подозрением на аритмию как одну из главных причин обморока. При этом необходимо иметь в виду, что главное ограничение данного мониторинга – необходимость длительно использовать наружные электроды. Это может быть неприемлемо для пациента из-за проблем с кожей, возникающих при продолжительном контакте с электродами.

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОМОНИТОРЫ

Имплантируемые кардиомониторы (ИКМ) позволяют проводить более длительный мониторинг ЭКГ без использования наружных электродов. Это идеально подходит для пациентов с редкими синкопальными состояниями неясной этиологии с подозрением на кардиогенный характер. В отличие от наружных кардиомониторов их имплантируют подкожно, поэтому они лишены поверхностных электродов и соответственно проблем, связанных с их использованием. ИКМ (Medtronic Reveal Plus Model 9526) имеет два чувствительных электрода, расположенных внутри удлиненного корпуса. Размер устройства – 6×2×0,8 см, масса – 17 г (рис. 4, *а*). Срок службы аккумулятора составляет 18–24 мес. Зарегистрированный биполярный сигнал сохраняется в устройстве в виде 21 мин несжатого или 42 мин сжатого сигнала. Сжатый сигнал несколько худшего качества, но позволяет дольше использовать память устройства. Как только эпизод зарегистрирован (то есть развилось пресинкопальное или синкопальное состояние), память «замораживается» пациентом или родственником с помощью портативного активатора (рис. 4, *б*). Затем эпизод загружается для расшифровки в программатор. События могут также автоматически записываться. Автоматическая активация записи происходит при заданном сердечном ритме. Пределы значений частоты сердечных сокращений при брадикардии и тахикардии могут быть запрограммированы в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. Периоды асистолии могут быть записаны после того, как длительность эпизода превысит запрограммированный интервал времени.

Устройство может быть имплантировано подкожно в переднюю стенку грудной клетки под местной анестезией. При этом необходимо проведение антибиотикопрофилактики и использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Процедура считается малоинвазивной и может быть проведена амбулаторно, в условиях процедурной или перевязочной.

Перед имплантацией должна быть выполнена кожная картография, чтобы избежать появления сверхволновых сигналов, которые можно ложно интерпретировать как эпизод учащенного ритма. Обычно устройство имплантируется в область левой половины грудной клетки [14], где удается получить адекватный сигнал. C. Zellerhof и соавт. сравнили качество записи ЭКГ в различных позициях у 65 пациентов. Наилучшее качество ЭКГ было при расположении ИКМ слева от грудины в четвертом межреберье [30].

A. D. Krahn и соавт. (1995 г.) впервые продемонстрировали высокую диагностическую ценность имплантируемых кардиомониторов на примере 16 пациентов с повторными синкопе [12]. Несмотря на тщательное обследование, включающее электрофизиологическое исследование, тредмил-тест, 48-часовой холтеровский мониторинг и тилт-тест, причина синкопе не была диагностирована у этих пациентов. В 94% случаев (у 15 пациентов) повторные синкопе случались уже после имплантации кардиомониторов в среднем через 4,4 мес (от 6 дней до 14 мес) и были обусловлены аритмогенной причиной в 60% случаев. Брадиаритмии были у 7 (47%) больных, из них хронотропная некомпетентность синусного узла – у 4, полная АВ-блокада – у 2, синдром слабости синусного узла – у 1 пациента. Тахи-

а

б

Рис. 4. Имплантируемые кардиомониторы:
а – ИКМ (Medtronic Reveal Plus Model 9526);
б – активатор

аритмии выявлены у 2 пациентов. Всем пациентам была успешно подобрана терапия и в последующие 13 мес не наблюдалось ни одного синкопального состояния. Не отмечалось никаких осложнений во время или после имплантации устройства, а также ни разу не потребовалась его преждевременная эксплантация.

Позднее проведено несколько крупных исследований, также доказывающих эффективность ИКМ в диагностике синкопальных состояний [11, 13, 16, 18]. Наибольшее из них – мультицентровое исследование, включившее 206 пациентов [11]. Большинству больных предварительно проведены неинвазивное и инвазивное обследования, включающие тилт-тест и электрофизиологическое исследование, которые оказались неинформативными. После имплантации ИКМ синкопальные состояния повторились у 142 пациентов (69%). Их этиология была связана с аритмией у 22% пациентов. Наиболее часто у пациентов была выявлена брадикардия (17%), по поводу чего в большинстве случаев производилась имплантация ЭКС. У 6% пациентов были выявлены тахиаритмии, которые лечились консервативно. В 5% случаев пациенты не справились с активацией устройства и корреляция между синкопальными состояниями и сердечным ритмом не была установлена. В этом исследовании не было выявлено предикторов аритмии, кроме слабой корреляции, которая заключалась в том, что чем старше был возраст пациента, тем чаще регистрировались эпизоды брадикардии.

Дальнейшие исследования также подтвердили потенциальную пользу ИКМ в диагностике синкопальных состояний. A. Zaidi и соавт. дали свою оценку пациентам с эпилептическими припадками, продолжающимися несмотря на терапию противосудорожными препаратами, включив в исследование тилт-тест и массаж каротидного синуса. В этом исследовании кардиомониторы были имплантированы 10 пациентам [28, 29]. Из 10 пациентов с ИКМ двое отметили брадикардию, предшествующую припадку: один припадок случился на фоне синус-ареста, второй – на фоне атриовентрикулярной блокады. Данное исследование показало, что так называемые эпилептические припадки могут иметь сердечно-сосудистую причину в 42% случаев, и обследование сердечно-сосудистой системы, включающее долгосрочный мониторинг ЭКГ с применением ИКМ, может помочь в дифференциальной диагностике пациентов с нетипичными синкопальными состояниями.

В недавних исследованиях [4, 22], проводимых в рамках Международного изучения синкопе неизвестной этиологии (МИСНЭ), ИКМ были имплантированы трем различным группам пациентов с синкопальными состояниями с целью оценить сердечный ритм во время обморока после проведения традиционных методов обследования. Первая группа включала 111 пациентов с синкопальными состояниями невыясненной этиологии, которым независимо от результата тилт-теста имплантировали ИКМ [22].

Синкопальные состояния повторялись у 34% пациентов в обеих группах, и тилт-позитивной и тилт-негативной, на фоне брадикардии или асистолии (46 и 62% соответственно). Сердечный ритм, регистрируемый во время проведения тилт-теста, не соответствовал сердечному ритму во время синкопального состояния. Так, асистолия регистрировалась намного чаще, чем ожидалось на основании тилт-теста. Это исследование показало, что результаты тилт-теста имеют слабую корреляционную связь с сердечным ритмом во время возникновения синкопального состояния, а брадикардия имеет большее значение в развитии нейрокардиогенных синкопе и шире распространена среди населения, чем это считалось ранее.

Во втором исследовании имплантация ИКМ проводилась 52 пациентам с синкопальными состояниями, блокадой ножек пучка Гиса и отрицательным результатом электрофизиологического исследования. Обмороки повторились у 22 (42%) из 52 пациентов с заболеваниями проводящей системы сердца. Долгосрочный мониторинг выявил эпизоды брадикардии, обусловленные главным образом полной АВ-блокадой, у 17 (77%) пациентов, в то время как у 2 (9%) пациентов полная АВ-блокада исключалась и регистрировались синусовый ритм или синусовая тахикардия. Три (14%) пациента не смогли должным образом активизировать устройство при появлении симптомов. Это исследование подтвердило, что отрицательный результат электрофизиологического исследования не исключает преходящую полную АВ-блокаду и что в такой группе пациентов целесообразен длительный мониторинг ЭКГ.

Третье исследование было посвящено изучению сердечного ритма у 35 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, страдающими синкопальными состояниями. Заболевания сердца были представлены преимущественно ишемической или гипертрофической кардиомиопатией с умеренной левожелудочковой дисфункцией. Электрофизиологическое исследование, проведенное всем этим пациентам, не выявило взаимосвязи синкопальных состояний с нарушениями ритма [21]. После имплантации ИКМ синкопальные состояния случились у 19 (54%) из 35 пациентов. При этом брадикардия зафиксирована у 4 (21%) обследуемых, наджелудочковые тахиаритмии – у 5 (26%) и желудочковая тахикардия только у 1 (5%) пациента. Несмотря на тяжелую категорию

пациентов, за время наблюдения, равное в среднем 16±11 мес, не было ни одного случая внезапной смерти.

В начале 2000-х г. проведено исследование, в котором сравнили раннее использование ИКМ для длительного мониторинга сердечного ритма с традиционными методами обследования пациентов с необъяснимыми синкопальными состояниями [16, 17]. Были рандомизированы шестьдесят человек, средний возраст которых составил 66±14 лет. Сравнивали мониторинг ЭКГ, выполненный с помощью наружных кардиомониторов, тилт-тест, электрофизиологическое исследование и длительный (в течение года) мониторинг с помощью ИКМ. Из исследования были исключены пациенты с фракцией выброса левого желудочка менее 35%. Если причина синкопе после проведения традиционных исследований не была установлена, пациентам предлагали имплантацию ИКМ. Диагноз был получен у 14 из 30 пациентов, рандомизированных по длительному мониторингу, по сравнению с 6 из 30 больных, которым были проведены обычные исследования (46 против 20%, p=0,029). Среди пациентов с имплантированными ИКМ брадикардия была обнаружена у 10 (33%) человек, наджелудочковая тахикардия – у 1 (3%), миграция водителя ритма – у 3 (10%). Что касается традиционных методов, у 1 (3%) пациента с помощью наружного кардиомонитора была выявлена полная АВ-блокада, у 2 (7%) пациентов оказался позитивный тилт-тест, при электрофизиологическом исследовании у 2 (7%) пациентов диагностирована дисфункция АВ-узла, а у 1 (3%) – желудочковая тахикардия. Данное исследование показало, что длительный мониторинг более вероятно приводит к постановке диагноза, чем традиционные методы исследования.

Недавно проведенное проспективное мультицентровое исследование (МИСНЭ-2) было посвящено исследованию эффективности методов лечения, выбранных на основании диагностики причин нейрокардиогенных синкопе с помощью ИКМ [5]. В это исследование были включены пациенты, которые имели в анамнезе не менее трех синкопе в течение двух предшествующих лет, при этом на ЭКГ не было зафиксировано изменений. Из исследования были исключены пациенты с постуральной гипотонией и синдромом гиперчувствительности каротидного синуса. После первого зарегистрированного обморока у пациентов с имплантированным ИКМ информация с устройства была считана и соответственно назначена терапия. В течение 1-го года повторение синкопального состояния было у 33% пациентов (всего было 392 больных). Среди 103 пациентов с зарегистрированными синкопальными состояниями 53 получили соответствующее лечение: 47 пациентам имплантировали ЭКС в связи с асистолией, 6 получили антитахиаритмическую терапию (четырем пациентам проведена катетерная абляция, одному – имплантация кардиовертера-дефибриллятора, одному была подобрана антиаритмическая консервативная терапия). Контрольной группе из 50 пациентов лечение не проводилось. Повторение синкопального состояния в течение следующего года среди 53 пациентов, получивших лечение, составило 10% по сравнению с 41% в группе нелеченных пациентов. Возврат синкопальных состояний в течение года у пациентов с имплантированными ЭКС составил 5%. В данном исследовании успешная стратегия лечения основывалась на диагностической информации, полученной по результатам длительного мониторинга. Поэтому авторы рекомендуют назначать лечение после документального исследования обморока с помощью ИКМ. Такая тактика позволит подобрать безопасную, определенную и эффективную терапию у пациентов с синкопальными состояниями.

В нашей стране в настоящее время проводится ряд исследований по изучению диагностической значимости имплантируемых кардиомониторов. На XII конгрессе педиатров России М. А. Школьникова и соавт. продемонстрировали опыт успешной имплантации 23 ИКМ детям с синкопе неясного генеза. Показатель эффективности диагностики составил 75%, при этом в 41% случаев была верифицирована аритмогенная природа синкопальных состояний, в 59% – неаритмогенные причины синкопе. Время, затраченное на выявление причин синкопального состояния при использовании данного метода, оказалось очень индивидуальным – от 1 дня до 14 мес, при этом у большей части пациентов (70%) на их установление понадобилось более 3 мес.

Литературные данные обосновывают использование имплантируемых кардиомониторов у пациентов с сердцебиениями и синкопальными состояниями неясного генеза, у которых общеклиническое обследование, включающее малоинвазивные методы исследования, не выявило причину их возникновения (рис. 5). Использование ИКМ целесообразно у пациентов, когда повторение обмороков весьма вероятно, а получение корреляции с ними сердечного ритма – вполне выполнимая цель.

Все сообщения, касающиеся использования ИКМ, продемонстрировали снижение уровня жизнеугрожаемых аритмий и существенной заболеваемости в результате проведения длительного мониторинга ЭКГ. Это предполагает хороший прогноз для пациентов с синкопальными состояниями неясной этиологии при отсутствии дис-

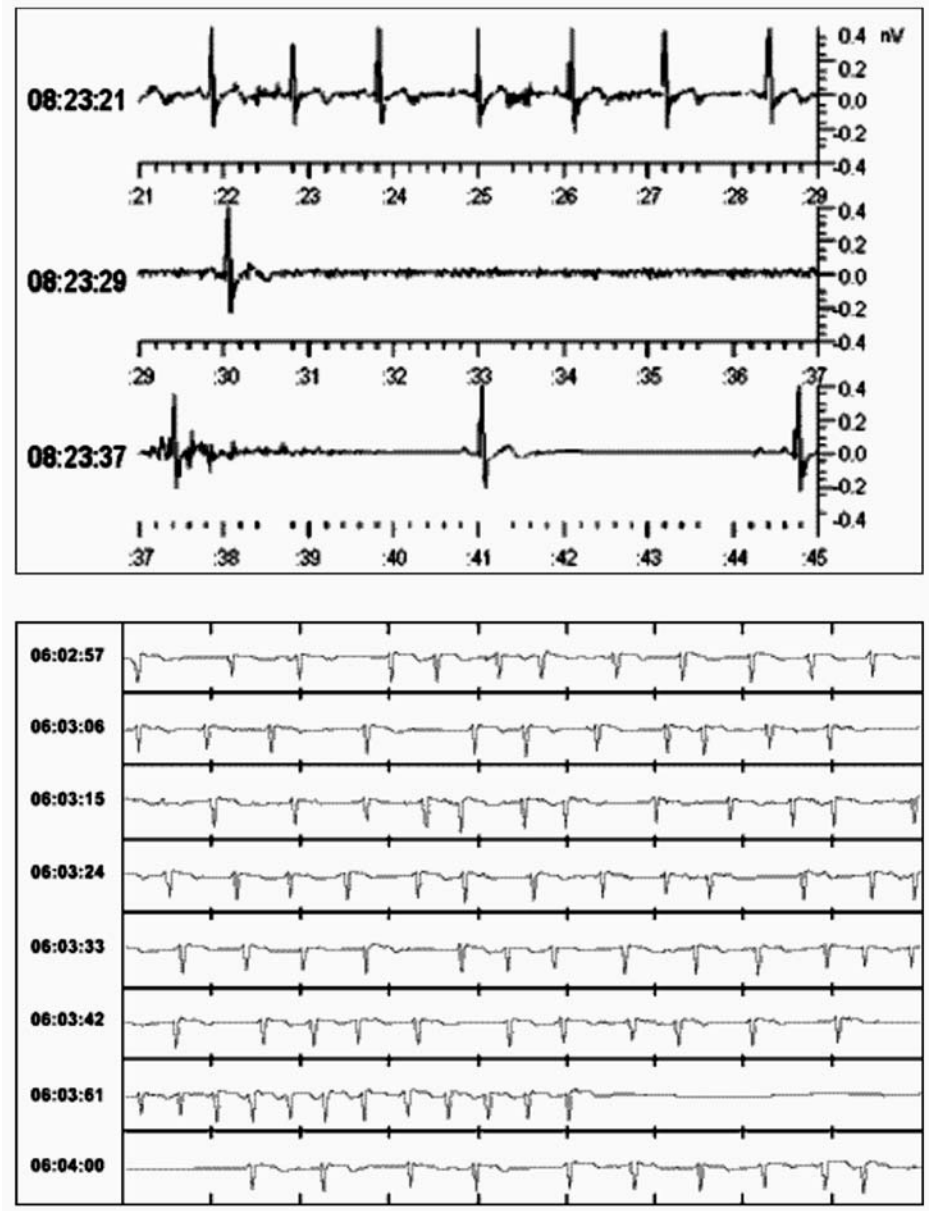


Рис. 5. Фрагменты ЭКГ, записанной имплантируемыми кардиомониторами

функции левого желудочка, отрицательном результате электрофизиологического исследования и свидетельствует о безопасности данного вида мониторинга. О ценности метода говорит и то, что почти у одной трети пациентов причина обморока даже при частых эпизодах не была установлена до внедрения в практику ИКМ.

Основным ограничением данного метода является необходимость хоть и малоинвазивного, но хирургического вмешательства, в результате чего на теле остается рубец. Кроме того, требуется и вторая хирургическая процедура, чтобы извлечь устройство после окончания исследования. Следовательно, имеется риск инфицирования раны, хотя в описанных выше исследованиях не было ни одного подобного осложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определение причины сердцебиений, пресинкопальных и синкопальных состояний остается трудной задачей для клиницистов, несмотря на имеющиеся знания по поводу их механизмов. Решение этой задачи требует четких и последовательных действий на всех этапах обследования, начиная с анализа анамнестических данных и заканчивая применением самых современных диагностических методов. Получение точной корреляции между симптомами и сердечным ритмом требует разумного использования методов диагностики. Амбулаторный сердечный мониторинг, с применением как наружной, так и имплантируемой модели, является надежным средством для

уточнения этиологии таких состояний. Выбор того или иного вида мониторинга определяется вероятностью предполагаемой сердечной аритмии, частотой, видом симптомов, и в конечном итоге диагностической ценностью метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Школьникова М. А. Синкопальные состояния у детей: классификация и диагностика // Материалы XII конгресса педиатров России, 19–22 февраля 2008 г.
2. *Alboni P., Brignole M., Menozzi C.* et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease // Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 1921–1928.
3. *Bass E. B., Curtiss E. I., Arena V. C.* et al. The duration of Holter monitoring in patients with syncope. Is 24 hours enough? // Arch. Intern. Med. – 1990. – Vol. 150. – P. 1073–1078.
4. *Brignole M., Menozzi C., Moya A.* et al. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2045–2050.
5. *Brignole M., Sutton R.* et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1085–1092.
6. *Brown A. P., Dawkins K. D., Davies J. G.* Detection of arrhythmias: Use of a patient-activated ambulatory electrocardiogram device with a solid-state memory loop // Br. Heart J. – 1987. – Vol. 58. – P. 251–253.
7. *Cumbe S. R., Pryor R. E., Linzer M.* Cardiac loop ECG recording: A new noninvasive diagnostic test in recurrent syncope // South Med. J. – 1990. – Vol. 83. – P. 39–43.
8. *Gula L. J., Krahn A. D., Massel D.* et al. External loop recorders: Determinants of diagnostic yield in patients with syncope // Am. Heart. – 2004. – Vol. 147. – P. 644–648.
9. *Kapoor W. N.* Evaluation and management of the patient with syncope // JAMA. – 1992. – Vol. 268. – P. 2553–2560.
10. *Kinlay S., Leitch J. W., Neil A.* et al. Cardiac event recorders yield more diagnoses and are more cost-effective than 48-hour Holter monitoring in patients with palpitations // Ann. Intern. Med. – 1996. – Vol. 124. – P. 16–20.
11. *Krahn A. D., Klein G. J., Fitzpatrick A.* et al. Predicting the outcome of patients with unexplained syncope undergoing prolonged monitoring // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2002. – Vol. 25. – P. 37–41.
12. *Krahn A. D., Klein G. J., Norris C.* et al. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1819–1824.
13. *Krahn A. D., Klein G. J., Yee R., Norris C.* Final results from a pilot study with an implantable loop recorder to determine the etiology of syncope in patients with negative noninvasive and invasive testing // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82. – P. 117–119.
14. *Krahn A. D., Klein G. J., Yee R., Norris C.* Maturation of the sensed electrogram amplitude over time in a new subcutaneous implantable loop recorder // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 1686–1690.
15. *Krahn A. D., Klein G. J., Yee R., Skanes A. C.* Predictive value of presyncope in patients monitored for assessment of syncope // Am. Heart J. – 2001. – Vol. 141. – P. 817–821.
16. *Krahn A. D., Klein G. J., Yee R., Skanes A. C.* Randomized assessment of syncope trial: Conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 46–51.
17. *Krahn A. D., Klein G. J., Yee R.* et al. Cost implications of testing strategy in patients with syncope: Randomized assessment of syncope trial //J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 495–501.
18. *Krahn A. D., Klein G. J., Yee R.* et al. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Reveal Investigators // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 406–410.
19. *Linzer M., Pritchett E. L., Pontinen M.* et al. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope // Am. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 66. – P. 214–219.
20. *Linzer M., Yang E. H., Estes N. A.* et al. Diagnosing syncope: Unexplained syncope. Clinical efficacy assessment project of the american college of physicians // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 127. – P. 76–86.
21. *Menozzi C., Brignole M., Garcia-Civera R.* et al. Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test //Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 2741–2745.
22. *Moya A., Brignole M., Menozzi C.* et al. Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 1261–1267.
23. *Reiffel J. A., Schwarzberg R.* et al. Comparison of autotriggered memory loop recorders versus standard loop recorders versus 24-hour Holter monitors for arrhythmia detection // Am. Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – P. 1055–1059.
24. *Scalvini S., Capomolla S., Zanelli E.* et al. Effect of a home-based telecardiology on chronic heart failure: cost evaluation // Eur. Heart J. – Vol. 25 (Suppl.). – P. 663.
25. *Sivakumaran S., Krahn A. D., Klein G. J.* et al. A prospective randomized comparison of loop recorders versus Holter monitors in patients with syncope or presyncope // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115. – P. 1–5.
26. *Sheldon R., Rose S., Ritchie D.* et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 142–148.
27. *Waktare J. E., Malik M.* Holter, loop recorder, and event counter capabilities of implanted devices // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 2658–2669.
28. *Zaidi A., Clough P., Cooper P.* et al. Misdiagnosis of epilepsy: Many seizurelike attacks have a cardiovascular cause // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 181–184.
29. *Zaidi A., Clough P., Mawer G., Fitzpatrick A.* Accurate diagnosis of convulsive syncope: Role of an implantable subcutaneous ECG monitor // Seizure. – 1999. – Vol. 8. –P. 184–186.
30. *Zellerhoff C., Himmrich E., Nebeling D.* et al. How can we identify the best implantation site for an ECG event recorder? // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 23. – P. 1545–1549.
31. *Zimetbaum P., Josephson M.* The evolving role of ambulatory arrhythmia monitoring in general clinical practice // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 130. – P. 848–856.
32. *Zimetbaum P., Kim Kelly Y., Josephson M.* Diagnostic yield and optimal duration of continuous-loop event monitoring for the diagnosis of palpitations. A cost-effectiveness analysis // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 128. – P. 890–895.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.12-036.886

НОВЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Т. С. Базарсадаева*

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

В ходе исторического развития образ жизни людей менялся. При любых общественных и экономических укладах он служил формой биологической и социальной адаптации. В последние сто лет произошло резкое изменение образа жизни: изменился характер быта, труда, питания, физической активности, меняется и среда обитания. Появилась необходимость изучения факторов (предикторов) риска наиболее опасных, но часто регистрируемых заболеваний. Особый интерес в этой связи вызывают заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) и внезапная сердечная смерть (ВСС). Сформировалась концепция предикторов риска, основанная на данных эпидемиологических исследований о наличии тесной связи между определенными факторами внутренней и внешней среды и развитием ишемической болезни сердца. Концепция факторов риска является основой для разработки мероприятий по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Однако отсутствие факторов риска еще не исключает возможности развития ИБС.

При оценке роли факторов риска в отношении заболеваний надо исходить из данных экспериментальных и клинических исследований и из индивидуального проявления заболевания у каждого человека. Между фактором риска и болезнью не всегда существует причинная связь. Типичным для факторов риска является поражение группы лиц, а не отдельного человека.

Все многообразие факторов риска, влияющих на здоровье, можно разделить на две основные группы: внутренние факторы – эндогенные (генетически обусловленные) и внешние – экзогенные (природные и социальные). Все факторы взаимосвязаны. Это деление на внутренние и внешние факторы является чисто условным.

Несмотря на последние достижения науки, частота выживаемости после внезапной остановки сердца (ВОС) остается низкой, и ВСС является общественной проблемой здравоохранения. Внезапная сердечная смерть в Соединенных Штатах Америки составляет от 200 000 до 400 000 случаев в год [10, 14, 18]. В настоящее время дисфункция левого желудочка (ЛЖ) является основным предиктором риска развития ВСС и показанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [23, 29]. В США, по подсчетам, ежегодно как минимум 50 000 больных нуждаются в имплантации ИКД.

Основной причиной ВСС является ИБС (80–85%), причем более 65% случаев связаны с остро возникшими нарушениями коронарного кровообращения, от 5 до 10% – с дилатационной кардиомиопатией и около 5–10% – с другими заболеваниями сердца. Непосредственными механизмами 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. 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, к клиническому применению ИКД для лечения жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и профилактики ВСС.

Существует необходимость изучения других, кроме дисфункции левого желудочка, предикторов ВСС

ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

Выраженная дисфункция ЛЖ была идентифицирована как прогностический фактор ВСС уже более двух десятилетий назад. Она используется как главный критерий во множестве проспективных рандомизированных исследований [20, 24, 29]. Можно предположить, что пациенты с левожелудочковой дисфункцией, которые находились в группе риска внезапной остановки сердца, составляют лишь часть от общего числа ВСС. В опубликованном исследовании Oregon Sudden Unexpected

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

Death Study (Ore-SUDS) выявлено, что выраженная дисфункция левого желудочка была предиктором ВСС, однако она имела место только в одной трети случаев общей внезапной сердечной смертности в популяции, а у 65% умерших пациентов не отмечалось выраженной левожелудочковой дисфункции и показаний для имплантации ИКД не было. Почти в половине случаев ВСС функция ЛЖ была нормальной, а в 20% – незначительно снижена (35%<ФВ ЛЖ< <50%). Подобные исследования были проведены в Maastricht (the Netherlands) [35]. Среди 200 случаев ВСС в 101 (51%) отмечена нормальная ФВ ЛЖ (>50%) и в 38 (19%) – выраженное снижение ФВ ЛЖ (<30%). Несмотря на то, что данное исследование ограничено пациентами 20–75 лет, а исследование Ore-SUDS включало все возрастные группы, полученные данные на разных континентах были примерно одинаковыми. Хотя ФВ ЛЖ остается важным предиктором риска ВСС, вышеупомянутые исследования показали необходимость выявления других предикторов, которые могли бы быть использованы самостоятельно или в комбинации с ФВ ЛЖ.

Исследование MUSST (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) выявило ряд предикторов общей и аритмической смертности у больных с ИБС, снижением функции левого желудочка и пароксизмальной желудочковой тахикардией. P. Zimetbaum и соавт. (Медицинский центр Beth Israel Deaconess, Бостон, Массачусетс) проанализировали ЭКГ участников MUSST – рандомизированного контролируемого исследования электрофизиологически обоснованной антиаритмической терапии. В настоящий анализ вошли данные 1638 больных, не получавших антиаритмическую медикаментозную или электроимпульсную терапию. Как сообщают авторы, замедление внутрижелудочковой проводимости, блокада левой ножки пучка Гиса и фибрилляция предсердий оказались независимыми предикторами аритмической и общей смертности. Однако по данным мультивариационного анализа единственным надежным ЭКГ-предиктором смертности оказалась гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) (отношение рисков – 1,35). Отмечая, что ГЛЖ встречалась приблизительно у половины участников MUSST, P. Zimethbaum и его коллеги полагают, что у многих больных ИБС в основе поражения миокарда лежит именно ГЛЖ. Проаритмический эффект ГЛЖ может быть обусловлен развитием ранних постдеполяризационных аритмий (не риентри). Все шире становится перечень показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ИБС и снижением функции ЛЖ. Необходимы проспективные исследования диагностических возможностей ЭКГ-признаков ГЛЖ с учетом других факторов риска при отборе кандидатов для имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Гипертрофия левого желудочка является важным независимым фактором риска развития сердечных событий и общей смертности. Мета-анализ 20 исследований (48 545 участников) показал прямую взаимосвязь между степенью гипертрофии и неблагоприятным исходом заболевания. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с гипертрофией, колебался от 1,5 до 3,5 (отношение рисков – 2,3). Риск смертности ассоциирован со степенью гипертрофии и колеблется от 1,5 до 8,0 (отношение рисков – 2,5). Гипертрофия левого желудочка является субстратом развития желудочковых аритмий. Длительная продолжительность потенциала действия независимо от причин развития гипертрофии представляет собой ее особенность [30]. Это может привести к возникновению феномена ранней постдеполяризации и триггерной активности, которая, в свою очередь, может поддерживать желудочковую тахикардию «torsades de pointes» [16]. Кроме того, наблюдаемый при гипертрофии миокардиальный фиброз и миофибрильное «разобщение» предрасполагают к прерыванию проведению импульса в связи с разрушением межклеточного сцепления. Такое ремоделирование интерстициума при ГЛЖ также действует на свойства возбуждения ионных каналов, их восстановление, приводящее к негомогенности иннервации симпатической нервной системы, и изменяет ее механические и электрические свойства [17, 21]. Также известно, что при гипертрофии увеличен риск развития тромбозов венечных сосудов. Независимо от этиологии гипертрофии риск ВСС у таких пациентов увеличивается. Анализы Framingham Heart Study показали независимую связь между ГЛЖ и внезапной сердечной смертью у пациентов с факторами риска развития ИБС.

Изучено 60 случаев ВСС у 3661 пациента. После 14 лет наблюдений установлено, что ГЛЖ (диагностированная по эхокардиографии) увеличивала риск остановки сердца независимо от наличия факторов риска ишемической болезни сердца. Предполагается, что 20–50% исследованных имеют ИБС [36]. Посмертный анализ пациентов с ВОС и ИБС показал, что у части умерших признаки острых коронарных синдромов морфологически не были выявлены, следовательно причиной ВСС явилась аритмия, а не коронарная ишемия [7, 9]. Известно, что большинство фатальных аритмий – желудочковые, поэтому ГЛЖ имеет устойчивый потенциал для возрастания стратификации риска развития ВСС вне зависимости от фракции выброса левого желудочка.

УДЛИНЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ

В последние годы в клинической кардиологии проблема удлинения интервала *Q–T* привлекает пристальное внимание отечественных и зарубежных исследователей как фактор, приводящий к внезапной смерти. Установлено, что как врожденные, так и приобретенные формы удлинения интервала *Q–T* являются предикторами фатальных нарушений ритма, которые, в свою очередь, приводят к внезапной смерти больных. Синдром удлинения интервала *Q–T* представляет собой сочетание удлиненного интервала *Q–T* стандартной ЭКГ и угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий – torsade de pointes (пируэт). Пароксизмы желудочковых тахикардий типа «пируэт» клинически проявляются эпизодами потери сознания и нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков, являющихся непосредственной причиной внезапной смерти.

В последние годы большое внимание уделяется изучению вариабельности (дисперсии) величины интервала *Q–T* – негомогенности процессов реполяризации, поскольку увеличенная дисперсия интервала *Q–T* также является предиктором развития ряда серьезных нарушений ритма, включая внезапную смерть. Наиболее распространенная методика выявления дисперсии *Q–T* – регистрация стандартной ЭКГ в течение 35 мин при скорости записи 25 мм/ч. Используют также холтеровское мониторирование ЭКГ, что позволяет анализировать колебания дисперсии интервала (*Q–T)c* или (*Q–T)cd* в течение суток. Однако ряд методологических аспектов данного метода находятся в стадии разработки. Так, отсутствует единое мнение о верхней границе нормальных значений дисперсии корригированного интервала *Q–T*. По мнению одних авторов, предиктором желудочковых тахиаритмий является величина интервала (*Q–T)cd* более 45 мс, другие исследователи предлагают считать верхней границей нормы величину (*Q–T)cd,* равную 70 и даже 125 мс.

Существуют два наиболее изученных патогенетических механизма аритмий при синдроме удлиненного интервала *Q–T*. Первый механизм – внутрисердечные нарушения реполяризации миокарда, а именно повышенная чувствительность миокарда к аритмогенному эффекту катехоламинов. Второй патофизиологический механизм – дисбаланс симпатической иннервации (снижение правосторонней симпатической иннервации вследствие слабости или недоразвития правого звездчатого ганглия). Эта концепция подтверждается на моделях с животными (удлинение интервала *Q–T* после правосторонней стеллэктомии) и результатами левосторонней стеллэктомии в лечении резистентных форм удлинения интервала *Q–T*.

У здоровых людей в покое имеется лишь незначительная вариабельность процессов реполяризации, поэтому дисперсия интервала *Q–T* минимальна. Причины удлинения интервала *Q–T* условно делят на 2 группы: врожденные и приобретенные [1].

Врожденные формы синдрома удлинения интервала *Q–T* являются одной из причин смерти детей. Смертность при нелеченых врожденных формах данного синдрома достигает 75%, при этом 20% детей умирают в течение года после первой потери сознания и около 50% – в первое десятилетие жизни. К врожденным формам синдрома удлиненения интервала *Q–T* относят синдром Gervell и Lange Nielsen и синдром Romano Ward. Синдром Gervell и Lange Nielsen – редкое заболевание, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и представляет собой сочетание врожденной глухонемоты с удлинением интервала *Q–T* на ЭКГ, эпизодами потери сознания и нередко заканчивается внезапной смертью детей в первое десятилетие жизни. Синдром Romano Ward имеет аутосомно-доминантный тип наследования с популяционной частотой от 1:15 000 до 1:10 000 и пенетрантностью гена 0,9. Он имеет сходную клиническую картину: нарушения ритма сердца, в ряде случаев с потерей сознания, на фоне удлиненного интервала *Q–T* у детей без нарушения слуха и речи. Для диагностики врожденных форм синдрома удлинения интервала *Q–T* в случае пограничного удлинения и/или отсутствия симптомов предложен набор диагностических критериев. «Большие» критерии – это удлинение интервала *Q–T* более 0,44 мс, наличие в анамнезе эпизодов потери сознания и наличие синдрома удлинения интервала *Q–T* у членов семьи. «Малые» критерии – это врожденная нейросенсорная тугоухость, эпизоды альтернации *T*-волн, медленный сердечный ритм (у детей) и патологическая желудочковая реполяризация. Наибольшее диагностическое значение имеют достоверное удлинение интервала *Q–T,* пароксизмы тахикардии torsade de pointes и эпизоды синкопе.

Наиболее распространенной формой синдрома удлинения интервала *Q–T* у молодых лиц является сочетание данного синдрома с пролапсом митрального клапана. Частота выявления удлинения интервала *Q–T* у лиц с пролапсами митрального и/или трикуспидального клапанов достигает 33%. Одной из главных причин формирования удлинения интервала *Q–T* у лиц с пролапсом митрального клапана является генетически предопределенный или приобретенный дефицит магния [1].

Приобретенное удлинение интервала *Q–T* может возникнуть при атеросклеротическом или постинфарктном кардиосклерозе, при кардиомиопатии, на фоне и после перенесенного мио- или перикардита. Удлинение интервала *Q–T* может наблюдаться и при синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокаде, хронической цереброваскулярной недостаточности и опухоли головного мозга. Острые случаи удлинения интервала *Q–T* могут также возникать при травмах (грудной клетки, черепно-мозговых). Удлинение интервала *Q–T* может иметь место при нарушениях электролитного баланса с гипокалиемией, гипокальциемией, гипомагниемией. Подобные состояния возникают под воздействием многих причин, например при длительном приеме диуретиков, особенно петлевых (фуросемид). Описано развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт» на фоне удлинения интервала *Q–T* со смертельным исходом у женщин, находившихся на малобелковой диете с целью снижения массы тела. Интервал *Q–T* может удлиняться при применении терапевтических доз ряда лекарственных средств, в частности хинидина, новокаинамида, производных фенотиазина. Удлинение электрической систолы желудочков может наблюдаться при отравлении лекарствами и веществами, оказывающими кардиотоксическое действие и замедляющими процессы реполяризации. К ним относятся, например, пахикарпин в токсических дозах, ряд алкалоидов, которые блокируют активный транспорт ионов в клетку миокарда, а также оказывают ганглиоблокирующее действие. Известны также случаи удлинения интервала *Q–T* при отравлениях барбитуратами, фосфороорганическими инсектицидами, ртутью.

Общеизвестно удлинение интервал *Q–T* при острой ишемии миокарда и инфаркте миокарда. Стойкое (более 5 дней) увеличение интервала *Q–T,* особенно при сочетании с ранними желудочковыми экстрасистолами, прогностически неблагоприятно. У этих пациентов выявлено значительное (в 56 раз) повышение риска внезапной смерти. Установлено, что дисперсия интервала *Q–T* увеличивается уже в первые часы острого инфаркта миокарда.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

В настоящее время сахарный диабет (СД) признан в качестве эквивалента риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смерти (Третий доклад группы экспертов по лечению взрослых Национальной образовательной программы по холестерину, NCEP Adult Treatment Panel III, 2002).

Американские ученые провели анализ объединенных данных 11 независимых испытаний TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) для выяснения независимого влияния СД на смертность при остром коронарном синдроме (ОКС) в течение 30 суток и одного года после клинического события. Общее число обследуемых составило 62 036 пациентов с ОКС, включенных в наблюдение в более чем 900 центрах 55 стран с 1997 г., то есть с момента современного определения СД Американской ассоциацией диабета. Участников классифицировали как имеющих или не имеющих СД по данным медицинского анамнеза. Случаи диабета, выявленные во время госпитализации, в данном анализе не учитывались. Первичными конечными точками исследования была общая смертность за 30 сут и 1 год после ОКС у лиц с диабетом и без него, в том числе при ОКС без подъема сегмента *ST* (ОКСБПST) и ИМ с подъемом сегмента *ST* (ИМПST). Независимость СД в качестве предиктора смерти рассчитывалась методом многофакторного анализа. Из общего числа участников испытаний TIMI 17,1% имели СД. Эти пациенты были старше, чаще женского пола, с большим индексом массы тела. Они чаще страдали артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сердечной недостаточностью, чаще переносили ИМ и имели коронарное шунтирование в анамнезе, но реже были курильщиками. Несмотря на современные терапевтические подходы к терапии ОКС, СД остается достоверным независимым предиктором повышенной смертности в течение 30 сут и одного года после коронарного события, даже в большей степени при остром коронарном синдроме без подъема сегмента *ST,* чем при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST*.

Проведено относительно небольшое количество исследований, в которых изучена роль сахарного диабета в развитии внезапной сердечной смерти. Исследование Paris Prospective Study I провело продолжительное наблюдение 6000 парижских государственных служащих мужского пола, средних лет, старше 23 лет. Разграничение было сделано между 120 случаями ВСС и 192 случаями смерти от острого ИМ. В этом мультивариантном анализе наличие сахарного диабета с большей точностью указывало на пациентов с более высоким риском ВСС (относительный риск – 2,2), чем другие показатели (возраст, индекс массы тела, ЧСС, курение, артериальное давление, уровень холестерина и триглицеридов) [6, 8]. Но пока недостаточно известны специфические пути диабетсвязанных механизмов, которые способствуют патогенезу ВСС. Однако доказано, что СД увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, которая часто сопутствует ВСС. Могут возникать ускоренные формы диабет-специфического атеросклероза с повышенным тромбогенезом [25]. Есть доказательства в пользу существования отдельной формы сердечной дис-

функции под названием «диабетическая кардиомиопатия» [26]. Выявлено, что у больных диабетом очень часто наблюдается удлиненный интервал *Q–T* (по данным электрокардиограммы). Более ранние клинические исследования также показали корреляцию между удлиненным интервалом (*Q–T*)*c* и частотой сердечной смертности у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

ОЖИРЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения рассматривает ожирение как эпидемию, охватившую миллионы людей. В 1998 г. в мире зарегистрировано 250 млн больных ожирением, что составляет 7% взрослого населения земного шара. Растет ожирение и среди детей, поэтому введен диагноз: сахарный диабет II типа у детей.

Актуальность проблемы заключается еще и в том, что число детей и подростков, имеющих избыточный вес и ожирение, также прогрессивно увеличивается. В настоящее время в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% – страдают ожирением. Нельзя не отметить, что в таких странах на долю СД II типа в детском и подростковом возрасте приходится 10% и более случаев всех форм СД. Избыточный вес в детстве – значимый предиктор ожирения у взрослых: 50% детей, которые имели избыточный вес в 6 лет, становятся взрослыми с ожирением; в подростковом возрасте эта вероятность увеличивается до 80%. Причем патоморфологические исследования показали, что первичные атеросклеротические изменения появляются уже у детей и подростков с ожирением.

Наиболее неблагоприятным является абдоминальный (в области живота) тип ожирения (см. рисунок), сочетающийся с комплексом гормональных и метаболических факторов риска. Для определения характера распределения жира в организме используется показатель соотношения окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ). При окружности талии у мужчин более 94 см, у женщин – более 80 см риск развития осложнений ожирения (сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания) становятся повышенными, а при 102 и 88 см соответственно – высоким.

Европейские исследователи определили индекс массы тела (ИМТ), окружность живота и отношение окружности живота к окружности бедер у 350 000 взрослых, а затем наблюдали за ними в течение 10 лет. За это время умерли 4% участников исследования. После учета факторов было определено, что риск смерти увеличивался с увеличением окружности живота и отношения окружности живота к окружности бедер.

Данные двух недавних исследований позволяют предположить, что избыточный вес увеличивает риск развития ВСС независимо от других сопутствующих патологий, таких как СД, ИБС. Согласно исследованию Paris Prospective I Cohort Study, ограниченному мужчинами средних лет, индекс массы тела (ИМТ) был независимым фактором риска ВСС [8]. В исследование Nurses Health Study входили 121 701 американская женщина, наблюдаемая в течение 20 лет. Установлено, что у женщин с ИМТ>30 кг/м^2 показатель ВСС в 1,6 раз выше по сравнению с женщинами с ИМТ<25 кг/м^2 [11, 18]. При исключении сахарного диабета и артериальной гипертонии этот риск увеличивался в 2,5 раза. Однако отношение между ИМТ и ВСС было оценено только в ограниченных исследованиях по

Абдоминальное ожирение (толщина подкожно-жировой клетчатки 35 мм)

возрасту/полу/занятию. Недавний анализ The U.S. Centers for Disease Control (CDC) показал, что ежегодно в США избыточная масса тела составляет причину смерти более чем в 300 000 случаев и в ближайшем будущем настигнет показатель злоупотребления табаком как ведущую причину смерти [27].

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СТАТУС И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

Несмотря на то, что социально-экономические факторы влияют на уровень ВСС [18, 28, 34], до недавнего времени они не были оценены в популяции. Кроме того, большинство исследователей ограничивались оценкой возможности восстановления деятельности сердца. В результате 40–50% случаев внезапной остановки сердца, которые не засвидетельствованы или не поддаются реанимационным мероприятиям, не могут быть включены в соответствующие исследования. В исследовании Ore-SUDS оценено потенциальное отношение между социально-экономическим статусом и возникновением остановки сердца с учетом места жительства. В исследование включены все случаи ВСС, зарегистрированные в больших городах и пригородных районах США (670 000 населения). Случаи ВСС по месту жительства распределились следующим образом: показатели случаев ВСС, зафиксированные в квартале с самым низким социально-экономическим уровнем, были на 30–80% выше, чем в районах с высоким уровнем. Так как применение наружных дефибрилляторов оказывает положительное влияние на выживаемость после остановки сердца вне медицинских учреждений [13], результаты должны быть учтены в общей популяции. Факторы риска ИБС, такие как гиподинамия, курение, гиперлипидемия, гипертония, избыточная масса тела, сахарный диабет, больше распространены среди людей с низким социально-экономическим статусом [34]. Исследование, проводимое в Великобритании, выявило, что частота случаев внезапной остановки сердца вне медицинских учреждений значительно выше в областях с низким социально-экономическим статусом, но эта зависимость не характерна для ишемической болезни сердца [22]. Известно также, что психосоциологические факторы являются прямыми пусковыми механизмами развития желудочковых аритмий и впоследствии остановки сердца [28].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Постоянное накопление информации о патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы привело к пониманию того, насколько значительную роль в их развитии играют генетические факторы. Сегодня практически не осталось болезней, в формировании которых не было бы установлено наследственной компоненты. Наиболее частые заболевания – ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ) являются мультифакторными. В формирование клинического фенотипа при этих заболеваниях приблизительно равный вклад вносят наследственность и среда [1]. Для каждого заболевания существует достаточно большое число генов, различные аллельные формы которых влияют на вероятность развития заболевания, скорость прогрессирования и выраженность клинических симптомов. Как правило, генами предрасположенности являются те гены, белковые продукты которых прямо или косвенно вовлечены в патогенез заболевания [1, 2]. Наряду с мультифакторными существует большое количество моногенных заболеваний, для развития которых достаточно наличия мутации в одном гене.

В настоящее время описано около 2,5 тыс. моногенных наследственных синдромов, при которых наблюдается вовлечение в патологический процесс сердца и/или сосудов. Известно около сотни наследственных заболеваний, при которых поражение сердца и сосудов являются ведущими в клинической картине (см. таблицу). Даже из общей структуры таких классических мультифакторных заболеваний, как ИБС и АГ, вычленяются все большее число моногенных форм, которые наследуются по менделевскому типу [15].

В последнее время представления об этиологии многих заболеваний сердечно-сосудистой системы претерпели значительную эволюцию. Особенно это касается состояний, для которых не было получено убедительных данных, однозначно свидетельствующих в пользу инфекционных и/или воспалительных процессов, лежащих в их основе [2]. Как правило, эти заболевания описывались как идиопатические. Быстрое развитие современных генетических методов позволило во многих случаях решить вопрос о наследственной природе заболевания, установить первичный биохимический дефект, разработать ДНК-диагностику, найти подходы к этиологической терапии.

Кардиомиопатии – обширный класс заболеваний, характеризующихся структурными изменениями миокарда. Выделяют 3 фенотипических класса кардиомиопатий: гипертрофические, дилатационные и рестриктивные. Каждый из классов характеризуется своими морфологическими, физиологическими и клиническими конечными точками, отражающими различные патогенетические механизмы, приводящие к заболеванию [2, 12]. Эти заболевания являются наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти в молодом возрасте [32]. В ряде случаев причину дисфункции

Примеры наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы

Заболевание	Тип наследования	Ген/локус
Семейная гиперхолестеринемия	А/Д, А/Р	*LDLR (19p13.2), ARH (1p36-p35), USF1 (1q22-q23)*
Псевдогипоальдостеронизм	А/Д, А/Р	*WNK1 (17q21), WNK4 (12p13.3), PHA2A (1q31-q42)*
Синдром удлиненного интервала *Q–T*	А/Д, А/Р	*KCNQ1 (11p15.5), KCNH2 (7q3), SCN5A (3p21-24), ANKB (4q25-27), KCNE1 (21q22), KCNE2 (21q22), KCNJ2 (17q23)*
Синдром укороченного интервала *Q–T*	А/Д	*KCNQ1 (11p15.5), KCNH2 (7q3)*
Синдром Бругада	А/Д	*SCN5A (3p21-24), 3p22-25*
Аритмогенная правожелудочковая дисплазия/кардиомиопатия	А/Д, А/Р	*14q23-q24, hRyR2 (1q42-q43), 14q12-q22, 2q32.1-q32.3, 3p23, 10p12-p14, DSP (6p24)*
Катехоламинергическая желудочковая тахикардия	А/Д, А/Р	*hRyR2 (1q42-q43), CASQ2 (1p13-21)*
Семейные формы фибрилляции предсердий	А/Д	*KCNQ1 (11p15.5)*
Семейные формы синдрома слабости синусного узла	А/Д	*SCN5A (3p21-24)*
Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта	А/Д	*PRAKG2 (7q3)*
Гипертрофическая кардиомиопатия	А/Д	*MYHCB (14q12), TNNT2 (1q32), TPM1 (15q22.1), MYBPC3 (11p11.2), PRKAG2 (7q36), TNNI3 (19q13.4), MYL3 (3p), TTN (2q24.3)*
Дилатационная кардиомиопатия	А/Д, А/Р, Х/Р	Более 20 локусов

Примечание. А/Д – аутосомно-доминантный, А/Р – аутосомно-рецессивный, Х/Р – Х-сцепленный рецессивный.

миокарда удается выяснить, но чаще всего этиология заболевания остается неизвестной [2]. В последнее время получены новые данные, расширяющие наши представления о генных и белковых изменениях, лежащих в основе кардиомиопатий, многие из которых являются моногенными наследственными заболеваниями [2, 12, 23]. Идентифицировано большое количество мутаций в генах, кодирующих белки сложной сети миофиламентов и ассоциированных с ними белков, в комплексе образующих цитоскелет кардиомиоцита. Мутации в генах, кодирующих собственно сократительные белки миокарда и белки внутрисаркомерного цитоскелета, являются причиной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [12, 23]. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), характеризующаяся увеличением размеров полостей сердца и снижением систолической функции ЛЖ, встречается в популяции с частотой не менее 1:10 000–1:3000 населения [2, 4]. Наследственные формы этого заболевания составляют около 40% от всех случаев ДКМП [32]. Наиболее часто встречается аутосомно-доминантный тип наследования, на долю аутосомно-рецессивных форм приходится около 16% всех случаев наследственной ДКМП, Х-сцепленный рецессивный тип наследования встречается в 2–5% случаев [32]. ДКМП является результатом мутаций в генах, кодирующих структурные внутри- и внесаркомерные белки миокарда [4].

Относительно недавно была описана наследственная аритмогенная правожелудочковая дисплазия/кардиомиопатия, характеризующаяся фиброзно-жировым замещением миокарда правого желудочка, выраженной его дилатацией и снижением фракции выброса при относительной сохранности левого желудочка, жизнеугрожающими желудочковыми тахиаритмиями, вызываемыми физическими и эмоциональными нагрузками.

Заболевания, характеризующиеся первичными электрофизиологическими нарушениями, называют каналопатиями. К первичным каналопатиям относят синдромы удлиненного интервала *Q–T* (LQTS), укороченного интервала *Q–T* (SQTS), синдромы Бругада и Лева–Ленегра, семейные формы синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта, идиопатическую и катехоламинергическую желудочковые тахикардии, семейные формы фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусного узла, синдром детской внезапной смерти.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В последние десятилетия молекулярно-генетические методы все шире входят в клиническую практику. Проводят крупные многоцентровые исследования, создают международные регистры больных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, содержащие результаты клинических и генетических исследований, отдаленных результатов терапии. Выявление мутации в конкретном гене напрямую свидетельствует о наличии заболевания независимо от степени выраженности клинических симптомов и даже при их отсутствии. По данным S. Priory и соавт. [32], около 30% больных с синдромом удлиненного интер-

вала *Q–T* имеют скрытое течение заболевания, при которых отсутствуют характерные изменения на ЭКГ, но больные имеют, тем не менее, высокий риск внезапной смерти во время первого в жизни синкопального эпизода [31]. Поэтому пресимптоматическая диагностика в этой группе больных позволяет сформировать оптимальную тактику наблюдения для каждого пациента с учетом генетических, анамнестических и электрокардиографических данных.

Наиболее значимым практическим результатом всестороннего изучения клеточных, молекулярных и электрофизиологических основ синдрома удлиненного интервала *Q–T* явилась разработка терапевтических подходов, специфичных в отношении пораженного гена [19]. То, что на уровне фенотипа реализуется как единый признак, в действительности может иметь различные генетические и электрофизиологические основания [31]. Единственным абсолютно достоверным методом установления молекулярно-генетического варианта заболевания является проведение ДНК-диагностики. Для больных с мутациями в генах, кодирующих большие и малые субъединицы калиевых каналов (*KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2*), наиболее эффективной является терапия бета-блокаторами [19, 32]. Однако если причиной синдрома являются мутации в гене *SCN5A,* приводящие к увеличению входящего натриевого тока (*LQT3*), то препараты этой группы могут являться пусковыми факторами для развития полиморфной желудочковой тахикардии. Нормализуют процессы реполяризации при этом типе заболевания антиаритмические препараты IB класса (мексилетин, лидокаин, флекаинид) [19, 32, 33]. Описан эффект снижения продолжительности интервала *Q–T* у пациентов с *LQT2* при комбинированной терапии бета-блокаторами с длительным приемом препаратов, увеличивающих концентрацию калия в плазме [19].

Пресимптоматическая диагностика заболевания в семьях, отягощенных по дилатационной кардиомиопатии, позволяет начинать лечение в ранние сроки [37]. Если заболевание в конкретной семье ассоциировано с тяжелым течением и быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, возможно рассмотрение вопросов о последующей трансплантации сердца и о как можно более раннем поиске подходящего донора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявление предикторов ВСС позволяет предупредить неблагоприятное событие.

Так как около 80% случаев внезапной сердечной смерти обусловлены ИБС, то первичная профилактика ВСС должна быть направлена на предупреждение атеросклероза и модификацию других факторов риска развития ишемической болезни сердца (ожирение, сахарный диабет, курение, гиподинамия и т. д.). Меры вторичной профилактики заключаются в ранней диагностике и лечении патологических состояний, являющихся причиной внезапной сердечной смерти (сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ДКМП, нарушения ритма, геномные заболевания и др.). Дисфункция левого желудочка всегда является неблагоприятным предиктором внезапной сердечной смерти.

Своевременная диагностика ВСС коррелирует с эффективностью мероприятий по сердечно-легочной реанимации (СЛР). После успешном проведении СЛР пациентам проводится диагностика заболеваний, явившихся причиной внезапной сердечной смерти. Лечение тахиаритмий с применением автоматического дефибриллятора или путем имплантации кардиовертера-дефибриллятора снижает частоту возникновения ВСС и показатели смертности у пациентов, перенесших внезапную сердечную смерть. Наилучший прогноз после дефибрилляции – у больных с желудочковыми тахикардиями.

Влияние генетических факторов на развитие и течение заболевания, выбор оптимальной тактики лечения, эффекты от проводимой терапии весьма многообразны.

Дальнейшее развитие и совершенствование диагностических подходов и медицинской помощи больным невозможно без комплексного учета этих факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гинтер Е. К.* Медицинская генетика. – М.: Медицина, 2003. – С. 340-348.
2. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / Под ред. Л. Лилли) М.: «БИНОМ. Лаборатория знаний», 2003. – С. 305–327.
3. *Шилов А. М., Мельник М. В., Санодзе И. Д.* Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения *Q–T* интервала. Методические рекомендации. – М., 2001, – 28 с.
4. *Antzelevitch C.* Molecular genetics of arrythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophisiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1259–1272.
5. *Arking D. E., Chugh S. S., Chakravarti A., Spooner P. M.* Genomics in sudden cardiac death // Circ. Res. – 2004. – Vol. 94, № 6. – P. 712–723.
6. *Balkau B., Jouven X., Ducimetiere P., Eschwe F.* Diabetes as a risk factor for sudden death // Lancet. – 1999. – Vol. 354, № 9194. – P. 1968–1969.
7. *Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J. F.* Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases // Am. Heart J. – 1989. – Vol. 117, № 1. – P. 151–159.
8. *Beckman J. A., Creager M. A., Libby P.* Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management // JAMA. – 2002. – Vol. 287, № 19. – P. 2570–2581.
9. *Burke A. P., Farb A., Liang Y. H.* et al. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death // Circulation. – 1996. – Vol. 94, № 12. – P. 3138–3145.
10. *Buxton A. E., Lee K. L., Fisher J. D.* et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary

artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, № 25. – P. 1882–1890.
11. *Cardoso C. R., Salles G. F., Deccache W. Q–Tc* interval prolongation is a predictor of future strokes in patients with type 2 diabetes mellitus // Stroke. – 2003. – Vol. 34, № 9. – P. 2187–2194.
12. *Chen J., Chien K. R.* Complexity in simplicity: monogenic disorders and complex cardiomyopathies // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 103. – P. 1483–1485.
13. *Chugh S. S., Jui J., Gunson K.* et al. Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community // Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, № 6. – P. 1268–1275.
14. *Cobb L. A., Fahrenbruch C. E., Olsufka M., Copass M. K.* Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980–2000 // JAMA. – 2002. – Vol. 288, № 23. – P. 3008–3013.
15. *Defesche J. C., Kastelein J. J. P.* Molecular epidemiology of familial hypercholesterolaemia // Lancet (Letter). – 1998. – Vol. 352. – P. 1643–1644.
16. *East M. A., Jollis J. G., Nelson C. L.* et al. The influence of left ventricular hypertrophy on survival in patients with coronary artery disease: Do race and gender matter? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 949–954.
17. *El-Sherif N., Turitto G.* Risk stratification and management of sudden cardiac death: A new paradigm // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14, № 10. – P. 1113–1119.
18. *Escobedo L. G., Zack M. M.* Comparison of sudden and nonsudden coronary deaths in the United States // Circulation. – 1996. – Vol. 93, № 11. – P. 2033–2036.
19. *Etheridge S. P., Compton S. J., Tristani-Firouzi M.* et al. A new oral therapy for long Q–T syndrome. Long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations // J. Am. Coll. Card. – 2003. – Vol. 42, № 10. – P. 1777–1782.
20. *Gorgels A. P., Gijsbers C., de Vreede-Swagemakers J.* et al. Out-of-hospital cardiac arrest-the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24, № 13. – P. 1204–1209.
21. *Haider A. W., Larson M. G., Benjamin E. J., Levy D.* Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 1454–1459.
22. *Hazinski M. F., Idris A. H., Kerber R. E.* et al. Lay rescuer automated external defibrillator («public access defibrillation») programs: Lessons learned from an international multicenter trial: Advisory statement from the American Heart Association Emergency Cardiovascular Committee; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; and the Council on Clinical Cardiology // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 24. – P. 3336–3340.
23. *Hunter J. J., Chien K. R.* Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure // NEJM. – 1999. – Vol. 341, № 17. – P. 1276–1283.
24. *Jauhar S., Slotwiner D. J.* The economics of ICDs // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351, № 24. – P. 2542–2544.
25. *Jouven X., Desnos M., Guerot C., Ducimetiere P.* Predicting sudden death in the population: The Paris Prospective Study I // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 15. – P. 1978–1983.
26. *Jouven X., Lemaitre R. N., Rea T. D.* et al. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26, № 20. – P. 2142–2147.
27. *Mokdad A. H., Marks J. S., Stroup D. F., Gerberding J. L.* Actual causes of death in the United States, 2000 // JAMA. – 2004. – Vol. 291, № 10. – P. 1238–1245.
28 *Mokdad A. H., Serdula M. K., Dietz W. H.* et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998 // Ibid. – 1999. – Vol. 282, № 16. – P. 1519–1522.
29. *Myerburg R. J.* Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002. – Vol. 13, № 7. – P. 709–723.
30. *Pourmoghaddas A., Hekmatnia A.* The relationship between *Q–Tc* interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus // Mol. Cell. Biochem. – 2003. – Vol. 249, № 1–2. – P. 125–128.
31. *Priori S. G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C.* et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1374–1450.
32. *Priori S. G., Schwartz P. J., Napolitano C.* et al. Risk stratification in the long *Q–T* syndrome // NEJM. – 2003. – Vol. 348. – P. 1866–1874.
33. *Rampazzo A., Nava A., Erne P.* et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome *1q42-q43* // Hum. Mol. Genet. – 1995. – Vol. 4. – P. 2151–2154.
34. *Roth J., Qiang X., Marban S. L.* et al. The obesity pandemic: Where have we been and where are we going? // Obes. Res. – 2004. – Vol. 12 (Suppl. 2). – P. S88– S101.
35. *Stevenson L. W.* Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden death in heart failure: Are there enough bangs for the bucks? // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 2. – P. 101–103.
36. *Weber K. T., Brilla C. G., Campbell S. E.* Regulatory mechanisms of myocardial hypertrophy and fibrosis: Results of *in vivo* studies // Cardiology. – 1992. – Vol. 81, № 4–5. – P. 266–273.
37. *Zipes D. P., Wellens H. J. J.* Sudden Cardiac death // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 2334–2351.

