

## ОТЧЕТ О ВЫПОЛНЕНИИ МЕЖВЕДОМСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ РАМН «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИК ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА (ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ)» на 2005–2008 гг.

Л. А. Бокерия\*, А. Ш. Ревшвили, Е. З. Голухова, В. А. Базаев

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

### ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ РЕШЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОБЛЕМЫ

Болезни сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения России и в значительной мере определяют уровень его смертности, временной и стойкой утраты трудоспособности. Известно, что почти в 50% случаев смертельные исходы при таком распространенном заболевании, как ИБС, носят внезапный, прежде всего аритмогенный характер (рис. 1–3).

В 2007 г. доля сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности составила 50,3%, что даже несмотря на снижение по сравнению с уровнем 2006 г. на 4% является самым высоким в мире показателем смертности на 100 тыс. населения. Из них примерно 16% приходится на внезапную сердечную смерть (ВСС), что составляет 250–350 тыс. человек, или 0,13–0,15% населения страны в год. На первый взгляд, это немного, однако эта цифра выше, чем в странах Западной Европы, США, Канаде, и она продолжает расти (рис. 4).

*Внезапная сердечная смерть* – это естественная смерть, связанная с сердечными причинами, которой предшествует внезапная потеря сознания, наступившая в течение 1 ч после появления острых симптомов; пациент может страдать заболеванием сердца, однако время и характер смерти являются неожиданными. В подавляющем большинстве случаев причиной смерти является нарушение сердечного ритма – так называемая фибрилляция желудочков сердца или желу-

дочковая тахикардия, которые можно устранить исключительно с помощью наружной дефибрилляции.

Большая доля жертв ВСС – это люди, находящиеся в расцвете творческих сил, продуктивные и содержащие семьи члены общества. С момента остановки кровообращения каждая минута бездействия снижает шансы человека на выживание примерно на 7–10% (рис. 5). К сожалению, в большинстве стран мира, где не создана система быстрого реагирования на случаи ВСС, выживаемость после госпитального периода не превышает 1–3% от числа доставленных в клинику пациентов. Жизнеугрожающие (злокачественные) нарушения ритма сердца, к числу которых относятся сложные желудочковые тахикардии, у больных с сочетанной сердечной патологией –

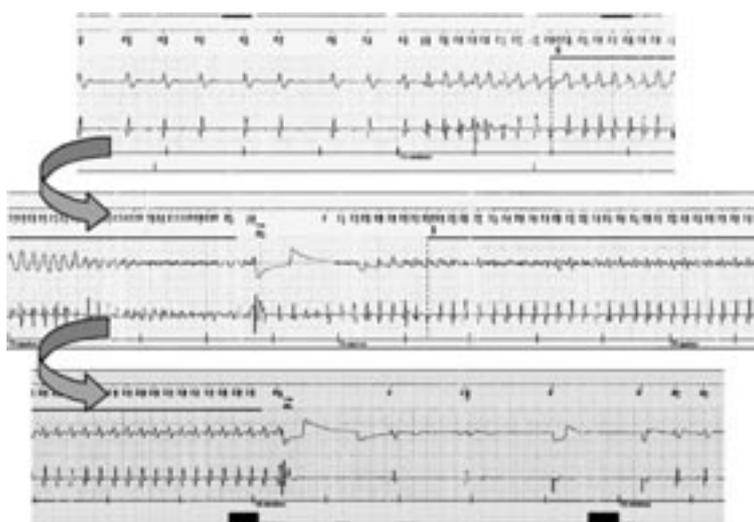


Рис. 1. Эпизод желудочковой тахикардии, зарегистрированный у пациента с ИБС и сердечной недостаточностью. На записи предсердной и желудочковой активности из памяти двухканального ИКД четко видно, как второй разряд ИКД в 30 Дж купирует фибрилляцию желудочков и восстанавливает синусовый ритм

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

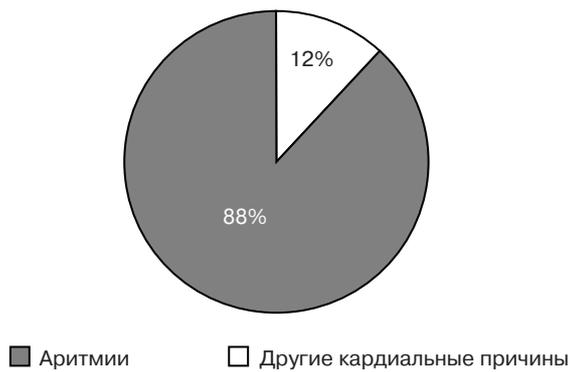


Рис. 2. Патогенез внезапной сердечной смерти (в 88% случаев причиной ВСС являются аритмии)

