

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

© Е. З. ГОЛУХОВА, 2008

УДК 616.1-036.886

### **Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики?**

*Е. З. Голухова*

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

Несмотря на существенное снижение уровня смертности в результате болезней сердца и сосудов, наблюдаемое в большинстве развитых стран в соответствующих возрастных группах в последние 40–50 лет, именно этот класс заболеваний остается единственной наиболее часто встречаемой причиной естественной смерти в Западной Европе [16]. В России заболевания сердечно-сосудистой системы становятся причиной смерти в 56,7% случаев.

Ежегодно в США сообщается о 300–400 тыс. случаев внезапной сердечной смерти (ВСС); они составляют большую часть всех летальных исходов в результате заболеваний сердца. ВСС определяют как естественную смерть, обусловленную кардиальными причинами и характеризующую внезапным развитием фатальных событий в течение одного часа с момента развития острых симптомов; возможно наличие предшествующего заболевания сердца, но время и характер развития смерти являются неожиданными. Таким образом, ключевыми, наиболее значимыми моментами в определении ВСС является отсутствие связи с травмой и сам факт неожиданного, исключительно быстрого развития.

Частота ВСС колеблется от 0,36 до 1,28 на 1000 жителей в год, причем этот показа-

тель у подростков и молодых людей примерно в 100 раз меньше. В небольшой группе молодых пациентов случаи ВСС связаны в основном с относительно редкими генетически детерминированными заболеваниями, аномалиями строения ионных каналов, такими как синдром удлиненного интервала *QT*, синдром Brugada и другими, которые по существу характеризуются минимальными изменениями миокарда или же отсутствием последних.

В общем, частота ВСС составляет 1 случай на 1000 в год; наблюдается главным образом у больных ИБС, в том числе острым коронарным синдромом и другими формами коронарной болезни, увеличиваясь с возрастом, параллельно с ростом заболеваемости ИБС.

Большинство случаев ВСС происходит вне клиники и зависит от возрастных и гендерных особенностей анализируемых групп, наличия сердечно-сосудистых заболеваний и других факторов. Популяционные исследования во многих странах продемонстрировали, что факторы риска ВСС преимущественно те же, что и для коронарной болезни и атеросклероза сосудов сердца – возраст, мужской пол, отягощенный семейный анамнез, повышенное содержание холестерина липопротеинов низкой

плотности, артериальная гипертензия, курение и сахарный диабет. Однако кумулятивный риск, результирующий наличие всех перечисленных факторов, существенно превышает простую арифметическую сумму индивидуальных рисков. Относительно низкое кумулятивное значение этих наиболее часто используемых маркеров развития больших аритмических событий у конкретных индивидуумов стимулировало клиницистов к поиску более специфичных факторов, которые можно было бы использовать для стратификации риска [1]. *Таким образом, поиски эффективных стратегий для адекватной стратификации риска приобретают решающее значение. Если принять средний риск ВСС равным 1 на 1000, любые действия по снижению риска ВСС у 1 потенциальной жертвы должны быть адресованы и направлены на 999 пациентов, которым подобные фатальные события не угрожают.*

Электрофизиологические механизмы остановки сердца могут быть представлены тахи- или брадиаритмиями. Первые наиболее часто включают фибрилляцию желудочков (ФЖ) или желудочковую тахикардию (ЖТ), дегенерирующую в ФЖ. Наиболее часто асистолия или электромеханическая диссоциация следует за периодом тахикардии.

*В странах Запада ИБС и острый ИМ составляют около 80% случаев ВСС, 10–15% приходится на долю кардиопатий. ВСС является первым клиническим проявлением заболевания у 20–25% больных ИБС. Примерно у 75% внезапно умерших пациентов удается определить ранее перенесенный ИМ.* Различают два наиболее часто встречаемых электрофизиологических паттерна, инициирующих развитие фатальных аритмий у больных ИБС, – желудочковые аритмии, пусковыми моментами развития которых является острая ишемия миокарда (этот вариант наиболее распространен), и желудочковые тахикардии, обусловленные наличием анатомического субстрата (например, рубца после ранее перенесен-

ного ИМ, без признаков острой ишемии). Кроме того, известны и другие пусковые факторы аритмогенеза, прежде всего электролитные, метаболические и нейрогуморальные нарушения. Как бы то ни было, факторы, специфичные для развития фатальных аритмий, отражают динамично развивающиеся события и часто носят транзиторный характер.

Каскад патофизиологических механизмов, возникающих при ВСС, является результатом сложного взаимодействия между коронарными событиями, повреждением миокарда, вариациями вегетативного тонуса, метаболическими и другими особенностями, среди которых ключевая роль принадлежит развитию фатальных аритмий. Комбинация «уязвимого» миокарда и указанных факторов, играющих роль триггера, составляет фундаментальную электрофизиологическую концепцию формирования потенциально опасных аритмий. Роль триггера могут выполнять электрофизиологические факторы, острая ишемия, метаболические нарушения. Однако при отсутствии важнейшего звена – «уязвимого» миокарда – потенциальные триггеры (например, желудочковая экстрасистолия) могут быть абсолютно безопасны.

***Представления кардиологов в отношении факторов риска ВСС и возможных путей предотвращения этого фатального события за последние годы претерпели драматические изменения. В значительной степени это обстоятельство является результатом проведения рандомизированных исследований, использующих ряд неинвазивных и инвазивных факторов риска в качестве критериев включения и оптимизации вариантов лечения. Соблюдение существующих рекомендаций привело к значительному снижению случаев ВСС и общей смертности при использовании имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКВД), но большинство включенных в исследования пациентов не нуждались и впоследствии не получили электротерапию, то есть «спасительные» разряды имплан-***

*тированных устройств. В то же время большинство фатальных событий произошло у лиц, ранее не имеющих симптомов и признаков заболевания сердца, которые не рассматривались как группа высокого риска. Почему ситуация складывается таким, на первый взгляд, парадоксальным образом? Ответ, по-видимому, один – СЕГОДНЯ НЕТ ТЕСТОВ, СПОСОБНЫХ адекватно ПРЕДСКАЗАТЬ РИСК ВСС У ДАННОЙ КАТЕГОРИИ ЛИЦ.*

Наиболее значимым предиктором общей смертности, который выдержал самое сильное испытание – испытание временем (более 30 лет) – является фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Из относительно новых исследований значимость этого критерия была подтверждена в исследовании VALIANT, рандомизированном сравнении каптоприла, валсартана и их комбинации в лечении больных с острым ИМ (всего 14 703 больных, пациенты с ФВ ЛЖ 40% и менее или признаками сердечной недостаточности были включены в исследование в период 1998–2001 гг.), с дисфункцией ЛЖ, застойной сердечной недостаточностью (СН) или обоими признаками. ФВ ЛЖ являлась сильным предиктором ВСС или остановки сердца – из 14 609 больных, 1067 (7%) перенесли соответствующее «большое» событие, причем 903 внезапно погибли и 164 были реанимированы после остановки сердца. Время после перенесенного ИМ до развития ВСС или остановки сердца составляло 180 дней (медиана), причем у 19% больных, погибших в ходе исследования, ВСС произошла в течение первых 30 дней после острого ИМ. Таким образом, абсолютный риск наиболее высок в ранние сроки после перенесенного ИМ, существенно снижается со временем, достигая «равновесного» состояния примерно через год. Влияние ФВ ЛЖ оказалось наиболее существенным в первые 6 мес после ИМ. Риск ВСС увеличивался на 21% при каждом снижении ФВ ЛЖ на 5% в течение первого месяца после острого ИМ [28]. 83% всех случаев ВСС, при которых больных не уда-

лось реанимировать, возникли после выписки из стационара [28].

