DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10069

Голухова Е. З., Громова О. И., Булаева Н. И., Бокерия Л. А.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Минздрава РФ, Москва

Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, желудочковые тахиаритмии, острая ишемия миокарда, аритмогенный субстрат, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Ссылка для цитирования: Голухова Е. З., Громова О. И., Булаева Н. И., Бокерия Л. А. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике. Кардиология. 2017;57(12):75–83.

Резюме

Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром – наиболее частая причина внезапной сердечной смерти (ВСС). Частота ВСС у лиц, перенесших инфаркт миокарда, в 4–6 раз превышает таковую в общей популяции. Настоящий обзор посвящен электрофизиологическим изменениям в период острой ишемии и механизмам электромеханического ремоделирования миокарда в отдаленном периоде после инфаркта миокарда. Представлены современные данные о миокардиальных субстратах аритмии и триггерах. В настоящее время основным ориентиром для имплантации кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики ВСС служит сниженная фракция выброса левого желудочка. Значение этого показателя было неоднократно продемонстрировано в крупных рандомизированных исследованиях. Тем не менее использование единственного показателя не способно решить проблему. В обзоре литературы представлены анализ современных дополнительных доступных в клинической практике предикторов фатальных аритмий, а также перспектива дальнейших исследований в этом чрезвычайно важном с научной, клинической и социальной точек зрения вопросе.

Golukhova E. Z., Gromova O. I., Bulaeva N. I., Bokeria L. A.
A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Sudden Cardiac Death in Patients With Ischemic Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Practice

Keywords: sudden cardiac death; ventricular tachyarrhythmias; acute myocardial ischemia; arrhythmogenic substrate; implantable cardioverter defibrillator

For citation: Golukhova E.Z., Gromova O.I., Bulaeva N.I., Bokeria L.A. Sudden Cardiac Death in Patients With Ischemic Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. Kardiologiia. 2017;57(12):75–83.

Summary

Ischemic heart disease (IHD) and acute coronary syndrome are the main cause of sudden cardiac death (SCD). Incidence of SCD in patients after myocardial infarction (MI) is 4-6-fold higher than in general population. The review focuses on electrophysiological changes during acute myocardial ischemia and mechanisms of myocardial electromechanical remodeling in remote period after MI. Current data on arrhythmia substrates and triggers are presented. Nowadays, the main guide for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) use for primary prevention of SCD is reduced left ventricular ejection fraction. The significance of this parameter has been repeatedly demonstrated in large randomized studies. However, the use of a single indicator cannot solve the problem. In this review we present analysis of modern additional predictors of fatal arrhythmias which are available in clinical practice, as well as the perspective for further research of this highly important scientific, clinical, and social problem.

Около 50% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний происходят внезапно [1]. На долю ишемической болезни сердца (ИБС) и острого коронарного синдрома приходится около 80% всех внезапных сердечных смертей (ВСС) [2]. Согласно результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС), частота ВСС у пациентов с ИБС составила 72 на 100 000 женского населения и 156 на 100 000 мужского населения [3]. Для сравнения число зарегистрированных случаев ВСС от любых причин в США составляет 50–100 на 100 000 населения [4].

Непосредственной причиной ВСС принято считать желудочковые тахиаритмии – фибрилляцию желудочков (ФЖ) или устойчивую желудочковую тахикардию (ЖТ),

значительно реже – брадиаритмии или электромеханическую диссоциацию. С точки зрения патофизиологии внезапные эпизоды аритмии, при которых требуются реанимационные мероприятия, при хронической форме ИБС и остром инфаркте миокарда (ОИМ) значительно различаются. Помимо различий в клеточно-молекулярных механизмах, эти события имеют собственные предикторы, подходы к лечению и прогноз.

Тем не менее неотложная помощь при ВСС любой природы заключается в немедленном купировании приступа желудочковой тахиаритмии и формирует так называемую цепь выживания, основные звенья которой включают раннее обращение за медицинской помощью, раннее проведение сердечно-легочной реанимации и дефибрилляции и раннее последующее лечение [5]. Применение имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (КВД) позволяет максимально сократить время основных этапов «цепи выживания», купируя любой потенциально обратимый эпизод угрожающей жизни аритмии. Кажется, что это и есть ключ к успеху в лечении желудочковых тахиаритмий – тем более КВД способен давать разряды несколько раз, неоднократно спасая жизнь своему обладателю. Эти факты были подтверждены в ряде крупных рандомизированных исследований по применению КВД для первичной (MADIT, MADIT II, MUSTT, SCD-HeFT) и вторичной (AVID, CASH, CIDS) профилактики ВСС, которые продемонстрировали значительное снижение аритмической, а также общей летальности [6–10]. Тем не менее вопрос о том, в каких случаях следует использовать имплантируемые устройства, остается открытым.

Настоящий обзор посвящен патофизиологическим звеньям и молекулярным механизмам развития опасных для жизни аритмий и профилактике ВСС при наиболее распространенных и социально значимых заболеваниях – ОИМ и стабильной форме ИБС.