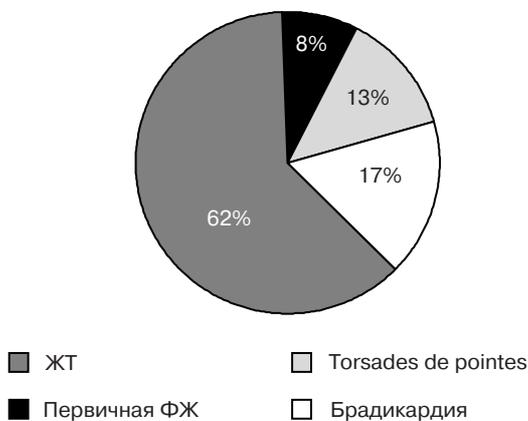


Рис. 3. Причины внезапной сердечной смерти. Частота — от 1 до 13 на 100 тыс. в возрасте до 35 лет (по материалам Bayes de Luna A., Amer. Heart J., 1989; Basso C., Calabrese F., Corrado D., Cardiovasc. res., 2001, vol. 50, p. 290–300).

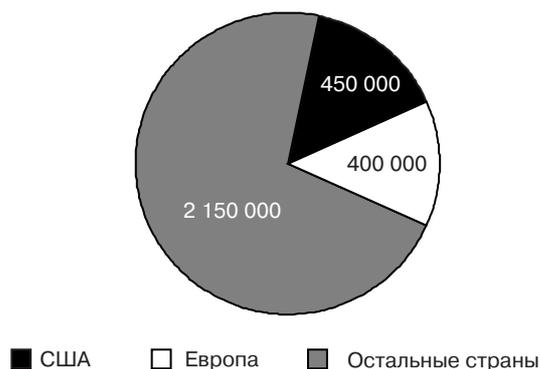


Рис. 4. Ежегодная частота внезапной сердечной смерти в мире (в России — 250–400 тыс., 2006 г., ВНОК)

ИБС, кардиопатиями, некоторыми врожденными пороками и синдромами — являются непосредственной причиной смерти в соответствующих группах больных и общей популяции в целом. Принимая во внимание рост числа сер-

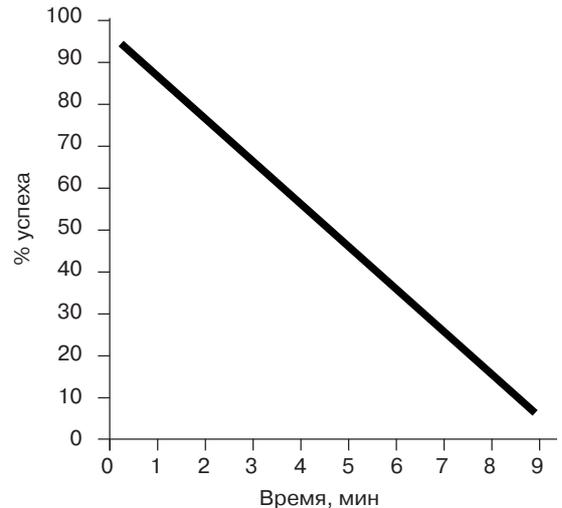


Рис. 5. Эффективность реанимационных мероприятий при ВСС в зависимости от времени их начала в минутах (Cummins R. O., Annals Emerg. Med., 1989, vol. 18, p. 1269–1275)

дечно-сосудистых заболеваний и в особенности ИБС, становится понятным, сколь актуальной стала проблема диагностики, профилактики и лечения больных с жизнеугрожающими аритмиями (рис. 6, 7).

Сложившаяся медико-демографическая ситуация определяет необходимость дальнейших исследований по разработке новых диагностических и лечебных технологий, методических рекомендаций, протоколов и стандартов лечения сложных аритмий с высоким риском внезапной сердечной смерти, в том числе при сочетанной сердечной патологии и у детей. Существенная реформация должна быть внесена в программу образования и подготовки специалистов и лицензирования профильных медицинских учреждений, а также в производство отечественных систем и электродов для электрокардиостимуляции, автоматических наружных и имплантируемых однокамерных кардиовертеров-дефибрилляторов.

Значительный вклад в развитие проблемы успешного лечения аритмий вносит НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН и созданный в 1998 г. на его основе Центр хирургической и интервенционной аритмологии МЗиСР РФ. Последний решает вопросы лечебного, организационного и кадрового характера, что позволило приступить к созданию регистра больных с нарушениями ритма и имплантируемыми устройствами и внедрить ряд новых диагностических и лечебных технологий.