Низкая ФВ ЛЖ (менее 35%) являлась главным критерием включения больных в рандомизированные исследования по первичной профилактике ВСС с использованием ИКВД. Наиболее значим уровень риска при ФВ ЛЖ, колеблющейся в пределах 30–40%. При ФВ ЛЖ менее 30% этот показатель являлся единственным наиболее сильным и независимым предиктором ВСС у больных с ранее перенесенным ИМ, однако специфичность его снижалась.

**ФВ и конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ** в совокупности с неустойчивой желудочковой тахикардией (ЖТ), частой желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) и неопределенными результатами теста по изучению альтернации T-волны (TWA) также обнаружили значимую связь с развитием «больших» аритмий при отдаленном наблюдении (52±21 мес) больных с неишемической кардиопатией при унивариантном анализе в проспективном исследовании MACAS (MArburg CArdiomyopathy Study). Это исследование включало 343 больных с дилатационной кардиопатией (ДКМП), в том числе 263 – с синусовым ритмом и 80, страдающих фибрилляцией предсердий. Основная цель исследования как раз и заключалась в определении неинвазивных факторов риска «больших» аритмий при ДКМП. «Большие» кардиальные события наблюдались у 46 больных (13%), включая ВСС в 23 случаях и устойчивую ЖТ или ФЖ (23 пациента). При мультивариантном анализе ФВ ЛЖ являлась единственным значимым предиктором «больших» аритмических событий при последующем наблюдении – относительный риск составил 2,28 на 10%-ое снижение ФВ. Кроме того, у больных, не получающих бета-блокаторы на момент включения в исследование, и пациентов с устойчивой ЖТ отмечена тенденция к более высокому риску развития «больших» аритмий. Комбинация ФВ ЛЖ менее 30% и неустойчивой ЖТ ассоциировалась

с более чем 8-кратным риском последующих аритмических событий [10, 18]. Только низкая ФВ ЛЖ оставалась значимым предиктором необходимости пересадки сердца в этой категории больных при мультивариантном анализе. В то же время следует отметить, что при унивариантном анализе был выявлен целый ряд показателей, ассоциируемых с летальным исходом или необходимостью трансплантации сердца. Это функциональный класс NYHA III, употребление дигоксина, снижение ФВ и увеличение КДР ЛЖ, аномальная ЭКГ ВР, частая ЖЭ, сниженные вариабельность сердечного ритма (ВСР) и барорефлекторная чувствительность. *И все же, несмотря на высокий уровень ВСС среди больных со сниженной контрактильной способностью ЛЖ, абсолютное число случаев внезапной смерти в этой группе не велико, по сравнению с общей популяцией, и это связано, прежде всего, с размерами популяционных групп [10].*

**Функциональный класс New York Heart Association.** Этот показатель, по-видимому, способен сохранить свое значение даже в эру виртуальных фантастических технологий и биомаркеров, несмотря на очевидно субъективный характер. Больные, относящиеся к функциональным классам NYHA II и III, подвержены наибольшему риску ВСС, тогда как пациенты IV ФК существенно чаще погибают от прогрессирующей сердечной недостаточности [1].

**Большинство форм ЖЭ и короткие пробежки неустойчивой ЖТ** при отсутствии структурных аномалий со стороны сердца имеют относительно благоприятный прогноз. Наличие желудочковых аритмий (ЖА) у больных после перенесенного ИМ, особенно частых и сложных форм, в том числе неустойчивой ЖТ, свидетельствует о повышенном риске ВСС и общей летальности в отдаленном периоде. Данные о роли частоты и форм ЖА в развитии фатальных аритмий в этой категории больных весьма противоречивы, однако в большинстве исследований в качестве порогового

значения, свидетельствующего об увеличении риска, выбран критерий 10 ЖЭ в час. Ряд авторов подчеркивают, что наиболее значимым предиктором среди ЖА являются пробежки неустойчивой ЖТ, хотя чувствительность этого критерия значительно ниже [10, 31]. В любом случае риск фатальных событий увеличивается при наличии дисфункции ЛЖ. Так, как мы уже отмечали, в исследовании MACAS у больных с ДКМП комбинация низкой ФВ ЛЖ и неустойчивой ЖТ увеличивала риск более чем в 8 раз [10].

**Однако группа наиболее высокого риска ответственна лишь за небольшой процент всех фатальных событий, и в этой группе частота ВСС высока, но абсолютное число фатальных событий мало. Вот почему так важно дальнейшее определение маркеров и вероятных предикторов, которые было бы возможно применить к группе низкого риска и популяции в целом.**

Среди потенциальных предикторов наиболее обнадеживающими в настоящее время выглядят продолжительность желудочкового комплекса *QRS* и альтернация *T*-волны [26].

Удлинение *QRS*-комплекса ассоциируется с повышенным уровнем летальности у больных с сердечной недостаточностью [26].

#### Альтернация *T*-волны

Относительно новая диагностическая методика, призванная выявлять электрическую нестабильность, появилась около 10 лет назад. Микровольтная альтернация *T*-волны определяется как изменения в ее амплитуде, ширине или форме, возникающие в альтернирующих комплексах и обнаруживаемые с помощью специальной техники обработки сигнала. Основные предпосылки использования данной методики таковы: и пространственная и (или) временная гетерогенность реполяризации (рефрактерности) могут создавать механизмы формирования ри-ентри. Возникающие от комплекса к комплексу осцилляции



Таблица 1

**Диагностическая надежность индуцированной альтернации T-волны  
в прогнозировании внезапной сердечной смерти и аритмических событий**

Автор, год, число пациентов	Положительное предсказательное значение	Отрицательное предсказательное значение	RR*
Gehi A. K. и соавт., 2005, $n=2608$ (MTWA метаанализ 19 исследований)	19,3%	97,2%	3,8
Nieminen T. и соавт., 2007, $n=1037$	8%	98,6%	7,4

\*RR – относительный риск.

в фазу реполяризации, формирующие ЖА, могут быть выявлены при использовании специальных технологий микровольтного анализа ЭКГ, так, собственно, и появился метод изучения альтернации T-волны. В настоящее время в используемых с диагностической целью тестах альтернацию T определяют в течение нескольких минут при ЧСС около 110 ударов в минуту. При большей частоте базового ритма тест менее специфичен и может наблюдаться как вариант нормы. Критериями нормального или аномального теста является количество альтернаций T [4]. Согласно данным метаанализа 19 исследований, включающих 2608 больных, отрицательное прогностическое значение индуцируемой при нагрузке TWA составляло 97,2%, положительная предсказательная ценность – 19,3% и относительный риск развития аритмических событий был равен 3,8 [9] (табл. 1).