Клеточная электрофизиология опасных для жизни аритмий при острой ишемии миокарда

Согласно современным представлениям, в основе любой аритмии лежит один из трех патофизиологических звеньев: патологический автоматизм, re-entry или триггерная активность. В период острой ишемии миокарда, обусловленной внезапным тромбозом коронарной артерии, каждый из этих патологических процессов, возникший в миокарде желудочков, может запустить гемодинамически значимую аритмию.

В условиях острой ишемии под влиянием целого каскада патологических процессов – гипоксии, гиперкалиемии, ацидоза, гиперкатехоламинемии – абсолютное значение отрицательного потенциала кардиомиоцитов (КМЦ) может снижаться (т. е. потенциал покоя становится более положительным), что сопровождается медленной спонтанной деполяризацией, в том числе в клетках, не обладающих автоматизмом в норме. Вероятно, подобные изменения связаны с чрезмерным током кальция (Ca^{2+}) в клетку [11]. Патологический автоматизм, возникающий в дистальных отделах проводящей системы или миокарде желудочков, способен быть причиной эктопической ЖТ или служить пусковым фактором для re-entry тахикардий [12].

Триггерная активность обусловлена быстрыми колебаниями мембранного потенциала КМЦ, называемыми постдеполяризацией, которые при достижении порогового потенциала способны запустить ЖТ. Увеличение продолжительности потенциала действия (ПД) предрасполагает клетки миокарда к ранней постдеполяризации, тогда как перегрузка саркоплазматической сети Ca^{2+} приводит к поздней постдеполяризации [13].

Наиболее часто за возникновение и поддержание желудочковых тахиаритмий ответственен механизм повторного входа возбуждения – re-entry. Для запуска и поддержания круга re-entry необходимо соблюдение двух условий:

1. Однонаправленный блок проведения в участке сердечной мышцы;
2. Длительность цикла re-entry должна превышать максимальный рефрактерный период одного из звеньев петли re-entry.

Подобные условия могут сформироваться в результате анатомических аномалий – обычно участков фиброза, вокруг которых легко закручивается re-entry; а также нарушений ионных потоков, обусловливающих различную рефрактерность соседних участков миокарда. Однако чаще за формирование re-entry ответственны динамические изменения рефрактерности в совокупности с анатомическими аномалиями миокарда. Таким образом, для возникновения круга re-entry важна любая неоднородность миокардиальных волокон – структурная или электрическая.

При остром некрозе миокарда вокруг абсолютно нежизнеспособного участка образуется периинфарктная (пограничная) зона – область, которая содержит в себе живую ишемизированную ткань [12]. В отдаленном периоде после инфаркта миокарда вокруг сформировавшейся рубцовой ткани сохраняется пограничная зона, содержащая волокна жизнеспособного миокарда. Считается, что именно эта область является наиболее уязвимой в отношении злокачественных нарушений ритма как в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ), так и при сформированном постинфарктном рубце в связи с разной проводимостью и рефрактерностью соседних участков миокарда [14].

Каскад патологических процессов, приводящих к развитию фатальных аритмий во время острой ише-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(12).

мии миокарда, являлся предметом многих экспериментальных исследований, проведенных в последние десятилетия, благодаря которым стало известно огромное число факторов аритмогенеза при этом состоянии. Неполный список патологических процессов включает истощение аденозинтрифосфата, ацидоз, внеклеточное накопление K^+, накопление Ca^{2+} и Na^+ внутри клетки, нарушение межклеточных связей, образование свободных радикалов, повышенный уровень амфифильных жирных кислот, выход тромбина, локальный и системный выход катехоламинов, снижение возбудимости, длительности ПД и сократимости ишемизированной ткани [13]. Совокупность всех этих факторов настолько важна для понимания события в целом, насколько этот многокомпонентный процесс быстротечен и практически неконтролируем. Мы рассмотрим лишь некоторые, наиболее важные из этих факторов.

Гиперкалиемия

Внеклеточное накопление K^+ в ишемизированном миокарде начинается в течение первых 15 с после прекращения перфузии [13]. Электрофизиологические последствия возникающей гиперкалиемии следующие: деполяризация мембранного потенциала покоя, снижение активности натриевых каналов, укорочение ПД. Тем не менее эффективный рефрактерный период удлиняется, продолжаясь после завершения реполяризации – феномен, известный как *постреполяризационная рефрактерность*. Именно внеклеточная гиперкалиемия в пограничной зоне ишемии служит решающим фактором нарушения проводимости и блока проведения в раннем периоде ишемии, что предрасполагает к развитию re-entry аритмий.

