

35. *Shackleton, D. P.* Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in a Dutch cohort study / D. P. Shackleton // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1999. — Vol. 66. — P. 636.
36. *Shanahan, W.* Acute pulmonary edema as a complication of epileptic seizures / W. Shanahan // NY Med. — 1908. — Vol. 54. — P. 54–56.
37. *Shen, W.* Sudden unexpected nontraumatic death in 54 young adults: a 30-year population-based study / W. Shen et al. // Amer. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 25. — P. 699–704.
38. *So, E.* Postictal central apnea as a cause of SUDEP: evidence from a near-SUDEP incident / E. So, M. Sam, T. Lagerlund // Epilepsia. — 2000. — Vol. 41. — P. 1494–1497.
39. *Sperling, M.* Seizure control and mortality in epilepsy / M. Sperling et al. // Ann. Neurol. — 1999. — Vol. 46. — P. 45–50.
40. *Tavernor, S. J.* Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges — a role in sudden unexpected death in epilepsy? / S. J. Tavernor et al. // Seizure. — 1996. — Vol. 5, № 1. — P. 79–83.
41. *Tennis, P.* Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persons with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada / P. Tennis et al. // Epilepsia. — 1995. — Vol. 36, № 1. — P. 29–36.
42. *Terrence, C. F. Jr.* Unexpected, unexplained death in epileptic patients / C. F. Terrence Jr., H. M. Wisotzkey, J. A. Perper // Neurology. — 1975. — Vol. 25, № 6. — P. 594–598.
43. *Tupal, S.* Evidence supporting a role of serotonin in modulation of sudden death induced by seizures in DBA/2 mice / S. Tupal, C. Faingold // Epilepsia. — 2006. — Vol. 47. — P. 21–26.
44. *Venit, E.* Oxygenation prevents sudden death in seizure-prone mice / E. Venit, B. Shepard, T. Seyfried // Epilepsia. — 2004. — Vol. 45. — P. 993–996.
45. *Walczak, T.* Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? / T. Walczak // Drug Safety. — 2003. — Vol. 6, № 10. — P. 673–683.
46. *Walczak, T.* Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy / T. Walczak et al. // Neurology. — 2001. — Vol. 56. — P. 519–525.
47. *Williams, J.* Variability of antiepileptic medication taking behaviour in sudden unexplained death in epilepsy: hair analysis at autopsy / J. Williams et al. // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2006. — Vol. 77, № 4. — P. 481–484.
48. *Zarrelli, M. M.* Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980–1984 / M. M. Zarrelli, E. Beghi, W. A. Rocca, W. A. Hauser // Epilepsia. — 1999. — Vol. 40. — P. 1708–1714.
49. *Zielinski, J. J.* Epilepsy and mortality rate and cause of death / J. J. Zielinski // Epilepsia. — 1974. — Vol. 15, № 2. — P. 191–201.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.12-036.886:616.12-008.318

МИКРОВОЛЬТНАЯ АЛЬТЕРНАЦИЯ Т-ВОЛНЫ: МЕХАНИЗМЫ И ПРИМЕНЕНИЕ КАК ПРЕДИКТОРА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

О. Л. Бокерия*, В. А. Базаев, М. К. Санакоев

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

Ежегодно в США более 300 000 человек погибают от внезапной сердечной смерти (ВСС) вследствие сердечно-сосудистой патологии [14]. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД) является методом выбора при лечении данной категории пациентов и способна существенно снизить вероятность летального исхода [1]. Несмотря на то что имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов при сложных желудочковых аритмиях позволяет успешно предотвратить внезапную сердечную смерть, достаточно сложно осуществить отбор пациентов из общей популяции, для которых ИКД является наиболее оптимальным методом лечения [3].

В недавно проведенных исследованиях единственным критерием для селекции пациентов на имплантацию КД с целью первичной профилактики ВСС считалось уменьшение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [2, 3]. Фракция выброса

левого желудочка, являющаяся мерой сократимости миокарда, плохо отражает электрический субстрат, лежащий в основе внезапной сердечной смерти (ВСС) [40]. По данным ранее проведенных исследований, в которых за основу анализа брался только один критерий — ФВ ЛЖ, снижение абсолютного риска смерти после имплантации КД составило примерно 2,5% в год, а частота успешного лечения с помощью имплантируемых устройств — 5–7% в год. Согласно существующей парадигме стратификации риска для ВСС необходимо имплантировать 15–20 кардиовертеров-дефибрилляторов для спасения только одной жизни. Поэтому актуальной становится разработка более точных и надежных тестов, которые могли бы усовершенствовать критерии стратификации риска для ВСС. Использование теста микровольтной альтернации Т-волны (МАТВ) в качестве метода стратификации риска ВСС позволяет лучше всего выявить

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

электрические особенности миокарда у пациентов с кардиомиопатиями и определить пациентов с высоким риском развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЬТЕРНАЦИИ T-ВОЛНЫ

Альтернация T-волны (АТВ) определяется как следующие друг за другом колебания амплитуды и формы T-зубцов на ЭКГ. Наличие АТВ является признаком высокого риска развития желудочковых тахикардий. Когда колебания амплитуды T-волны являются достаточно большими, то они могут быть зарегистрированы на поверхностной электрокардиограмме — это так называемая визуализируемая альтернация T-волны (рис. 1). Данное явление впервые наблюдал Н. Hering в 1908 г. в экспериментах на собаках [15].

В это же время Т. Lewis сообщил, что альтернация T-волн возникает при значительном увеличе-

нии частоты сердечных сокращений, а также на фоне различных заболеваний миокарда, сделав вывод, что это увеличивает риск возникновения неблагоприятных событий. Впоследствии визуализируемая АТВ упоминалась в одном ряду таких клинических состояний, как кардиомиопатии, синдром удлиненного интервала Q–T, коронар-спазм, острый инфаркт миокарда, стенокардия Принцметала, лечение антиаритмическими препаратами, алкоголизм, перикардит, электролитный дисбаланс (см. рис. 1). Несмотря на то что визуализируемая АТВ на ЭКГ ассоциирована с высокой степенью развития желудочковых тахикардий, данное явление весьма редко встречается (0,1% случаев среди всех видов альтернаций) [2].

Чаще всего на практике клиницист может иметь дело с микровольтной альтернатией T-волны, то есть такой, которая не определяется на ЭКГ, но может быть записана с помощью специальных аппаратов, способных усиливать сигналы.