© О. Л. БОКЕРИЯ, И. В. ТЕТВАДЗЕ, 2009

УДК 616.127:616.12-073.7

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА С ПОЗИЦИЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ

О. Л. Бокерия*, И. В. Тетвадзе

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

Единственным проявлением заболевания сердца может быть аритмия или нарушение проводимости, и диагноз в этом случае зависит от правильной интерпретации электрокардиограммы. Электрокардиограмма все еще остается лучшим другом кардиолога.

В 1842 г. итальянский физик Carlo Matteucci выявил наличие электрических процессов в мио-

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

карде лягушки при его повреждении, а немецкий физиолог Emil Dubois-Reymond (1843 г.) описал «потенциал действия», соответствующий каждому мышечному сокращению. Начало электрокардиографических исследований у человека можно датировать 1887 г., когда англичанин Август Веллер (Augustus D. Waller) из Лондонской медицинской школы St. Mary's Medical School опубликовал первую запись электрокардиограммы человека. Первым человеком, которому была снята электрокардиограмма, был технический сотрудник его лаборатории Thomas Goswell. Последующее развитие клинической электрокардиографии связано в первую очередь с именами Виллема Эйнтховена (William Einthoven) и Томаса Льюиса (Thomas Lewis).

Первым, кто вывел ЭКГ из стен лабораторий в широкую врачебную практику, был голландский физиолог, профессор Утрехтского университета Виллем Эйнтховен. После семи лет упорных трудов на основе изобретенного Д. Швейггером струнного гальванометра Эйнтховен создал первый электрокардиограф. Этот прибор был весьма громоздким сооружением и весил около 270 кг. Эйнтховен ввел понятие отведения, предложив три так называемых стандартных отведения от конечностей, то есть измерение разницы потенциалов между левой и правой рукой (I отведение), между правой рукой и левой ногой (II отведение) и между левой рукой и левой ногой (III отведение). Заслуги Эйнтховена были оценены по достоинству, и в 1924 г. ему была присуждена Нобелевская премия.

В двадцатых годах XX в. Гольдбергер предложил еще три отведения, назвав их усиленными. При регистрации этих отведений одним из электродов служит одна из конечностей, а другим – объединенный электрод от двух других (индифферентный электрод). Разница потенциалов, измеренная между правой рукой и объединенными левой рукой и левой ногой, называется отведением *aVR,* между левой рукой и объединенными правой рукой и левой ногой – отведением *aVL* и между левой ногой и объединенными руками – отведением *aVF.*

В дальнейшем Вильсоном были предложены грудные отведения ЭКГ, в которых одним из электродов является точка на поверхности грудной клетки, а другим – объединенный электрод от всех конечностей. Электрод отведения V_1 располагается в четвертом межреберье по правому краю грудины, V_2 – в четвертом межреберье по левому краю грудины, V_3 – на уровне IV ребра по левой окологрудинной (парастернальной) линии, V_4 – в пятом межреберье по левой среднеключичной линии, V_5 – в пятом межреберье по левой передней подмышечной линии и V_6 – в пятом межреберье по левой средней подмышечной линии.

Таким образом, сформировалась привычная для нас система электрокардиографических отведений.

Электрокардиография является одним из ведущих методов инструментального исследования сердечно-сосудистой системы, который остается наиболее распространенным и доступным для широкого круга людей. В основе этой методики лежит регистрация биопотенциалов, возникающих в сердце. Однако многие вопросы, касающиеся ЭКГ, до сих пор остаются спорными и не имеют единого толкования. Поэтому во избежание серьезных диагностических ошибок анализ деятельности сердечно-сосудистой системы должен включать в себя и ряд других методик.

Одним из аспектов электрокардиографии в целом является ее диагностическое содержание, которое может быть незамечено в течение очень долгого времени, а затем внезапно становится очевидным для всех. Сегодня также обнаруживаются новые особенности электрокардиограмм, которые имеют прогностическое значение или указывают на новые заболевания сердца. Большинство из них связано с сердечной реполяризацией.

Новые диагностические методы развиваются почти ежедневно, становится все сложней их интерпретировать и использовать полученные результаты, поэтому электрокардиограмма пока остается одним из самых важных диагностических методов в клинической практике.

В настоящее время имеются различные методы диагностики для более точного анализа электрокардиографической информации; они являются следующим важным шагом в обследовании пациентов, находящихся в опасности. В некоторых случаях генетическое тестирование остается единственным методом для того чтобы поставить точный и правильный диагноз.

Внезапная смерть лиц молодого возраста является актуальной проблемой для кардиологов всего мира. Самой частой ее причиной служат злокачественные нарушения сердечного ритма – желудочковые тахикардии (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ). В ряде случаев аритмии являются следствием генетического дефекта.

Случай 1. К вышеописанной патологии относятся синдром Бругада (СБ) и синдром удлиненного интервала *Q–T.* Описание электрокардиографических изменений, характерных для сидрома Бругада, впервые дано H. Osher и L. Wolf (1953 г.). В 1992 г. испанские кардиологи братья Pedro и Josef Brugada описали 8 больных с клинико-электрокардиографическим синдромом, объединяющим частые семейные случаи синкопальных состояний и/или внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие полиморфной желудочковой тахикардии, переходящей в фибрилляцию желудочков. В на-

стоящее время синдромом Бругада называют клинико-электрокардиографический синдром, характеризующийся обмороками и эпизодами ВС у пациентов без органических изменений в сердце, проявляющийся на ЭКГ блокадой правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), подъемом сегмента *ST* в правых грудных отведениях (V_1–V_3), которые могут транзиторно исчезать, и с возникновением на этом фоне эпизодов полиморфной ЖТ и фибрилляции желудочков, обусловливающих клиническую картину. Синдром Бругада считается первичной «электрической» болезнью сердца, развивающейся вследствие аномальной электрофизиологической активности эпикарда правого желудочка в области выносящего тракта.

Установлено, что генетической основой синдрома Бругада является мутация в гене *SCN5A* на коротком плече 3-й хромосомы. Этот ген кодирует структуру белка α-субъединицы натриевых каналов, обеспечивающих натриевый ток потенциала действия (ПД).

Фенотипическая вариабельность синдрома, злокачественное течение, высокий риск ВСС требует четких критериев и методов диагностики для успешной идентификации пациентов с синдромом Бругада.

Семейные исследования показывают, что синдром Бругада наследуется по аутосомно-доминантному типу. Preben Bjerregaard описывает случай из своего наблюдения синдрома Бругада, синдрома удлиненного интервала *Q–T* и БПНПГ у членов одной семьи, которые вызваны мутацией в гене *SCN5A* (рис. 1). Автор рассказывает о женщине (см. рис. 1, пациентка 8), которая, сидя в ресторане, внезапно упала в обморок с остановкой сердца.

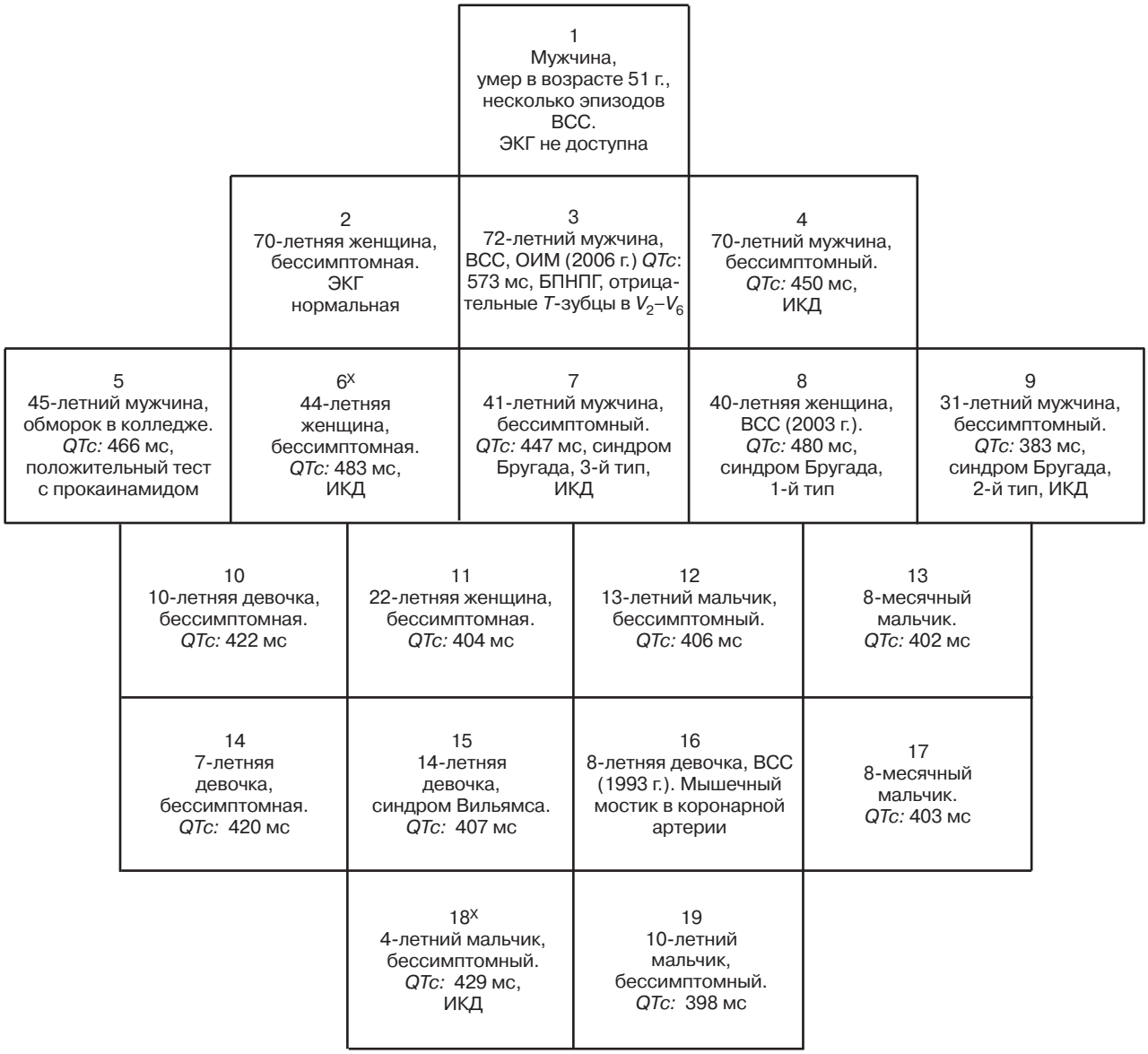


Рис. 1. Схема, на которой представлена семья с синдромом Бругада, удлиненным интервалом *Q–T* и БПНПГ, вызванными мутацией в гене *SCN5A* натриевого канала (X – носители мутаций)

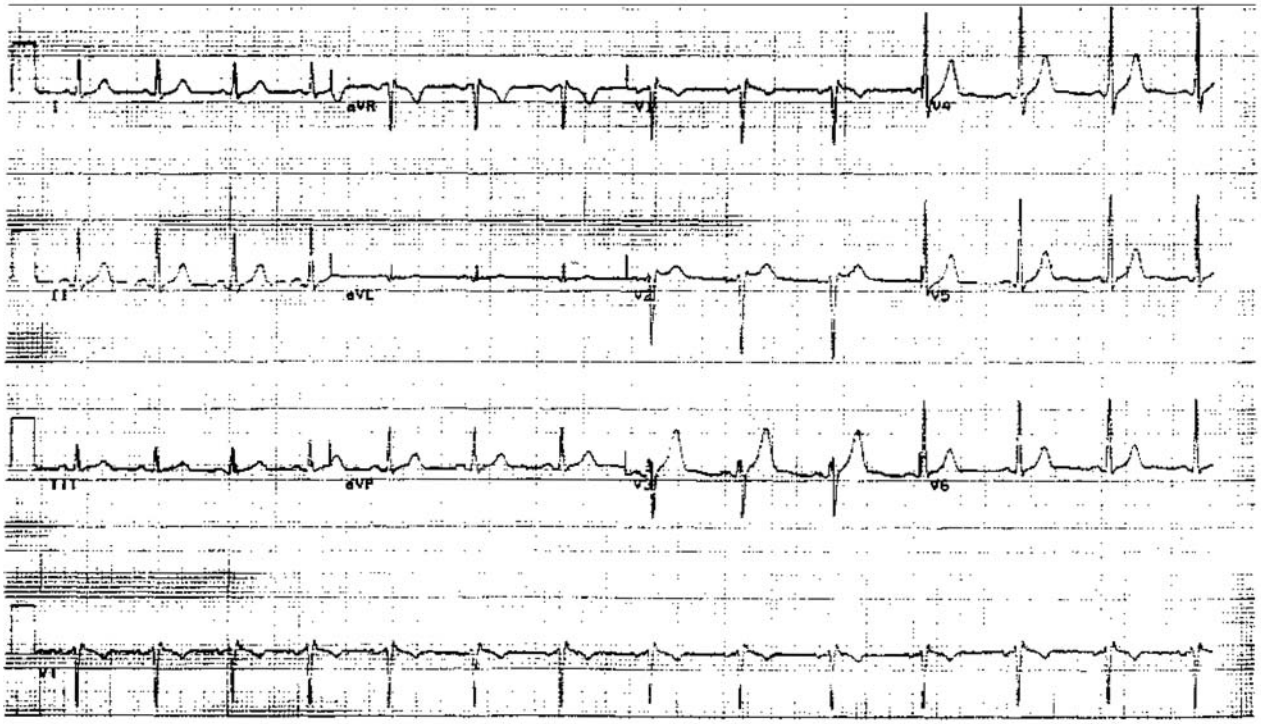


Рис. 2. ЭКГ, снятая в 12 отведениях у пациента 9 (см. рис. 1). Ритм синусовый, с нормальным интервалом $Q-T$, но с признаками синдрома Бругада 2-го типа в отведении V_2

Больная была реанимирована, но умерла 2 нед спустя от серьезной гипоксической энцефалопатии. Было известно, что ранее пациентка не страдала сердечно-сосудистыми заболеваниями и что у нее не было случаев обморока в анамнезе. Ее дочь (см. рис. 1, пациентка 16) также умерла внезапно в возрасте 8 лет, сидя за столом в классной комнате в школе; вскрытие трупа девочки не выявило органической патологии сердца и не дало другого объяснения причины ее смерти. На первой электрокардиограмме, зарегистрированной вскоре после поступления в стационар, отмечалась синусовая тахикардия с БПНПГ и отклонением электрической оси вправо. Хотя интервал $Q-T$ казался удлиненным, его было трудно оценить из-за широкого комплекса QRS и тахикардии. На следующий день на ЭКГ сердечный ритм был медленнее и комплекс QRS нормализовался. Однако теперь регистрировались изменения реполяризации в V_1-V_3 отведениях, что позволило предположить наличие синдрома Бругада и удлиненного интервала $Q-T$. Семья этой пациентки была заинтересована в обследовании (диагностическая электрокардиография), позже у всех был также проведен генетический анализ. Из-за задержки получения результатов генетического скрининга и большой обеспокоенности членов семьи решение имплантировать кардиовертер-дефибриллятор было принято до получения результатов генетического анализа. Только пациенту 5 (см. рис. 1) провели дополнительное тестирование, включающее обычные диагностические методы, применяемые у пациентов, у которых предполагается наличие синдрома Бругада, а именно тест с прокаинамидом и электрофизиологическое (ЭФИ) исследование. Они были положительны и в некоторой степени подтверждали диагноз синдрома Бругада у других членов семьи с электрокардиографическими признаками этого заболевания.

Приведенный случай наглядно демонстрирует многие из проблем, перед лицом которых мы оказываемся ежедневно. Члены этой семьи страдают первичными электрическими заболеваниями сердца, которые являются наследственными, и имеют высокий риск внезапной сердечной смерти. Проблемы существуют, когда неизвестна генетическая мутация, и решение о том, кому показана имплантация дефибриллятора, базируется просто на клиническом проявлении заболевания и электрокардиографических феноменах; проблемы могут возникать и после того, когда становится ясно, кто является носителем смертельной мутации.

На примере пациентов 3 и 16 (см. рис. 1) показано, какие ошибки могут быть допущены в диагностике больных, которые внезапно умирают в семье с наследственной болезнью и высоким риском внезапной смерти. У пациента 3 был зарегистрирован удлиненный интервал $Q-T$ и генетическая мутация, но впоследствии он умер от гипоксической энцефалопатии. Незадолго до смерти ему было проведено зондирование. Ранее он отка-

зался от имплантации дефибриллятора. Когда было найдено свидетельство о смерти пациента 16, оно указывало на врожденный мышечный мостик в левой коронарной артерии как на одну из возможных причин смерти. Генетическое тестирование ткани, проведенное после вскрытия умершего пациента 13 годами ранее, не приводило доказательства мутации *SCN5A*.

На примере пациента 9 (см. рис. 1) показано, что пограничные результаты электрокардиограммы могут быть сверхинтерпретированы, если они наблюдаются у пациентов из семьи с высоким риском внезапной смерти (рис. 2). Пациенту 9 был имплантирован дефибриллятор на основании данных электрокардиограммы с признаками синдрома Бругада 2-го типа, как и всем его родным братьям. Однако этот пациент оставался бессимптомным. После того, как результат генетического анализа был получен, стало ясно, что он не является носителем генной мутации. У некоторых пациентов ЭКГ с признаками синдрома Бругада 2-го типа может быть нормальным вариантом, и отрицательный генетический анализ можно считать очень надежным тестом, поэтому весьма вероятно, что этому пациенту был имплантирован дефибриллятор, в котором он не нуждался. Для уточнения диагноза пациентам с 2-м и 3-м типом синдрома Бругада рекомендуется проведение фармакопроб.

Пациент 18 (см. рис. 1) – здоровый 4-летний ребенок с нормальной электрокардиограммой в день обследования. Ему имплантировали дефибриллятор, потому что он был носителем мутации *SCN5A,* и члены семьи после гибели 8-летней дочери (см. рис. 1, пациентка 16) хотели, чтобы мальчик был защищен от внезапной смерти. Поэтому ему предоставили внешний дефибриллятор, который он носил в рюкзаке в течение 2 лет без осложнений, а теперь у него есть имплантированный дефибриллятор. Его отцу (см. рис. 1, пациент 5) также был имплантирован дефибриллятор.

Мутации в генном кодировании *SCN5A* натриевого канала были связаны с множеством клинических случаев, вызывающих внезапную сердечную смерть, включая синдром Бругада, синдром удлиненного интервала *Q–T* и прогрессирующее заболевание проводящей системы. Поскольку болезни различны, полный спектр связанных фенотипов становится очень сложным. Фенотип, накладывающийся между этими тремя заболеваниями, как это было замечено в данной семье, был описан и другими авторами.

Такое многообразие клинических эффектов заставляет предположить, что участие гена *SCN5A* в формировании клинической картины, течения и прогноза нарушений сердечного ритма и проводимости больше, чем считалось ранее [5, 24].

Случай 2. Одной из наиболее разнородных клинических групп с высоким риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца в молодом возрасте являются больные с аритмиями, объединенными под названием катехоламинергические полиморфные желудочковые тахикардии (КПЖТ). Частота ВСС в данной группе к 30-летнему возрасту достигает 30%.

Впервые семейную полиморфную желудочковую тахикардию описали Coumel и соавт. (1978 г.). Затем A. Leenhardt и соавт. (1995 г.) опубликовали серию наблюдений, среди которых была зарегистрирована стресс-индуцированная двунаправленная ЖТ на фоне здорового сердца [2].

H. Swan и соавт. (1999 г.) описали аритмический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, который характеризуется полиморфной желудочковой тахикардией, индуцируемой физической нагрузкой, при отсутствии документированного заболевания сердца [2].

ЭКГ-картина при КПЖТ подразумевает не менее двух морфологий комплекса *QRS* в залпе, часто ЖТ имеет характер двунаправленной, с морфологией попеременной блокады передней и задней ветвей левой ножки пучка Гиса при регистрации в стандартных отведениях. Термин «катехоламинергическая» обозначает индукцию ЖТ физической, эмоциональной активностью или введением экзогенных катехоламинов у больных без органического или структурного поражения сердца. Однако сам термин «катехоламинергическая» подразумевает некоторую условность и неоднородность данной группы, так как к КПЖТ не относят фенотипически схожие полиморфные и двунаправленные ЖТ, возникающие при передозировке сердечных гликозидов, ЖТ у больных с синдромом Андерсона (СУИ*QT*), кардиомиопатиями, электролитными нарушениями (прежде всего гиперкальциемией), стресс-индуцируемую полиморфную ЖТ типа «torsades de pointes» и фибрилляцию желудочков у больных с СУИ*QT* и другие заболевания. Все это предполагает дальнейшую дифференциацию данной группы аритмий в зависимости от найденных этиопатогенетических особенностей [3].

Молекулярно-генетической основой КПЖТ является мутация в гене сердечного рианадинового рецептора (*RyR2*), кодирующего Ca^{2+} регуляторный протеин (*PCVT1*), или нарушение белка кальсеквистрина *CASQ2,* ключевого белка, регулирующего высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (*PCVT2*). Оба данных состояния ведут к перегрузке кардиомиоцита клеток ионами кальция [17].

Основным методом выявления КПЖТ является холтеровское мониторирование ЭКГ, более редко – стресс-тесты, ЭКГ покоя, внутривенное введение изопротеренола.

Специалист из лаборатории Preben Bjerregaard с опытом работы более 20 лет при просмотре регистрации холтеровского мониторирования едва верил своим глазам, когда наблюдал непрерывную регистрацию ночной электрокардиограммы 16-летней девочки. После регистрации дневного времени с нормальным синусовым ритмом с максимальной ЧСС 110 уд/мин и только с несколькими желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ) в 2 ч ночи сердечный ритм начал постепенно ускоряться, достиг 180 уд/мин и сохранялся выше 100 уд/мин оставшуюся часть ночи. Дневник, который был позже подтвержден и матерью пациентки, указывал, что пациентка всю ночь спала. На следующее утро у пациентки было несколько подобных эпизодов дома, во время физической активности. Все эпизоды развивались одинаковым образцом. Вначале сердечный ритм внезапно ускорялся как синусовая, узловая или предсердная тахикардия, сопровождающаяся депрессией сегмента *ST,* затем регистрировались ЖЭ, первоначально изолированные и мономорфные, но позже, поскольку сердечный ритм учащался, ЖЭ были уже мономорфными с куплетами, триплетами и пробежками ЖТ. Характерной особенностью были двунаправленные желудочковые экстрасистолы как куплеты. Электрокардиограмма в 12-канальных отведениях, эхокардиография и ЭФИ пациентки были нормальными. Аритмия была индуцирована введением пациентке низкой дозы изопротеренола (0,02 мкг/кг в мин).

Эта клиническая картина очень характерна для катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. Объяснение относительно ночных эпизодов также было найдено, когда пациентка сообщила о принятии 0,125 мг гистамина сульфата (антихолинергический препарат) перед сном для снятия метеоризма. Холтеровское мониторирование в дальнейшем не регистрировало наличие аритмии во время ночного сна.

Пациентка 7 (рис. 3), которой теперь уже 25 лет, имеет за двухлетнюю историю болезни приблизительно 10 эпизодов обморока. Они всегда происходили во время физической активности или эмоционального напряжения, и пациентка обычно полностью теряла сознание. Ей был имплантирован дефибриллятор и проводилась терапия бета-блокаторами, в результате было зарегистрировано только однократное срабатывание дефибриллятора. Из-за аутосомно-доминантного типа наследования заболевания беременность ей строго не рекомендовалась. Пациенты 10 и 12 являются ее детьми, но неизвестно, есть ли у них это заболевание. Они все еще остаются бессимптомными и пока не обследованы полностью.

Схема, представленная на рисунке 3, иллюстрирует историю пациентки, матери которой в подростковом периоде (см. рис. 3, пациентка 2) поставлен тот же диагноз, что и ее дочери. От имплантации кардиовертера-дефибриллятора она отказалась, так как у нее было некоторое улучшение самочувствия при лечении бета-блокаторами. С возраста 9 лет у ее брата (см. рис. 3, пациент 3) также наблюдались эпизоды обмороков, и родители вынуждены были забрать его из школы, потому что некоторые из одноклассников использовали этот факт в своих интересах, так как он терял сознание, когда они пугали его. Он всегда приходил в себя вскоре после обморока, и это могло произойти несколько раз день, поэтому считалось мягким случаем. Однако он умер в возрасте 19 лет после очередного обморока. Старшая дочь пациентки (см. рис. 3, пациентка 5) упала в обморок во время катания на коньках и получила серьезное повреждение головного мозга. В то время она была беременна и родила пациента 11 (см. рис. 3). В анамнезе у нее было зарегистрировано несколько эпизодов обмороков, но до смерти не отмечалось никакой документированной на ЭКГ аритмии. Диагноз катехоламиновой полиморфной тахикардии был, однако, был постановлен, когда у ее детей был подтвержден этот же диагноз.

Пациентам 8 и 11 (см. рис. 3) было 8 и 9 лет соответственно, когда они были обследованы (проводились контрольное холтеровское мониторирование и электрокардиография). У них не было в анамнезе эпизодов потери сознания, и они были практически здоровы. У пациента 11 (см. рис. 3) при рождении была клинодактилия. У обоих детей была нормальная электрокардиограмма, снятая в 12 отведениях. Во время холтеровского контроля в течение 24 ч у пациента 8 (см. рис. 3) было зарегистрировано 122 ЖЭ, однако диагноз КПЖТ был очень вероятен из-за наличия тахикардии и желудочковой бигеминии, а также восьми эпизодов двунаправленных КПЖТ в одном из отведений. Схожую морфологию имели все эпизоды КПЖТ в двух других отведениях. У пациента 11 (см. рис. 3) было в общей сложности 208 мономорфных ЖЭ во время тахикардии с одним эпизодом желудочковой тригеминии и квадригеминии. Несмотря на нехватку клинических симптомов и наличия более сложной тахиаритмии, оба пациента лечились бета-блокаторами и им были имплантированы дефибрилляторы. Оба пациента отмечали случаи срабатывания дефибриллятора, несмотря на высокие дозы получаемых бета-блокаторов.

Запись и хранение нарушений ритма в имплантированных кардиостимуляторах и дефибрилляторах предоставляет новые возможности для установления аритмии, которая предшествует остановке сердца. Такие эпизоды были зарегистрированы у пациентов 8 и 11 (рис. 4).

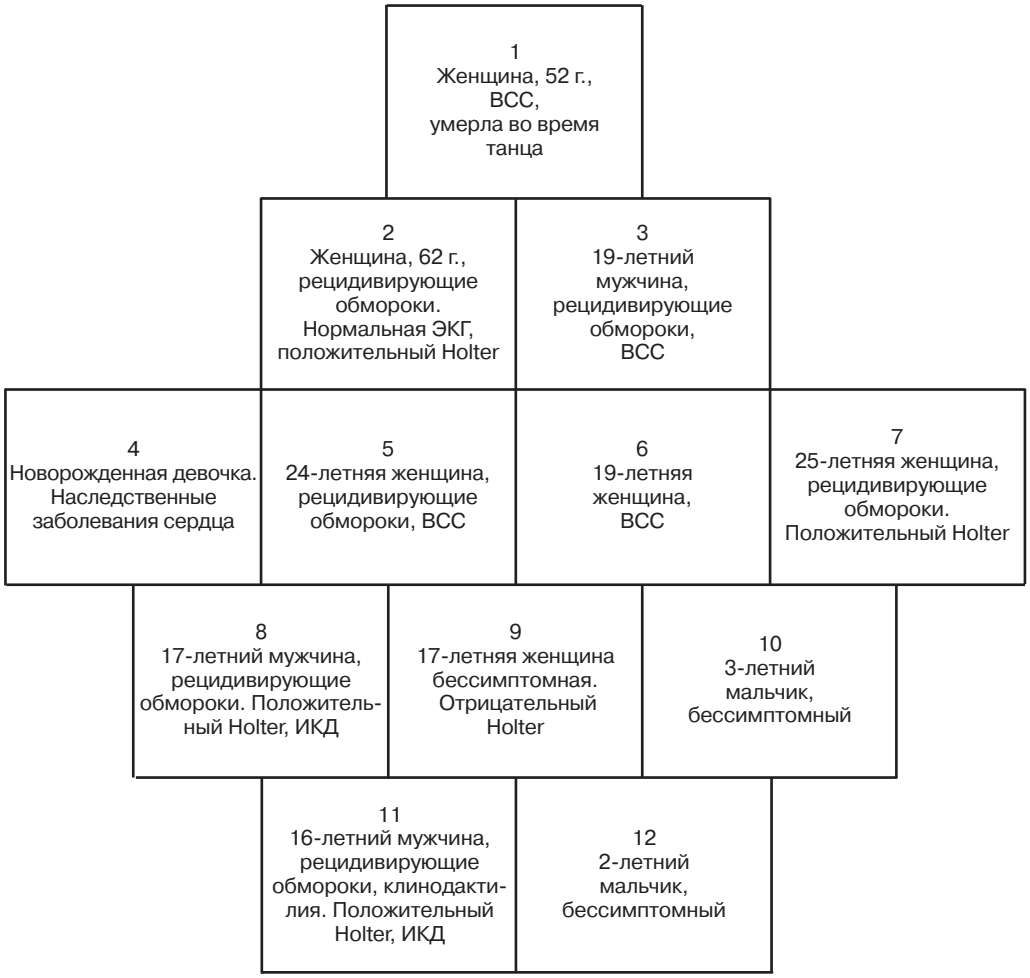


Рис. 3. Схема, на которой представлена семья с клинической картиной катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии

Клиническое проявление заболевания наших пациентов очень схоже с тем, как описывают КПЖТ другие авторы [1, 5]. Неизвестно на каком этапе жизни болезнь проявится клинически, но обмороки и внезапная остановка сердца редко встречаются до возраста 4 лет [10]. Заметна связь между клиническими проявлениями и физическим или эмоциональным напряжением, которая была очевидна в этой семье, как и в семье, представленной J. Fisher и соавт., где время от времени при общем волнении (например во время наблюдения за футбольным матчем) несколько членов семьи падали в обморок.