T. Nieminen представил результаты исследований о значении TWA в достаточно большой когорте (1037) пациентов низкого риска, отобранных для проведения нагрузочных проб [22]. Наличие TWA более 65 мВ ассоциировалось со значительным увеличением относительного риска (7,4 для ВСС, 6,0 для сердечно-сосудистой и 3,3 для общей летальности). Согласно данным S. H. Hohnloser, изучившему 129 больных, перенесших ИМ с низкой ФВ ЛЖ (менее 30%), частота ВСС составила 15,6% в TWA-позитивной группе, в то время как при отсутствии аномалий TWA случаев ВСС не наблюдалось [15]. Результаты D. M. Bloomfield подтверждают эти данные – летальность была существенно ниже у пациентов

с критериями включения, подобными MADIT II с нормальным тестом TWA [3]. T. Nieminen подчеркивает высокую специфичность (92%) и негативную предсказательную ценность (более 95%) этой методики [22]. TWA также изучалась в подгруппе больных с неишемической и ишемической кардиопатией, вошедших в рандомизированное исследование SCD-HeFT substudy ( $n=490$ ). Частота композитных конечных точек – развития ВСС, устойчивой ЖТ или адекватных разрядов ИКВД – существенно не различалась у больных с наличием альтернации T-волны и без таковой. Действительно, этот метод есть за что критиковать, он достаточно сложен с точки зрения обработки сигнала, его интерпретация – это некая данность, закрытая для обсуждения исследователей и врачей, «золотой стандарт» отсутствует, а чувствительность и положительная предсказательная ценность не велики (менее 35 и 15% соответственно), процент неопределенных значений теста в результате фибрилляции предсердий или ЖЭ велик (20–40%). Таким образом, сегодня данная методика является многообещающей, но нуждающейся в обоснованном подтверждении. Ибо, как писал L. V. Voersma, «мы должны принять, что в наших возможностях предсказать непредсказуемое в общей популяции всегда будет предел» [4].

#### Вегетативная регуляция ритма сердца (ВРРС)

Показателями ВРРС являются вариабельность ритма сердца, барорефлекторная чувствительность, турбуленция сердечного ритма. **Вариабельность ритма**

**сердца (ВРС)** может быть определена путем временного или спектрального анализа последовательностей кардиоциклов R-R в различных временных сегментах — от 0,5 до 5 мин — при ЭКГ, в том числе при 24-часовом мониторинге. **Барорефлекторная чувствительность (БРЧ)** измеряется вычислением реакции систолического АД и последующей динамики интервалов R-R в ответ на болюсное введение фенилэфрина. Снижение ВРС и (или) БРЧ связано с увеличенным уровнем летальности у больных, перенесших острый ИМ. В частности, именно эти закономерности изучались в исследовании **ATRAMI** (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction), включившем 1284 пациентов в сроки через 28 мес после перенесенного острого ИМ с последующим наблюдением (в среднем около 21 мес). Первичной конечной точкой стала кардиальная летальность, ВСС специально не анализировали. Низкие показатели ВРС и БРЧ явились мощными предикторами сердечной смерти независимо от ФВ ЛЖ и наличия спонтанных ЖА.

Однако следует отметить, что, согласно данным **MACAS**, у больных с ДКМП аномальные показатели ВРС и БРЧ не явились предикторами ВСС.

**Турбуленция сердечного ритма** — менее изученный способ измерения вегетативной регуляции ритма сердца, основан на измерении вариабельности кардиоциклов в период синусового ритма после единичных ЖЭ, по данным 24-часового анализа ЭКГ. Отсутствие турбуленции 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 значительное число публикаций, остается противоречивым и не подтвержденным в крупных рандомизированных исследованиях. Вот почему и в предыдущей,

и в настоящей версиях рекомендаций международных кардиологических сообществ данные методики не занимают достойных позиций в общей структуре стратификации факторов риска ВСС.

### **ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР)**

Этот метод используют для обнаружения низкоамплитудной высокочастотной электрической активности в конце желудочковых *QRS*-комплексов, феномена, получившего название «поздних потенциалов» или «задержанной активности». Наличие поздних потенциалов коррелирует с наличием в рабочем миокарде зон задержанной активации — субстрата для медленного проведения и формирования ри-ентри. Прогностическое значение ЭКГ ВР изучалось в исследовании **MUSTT**, включившем больных ИБС с низкой ФВ ЛЖ (менее 40%) и неустойчивой ЖТ. 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 положительное предсказательное значение 45%). Возможно, эти различия в исследованиях **Mancini** (1993 г.), **W. Grimm** (2003 г.) и других авторов могут хотя бы частично быть следствием различных критериев отбора пациентов — так, последнее исследование не включало больных с ЖТ или ФЖ в анамнезе, принимающих также антиаритмики I или III класса, больных с функциональным классом NYHA IV [10].

Таким образом, хотя многие исследования подтвердили прогностическое значение ЭКГ ВР у больных после перенесенного ИМ, положительная предсказательная ценность метода не превышает 30%.

### Электрофизиологическое исследование (ЭФИ)

ЭФИ в течение многих лет рассматривалось как «золотой стандарт» при стратификации пациентов после перенесенного ИМ. Действительно, в ряде исследований было показано, что больные с индуцируемой устойчивой ЖТ имели существенно более высокий риск ВСС при последующем наблюдении. Однако, как следует из результатов исследования MUSTT, 2-летнее отрицательное прогностическое значение ЭФИ составило всего лишь 88% – не столь высокий уровень даже при сопоставлении с некоторыми неинвазивными тестами. Аналогично с цитируемым другое рандомизированное исследование MADIT II, включившее больных с перенесенным ИМ с низкой ФВ ЛЖ, возникновение по крайней мере 1 разряда дефибриллятора по поводу ЖТ или ФЖ при последующем 2-летнем наблюдении существенно не различалось между группами больных, у которых удалось индуцировать аритмию и при неиндуцируемых нарушениях ритма. Пациенты с неиндуцируемыми ЖА существенно более часто получали разряды по поводу ФЖ, что ставит под сомнение значение ЭФИ как предиктора ВСС.

### Современные методы визуализации

Согласно данным ряда исследований, эти методы способны играть важную роль в стратификации риска ВСС, обеспечивая этот эффект не только за счет точного

определения ФВ ЛЖ, но также путем обнаружения зоны рубца. В этой связи многообещающим является метод *MRI*, позволяющий с высокой точностью определять зоны рубца и мионекроза – анатомические субстраты развития злокачественных ЖА [17] (табл. 2). Действительно, 10-летняя летальность после недиагностированного ИМ составляет 45–55%. Позднее накопление гадолиния (Late gadolinium enhancement (LGE), наблюдаемое при выполнении контрастного *MRI*, способно выявлять рубцовые зоны, обусловленные перенесенным, но ранее не диагностированным ИМ, не приводящим к сегментарным нарушениям контрактильной способности ЛЖ. Согласно этому исследованию, наличие и размеры нераспознанного другими методами рубца имеют важное прогностическое значение для развития больших осложнений и сердечной смерти, существенно превосходящее общепринятые клинические, электрокардиографические и многие другие функциональные тесты. Интересно, что первоначальный «пороговый эффект» наблюдался даже при очень маленьком рубце, выявляемом при LGE (менее 2% массы миокарда ЛЖ), он ассоциировался с 7-кратным повышением частоты развития больших кардиальных осложнений. Для объяснения этого феномена можно предложить несколько механизмов. Так, немая, безболевая ишемия может быть связана с формированием субэндокардиального рубца, не вызывающего дисфункции ЛЖ или каких-либо клинических

Таблица 2

### Наилучшие предикторы развития больших кардиальных осложнений и сердечной смерти (по данным мультивариантного регрессионного анализа) [17]

Предикторы	HR*	p
Большие кардиальные осложнения		
Наличие LGE	5,98	<0,0001
Ангиографически значимый стеноз коронарной артерии	2,43	0,03
Кардиальная смерть		
Наличие LGE	9,43	<0,0001
ИМ по данным неинвазивных стресс-методов визуализации	3,00	0,07

\* HR – коэффициент риска (относительный риск, рассчитанный для кривых выживаемости).