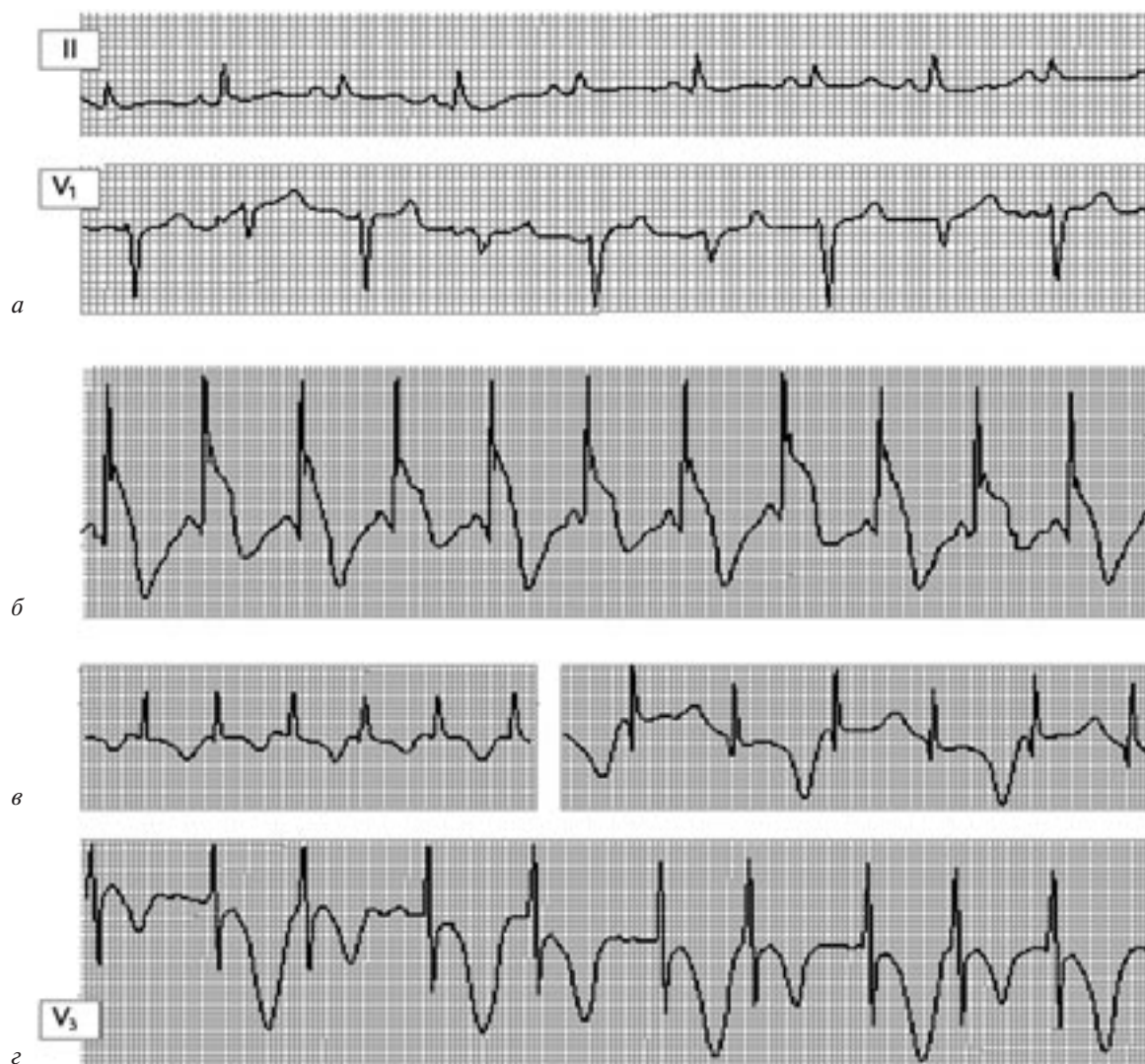


Рис. 1. Визуализируемая альтернация T-зубца при:

а — перикардите; б — стенокардии Принцметала; в — синдроме удлиненного интервала Q–T; г — электролитных нарушениях

Для обнаружения и количественной оценки микровольтной альтернции T -волны в 80-х гг. XX в. был разработан метод спектрального анализа. Данная работа установила тесную взаимосвязь между АТВ и электрической нестабильностью миокарда [40]. В 1994 г. D. Rosenbaum и соавт. [36], выполняя электрофизиологическое исследование, впервые сообщили о связи между микровольтной АТВ и восприимчивостью миокарда к развитию желудочковых тахикардий. У всех пациентов с АТВ индуцировалась желудочковая тахикардия при проведении электрофизиологического исследования. Первоначально для достижения сердечного ритма, необходимого для выявления АТВ, использовалась стимуляция предсердий. На сегодняшний день предпочтительным стало проведение нагрузочного теста, что позволило сделать данный тест стратификации риска ВСС простым, недорогим и неинвазивным.

ОСНОВНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АЛЬТЕРНИРУЮЩЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ. КЛЕТОЧНАЯ ОСНОВА АЛЬТЕРНАЦИИ T -ВОЛНЫ НА ЭКГ

Существуют убедительные доказательства того, что АТВ возникает в результате изменения процессов реполяризации мембраны клеток кардиомиоцитов во время альтернирующих сокращений сердца [45]. Изменение формы и продолжительности потенциала действия (ПД) клетки первоначально наблюдалось в одних и тех же участках желудочка с использованием микроэлектродов [21, 33]. Механизмы, связывающие клеточные изменения с альтернативой T -волны, были установлены посредством детального измерения потенциала клеточной мембраны миоцитов желудочков. Данные исследования были выполнены на морских свинках, у которых альтернатива T -волны индуцировалась посредством стимуляции предсердий [32].

Важно, что характеристики альтернции T -волны, полученные в данных экспериментах, совпадали с таковыми у людей. Было показано, что:

1. Биохимические процессы течения потенциала действия клеток и транспорта кальция у морских свинок и людей аналогичны.

2. Альтернатива T -волны индуцировалась и воспроизводилась при ЧСС выше пороговой (ЧСС, при которой выявляется АТВ).

3. Величина альтернции подвергалась титрованию и сохранялась в устойчивом состоянии (не требовалось резкого изменения ЧСС).