Тромбин

Известно, что тромботические окклюзии коронарных артерий гораздо чаще влекут за собой желудочковые тахиаритмии, чем нетромботические баллонные окклюзии [13]. Известно по крайней мере 3 механизма патологического аритмогенного действия тромбина, каждый из которых различными путями приводит к патологическому накоплению Na^+ внутри клетки. Первый механизм заключается в активации тромбином фосфолипазы А2, что приводит к накоплению лизофосфатидилхолинов в КМЦ, которые замедляют восстановление инактивированного тока Na^+ и повышают концентрацию внутриклеточного Na^+. Второй механизм связан с активацией тромбином мембранного обменника Na^+–H^+, что также, при наличии внутриклеточного ацидоза, приводит к повышенной концентрации Na^+ в клетке. И третий механизм – тромбин увеличивает амплитуду потока Na^+ (I_{Na}) и смещает порог активации мембраны к более отрицательным значениям, тем самым приводит к значительному расширению «Na-окна», что также может приводить к накоплению внутриклеточного Na^+. Повышенная концентрация Na^+ посредством работы обменника Na^+ – Ca^{2+} приводит к повышению уровня Ca^{2+}, что является причиной триггерной активности [13].

Катехоламины

Очевидно, что во время острого эпизода ишемии происходит активизация симпатической части вегетативной нервной системы, т. е. возрастает влияние симпатических нейротрансмиттеров (адреналина, норадреналина) на КМЦ. Причем концентрация катехоламинов повышается не только в системном кровотоке, но и местно – в интерстициальном пространстве ишемизированной и пограничной зон миокарда, что связано с прекращением механизма нейронального повторного захвата нейротрансмиттеров в этих участках [13].

Патофизиологические звенья внезапной смерти при стабильной ИБС

В отношении аритмогенеза при хронической форме ИБС также справедливо правило сочетания уязвимого миокарда – «субстрата» аритмии, и пускового фактора, или «триггера». Субстратами аритмии при ИБС, как правило, служат участки фиброза миокарда желудочков, сформировавшиеся после перенесенного ИМ. Поэтому, как правило, злокачественные аритмии при стабильной ИБС формируются по механизму re-entry.

Фиброз

Миокардиальный фиброз не одинаков по своей структуре. Выделяют несколько типов фиброза: компактный, очаговый, интерстициальный и диффузный [15]. Эти структурные варианты различаются по своим аритмогенным свойствам ввиду разного влияния на два ключевых механизма формирования re-entry: замедленного проведения и однонаправленного блока проведения.

Компактный фиброз представляет собой крупные уплотненные очаги коллагеновых волокон, лишенные КМЦ, как правило, сформировавшиеся после ИМ. Такие очаги имеют наименьший аритмогенный потенциал, поскольку крупные макроскопические рубцы не являются источником медленного проведения сами по себе и не повышают предрасположенность миокарда к однонаправленному блоку проведения. Тем не менее большой невозбудимый участок миокарда в виде рубца способен служить тем препятствием, которое закрепляет возникший по другим причинам круг re-entry.

Наибольшим аритмогенным потенциалом обладают участки очагового (пятнистого) фиброза и выраженного интерстициального фиброза, при которых волокна КМЦ на большом протяжении разделены коллагено-

выми перегородками. В этих областях тяжи жизнеспособного миокарда слабо связаны между собой, предрасполагая как к замедленному, прерывистому и зигзагообразному проведению, так и к однонаправленному блоку проведения.

Диффузный фиброз, при котором короткие волокна коллагена рассеяны между миокардиальными волокнами, также обладает значительным аритмогенным потенциалом. Это обусловлено селективным уменьшением поперечных щелевидных контактов между КМЦ, что замедляет поперечное распространение волны возбуждения, увеличивает анизотропию, предрасполагая к разрушению волны и формированию анизотропного (функционального) re-entry.

В пограничной, периинфарктной зоне миокарда очаговый, интерстициальный и диффузный типы фиброза существуют одновременно, создавая каналы медленно проводящего миокарда, предрасполагающего к формированию однонаправленного блока возбуждения.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

РААС – ферментативный каскад, превращающий ангиотензиноген в ангиотензин II. Финальный этап этого процесса модулирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Повышенный уровень ангиотензина II дает ряд нежелательных эффектов, способствуя в том числе гипертрофии КМЦ, облегчению выхода норадреналина из нейронных синапсов, пролиферации фибробластов и гладких мышечных клеток и вазоконстрикции. Экспериментальные данные демонстрируют, что нарушение регуляции РААС при заболеваниях сердца способно приводить к повышенной склонности к аритмиям. У мышей с повышенным уровнем ангиотензина II вследствие генетической блокады отмечались выраженная гипертрофия миокарда, брадикардия, обусловленная нарушением атриовентрикулярной проводимости и повышенной склонностью к внезапной аритмической смерти [16, 17].

В рандомизированном исследовании RALES прием спиронолактона дополнительно к стандартной медикаментозной терапии у пациентов с сердечной недостаточностью – СН (фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ ≤35%) был связан со снижением общей смертности (на 29%), смертности от прогрессирования СН (на 35%) и ВСС (на 29%) [18]. Повышенная секреция альдостерона у больных с СН в первую очередь является причиной электролитного дисбаланса, способствуя реабсорбции Na^+, высвобождению K^+ и Mg^{2+} и увеличивая приток Ca^{2+} в клетку. Помимо влияния на водно-солевой гомеостаз, в лабораторных исследованиях было доказано, что повышенные концентрации альдостерона способствуют фиброзу миокарда, дисфункции эндотелия и периваскулярному фиброзу, а также вегетативной недостаточности, снижая чувствительность барорецепторов и повышая активность симпатической части вегетативной нервной системы [19].