проявлений, но способного стать субстратом развития серьезных аритмий. Некоторые исследования предполагают наличие связи между объемом или массой рубца, выявляемого при MRI, и возможностью индукции ЖТ при ЭФИ или наличием спонтанных аритмий [1]. Вместе с тем предсказательное значение указанных методик нуждается в дальнейшем изучении.

В недавних рекомендациях Американской Ассоциации Сердца многоспиральная компьютерная томография – MSCT – определяется как класс IIa показаний в качестве диагностических методик «первой линии» для больных с промежуточной вероятностью развития значимого поражения коронарной артерии, хотя в реальной клинической практике это исследование выполняется в группе высокого риска развития ИБС, подменяя инвазивное исследование. Результаты ряда исследований подтверждают, что MSCT является высокоспецифичным исследованием для диагностики окклюзирующего поражения коронарных артерий даже в группе низкого риска развития ИБС. При этом прослеживается тенденция завышенной оценки степени поражения из-за наличия выраженных кальцинатов или изменения калибра сосуда от большего диаметра к меньшему, имитирующего сосудистую окклюзию [20] (табл. 3). Очень высокое отрицательное прогностическое значение позволяет с высокой точностью исключить наличие значимых стенозов коронарных артерий.

В какой степени состояние коронарного кровотока влияет на риск развития внезапной сердечной смерти, остается не ясным. Соответственно, не понятны и прогностические возможности инвазивных и неинвазивных исследований, оценивающих анатомию поражения коронарного русла. В то же время аутопсийные исследования больных, перенесших ВСС, показали, что в большинстве случаев они имели поражение коронарных артерий без типичных характерных проявлений заболевания. Значимое поражение двух и более коронарных артерий было выявлено по крайней мере в 70–75% случаев. Интересно, что тот же автор – R. Virmani [30], которая позже изучила морфологические признаки изменений стентов с лекарственным покрытием у больных ИБС, еще в 90-х годах описала характерные для ИБС изменения в большинстве случаев внезапной смерти – расщепление и эрозию атеросклеротических бляшек, явления острого тромбоза с признаками воспаления. Лишь 5% больных при исследовании аутопсий не имели изменений коронарного русла. Интересно, что только у 44% внезапно умерших на секции были выявлены большие тромбы, окклюзирующие более 50% поперечного сечения заинтересованной артерии, и только у 18% больных были выявлены стенозы более 75% [6, 8, 30].

Эти находки заставляют задуматься о том, что же имело решающую роль в развитии фатальных событий – механическая

Таблица 3

**Диагностическая надежность MSCT для определения стеноза коронарных артерий [20]**

Степень стенозирования коронарных артерий	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительное прогностическое значение, %	Отрицательное прогностическое значение, %
<i>Сегментарный анализ</i>				
50–75%	88	99	70	99
> 75%	94	99	81	99
<i>Анализ пациентов</i>				
Все больные	92	94	73	99



обструкция коронарного кровотока или неокклюзирующий тромбоз коронарных артерий, отражающий степень активации тромбоцитов, воспаление и эндотелиальную дисфункцию (Davies M. J., 1992; Taylor A. J., 2000). Вот почему все большее внимание в настоящее время отводится биохимическим маркерам, в определенной степени отражающим выраженность перечисленных явлений. Потенциальной и относительно редко распознаваемой при посмертных исследованиях причиной острой ишемии может стать спазм коронарных артерий. В любом случае обнаруживаемые при ВВС на секции перенесенный инфаркт миокарда, рубцовые зоны являются маркерами структурных аномалий, предрасполагающих к развитию фатальных аритмий.

#### Нейрогуморальные маркеры

Натрийуретические пептиды (предсердный — ANP; N-terminal ANP — N-ANP; мозговой — BNP; N-terminal-pro BNP — N-BNP), по данным целого ряда исследований, обладают прогностической информацией у больных, перенесших ИМ. Еще в 1996 г. в университетской клинике в Oulu стартовало исследование **MRFAT** (Multiple Risk Factor Analysis Trial), задуманное как проспективное исследование для определения прогностического значения ряда неинвазивных маркеров повышенного уровня летальности. По данным унивариантного анализа, средние уровни вазоактивных пептидов были существенно выше, а ФВ ЛЖ ниже у больных, умерших от кардиальных причин. Эти закономерности сохранили свое значение даже после сопоставления по ряду клинических параметров. Повышение уровня **BNP** ассоциировалось с риском развития ВСС, уступая ANP и N-ANP в прогнозировании «внезапной» сердечной смерти. С чем может быть связан указанный феномен? Как ANP, так и N-ANP более тесно связаны с перегрузкой предсердий объемом, тогда как секреция BNP в желудочках воз-

растает при прогрессировании сердечной недостаточности, растяжении, гипертрофии и фиброзе ЛЖ. Все перечисленные факторы могут оказывать существенное влияние на электрофизиологические свойства миокарда за счет обратной механоэлектрической связи. Таким образом, BNP может являться непрямым маркером наличия структурных факторов, предрасполагающих к развитию злокачественных аритмий. Этот параметр обладает высоким отрицательным прогностическим значением [29].

С оптимизацией лечебной тактики, широким использованием в клинической практике бета-блокаторов, ингибиторов АПФ ряд перечисленных параметров, в частности показатели ВРС, ЭКГ ВР и, возможно, некоторые другие, меняют свое прогностическое значение.

**ЧТО ЖЕ МЫ МОЖЕМ ПРЕДЛОЖИТЬ СЕГОДНЯ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА и в качестве возможной профилактики ДЛЯ ПОПУЛЯЦИИ В ЦЕЛОМ?**

#### Профилактика

Поскольку ВСС представляет мультифакторный синдром, для его профилактики используют различные направления, обеспечивающие, в первую очередь, адекватный уровень реперфузии, ограничение зоны рубца, модуляцию нейрогуморальных влияний, стабилизацию атеросклеротической бляшки, антиаритмическую и антифибрилляторную активность. Существуют три основных направления профилактики ВСС — это лекарственные средства без собственной электрофизиологической активности, сегодня к ним относят ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов альдостерона и липидоснижающие средства, содержащие высокую концентрацию  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот. Другое направление связано с применением препаратов, обладающих определенными электрофизиологическими свойствами, в том числе бета-блокаторов и амиодарона. 13 из 31 исследования по

использованию бета-блокаторов подтвердили снижение частота ВСС с 51 до 43% с наиболее выраженным эффектом у больных с сердечной недостаточностью и сниженной ФВ ЛЖ. Что касается амиодарона, он являлся объектом целого ряда рандомизированных исследований. Относительно недавние исследования обнаружили, что амиодарон мало влияет на общую летальность, хотя метаанализ 13 рандомизированных исследований, в которые было включено 6553 больных, выявил умеренное, но значимое снижение общей летальности в пользу кордарона (при сопоставлении его с плацебо). Результаты относительно нового исследования SCD-HeFT, в которое вошли пациенты, рандомизированные к оптимальной медикаментозной терапии с использованием амиодарона или к имплантации ИКВД, продемонстрировали, что больные, получавшие амиодарон, имели те же показатели летальности, что и пациенты, получавшие плацебо. Таким образом, место амиодарона для *первичной* профилактики ВСС у больных с застойной сердечной недоста-

точностью весьма и весьма ограничено. В то же время эти данные свидетельствуют о безопасности использования препарата для лечения неустойчивой желудочковой тахикардии или фибрилляции предсердий после перенесенного инфаркта миокарда или при сердечной недостаточности.