4. АТВ проявлялась прежде всего изменением пика T -волны, а не сегмента ST или комплекса QRS .

5. АТВ являлась строгим предиктором (фактически необходимым элементом) возникновения фибрилляции желудочков.

Данные положения позволили сделать вывод о том, что нарушение внутриклеточных процессов приводит к возникновению альтернции T -волны при различных заболеваниях сердца. Альтернатива T -волны, выявляемая на ЭКГ, в реальности соответствует существенно большему изменению реполяризации мембраны миоцитов. Поэтому обнаружение очень малых, едва различимых «микроволн-уровней» альтернции T -волн имеет физиологическую и прогностическую важность для пациентов.

КЛЕТОЧНЫЕ, СУБКЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ИЗМЕНЕНИЯ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ

Гипотеза реституции

Роль реституции в механизме клеточной альтернции была подтверждена в многочисленных смоделированных исследованиях [25, 35]. Изменение потенциала мембраны клеток миоцитов во время альтернирующих сокращений может быть вызвано неполным возвратом из состояния инактивации одного или нескольких ионных потоков, которые обуславливают процесс реполяризации [5, 21]. Это объясняет, почему альтернатива T -волны возникает у пациентов и экспериментальных животных при высокой ЧСС, которая значительно ниже у субъектов, восприимчивых к желудочковым аритмиям. Данное явление продемонстрировано в исследовании на одиночных клетках, в которых продолжительность потенциала действия и процесс реполяризации очень чувствительны к выбору времени появления преждевременного стимула [19]. Продолжительность ПД уменьшается экспоненциально по мере того как прогрессивно сокращается интервал сцепления с экстрасистолой. Удлиненная продолжительность ПД обязательно будет сопровождаться коротким диастолическим интервалом, и согласно реституции уменьшится длительность потенциала действия при последующем сокращении, у которого будет удлиненный диастолический интервал. Это будет причиной повторяющегося цикла потенциала действия «long—short—long». Ионные потоки клеточной мембраны, внутриклеточные процессы, контролирующие степень уменьшения продолжительности ПД после преждевременного стимула, — все это относится к реституции продолжительности потенциала действия [19, 26, 35].

Гипотеза транспорта кальция

Существуют данные о первичной роли транспорта кальция саркоплазматического ретикулума (СР) в механизме образования альтернции потенциала мембраны клетки [28, 30, 43, 45]. Было выявлено, что ингибирование транспорта кальция

путем блокирования рианодиновых рецепторов (*RyR*) или истощение саркоплазматического ретикулула с помощью кофеина приводит к исчезновению альтернации мембранного потенциала [6, 36, 37, 41, 42].

Субклеточные механизмы изменения кальция экспериментально исследовались на интактных образцах сердца. Было продемонстрировано, что на мембране миоцитов, восприимчивых к альтернации потенциала, экспрессировано значительно меньше протеина *SERCA2a* (белка, ответственного за обратный захват кальция в саркоплазматическом ретикулуме) [11, 18, 31] и рианодиновых рецепторов (белка, в значительной степени ответственного за выход кальция из саркоплазматического ретикулума) [12] по сравнению с мембраной резистентных миоцитов. Эксперименты, проведенные на нормальных миоцитах, которые подверглись фармакологической блокаде рианодиновых рецепторов (*RyR*) или *SERCA2a*, также продемонстрировали, что дисфункция любого из них является ключевым фактором в работе белков, участвующих в обмене кальция, вследствие чего может изменяться кальциевый ток [1, 9, 32]. По всей видимости, клеточная альтернация происходит, когда частота сердечных сокращений превышает способность кальциевого аппарата поддерживать кальциевый гомеостаз во время сокращений миокарда.

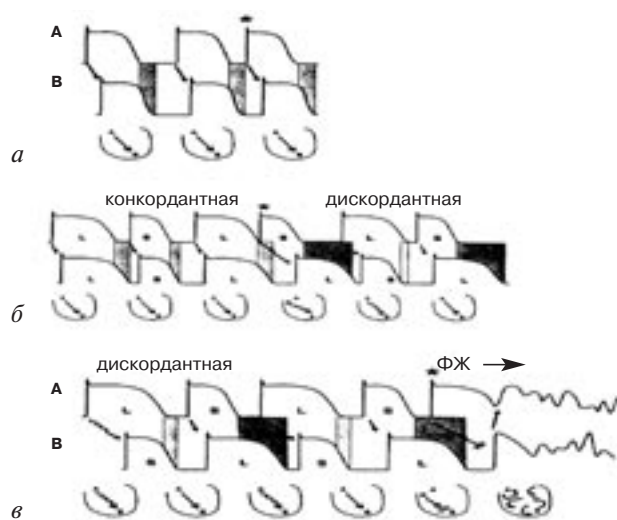


Рис. 2. Механизм дискордантной альтернации и желудочковой фибрилляции, индуцированной дискордантной альтернацией (а–в); потенциалы действия L (длинный) и S (короткий) распространяются между двумя участками желудочков (А, В). После преждевременного стимула (обозначен звездочкой) или при превышении критической ЧСС появляется альтернация реполяризации в противофазе между соседними клетками (дискордантная альтернация), что продуцирует однонаправленный блок проведения, распространение риентри, развитие ФЖ

ФЕНОМЕН ДИСКОРДАНТНОЙ АЛЬТЕРНАЦИИ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ

Развитие пространственной дискордантной альтернации (изменение потенциала мембраны, происходящее в противоположную фазу между соседними клетками) является ключом, связывающим клеточную альтернацию с аритмогенезом. На начальной стадии изменение фаз потенциала мембраны в миоцитах определенной области миокарда желудочка происходит синхронно: продолжительность потенциала действия увеличивается и уменьшается одинаково во всех клетках — конкордантная альтернация (рис. 2). Преждевременный стимул или высокая ЧСС переключают фазу потенциала мембраны в некоторых клетках таким образом, что одни из них подвергаются увеличению продолжительности ПД, в то время как другие популяции клеток подвергаются укорочению продолжительности ПД во время одного и того же сокращения (дискордантная альтернация) [31, 46].

Предложено два фундаментальных механизма образования дискордантной альтернации.

1. Дискордантность, возникающая на основе внутренних различий в кальциевом обмене и/или свойств реполяризации между клетками [31].