Так как 75% всех случаев ВСС происходит в домашних условиях и 3/4 из них приходится на мужское население старше 50 лет, то основные реанимационные мероприятия, которые должны начинать свидетели данного эпизода, в первую

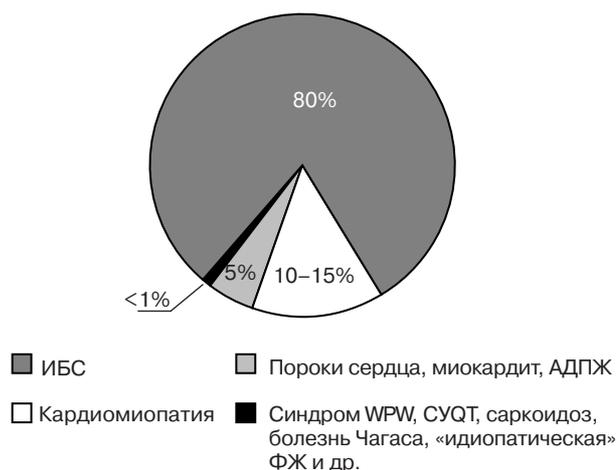


Рис. 6. Этиология внезапной сердечной смерти

очередь включают использование автоматических наружных дефибрилляторов (АНД). Оснащенные автоматическими наружными дефибрилляторами бригады парамедиков в США и Европе (пожарные, полицейские, сотрудники службы спасения) позволило в 2–3 раза увеличить выживаемость после перенесенной ВСС. Во многих развитых странах мира чрезвычайно эффективно действует программа PAD («Public Access Defibrillation» — «Публично доступная дефибрилляция»), которая предусматривает наличие и использование автоматических наружных дефибрилляторов в общественных местах (крупных торговых центрах, аэропортах, железнодорожных станциях, станциях метрополитена, в спортивных комплексах и т. д.), а также оборудование ими служб первой помощи (пожарная служба, МЧС, скорая помощь).

Программа PAD действует во многих странах и находит поддержку как на государственном уровне, так и на уровне частного сектора.

В России вопросами дефибрилляции и реанимации для больных во время ВСС занимаются только бригады скорой помощи, и, таким образом, теряется время на проведение жизненно важных реанимационных мероприятий и дефибрилляции. Не удивительно, что выживаемость больных после ВСС в России составляет менее 1%, в то время как в ряде стран Западной Европы и США этот показатель превышает 20%.

Решение целого ряда перечисленных проблем лежит в области наиболее актуального сектора лечебной, научной и социальной деятельности, определения состояния здоровья и демографической проблемы нации в целом. Реализация указанной программы позволит достичь и определенного экономического эффекта за счет снижения летальности, инвалидизации детей и взрослого населения страны.

В связи с вышесказанным Президиум Российской академии медицинских наук 16 февраля 2005 г. утвердил представленную академиком РАМН Л. А. Бокерия межведомственную программу «Совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца» (2005–2008 гг.) по следующим направлениям (рис. 8):

- разработка и внедрение в клиническую практику новых методов неинвазивной диагностики и прогнозирования жизнеугрожающих нарушений ритма сердца (табл. 1);

- разработка и внедрение в клиническую практику протоколов электрофизиологической диагностики сложных видов нарушений ритма

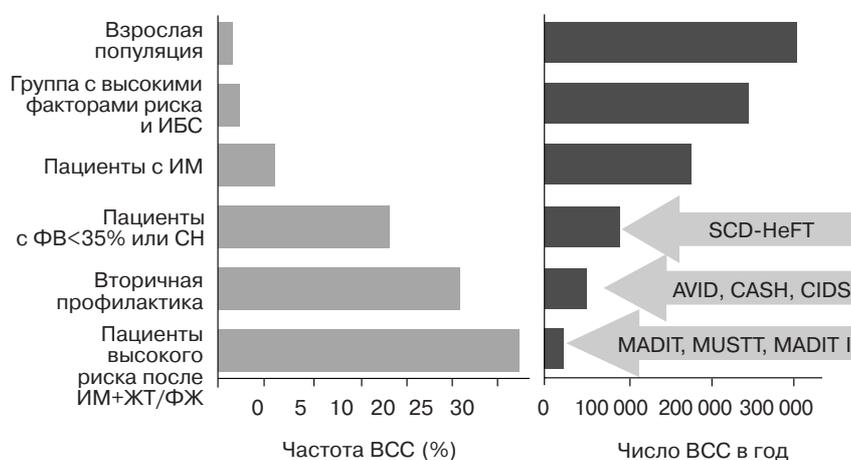


Рис. 7. Эпидемиология внезапной сердечной смерти (Muyeburg R. и соавт., 2001, с дополнениями авторов).