Большинство исследований по использованию ИКВД для первичной и вторичной профилактики ВСС обнаружили позитивные результаты не только по снижению аритмических смертей, но и по снижению общей летальности и улучшению выживаемости больных. Внедрение в клиническую практику в течение трех последних десятилетий ИКВД вызвало революцию в лечении жизнеугрожающих аритмий. Эти исследования продемонстрировали превосходство данного подхода, по сравнению со стандартными вариантами лечения, в снижении частоты ВСС и общей летальности. Результаты наиболее значимых исследований по вторичной профилактике представлены в таблице 4. Первое из них исследование **DUTCH** началось еще в 1983 г. Некоторые из иссле-

Таблица 4

**Импантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы.  
Исследования по вторичной профилактике внезапной сердечной смерти [26]**

Исследование	Число больных	Критерии включения	Цель, дизайн исследования	Основные результаты
AVID (1997 г.)	1016	Пережившие ЖТ/ФЖ, остановку сердца или синкопе, или ЖТ с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	Антиаритмические препараты (ААП) против ИКВД	Снижение летальности на 31% при использовании ИКВД в течение 3 лет; на 39% – в течение года
DUTCH (1995 г.)	60	Пережившие остановку сердца в результате ФЖ/ЖТ и «старый ИМ» (>4 недель) и индуцируемая ЖТ	ИКВД как терапия первого выбора против обычной стратегии (ААП, затем ИКВД)	ИКВД снизили частоту первичных конечных точек* (63%)
CASH (2000 г.)	288	Остановка сердца, связанная с ЖТ/ФЖ	ИКВД против ААП	При использовании ИКВД 23%-ое снижение общей летальности и на 61% – ВСС
CIDS (2000 г.)	659	Остановка сердца, обусловленная ФЖ или устойчивой ЖТ, и синкопе, или гемодинамически нестабильная ЖТ и ФВ ЛЖ < 40%, или синкопе и индуцируемая ЖТ	ИКВД против амиодарона	20%-ое снижение общей летальности и 33%-ое снижение аритмических смертей при использовании ИКВД

\*Первичные конечные точки – летальные исходы, остановка сердца, трансплантация сердца.

дований (CASH) были прекращены досрочно, в частности, направление, связанное с использованием пропафенона, из-за существенного повышения летальности и фатальных аритмий, по сравнению с группой ИКВД. Все эти исследования продемонстрировали эффективность ИКВД для вторичной профилактики ВСС. Как следствие, использование ИКВД рассматривается как класс 1 (уровень доказательств А) показаний у соответствующей категории больных. Мультивариантный анализ, предпринятый в исследовании CIDS для определения наиболее позитивно реагирующей на лечение группы больных, выявил, что указанным критериям соответствует наличие, по крайней мере, 2 из 3 перечисленных факторов: возраст старше 70 лет, ФВ ЛЖ менее 35% и наличие функционального класса NYHA III или IV. Удивительными в определенной степени оказались данные регистра другого исследования — AVID, охватывающего 4595 больных с различными желудочковыми аритмиями. Авторы обнаружили практически одинаковый и достаточно высокий уровень летальности в различных по характеру аритмий подгруппах больных, что было необъяснимо при мультивариантном анализе при изучении исходных предикторов риска [26].

В середине 1990-х годов активно изучается идея о возможности профилактики ВСС при имплантации ИКВД у пациентов группы высокого риска (табл. 5). MADIT (Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial) было первым исследованием, которое продемонстрировало профилактическую роль ИКВД у больных с ИБС, перенесенным ИМ, сниженной ФВ ЛЖ с эпизодами спонтанной неустойчивой ЖТ, по данным холтеровского мониторирования, которую можно было индуцировать при ЭФИ. Использование ИКВД позволило снизить уровень кардиальной смерти в течение года до 3%, в течение 3 лет до 17%, против 23 и 46% соответственно в группах больных, получающих

обычную терапию. Результаты этого исследования позволили модифицировать существующие рекомендации и включить имплантацию ИКВД в качестве класса 1 показаний у больных, соответствующих критериям исследования MADIT. Результаты были подтверждены большим исследованием MUSTT (Multi-center Unsustained Tachycardia Trial), в которое было включено более 700 больных с ИБС, ФВ ЛЖ менее 40%, спонтанной неустойчивой ЖТ и индуцируемой при ЭФИ ЖТ. Эти больные были случайным образом рандомизированы для получения антиаритмического лечения (в том числе ААП и ИКВД) или же не получали специальной антиаритмической терапии. Летальность была ниже в группе больных, которым лечение подбирали в соответствии с результатами ЭФИ. Однако среди больных, лечение которых было ориентировано на данные ЭФИ, улучшение показателей выживаемости наблюдалось только при имплантации ИКВД. Больные, которые прошли ЭФИ и получали только ААП (но не применялись дефибрилляторы), имели худшие исходы по сравнению с группой больных, которые вообще не получали никакого антиаритмического лечения. Авторы пришли к заключению, что терапия, основанная на результатах ЭФИ с использованием ИКВД (но не антиаритмиков!), снижает риск ВСС в группе высокого риска.

Исследование CABG-Patch, сравнивающее профилактическую имплантацию ИКВД и отсутствие специальной антиаритмической терапии у больных ИБС с ФВ ЛЖ менее 35% и аномальными показателями ЭКГ ВР, которым проводилось аортокоронарное шунтирование, не выявило существенных различий в выживаемости между двумя группами. Возможно, в данном случае не учитывалась роль реваскуляризации миокарда, восстанавливающей функцию ЛЖ. Кроме того, одним из критериев включения явилась аномальная ЭКГ ВР — вероятно, существенно более слабый

**Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы.  
Исследования по первичной профилактике внезапной сердечной смерти [26]**

Исследование	Число больных	Критерии включения	Цель исследования	Основные результаты
MADIT (1996 г.)	196	ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ , перенесенный ИМ, неустойчивая ЖТ, NYHA класс I–III, индуцируемая ЖТ, рефрактерная к в/в введению новокаинамида	ИКВД против стандартной медикаментозной терапии	При использовании ИКВД снижение общей летальности на 54%
CABG-Patch (1997 г.)	900	ИБС, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ , операция АКШ, положительные результаты ЭКГ ВР	Больные с ИКВД и без специальной ААТ	Отсутствие снижения общей летальности при использовании ИКВД
MUSTT (1999 г.)	704	ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ , ИБС, неустойчивая ЖТ, возможность индукции ЖТ при ЭФИ	Подобранная при ЭФИ терапия (антиаритмики или ИКВД) против стандартной терапии	При использовании ИКВД снижение общей летальности на 51%
MADIT II (2002 г.)	1232	ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ , предшествующий перенесенный ИМ	Традиционная терапия против ИКВД	При использовании ИКВД снижение летальности в результате всех причин на 31%
DEFINITE (2004 г.)	229	ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ , ДКМП, неустойчивая ЖТ или ЖЭ при холтеровском мониторинге	Традиционная терапия против ее комбинации с ИКВД	ИКВД – снижение уровня летальности (7,9 против 14% в течение 2 лет)
DINAMIT (2004 г.)	674	ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ , недавний ИМ (4–40 дней), нарушение вегетативной регуляции (аномальная ВРС)	Традиционная терапия против ИКВД	Отсутствие снижения летальности от любых причин при использовании ИКВД ( $p=0,66$ ), снижение летальности вследствие фатальных аритмий ( $p=0,009$ )
COMPANION (2004 г.)	1520	NYHA класс III–IV вследствие ишемической и неишемической кардиомиопатии, $QRS \geq 120$ мс	Традиционная терапия против ее комбинации с СРТ/ЭКС или СРТ+ИКВД	СРТ и ИКВД – 36%-ое снижение риска смерти от любых причин
SCD-HeFT (2005 г.)	2521	ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ , NYHA класс II–III (ишемического и некоронарогенного генеза)	Традиционная терапия (ТТ) + плацебо против комбинации ТТ и амиодорона или против ТТ и ИКВД	ИКВД – снижение общей летальности на 23%

СРТ – сердечная ресинхронизационная терапия.