Превращение ангиотензиногена в ангиотензин II происходит во многих органах, в том числе легких, печени, головном мозге, сердце. Исследование патологического значения изолированного повышения секреции АПФ миокардом в отношении кардиальной, в том числе аритмической, летальности представляет немалый научный интерес [20].

Нейровегетативное влияние

Наиболее интересен вопрос – что именно провоцирует развитие желудочковой аритмии? Что заставляет еще вчера стабильный миокард запускать ФЖ?

После перенесенного ИМ в результате частичной дегенерации происходит неравномерное распределение симпатических нервных окончаний, что, соответственно, служит причиной неравномерного повышения активности нейротрансмиттеров (рис. 1, адаптировано из [11]).

Это приводит к удлинению ПД в участках с повышенной симпатической иннервацией и является основой для возникновения как триггерной активности, так и кругов re-entry. Таким образом, подобный «скомпрометированный» миокард на физический или эмоциональный стресс, а также на ишемию может ответить злокачественной аритмией.

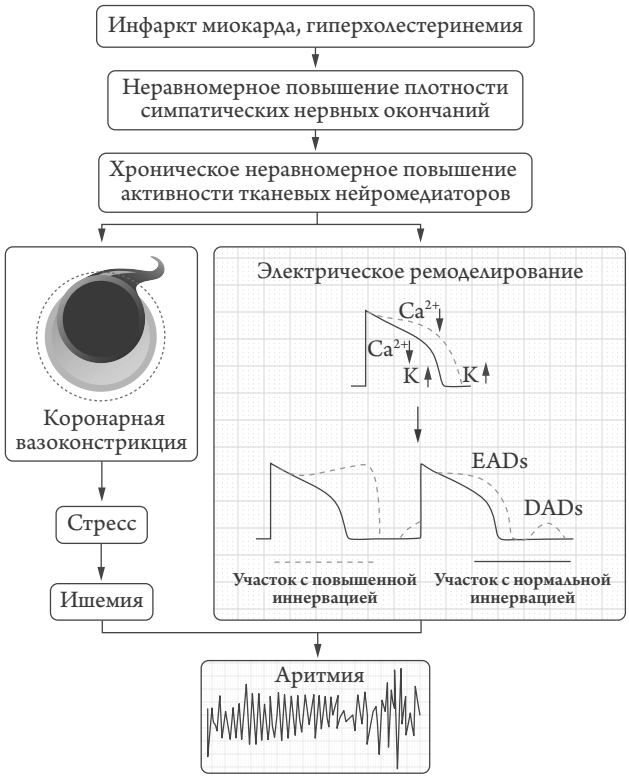

Рис. 1. Факторы, способствующие аритмогенезу в миокарде с гетерогенной симпатической иннервацией.

Доказано аритмогенное влияние парасимпатической стимуляции на предсердия и, напротив, протективное – на желудочки; тогда как симпатическая стимуляция обладает потенциальным проаритмогенным воздействием на обе камеры. Распределение нервных волокон по миокарду: симпатические волокна располагаются преимущественно эпикардиально, сопровождая коронарные артерии и отдавая мелкие ветви для иннервации остального миокарда; тогда как бóльшая часть парасимпатических волокон проходит эпикардиально лишь до атриовентрикулярного узла, в дальнейшем располагаясь преимущественно субэндокардиально. Из этого следует, что ишемическому повреждению при ОИМ в большей степени подвержены субэндокардиальные парасимпатические волокна [21].

Разработан целый ряд методик, призванных выявить анатомическую и электрическую неоднородность миокарда желудочков. Однако главный для клинициста вопрос – как именно применить их на практике для оценки прогноза в каждом конкретном случае – остается неясным.

Современные технологии профилактики ВСС

Современная концепция профилактики тяжелых аритмий в первую очередь включает раннюю диагностику ИБС и своевременное выполнение реваскуляризирующих операций, поскольку нередко внезапная смерть служит первым проявлением заболевания. Медикаментозная терапия в некоторой степени способна помочь профилактике ВСС: в частности, ацетилсалициловая кислота (АСК), β-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, статины доказанно снижают смертность от сердечно-сосудистых причин, в том числе внезапную. Единственным препаратом, эффективным для профилактики злокачественных аритмий у больных ИБС, является амиодарон. Тем не менее антиаритмическая терапия не оправдала себя у пациентов из группы среднего и высокого риска ВСС без предшествующих опасных для жизни аритмий [4]. Наиболее эффективным средством профилактики аритмической смерти в группе риска в настоящее время являются имплантируемые КВД. Приборы, изобретенные в 1969 г. и имплантируемые с 1980 г., в настоящее время широко и успешно применяются для первичной и вторичной профилактики ВСС. В России операция имплантации КВД впервые проведена в 1990 г. в НЦССХ им. А. Н. Бакулева академиком РАН Л. А. Бокерия [22]. Основная клиническая задача заключается в определении степени риска развития злокачественных аритмий и отборе пациентов, которым имплантация устройства наиболее полезна.