Рис. 8. Структура межведомственной программы по профилактике и лечению ВСС на 2005–2008 гг.

сердца, в том числе ишемических и некоронарогенных желудочковых тахикардий;

– разработка алгоритмов ведения больных с наиболее распространенными и прогностически неблагоприятными видами нарушений ритма сердца;

– формирование единого Регистра пациентов с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца.

Головным учреждением программы был определен ГУ НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, руководителем программы – академик РАМН Л. А. Берерия.

Таблица 1

**Основные мероприятия и финансирование раздела межведомственной программы по фундаментальным и прикладным медико-биологическим исследованиям**

Фундаментальные и прикладные медико-биологические исследования	Исполнитель	Срок исполнения	Источник финансирования	Финансовые затраты на реализацию, тыс. руб.	Ожидаемые конечные результаты
Изучение механизмов (патогенеза) формирования электрического поля сердца в норме и у больных с жизнеугрожающими аритмиями	НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН	2005–2008 гг.	Госбюджет	200	Проведение приоритетных исследований по топической диагностике жизнеугрожающих аритмий с использованием первого отечественного магнитокардиографа; создание патентноспособных технических устройств и технологий
Разработка основных методов ДНК-диагностики жизнеугрожающих аритмий	НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, Медико-генетический центр РАМН	2005–2008 гг.	Госбюджет	4500	Будут разработаны эффективные методы профилактики и лечения жизнеугрожающих состояний при врожденных каналопатиях, в том числе с использованием имплантируемых систем (методические рекомендации)
Изучение возможности использования новых алгоритмов неинвазивной оценки факторов риска развития жизнеугрожающих аритмий и изучение их прогностической значимости	НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, КНПК МЗиСР РФ, ММА им. И. М. Сеченова, Томский НИИПК	2005–2008 гг.	Госбюджет	265	Разработка методики скрининга пациентов с высоким риском ВСС (методические рекомендации)

ГУ НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН было поручено:

1) проведение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по созданию отечественных систем для диагностики и лечения аритмий с высоким риском внезапной сердечной смерти: низкопрофильных биполярных эндокардиальных электродов, имплантируемых одноканальных кардиовертеров-дефибрилляторов, электродов-катетеров для электрофизиологической диагностики, систем для неинвазивного поверхностного картирования и магнитокардиографии (сроки исполнения – 2005–2008 гг.);

2) продолжить проведение сертификационных курсов и лицензирование профильных учреждений по проблеме «Клиническая электрофизиология, интервенционная и хирургическая аритмология» для широкого внедрения в клиническую практику методов интервенционного и хирургического лечения аритмий;

3) совместно с Всероссийским обществом по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции принять участие в проведении Первого всероссийского съезда аритмологов;

4) ходатайствовать перед Министерством здравоохранения и социального развития России о проведении объединенной сессии с Российской академией медицинских наук по вопросам совершенствования помощи больным с высоким риском внезапной сердечной смерти и увеличения планируемых объемов оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи при сложных жизнеугрожающих аритмиях;

5) обратиться в Государственную Думу РФ с предложением провести слушания по вопросам организации программы «Публично доступной дефибрилляции» и принятия закона о проведении реанимационных мероприятий при ВСС свидетелями во внебольничных условиях.

*Целью данной программы* является создание комплексной системы скрининга, диагностики и лечения жизнеугрожающих аритмий в аспекте профилактики внезапной сердечной смерти. К важнейшим задачам данного проекта относятся разработка новых диагностических методик, стандартов и протоколов электрофизиологического исследования, хирургического и интервенционного лечения жизнеугрожающих аритмий, а также отечественной базы имплантируемых устройств, формирование системы непрерывного повышения уровня подготовки научных и лечебных кадров.

Задачи программы:

– организация и осуществление комплексных научных исследований по вопросам проведения скрининга факторов риска развития жизнеугрожающих аритмий сердца;

– разработка методов профилактики жизнеугрожающих аритмий;

– разработка новых терапевтических методов лечения жизнеугрожающих аритмий;

– совершенствование существующих и создание новых способов интервенционного лечения аритмий сердца у детей и взрослого населения страны в аспекте профилактики внезапной сердечной смерти;

– постепенный переход к качественно новому уровню эффективного оказания догоспитального этапа помощи больным с внезапной сердечной смертью с использованием АНД, а также специализированных медицинских услуг населению, страдающему аритмиями сердца различного генеза.