предиктор ВСС, чем возможность индукции ЖТ при ЭФИ [2].

Таким образом, эти исследования продемонстрировали важнейшую роль ФВ ЛЖ как лучшего предиктора ВСС, с более скромным значением ЭФИ и других неинвазивных маркеров. В исследовании MADIT II 1232 больных с ИБС и низкой ФВ ЛЖ были рандомизированы к стандартному лечению или имплантации ИКВД. В последней группе наблюдалось 31%-ое снижение общей летальности. Таким образом, единственный критерий –

снижение ФВ ЛЖ – оказался достаточным для стратификации риска. В результате Европейское Общество Кардиологов включило имплантацию ИКВД как IIa класс показаний для больных, соответствующих критериям MADIT II. В последующем эти рекомендации вошли как класс I Руководства по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2005 года. В любом случае во всех этих исследованиях первичная конечная точка выражалась как *относительное* снижение риска общей летальности. Абсолютное



число спасенных жизней при использовании ИКВД менее впечатляюще, но следует помнить, что все включенные в исследования больные имели плохой прогноз, независимо от используемой лечебной тактики.

Исследование по первичной профилактике ВСС **DINAMIT** (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial) включало больных с недавно перенесенным ИМ (6–40 дней), сниженной ФВ ЛЖ и нарушенной вегетативной регуляцией. В отдаленные сроки (30 мес) не было обнаружено различий в исходах у больных с имплантированными кардиовертерами и получающих медикаментозную терапию: применение ИКВД снижало частоту аритмических смертей, но в то же время отмечен рост неаритмической летальности. В результате было сделано заключение, что пациенты с недавним ИМ не имеют дополнительных преимуществ при имплантации ИКВД.

Исследование **DEFINITE** (Defibrillators in Non Ischemic Cardiomyopathy Evaluation) включало больных с неишемической дилатационной кардиопатией, ФВ ЛЖ 35% и менее, ЖЭ или неустойчивой ЖТ. Стандартное лечение и имплантация ИКВД привело к снижению риска летального исхода от любых причин (в отличие от изолированного стандартного лечения; различия оказались статистически не достоверны).

Более новое исследование **SCD-HeFT Trial** (Sudden Cardiac Death in Heart Failure) включало 2521 больных с ишемической болезнью сердца (1311) и некоронарогенной патологией (1210), сердечной недостаточностью и ФВ ЛЖ менее 35%. Пациенты были рандомизированы к приему плацебо или амиодарона или имплантации ИКВД. Применение имплантируемых устройств привело к значительному (23%) снижению летальности от всех причин как у больных ИБС, так и у пациентов с некоронарогенными поражениями.

В исследовании **COMPANION** (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defib-

rillation in Heart Failure) изучали возможности комбинированного использования сердечной ресинхронизационной терапии (СРТ) и имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора. **COMPANION** включало 1520 больных с выраженной сердечной недостаточностью, обусловленной как ИБС, так и некоронарогенными поражениями, при наличии у них нарушений внутрижелудочкового проведения. Больные были рандомизированы к получению только оптимальной медикаментозной терапии или в совокупности с бивентрикулярной стимуляцией с наличием функции имплантируемого кардиовертера или без такового. СРТ снизила комбинированный риск развития летального исхода в результате любых причин или первой госпитализации в стационар; комбинация с ИКВД позволила существенно снизить летальность. Авторы пришли к выводу, что все пациенты, в лечении которых использована СРТ, также «выигрывают» при применении ИКВД.

Как следует из представленного короткого обзора, авторы всех рандомизированных исследований, в первую очередь, пытались правильно подобрать больных, относимых к группе высокого риска ВСС, ведь именно они способны получить наибольший «выигрыш» от используемых агрессивных методов лечения. Одно из наиболее важных исследований – **MADIT II** – продемонстрировало, что использование единственного критерия включения, низкой ФВ ЛЖ, даже при отсутствии предшествующих нарушений ритма привело к снижению летальности в группе с имплантированными устройствами. Сразу же после опубликования этих данных в медицинском мире разгорелись дебаты о том, насколько результаты контролируемого исследования можно транслировать и использовать в реальной мировой клинической практике. Решению этого вопроса было посвящено исследование **SEARCH-MI** (Survey to Evaluate Arrhythmia Rate in so-Called High-risk Myocardial

Infarction pts), стартовавшее в 2002 году с целью проспективного анализа аритмического синдрома, имплантации ИКВД и исходов заболеваний, основанного на существующих рекомендациях по ведению больных после перенесенного инфаркта миокарда в обычной клинической практике. Исследование выполнялось в 69 центрах Италии, Германии, Австрии, Израиля и Саудовской Аравии. Хотя, по замыслу авторов, исследование должно было отражать общемировые тенденции, 73% включенных пациентов представляли Италию и 23% – Германию. Всего, с целью первичной профилактики ВСС, в исследование вошли 788 больных после перенесенного ИМ, которым были имплантированы ИКВД; длительность последующего наблюдения составила в среднем около 2 лет. В доступной нам литературе представлены данные наблюдений 556 пациентов, средний возраст которых оставил 66 лет, ФВ ЛЖ  $26 \pm 6\%$  ( $23 \pm 6\%$  – в MADIT II). По функциональному классу больные распределялись следующим образом: I ФК по NYHA установлен у 9% больных, II – в 46% случаев, III – в 43% и IV – у 2% больных (в исследовании MADIT II эти показатели составили соответственно I ФК – 35%, II – 35%, III – 25% и IV – 5% случаев). Таким образом, можно заключить, что исследование SEARCH-MI действительно отражает существующие подходы в лечении перенесших ИМ больных с признаками левожелудочковой дисфункции и наличием показаний для имплантации ИКВД с целью первичной профилактики ВСС. Следует отметить также, что на определение этих показаний значительное влияние оказали результаты и других исследований, появившихся в течение последних пяти лет. Полученные результаты, отражающие период наблюдения около 2 лет после выполненных имплантаций, показали, что один из пяти прооперированных больных получил эффективные разряды от имплантированных устройств. Первый адекватный эпи-

зод электротерапии был зарегистрирован в 20% случаев, что соответствует данным MADIT II. Хотя бы один эпизод электротерапии по поводу ЖА был зарегистрирован в течение года у 18% больных, в течение 2 лет – в 26% случаев (17 и 27% – таковы были соответствующие результаты MADIT II). Соответствующая часть больных (примерно 1/4), включенных в исследование SEARCH-MI, в качестве показаний к проведению операции имели необходимость проведения ресинхронизационной терапии, что также отражает тенденции в использовании имплантируемых устройств в лечении больных с сердечной недостаточностью [7]. Таким образом, исследование SEARCH-MI подтвердило целесообразность использования ИКВД для первичной профилактики ВСС, снижения общей летальности и лечения больных с сердечной недостаточностью в обычной клинической практике (Boriani G., 2006, 2007).