2. Компьютерное моделирование гомогенной ткани показало, что скорость проведения реституции изолировано или взаимодействуя с пространственной гетерогенностью реполяризации может потенциально привести к дискордантной альтернации [27, 47].

Дополнительный механизм, способствующий образованию дискордантной альтернации, связан с внутриклеточным разобщением [46]. Миоциты сердца соединены с помощью промежуточных контактов, которые позволяют проходить ионным потокам между клетками. В норме существующий электротонический интервал сцепления между клетками приводит к гомогенизации реполяризации. Напротив, межклеточное разобщение имеет тенденцию выявлять внутренние различия электрофизиологических свойств клетки [33]. В модели альтернации на морских свинках введение структурного барьера, приводящего к электротоническому разобщению соседних клеток, сильно облегчало развитие дискордантной альтернации [46].

Недавно была изучена связь клеточной альтернации с активацией круга риентри [31]. Преобразование альтернации из конкордантной в дискордантную (см. рис. 2, б) имеет значительные последствия для пространственной организации реполяризации в миоцитах желудочка. Во время дискордантной альтернации происходит возникновение пространственной и локальной дисперсии

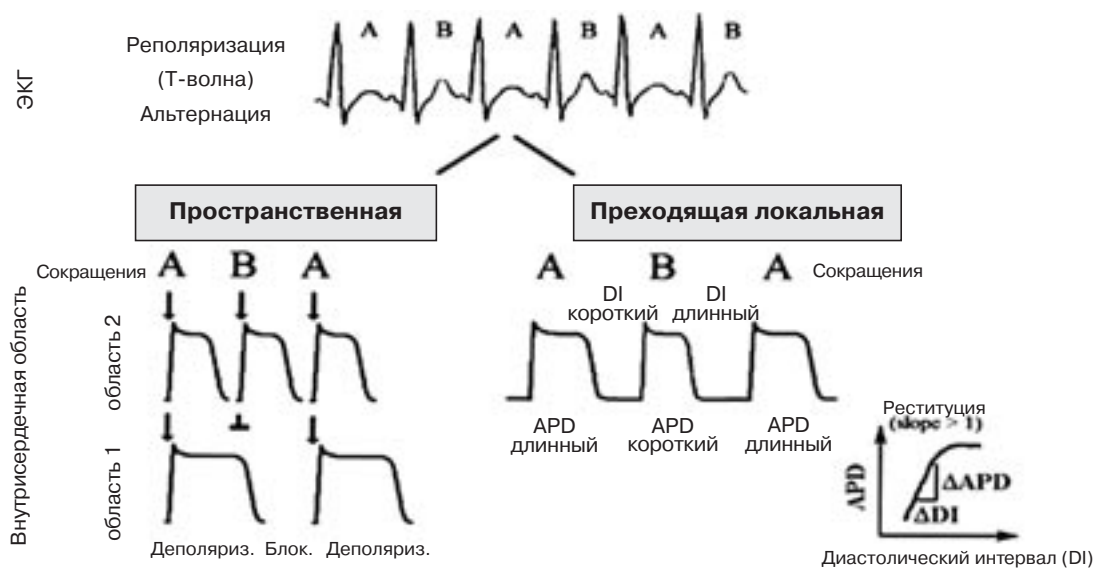


Рис. 3. Механизм пространственной и преходящей локальной дисперсии реполяризации, ведущий к возникновению альтернции Т-зубца

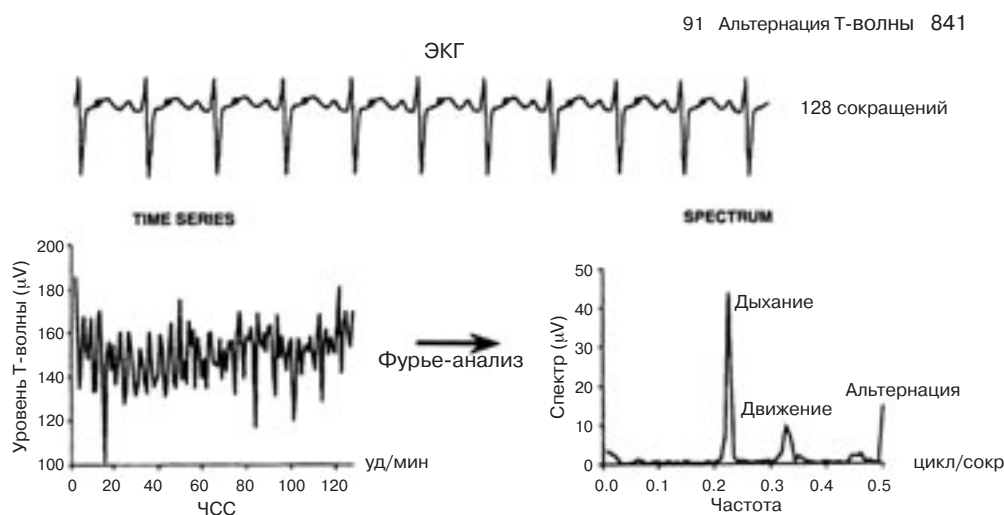


Рис. 4. Схематическое представление оценки микровольтной АТВ с использованием метода спектрального анализа (объяснение в тексте)

реполяризации (рис. 3). Дискордантная альтернция также образует субстрат, на фоне которого возникают условия для блока проведения импульса, при этом активация круга риентри может быть легко инициирована экстрасистолой (см. рис. 2, в).

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ АЛЬТЕРНАЦИИ Т-ВОЛНЫ

В основе определения микровольтной АТВ и ее количественной оценки лежит метод спектрального анализа в момент контролируемого увеличения ЧСС [5] (рис. 4). Для регистрации МАТВ используются холтеровские мониторы или системы чреспищеводной записи ЭКГ, в которых реализован данный метод. Альтернция Т-волны обнаруживается после спектрального анализа как пик флук-

туации потенциалов, происходящей на частоте 0,5 цикл/сокращение — альтернирующей частоте (рис. 4, 5). Колебания потенциалов на других частотах происходят от других источников, таких как дыхание, движение (см. рис. 5).

Данный метод включает в себя последовательную запись 128 комплексов *QRS* минимум из 3 ортогональных отведений; измерение амплитуды в одной и той же точке на каждой Т-волне комплексов *QRS* и получение серии сокращений; создание энергетического спектра для всех измененных частот в этих точках с помощью преобразования Фурье (ПФ).