Программа предусматривает три основных этапа работ:

– комплексные научные исследования;

– разработка методов профилактики, диагностики и лечения жизнеугрожающих аритмий сердца;

– постепенный переход к качественно новому уровню специализированных медицинских услуг населению страны, страдающему аритмиями сердца различного генеза.

Сроки реализации основных этапов программы были рассчитаны на 2005–2008 годы.

## СИСТЕМА ПРОГРАММНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Перечень мероприятий по разделам программы включает фундаментальные и прикладные медико-биологические исследования:

1. Изучение фундаментальных механизмов формирования электрического поля сердца в норме и у больных с жизнеугрожающими аритмиями сердца различного генеза.

2. Изучение магнитного поля сердца в норме и при различных механизмах аритмогенеза.

3. Изучение возможности новых алгоритмов в неинвазивной оценке факторов риска развития жизнеугрожающих аритмий, оценка их прогностической значимости у пациентов с потенциально опасными аритмиями сердца.

4. Разработка новых алгоритмов дифференциальной диагностики тахикардий в имплантируемых устройствах – кардиовертерах-дефибрилляторах.

5. Изучение механизмов диссинхронии миокарда желудочков сердца у больных с сердечной недостаточностью и нарушениями функции проведения.

6. Создание новых диагностических электродов, наружных и имплантируемых устройств для предупреждения и лечения жизнеугрожающих аритмий сердца, в том числе на догоспитальном этапе.

## Ресурсное обеспечение программы

Объемы финансирования определены в соответствии с системой программных мероприятий. Общий объем бюджетных ассигнований должен был составить 906 425 тыс. руб., в том числе:

- на 2005 год – 216 520 тыс. руб.;
- на 2006 год – 224 645 тыс. руб.;
- на 2007 год – 230 545 тыс. руб.;
- на 2008 год – 234 725 тыс. руб.

Программные мероприятия подлежат приоритетному финансированию прежде всего из средств государственного бюджета и региональных бюджетов. К сожалению, финансирование данной программы из государственного бюджета не проводилось, и, таким образом, два аспекта программы, а именно: создание имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (30 млн руб.) и внедрение программы внебольничной помощи при ВСС с использованием автоматических наружных дефибрилляторов (АНД) (211 млн руб.), не были полностью реализованы.

Программа реализуется за счет средств федерального бюджета, средств бюджетов субъектов Российской Федерации, а также с привлечением средств из внебюджетных источников: из системы обязательного медицинского страхования и ряда других структур негосударственного статуса.

Программа осуществляется под непосредственным научным руководством Российской академии наук и кураторством Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Непосредственно за исполнение программы отвечает Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН.

Соисполнителями программы являются (см. рис. 8): ЦХИА МЗиСР РФ, ММА им. И. М. Сеченова МЗиСР, КНПК МЗиСР РФ, Медико-биологический Центр РАМН, НИИ педиатрии РАМН, Томский НИИПК Сибирского отделения РАМН.

Успешная реализация программы позволит к 2008–2012 гг. создать условия для значительного снижения уровня смертности, временной и стойкой утраты трудоспособности среди населения страны, страдающего жизнеугрожающими аритмиями и другими аритмиями сердца различного генеза.

Подведение итогов выполнения промежуточных этапов работ осуществляется на основе независимой экспертной оценки. Окончательные итоги реализации программы подводятся Президиумом РАМН и коллегией Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

## ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПУТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Программа предусматривает достижение следующих конечных результатов:

1. Разработка и внедрение программы экстренного применения автоматической наружной дефибрилляции (АНД), что позволит в сотни раз увеличить число выживших больных с внезапной сердечной смертью.

2. Разработка комплексной методики неинвазивной диагностики злокачественных аритмий у взрослых и детей, в том числе у больных с сердечной патологией (ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии).

3. Широкое внедрение скрининговых методов генетической диагностики для выявления пациентов с жизнеугрожающими аритмиями сердца.

4. Активное применение в клинической практике методов электрофизиологической диагностики и интервенционного лечения сложных форм аритмий сердца, в том числе у больных с органической патологией сердца.

5. Выработка системных показаний для радикального интервенционного и хирургического лечения больных с фибрилляцией предсердий, желудочковыми тахикардиями и органической патологией сердца.

6. Формирование критериев по применению новых методик оперативного лечения брадиаритмий у детей и взрослых, в том числе бивентрикулярной стимуляции сердца.

7. Создание Единого Всероссийского Регистра пациентов с Аритмиями сердца (ЕВРА), включающего:

– детей с аритмиями сердца и имплантируемые устройства;

– пациентов с врожденными пороками сердца, сочетающимися и осложненными аритмиями сердца;

– больных с приобретенными пороками сердца и фибрилляцией предсердий;

– пациентов с ишемической болезнью сердца и жизнеугрожающими желудочковыми тахикардиями;

– больных с сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проведения, которым требуется бивентрикулярная стимуляция сердца.