**Число больных, нуждающихся, исходя из общепринятых критериев, в имплантации ИКВД для первичной профилактики ВСС, чрезвычайно велико, что представляет определенные экономические проблемы даже в странах с развитой экономикой.** Согласно принятым сегодня рекомендациям, число имплантируемых устройств прогрессивно и значительно растет. Так, по данным Национального регистра ИКВД итальянской ассоциации по аритмологии и имплантируемым устройствам (National ICD Registry of the Italian Association of Arrhythmology and Cardiac Pacing), частота имплантаций ИКВД выросла с 40 случаев на миллион в 2000 г. до 179 случаев в 2005. Использование ИКВД для первичной профилактики продемонстрировало 4-кратный рост, при этом устойчивые ЖТ остаются главными показаниями к проведению данной процедуры; перечень заболеваний, обуславливающих включение в регистр, также остался без существенных изменений. Наиболее интересные аспекты этого анализа заключают-

ся в следующем: за период 2001–2005 гг. число больных, включенных в группу для вторичной профилактики из-за наличия злокачественных ЖА (аналогично исследованиям AVID, CIDS, CASH), обнаружило прогрессивный и абсолютный рост, но относительное снижение в общем списке показаний. В то же время больные, включенные в группу для первичной профилактики (по аналогии с исследованиями MADIT II, SCD-HeFT и COMPANION), продемонстрировали прогрессивный абсолютный и относительный рост числа имплантаций [23]. Таким образом, **вопросы оптимизации стратификации риска по-прежнему остаются исключительно актуальными.**

В феврале 2007 г. Европейский кардиологический журнал опубликовал интересную статью своего редактора «Стоимость имплантируемых дефибрилляторов: как ощущение реальности зависит от перспектив» [13]. Автор подчеркивает, что ИКВД был объектом противоречий с момента своего появления. Даже революционные идеи М. Mirowski были встречены в свое время с определенной критикой. 25 лет спустя, как отмечает автор, скептицизм сместился от вопросов эффективности к проблемам стоимости. Таким образом, дискуссии смещаются с позиций доказательной по существу к доказательной по «размаху» медицине — это сегодня остается одним из наиболее дискуссионных вопросов в данном разделе кардиологии.

Исследованию вопроса медицинских и экономических ресурсов применительно к больным с ИКВД было посвящено несколько рандомизированных исследований. Цена используемых устройств и проведения имплантации высока. Хотя ряд методов лечения «платят за себя сами» за счет снижения числа осложнений, которые дорого лечить, ИКВД предотвращают внезапную смерть, часто возникающую на внегоспитальном этапе, — фатальное осложнение, лечение которого парадоксальным образом

практически ничего не стоит в экономическом эквиваленте [14]. Между тем изучение экономики здравоохранения свидетельствует о том, что именно адаптация новых медицинских технологий является основной причиной того, что расходы в области здравоохранения значительно опережают рост инфляции во всех развитых странах. С этих позиций более разумным подходом может оказаться использование более простых ИКВД (как это было апробировано в исследовании SCD-HeFT). С другой стороны, как подчеркивает J. Сатт, имплантируемые устройства в развитых странах «не взрывают банк» [5]. Число больных, которых необходимо пролечить, чтобы спасти 1 жизнь (NNT), достаточно велико в группе с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами, но этот показатель драматическим образом зависит от «временного окна», в течение которого должна оцениваться эффективность этого метода лечения. Исходя из повседневных расходов, ИКВД дороже, чем ингибиторы АПФ или статины, но сопоставимы со стоимостью антибиотиков или средствами против СПИДА или лейкоза. Если ИКВД сохраняют жизнь больного в течение длительного периода, цена в перерасчете на каждый день будет, соответственно, ниже. Хотя число имплантируемых устройств в Европе растет, оно по-прежнему отстает от ситуации, наблюдаемой в США: в 2004 г. этот показатель составил около 100 имплантаций на миллион в Европе, по сравнению с 550 в США. В этом же году расходы на госпитальные интервенционные вмешательства в Западной Европе составляли около 286,7 миллиардов евро. Расходы на ИКВД (включая имплантации и последующее наблюдение) составили 0,493 миллиарда евро, или 0,2% общих госпитальных расходов. Согласно данным J. Сатт, расходы на ИКВД значительно меньше средств, которые тратятся на пейсмекеры, АКШ, а также превышают расходы, связанные с врачебными ошибками и неэффективным администрированием [5].

Другой подход в эффективной профилактике ВСС связан с широким использованием наружных дефибрилляторов, которые должны быть доступны во всех публичных местах [11, 12, 21, 24]. 95% больных, перенесших остановку сердца, умирают еще на догоспитальном этапе. 80% случаев ВСС происходит дома, 15–20% – в публичных местах, причем лишь 40% случаев ВСС «обходятся» без свидетелей. Известно, что характер аритмий, регистрируемых при первоначальном осмотре лицами, оказывающими экстренную помощь, имеет решающее влияние на дальнейший исход и результаты реанимационных мероприятий. В свою очередь, характер фатальных аритмий зависит от интервала времени с момента развития коллапса до первой регистрации ЭКГ. Если этот интервал составляет менее 4 минут, ФЖ наблюдается в 95% случаев. Если интервал времени не установлен, ФЖ регистрируется как первоначальная причина фатального эпизода в 40% случаев, асистолия – в 40%, электромеханическая диссоциация – примерно у 20% больных и ЖТ – у 1% пациентов. Хорошо известно, что наилучшие исходы наблюдаются у больных, у которых причиной фатального эпизода выступает устойчивая ЖТ (88% таких больных были успешно реанимированы и доставлены в клинику; 65% из них в последующем выписаны из стационара). Однако, по сводной статистике, на долю устойчивой ЖТ приходится лишь 7–10% всех случаев остановки сердца. Полагают, что в реальной практике с развитием быстрой ЖТ, дегенерирующей в ФЖ, связано существенно большее число случаев ВСС. Значение ранней дефибрилляции для улучшения исхода реанимационных мероприятий не вызывает сомнений и подтверждено в целом ряде исследований. Последние явились важнейшей мотивацией для поиска стратегий, способных сократить сроки до проведения дефибрилляции, в частности, связанных с использованием наружных автоматичес-

ких дефибрилляторов в публичных местах и обучением волонтеров.

Общественные службы «быстрого реагирования» начали внедряться с конца 60-х гг., когда впервые стали доступными портативные дефибрилляторы. Первые такие системы использовались в пожарных частях, затем наружными автоматическими дефибрилляторами были оснащены службы безопасности, полиция, сотрудники аэропортов, супермаркетов и даже частные резиденции. Согласно исследованию PAD, оценивающему возможности наружной дефибрилляции с использованием доступных устройств в дополнении к традиционным реанимационным мероприятиям (PM), по сравнению с изолированными PM, число успешно реанимированных пациентов при первой стратегии было почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе (изолированные PM) [11, 12].