Важная особенность метода спектрального анализа в том, что оценка статистической значимости АТВ (К-счет) определяется как отношение



Рис. 5. Альтернация T -волны после спектрального анализа представлена как пик флуктуации потенциала при частоте 0,5 цикл/сокр

энергии альтернации к стандартному отклонению уровня шума. Альтернация будет считаться значимой, если K -счет больше 3.

ИЗМЕРЕНИЕ АТВ У ПАЦИЕНТОВ

Тест включает себя запись электрокардиограммы во время отдыха, нагрузки и периода восстановления. Определение микровольтной альтернации T -волны основывается на том принципе, что величина АТВ увеличивается с увеличением частоты сердечных сокращений. Альтернация T -волны возникает на определенной частоте сердечных сокращений (пороговая ЧСС) и обычно воспроизводится и сохраняется при наличии ЧСС выше пороговой. Первоначально для увеличения ЧСС использовалась стимуляция предсердий. На сегодняшний день использование тредмилла с целью достижения требуемой ЧСС является предпочтительным нагрузочным протоколом. Модифицированные протоколы Брюса или Naughton можно использовать в зависимости от функциональной способности пациента [12]. Нагрузочную часть теста следует производить с постепенным и контролируемым увеличением ЧСС, особенно в диапазоне 100–110 уд/мин. Это важно,

потому что АТВ, развивающаяся при ЧСС выше 110 уд/мин, считается клинически незначимой.

Наличие микровольтной АТВ определяется ее величиной, отношением альтернаций (K -счет), взаимоотношением между МАТВ и ЧСС. Клинически значимой альтернация считается в случаях, когда амплитуда МАТВ больше 1,9 мкВ; K -счет больше 3; альтернация сохраняется дольше 1 мин и продолжается при ЧСС выше пороговой, специфической для пациента (начальная ЧСС). МАТВ — это низкочастотный низкоамплитудный сигнал, который может быть легко затемнен шумовыми артефактами, возникающими вследствие дыхания или движения. Использование мультиконтактных шуморедуцирующих электродов гарантирует адекватную запись ЭКГ.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ТЕСТА МАТВ

Тест МАТВ классифицируется как положительный, отрицательный и неопределенный. Если начальная ЧСС, при которой возникает и сохраняется МАТВ, не превышает 110 уд/мин — тест положительный. Основанием для выбора данного значения ЧСС являются наблюдения за здоровыми субъектами, у которых альтернация T -волны может возникать на фоне высокой ЧСС. Было сделано заключение, что альтернация на фоне высокой ЧСС прогностически не существенна.

Тест отрицательный в случаях, если альтернация непродолжительная или если она возникает при ЧСС более 110 уд/мин, а также если альтернация явно отсутствует при ЧСС более 105 уд/мин. Наконец, если пациент не может достигнуть ЧСС, равной 105 уд/мин, или если тест невозможно интерпретировать в промежутке ЧСС 100–110 уд/мин, то тест в этих случаях считается неопределенным. Например, у больного МАТВ развивается при ЧСС больше 110 уд/мин, но вследствие частых желудочковых экстрасистол или шумов на данной частоте возможно достижение только ЧСС 90 уд/мин. Так как нельзя убедиться в том, что тест отрицательный, его считают неопределенным.

Для улучшения интерпретации теста МАТВ в исследовании Alternans before Cardioverter

Классификация критериев теста МАТВ

Положительный тест	Отрицательный тест	Неопределенный тест
МАТВ присутствует в течение большей части теста (не обязательно весь тест) при условии, что ЧСС остается выше пороговой (специфической для пациента) для МАТВ	Если продолжительность АТВ не более 1 мин при ЧСС >105 уд/мин, без артефактов	МАТВ не возникает при ЧСС > 105 уд/мин (исключение положительного теста) и шум или экстрасистолы затрудняют интерпретацию при ЧСС в диапазоне 100–110 уд/мин (нельзя исключить отрицательный тест)

Defibrillator (ABCD) [17] были обновлены его критерии (см. таблицу).

Роль неопределенных тестов в стратификации риска ВСС, которые выявляются в 20–30% случаях [29], противоречивая. В недавнем исследовании [13, 16] положительные и неопределенные тесты были сгруппированы в одну «патологическую» группу, так как неопределенные тесты являются, по крайней мере, такими же предикторами заболеваний сердца, как и положительные. Данный подход является интуитивным, поскольку большинство неопределенных тестов – результат наличия чрезмерной эктопической активности желудочка или невозможности достижения ЧСС по меньшей мере 105 уд/мин. Если тест неопределенный вследствие чрезмерного шума, он должен быть немедленно повторен, поскольку приблизительно 50% таких тестов становятся положительными или отрицательными.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АТВ

Преимущество применения МАТВ в качестве предиктора ВСС продемонстрировано во многих исследованиях на различных популяциях пациентов. Пока еще не определены масштабы клинической значимости МАТВ-теста относительно синдрома удлиненного Q – T интервала, аритмогенной дисплазии правого желудочка [4], гипертрофической кардиомиопатии [39] и синдрома Бругада. Анализ данных проводился в основном у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка вследствие коронарной патологии сердца и с дилатационной кардиомиопатией неишемического генеза. Выявление положительного теста увеличивало риск развития желудочковых аритмий и общую смертность в обеих группах [16]. Однако положительная прогностическая ценность (ППЦ) теста составила 15–25% к одному–двум годам наблюдения. Аналогичные результаты показали другие стратификаторы риска ВСС: сниженная ФВ ЛЖ и электрофизиологическое исследование (ЭФИ). Наиболее высокая значимость АТВ-теста лежит в его высокой отрицательной прогностической ценности (ОПЦ), которая составила более 95% почти всех исследованиях [23].