Наибольший риск ВСС имеют лица, перенесшие остановку кровообращения в результате желудочковых тахиаритмий. Таким пациентам абсолютно показана имплантация КВД, в случае если исключена обратимая причина злокачественной аритмии. Результаты крупных проспективных исследований по вторичной профилактике ВСС (AVID, CASH, CIDS) продемонстрировали снижение общей и сердечно-сосудистой смертности после имплантации КВД.

Поиск предикторов ВСС у лиц, не переносивших ранее ни одного эпизода потенциально фатальных аритмий, – гораздо более сложная задача. Международные [23, 24] и национальные [22] клинические рекомендации предлагают следующие показания к имплантации КВД с целью первичной профилактики ВСС: ФВ ЛЖ ≤35% у пациентов с ИМ давностью не менее 40 дней, СН II–III функционального класса по классификаци NYHA, ≥3 мес на оптимальной медикаментозной терапии при ожидаемой продолжительности жизни более 1 года.

Высокая прогностическая ценность ФВ ЛЖ была неоднократно доказана в рандомизированных исследованиях, посвященных первичной профилактике ВСС, таких как MADIT (1996), MADIT II (2002), AMIOVIRT (2002), COMPANION (2004), DEFINITE (2004), SCD-HeFT (2005), CAD (2005). Лишь 2 исследования, изучавшие первичную профилактику ВСС, не показали снижения смертности при использовании КВД у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Это исследование DINAMIT, включившее пациентов в ранние сроки (6–40 дней) после ИМ [25], и CABG-Patch Trial, посвященное имплантации КВД в рамках выполнения операции аортокоронарного шунтирования у пациентов из группы высокого риска [26]. Помимо этих особых случаев, значение ФВ ЛЖ для прогнозирования фатальных аритмий не вызывает сомнений. Тем не менее применение ФВ ЛЖ в качестве единственного предиктора внезапной сердечной смерти не приводит к желаемым эффектам и, существенно расширяя круг возможных кандидатов, несет с собой огромные экономические обязательства. Следует также помнить о необходимости последующих реимплантаций устройства при истощении батареи. Кроме того, имплантируемые дефибрилляторы имеют целый ряд весьма существенных «побочных эффектов», таких как хирургические, инфекционные осложнения, проблема «ложных» срабатываний и снижение качества жизни. Наличие станнинга миокарда и потенциальная изменчивость ФВ ЛЖ у больных ИБС в зависимости от медикаментозной терапии и реваскуляризирующих процедур уменьшают значение этого показателя в отношении долгосрочного прогноза.

При длительном наблюдении за пациентами с ишемической дисфункцией ЛЖ после имплантации КВД в течение 1-го года после операции разряды получили всего 31% из них; тогда как в последующем эффективной электротерапии подвергались около 5% больных ежегод-

но [10]. Фактически лишь каждый четвертый больной переносит операцию имплантации КВД обоснованно. При этом абсолютное число случаев ВСС больше в группе больных с относительно сохранной функцией ЛЖ, о чем свидетельствуют данные популяционных исследований [27–29].

Таким образом, несмотря на I класс показаний, частота имплантаций КВД с целью первичной профилактики ВСС среди пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ в мире составляет от 20 до 40% [30], достигая 50% в некоторых клиниках США [31].

Пока антиаритмические устройства позволяют помочь лишь относительно небольшому числу больных, у которых высокий риск аритмий может быть определен до возникновения первого эпизода опасной для жизни аритмии. Совершенно очевидна необходимость новых предикторов ВСС, способных изменить подход к первичной профилактике ВСС и сделать ее более доступной.

Стратификации риска ВСС

Маркеры электрической нестабильности миокарда

Маркеры электрической нестабильности миокарда (неинвазивные электрофизиологические показатели) – наиболее перспективные с патофизиологической точки зрения предикторы, которые являются предметом клинических исследований уже в течение нескольких десятилетий, демонстрируя различную прогностическую ценность. К ним относятся различные показатели, регистрируемые при стандартной электрокардиографии или холтеровском мониторировании: микровольтная альтернация Т-волны (MTWA – microvolt T-wave alternans), показатели электрокардиографии высокого разрешения, такие как фильтрованный интервал QRS (fQRS) и поздние потенциалы желудочков, дисперсия и суточная динамика интервала QT, вариабельность, турбулентность ритма сердца, барорефлекторная чувствительность.