Генетический анализ членов этой семьи все еще находится в работе. Если он окажется положительным, он будет очень полезным при постановке правильного диагноза, особенно у маленьких детей, которые все еще остаются бессимптомными. Недавняя статья D. Tester и соавт. [23], сопровождаемая передовой статьей I. Gussak [10], предостерегла против использования одной только клинической картины для постановки диагноза КПЖТ. Из 11 пациентов, у которых клинически была диагностирована КПЖТ и проведен генетический анализ, только у четырех была обнаружена мутация в гене *RyR2*.Три пациента имели мутации, ассоциированные с синдромом Andersen–Tawil (AT), и один – с удлиненным *Q–T*5 (*LQT5*). У трех пациентов не было обнаружено генетической мутации. Ни у одного из трех пациентов не было удлиненного интервала *Q–T* или высокоамплитудных волн U, как это описано при синдроме AT, и ни у одного из них не было преходящего паралича мускулатуры, как отмечается при этом синдроме. Однако было отмечено наличие клинодактилии у пациента 11 (см. рис. 3), которая была описана как особенность при синдроме AT.

Если тахикардия не выявляется во время 24-часовой регистрации ЭКГ, может быть полезным тест с физической нагрузкой. Это также показывает важность дотошного и тщательного исследования даже некоторых невинных на первый взгляд ЖЭ среди более чем 100 000 ударов в 24-часовой регистрации ЭКГ и анализа их значения при сопоставлении с клинической картиной (см. рис. 3, пациенты 8 и 11). Если подозревается наличие

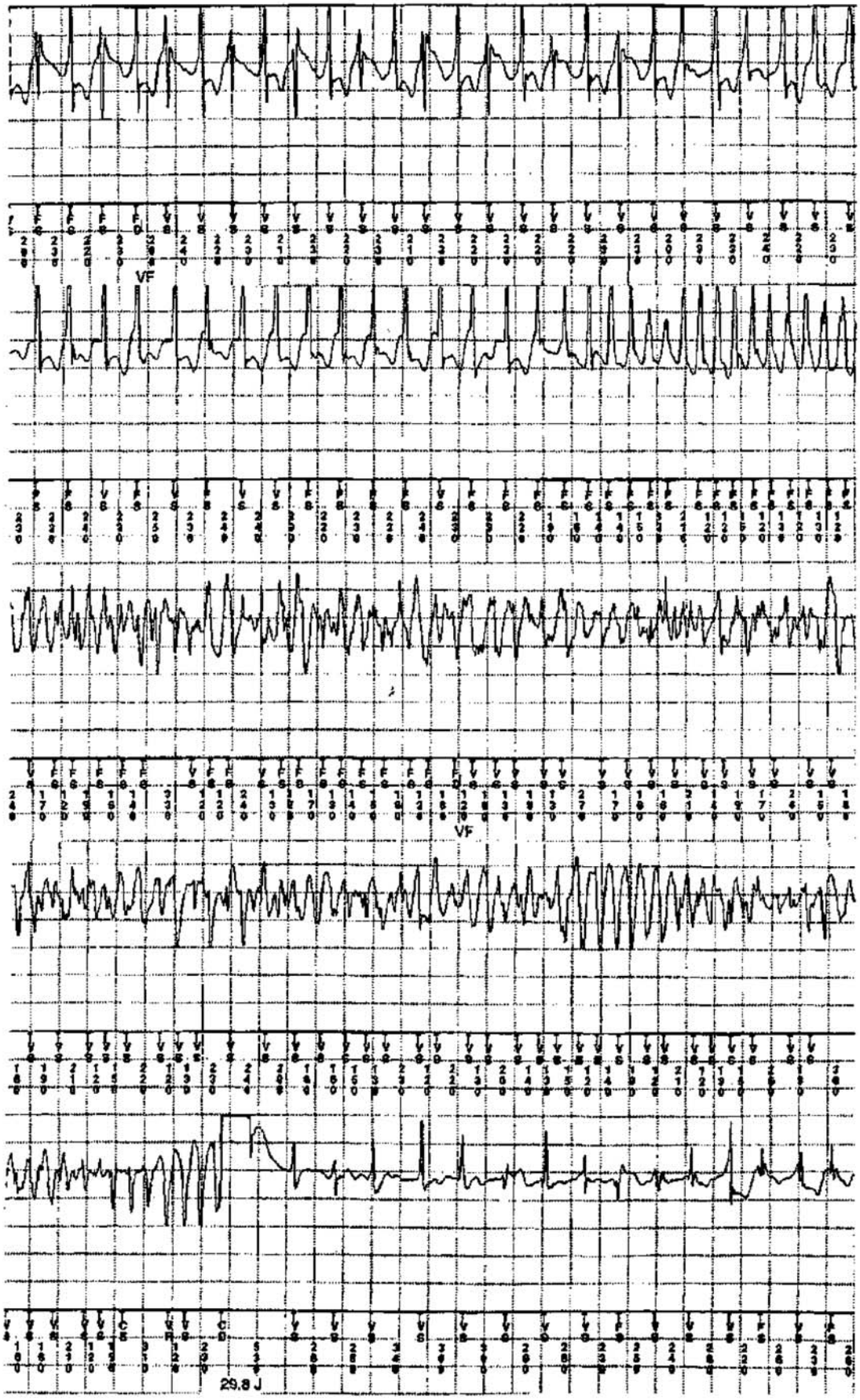


Рис. 4. ЭКГ пациента 11 (см. рис. 3), зарегистрирована КПЖТ

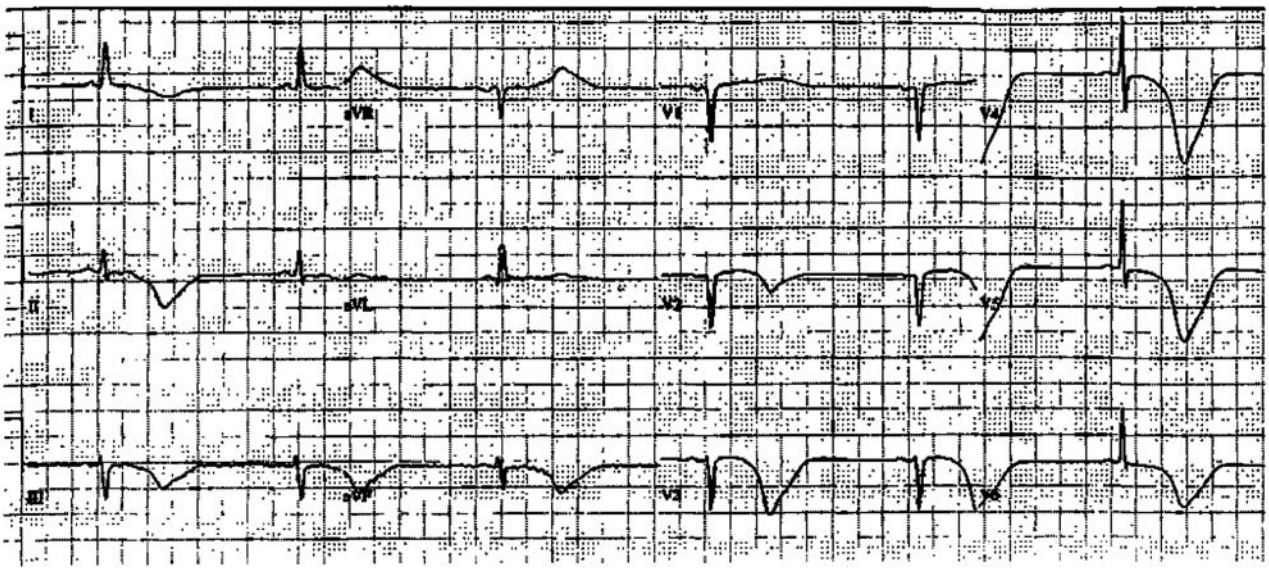


Рис. 5. ЭКГ-изменения, зарегистрированные у пациентки с синдромом «такотсубо»

КПЖТ, двунаправленные ЖЭ являются существенной подсказкой кардиологу. Однако важно проанализировать последовательно ЖЭ в нескольких отведениях, так как двунаправленные ЖЭ в одних отведения могут оказаться мономорфными в других.

Случай 3. Preben Bjerregaard описывает еще один случай из своего наблюдения, который наглядно показывает значимость правильного анализа ЭКГ.

Шестидесятидвухлетняя афро-американская женщина с атеросклерозом коронарных артерий, которой тремя годами ранее было проведена коронарография и стентирование огибающей ветви левой коронарной артерии, поступила в стационар с сильными болями в области сердца, иррадиирующими в левую руку, с жалобами на тошноту и головокружение в течение 24 ч. После приема нитроглицерина и терапии (бета-блокаторами) у пациентки боль исчезла. Сердечные ферменты были нормальны. На электрокардиограмме при поступлении в стационар был зарегистрирован синусовый ритм с минимальной инверсией волны *T* в отведениях II, *aVF* и V_3–V_4 (рис. 5). В отведениях V_1 и V_2 *R*-зубцы отсутствовали, и только на некоторых электрокардиограммах они были едва заметны, что казалось несущественной находкой. В течение последующих 48 ч пациентка оставалась бессимптомной и гемодинамически стабильной, а на ЭКГ были зарегистрированы драматические изменения, проявляющиеся удлинением интервала *Q–T* и глобальной инверсией волны *T* (рис. 5). Пациентке было проведено зондирование, однако стенозов более 30% не было выявлено, но неожиданно была обнаружена серьезная дисфункция левого желудочка, проявляющаяся гипокинезом антеролатеральной и заднедиафрагмальной стенок и снижением фракции выброса левого желудочка до 30%. Удивительной находкой коронарографии был очень медленный поток в левой передней нисходящей артерии. Во время зондирования, когда внутрикоронарно в правую коронарную артерию был введен аденозин для того, чтобы оценить значительность стенозов, у пациентки в течение 5 с наблюдалась фибрилляция желудочков.

Этот случай демонстрирует электрокардиографический феномен. Однако недостаточно ясна этиология и электрофизиологический клеточный механизм изменений на ЭКГ. Гигантская инверсия зубца *T* с существенным удлинением интервала *Q–T* наблюдалась у пациентов после интенсивного эмоционального стресса, серьезных нарушениях электролитного баланса, при ишемии миокарда, иногда сопровождаемой станнингом. В литературе такие случаи известны как синдром «такотсубо». В 1990–1991 гг. японские ученые H. Satoh и K. Dote одними из первых описали новый синдром, характеризующийся появлением транзиторного акинеза в области верхушки и на среднем уровне левого желудочка и гиперкинезом базальных отделов при отсутствии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. В связи с такой типично повторяющейся ангиокардиографической и эхокардиографической картинами данный синдром был назван H. Satoh и коллегами кардиомиопатией «такотсубо» по форме специального сосуда с узким горлышком и нешироким дном, традиционно применяемого в Японии для ловли осьминогов.

В большинстве случаев этот синдром встречается у женщин после менопаузы, и ему часто предшествует сильное психологическое или эмоциональное волнение. Электрокардиографические изменения при этом варьируют, однако почти все-

гда присутствует гиганская инверсия волны *T*. Вазоспазм и катехоламиновая кардиотоксичность были предложены как возможные причины изменений волны *T* и оглушения миокарда, но это не окончательно доказано. B. Ibanez и J. Benezet-Mazuecos [11] в недавней передовой статье обеспечили сильными аргументами теорию, объясняющую синдром «такотсубо» как «прерванный инфаркт миокарда» в результате острого атеротромбоза с быстрым и полным лизисом тромба. Однако необходимо провести намного больше исследований, прежде чем эти интересные случаи смогут быть полностью объяснены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Бругада, синдром удлиненного интервала *Q–T*, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия и синдром «такотсубо» являются заболеваниями, при которых анализ ЭКГ крайне важен для постановки правильного диагноза, и он главным образом основывается на данных электрокардиограммы.

Случаи, которые мы представили, показали, как информативна электрокардиография и как необычная находка на ЭКГ может привести к диагностике нового заболевания и помочь разгадать тайну обмороков или внезапной смерти в нескольких поколениях одной семьи.

J. Willis Hurst отметил: «В настоящее время превосходное знание электрокардиографии необходимо и терапевтам, и кардиологам более чем в предыдущие времена в истории медицины».

Таким образом, диагностика вышеперечисленных жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, а также профилактика и своевременное лечение полностью зависят от своевременного и правильного анализа ЭКГ. Несмотря на бурное развитие новых технологий и методов регистрации сердечного ритма, запись ЭКГ является наиболее доступным, рутинным и относительно недорогим методом диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия, Л. А.* Синдром Бругада – клинико-диагностические критерии и лечение / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, И. В. Проничева // Анналы аритмол. – 2005.– № 4. – С. 22.
2. *Бокерия, Е. Л.* Семейная полиморфная желудочковая тахикардия: «идеальный электрический убийца» /// Е. Л. Бокерия // Анналы аритмол. – 2005. – № 4. – С. 24.
3. *Макаров, Л. М.* ЭКГ в педиатрии / Л. М. Макаров // М.: Медпрактика-М, 2006. – С. 328–332.
4. *Benson, D. W.* Catecholamine induced double tachycardia: Case report in a child / D. W. Benson, J. J. Gallagher, R. Sterba et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1980. – Vol. 3. – P. 96–103.
5. *Bezzina, C.* A single Na^+ channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes / C. Bezzina, M. W. Veldkamp, M. P. Van den Berg et al. // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85. – P. 1206–1213.
6. *Dote, K.* Myocardial stunning due to simultaneous multi-vessel coronary spasms: A review of 5 cases / K. Dote, H. Sato, H. Tateishi et al. // Cardiol. – 1991. – Vol. 21. – P. 203–214.
7. *Eldar, M.* Exercise-induced double (atrial and ventricular) tachycardia: A report of three cases / M. Eldar, B. Belhassen, H. Hod et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1989. – Vol. 14. – P. 1376–1381.
8. *Fisher, J. D.* Familial polymorphic ventricular arrhythmias. A quarter century of successful medical treatment based on serial exercise-pharmacologic testing / J. D. Fisher, D. Krikler, K. A. Hallidie-Smith // Ibid. – 1999. – Vol. 34, № 7. – P.` 2015–2022.
9. *Goldberger, E.* A simple indifferent, electrocardiographic electrode of zero potential and a technique of obtaining augmented unipolar, extremity leads / E. Goldberger // Am. Heart. – 1942. – Vol. 23. – P. 483–492.
10. *Gussak, I.* Molecular pathogenesis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Sex matters! / I. Gussak // Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3. – P. 806–807.
11. *Ibanez, B.* Takotsubo syndrome: A Bayesian approach to interpreting its pathogenesis / B. Ibanez, J. Benezet-Mazuecos // Mayo Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81, № 6. – P. 732–735.
12. *Inoko, M.* Serial changes of the electrocardiogram during the progression of subarachnoidal hemorrhage / M. Inoko, J. Nakashima, T. Haruna et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. e331–e332.
13. *Kacharava, A. G. QT* changes associated with intracranial hemorrhage / A. G. Kacharava, A. Ahmed, D. L. Ware // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 11. – P. 1181.
14. *Leenhardt, A.* Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients / A. Leenhardt, V. Lucet, I. Denjoy et al. // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 1512–1519.
15. *Myrianthefs, M.* Exercise-induced ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in a family / M. Myrianthefs, M. Cariolou, M. Eldar et al. // Chest. – 1997. – Vol. 111. – P. 1130–1133.
16. *Nam, G.-B.* Cellular mechanisms underlying the development of catecholaminergic ventricular tachycardia / G.-B. Nam, A. Burashnikov, C. Antzelevitch // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 2727–2733.
17. *Priori, S. G.* The elusive link between *LQT3* and Brugada syndrome. The role of flecainide challenge / S. G. Priori, C. Napolitano, P. J. Schwartz et al. // Ibid. – 2000. – Vol. 102. – P. 945–947.
18. *Priori, S. G.* Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia / S. G. Priori, C. Napolitano, M. Memmi et al. // Ibid. – 2002. – Vol. 106. – P. 69–74.
19. *Rebeiz, A. G.* A case of severe ischemia-induced QT prolongation / A. G. Rebeiz, S. M. Al-Khatib // Clin. Cardiol. – 2001. – Vol. 24. – P. 750.
20. *Ro, A. S.* A case of global T-wave inversions and impaired left ventricular functioning following intense emotional distress / A. S. Ro, J. Gellman // Ibid. – 2003. – Vol. 26. – P. 397.
21. *Rosenmann, D.* Transient left ventricular apical ballooning / D. Rosenmann, J. Balkin, A. Butnaru et al. // Cardiology. – 2006. – Vol. 105. – P. 124–127.
22. *Stern, S.* Electrocardiogram. Still the cardiologist's best friend / S. Stern // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. e753–e756.
23. *Tester, D. J.* Genotypic heterogeneity and phenotypic mimicry among patients referred for catecholaminergic polymorphic vetricular tachycardia genetic testing / D. J. Tester, P. Arya, M. Will et al. // Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3. – P. 800–805.
24. *Van Den Berg, M. P.* Possible bradycardic mode of death and successful pacemaker treatment in a large family with features of long *QT* syndrome type 3 and Brugada syndrome / M. P. Van Den Berg, A. A. M. Wilde, J. W. Viersma et al. // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P. 630–636.
25. *Waller, A. G.* A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat / A. G. Waller // Physiol. – 1887. – Vol. 8. – P. 229–234.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.12-008.311/314:616.12-089.843-77

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ТАХИ-БРАДИКАРДИИ. ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ ИЛИ ГИБРИДНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ?

М. Р. Дишеков, Ж. Х. Темботова, Н. В. Сичинава, Е. С. Котанова, С. Ж. Барсамян, А. Ш. Ревишвили*

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

Синдром тахи-брадикардии (СТБ) проявляется сочетанием эпизодов брадикардии и наджелудочковой тахиаритмии. Электрокардиографическим проявлением дисфункции синусного узла часто бывает картина чередования замедленного синусового ритма или медленного ритма подчиненного пейсмейкера и наджелудочковой тахикардии. Ускоренный наджелудочковый ритм может быть обусловлен предсердной тахикардией, фибрилляцией или трепетанием предсердий, атриовентрикулярной узловой тахикардией по типу риентри.

Термин «синдром слабости синусного узла» предложил B. Lown (1966 г.) для обозначения выраженных синусовых брадикардий, возникающих у некоторых больных с хронической мерцательной аритмией после кардиоверсии. В 1968–1973 гг. J. Ferrer включила в это понятие практически все нарушения функции синусного узла, в том числе и синдром тахи-брадикардии [1, 3].

В подавляющем большинстве случаев синдром тахи-брадикардии является приобретенным и лишь в редких случаях – врожденным. В его основе лежат дегенеративные изменения в синусно-предсердной области, обусловленные многими причинами (ИБС, АГ, кардиомиопатии, гемохроматоз, метастазы опухолей, коллагенозы, инфекционные, инфекционно-аллергические заболевания, амилоидоз сердца, токсические поражения, операции на сердце).

Лечение синдрома тахи-брадикардии включает терапию тахиаритмии и брадикардии. В настоящее время лечение симптоматической брадикардии заключается в постоянной электрокардиостимуляции. Фармакологическое лечение предсердных тахиаритмий включает в себя контроль синусового ритма и ЧСС, а также профилактику тромбоэмболических осложнений. Пациенты с СТБ часто требуют имплантации электрокардиостимулятора и лекарственной терапии.

У пациентов с синусовой брадикардией, вызванной медикаментозными средствами, электрокардиостимуляция позволяет кардиологам более широко и безопасно применять антиаритмические препараты. Электрокардиостимуляция и антиаритмические препараты имеют синергичный эффект в профилактике предсердных тахиаритмий, используемые вместе как гибридная терапия [4, 39].

Наиболее часто встречаемой тахиаритмией при синдроме тахи-брадикардии является фибрилляция предсердий (ФП). Современные кардиостимуляторы, способные контролировать ритм (путем записи событий или электрограмм из предсердий и желудочков), обнаруживают ФП у 50–65% пациентов с имплантированными ЭКС. Фибрилляция предсердий, имеющая бессимптомный характер у большинства пациентов, является предиктором развития постоянной формы ФП, ишемического инсульта и инфаркта. Эпидемиологические данные исследования Framingham указывают, что частота встречаемости ФП составила 2,1% у мужчин и 1,7% у женщин. Распространенность ФП увеличивается с возрастом, и в возрастной категории 65–85 лет фибрилляция предсердий встречается уже у 8–10% людей, то есть с каждым последующим десятилетием количество таких больных удваивается.

Поэтому необходима выработка стратегий лечения с целью уменьшения риска развития постоянной формы ФП, а также профилактики тромбоэмболических осложнений.

*Адрес для переписки: e-mail: mdishekov@gmail.com

Медикаментозное лечение фибрилляции предсердий

Традиционное фармакологическое лечение ФП включает поддержание синусового ритма, контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) и антикоагулянтную терапию. Контроль ЧЖС и антикоагуляция – успешная и признанная стратегия лечения.

Что же касается сохранения синусового ритма при использовании I класса антиаритмических средств, то это вызывает определенную тревогу после исследований CAST [45]. Недавнее исследование показало, что низкая доза амиодарона, по сравнению с соталолом или пропафеноном, более эффективна в поддержании синусового ритма. Однако в данном исследовании амиодарон был отменен в связи с кардиальными и экстракардиальными побочными эффектами у 18% пациентов, тогда как у 35% пациентов сохранялись пароксизмы ФП [5, 38]. Новые антиаритмические препараты могут изменить ситуацию в рефрактерных к медикаментам случаях, но пока это только надежды на лучшее будущее.

Однако результаты исследования AFFIRM не показали преимущества сохранения синусового ритма при применении препаратов по сравнению с контролем частоты желудочковых сокращений у пациентов старше 65 лет.

Механизмы электрокардиостимуляции, предотвращающие развитие фибрилляции предсердий

На наш взгляд, развитие СТБ обусловлено двумя патофизиологическими механизмами. Одним из них является возникновение эктопических фокусов в предсердиях, имеющих механизм повышенного автоматизма, или триггера, с органическим поражением синусного узла вследствие экзогенных воздействий. Вторым механизмом является органическое поражение только синусного узла с компенсаторным возникновением ритма 2–3-го порядка, который имеет функциональную природу.

Нарушения функции синусного узла выражаются в угнетении образования импульса, ухудшении проведения импульса (блокада выхода) либо в комбинации обоих нарушений. Угнетение образования импульса проявляется урежением синусового ритма либо периодически возникающей остановкой функции синусного узла.

В нескольких исследованиях было показано, что изменения в синусовом ритме с появлением ранних наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) являются фактором, запускающим ФП. Есть три разновидности НЖЭ, провоцирующие запуск ФП: а) НЖЭ, которые инициируют ФП после паузы; б) НЖЭ, которые вызывают ФП с близко сдвоенным интервалом (парные); в) инициирующие ФП после короткого–длинного–короткого цикла. Большинство эпизодов ФП вызвано парными НЖЭ.

Поскольку эпизоды ФП часто рецидивируют в течение первых минут после купирования, стимуляция с большей частотой, чем базовая, может быть полезной в подавлении повторного инициирования ФП. «Overdrive-учащающая» предсердная стимуляция после купирования ФП может снизить эффективный рефрактерный период, установленный резкими изменениями длины цикла, и, таким образом, предотвратить возникновение пароксизма ФП.

Вследствие длительного течения ФП происходит электрическое ремоделирование предсердий, приводящее к укорочению эффективного рефрактерного периода (ЭРП) предсердий и замедлению скорости проведения, что поддерживает ФП («ФП порождает ФП»). При этом имеются основания предполагать, что предсердное ремоделирование неоднородно, с большим укорочением ЭРП в левом, чем в правом предсердии (ПП). Увеличивается также время межпредсердного проведения и подавляется функция синусно-предсердного узла. Электрокардиостимуляция, особенно мультифокальная, может гомогенизировать свойства электропроводности предсердия и стабилизировать синусовый ритм [48].

Фибрилляция предсердий, опосредованная брадикардией

Хорошо известно о роли автономной нервной системы в возникновении ФП. Доказано, что повышение вагусного тонуса и возникающая в результате этого брадикардия могут провоцировать ФП. В связи с этим при вагусном типе ФП overdrive-стимуляция может предупреждать возникновение ФП, устраняя брадикардию. У некоторых пациентов эпизоды ФП происходят после приема пищи, во время сна или после продолжительных пауз синусового ритма. Использование антиаритмических препаратов (ААП) IC класса, таких как пропафенон, аллапинин, вследствие холинолитического и симпатомиметического эффекта является в данном случае предпочтительными. Профилактического приема β-блокаторов следует избегать, поскольку они могут усугубить течение ФП, провоцируя брадикардию [14, 20].

Электрокардиостимуляция как фактор риска

В ретроспективных исследованиях было сделано предположение, что использование предсердной стимуляции у пациентов связано с более низ-

кой частотой ФП по сравнению с желудочковой стимуляцией (2,6% против 6,8% ежегодно). В трех проспективных рандомизированных исследованиях частота возникновения ФП была ниже при предсердной стимуляции. В датском исследовании 225 пациентов с СССУ были рандомизированы в группы с однокамерной предсердной стимуляцией (AAI) и с желудочковой стимуляцией (VVI); наблюдение продолжалось в течение восьми лет. Относительный риск ФП (0,35 против 0,54) был ниже в группе со стимуляцией AAI [6].

Точно так же в канадском исследовании, включающем 1474 пациента, рандомизированных в группу с VVI (R) стимуляцией, и 1094 – в группу с предсердной стимуляцией, ежегодная частота ФП была уменьшена с 6,6% до 5,5% в группе с физиологической стимуляцией с относительным сокращением риска ФП на 18% в течение трех лет [44]. В группе пожилых пациентов после имплантации системы DDD также отмечено улучшение качества жизни и снижение процента хронизации ФП [24]. Однако во всех этих исследованиях использовалась стандартная стимуляция и контрольной группы не было, так как все включаемые пациенты нуждались в стимуляции. На основании проведенных исследований можно утверждать, что предсердная стимуляция фактически не влияет на развитие ФП, а желудочковая стимуляция является проаритмогенной.

Таким образом, ретроспективные и проспективные исследования показывают, что для минимизации частоты пароксизмов ФП у пациентов с СССУ предсердная стимуляция предпочтительнее, чем желудочковая.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕТОДЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ТАХИ-БРАДИКАРДИИ

Традиционная стимуляция

В ряде исследований (Danish trial, PASE, MOST) было продемонстрировано, что у пациентов с классическими показаниями к постоянной стимуляции (СССУ), с наличием либо отсутствием предсердных тахиаритмий, предсердная или «основанная на предсердной» кардиостимуляция значительно снижает частоту эпизодов ФП, вероятность ее трансформации в хроническую форму и частоту тромбоэмболических осложнений, по сравнению со стандартной желудочковой стимуляцией [6, 23, 24]. Таким образом, стимуляция предсердий оказалась полезной во всех ситуациях.

A. Gillis и соавт. (1999 г.) провели исследование, где разделили пациентов на две группы: 1-я группа – DDI 30 уд/мин без стимуляции и 2-я – DDIR с низкой частотой стимуляции 70 уд/мин, с продолжением приема ААП [19]. Неожиданно выяснилось, что стимуляция не увеличивала интервал времени до первого рецидива ФП (1,9 дня против 4,2 дня без стимуляции, p=нд). Потенциальные ограничения в этом исследовании: 1) использование способа стимуляции (DDIR), который не гарантировал атриовентрикулярную синхронию; 2) нехватка алгоритма «overdrive», чтобы гарантировать высокий процент предсердной стимуляции (предсердная стимуляция составила только 67% в этом исследовании); 3) использование предсердной стимуляции в традиционном (единственном) участке – ушке правого предсердия; 4) относительно короткий срок наблюдения (10 нед).

Данное исследование указывает на то, что у больных с рефрактерной к медикаментозному лечению ФП обычная предсердная стимуляция 70 уд/мин в сроки до трех месяцев не была эффективна в предотвращении ФП.

Предсердная стимуляция «overdrive»

Стимуляция в режиме «overdrive», как фиксированная, так и динамическая с индукцией предсердного ответа, опережающего спонтанное сокращение после каждой экстрасистолы, значительно снижает частоту ФП. Однако роль этих экстрасистол в индукции аритмии все еще остается дискутабельной, а следовательно, окончательно не ясно, может ли подавление экстрасистол внести значительный вклад в профилактику ФП.

H. Tse и соавт. (2000 г.) провели исследование, используя стимуляцию «overdrive» после дефибрилляции для подавлении НЖЭ и раннего повторного инициирования ФП у 12 пациентов с воспроизводимым ранним повторным инициированием ФП (РПИФП). Стимуляция 400 и 300 мс была одинаково эффективна в предотвращении РПИФП (42%) или отсрочки ее начала (58%). Частота НЖЭ на стимуляции была уменьшена в среднем с 16,4 до 3,4 в мин. Средний интервал сцепления этих НЖЭ на синусовом ритме при стимуляции был значительно увеличен (с 398 до 420 мс) [46].

В исследовании ADOPT было показано, что использование специфического алгоритма «overdrive» в течение шестимесячного периода наблюдения значительно увеличивает, по сравнению с обычной DDDR-стимуляцией 60 уд/мин, процент стимуляции предсердий (93 против 68%) и значительно уменьшает частоту ФП и предсердных тахиаритмий (в среднем на 26%, $p<0,05$) у пациентов с СССУ [10].

Однако в ряде исследований показана неэффективность предсердной стимуляции «overdrive» в профилактике пароксизмов ФП.

В исследовании «AF-therapy» четыре алгоритма «overdrive» были последовательно использова-

ны для сравнения со стандартной стимуляцией и стимуляцией предсердий в режиме AAI. Частота и продолжительность ФП не снижалась при DDDR-стимуляции по сравнению с AAI-стимуляцией, что предполагает неэффективность стандартной предсердной стимуляции. Напротив, продолжительность ФП была значительно снижена (p=0,01) и средняя продолжительность синусового ритма значительно увеличена (p=0,05) при использовании вышеперечисленных алгоритмов [9].

В недавно опубликованном исследовании Burden II приведены результаты сравнения предсердной «overdrive»-стимуляции, DDDR и CLS-алгоритма (частотно-адаптивный датчик, работа которого основана на измерении сопротивления между кончиком электрода и корпусом ЭКС) стимуляции. В данном исследовании участвовал 451 пациент, и у всех был синдром тахи-брадикардии с выраженной синусовой брадикардией и зарегистрированными эпизодами ФП. Данное исследование показало, что частота и продолжительность ФП была более высокая при AAI с «overdrive»-стимуляцией по сравнению с DDDR и CLS-алгоритмом стимуляции, что указало на неэффективность стандартной предсердной «overdrive»-стимуляции [37].