D. Bloomfield и соавт. [4] в течение 20 мес наблюдали 549 пациентов с ФВ ЛЖ менее 40% и с ишемическими и неишемическими заболеваниями сердца. Было выявлено, что у пациентов с положительным тестом АТВ в 5 раз увеличивалась смертность или развитие желудочковой аритмии по сравнению с пациентами с отрицательным тестом. Отрицательная прогностическая ценность нормального теста относительно смертности или развития желудочковой тахикардии составила 97,5%. Такие же результаты получили A. Gehi

и соавт. [13] в недавно проведенном мета-анализе, который включал в себя 19 исследований с 2608 пациентами. ОПЦ и ППЦ составили в этих исследованиях 97,2 и 19,3% соответственно. Средняя продолжительность наблюдения составила 21 мес. Неопределенные результаты исключены из анализа. Анализ также выявил, что не было значительных различий в ОПЦ в различных клинических подгруппах. Положительная прогностическая ценность теста была самой низкой в предупреждении ВСС у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом независимо от значения ФВ ЛЖ (6%) и самой высокой – у пациентов с желудочковыми тахикардиями в анамнезе (51%). Это было ожидаемо, так как у пациентов, страдающих желудочковыми тахикардиями, есть субстрат, который является причиной патологической АТВ. Интересно, что ППЦ у пациентов с резко сниженной ФВ ЛЖ (популяция с застойной сердечной недостаточностью) была довольно высока (25,5%), с отсутствием существенной разницы между кардиомиопатиями ишемического и неишемического генеза. Исследование, проведенное D. Bloomfield и соавт. [4], мета-анализ A. Gehi и соавт. [13] и все предшествующие исследования показывают, что пациенты с отрицательным МАТВ-тестом имеют очень низкий риск развития ВСС и жизнеугрожающей желудочковой тахикардии. Использование такого признака, как ОПЦ, может позволить клиницистам лучше выявлять пациентов с низким риском ВСС среди больных, которым предполагается выполнить имплантацию КД.

Рентабельность данной стратегии была недавно изучена P. Chan и соавт. [8] в исследовании MADIT II, в котором участвовали пациенты с ишемической кардиомиопатией и ФВ ЛЖ менее 30%. Было сделано два вывода: МАТВ-тест являлся строгим и независимым предиктором развития всех причин смертности ($p < 0,002$); использование МАТВ-теста вместе с данными ФВ ЛЖ существенно улучшает рентабельность использования ИКД.

Тест МАТВ следует выполнять, когда аритмогенный субстрат устойчив. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), МАТВ-тест следует выполнять не раньше, чем через две недели после ИМ. T. Ikeda и соавт. [20] проанализировали результаты МАТВ-теста у 850 пациентов, у которых тест проводился спустя 2 нед после ИМ. Наличие альтернации T -волны было независимым предиктором ВСС или развития фибрилляции желудочков с коэффициентом опасности 5,9 и отрицательной прогнозирующей ценностью 99%. Напротив, в исследовании J. Tapanainen и соавт. [44], когда тест у пациентов проводился в течение 2 нед после инфаркта миокарда, большинство тестов

были незавершенными из-за неспособности пациентов выполнять физическую нагрузку. Даже при том, что ОПЦ теста сохранялась (99%), не наблюдалось повышенного риска неблагоприятных событий в условиях положительного МАТВ-теста, что связано с большим количеством неопределенных тестов.

При сравнении с другими стратификационными тестами ВСС, такими как сигнал-усредненная ЭКГ, чувствительность барорефлекса, дисперсия интервала $Q-T$, длительность комплекса QRS , вариабельность ритма, МАТВ-тест оказался более надежным [22]. S. Hohnloser и соавт. [17] обнаружили, что только МАТВ-тест являлся независимым предиктором развития желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков у 95 пациентов, которые подверглись имплантации КД с целью вторичной профилактики ВСС. Недавно проводилось мультицентровое проспективное исследование ABCD [10], в котором принимали участие 566 пациентов с ишемической кардиомиопатией и с неустойчивой желудочковой тахикардией. Всем пациентам проводилось ЭФИ и выполнялся АТВ-тест. Затем пациенты направлялись на имплантацию КД для первичной профилактики ВСС. Данное исследование позволит клиницистам сравнить стратегии использования ИКД для первичной профилактики ВСС на фоне применения электрофизиологического исследования и МАТВ-теста как стратификаторов риска ВСС. В действительности использование АТВ как начального скринингового теста, а также совместно с другими неинвазивными тестами или ЭФИ может значительно улучшить прогнозирующую ценность изолированно выполненного АТВ-теста. E. Rashba и соавт. [34] продемонстрировали на 144 пациентах с ишемической кардиомиопатией, которым выполнялось ЭФИ, что только альтернация T -волны была неинвазивным независимым предиктором внезапной смерти, приступов желудочковых тахикардий или адекватных шоковых ударов ИКД.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ АТВ-ТЕСТА

Несмотря на различные эффекты препаратов на возникновение альтернации, МАТВ-тест сохраняет существенную прогностическую ценность относительно возникновения желудочковых тахикардий [24]. В исследовании у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, где конечной точкой изучения были желудочковые нарушения ритма на фоне приема антиаритмических препаратов I, III и IV классов, АТВ-тест по сравнению с показателем ФВ ЛЖ имел лучшее прогностическое значение [38].

Сложным остается ответ на вопрос, касающийся проведения МАТВ-теста на фоне приема антиаритмических препаратов. Было выявлено, что бета-блокаторы уменьшают величину альтернации T -волны и у данных пациентов вероятность выявления положительного результата теста мала. Некоторые исследователи предполагают, что это связано со свойством бета-блокаторов снижать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Существует мнение, что для более точной оценки риска ВСС и уменьшения частоты неопределенных тестов бета-блокаторы нужно отменять перед проведением теста. Эффекты антиаритмических препаратов I класса, таких как прокаинамид, и препаратов III класса, таких как соталол и амиодарон, исследовались на небольших группах пациентов. Все препараты, по-видимому, сокращают величину альтернации T -волны, но значимость данного влияния еще не определена.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОВЕДЕНИЯ АТВ-ТЕСТА

Так как МАТВ-тестирование требует наличия сердечного ритма более 105 уд/мин, то тест считается неопределенным, если пациент не может достичь целевой нормы сердечного ритма вследствие заболевания сердца, приема препаратов или снижения функциональной способности. Есть предположение, что увеличение сердечного ритма для АТВ-теста возможно на фоне использования препаратов, например добутамина [7]. Кроме того, МАТВ-тест считается неопределенным, если присутствует частая желудочковая эктопия, которая затемняет альтернацию T -волн. У пациентов с постоянной формой ФП вследствие нерегулярности сердечного ритма и у пациентов с желудочковой стимуляцией из-за глубоких изменений реполяризации проведение МАТВ-теста также невозможно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы значительно усовершенствовались методы оценки МАТВ у пациентов с высоким риском развития желудочковых тахикардий.