8. Нарращивание производства и разработка новых отечественных систем для диагностики и лечения аритмий с высоким риском ВСС (диагностических устройств, ЭКС, КВДФ, электродов и катетеров).

9. Эффективное функционирование комплекса организационных, экономических, информационных, социальных и специальных связей МЗиСР РФ,

НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, ведущих НИИ РАМН по решению насущных задач отрасли аритмологии.

Все перечисленные ожидаемые результаты программы будут сопровождаться регламентом передачи конечного результата для его дальнейшего использования в широкой медицинской практике и снабжены необходимыми данными с показателями их экономической, социальной и научной эффективности.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ

### 1. Фундаментальные и прикладные медико-биологические исследования

В связи с возрастающим значением сердечно-сосудистых заболеваний в структуре причин смертности населения чрезвычайно актуальной является проблема своевременного выявления жизнеугрожающих состояний и риска развития злокачественных аритмий как у взрослых больных, так и у детей, и в том числе у больных с сочетанной сердечной патологией (ИБС, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии), а также при первичных нарушениях ритма сердца.

Целью исследований в рамках межведомственной программы «Совершенствование диагностики, профилактики и лечения жизнеугрожающих аритмий сердца (внезапная сердечная смерть)» является развитие и оптимизация современных высокотехнологичных и эффективных методов диагностики злокачественных аритмий у больных, как взрослых, так и детского возраста, и в том числе у больных с сочетанной сердечной патологией, имеющих сложный и неблагоприятный прогноз, а также их внедрение в клиническую практику. Очевидно, что первоочередными являются задачи совершенствования и оптимизации неинвазивных методов стратификации факторов риска развития злокачественных аритмий и жизнеугрожающих состояний.

Пристальное внимание было обращено на следующие направления научно-исследовательской деятельности.

#### *Изучение механизмов (патогенеза) формирования электрического поля сердца в норме и у больных с жизнеугрожающими аритмиями*

В настоящее время большая часть исследователей придерживается точки зрения, согласно которой электрическая нестабильность сердца рассматривается как состояние, имеющее многофакторную природу. Соответственно, для надежного ее прогноза необходим комплексный анализ всех возможных причин и пусковых факторов.

В наших исследованиях традиционно ведущее место занимают проблемы аритмического синдрома у больных ИБС.

Но если раньше стратификации риска развития жизнеугрожающих аритмий в группе больных ИБС были посвящены 95% исследований, то сегодня, оставаясь первой, эта область несколько оттеснена проблемой прогнозирования жизнеугрожающих аритмий в группе больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда (НЗМ) — с дилатационной кардиомиопатией и постмиокардитическим кардиосклерозом, а также задачами поиска предикторов желудочковых аритмий (ЖА) у лиц молодого возраста с идиопатическими ЖА и у пациентов, перенесших операцию на сердце.

При обследовании пациентов данной категории и решении вопроса о прогнозе электрической нестабильности миокарда в нашей клинической практике наряду с обычно применяемыми диагностическими методами активно используются ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) и вариабельность ритма сердца, методы многоканального ЭКГ-картирования и магнитокардиографии.

Неинвазивные методы стратификации факторов риска развития злокачественных аритмий и жизнеугрожающих состояний делятся на:

#### *1) традиционные:*

- холтеровское мониторирование;
- ЭКГ-пробы с дозированной физической нагрузкой (ВЭМ, тредмил);
- QT-дисперсия, альтернация ST-T;

#### *2) современные:*

- ЭКГ высокого разрешения/спектрально-турбулентный анализ;
- вариабельность сердечного ритма (временной и спектральный анализ);
- поверхностное ЭКГ-картирование/ПК с дозированной физической нагрузкой;
- магнитокардиография.

#### *ЭКГ высокого разрешения*

В нашей практике используется как традиционный временной анализ наличия поздних потенциалов желудочков (ППЖ), так и спектрально-турбулентный анализ (СТА). Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) по данным суточного мониторирования и коротких записей ЭКГ позволяет оценить степень влияния вегетативной нервной системы и симпатовагусный баланс. Вариабельность сердечного ритма — чувствительный индикатор состояния вегетативной нервной системы, так как состояние вегетативного гомеостаза является одним из интегральных показателей, определяющих характер течения, прогноз и особенности лечебного воздействия при различных заболеваниях внутренних органов, и в первую очередь при нарушениях ритма сердца. Исследования последних лет свидетельствуют о наличии достоверной связи между

состоянием вегетативной нервной регуляции и смертностью от сердечно-сосудистых причин.