В связи с этим нам представляется, что алгоритм стандартной предсердной «overdrive»-стимуляции не является предпочтительным для профилактики ФП у данного контингента больных.

Альтернативная и мультифокальная предсердная стимуляция

Можно предполагать, что локализация предсердного электрода влияет на успех стимуляционной терапии. Альтернативная и мультифокальная предсердная стимуляция включает стимуляцию области пучка Бахмана (межпредсердную септальную стимуляцию), биатриальную стимуляцию (стимуляцию ушка ПП и дистальной части коронарного синуса) и бифокальную предсердную стимуляцию (стимуляцию ушка ПП и нижней части межпредсердной перегородки).

Электрокардиостимуляция области пучка Бахмана или межпредсердная септальная стимуляция

Стимуляция в передневерхней части межпредсердной перегородки приводит к быстрой активации обоих предсердий и может быть использована для предупреждения возникновения ФП у больных с синдромом тахи-брадикардии.

S. J. Bailin и соавт. (2001 г.) опубликовали результаты рандомизированого исследования, в котором 120 пациентов (средний возраст 70 лет) с показаниями к электрокардиостимуляции были разделены на две группы: в первой проводили стимуляцию ушка ПП, во второй – стимуляцию области пучка Бахмана [7]. Все пациенты имели синдром тахи-брадикардии (СССУ и пароксизмальная форма ФП), и у половины из них была ранее проведена РЧА АВ-соединения. Стимуляция области пучка Бахмана была достигнута установкой электрода с активной фиксацией в верхней точке межпредсердной перегородки (флюороскопически использовалась левая передняя косая проекция). По сравнению со стимуляцией ушка ПП, стимуляция в области пучка Бахмана в сроки до одного года значительно отсрочила развитие постоянной формы ФП (75 против 47%, p<0,05).

Интересно, что в большинстве случаев постоянная форма ФП развивалась в течение двух месяцев после электрокардиостимуляции ушка ПП. Развитие постоянной формы ФП протекало в дальнейшем по схожему сценарию. И в остром, и в отдаленном периодах пороги предсердной стимуляции были сопоставимы в обеих группах. Стимуляция области пучка Бахмана приводила к укорочению продолжительности *P*-волны. Однако более высокий процент ФП в группе стимуляции ушка ПП мог быть обусловлен более частым отказом от ААП, что, возможно, повлияло на результат исследования. Близость участка стимуляции к дуге аорты потенциально опасна, но в этом исследовании никаких осложнений, связанных с повреждением аорты, не наблюдалось. Проводимые в настоящее время исследования должны выяснить эффективность автоматической предсердной стимуляции «overdrive» в подавлении ФП при установке электрода в области пучка Бахмана.

L. Padeletti и соавт. (2001 г.) проанализировали результаты стимуляции нижней части межпредсердной перегородки [33]. Этот участок был выбран, поскольку он располагается вблизи треугольника Коха (область медленного АВ-узлового проведения) и удобен для использования вкручивающегося электрода над устьем венечного синуса (ВС). Исследовали 46 пациентов с пароксизмальной формой ФП, рандомизированных в группы с электрокардиостимуляцией ушка ПП и нижней части межпредсердной перегородки. Любой из этих способов стимуляции приводил к снижению частоты пароксизмов ФП по сравнению с частотой таковых до имплантации. Однако в течение трех месяцев после включения новых режимов стимуляции при нижнесептальной стимуляции частота возникновения пароксизмов и их тяжесть были достоверно ниже, чем при стимуляция ушка ПП. При стимуляции в области основания треугольника Коха продолжительность *P*-волны была значи-

тельно меньше по сравнению с таковой на синусовом ритме.

Суммируя данные этих исследований, необходимо отметить, что стимуляция межпредсердной перегородки уменьшает длительность *P*-волны и делает частоту эпизодов ФП более редкой по сравнению с электрокардиостимуляцией из ушка ПП. По крайней мере, в среднесрочном периоде наблюдения межпредсердная перегородка является более безопасным и эффективным местом стимуляции по сравнению с традиционной стимуляцией ушка ПП. Эти зоны в ПП могут быть альтернативным местом стимуляции для контроля ФП у больных с синдромом тахи-брадикардии, если проблемы со сложностью имплантации и стабильностью электрода в межпредсердной перегородке в отдаленном периоде будут решены.

Мультифокальная предсердная стимуляция

Основоположниками двухпредсердной стимуляции (biatrial) с использованием биполярного электрода в венечном синусе являются Daubert и соавт. (2000 г.), которые имплантировали его с целью левопредсердной стимуляции одновременно с традиционной стимуляцией ПП. Ими была изучена эффективность двухпредсердной стимуляции у больных с удлинением *P*-волны более 120 мс или с увеличенным временем межпредсердного проведения более 100 мс. В группе из 86 пациентов с предсердными тахиаритмиями была уменьшена продолжительность *P*-волны в среднем со 187 до 150 мс, а синусовый ритм сохранялся у 64% [12]. Однако в мультицентровом европейском исследовании SYNBIPACE синхронная двухпредсердная стимуляция с целью уменьшения доли перехода пароксизмальной ФП в постоянную не показала достоверных преимуществ по сравнению с однопредсердной электрокардиостимуляцией [27].

Таким образом, эта методика может быть применена у пациентов с увеличенным временем межпредсердного проведения для электромеханической ресинхронизации предсердий и в комбинации с ААТ для профилактики эпизодов ФП.

P. Delfaut и соавт. (1998 г.) первыми использовали стимуляцию ушка ПП и нижней части межпредсердной перегородки (кнаружи от устья ВС) в подавлении ФП [13]. DAPPAF (правопредсердная двухточечная стимуляция для профилактики ФП) – проспективное рандомизированное исследование, в котором сравнивались мультифокальная стимуляция и стимуляция ушка ПП у больных с синдромом тахи-брадикардии [42]. Предварительные результаты позволили предположить, что бифокальная стимуляция «overdrive», одна или в комбинации с антиаритмическим средством класса I, была более эффективна в профилактике ФП, чем стимуляция ушка ПП. Ряд исследований также подтвердили относительную эффективность бифокальной стимуляции правого предсердия.

Итак, два контролируемых исследования: SYNBIAPACE – с биатриальной стимуляцией и DAPPAF – с бифокальной стимуляцией правого предсердия показали благоприятный, но статистически не значимый результат, говорящий в пользу мультифокальной стимуляции, по сравнению со стимуляцией ушка правого предсердия, в профилактике ФП [27, 42].

Исходя из вышесказанного, ясно, что мультифокальная стимуляция или стимуляция пучка Бахмана могут скоррегировать предсердный асинхронизм или уменьшить аномальную активацию, обусловленную блокадой проведения импульса в предсердиях, незначительно уменьшая число эпизодов ФП.

Электрокардиостимуляция, основанная на минимизации желудочковой стимуляции, провоцирующей развитие фибрилляции предсердий

В ряде проспективных рандомизированных клинических исследований была проверена гипотеза: у больных с синдромом тахи-брадикардии, требующим имплантации ЭКС, стратегия минимизации стимуляции желудочков уменьшает риск развития постоянной формы ФП. Минимальная желудочковая стимуляция при двухкамерной стимуляции на 40% уменьшала риск развития фибрилляции предсердий по сравнению с обычной двухкамерной стимуляцией.

Концептуальное подкрепление стратегии минимизации потенциально вредной правожелудочковой стимуляции исходит из физиологических и клинических данных, охватывающих более чем 80-летнюю историю. В 1925 г. C. Wiggers показал, что желудочковая стимуляция сопровождается снижением насосной функции ЛЖ у млекопитающих [47]. Причина уменьшения насосной функции – последовательность левожелудочковой электрической активации, напоминающая блокаду левой ножки пучка Гиса [36]. Желудочковая диссинхрония, обусловленная стимуляцией, заканчивается ремоделированием левого желудочка, включая асимметричную гипертрофию и дилатацию, а также снижением фракции выброса [30, 31].

Уменьшение числа эпизодов ФП было связано с меньшим количеством госпитализаций у больных с сердечной недостаточностью. Физиологические механизмы, которые способствуют возникновению ФП при желудочковой стимуляции, не полностью изучены. Электромеханическая обратная связь может быть важным патогенетическим

фактором, когда изменение взаимоотношений между предсердной и желудочковой синхронизацией во время синхронизированной с предсердием желудочковой стимуляции приводит к увеличению предсердного давления (перерастяжению предсердий), а также способствует изменению электрофизиологических свойств и развитию фибрилляции предсердий. Регургитация крови при недостаточности митрального клапана из-за диссинхронии в работе сосочковых мышц также приводит к дилатации левого предсердия, а следовательно, способствует развитию ФП [22].

В заключение необходимо отметить, что у ряда пациентов после имплантации электрокардиостимулятора ФП не возникает, что может быть следствием обычной предсердной стимуляции. Например, в исследовании ASPECT 22% пациентов не имели предсердных аритмий в течение шестимесячного периода рандомизации. Критерии включения в исследование ASPECT требовали хотя бы один эпизод ФП в течение предшествующего года, таким образом, при редких эпизодах ФП сложно показать преимущества стимуляции [25, 32]. Необходимы исследования с включением пациентов с большей частотой эпизодов ФП, чтобы доказать преимущества стимуляционных алгоритмов в профилактике ФП.

Радиочастотная аблация атриовентрикулярного соединения с имплантацией электрокардиостимулятора как один из методов лечения синдрома тахи-брадикардии

У больных с синдромом тахи-брадикардии, с устойчивой к медикаментозному лечению тахиаритмией ранее выполнялась РЧА АВ-соединения. Один из способов лечения быстрой и нерегулярной частоты ритма при ФП состоит в аблации АВ-соединения с целью прерывания собственного АВ-проведения и сохранения ритма пациента, который будет управляться электрокардиостимулятором. Несколько исследований, посвященных изучению подхода «аблация и стимуляция», показали, что эта стратегия уменьшает симптомы сердечной недостаточности и улучшает качество жизни пациентов по сравнению с обычной фармакотерапией. В североамериканском регистре, в котором проспективно участвовали 156 пациентов, наблюдалось улучшение качества жизни в течение одного года. Увеличился также показатель ФВ левого желудочка в случае, если его значения были менее 45%. Недостатки данного подхода – это зависимость от ЭКС, необходимость его замены и связанные с этим осложнения. Кроме того, есть высокая вероятность развития постоянной формы ФП, связанная с отменой антиаритмических средств [8]. Например, в одном из исследований ФП выявлена у 24% пациентов в течение шести месяцев после РЧА АВУ, хотя ни в одной из контрольных групп пациенты постоянно не принимали лекарственных средств. При отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе, застойной сердечной недостаточности и при использовании лекарственных средств у пациентов после РЧА АВУ в течение трех лет наблюдается схожая выживаемость в группах, соответствующих по возрасту и полу. Эти факторы необходимо учитывать, рекомендуя данный метод лечения, и подходить индивидуально к оценке каждого пациента.

В последнее время есть много сведений об эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у больных с фибрилляцией предсердий. Данные литературы и опыт ведущих центров свидетельствуют о положительном эффекте СРТ [2, 18, 34]. Причем эти эффекты были более выраженными у тех больных, кому была проведена РЧА АВ-соединения, более низкая смертность у таких больных тоже связана с проведением аблации [17]. Имеются интересные данные о том, что сама по себе СРТ предупреждает появление хронической ФП у больных с ХСН, вероятно, за счет уменьшения ремоделирования миокарда и улучшения его функционального состояния [11].

Как нам представляется, устройство DDDR с функцией автоматического переключения режима стимуляции (mode switch) обычно предписывается после РЧА АВУ для избежания быстрого желудочкового ответа при ФП. Возможно, из-за редких и непродолжительных эпизодов синусового ритма в группе пациентов с персистентной ФП перед РЧА АВУ СРТ должна быть альтернативой двухкамерной стимуляции.

Радиочастотная аблация устьев легочных вен у больных с синдромом тахи-брадикардии

С развитием современных методов интервенционного лечения ФП идея выполнения аблации устьев легочных вен и линейных РЧА-воздействий в предсердиях активно заинтересовала кардиологов и кардиохирургов. На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что эктопические очаги, расположенные в легочных венах, могут инициировать фибрилляцию предсердий, а ремоделирование (увеличение) предсердий может длительно поддерживать данную аритмию. Метод катетерной аблации аритмий сердца является высокоэффективным и относительно безопасным методом и во многих случаях не требует приема антиаритмических препаратов.

Паузы ритма длительностью более 5 с после завершения ФП – принятое показание для им-

плантации электрокардиостимулятора. Однако они часто встречаются у больных, принимающих антиаритмические и контролирующие ЧСС препараты.

M. Hocini и соавт. (2003 г.) в одном из проспективных клинических исследований оценили восстановление функции синусного узла после РЧА ЛВ. Была выдвинута гипотеза, что лечение ФП методом РЧА ЛВ с прекращением медикаментозного лечения, возможно, устранит у большей части пациентов этой группы потребность в электрокардиостимуляции. В данном исследовании двадцати пациентам (среди них 14 мужчин; средний возраст 56,0±12,1 года) с пароксизмальной ФП и паузами синусового ритма более 3 с (в среднем 4,8±2,2 с) после завершения ФП выполнили РЧА ЛВ в период с мая 1995 по ноябрь 2002 г. [28]. Паузы синусно-предсердного узла были привязанными к обмороку (n=6) или предобморочным состояниям (n=11). Эти пациенты принимали ААП, используя в среднем 4,7±1,7 антиаритмических препарата. Пациенты с паузами синусно-предсердного узла (СПУ), независимыми от эпизодов ФП, были исключены из анализа. Процедура включала абляцию легочных вен и линейную предсердную абляцию. После аблации функция синусного узла была оценена 24-часовым ЭКГ-мониторированием в течение первой недели и через 1, 3 и 6 мес, чтобы определить среднюю частоту сердечных сокращений и динамику интервала $R–R$. Корригированное время восстановления функции синусного узла было определено после выполнения аблации в среднем через 24,0±11,3 мес. После аблации было значительное улучшение функции синусного узла, с увеличением средней частоты сердечных сокращений (p=0,001), максимальной частоты сердцебиений (p<0,0001) и диапазона частоты сердцебиений (p<0,0001). Корригированное время восстановления функции синусного узла (КВВФСУ) уменьшилось у всех пациентов, оцененных при стимуляции с ДЦ 600 мс (p=0,016) и 400 мс (p=0,019). В период наблюдения 26,0±17,6 мес у 18 пациентов (85%) не было рецидивов ФП (без ААП). У двух пациентов были нечастые эпизоды ФП, одному потребовалась имплантация ЭКС. Эти изменения получены независимо от приема антиаритмических препаратов.

Важно подчеркнуть, что у всех пациентов в этом контингенте были паузы СПУ только после завершения ФП, поэтому результаты этого исследования, возможно, неприменимы к пациентам с паузами СПУ, независимыми от эпизодов ФП.

Данное исследование демонстрирует, что значимые паузы синусового ритма после завершения ФП могут быть устранены после РЧА эктопических очагов и в дальнейшем у пациента не будет необходимости в приеме антиаритмических препаратов. Прогрессивное улучшение функции синусного узла после устранения ФП предполагает, что эти синусные паузы могут быть проявлением посттахикардитического угнетения функции синусно-предсердного узла.

Общая связь между СССУ и предсердными тахиаритмиями хорошо известна [16]. Развитие ФП при СССУ возникает при неоднородной рефрактерности предсердий, когда ранняя (P на T) предсердная экстрасистола может приводить к феномену риентри, усиливая уязвимость предсердий к развитию ФП. Очевидно также, что, в свою очередь, ФП приводит к дисфункции синусного узла [15, 26].

A. Elvan и соавт. (1996 г.) в модели хронической ФП, вызванной частой стимуляцией предсердий у собак, выявили, что развитие СССУ возможно при длительной предсердной тахиаритмии [15]. На этой модели было показано увеличение КВВФСУ и продолжительности P-волны и уменьшение максимальных и базовых частот сердцебиений. Увеличенное КВВФСУ наблюдалось также у людей после кардиоверсии при постоянной форме ФП [43].

D. Hadian и соавт. (2002 г.) продемонстрировали ремоделирование синусного узла даже после короткой по продолжительности (10–15 мин) частой предсердной стимуляции [21].

Механизмы, обеспечивающие связь между дисфункцией синусного узла и предсердными аритмиями, остаются неизвестными; проведенные исследования показали, что пароксизмы ФП могут привести к депрессии функции синусно-предсердного узла и его остановке. Этот феномен обратим после РЧА ЛВ, что позволяет избежать имплантации электрокардиостимулятора.

Перспективы кардиостимуляции

Несмотря на успехи электрокардиостимуляции, появилось несколько ограничений и проблем в течение прошлых десятилетий, таких как переломы или повреждение изоляции электродов, инфекции, необходимость повторных операций по смене ЭКС и электродов, тромбозы вен.

В этой связи интересны первые успешные эксперименты с биологическими кардиостимуляторами, которые были выполнены A. Ruhparwar и соавт. (2002 г.), пересадившими эмбриональные сердечные мышечные клетки [41]. Несколько месяцев спустя E. Marbana и соавт. (2002 г.) провели первую успешную генную терапию на модели морской свинки, приведшую к генерации пейсмейкерной активности во взрослых кардиомиоцитах, не обладающих пейсмейкерной активностью [47]. Исследователи определили скрытую пейсмейкерную способность в нормальных кардиомиоцитах. Эта потенциальная способность, закодированная

геном *Kir2*, которая не выражена в пейсмейкерных клетках, подавляется ионами калия внутреннего ректификатора *Ik1*. При специальной блокировке *Ik1* наблюдалась активность кардиомиоцитов со структурой и потенциалом действия пейсмейкерных клеток. Тем временем были обнаружены и другие гены и клетки, включая сердечные кардиомиоциты, полученные из стволовых клеток, гены *HCN*, которые кодируют пейсмейкерный поток типа *I (f)*. M. Rosen и соавт. (2004 г.) продемонстрировали, что трансплантация *HCN2*-инфицированных вирусными нуклеиновыми кислотами человеческих мезенхимальных стволовых клеток (*hMSCs*) приводит к экспрессии функциональных каналов *HCN2 in vitro* и *in vivo*, имитируя чрезмерную экспрессию генов *HCN2* в кардиальных миоцитах [35]. A. Ruhparwar и соавт. (2007 г.) в экспериментальных исследованиях показали, что инъекция гена аденилатциклазы в сердечную мышцу может способствовать формированию биологического пейсмейкера [40].

В настоящее время генная терапия пейсмейкерной активности – это новая область исследования, пока без клинического применения, так как нет данных о долговечности и потенциальной способности пересаженных клеток быть постоянными водителями ритма. Необходимо накопление отдаленных результатов экспериментальных исследований для последующих клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром тахи-брадикардии – гетерогенная болезнь, и гибридный (комбинированный) подход – это стандарт лечения данной патологии. Например, антиаритмические препараты часто используют наряду с ЭКС. Радиочастотная аблация может изолировать легочную вену и эктопические фокусы при ФП или изменить предсердный субстрат ФП, а предсердная стимуляция может в дальнейшем способствовать сохранению синусового ритма. Мультифокальная стимуляция или стимуляция пучка Бахмана могут скоррегировать предсердный асинхронизм или уменьшить аномальную активацию, обусловленную блокадой проведения импульса в предсердиях (*P* больше 160 мс), уменьшая число эпизодов ФП. Электрокардиостимуляция не должна быть изолированной терапией в лечении синдрома тахи-брадикардии.

Исходя из имеющегося опыта, оптимальных результатов в предупреждении ФП с помощью постоянной стимуляции предсердий можно добиться при индивидуальном подборе алгоритмов стимуляции для каждого пациента с учетом электрофизиологических механизмов запуска и поддержания ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия Л. А.* Тахиаритмии: клиника, диагностика, хирургическое лечение. – М.: Медицина, 1989.
2. *Кузнецов В. А., Колунин Г. В., Харац В. Е.* и др. Эффект сердечной ресинхронизирующей терапии в лечении ХСН // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 9. – С. 29–31.
3. *Мюжика Ж., Егоров Д. Ф.* Новые перспективы в электрокардиостимуляции. – СПб.: Сильван, 1995.
4. *Ревишвили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Дишеков М. Р., Темботова Ж. Х.* Отдаленные результаты лечения больных с синдромом тахи-брадикардии // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Т. 9, № 6. – С. 94.
5. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation // JACC. – 2003. – Vol. 42. – P. 20–29.
6. *Andersen H. R., Nielsen J. C., Thomsen P. E.* et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1210–1216.
7. *Bailin S. J., Adler S., Giudici M.* Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmann's bundle: results of a multicenter randomized trial // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – Vol. 12. – P. 912–917.
8. *Brignole M., Menozzi C., Gianfranchi L.* et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 953–960.
9. *Camm A. J.* The atrial fibrillation therapy study // PACE. – 2002. – Vol. 24. – P. 554A.
10. *Carlson M. D., Gold M. R., Ip J.* et al. Dynamic overdrive pacing decreases symptomatic atrial arrhythmia burden in patients with sinus node dysfunction // Circulation. – 2001. – Vol. 104 (II). – P. 383A.
11. *Cosyns B., Lancellotti P., Hoffer E.* et al. On behalf of Belgain Working group in Non-Invasive Cardiac Imaging. 1AZ Cardiac Rasynchronisation Therapy reduced the incidence of permanent atrial fibrillation in heart failure patients // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. (Abstract Suppl.). – P. 332.
12. *D'Allonnes G. R., Pavin D., Leclercq C.* et al. Long-term effects of biatrial synchronous pacing to prevent drug-refractory atrial tachyarrhythmia: a nine-year experience // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 11. – P. 1081–1091.
13. *Delfaut P., Saksena S., Prakash A.* et al. Long-term outcome of patients with drug-refractory atrial flutter and fibrillation after single- and dual-site right atrial pacing for arrhythmia prevention // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 1900–1908.
14. *Dimmer C., Szili-Torok T., Tavernier R.* et al. Initiating mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation // Europace. – 2003. – Vol. 5. – P. 1.
15. *Elvan A., Wylie K., Zipes D. P.* Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs: electrophysiological remodeling // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 2953–2960.
16. *Ferrer M. I.* The sick sinus syndrome in atrial disease // JAMA. – 1968. – Vol. 206. – P. 645–646.
17. *Gasparini M., Auricchio A., Regoli F.* et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 734–743
18. *Ghanbari H., Hassunizadeh B., Machado C.* Resynchronization for systolic heart failure to patients with mechanical dyssynchrony and atrial fibrillation // Rev. Cardiovasc. Med. – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. 140–151.
19. *Gillis A. M., Wyse D. G., Connolly S. J.* et al. Atrial pacing periablation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2553–2558.
20. *Guyomar Y., Thomas O., Marquie C.* et al. Mechanisms of onset of atrial fibrillation: a multicenter, prospective, pacemaker-based study // PACE. – 2003. – Vol. 26. – P. 1336–1341.
21. *Hadian D., Zipes D. P., Olgin J. E.* et al. Short-term rapid atrial pacing produces electrical remodeling of sinus node function in humans // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2002. – Vol. 13. – P. 584–586.
22. *Kanzaki H., Bazaz R., Schwartzman D.* et al. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac

resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1619–1625.
23. *Lamas G. A., Lee K., Sweeney M.* et al. The Mode Selection Trial (MOST) in sinus node dysfunction: Design, rationale and baseline characteristics of the first 1000 patients // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 140. – P. 451–455.
24. *Lamas G. A., Orav E. J., Stambler B. S.* et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker selection in the elderly investigators // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338. – P. 1097–104.
25. *Lee M. A., Weachter R., Pollak S.* et al. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmias burden and frequency: results of randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 1926–1932.
26. *Luck J. C., Engel T. R.* Dispersion of atrial refractoriness in patients with sinus node dysfunction // Circulation. – 1979. – Vol. 60. – P. 404–412.
27. *Mabo P., Paul V., Jung W.* et al. Biatrial synchronous pacing for atrial arrhythmias prevention: the SYNBIPACE study // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 4A.
28. *Mélèze Hocini; Prashanthan Sanders; Isabel Deisenhofer* et al. Reverse remodeling of sinus node function after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with prolonged sinus pauses // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 26. – P. 1096.
29. *Miake J., Marban E., Nuss H. B.* Gene therapy: biological pacemaker created by gene transfer // Nature. – 2002. – Vol. 419. – P. 132–133.
30. *Nahlawi M., Waligora M., Spies S. M.* et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1883–1888.
31. *Nielsen J. C., Kristensen L., Andersen H. R.* et al. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 614–623.
32. *Padeletti L., Pieragnoli P., Ciapetti C.* et al. Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 142. – P. 1047–1055.
33. *Padeletti L., Pieragnoli P., Ciapetti C.* et al. Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia // Am. Heart J. – 2001. – Vol. 142. – P. 1047–1055.
34. *Pelosi F. Jr., Morady F.* CRT-D Therapy in pacients with left ventricular dysfunction and atrial fibrilation // Ann. Noninva- sive Electrocardiol. – 2005. – Vol. 10 (Suppl. 4). – P. 55–58.
35. *Plotnikov A. N., Sosunov E. A., Qu J.* et al. Biological pacemaker implanted in canine left bundle branch provides ventricular escape rhythms that have physiologically acceptable rates // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 506–512.
36. *Prinzen F. W., Peschar M.* Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2002. – Vol. 25. – P. 484–498.
37. *Puglisi A., Favale S., Scipione P.* et al. Burden II Study Group. Overdrive versus conventional or closed-loop rate modulation pacing in the prevention of atrial tachyarrhythmias in brady-tachy syndrome: on behalf of the Burden II Study Group // Pacing Clin Electrophysiol. – 2008. – Vol. 31, № 11. – P. 1443–1455.
38. *Roy D., Talajic M., Dorian P.* et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 913–920.
39. *Rucinski P., Rubaj A., Kutarski A.* Pharmacotherapy changes following pacemaker implantation in patients with bradycardia-tachycardia syndrome // Expert opinion on pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 7, № 16. – P. 2203–2213.
40. *Ruhparwar A., Kallenbach K., Klein G.* et al. Adenylate-cyclase VI transforms ventricular cardiomyocytes into biological pacemaker cells // Scientific sessions of the American Heart Association. – Orlando, Florida, 2007.
41. *Ruhparwar A., Tebbenjohanns J., Niehaus M.* et al. Transplanted fetal cardiomyocytes as cardiac pacemaker // Eur. J. Cardiothor. Surg. – 2002. – Vol. 21. – P. 853–857.
42. *Saksena S., Prakash A., Zeigler P.* et al. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual site atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 553A.
43. *Sparks P. B., Jayaprakash S., Vohra J. K.* et al. Electrical remodeling of the atria associated with paroxysmal and chronic atrial flutte // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1807–1813.
44. *Stuart J., Connolly M. D., Charles R.* et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1385–1391.
45. The CAST Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trials of arrhythmia suppression after myocardial infarction // New Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 406–412.
46. *Tse H. F., Lau C. P., Ayers G. M.* Atrial pacing for suppression of early reinitiation of atrial fibrillation after successful internal cardioversion // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1167–1176.
47. *Wiggers C.* The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli // Am. J. Physiol. – 1925. – Vol. 73. – P. 346–378.
48. *Yu W. C, Chen S. A, Tai C. T.* et al. Effects of different atrial pacing modes on atrial electrophysiology: implicating the mechanism of biatrial pacing in prevention of atrial fibrillation // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 2992–2996.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 575+616.12-089.843-77+576.3

ГЕНЫ, СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕЙСМЕЙКЕРЫ

Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, А. Х. Меликулов, А. В. Сергеев, В. А. Горячев, Д. А. Маглакелидзе, Т. Г. Ле*

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

Современные научные разработки позволяют выполнить реваскуляризацию миокарда, генерацию новых миоцитов, а также придать клеткам новые функциональные возможности. В основе большей части разработанных методик лежит генная и/или клеточная терапия. Среди них есть методики вставки генетического материала вместо нефункционирующих генов (например при муковисцидозе [35]), создания новых сосудов с помощью сосудистого эндотелиального фактора роста [39], имплантации клеток для замещения функций поврежденных кардиомиоцитов [40]. Данные концепции были встречены в научном мире с большой надеждой. Предполагают, что новые методики помогут и в борьбе с нарушениями ритма сердца.

В настоящее время существует мало данных о применении генной и/или клеточной терапии для лечения и профилактики аритмий. Важным вкладом в реализацию концепции генной и клеточной антиаритмической терапии является создание генераторов сердечных импульсов – биологических пейсмейкеров.

Существуют две причины, по которым необходимо создание биологических пейсмейкеров: 1) желание улучшить электронные пейсмейкеры, применяющиеся при лечении многих аритмий; 2) возможность использования данных концепций для создания других методик генной и клеточной антиаритмической терапии.

В данном обзоре будет сформулировано определение понятия «биологический пейсмейкер», дан ответ на вопрос, зачем необходимо создавать биологический пейсмейкер, и рассмотрены способы его применения и пути дальнейшего развития.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПЕЙСМЕЙКЕР»

Синоатриальный узел является биологическим пейсмейкером первого порядка и образцом для любого биологического пейсмейкера, создаваемого различными способами. В мембране клеток синусного узла и в других пейсмейкерных тканях проводящей системы сердца и миокарда представлены все каналы и переносчики ионных токов, необходимые для генерации импульса. Синусный узел обладает следующими характеристиками: 1) это высокоспециализированная ткань, которая отлично интегрирована электрически и структурно в миокард и способна к генерации импульсов; 2) генерация импульса происходит в фазу медленной диастолической деполяризации (4-я фаза потенциала действия), которая определяется взаимодействием ионных каналов и переносчиков; 3) генерация импульсов происходит практически регулярно, в то время как частота может изменяться в зависимости от физиологического и эмоционального состояния человека; 4) на ритм и частоту влияют симпатическая и парасимпатическая нервные системы; 5) проведение импульса приводит к максимально эффективному сокращению миокарда и сердечному выбросу.