Несмотря на впечатляющие успехи рандомизированных исследований по профилактике ВСС, нельзя не отметить явление, получившее название «эпидемиологического парадокса», суть которого сводится к отсутствию должных предикторов фатальных аритмий и в общей популяции в целом, и у лиц с промежуточной степенью риска, которые вместе и обуславливают абсолютное большинство внезапных фатальных событий [16]. Более того, как свидетельствуют результаты рандомизированных исследований, в первые 4 года после имплантации ИКВД адекватные разряды по поводу ЖТ/ФЖ получили менее 40% больных (MADIT-II, SCD-HeFT).

**В большинстве исследований по первичной профилактике внезапной сердечной смерти наиболее угрожаемые пациенты не были идентифицированы даже при ретроспективном анализе. Вот почему поиски адекватных методов стратификации остаются исключительно актуальными. Не менее важным и значимым, по-видимому, является агрессивная и своевременная первичная и вторичная профилактика фа-**



тальных аритмий в группе высокого риска, а также доступность неотложных реанимационных мероприятий для населения в целом в широком смысле, включая автоматические дефибрилляторы и навыки проведения приемов поддержания жизнедеятельности. Понятно также, что главные надежды и потенциальные возможности в отношении уменьшения частоты внезапной сердечной смерти кроются в снижении заболеваемости ишемической болезнью сердца.

### Литература

1. *Al-Khatib S. M., Sanders G. D., Bigger J. T.* et al. Preventing tomorrow's sudden cardiac death today: Part I: Current data on risk stratification for sudden cardiac death // *Amer. Heart J.* – 2007. – Vol. 153. – P. 941–950.
2. *Bigger Th., Whang W., Rottman J.* et al. Mechanisms of death in the CABG Patch Trial. A randomized Trial of implantable cardiac defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after bypass graft surgery // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1416–1421.
3. *Bloomfield D. M., Hohnloser S. H., Cohen R. J.* Interpretation and classification of microvolt T-wave alternans tests // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 505–512.
4. *Boersmsa L. V.* T-wave alternans: predicting the unpredictable // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2303–2304.
5. *Camm J., Klein H., Nisam S.* The cost of implantable defibrillators: perceptions and reality // *Ibid.* – 2007. – Vol. 28. – P. 392–398.
6. *Davies M. J., Thomas A.* Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death and crescendo angina // *Brit. Heart J.* – 1985. – Vol. 53. – P. 363–373.
7. *Ellery S., Williams L., Frenneaux M.* Role of resynchronisation therapy and implantable cardioverter defibrillators in heart failure // *Postgrad. Med. J.* – 2006. – Vol. 82. – P. 16–23.
8. *Farb A., Tang A., Burke A. P.* et al. Sudden coronary death frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions and myocardial infarction // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1701–1709.
9. *Gehi A. K., Stein R. H., Metz L. D., Gomes A. J.* Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: A meta-analysis // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 75–82.
10. *Grimm W., Christ M., Bach J.* et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the marburg cardiomyopathy study // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2883–2891.
11. *Hallstrom A. P., Ornato J. P., Weisfeldt M.* Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. The public access defibrillation trial investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 637–646.
12. *Hazinski M., Idris A., Kerber R.* et al. Lay rescue automated external defibrillator («PAD») 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. – P. 3336–3340.
13. *Heidbuchel H.* The cost of implantable defibrillators: how the perception of reality depends on perspective // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 386–388.
14. *Hlatky M. A., Mark D. B.* The high cost of implantable defibrillators // *Ibid.* – 2007. – Vol. 28. – P. 388–392.
15. *Hohnloser S. H., Ikeda T., Bloomfield D. M.* et al. T-wave alternans negative in coronary patients with low ejection fraction and benefit from defibrillator implantation // *Lanset.* – 2003. – Vol. 362. – P. 125–126.
16. *Huikuri H., Castellanos A., Myerburg R. J.* Sudden death due to cardiac arrhythmias // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 341–348.
17. *Kwong R. Y., Chan A. K., Brown K. A.* et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 2733–2743.
18. *Lane R. E., Martin R. C., Chow A. W.* Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure // *Heart.* – 2005. – Vol. 91. – P. 674–680.
19. *Lawrence J., Gyorkos T. W., Coupa L.* Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard // *Amer. J. Epidemiol.* – 1995. – Vol. 141. – P. 263–272.
20. *Leber A. W., Johnson Th., Becker A.* et al. Diagnostic accuracy of dual-source multi-slice CT-angiography in pts with intermediate pretest likelihood for coronary artery disease // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2354–2360.
21. *Myerburg R. J., Estes N. A., Fontaine J. M.* et al. Task Force 10: Automated external defibrillators // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1369–1371.
22. *Nieminen T., Lertimaki T., Viik J.* et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2332–2337.
23. *Proclemer A., Chidina M.* Application of the main implantable cardioverter defibrillator trials and the 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death // *J. Cardiovasc. Med.* – 2007. – Vol. 8. – P. 320–324.

24. Riegel B., Birnbaum A., Aufderheide T. P. et al. PAD investigators predictors of cardiopulmonary resuscitation and automated external defibrillator skill retention // *Amer. Heart J.* — 2005. — Vol. 150, № 5. — P. 927–932.
25. Sanders G. D., Al-Khatib S. M., Berliner E. Preventing tomorrow's sudden cardiac death today: Part II: Translating sudden cardiac death risk assessment strategies into practice and policy // *Ibid.* — 2007. — Vol. 153. — P. 951–959.
26. Santini M., Lawalle C., Ricci R. P. Primary and secondary prevention of sudden cardiac death: who should get an ICD? // *Heart.* — 2007. — Vol. 93. — P. 1478–1483.
27. Shah J. S., Maisel W. H. Recalls and safety alerts affecting automated external defibrillators // *JAMA.* — 2006. — Vol. 296. — P. 655–660.
28. Solomon S. D., Zelenkofske S., McMurray L. V. et al. for the VALIANT investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2581–2588.
29. Tapanainen J. M., Lindgren K. S., Mañkikallio T. H. et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era // *JACC.* — 2004. — Vol. 43. — P. 757–763.
30. Virmani R., Kolodgie F. D., Burke A. P. et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions arterioscler // *Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1262–1275.
31. Zipes D. P., Camm J. A. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death): developed in collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114. — P. 1088–1132.

© Н. Б. ТЕРЯЕВА, 2008

УДК 616.1-003.96

## Стресс: метаболические основы адаптации и патология сердечно-сосудистой системы

*Н. Б. Теряева*

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

---

Г. Селье определил стресс как «неспецифическую нейрогормональную реакцию организма на любое предъявляемое ему требование» [41, 42]. В общем виде, стресс — это состояние организма при действии на него факторов, вызывающих нарушение гомеостаза; на восстановление гомеостаза и направлен комплекс процессов, именуемых стрессовой реакцией [1, 6]. В идеале эта цепь нейрогуморальных и метаболических событий призвана обеспечить срочную, а затем и долговременную адаптацию к новым требованиям среды. В этом смысле введенное Г. Селье понятие

«общий адаптационный синдром» подчеркивает приспособительный характер стрессовой реакции.

Вместе с тем те же приспособительные реакции, достигая определенной интенсивности, могут приобретать повреждающий характер и включаться практически в любой патологический процесс [7, 14, 21, 48]. Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы определить роль и место стрессовой реакции в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В общем случае комплекс характерных для экстремальных состояний нейрогумо-