Микровольтная альтернация Т-волны (MTWA) представляет собой изменения амплитуды и/или морфологии Т-волны от комплекса к комплексу, выявляемые при электронном анализе электрокардиограммы (ЭКГ) на фоне учащения ритма сердца. Феномен альтернации Т-волны обусловлен электрической гетерогенностью миокарда – противоположными значениями ПД в соседних участках миокарда желудочков, что носит название «*дискордантная альтернация*». Согласно данным клинических исследований, MTWA обладает высокой прогностической ценностью отрицательного результата – 97%, прогностическая ценность положительного результата невелика – 9–19% [32, 33].

Компьютерный способ обработки кардиограммы – ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР или SAECG – signal averaged electrocardiogram) позволяет выявлять низкоамплитудные электрические сигналы миокарда, игнорируя сопутствующий шум. Такие низкоамплитудные (<40 мВ) сигналы в конце комплекса QRS (последние 40 мс) носят название поздних потенциалов желудочков и считаются следствием замедленной активации миокарда. У пациентов с ИБС или хронической СН такая отсроченная реполяризация объясняется наличием в толще рубцовой ткани волокон жизнеспособного миокарда, утративших свою правильную параллельную ориентацию. Прогностическая ценность отрицательного результата ЭКГ ВР превышает 95%, тогда как положительного составляет 7–40% (7–17% в наиболее крупных исследованиях) [34].

Даже у лиц без генетических аномалий, не имеющих значимого изменения продолжительности интервала QT, колебания длительности интервала QT в течение суток (динамика QT), а также изменение его длительности в разных отведениях ЭКГ (дисперсия QT) помогают оценить склонность к развитию опасных для жизни аритмий. Эпизоды удлинения QT, выраженная его дисперсия служат отражением замедления и гетерогенности процесса реполяризации в миокарде желудочков. На практике вычисление этих параметров усложняется проблемами стандартизации.

Вариабельность и турбулентность ритма сердца и барорефлекторная чувствительность являются надежными маркерами вегетативной дисфункции миокарда. Различная рефрактерность миокарда в результате неравномерной симпатической и парасимпатической иннервации приводит, с одной стороны, к повышенному риску развития желудочковых нарушений ритма и к снижению степени физиологических колебаний сердечных циклов – с другой стороны. Показатели вегетативной дисфункции обладают высокой прогностической значимостью в отношении желудочковых аритмий у пациентов после ИМ: исследования CARISMA (2003), REFINE (2007), ISAR-Risk (2009), ATRAMI (1998).

Широко используются в качестве прогностических показателей различные биохимические параметры. Маркеры перегрузки и перерастяжения камер сердца, такие как натрийуретические пептиды, способны не только отражать степень СН, но и косвенно свидетельствовать о гетерогенности и растяжении миокарда. Согласно данным крупного мета-анализа, мозговой натрийуретический пептид (BNP), а также его неактивный аналог – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) послужили эффективными маркерами ВСС в обширной группе лиц как с кардиологическими заболеваниями, так и без них [35]. Согласно результатам выполненного нами проспективного исследования, включившего 97 пациентов со стабильной ИБС, наблюдавшихся после реваскуляризации

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(12).

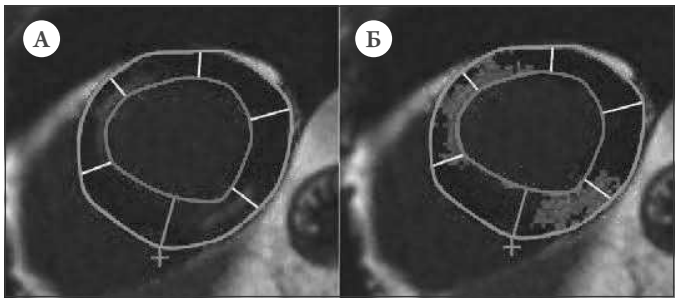

Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма миокарда с отсроченным контрастированием (LGE): количественный анализ гетерогенности рубцовой зоны (собственное наблюдение).

А – изображения миокарда по короткой оси при контрастном магнитно-резонансном исследовании в отсроченную фазу накопления контрастного вещества у пациента, перенесшего инфаркты миокарда передней и задней локализации; Б – «ядро» рубцовой ткани определяется как зона с интенсивностью сигнала ≥50% от максимальной (отмечено красным цветом); «серая зона» миокарда с интенсивностью ≥35% и <50% (отмечено желтым цветом). «Ядро» и «серая зона» рубца в сумме отражают общий размер рубцовой зоны.

в среднем в течение 2 лет, турбулентность ритма сердца и уровень BNP в плазме крови ≥158 пг/мл, наряду со злокачественными аритмиями в анамнезе, являлись независимыми предикторами опасных для жизни аритмий [36].

В качестве возможных предикторов желудочковых аритмий исследуются также продукты распада коллагена, которые считаются сывороточными маркерами фиброза. К таким веществам относятся различные белки коллагена, матриксные металлопротеиназы, повышение уровня которых в сыворотке может свидетельствовать о повышенном образовании фиброзной ткани, в том числе у пациентов с СН. Относительно применения таких маркеров для оценки прогноза аритмий к настоящему моменту имеются лишь отдельные небольшие исследования [37, 38].

Магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием, или поздним накоплением гадолиния (late gadolinium enhancement – LGE), – весьма перспективный метод оценки прогноза ВСС. Химический элемент гадолиний (Gd^{3+}), используемый в качестве контрастного вещества в виде хелатов, способен накапливаться в зонах нежизнеспособного миокарда, выявляя не диагностированные ранее, неразличимые при эхокардиографическом исследовании мельчайшие рубцы, в том числе субэндокардиальные. Исходя из экспериментальных данных, такой «невидимый» субстрат, создавая электрофизиологическую гетерогенность миокарда, способен привести к стойким желудочковым аритмиям. Кроме того, количественный анализ выявленной при LGE рубцовой зоны позволяет точно рассчитать площадь постинфарктного поражения, а также выявить зону пограничной контрастности – так называемую серую зону (рис. 2). «Серая зона», которая, как правило, располагается вокруг основной рубцовой зоны – «зоны ядра», очевидно, является тем самым пограничным наиболее аритмогенным участком. Эти предположения подтверждаются клинически. Так, размер «серой зоны» рубца являлся независимым предиктором срабатываний КВД, имплантированных для первичной профилактики среди больных стабильной ИБС [39].

Заключение

Исследования в области молекулярных, генетических и патофизиологических основ внезапной сердечной смерти позволили выявить ее основные этиологические и патогенетические причины. Однако до сих пор отсутствует чувствительный, специфичный, простой в исполнении показатель, применимый «у постели больного», минимально изменяющийся во времени. Тем не менее существуют действительно перспективные методики, в частности, магнитно-резонансная томография миокарда с отсроченным контрастированием, методы выявления вегетативной дисфункции миокарда, различные нейрогуморальные маркеры, совершенствование которых, применение отдельно и в совокупности способно приоткрыть занавес аритмической непредсказуемости.

Статья опубликована при поддержке гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских научных учреждениях и государственных научных центрах Российской Федерации «Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий» (№ 14. Z50.31.0026)

Сведения об авторах:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Минздрава РФ, Москва

Бокерия Л. А. – д.м.н., акад. РАН, директор Центра.

Отделение неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии

Голухова Е. З. – д.м.н., акад. РАН, руков. отделения.

Громова О. И. – к.м.н., кардиолог, н.с. отделения.

Булаева Н. И. – к.биол.н., ст. н.с. отделения.

E-mail: gromova3112@gmail.com

Information about the author:

A. N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Olga I. Gromova – PhD, cardiologist.

E-mail: gromova3112@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gillum R. F. Geographic variation in sudden coronary death. Am Heart J 1990;119 (2 Pt 1):380–389.
2. Golukhova E. Z. Sudden cardiac death. Can results of randomized trials change our understanding of possible predictors and ways of prevention? Kreativnaya kardiologiya 2008;1:7–24. Russian (Голухова Е. З. Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики? Креативная кардиология 2008;1:7–24).
3. Boytsov S. A., Nikulina N. N., Yakushin S. S. et al. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: results of the Russian multi-centre epidemiological study of mortality, morbidity, and diagnostics and treatment quality in acute CHD (RESONANCE). Russian Journal of Cardiology. 2011; (2):59–64. DOI:10.15829/1560-4071-2011-2-59-64. Russian (Бойцов С. А., Никулина Н. Н., Якушин С. С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). Российский кардиологический журнал 2011;2:59–64. DOI:10.15829/1560-4071-2011-2-59-64)
4. Fishman G. I., Chugh S. S., DiMarco J. P. et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. Circulation 2010;122:2335–2348.
5. Goldberger J. J., Cain M. E., Hohnloser S. H. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. J Am Coll Cardiol 2008;52:1179–1199.
6. Santini M., Lawalle C., Ricci R. P. Primary and secondary prevention of SCD: who should get an ICD? Heart 2007;93:1478–1483.
7. Moss A. J., Hall W. J., Cannom D. S. et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. N Engl J Med 1996;335:1933–1940.
8. Moss A. J., Zareba W., Hall W. J. et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877–883.
9. Nieminen T., Lehtima T., Viik J. et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. Eur Heart J 2007;28:2332–2337.
10. Bardy G. H., Lee K. L., Mark D. B. et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225–237.
11. Rubart M., Zipes D. P. Mechanisms of sudden cardiac death. J Clin Invest 2005;115:2305–2315.
12. Myerburg R. J., Interian A., Simmons J., Castellanos A. Sudden cardiac death. In: Zipes DP, ed. Cardiac Electrophysiology: from Cell to Bedside. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004: 720–731.
13. George A. L. Jr. Molecular and genetic basis of sudden cardiac death. J Clin Invest 2013;123:75–83. doi:10.1172/JCI62928
14. Shmidt A., Azevedo C. F., Cheng A. et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 2007;115:2006–2014.
15. Nguyen T. P., Qu Z., Weiss J. N. Cardiac Fibrosis and Arrhythmogenesis: The Road to Repair is Paved with Perils. J Mol Cell Cardiol 2014;70:83–91.
16. Caron K. M., James L. R., Kim H. S. et al. Cardiac hypertrophy and sudden death in mice with a genetically clamped renin transgene. Proc Nat Acad Sci USA 2004;101:3106–3111.
17. Donoghue M., Wakimoto H., Maguire C. T. et al. Heart block, ventricular tachycardia, and sudden death in ACE2 transgenic mice with downregulated connexins. J Mol Cell Cardiol 2003;35:1043–1053.
18. Pitt B., Zannand F., Remme W. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. New Engl J Med 1999;341:709–717.
19. Sokol'skaya M. A. Aldosterone antagonists at prevention of sudden cardiac death. Annali arrhythmologii. 2006;4:49–56. Russian (Сокольская М. А. Антагонисты альдостерона в профилактике внезапной сердечной смерти. Анналы аритмологии 2006;4:49–56).
20. Tikhomirova V. E., Kryukova O. V., Serov R. A. et al. Phenotyping of Angiotensin-Converting Enzyme in the Human Heart. JACC 2015;6 (10S).
21. Zipes D. P., Rubart M. Neural modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. Heart Rhythm 2006;3:108–113.
22. Revishvili A. Sh., Ardashev A. V., Boytsov S. A. et al. All-Russian Scientific Society of Specialists on Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Pacing. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable antiarrhythmic devices. 3rd ed. Moscow: MAKS Press; 2013: 596 p. Russian (Ревишвили А. Ш., Ардашев А. В., Бойцов С. А. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: МАКС Пресс; 2013. 596 с.).
23. Tracy C. M., Epstein A. E, Darbar D. et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2013;61: e6–e75.
24. Priori S. G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Eur Heart J 2015;36:2793–2867 doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
25. Hohnloser S. H., Kuck K. H., Dorian P., et al for the DINAMIT Investigators. Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter – Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2004;351:2481–2488.
26. Bigger J. T. Jr., Whang W., Rottman J. N. 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 coronary artery bypass graft surgery. Circulation 1999;99:1416–1421.
27. 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;24:1204–1209.
28. Groh W. J. Lessons from a population: the limitations of left ventricular ejection fraction as the major determinant for primary prevention implantable cardioverter-defibrillators. J Am Coll Cardiol 2006;47:1167–1168.
29. Stecker E. C., Vickers C., Waltz J. et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular sys-

tolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. J Am Coll Cardiol 2006; 47:1161–1166.
30. Pillarisetti J., Emert M., Biria M. et al. Under-Utilization of Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients with Heart Failure – The Current State of Sudden Cardiac Death Prophylaxis. Indian Pacing Electrophysiol J 2015;15:20–29.
31. Shah B., Hernandez A. F., Liang L. Get With The Guidelines Steering Committee. Hospital variation and characteristics of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with heart failure: data from the GWTG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure) registry. J Am Coll Cardiol 2009;53:416–22.
32. Costantini O., Hohnloser S. H., Kirk M. M. et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. J Am Coll Cardiol 2009;53:471–479.
33. Gromova O. I., Aleksandrova S. A., Makarenko V. N., Golukhova E. Z. Contemporary predictors of life threatening arrhythmias. Kreativnaya kardiologiya.2012;2:30–46. Russian (Громова О. И., Александрова С. А., Макаренко В. Н., Голухова Е. З. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий. Креативная кардиология 2012;2:30–46).
34. Goldberger J. J, Cain M. E., Hohnloser S. H. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. J Am Coll Cardiol 2008;52:1179–1199.
35. Scott P. A., Barry J., Roberts P. R., Morgan J. M. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. Eur J Heart Fail 2009;11:958–966.
36. Golukhova E. Z., Gromova O. I., Merzlyakov V. Yu. et al. Heart rate turbulence and brain natriuretic peptide level as predictors for life-threatening arrhythmias in patients with coronary artery disease. Kreativnaya kardiologiya 2013;2:62–77. Russian (Голухова Е. З., Громова О. И., Мерзляков В. Ю. и др. Турбулентность ритма сердца и мозговой натрийуретический пептид как предикторы жизнеугрожающих аритмий у больных ишемической болезнью сердца. Креативная кардиология 2013;2:62–77).
37. Kanoupakis E. M., Manios E. G., Kallergis E. M. et al. Serum Markers of Collagen Turnover Predict Future Shocks in Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients With Dilated Cardiomyopathy on Optimal Treatment. J Am Coll Cardiol 2010;55:2753–2759.
38. Marcus G. M. Can Serologic Markers of Fibrosis Reveal an Arrhythmogenic Ventricular Substrate in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy? J Am Coll Cardiol 2010;55.№24. Editorial comment.
39. Catalano O., Moro G., Perotti M. et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance is complementary to left ventricle ejection fraction in predicting prognosis of patients with stable coronary artery disease. J Cardiovasc Magn Reson 2012;14:29. doi: 10.1186/1532-429X-14–29.

Поступила 05.07.17 (Received 05.07.17)