В синусном узле 4-я фаза потенциала действия осуществляется за счет активирующего входящего тока I_f, который длится от 100 мс до нескольких секунд [4, 5]. Однако другие входящие и выходящие токи также способствуют генерации потенциала действия.

Входящие токи образуются за счет кальциевых каналов L- и T-типа [1, 13] и тетродотоксин-чувствительных натриевых каналов [12]. Исходящие токи образуются за счет Na/K насоса [28] и каналов I_k, ответственных за позднюю реполяризацию [30]. Натриево-кальцевый обменник может работать во входящем и выходящем направлениях [19]. Основываясь на функциях данных каналов, можно предположить, что любые методы, позволяющие увеличить входящий ток и/или снизить исходящий, должны приводить к увеличению частоты генерации импульсов и, следовательно, частоты сердечных сокращений.

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

Важным является тот факт, что синоатриальный узел – не единственный в своем роде биологический пейсмейкер в сердце человека. Другие ткани, включая миокард предсердий, атриовентрикулярный узел, систему Гиса–Пуркинье и даже миокард желудочков, могут проявлять пейсмейкерный потенциал в экспериментальных и клинических условиях. Такую пейсмейкерную функцию можно наблюдать при атриовентрикулярном замещающем и идиовентрикулярном ритмах, возникающих при атриовентрикулярных блокадах высоких степеней. Частота генерации импульсов уменьшается при удалении от синусного узла [44]. Этот механизм позволяет поддерживать сердечный выброс в жизнеугрожающих ситуациях.

Основная причина замедления ритма при удалении от синусного узла заключается в наличии калиевого тока I_{k1}, который практически отсутствует в синусном узле [29]. Ток I_{k1} является входящим выпрямляющим током, который наиболее интенсивно происходит в диастолу. В качестве выходящего тока он противостоит деполяризующему влиянию тока I_f. Вследствие того, что ток I_{k1} представлен в кардиомиоцитах желудочков больше, чем в системе Гиса–Пуркинье, и ток I_f в системе Гиса–Пуркинье возникает при более высоких значениях мембранного потенциала, чем в миокарде [45], в системе Гиса–Пуркинье созданы наиболее предпочтительные условия для возникновения выскальзывающего ритма. При уменьшении тока I_{k1} возможно увеличение желудочковой пейсмейкерной активности и возникновение идиовентрикулярного ритма [24].

ПОТРЕБНОСТЬ В УСТРОЙСТВАХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Еще в середине XX в. многие пациенты, имеющие полную поперечную блокаду сердца, могли внезапно умереть [27, 47]. Принципы терапии данной патологии у взрослых заключались в назначении лекарств с положительным инотропным эффектом (обычно сублингвально назначали изопротеренол каждые 2 ч). Первые имплантируемые водители ритма осуществляли стимуляцию с фиксированной частотой и имели большие размеры, однако они спасали жизни. Улучшение дизайна и повышение качества производимых аппаратов, использование новейших компьютерных технологий для обеспечения программируемости пейсмейкеров позволили применять эпикардиальную и эндокардиальную стимуляцию при различных нарушениях ритма [47].

Создание кардиовертеров-дефибрилляторов и их внедрение в промышленное производство стало отражением дальнейшего развития технологий [48]. Таким образом, устройства и методики, которые использовали для лечения ограниченного спектра нарушений ритма сердца, привели к развитию индустрии медицинских приборов и к появлению одного из наиболее эффективных и успешных методов паллиативной терапии в двадцатом веке.

ПРИЧИНЫ, ПО КОТОРЫМ ЭЛЕКТРОННЫЙ ВОДИТЕЛЬ РИТМА МОЖНО ЗАМЕНИТЬ БИОЛОГИЧЕСКИМ ПЕЙСМЕЙКЕРОМ

Несмотря на высокую эффективность электронных водителей ритма при лечении пациентов с полной поперечной блокадой сердца и дисфункцией синусного узла, данный метод терапии имеет ряд ограничений.

1. У электронных водителей ритма имеются ограничения применения в условиях, когда пациент подвергается физической нагрузке. На сегодняшний день замены автономной нервной системе не существует.

2. В педиатрии рост и масса тела пациента, размер батареи ЭКС, а также диаметр и длина электродов имеют огромное значение. Все эти факторы необходимо учитывать.

3. Место установки электрода в желудочке и дальнейший путь активации миокарда могут оказывать положительный или негативный эффекты на электрофизиологические свойства и сократительную функцию миокарда. Несмотря на то что имеются доступы к эпикарду и эндокарду, для имплантации электрода необходимо найти место, на котором электрод оставался бы стабильно фиксированным и имел бы хорошие электрофизиологические параметры.

4. Батарея ЭКС имеет ограниченный срок действия. Ее необходимо время от времени тестировать и заменять.

5. Интеркуррентные инфекции могут приводить к инфицированию системы кардиостимуляции и к необходимости имплантации нового водителя ритма.

6. Различные приборы, включая нейрональные стимуляторы [10], металлодетекторы и магниты, находящиеся в МРТ-томографах [22], а также линии электропередач влияют на функции электронного водителя ритма.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИДЕАЛЬНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕЙСМЕЙКЕРА

1. Создает стабильный физиологичный ритм в течение жизни пациента.

2. Работает без батареи, не требует имплантации электродов.

3. Эффективно конкурирует при прямом сравнении с электронным пейсмейкером.

4. Нет риска развития воспаления/инфекции.

5. Нет риска развития неоплазии.

6. Адаптируется к изменениям физической активности и/или эмоционального состояния путем быстрых соответствующих изменений частоты генерации импульсов.

7. Распространяет волну возбуждения по оптимальному пути для создания максимальной эффективности сокращений и сердечного выброса.

8. Имеет ограниченный аритмогенный потенциал или вовсе не обладает им.

9. Является методом лечения, а не паллиативной помощью.

Для того чтобы пейсмейкер отвечал физиологическим потребностям организма, он должен не только генерировать стабильный ритм сердечных сокращений, но и отвечать на регуляцию со стороны автономной нервной системы. С помощью генной терапии можно будет получить миоциты, которые через адренергические и мускариновые рецепторы будут реагировать изменением частоты генерации импульсов. При применении клеточных технологий экспрессия рецепторов и соединение трансплантированных клеток с другими клетками могут представлять определенные проблемы, решение которых зависит от генного состава клеток и сигнальных каскадов внутри них.

В зависимости от конкретной патологии сердца, возможно, будет различаться оптимальное место генерации импульсов. У молодых пациентов, имеющих блокаду сердца, а в остальном – здоровых людей, активация системы Гиса–Пуркинье представляется наиболее оптимальной. Напротив, при наличии интенсивного атеросклероза, перенесенных инфарктов миокарда или фиброза в сочетании с кардиомиопатией у пациентов пожилого возраста требуется индивидуальный подход.

Дополнительным преимуществом выявления идеального пути активации для каждого отдельного пациента является снижение аритмогенности. Иными словами, при стимуляции выбранного участка можно выявить аритмии и обнаружить наиболее подходящие области миокарда для имплантации пейсмейкера пациентам, имеющим аритмогенный субстрат.

Другой способ снижения аритмогенности заключается в создании биологического пейсмейкера, который не удлиняет и не укорачивает длительность потенциала действия, а также не увеличивает трансмуральную дисперсию реполяризации. В практическом плане это означает создание пейсмейкера путем изменения диастолических мембранных ионных токов без изменений мембранных ионных токов, отвечающих за реполяризацию. Ионный ток I_f отвечает данному требованию [4, 5].

СУЩЕСТВУЮЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОЗДАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕЙСМЕЙКЕРА

Для создания биологического пейсмейкера можно выделить три основные направления: 1) увеличение нейрогормонального влияния на ритм сердца (в основном через β-адренорецепторы) [8, 9]; 2) уменьшение реполяризующего тока [24]; 3) увеличение входящего диастолического тока [33]. Все три направления берут свое начало в фармакологии и физиологии XX в. При исследовании модуляции со стороны автономной нервной системы было установлено, что воздействие катехоламинов на β-адренорецепторы или симпатическая стимуляция увеличивали частоту сердечных сокращений за счет увеличения пейсмейкерного ионного тока в синусном узле [7], в то время как повышение влияний со стороны блуждающего нерва или стимуляция мускариновых рецепторов приводили к снижению частоты сердечных сокращений [2]. В исследованиях ионных детерминант пейсмейкерной активности было продемонстрировано, что усиление гиперполяризации исходящих ионных токов приводило к снижению частоты генерации импульсов [6]. Поэтому было высказано предположение, что уменьшение гиперполяризации и исходящих ионных токов приведет к увеличению частоты генерации импульсов [24]. В других фармакологических экспериментах показано, что подавление входящего тока I_f [18] или кальциевых токов через каналы T- и L-типа [36] замедляет частоту генерации импульсов.

В связи с тем, что теоретическая основа для создания биологического пейсмейкера была разработана благодаря фармакологическим экспериментам XX в., для воплощения молекулярных/генетических гипотез создания биологического пейсмейкера были необходимы только инструменты, которыми являются генные и клеточные технологии. Необходимая информация получена отчасти путем идентификации и клонирования продуктов генов, кодирующих β-адренорецепторы, прямой выпрямляющий ионный ток и сам пейсмейкерный ток I_f. Кроме того, важным этапом стало развитие генной терапии (при которой гены, кодирующие интересующие молекулярные субъединицы, встраиваются через плазмиды или вирусные векторы в кардиомиоциты) и клеточной терапии (при которой дифференцировка эмбриональных стволовых клеток направляется в сторону клеток с пейсмейкерной активностью или при которой мезенхимальные стволовые клетки используются в качестве платформы для имплантации необходимых ионных каналов).

Важным вкладом в изучаемую проблему явилось создание моделей для тестирования пейсмей-

керных конструкций. Клеточные культуры являются стандартом для тестирования различных методик генной терапии *in vitro*. Обнаружено, что инфицирование неонатальных миоцитов желудочков крысы аденовирусными конструкциями с дефицитом репликации позволяет перенести в клетку интересующие гены (с экспрессией или без экспрессии зеленого флуоресцирующего белка) [34]. С целью исследования способности стволовых клеток передавать электрический сигнал были использованы различные вариации данной модели [9, 24, 31–33].

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Увеличение экспрессии β-адренорецепторов

При проведении данных экспериментов генно-инженерную конструкцию с геном, кодирующим β_2-адренорецепторы, вводили в предсердия свиней [8, 9]. Через 48 ч фиксировали частоту сокращений предсердий в ответ на стимуляцию β-адренорецепторов. Частота была статистически значимо выше, чем у контрольных животных. Данные эксперименты показали, что биологический пейсмейкер является не только концепцией, а возможной реальностью. Однако необходимо отметить следующие ограничения полученных результатов: 1) эффект был непродолжителен (всего 24 ч); 2) не проверялась способность такого пейсмейкера эффективно генерировать импульсы при синоатриальном или атриовентрикулярном блоке; 3) не ясно, не приведет ли повышенная экспрессия β-адренорецепторов при наличии дисфункции синусного узла к ухудшению заболевания.

Снижение входящего гиперполяризующего ионного тока

Уменьшение интенсивности гиперполяризующих ионных токов, фиксирующих миокардиальный мембранный потенциал на отрицательных значениях, позволит входящим ионным токам деполяризовать мембрану и вызвать пейсмейкерный потенциал [23, 24]. Данную гипотезу подтвердили эксперименты с *Kir2.1,* геном, кодирующим одну из α-субъединиц канала, переносящего входящий выпрямляющий ток I_{k1} [24]. Была создана доминантная негативная конструкция путем замещения трех аминокислотных остатков в поре гена *Kir2.1.* Данная конструкция и зеленый флуоресцирующий белок были упакованы в аденовирусный генный вектор и введены в полость ЛЖ морских свинок. Через 3–4 дня была выявлена 80% супрессия I_{k1}, а также по данным ЭКГ был зафиксирован идиовентрикулярный ритм у животных, которым вводили вектор. Более того, записи потенциала действия миоцитов, взятых из этих сердец, показали 4-ю фазу деполяризации и быстрый автоматический ритм (рис. 1).

Результаты данного эксперимента требуют уточнения:

1. Ток I_{k1} был подавлен в различных местах на протяжении всего желудочка, что могло привести к возникновению конкурентных идиовентрикулярных фокусов. Фокальное введение конструкции, вероятно, позволит этого избежать.

2. Уменьшение реполяризующего тока подобным образом приводит к пролонгированию реполяризации приблизительно на 15% [23]; это может привести к увеличению проаритмогенного потенциала вследствие повышения дисперсии реполяризации и/или наличия ранней постдеполяризации.

3. Не ясно, будут ли несколько входящих ионных токов способствовать генерации импульсов при сниженном I_{k1} токе. В результате может образоваться регионарная вариабельность входящих токов и могут возникнуть ритмы с непредсказуемым поведением [25, 26, 38].

Повышенная экспрессия деполяризующего тока

Ряд авторов считают, что можно создать биологический пейсмейкер, воздействуя на ток I_f [21, 37]. Исследователи высказывают следующие аргументы: 1) это единственный ионный ток, возникающий только в диастолу, и, таким образом, не влияющий на длительность потенциала действия; 2) он хорошо регулируется автономной нервной системой. На сегодняшний день идентифицированы и клонированы продукты семейства генов *HCN* (активируемые гиперполяризацией ионные каналы, в воротах которых находятся циклические нуклеотиды), определяющие первичный пейсмейкерный ток I_f.

Выделяют 4 изоформы *HCN*, и три из них представлены в сердце (1, 2 и 4). Все они активируются во время реполяризации и напрямую связывают цАМФ на С-конце. Связывание с цАМФ сдвигает активацию к положительным значениям мембранного потенциала, что приводит к эффективному увеличению входящего ионного тока при данном значении мембранного потенциала [16]. Между тремя изоформами существует лишь незначительная разница в активационном потенциале [16]. Поэтому выбор гена *HCN* в качестве биологического пейсмейкера основывался на чувствительности к цАМФ и кинетике канала. Активация канала *HNC1* представлена быстрой кинетикой, однако связывание с цАМФ практически не влияет на нее. Поэтому данный канал не был выбран. *HCN2* и *HCN4* отвечают на цАМФ, однако *HCN2* имеет более быструю кинетику, чем

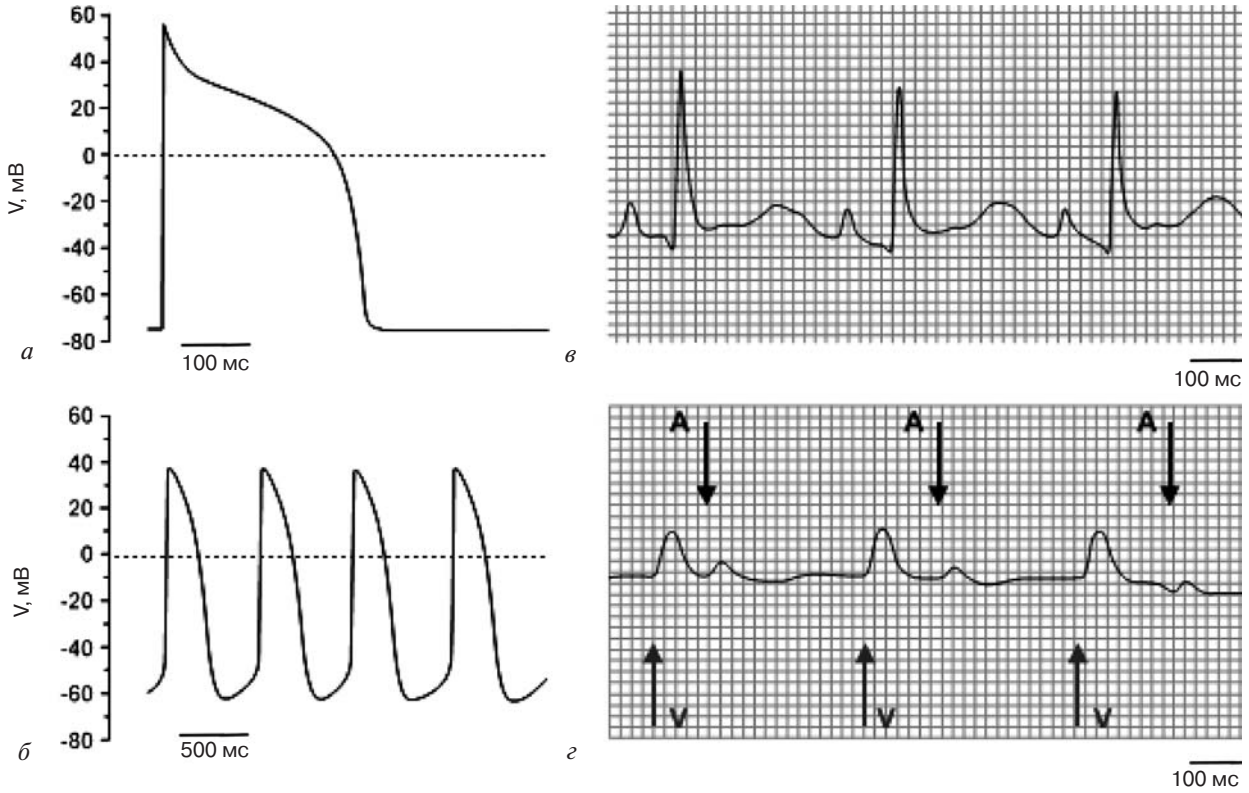


Рис. 1. Выявление пейсмейкерной функции миоцитов желудочков морской свинки и запись ЭКГ при супрессии каналов *Kir2.1*:

а – контрольный потенциал действия миоцита желудочка, вызванный деполяризующими внешними стимулами, зафиксированный у морской свинки, которой не вводили векторную конструкцию; *б* – спонтанный потенциал действия *Kir2.1AAA*-трансдуцированных миоцитов с супрессированным I_{k1}; *в* – исходная ЭКГ контрольных животных с нормальным синусовым ритмом; *г* – вентрикулярный ритм через 72 ч после трансдукции *Kir2.1AAA*. *P*-волны (А, стрелка) и широкие комплексы *QRS* (V, стрелка) отделены друг от друга [24]

HCN4 [16]. Поэтому изоформа *HCN2* была выбрана для первоначальных исследований.

Для проведения исследований по доказательству концепции предположили, что повышенная экспрессия *HCN2* в миоцитах может вызвать образование ионного тока, подобного пейсмейкерному току I_f, способного инициировать сердечное сокращение. Первоначально концепцию подтвердили в экспериментах на клеточной культуре, в которой миоциты крысы инкубировали совместно с аденовирусной конструкцией, содержащей изоформу *HCN2* [25]. В этих миоцитах обнаружен ток I_{HCN2} (аналогичный току I_f), который превышает по величине ток I_f в миоцитах дикого типа в 100 раз. Инфицированные миоциты в культурах сокращались значительно быстрее, чем в контрольном образце, отвечали на положительный инотропный эффект изопротеренола и отрицательный хронотропный эффект карбамилхолина.

Затем данный эксперимент выполнили на сердцах интактных собак. Животным вводили аденовирус, содержащий *HCN2* и зеленый флуоресцирующий белок, в левое предсердие. Контрольные животные получали аденовирусный комплекс только с зеленым флуоресцирующим белком [8]. Через 4 дня животным проводили анестезию и проводили стимуляцию правого блуждающего нерва для подавления синусового ритма. У животных, которым вводили *HCN2,* фиксировали предсердные сокращения, источником которых были импульсы из места, находившегося рядом с местом введения аденовирусной конструкции. Этого не происходило у контрольных животных. Более того, в миоцитах, полученных из мест введения конструкции, регистрировали ток I_{HCN2}, превышающий по величине нативный ток I_f в 100 раз.

Для того чтобы протестировать способность такого пейсмейкера генерировать импульсы при наличии преходящей сердечной блокады, другим животным с помощью катетерных методик в левую ножку пучка Гиса ввели аденовирусную конструкцию, содержащую *HCN2* и зеленый флуоресцирующий белок [31]. Недостатком данного метода введения было то, что сама катетерная инъекция (в течение первых 48 ч после инъекции) приводила к образованию экхимозов и возникновению желудочковых эктопических ритмов из области, расположенной рядом с местом введения, независимо от того, вводили ли *HCN2*+зеленый флуоресцирующий белок, только зеленый флуоресцирующий бе-

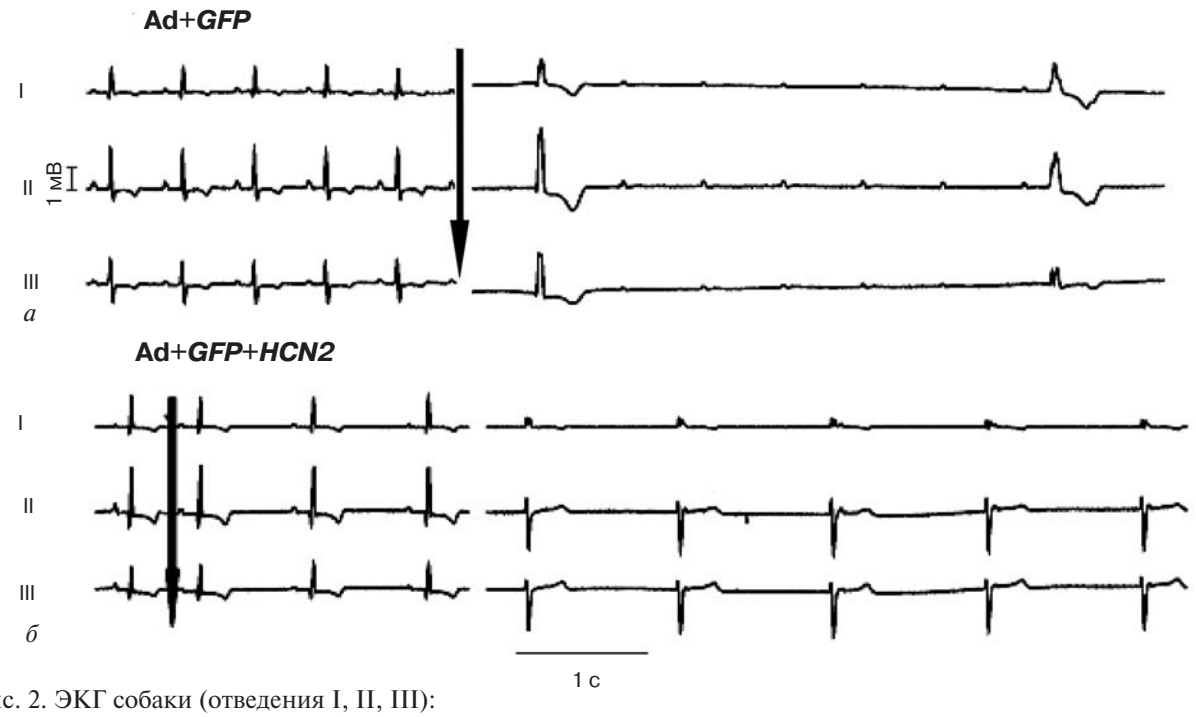


Рис. 2. ЭКГ собаки (отведения I, II, III):

а – через 4 дня после введения аденовируса, содержащего только зеленый флуоресцирующий белок. Синусовый ритм, прерванный вагальной стимуляцией (стрелка), за которым следует очень медленный идиовентрикулярный ритм; *б* – через 4 дня после введения аденовируса, содержащего *HCN2*+зеленый флуоресцирующий белок. За вагальной стимуляцией (стрелка) следует медленный синусовый ритм, остановка синусного узла и идиовентрикулярный ритм, частота которого больше, чем при введении только зеленого флуоресцирующего белка [31]

лок или физиологический раствор. Через 48 ч подобные аритмии проходили. Затем для индукции атриовентрикулярного блока проводили стимуляцию блуждающего нерва. У животных, которым вводили конструкцию, развивался стабильный идиовентрикулярный выскальзывающий ритм (частота сердечных сокращений приблизительно 60 уд/мин), источник которого находился рядом с местом введения *HCN2* (рис. 2). Этот ритм был значительно чаще, чем у контрольных животных. У последних формирование импульсов происходило как в левой, так и в правой ножке пучка Гиса. В изолированных ветвях пучка Гиса выявлена большая автоматическая генерация импульсов, чем у контрольных животных и у животных, которым вводили только зеленый флуоресцирующий белок. Наконец, с помощью иммуногистохимических и биофизических методов была показана повышенная экспрессия *HCN2* [31].

В рамках данной концепции возникают следующие вопросы:

1. Существует ли возможность устранения интервалов отсутствия ритма продолжительностью 5–30 с после остановки синусного узла до возникновения идиовентрикулярного ритма?

2. Какова продолжительность активности использованных конструкций?

При подведении итогов применения генных методик показано, что только I_f обеспечил стабильный идиовентрикулярный ускользающий ритм в физиологически приемлемых диапазонах значений частоты, а также ответ на регуляцию со стороны автономной нервной системы. Учитывая данные критерии, необходимо тестировать другие методики создания биологического пейсмейкера. Более того, существующие на сегодняшний день методики генной терапии напрямую не сравнивали по эффективности и продолжительности эффекта с электронными пейсмейкерами, что необходимо. Следует также отметить, что генная терапия на основе вирусных конструкций вряд ли имеет будущее. Применение аденовирусов с дефицитом репликации отражает эписомальную гипотезу, при которой генетический материал не встраивается в геном. Такой метод терапии не постоянен, что недопустимо в решении проблемы кардиостимуляции. При использовании других методов генной терапии возникают вопросы развития инфекций и возникновения неоплазий. Поэтому дальнейшая эволюция метода генной терапии будет происходить по пути решения вышеуказанных вопросов или создания более совершенных генных методик и конструкций, не имеющих вышеперечисленных недостатков.

Эмбриональные стволовые клетки

На сегодняшний день проведено много исследований на животных и человеке, касающихся применения эмбриональных стволовых клеток.

Эмбриональные стволовые клетки плюрипотентны и потенциально могут дифференцироваться в любой тип клеток организма. Поэтому теоретически представляется возможным использовать эмбриональные стволовые клетки для создания/замещения ткани любого органа. В настоящее время можно выделить две основные проблемы применения эмбриональных стволовых клеток: социополитическую проблему (законодательные ограничения исследований стволовых клеток) и техническую. Первая проблема находится вне рамок данного обзора. Вторая касается линий эмбриональных клеток как человека, так и собаки. Ученые должны научиться идентифицировать клетки-предшественники специальной линии сразу после изоляции клеток, научиться направлять процесс дифференцировки в нужную сторону и сохранять идентичность в пределах линии.

Сейчас интенсивно изучают подтипы эмбриональных клеток, принадлежащих к кардиальной линии, с целью замещения поврежденного миокарда [17, 41]. Использование таких клеток предоставляет реальную возможность лечения пациентов с терминальной сердечной недостаточностью. Вследствие того, что подтипы эмбриональных стволовых клеток инициируют импульс подобно пейсмейкерным клеткам, их применение в качестве биологического пейсмейкера возможно [11]. Однако возникает ряд проблем. Одна из них заключается в дифференцировке эмбриональных стволовых клеток и в связи с этим потери их пейсмейкерных характеристик. Кроме того, будет очень сложно направить клетки в дифференцировку и остановить их тогда, когда они достигнут стадии клеток синусного узла.

Проблемы другого рода связаны с сообщением о потенциальной аритмогенности, что было изучено на эмбриональных клетках мышей [46]. Несмотря на наличие гетерогенности деполяризации с наличием постдеполяризации и триггерной активности у этих клеток, то же самое наблюдалось и при выделении и изучении отдельных миоцитов млекопитающих или при изучении их в культуре клеток [15]. Однако это требует дальнейших исследований.

Наконец, при использовании у пациентов необходимо учитывать иммуногенность терминально дифференцированных клеток. Эту проблему можно попытаться решить путем создания банка клеточных линий и типирования тканей для определения совместимости у каждого отдельного пациента.

Исследования в области эмбриональных стволовых клеток продолжаются. Более того, эмбриональные стволовые клетки рассматриваются в качестве потенциального источника биологических пейсмейкеров.

Взрослые мезенхимальные стволовые клетки

Мезенхимальные стволовые клетки мультипотентны и обладают способностью дифференцироваться в несколько клеточных линий, включая скелетно-мышечные ткани, такие как костная ткань, мышечная ткань, сухожилие и жировая ткань. Мезенхимальные стволовые клетки можно получить из различных тканей. Однако чаще эти клетки получают из красного костного мозга. Они обладают свойством, которое делает их привлекательным для клинического использования: они не вызывают выраженный иммунный ответ [20]. Тем не менее и данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Свойства ионных каналов взрослых мезенхимальных стволовых клеток изучали J. F. Heubach и соавт. [14]. Исходящие токи были записаны практически у всех клеток: активируемые кальцием калиевый ток, возникающий при положительных значениях мембранного потенциала (+20 мВ), и клофилий-чувствительный исходящий ток, возникающий при отрицательных значениях мембранного потенциала (-30 мВ). У незначительного количества клеток фиксировали ток через кальциевые каналы L-типа. Авторы данного исследования обнаружили значительную экспрессию двух протеинов, специфичных для нексусов: коннексинов 40 и 43 [42]. Данный вывод основывается на результатах иммуногистохимического исследования, анализа Вестерн-блот, электрофизиологических исследований, а также экспериментов, показывающих перенос красителя в соединении двух стволовых клеток и между стволовыми клетками и миоцитами [32, 42].

Учитывая стабильность клеточных линий и потенциально низкую антигенность, взрослые мезенхимальные стволовые клетки человека могут рассматриваться в качестве платформы для генной терапии и доставки малых молекулярных соединений, что было показано в опытах с переносом красителя и передачи ионного тока от клетки к клетке, клеткам других клеточных линий и миоцитам [32, 42]. Кроме того, при проведении иммуногистохимической окраски было продемонстрировано, что взрослые мезенхимальные стволовые клетки человека, введенные в миокард собаки, формируют контакты между собой и кардиомиоцитами желудочков (в состав которых входит коннексин-43) [42].