Тест микровольтной альтернации зубца T при проведении нагрузочного стресс-теста предоставляет информацию о вероятности внезапной остановки сердца у конкретного больного. Простота и неинвазивность в проведении МАТВ-теста позволяет его использовать как средство стратификации риска ВСС у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка. С целью оценки в динамике изменения аритмогенного субстрата данный тест можно повторять регулярно через определенные интервалы. Прогностическая значимость альтернации T -волны в качестве

предиктора развития желудочковой тахикардии продемонстрирована в многочисленных исследованиях на различных популяциях пациентов. Это пациенты с желудочковыми тахикардиями в анамнезе, левожелудочковой дисфункцией, перенесшие острый инфаркт миокарда. Особенно высокая отрицательная прогностическая значимость МАТВ-теста, то есть отрицательные результаты МАТВ-теста указывают на очень низкий риск развития желудочковых тахикардий, и пациенты могут оставаться на консервативной терапии. Выявление положительного МАТВ-теста увеличивает риск развития желудочковых тахикардий в данной популяции. Однако необходимо проведение проспективных исследований для оценки и анализа положительных результатов МАТВ-теста у этой категории пациентов для профилактики жизнеугрожающих тахикардий и ВСС.

Работа выполнена при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям Российской Федерации. Государственный контракт 02.512.11.2338 от 02.06.2009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия, Л. А. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревшвили, Н. М. Неминуший // *Анналы аритмологии*. — 2006. — № 4. — С. 9–20.
2. Adam, D. Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation / D. Adam, J. Smith, S. Akselrod et al. // *Electrocardiol.* — 1984. — Vol. 17. — P. 209–218.
3. Bardy, G. H. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure / G. H. Bardy, K. L. Lee, D. B. Mark et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 225–237.
4. Bloomfield, D. M. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction / D. M. Bloomfield, J. T. Bigger, R. C. Steinman et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 456–463.
5. Boyett, M. R. A study of the factors responsible for rate-dependent shortening of the action potential in mammalian ventricular muscle / M. R. Boyett, B. R. Jewell // *J. Physiol. (Lond.)*. — 1978. — Vol. 285. — P. 359–380.
6. Bouchard, R. A. Effects of action potential duration on excitation-contraction coupling in rat ventricular myocytes: action potential voltage-clamp measurements / R. A. Bouchard, R. B. Clark, W. R. Giles // *Circ. Res.* — 1995. — Vol. 76. — P. 790–801.
7. Caffarone, A. T-wave alternans detection during exercise stress test and during dobutamine stress. A comparative study in patients with a recent myocardial infarction / A. Caffarone, A. Martinelli, P. Valentini et al. // *Ital. Heart J.* — 2001. — Vol. 2. — P. 265–270.
8. Chan, P. S. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II-eligible population / P. S. Chan, K. Stein, T. Chow et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 112–121.
9. Chinushi, M. Mechanism of discordant T-wave alternans in the in vivo heart / M. Chinushi, D. Kozhevnikov, E. B. Caref et al. // *Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 632–638.
10. Costantini, O. The Alternans Before Cardioverter Defibrillator (ABCD) Trial / O. Costantini, S. H. Hohnloser, M. M. Kirk et al. // *Late Breaking Clinical Trials Session, American Heart Association*, November 2006.
11. Diaz, M. E. Sarcoplasmic reticulum calcium content fluctuation is the key to cardiac alternans / M. E. Diaz, S. C. O'Neill, D. A. Eisner // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94. — P. 650–656.
12. Estes, N. A. M. I. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias / N. A. M. I. Estes, G. Michaud, D. P. Zipes et al. // *Amer. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 80. — P. 1314–1318.
13. Gehi, A. K. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis / A. K. Gehi, R. H. Stein, L. D. Metz et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46. — P. 75–82.
14. Hassack, K. F. Cardiac arrest associated with supervised cardiac rehabilitation / K. F. Hassack, R. Hartwig // *J. Cardiac. Rehab.* — 1982. — Vol. 2. — P. 402–408.
15. Hering, H. E. Experimented studien an Saugerth-erien uber das elektrokardiogramm. II. Mit-theilung / H. E. Hering // *Z. Exp. Pathol. Ther.* — 1910. — Bd. 7. — S. 363–378.
16. Hohnloser, S. H. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation / S. H. Hohnloser, T. Ikeda, D. M. Bloomfield et al. // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362. — P. 125–126.
17. Hohnloser, S. H. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study / S. H. Hohnloser, T. Klingenhoben, D. Bloomfield et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 2220–2224.
18. Huser, J. Functional coupling between glycolysis and excitation-contraction coupling underlies alternans in cat heart cells / J. Huser, Y. G. Wang, K. A. Sheehan et al. // *Physiol. (Lond.)*. — 2000. — Vol. 524. — P. 795–806.
19. Iharrar, V. Cycle length effect on restitution of action potential duration in dog cardiac fibers / V. Iharrar, B. Surawicz // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1983. — Vol. 244. — P. H782–H792.
20. Ikeda, T. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction / T. Ikeda, H. Saito, K. Tanno et al. // *Amer. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89. — P. 79–82.
21. Karagueuzian, H. S. Action potential alternans and irregular dynamics in quinidine-intoxicated ventricular muscle cells: implications for ventricular proarrhythmia / H. S. Karagueuzian, S. S. Khan, K. Hong et al. // *Circulation.* — 1993. — Vol. 87. — P. 1661–1672.
22. Kaufman, E. S. «Indeterminate» microvolt T-wave alternans predicts high risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction / E. S. Kaufman, D. M. Bloomfield, R. C. Steinman et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 1399–1404.
23. Kitamura, H. Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy / H. Kitamura, Y. Ohnishi, K. Okajima et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 295–300.
24. Komiya, N. The influence of beta-adrenergic agonists and antagonists on T-wave alternans in patients with and without ventricular tachyarrhythmia / N. Komiya, S. Seto, K. Nakao et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2005. — Vol. 28. — P. 680–684.
25. Konta, T. Significance of discordant ST alternans in ventricular fibrillation / T. Konta, K. Ikeda, M. Yamaki et al. // *Circulation.* — 1990. — Vol. 82. — P. 2185–2189.
26. Kurz, R. W. Ischaemia induced alternans of action potential duration in the intact heart: dependence on coronary flow, preload, and cycle length / R. W. Kurz, R. Mohabir, X.-L. Ren et al. // *Eur. Heart J.* — 1993. — Vol. 14. — P. 1410–1420.
27. Laurita, K. R. Role of passive electrical properties during action potential restitution in the intact heart / K. R. Laurita, S. D. Girouard, Y. Rudy et al. // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1997. — Vol. 273. — P. H1205–H1214.
28. Lee, H. C. Effect of ischemia on calcium-dependent fluorescence transients in rabbit hearts containing Indo-1: correlation with monophasic action potentials and contraction / H. C. Lee, R. Mohabir, N. Smith et al. // *Circulation.* — 1988. — Vol. 78. — P. 1047–1059.
29. Magnano, A. R. Autonomic nervous system influences on Q-T interval in normal subjects / A. R. Magnano, S. Holleran, R. Ramakrishnan et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 1820–1826.