В наших исследованиях особенностей регуляции сердечного ритма и морфофункциональных особенностей миокарда у больных ИБС и НЗМ с сопутствующими желудочковыми аритмиями было показано, что оценка вариабельности сердечного ритма у больных с НЗМ позволяет объективно оценивать функциональное состояние больных. Динамическое наблюдение за показателями ВСР с отслеживанием резких их снижений может служить методом прогнозирования развития злокачественных аритмий и жизнеугрожающих состояний. Показатели ВСР у больных с НЗМ отражают функциональное состояние больных (по классификации NYHA) и имеют обратную линейную зависимость с фракцией выброса левого желудочка. В наибольшей степени ВСР снижена у больных с дилатационной кардиомиопатией III и IV функциональных классов по NYHA, у которых сердечный ритм практически ригидный. Больные с желудочковой экстрасистолией высоких градаций не имеют достоверных отличий по показателям ВСР от больных с ЖЭ низких градаций (рис. 9).

У больных с идиопатической желудочковой тахикардией выявляется достоверное снижение общей вариабельности сердечного ритма без изменения симпатовагусного баланса по сравнению со здоровыми пациентами. Таким образом, определение снижения общей вариабельности сердечного ритма без изменения симпатовагусного баланса позволяет диагностировать пароксизмальную желудочковую тахикардию у молодых больных как «идиопатическую».

У больных с ИБС и пароксизмальной мономорфной желудочковой тахикардией происходит уменьшение общей ВСР и резкое снижение низкочастотной составляющей спектра (LF). При этом симпатовагусный баланс (LF/HF) сдвигается в сторону относительного преобладания парасимпатической регуляции, что можно рассматривать как защитный механизм от развития жизнеугрожающих

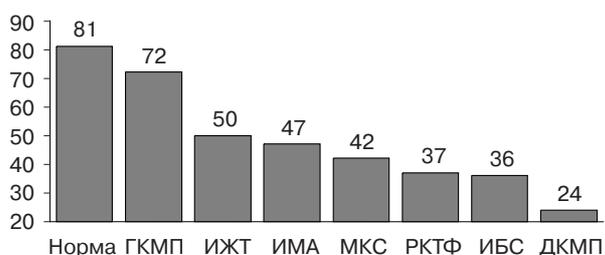


Рис. 9. Сравнение вариабельности сердечного ритма у больных с различными заболеваниями сердца. (исследуемый показатель — среднее значение по группе скорректированного SDNN, мс)

аритмий. Совместное использование значений фракции выброса левого желудочка и показателей спектрального анализа ВСР (log(LF) и HF%) позволяет стратифицировать больных с устойчивой желудочковой тахикардией с чувствительностью 73%, специфичностью 98% и диагностической надежностью 91% (рис. 10).

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН много внимания уделяется проблеме немедикаментозного лечения желудочковых аритмий. Комплексный анализ результатов хирургического лечения больных с сочетанной патологией (ИБС и желудочковые нарушения ритма) показал, что сочетание низкой ВСР и патологии на ЭКГ ВР обладает наилучшей прогностической ценностью для выявления предикторов желудочковых аритмий. Так, снижение парасимпатической активности и наличие поздних потенциалов желудочков являются неблагоприятными факторами в прогнозе послеоперационной летальности.

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН развивался целый ряд методов, позволяющих изучить особенности формирования электрического поля сердца в норме и у больных с жизнеугрожающими аритмиями.

Многоканальное поверхностное ЭКГ-картирование и многоканальная магнитокардиография — современные методы оценки электрофизиологического состояния сердца и локализации патологических процессов с использованием карт распределений электрического и магнитного полей сердца на поверхности тела.

Многоканальное поверхностное ЭКГ-картирование (ПК), или многоканальная регистрация ЭКГ со всей поверхности грудной клетки, применяется в нашем Центре достаточно давно для оценки электрофизиологического состояния сердца и локализации патологических процессов с использованием карт распределений электрического поля сердца на поверхности тела. Такой анализ обеспечивает достаточно тонкое пространственное разрешение кардиальных электрофизиологических явлений, при этом появляется возможность выделения локальных дефектов электрофизиологических свойств миокарда и нарушений последовательностей де- и реполяризации. В клиническом плане это говорит о том, что использование ПК в диагностике аритмий может быть в первую очередь нацеленным на топическую диагностику аритмогенных зон и на выявление электрофизиологической неоднородности миокарда, часто являющейся субстратом аритмий (рис. 11).