Изучив данную информацию, авторы предположили, что взрослые мезенхимальные стволовые клетки человека, «нагруженные» определенными генами, могут служить в качестве платформы для создания биологического пейсмейкера. Эту концепцию можно объяснить следующим образом. В нормальном синусном узле (или генетически модифицированном миоците) за потенциал действия

ответственна 4-я фаза. За счет перехода возбуждения по нексусам потенциал действия передается другим клеткам проводящей системы и миокарду. При условии, что стволовая клетка может быть генетически модифицирована для экспрессии изоформы *HCN* и что она может образовывать состоятельные нексусы с рядом расположенными клетками, рядом расположенная клетка, имеющая высокие значения потенциала покоя, могла бы инициировать входящий ток (I_{HCN}) в стволовой клетке. Далее стволовая клетка могла бы передавать процесс возбуждения по проводящей системе. Как только в рядом расположенном миоците потенциал достигнет фазы плато, пейсмейкерный ток мог бы прекратиться. Следующий процесс реполяризации смог бы осуществиться только после достижения максимального диастолического потенциала. Таким образом, в отличие от генной терапии, взрослые мезенхимальные столовые клетки, экспрессирующие *HCN,* не могут самостоятельно генерировать импульсы. Стволовой клетке они передаются от миоцита. Две клетки функционируют как одна пейсмейкерная единица. В данном случае стволовая клетка является платформой для доставки генов. При данном подходе не требуется дифференцировки стволовой клетки в кардиомиоцит или пейсмейкероподобную клетку.

При использовании вышеописанных стволовых клеток при создании биологического пейсмейкера необходимо вспомнить архитектуру идеального образца биологического пейсмейкера – синусного узла. Особенностью клеток синусного узла является отсутствие I_{k1} и наличие стимуляторного диапазона потенциала. Поэтому клетки синусного узла деполяризованы относительно рабочего миокарда предсердий. Далее, чтобы этим клеткам оставаться постоянно деполяризованными, они должны быть изолированными от клеток рабочего миокарда и иметь достаточный контакт с рабочим миокардом, чтобы возбуждать его [3, 43].

При рассмотрении возможности доставки генов *HCN* с помощью стволовых клеток возникают различные вопросы. В состав пейсмейкерной единицы входит миоцит и $I_{k1.}$ Таким образом, входящий ионный ток, возникающий в стволовой клетке, должен быть достаточным для преодоления исходящего ионного тока I_{k1}. Более того, связи между стволовыми клетками через нексусы должны быть достаточными для гиперполяризации клеток и активации *HCN*-каналов. Поэтому можно предположить, что между клетками не существует оптимальных контактов посредством нексусов. Однако чем лучше контакт между клетками, тем эффективнее функционирует единица.

При изучении взрослых мезенхимальных стволовых клеток было показано, что они имеют маленький эндогенный ток I_f и что эффективность электропорации для доставки гена *HCN* в клетки составляет около 40% и более [32]. При совместной трансфекции генов *HCN* и флуоресцентной метки (например *GFP*) предоставляется возможность отбирать и использовать клетки с достаточной экспрессией генов *HCN*. Данные технологии позволяют подвергать клетки генетической модификации без использования вирусов и тем самым избежать негативных последствий применения вирусных векторов. Кроме того, технологии позволят сортировать клетки по их пригодности для дальнейшего изучения и применения. Авторы измерили пейсмейкерные токи в данных клетках и обнаружили, что они активируются гиперполяризацией, изменяются в ответ на действие катехоламинов и ацетилхолина и блокируются цезием [32]. Этими свойствами обладает пейсмейкерный ток I_f.

Авторы использовали культуральную клеточную систему, стволовые клетки которой образуют маленький узел и экспрессируют *GFP+HCN* или только *GFP*. Клетки были помещены на покровное стекло и покрыты монослоем неонатальных желудочковых кардиомиоцитов крысы [32]. Слои миоцитов, соприкасающиеся со взрослыми мезенхимальными стволовыми клетками, содержащими пейсмейкерную конструкцию, сокращались быстрее (статистически значимо), чем миоциты, соприкасающиеся с мезенхимальными стволовыми клетками, экспрессирующими только *GFP* (рис. 3).

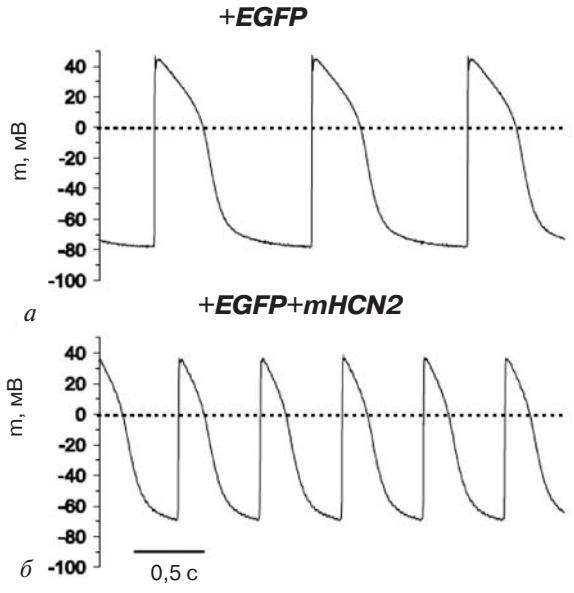


Рис. 3. Функционирование пейсмейкера на модели *in vitro*. Мезенхимальные стволовые клетки, содержащие *GFP* (*а*) или *GFP*+крысиные *HCN2* (*б*), помещены на покровное стекло и покрыты слоем неонатальных желудочковых кардиомиоцитов крысы. На рисунке видно, что 4–5 дней спустя спонтанная частота при наличии *HCN2* значительно выше, чем при наличии только *GFP* [32]

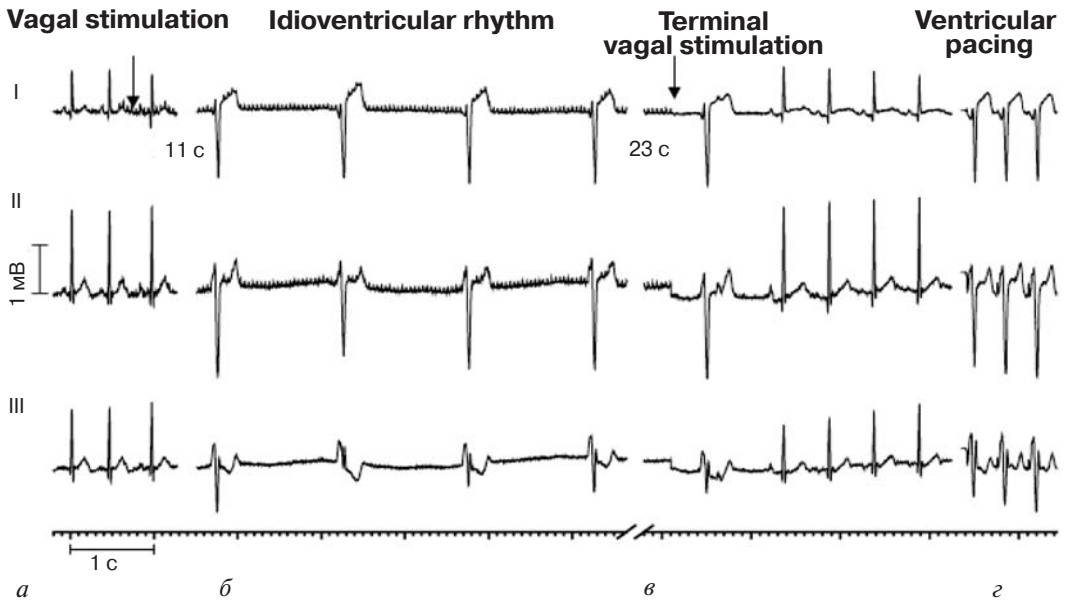


Рис. 4. Идиовентрикулярный ритм через 5 дней после введения взрослых мезенхимальных стволовых клеток человека, содержащих *GFP* и *HCN2*, в эпикард левого желудочка взрослой собаки:

а – синусовый ритм до и после стимуляции блуждающего нерва; *б* – идиовентрикулярный ритм при проведении стимуляции вагусного нерва; *в* – восстановление синусового ритма просле прекращения стимуляции вагусного нерва; *г* – стимуляция желудочков из места введения стволовых клеток. Необходимо отметить схожесть между стимулированными комплексами на панели *г* и комплексами при идиовентрикулярном ритме на панели *б* [32]

С помощью данной системы можно быстро изучить изоформы *HCN* и их мутации. Это позволит распознать частотные характеристики и ответ на влияние автономной нервной системы.

Для доказательства данной концепции взрослые мезенхимальные стволовые клетки человека вводили в виде узлов в экспериментах на собаках. Мезенхимальные стволовые клетки, введенные в эпикард левого желудочка, экспрессировали *HCN2* [32]. Через неделю для индукции атриовентрикулярной блокады проводили стимуляцию вагусного нерва. У собак, которым ввели *HCN2+GFP,* развился идиовентрикулярный ритм с частотой около 60 уд/мин. При картировании источник ритма выявлен в месте введения клеток (рис. 4).

У животных, которым ввели взрослые мезенхимальные стволовые клетки, экспрессирующие только *GFP,* частота ритма была около 45 уд/мин ($p<0,05$). Причем ритм также генерировался в разных местах. При проведении иммуногистохимического анализа в месте введения взрослых мезенхимальных стволовых клеток, экспрессирующих только *GFP,* выявили сети взрослых мезенхимальных стволовых клеток, а также свидетельства наличия нексусов между мезенхимальными стволовыми клетками и миоцитами [32].

Для выявления ответа на влияние вегетативной нервной системы *in situ* необходимо провести долгосрочные эксперименты. Кроме того, следует провести сравнение данных биологических пейсмейкеров с электронными пейсмейкерами.

Как и в случае с генными технологиями, при попытках использования взрослых человеческих мезенхимальных стволовых клеток возникают трудности, а также проблемы, касающиеся продолжительности функционирования таких пейсмейкеров по сравнению с электронными пейсмейкерами, возможности отторжения введенных клеток, возникновения неоплазии, миграции клеток в другие места и дифференцировки в клетки другого типа. Эти и другие вопросы, несомненно, требуют проведения дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в практику биологических пейсмейкеров для замещения поврежденной системы генерации и проведения импульсов станет еще более революционным, чем появление полвека назад первых имплантируемых электронных пейсмейкеров. Сейчас возможно обсуждать лишь концепции и гипотезы применения данных технологий. Однако чтобы эти технологии стали реальностью, необходимо провести большую работу. Главный вопрос: зачем необходимо создавать биологический пейсмейкер? Как бы хорошо ни работали электронные водители ритма, они имеют ограниченный срок службы в зависимости от режима стимуляции и требуют своевременного и квалифицированного мониторинга параметров. Создаются новые алгоритмы стимуляции, позволяющие сделать ЭКС более «умными» и проводить физиологичную стимуляцию.

Известно, что в последние годы были достигнуты большие успехи в генной и клеточной терапии различных заболеваний. Однако лечение с помощью данных технологий заболеваний сердца оказалось более сложной проблемой, чем ожидали ранее. Остается много нерешенных вопросов, касающихся методов доставки генов и клеток в миокард, продолжительности функционирования введенных конструкций, риска развития новообразований. Это относится и к применению генных и клеточных методик в аритмологии. Клинические исследования биологических пейсмейкеров пока не проводились. При их проведении предполагают имплантировать одновременно ЭКС и биологические пейсмейкеры, чтобы мониторировать функции имплантированных биологических пейсмейкеров и подстраховать пациентов на случай отказа последних.

Принимая во внимание данные проблемы, необходимо задаться вопросом, стоят ли приложенные усилия полученного результата? Если мы сможем вылечить пациентов, то игра стоит свеч. Задачи поставлены, а их решение является лишь вопросом времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Brown, H. F.* The ionic currents underlying pacemaker activity in rabbit sinoatrial node: experimental results and computer simulations / H. F. Brown, J. Kimura, D. Noble et al. // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 1984. – Vol. 222. – P. 329–347.
2. *Campbell, G. D.* Effects of vagal stimulation and applied acetylcholine on pacemaker potentials in the guinea pig heart / G. D. Campbell, F. R. Edwards, G. D. S. Hirst, J. E. O'Shea // J. Physiol. (Lond). – 1989. – Vol. 415. – P. 57–68.
3. *De Groot, J. R.* Acute ischemia-induced gap junctional uncoupling and arrhythmogenesis / J. R. De Groot, B. Coronel // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 62. – P. 323–334.
4. *Di Francesco, D.* A study of the ionic nature of the pacemaker current in calf Purkinje fibres / D. Di Francesco // J. Physiol. – 1981. – Vol. 314. – P. 377–393.
5. *Di Francesco, D.* Block and activation of the pacemaker channel in calf Purkinje fibres: effects of potassium, caesium and rubidium / D. Di Francesco // J. Physiol. – 1982. – Vol. 329. – P. 485–507.
6. *Di Francesco, D.* Cardiac electrophysiology: from cell to bedside / D. Di Francesco, D. Mangoni, M. Maccaferri // The pacemaker current in cardiac cells; eds. D. P. Zipes, J. Jalife, 2nd ed. – Philadelphia: WB Saunders, 1995. – P. 96–103.
7. *Di Francesco, D.* Properties of the hyperpolarizing-activated current (I_f) in cells isolated from the rabbit sinoatrial node / D. Di Francesco, A. Ferroni, M. Mazzanti, C. Tromba // J. Physiol. (Lond). – 1986. – Vol. 377. – P. 61–88.
8. *Edelberg, J. M.* Enhancement of murine cardiac chronotropy by the molecular transfer of the human h_2-adrenergic receptor cDNA / J. M. Edelberg, W. C. Aird, R. D. Rosenberg // J. Clin. Invest. – 1998.– Vol. 101. – P. 337–343.
9. *Edelberg J. M.* Molecular enhancement of porcine cardiac chronotropy / J. M. Edelberg, D. T. Huang, M. E. Josephson, R. D. Rosenberg // Heart. – 2001. – Vol. 86. – P. 559–562.
10. *Furrer, M.* Hazards of an alternative medicine device in a patient with a pacemaker / M. Furrer, B. Naegeli, O. Bertel // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, № 16. – P. 1688–1690.
11. *Gepstein, L.* Derivation potential applications of human embryonic stem cells / L. Gepstein // Circ. Res. – 2002. – Vol. 91. – P. 866–876.
12. *Hagiwara, N.* Background current in sinoatrial node cells of the rabbit heart / N. Hagiwara, H. Irisawa, H. Kasanuki, S. Hosoda // J. Physiol. (Lond). – 1992. – Vol. 448. – P. 53–72.
13. *Hagiwara, N.* Contribution of two types of calcium currents to the pacemaker potentials of rabbit sinoatrial node cells / N. Hagiwara, H. Irisawa, M. Kameyama // J. Physiol. (Lond). – 1988. – Vol. 395. – P. 233–253.
14. *Huebach, J. F.* Electrophysiological properties of human mesenchymal stem cells / J. F. Huebach, E. M. Graf, J. Leutheuser et al. // J. Physiol. – 2003. – Vol. 554, № 3. – P. 659–672.
15. *Jongsma, H. J.* The development of beat-rate synchronization of rat myocyte pairs in cell culture / H. J. Jongsma, M. Masson-Pevet, L. Tsjernina // Basic. Res. Cardiol. – 1987. – Vol. 82, № 5. – P. 454–464.
16. *Kaupp, U. B.* Molecular diversity of pacemaker ion channels / U. B. Kaupp, R. Seifert // Ann. Rev. Physiol. – 2001. – Vol. 63. – P. 235–257.
17. *Kehat, I.* Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes with structural and functional properties of cardiomyocytes / I. Kehat, D. Kenyagin-Karsenti, M. Snir et al. // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108. – P. 407–414.
18. *Lasker, S. M.* Zatebradine slows ectopic ventricular rhythms in canine heart 2 hours after coronary artery ligation / S. M. Lasker, D. Han, R. P. Kline // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1997. – Vol. 29, № 5. – P. 662–669.
19. *Li, J.* Ionic basis of ryanodine's negative chronotropic effect on pacemaker cells isolated from the sinoatrial node / J. Li, J. Qu, R. D. Nathan // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 273. – P. H2481–H2489.
20. *Liechty, K. W.* Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep / K. W. Liechty, T. C. MacKenzie, A. F. Shaaban et al. // Nat. Med. – 2000. – Vol. 6, № 11. – P. 1282–1286.
21. *Ludwig, A.* A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels / A. Ludwig, X. Zong, M. Jeglitsch et al. // Nature. – 1998. – Vol. 393. – P. 587–591.
22. *Martin, E. T.* Resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5 Tesla / E. T. Martin, J. A. Coman, F. G. Shellock et al. // J. Am. Coll. – 2004. – Vol. 43, № 7. – P. 1315–1324.
23. *Miake, J.* Functional role of inward rectifier current in heart probed by *Kir2.1* overexpression and dominant-negative suppression / J. Miake, E. Marba'n, H. B. Nuss // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 111, № 10. – P. 1529–1536.
24. *Miake, J.* Gene therapy: biological pacemaker created by gene transfer / J. Miake, E. Marba'n, H. B. Nuss // Nature. – 2002. – Vol. 419. – P. 132–133.
25. *Miake, J.* Mechanism of automaticity induced by dominant negative suppression of IK1 in guinea pig ventricular myocytes / J. Miake, H. B. Nuss // Biophys J. – 2003. – Vol. 84, № 2. – P. 1529.
26. *Miake, J.* Multiple ionic conductances sustain IK1-suppressed biopacemaking / J. Miake, B. Nuss // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. IV-35.
27. *Michaelsson, M.* Isolated congenital complete heart block in adult life: a prospective study / M. Michaelsson, A. Jonzon, T. Riesenfeld // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 442–449.
28. *Noma, A.* Effects of Na and K on the resting membrane potential of the rabbit sinoatrial node cell / A. Noma, H. Irisawa // Jpn. J. Physiol. – 1975. – Vol. 25. – P. 287–302.
29. *Noma, A.* Resting K conductances in pacemaker and non-pacemaker heart cells of the rabbit / A. Noma, T. Nakayama, Y. Kurachi, H. Irisawa // Jpn. J. Physiol. – 1984. – Vol. 34. – P. 245–254.
30. *Ono, K.* Role of rapidly activating delayed rectifier K current in sinoatrial node pacemaker activity / K. Ono, H. Ito // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 269. – P. H453–H462.
31. *Plotnikov, A. N.* A biological pacemaker implanted in the canine left bundle branch provides ventricular escape rhythms having physiologically acceptable rates / A. N. Plotnikov, E. A. Sosunov, J. Qu et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 506–512.
32. *Potapova, I.* Human mesenchymal stem cells as a gene delivery system to create cardiac pacemakers / I. Potapova, A. Plotnikov, Z. Lu et al. // Circ. Res. – 2004. – Vol. 94. – P. 952–959.
33. *Qu, J.* Expression and function of a biological pacemaker in canine heart / J. Qu, A. N. Plotnikov, P. Danilo Jr. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1106–1109.
34. *Qu, J. HCN2* overexpression in newborn and adult ventricular myocytes: distinct effects on gating and excitability / J. Qu, A. Barbuti, L. Protas et al. // Circ. Res. – 2001. – Vol. 89. – P. E8–E14.

35. *Ratko, T. A.* Clinical gene therapy for nonmalignant disease / T. A. Ratko, J. P. Cummings, J. Blebea, K. A. Matuszewski // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115, № 7. – P. 560–569.
36. *Robinson, R. B.* Sinoatrial node and impulse initiation / R. B. Robinson, D. Di Francesco // Foundations of cardiac arrhythmias; eds P. Spooner, M. R. Rosen. – New York: Marcel Dekker, 2001. – P. 151–170.
37. *Santoro, B.* Identification of a gene encoding a hyperpolarization-activated pacemaker channel of brain / B. Santoro, D. T. Liu, H. Yao et al. // Cell. – 1998. – Vol. 93. – P. 1–20.
38. *Silva, J.* Mechanism of pacemaking in IK1-downregulated myocytes / J. Silva, Y. Rudy // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92. – P. 261–263.
39. *Simons, M.* Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease. Nature reviews / M. Simons, J. A. Ware // Drug. Discov. – 2003. – Vol. 2, № 11. – P. 863–871.
40. *Strauer, B. E.* Repair of infracted myocardium by autologous intracoronary monomuclear bone marrow cell transplantation in humans / B. E. Strauer, M. Brehm, T. Zeus et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1913–1918.
41. *Strauer, B. E.* Stem cell therapy in perspective / B. E. Strauer, R. Kornowski // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 929–934.
42. *Valiunas, V.* Human mesenchymal stem cells make cardiac connexins and form functional gap junctions / V. Valiunas, S. Doronin, L. Valiuniene et al. // J. Physiol. – 2004. –Vol. 555, № 3. – P. 617–626.
43. *Van Capelle, R. W.* Propagation through electrically coupled cells. How a small SA node drives a large atrium / R. W. Van Capelle, F. J. Joyner // Biophys. J. – 1986. – Vol. 50. – P. 1157–1164.
44. *Vassalle, M.* Pacemaker channels and cardiac automaticity / M. Vassalle, H. Yu, I. S. Cohen // Cardiac electrophysiology: from cell to bedside; eds D. P. Zipes, J. Jalife. – 3rd ed.– Philadelphia: WB Saunders, 2000. – P. 94–103.
45. *Yu, H.* Pacemaker current exists in ventricular myocytes / H. Yu, F. Chang, I. S. Cohen / Circ. Res. – 1993. – Vol. 72. – P. 232–236.
46. *Zhang, Y. M.* Stem cell-derived cardiomyocytes demonstrate arrhythmic potential / Y. M. Zhang, C. Hartzell, M. Narlow, S. C. Dudley Jr / Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 10. – P. 1294–1299.
47. *Zivin, A.* Cardiac pacemakers / A. Zivin, G. H. Bardy, R. Mehra // Foundations of cardiac arrhythmias; eds P. M. Spooner, M. R. Rozen. – New York: Marcel Dekker, 2001. – P. 571–598.
48. *Zivin, A.* Implantable cardioverter defibrillators / A. Zivin, G. H. Bardy, R. Mehra // Ibid. – P. 599–619.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.125.008.318:616.141-089:617-089.168

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ИЗОЛЯЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН МЕТОДОМ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТЕНТНОЙ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е. С. Котанова*, Ф. Г. Рзаев, Н. В. Сичинава, М. Р. Дишеков, С. Ж. Барсамян, Д. К. Гоголадзе, Е. И. Незнамова, А. Ш. Ревишвили

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

Эффективность изолированной электрической изоляции устьев легочных вен методом радиочастотной аблации (РЧА) при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий (ФП) составила 79%, а при персистентной – 69,3% в срок до 5 лет. При РЧА устьев легочных вен не выявлены такие опасные осложнения, как предсердно-пищеводная фистула и инцизионные аритмии. Для повышения эффективности изоляции устьев легочных вен всем пациентам в течение 3–6 мес необходима антиаритмическая терапия (препараты IC и III классов).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная аблация, устья легочных вен.

The efficacy of isolated electric isolation of pulmonary veins ostia by radiofrequency ablation (RFA) in patients with paroxizmal atrial fibrillation (AF) was 79%, and with persistent form – 69,3% during 5 years. During pulmonary veins ostia RFA there were observed no such dangerous complications as atrial-esophageal fistula or incision arrhithmia. For increasing the efficacy of pulmonary veins ostia isolation all patients shoud receive antiarrhythmic drugs for 3–6 month (drugs of classes IC and III).

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, pulmonary veins ostia.

Фибрилляция предсердий – наджелудочковая аритмия, которая характеризуется хаотическим, нерегулярным возбуждением отдельных мышечных волокон или групп этих волокон с утратой механической систолы предсердий и нерегулярными, не всегда полноценными возбуждениями и сокращениями миокарда желудочков, то есть всего сердца (Кушаковский М. С., 1999).

*Адрес для переписки: e-mail: moromyo7@mail.ru

Фибрилляция предсердий известна врачам много веков. Первое документированное наблюдение о нарушении ритма сердца человека принадлежит врачу китайского императора Хуанг Ти Ней Су Вену, жившему примерно за 2000 лет до н. э. В своем фундаментальном трактате «Внутренняя медицина» он писал: «...когда пульс больного нерегулярный, слабый, едва ощутимый, то импульс жизни человека угасает». В 1628 г. William Harvey наблюдал подобное нарушение ритма. В 1827 г. R. Adams описал фибрилляцию предсердий как проявление митрального стеноза. В 1863 г. E. Marey зарегистрировал кривые пульса у больного с митральным стенозом, осложнившимся фибрилляцией предсердий. Соответствующие ЭКГ были записаны W. Einthoven (1906–1907 гг.) и Hering (1908 г.).

Впервые термин «мерцание предсердий» (vorfflimmern) предложили C. Rothberger и H. Winterberger (1909 г.). В России эту аритмию как следствие ревматического порока митрального клапана описал Г. И. Сокольский (1936 г.). С течением времени были сделаны существенные успехи в понимании патогенеза фибрилляции предсердий. В 1884 г. T. Engelmann выдвинул гипотезу, согласно которой ФП вызывается частым образованием импульсов в нескольких эктопических предсердных очагах. В последующем эту концепцию подержали D. Scherf и соавт. (1928, 1948 г.). M. Prinzmetal и соавт. (1951 г.), C. Rothberger и H. Winterberger рассматривали ФП как цепь очень частых экстрасистол из автоматического очага, расположенного в предсердиях, возникающих из-за укорочения рефрактерного периода предсердной мышцы.

W. Garrey придерживался другой точки зрения, делая выводы из своих экспериментов, которые заключались в разделении предсердий на мелкие сегменты. На основании этих опытов он полагал, что для развития и поддержания ФП имеет значение критическая масса тканей.

T. Lewis (1921 г.) сформулировал теорию множественного риентри в мышце предсердий. M. Allessie и соавт. (1984 г.) в своих работах показали, что кроме основного механизма циркулярного движения импульса при ФП возможны различные сочетания одного или нескольких очагов (автоматических, триггерных или по типу фокусного микрориентри) с единственным блуждающим кругом риентри или фибрилляторным проведением, что является подтверждением гипотезы G. Moe (1962 г.).

А. В. Зайцев и соавт. (1994 г.) в экспериментах на изолированном предсердии собаки подтвердили, что ацетилхолин или стимуляция правого блуждающего нерва сердца провоцирует появление предсердных экстрасистол, которые, в свою очередь, играют роль триггера для возникновения ФП вагусной природы. Эти же авторы позже выявили, что добавление ацетилхолина в физиологической концентрации вызывает полифокусную предсердную активность, которая предшествует запуску ФП, что еще раз подтвердило важную роль повышения тонуса блуждающего нерва в развитии ФП.

К середине 80-х гг. XX в. многолетняя дискуссия между сторонниками двух точек зрения закончилась принятием синтетической теории о существовании в предсердиях при фибрилляции частой фокусной импульсации и кругового движения волн возбуждения. В 1985 г. G. Guiraudon и соавторы предложили операцию «коридор», создание изолированной полосы миокарда предсердий от СУ до АВ-соединения. Позже J. Cox предложил операцию «Maze», или «лабиринт», имеющую в настоящее время несколько модификаций. Он создавал множественные разрезы в предсердиях, с сохранением возможности проведения импульса между синусно-предсердным и атриовентрикулярным узлами, таким образом уменьшая критическую массу предсердного миокарда, поддерживающую ФП.

С течением времени развивалось интервенционное лечение фибрилляции предсердий, появилась идея выполнения эндокардиальной операции «лабиринт» с помощью метода РЧА. В 1998 г. M. Haissaguerre и соавт. предложили устранять пусковые факторы, которыми являлись эктопические очаги в легочных венах, с помощью РЧА. Однако точечные радиочастотные воздействия на эти очаги автоматизма были достаточно эффективными при наличии одного фокуса, а в случае трех и более очагов требовалось проведение повторных процедур. В 2001 г. D. C. Shah, M. Haissaguerre и соавт. предложили стратегию РЧ-изоляции всех ЛВ в зависимости от клинического течения аритмии. C. Pappone и соавт. предложили создавать в предсердиях непрерывные циркулярные линии повреждения преимущественно вокруг устьев ЛВ, в некоторых случаях методом РЧА создавались дополнительные линии по задней стенке или крыше левого предсердия и от устья левой нижней легочной вены до фиброзного кольца митрального клапана. C. Pappone и соавт. идентифицировали области скопления нервных волокон в ЛП по возникновению вагусных рефлексов во время аблации, доказав роль вегетативной нервной системы в развитии ФП. Они же выдвинули концепцию максимально обширной вагусной денервации в ЛП для достижения лучшего результата. В последнее время разработана и описана методика катетерной аблации ганглионарных сплетений, основанная на простом анатомическом принципе (anatomical GP-ablation). Операция заключается в радиочастотном воздействии на четыре зоны в левом предсердии, где отмечается наи-

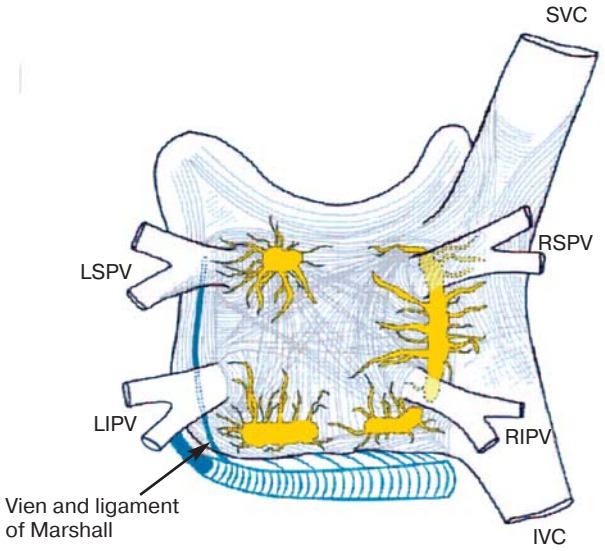


Рис. 1. Схематическое изображение левого и правого предсердий, вид сзади.

Видны тяжи мышечных волокон в ЛВ. Желтым изображены четыре главных автономных ганглионарных сплетения ЛП и их аксоны (левый верхний, левый нижний, правый передний, правый нижний). Синим показан коронарный синус, окруженный мышечными волокнами, имеющими сообщения с предсердиями. Также синим показаны вена и связка Маршалла, которая идет от коронарного синуса к области между левой верхней ЛВ и ушком ЛП

большая плотность нервной ткани, которая, в свою очередь, включает рецепторы, афферентные и эфферентные волокна, парасимпатические ганглии автономной нервной системы. Все эти структуры объединяются под названием «ганглионарные сплетения» (ganglionated plexus – GP) (рис. 1). Таким образом, до настоящего времени не существует единого подхода к интервенционному лечению ФП, и только оценка отдаленных результатов позволит ответить на вопрос: какой метод РЧА предпочтительнее?