30. Narayan, P. Mechanical alternans and the force-frequency relationship in failing rat hearts / P. Narayan, S. A. McCune, P.-M. L. Robitaille et al. // Mol. Cell. Cardiol. — 1995. — Vol. 27. — P. 523–530.
31. Pastore, J. M. Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry / J. M. Pastore, D. S. Rosenbaum // Circ. Res. — 2000. — Vol. 87. — P. 1157–1163.
32. Podrid, P. J. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia / P. J. Podrid, T. Fuchs, R. Candinas // Circulation. — 1990. — Vol. 82. — P. I-103–M13.
33. Poelzing, S. Altered connexin-43 expression produces arrhythmia substrate in heart failure / S. Poelzing, D. S. Rosenbaum // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2004. — Vol. 287. — P. H1762–H1770.
34. Rashba, E. J. Enhanced detection of arrhythmia vulnerability using T-wave alternans, left ventricular ejection fraction, and programmed ventricular stimulation: a prospective study in subjects with chronic ischemic heart disease / E. J. Rashba, A. F. Osman, K. MacMurdy et al. // Cardiovasc. Electrophysiol. — 2004. — Vol. 15. — P. 170–176.
35. Rashba, E. J. Influence of QRS duration on the prognostic value of T wave alternans / E. J. Rashba, A. F. Osman, K. MacMurdy et al. // Cardiovasc. Electrophysiol. — 2002. — Vol. 13. — P. 770–775.
36. Rosenbaum, D. S. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias / D. S. Rosenbaum, L. E. Jackson, J. M. Smith et al. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 235–241.
37. Saitoh, H. Alternans of action potential duration after abrupt shortening of cycle length: differences between dog Purkinje and ventricular muscle fibers / H. Saitoh, J. Bailey, B. Surawicz // Circ. Res. — 1988. — Vol. 62. — P. 1027–1040.
38. Sakabe, K. Predicting the recurrence of ventricular tachyarrhythmias from T-wave alternans assessed on antiarrhythmic pharmacotherapy: a prospective study in patients with dilated cardiomyopathy / K. Sakabe, T. Ikeda, T. Sakata et al. // Ann. Noninvasive Electrocardiol. — 2001. — Vol. 6. — P. 203–208.
39. Sarzi Braga, S. T-wave alternans is a predictor of death in patients with congestive heart failure / S. Sarzi Braga, R. Vaninetti, A. Laporta et al. // Int. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 93. — P. 31–38.
40. Smith, J. M. Electrical alternans and cardiac electrical instability / J. M. Smith, E. A. Clancy, R. Valeri et al. // Circulation. — 1988. — Vol. 77. — P. 110–121.
41. Spencer, C. I. Effects of nifedipine and low $[Ca^{2+}]$ on mechanical restitution during hypothermia in guinea pig papillary muscles / C. I. Spencer, S. E. J. N. Morner, M. I. M. Noble et al. // Basic Res. Cardiol. — 1993. — Vol. 88. — P. 111–119.
42. Stern, M. D. Theory of excitation-contraction coupling in cardiac muscle / M. D. Stern // Biophys. J. — 1992. — G3. — P. 497–517.
43. Sutton, P. M. I. Alternans of epicardial repolarization as a localized phenomenon in man / P. M. I. Sutton, P. Taggart, M. Lab et al. // Eur. Heart J. — 1991. — Vol. 12. — P. 70–78.
44. Tapanainen, J. M. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T-wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study / J. M. Tapanainen, A. M. Still, K. E. J. Airaksinen et al. // Cardiovasc. Electrophysiol. — 2001. — Vol. 12. — P. 645–652.
45. Traube, L. Ein Fall von Pulsus Bigeminus nebst Bemerkungen über die Leberschwellungen bei Klappenfehlern und über acute Leberatrophy / L. Traube // Berlin Klin. Wochenschr. — 1872. — Bd. 9. — S. 185–188.
46. Walker, M. L. Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death / M. L. Walker, D. S. Rosenbaum // Cardiovasc. Res. — 2003. — Vol. 57. — P. 599–614.
47. Watanabe, T. Relation between activation sequence fluctuation and arrhythmogenicity in sodium-channel blockade / T. Watanabe, M. Yamaki, I. Kubota et al. // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 1999. — Vol. 277. — P. H971–H977.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 576.32:615.81

РОЛЬ ГЕННЫХ И КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СОЗДАНИИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПЕЙСМЕЙКЕРА

Л. А. Бокерия*, М. В. Еремеева, Ю. А. Чудиновских

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

Одним из знаменательных событий в медицине XX в. было создание искусственных водителей ритма — электронных кардиостимуляторов. С момента появления первого искусственного водителя ритма в 1957 г. электронные кардиостимуляторы показали себя с очень хорошей стороны и помогли спасти жизнь многим пациентам. Тем не менее, электронные кардиостимуляторы обладают и определенными недостатками. Во-первых, они не способны регулировать реакцию миокарда на физические и эмоциональные нагрузки. Во-вторых, масса электрокардиостимуляторов и размер электродов не всегда могут

оптимально соответствовать физическому росту и развитию пациента. В-третьих, из-за возможных смещений имплантированного электрода в сердце в некоторых случаях невозможна оптимальная активация возбуждения и сокращения миокарда. В-четвертых, искусственные водители ритма подлежат регулярному тестированию, и через каждые 5–10 лет следует проводить замену батареек. В-пятых, на работу электронного пейсмейкера могут оказывать влияние различные электронные приборы. Таким образом, необходим поиск альтернативного метода лечения нарушений ритма.

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