Цель настоящего исследования состояла в определении показаний и оценке результатов изолированной электрической изоляции устьев легочных вен методом радиочастотной аблации у больных с пароксизмальной и персистентной формами фибрилляции предсердий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2004 по 2008 г. 124 пациентам в возрасте от 16 до 69 лет с пароксизмальной (62) и персистентной (62) формами ФП была проведена изолированная электрическая изоляция устьев легочных вен методом радиочастотной аблации (рис. 2). Длительность анамнеза варьировала от 1 года до 30 лет, приступы аритмии возникали либо редко, либо несколько раз в день, в неделю, в месяц (рис. 3). Антиаритмическая терапия до РЧА препаратами IA, IC, II, III классов была неэффективна при пароксизмальной форме в 87,1% случаев, малоэффективна – в 12,9%; при персистентной форме неэффективна в 88,7%, малоэффективна – в 11,3%. Сопутствующая кардиальная патология была представлена артериальной гипертензией (АГ) у 29% пациентов, постмиокардитическим кардиосклерозом (ПМКС) – у 25%, патологией щитовидной железы (ЩЖ) – у 18%, ишемической болезнью сердца (ИБС) – у 15%, а у остальных наблюдалась сочетанная патология (ИБС + АГ, АГ + ЩЖ, ПМКС + АГ, ПМКС + ЩЖ, ИБС + ЩЖ). Сопутствующие нарушения ритма, выявленные при пароксизмальной форме ФП: трепетание предсердий I типа – у 3,2% больных, при персистентной форме ФП: трепетание предсердий I типа – у 27,4%, II типа – 4,8% больных.

Всем больным в дооперационном периоде отменяли антиаритмическую терапию, препараты IA, IC, II классов – за 48 ч, кордарон – за 45 дней. Проводили стандартное комплексное клинико-диагностическое, лабораторное и функциональное исследование с использованием ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, рентгеногра-

Рис. 2. Распределение по годам больных с пароксизмальной и персистентной формами фибрилляции предсердий, которым была проведена изолированная электрическая изоляция устьев легочных вен методом радиочастотной аблации

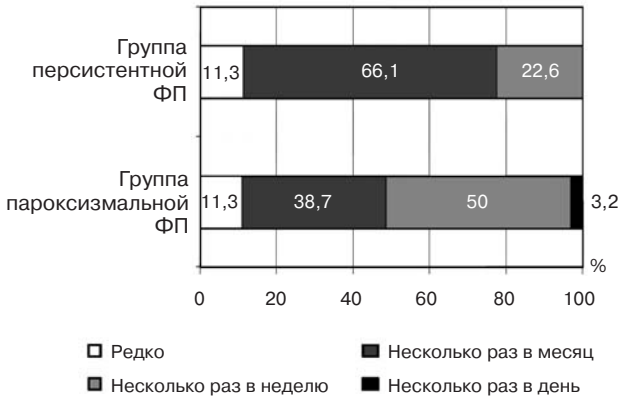


Рис. 3. Частота приступов фибрилляции предсердий у пациентов с пароксизмальной и персистентной формами ФП

фии грудной клетки, чреспищеводной ЭхоКГ (для исключения тромбоза ушка левого предсердия), спиральной компьютерной томографии с контрастированием левого предсердия и легочных вен (для изучения топографической анатомии легочных вен, определения размеров левого предсердия и степени стенозирования ЛВ в отдаленном послеоперационном периоде). Все пациенты в течение 3 нед до РЧА и 6 мес (по показаниям) после РЧА принимали варфарин с контролем МНО (2,0–2,5). До назначения антикоагулянтов и перед РЧА проводили контрольную гастроскопию (для исключения эрозивных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а при наличии последних перед назначением антикоагулянтов проводили курс противоязвенной терапии с повторной гастроскопией). За 2 дня до операции отменяли варфарин, а в день операции подкожно вводили 5 000 ЕД гепарина.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) выполняли под рентгеноскопическим контролем (XRE, USA). Под комбинированной анестезией (местно 0,5% раствор новокаина или лидокаина, внутривенно инфузия растворов фентанила и дормикума) пунктировали левую подключичную и обе бедренные вены. Под флюороскопическим контролем к области овального окна подводили интродьюсер PREFACE («Biosense Webster»), через который проводилась игла для транссептальной пункции межпредсердной перегородки в области овальной ямки. В левое предсердие проводили катетер для ангиографии (измерение размеров и определение положения устьев легочных вен). Затем ангиографический катетер заменяли на длинный проводник, который оставляли в ЛВЛВ, и через пункционное отверстие проводили управляемый электрод и 2-й интродьюсер PREFACE, проводник заменяли на многоканальный электрод Lasso 2515 с изменяющимся диаметром, а через 2-й интродьюсер проводили аблационный электрод.

Проводилось циркулярное картирование вен путем перемещения катетера Lasso из устья в дистальные отделы легочных вен до исчезновения электрической активности; так определялись размеры мышечных муфт ЛВ. На синусовом ритме у всех больных при регистрации потенциалов по периметру устьев легочных вен определялись двойной или многокомпонентные спайки. Первый, низкочастотный спайк, отражал активность стенки левого предсердия, второй, высокочастотный, – спайк электрической активности мышечной муфты легочной вены. Если потенциал левого предсердия и легочной вены было трудно дифференцировать, проводили стимуляцию венечного синуса, что позволяло четко дифференцировать потенциалы ЛВ и ЛП. При эктопической активности из ЛВ отмечалась обратная последовательность активации, первым регистрировался высокочастотный потенциал легочных вен, а затем низкочастотный потенциал, прилегающий к устью ЛВ. Изолированную электрическую изоляцию устьев легочных вен (четко в области их впадения в левое предсердие) на синусовом ритме или при стимуляции венечного синуса начинали в области наиболее ранней активации муфты легочной вены, которую делили на 12 секторов, добиваясь полной электрической изоляции легочных вен от остальной части левого предсердия. При РЧА ЛВ были выявлены вагосимпатические феномены (кашлевой рефлекс, гипотония, синусовая брадикардия менее 40 уд/мин, арест синусного узла с паузами более 2 с, АВ-блокада I, II и III ст., уменьшение частоты сердечных сокращений или возникновение пауз более 3 с у пациентов в состоянии ФП). Наибольшее количество вагусных рефлексов наблюдалось при воздействии в области устья ЛВЛВ, ПВЛВ и в коллекторе ЛЛВ.

Для изолированной электрической изоляции устьев легочных вен использовали аблаторы Atakr II («Medtronic») и Stockert («Biosense Webster»). Холодовая аблация проводилась с использованием ирригационных катетеров и характеризовалась следующими параметрами: максимальная температура 44 °С, мощность воздействия – 30–35 Вт и поток физиологического раствора через дистальный (орошаемый) полюс электрода – 17–25 мл/мин.

После РЧА устьев всех ЛВ сравнивали их электрофизиологические свойства (эффективный, функциональный рефрактерный периоды, возможность индукции ФП/ТП в изолированной вене, фрагментированную активность, время проведения импульса в легочной вене).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем больным с пароксизмальной и персистентной формами фибрилляции предсердий проведена изолированная электрическая изоляция устьев всех легочных вен методом радиочастотной аблации и при необходимости аблация нижнего перешейка правого предсердия (переход ФП при изоляции ЛВ в трепетание предсердий I типа либо индукция стабильного ТП I типа после РЧА ЛВ). Больные были разделены на 2 группы: 1-я – с пароксизмальной ФП (62) и 2-я – с персистентной (62). Сравнивалась эффективность аблации (срок наблюдения – 5 лет) в двух группах. В 1-й группе эффективность составила 79% больных, во 2-й – 69,3% (рис. 4).

Таблица 1

Сравнение размеров левого предсердия и легочных вен по данным ЭхоКГ и СКТ до и после РЧА для больных с пароксизмальной формой ФП

Срок	Размеры ЛП (ЭхоКГ), см	Объем ЛП (СКТ), мл	ЛВЛВ, мм	ЛНЛВ, мм	ПВЛВ, мм	ПНЛВ, мм	КЛЛВ, мм	КПЛВ, мм
До операции	3,5±0,5	84,1±24,3	18,7±3,0	15,6± 4,0	19,3± 3,2	18,2±3,8	27,4±3,4	29,3±3,2
После операции	3,3±0,4*	80,1±20,5*	17,6±2,5*	15,4±4,2	18,1±3.4*	17,0±3,2*	26,2±3,1*	28,1±3,3*

*p<0,05 по сравнению с показателями до операции

Таблица 2

Сравнение размеров левого предсердия и легочных вен по данным ЭхоКГ и СКТ до и после РЧА для больных с персистентной формой ФП

Срок	Размеры ЛП (ЭхоКГ), см	Объем ЛП (СКТ), мл	ЛВЛВ, мм	ЛНЛВ, мм	ПВЛВ, мм	ПНЛВ, мм	КЛЛВ, мм	КПЛВ, мм
До операции	4,4±0,6	115,2±30,37	20,1±3,6	17,7±3,42	21,8±3,3	19,2±3,2	28,7±4,0	30,2±3,5
После операции	4,2±0,5*	100,4±28,6*	19,2±3,8*	16,6±3,4*	20,2±3,7*	18,1±3,5*	27,1±3,3*	29,0±3,4*

*p<0,05 по сравнению с показателями до операции

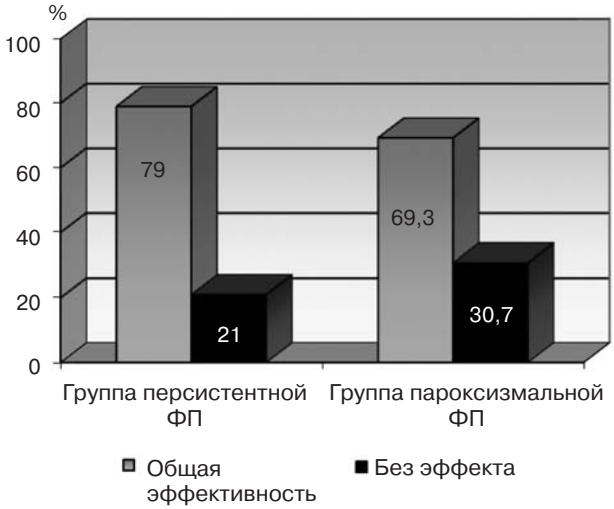


Рис. 4. Эффективность изолированной электрической изоляции устьев легочных вен в двух группах

При ЭФИ было выявлено, что аритмогенными чаще были верхние легочные вены и наличие впадающего в ЛП общего коллектора ЛВ (рис. 5). Всем больным после операции РЧА ЛВ регистрировали ЭКГ в 12 отведениях, проводили холтеровское мониторирование ЭКГ (на 3-и сутки после операции, через 3 мес на фоне антиаритмической терапии, через 6 мес без ААТ, через 1 год, через 3 года и 6 лет), трансторакальную и чреспищеводную ЭхоКГ, контрастную СКТ (через 6–12 мес для выявления возможных стенозов ЛВ). Все больные минимум в течение 6 мес получали варфарин под контролем МНО по показаниям, ААТ. Проведено сравнение размеров левого предсердия и легочных вен по результатам ЭхоКГ и спиральной компьютерной то-

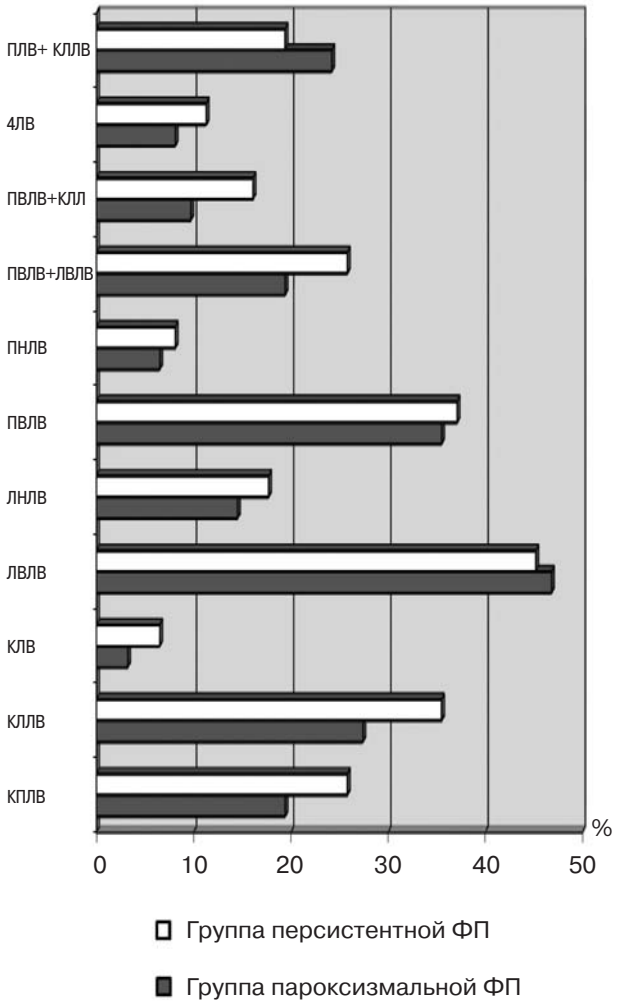


Рис. 5. Аритмогенность вен у больных с пароксизмальной и персистентной формами фибрилляции предсердий

мографии (СКТ) до и после (через 6–12 мес) абляции (табл. 1, 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Для повышения эффективности интервенционного лечения различных форм фибрилляции предсердий и сокращения времени абляции необходимо еще до изолированной радиочастотной изоляции устьев легочных вен определить анатомию ЛП (размер и объем), размеры ЛВ и место их впадения в ЛП, расстояние до первого деления, характер распространения мышечной муфты (ММ) вокруг легочных вен, выявить аритмогенную вену. Определив анатомию ЛП и ЛВ, можно предварительно сориентироваться в отношении РЧА при ФП (РЧА левого предсердия и/или абляция устьев легочных вен). Так, с помощью корреляционной зависимости выявлено, что чем больше размер ЛП по ЭхоКГ, тем меньше расстояние до первого деления, следовательно, скорее всего кроме изолированной по электрической изоляции устьев легочных вен понадобятся дополнительные абляционные линии в полости ЛП (рис. 6). Известно, что диаметр аритмогенных вен превышает диаметр вен, не вызывающих запуск аритмии. Наличие коллектора ЛВ служит косвенным признаком аритмогенности этой зоны. Важное значение имел индекс массы тела, так как чем он больше, тем больше диаметр легочных вен, следовательно, они потенциально аритмогенны. Возраст всех пациентов при пароксизмальной и персистентной формах ФП не превышал 70 лет. Мы отметили известный факт: чем больше возраст, тем больше объем левого предсердия.

Электрофизиологическое исследование проводилось на синусовом ритме, определялись локальные критерии аритмогенности (нарушение проведения импульса в мышечной муфте – фрагментация спайка ЛВ и/или между ЛП и ЛВ – увеличение интервала между спайками предсердия–легочные вены больше чем на 40 мс, частая экстрасистолия, частая блокированная экстрасистолия, залпы, высокочастотные хаотические разряды из ЛВ, возникновение ФП спонтанно или механически). Стимуляционные критерии – низкий ЭРП ЛВ и ФРП ЛВ по отношению к ЛП, возникновение эхоответов, возникновение ФП. Если у больного во время ЭФИ была ФП, тогда для определения аритмогенной вены помещали катетер Lasso и абляционный катетер сначала в верхние ЛВ, а потом в нижние, оценивали ритм в самой вене и в нижних ЛВ и ЛП, таким образом, видели залповые «триггерные» разряды и выявляли наиболее аритмогенную ЛВ, начав ее электрическую изоляцию первой. Изолированную электрическую изоляцию устьев ЛВ

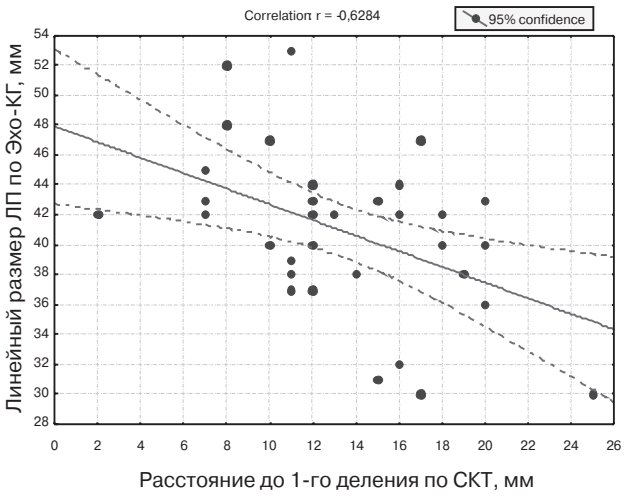


Рис. 6. Корреляционная зависимость между размером левого предсердия по данным ЭхоКГ и расстоянием до первого деления легочных вен по данным СКТ

начинали с аритмогенной вены для уменьшения времени РЧА. Если даже не удавалось выявить критерии аритмогенности во время ЭФИ, изолировали все устья ЛВ до достижения полной электрической изоляции ЛВ от ЛП, так как ЛВ, которые были неаритмогенны при первой процедуре, оказывались аритмогенными при повторной.

Для изолированной электрической изоляции устьев легочных вен методом радиочастотной абляции использовали циркулярный катетер Lasso 25/15 с изменяющимся диаметром. Было выявлено, что в большинстве случаев эктопическая активность отмечалась в верхних легочных венах, что связано с их большим диаметром и большой длиной мышечной муфты. Пароксизмы ФП и ТП, которые запускает и поддерживает эктопическая активность, в ряде случаев обусловлены механизмом риентри в ЛВ. Для возникновении аритмии по механизму риентри требуется нарушение проведения импульса. Нарушение проведения импульса в мышечной муфте легочных вен (фрагментация спайка ЛВ) и/или между ЛП и ЛВ (увеличение интервала между спайками предсердия–ЛВ более 40 мс) было отмечено у многих больных.

По данным литературы (Ho S. и соавт., 1999), мышечные муфты длиннее и толще в верхних ЛВ. Различие между строением ММ в группах пациентов с ФП и без нее заключается в более частом и более выраженном очаговом фиброзе миокарда ММ при ФП. В работе A. Perez-Lugonez и соавт. (1997 г.) в ММ ЛВ выявлены кардиомиоциты, подобные клеткам проводящей системы сердца. Причем они обнаруживались только у больных с ФП. При изолированной электрической изоляции

Таблица 3

Параметры РЧ-воздействий, вызвавших «малые» стенозы

Параметр РЧА	Температура, °С	Мощность, Вт	Сопротивление, Ом	Суммарное время РЧА, мин
СПВЛВ	49,95±2,1*	22,3±4,1	145,0±9,4	26,6±7,2*
ПВЛВ	47,6±1,6	24,6±3,8	140,1±7,3	15,1±5,6
СЛВЛВ	48,5±2,2*	23,6±2,5	139,3±9,7	32,5±10,5*
ЛВЛВ	45,3±1,9	23,1±3,1	138,1±8,2	14,1±7,6
СЛНЛВ	43,5±1,8*	16,4±1,1*	152,7±3,4*	11,6±2,1*
ЛНЛВ	41,4±1,3	20,8±1,6	143,3±6,1	9,2±2,2
СПНЛВ	42,8±1,7*	15,6±1,8*	148,2±7,2*	12,0±2,3*
ПНЛВ	40,2±2,0	21,3±2,6	142,1±8,9	8,5±5,5

*p<0,05 по сравнению с нормальными венами

Таблица 4

Количество больных при пароксизмальной и персистентной формах фибрилляции предсердий, у которых обнаружены стенозы легочных вен, и степень сужения ЛВ

Параметр РЧА	Сужение, %	Число пациентов		
		Пароксизмальная ФП	Персистентная ФП	Всего
ПВЛВ	8–47	1	2	3
ЛВЛВ	6–45	1	4	5
ЛНЛВ	30	1	–	1
ПНЛВ	20	–	1	1

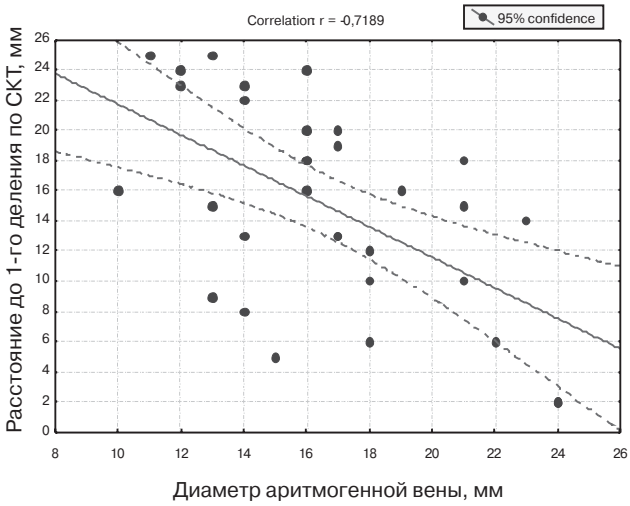


Рис. 7. Корреляционная зависимость между расстоянием до первого деления и диаметром легочных вен по данным СКТ

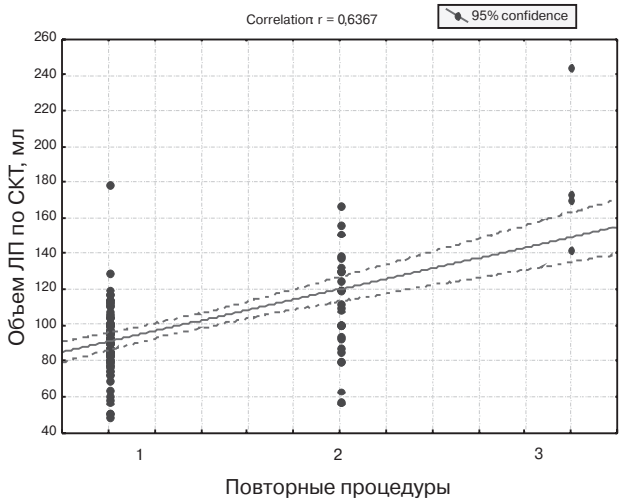


Рис. 8. Корреляционная зависимость между объемом левого предсердия по данным СКТ и числом повторных операций

устьев ЛВ методом РЧА было замечено, что чем меньше расстояние до первого деления, тем больше диаметр ЛВ, тем длиннее и толще ММ, следовательно, тем аритмогеннее ЛВ (рис. 7).

Одним из серьезных осложнений является стеноз ЛВ, однако используемые нами параметры РЧ-воздействия позволили избегать стенозов в ЛВ, требующих выполнения баллонной ангиопластики либо стентирования (табл. 3, 4)

Изолированная электрическая изоляция устьев ЛВ методом РЧА дает высокий процент излечения больных от фибрилляции предсердий, однако эффективность после 1-го этапа не стопроцентаная и зависит от таких факторов как объем левого предсердия (рис. 8), большой диаметр ЛВ, наличие общего коллектора легочных вен, неполного устранения или возврата аритмогенных потенциалов, от того, проводилась или нет создание двунаправленной блокады проведения в кавотрикуспидальном перешейке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность изолированной электрической изоляции устьев легочных вен методом радиочастотной аблации при пароксизмальной форме ФП составила 79%, а при персистентной ФП – 69,3% в

сроки до 5 лет. Результаты РЧА при ФП зависели от индивидуальных данных пациентов (возраст, индекс массы тела, длительность аритмии, наличие сопутствующих заболеваний), объема левого предсердия, наличия большого диаметра ЛВ и общего коллектора легочных вен, неполного устранения или возврата аритмогенных потенциалов, от того, проводилась или нет РЧА в области кавотрикуспидального перешейка, РЧА в левом латеральном перешейке, от недостаточной денервации сердца.

Мы выявили, что чем меньше расстояние до первого деления, тем больше диаметр легочной вены, тем длиннее и толще мышечная муфта, имеющая специфические электрофизиологические свойства, определяющая условия для формирования фибрилляции предсердий. Изолированную электрическую изоляцию ЛВ надо проводить во всех устьях легочных вен до полной электрической изоляции их от левого предсердия, так как было замечено, что если в ЛВ при первой процедуре аритмогенного очага не удавалось обнаружить, она могла оказаться аритмогенной при второй процедуре. Переход фибрилляции предсердий при изоляции легочных вен в типичное трепетание предсердий либо индукция стабильного трепетания предсердий после радиочастотной аблации ЛВ являются показанием для проведения холодовой РЧА с целью создания двунаправленной блокады проведения в кавотрикуспидальном перешейке.

Необходимо отметить, что при РЧА устьев ЛВ мы не выявили таких опасных осложнений, как предсердно-пищеводная фистула и инцизионные аритмии. Благодаря использованию «щадящих» режимов РЧА устьев легочных вен, по результатам СКТ через 6–12 мес после РЧА малые стенозы (до 50%) обнаружены у 4,8% больных при пароксизмальной и у 11,2% – при персистентной форме ФП. Для повышения эффективности изоляции устьев легочных вен всем пациентам в течение 3–6 мес необходимо проводить антиаритмическую терапию (препараты IC и III классов).

Таким образом, изолированная электрическая изоляция устьев ЛВ методом РЧА показана пациентам с пароксизмальной и персистентной формами ФП, так как во многих случаях именно легочные вены являются пусковым и поддерживающим фактором в клинике фибрилляции предсердий, доказательством чего являются анатомические, локальные, достимуляционные, стимуляционные критерии. При РЧА устьев ЛВ одновременно изолируем ММ ЛВ от миокарда ЛП и, повреждая ганглионарные сплетения, достигаем частичной вегетативной денервации сердца. Однако вне зависимости от формы фибрилляции предсердий, больным, не имеющим пусковых и поддерживающих факторов, расположенных в устьях легочных вен, требуется дополнительная линейная аблация в левом предсердии и/или ВПВ, в зависимости от расположения аритмогенных зон.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александрова С. А.* Оценка анатомии легочных вен у больных с фибрилляцией предсердий с помощью спиральной компьютерной ангиографии: Дисс. ... канд. мед. нак. – М., 2004, 153 с.
2. *Бокерия Л. А.* Тахиаритмии: диагностика и хирургическое лечение. – М.: Медицина, 1989. – С. 152–160, 282.
3. *Бокерия Л. А., Иваницкий А. В., Ревишвили А. Ш.* и др. Оценка анатомии левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий с помощью спиральной компьютерной томографии // Progress Biomed. Res. – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 43–47.
4. *Кушаковский М. С.* Аритмии сердца.– Изд. 2-е. – СПб.: «Фолиант». – 1998. – 633 с.
5. *Кушаковский М. С.* Фибрилляция предсердий. – СПб.: «Фолиант». – 1999. – 176 с.
6. *Ревишвили А. Ш., Имнадзе Г. Г., Любкина Е. В.* Особенности клинической электрофизиологии легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Вестник аритмол. – 2003. – № 34. – С. 5–10.
7. *Ревишвили А. Ш., Серов Р. А., Имнадзе Г. Г.* Морфология легочных вен и их мышечных муфт, роль в возникновении фибрилляции предсердий // Там же. – 2003. –№ 34. – С. 44–49.
8. *Allessie M. A., Boyden P. A., Camm J.* et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 769–777.
9. *Allessie M. A., Konings K. T., Kirchhof C. J.* Mapping of atrial fibrillation // Atrial Fibrillation: mechanisms and therapeutic strategies / Eds S. B. Olsson, M. A. Allessie, R. W. Campbell. – Armonk NY: Futura Pub. – 1994. – P. 37–49.
10. *Becker A.* Left atrial isthmus: anatomic aspects relevant for linear catheter ablation procedures in humans // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15. – P. 809–812.
11. *Chen S. A., Hsieh M. H., Tai C. T.* et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation // Circulation. – 1999. – Vol. 100, № 18. – P. 1879–1886.
12. *Cox J. L., Canavan T. E., Schuessler R. B.* et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1991. – Vol. 101. – P. 406–426.
13. *Cox J. L., Schuessler R. B., D'Agostino Jr. H. J.* et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure // Ibid. – 1991. – Vol. 101. – P. 569–583.
14. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C.* et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1409–1417.
15. *Haissaguerre M., Jais P., Shah D.* et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1996. – Vol. 7. – P. 1132–1144.
16. *Haissaguerre M, Jais P, Shah D. C.* et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 659–666.
17. *Haissaguerre M., Shah D. C., Jais P.* et al. Circular multipolar pulmonary vein catheter for mapping guided minimal ablation of atrial fibrillation (abstract) // PACE. – 2000. – Vol. 22 (Pt. II). – P. 574.
18. *Hassink R. J., Aretz H. T., Russkin J., Keane D.* Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: a postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42, № 6. – P. 1108–1114.

19. *Lin W. S., Prakash V. S., Tai C. T.* et al. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1274–1281.
20. *Nilsson B., Chen X., Pehrson S.* et al. Increased resting heart rate following radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation // Europace. – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 415–420.
21. *Pappone C., Rosanio S., Oreto G.* et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 2619–2628.
22. *Patterson E., Po S. S., Scherlag B. J., Lazzara R.* Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation // Heart Rhythm. – 2005. – Vol. 2. – P. 624–631.
23. *Schwartzman D.* Atrial premature depolarization concealed in two pulmonary veins // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 11. – P. 931–934.
24. *Schwartzman D., Kuck K. H.* Anatomy-guided linear atrial lesions for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 21. – P. 1959–1978.
25. *Schwartzman D., Bazaz R., Nosbisch J.* Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 5. – P. 560–566.
26. *Takahashi Y., Jais P., Hocini M.* et al. Shortening of fibrillatory cycle length in the pulmonary vein during vagal excitation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 4. – P. 774–780.
27. *Verma A., Marrouche N., Natale A.* Novel method to integrate three-dimensional computed tomographic images of the left atrium with real-time electroanatomic mapping // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2004. – Vol. 15. – P. 968.
28. *Zipes D. P. M. D.* Mechanisms of clinical arrhythmias // Ibid. – 2003. – Vol. 14. – P. 902–912.