Как известно, нарушения реполяризации миокарда часто являются проявлениями электрофизиологической неоднородности миокарда, являющейся субстратом аритмий. Выявление и локализация

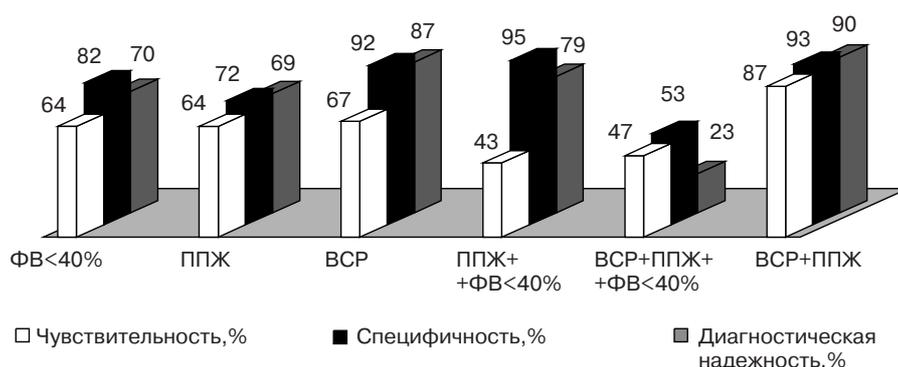


Рис. 10. Роль различных факторов риска и их сочетаний в прогнозировании жизнеугрожающих желудочковых аритмий у больных ИБС (ФВ – фракция выброса; ППЖ – поздние потенциалы желудков; ВСП – вариабельность сердечного ритма)

нарушений реполяризации миокарда помогают в оценке его аритмической уязвимости.

Рисунок 12 иллюстрирует возможности ПК в оценке функциональных изменений миокарда.

Поверхностное картирование позволяет оценивать объем пораженного миокарда у больных с ДКМП и МКС. Увеличение индекса разности изоинтегральных карт *QRST* коррелирует с депрессией сократительной функции ЛЖ. В то же время выраженная депрессия сократительной функции желудочков, первая среди других факторов, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (развитием летальных исходов) больных НЗМ (см. рис. 12).

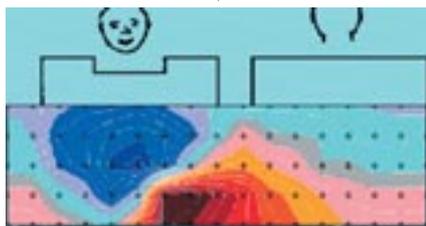
Поверхностное картирование выявляет отличия процесса реполяризации миокарда желудочков у пациента с синдромом LQT от нормального,

на традиционной ЭКГ не выявляется никаких особенностей, кроме удлинения интервала *Q–T*.

В последние годы магнитометрические методы исследования биологических объектов из экспериментальных лабораторий все активнее входят в клинику. В отделении неинвазивной аритмологии проводится клиническая апробация первого в России промышленного образца магнитокардиографа (МКГ), позволяющего проводить регистрацию магнитного поля сердца человека в обычных помещениях, не требующих специального экранирования. Данный магнитокардиограф является семиканальным, и с его помощью проводят измерения в 36 точках прекардиальной области (рис. 13). При исследовании диагностических возможностей МКГ важным направлением работы является



Cardiag (80 отведений)



Карты на развертке поверхности грудной клетки человека. В каждой точке – значение интенсивности потенциала или его функции:  
 – изопотенциальная;  
 – изоинтегральная;  
 – изохронная

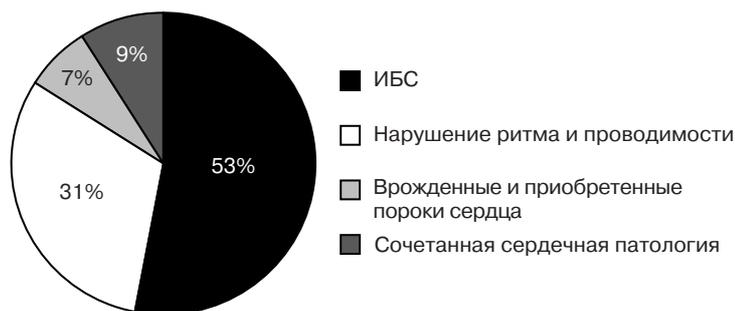


Рис. 11. Проведение поверхностного ЭКГ-картирования.

На диаграмме (справа) – число пациентов (в %) с данной патологией (за 10 лет), которым выполнялось ЭКГ-картирование. В течение 10 лет выполнено 4072 исследования 3365 пациентам

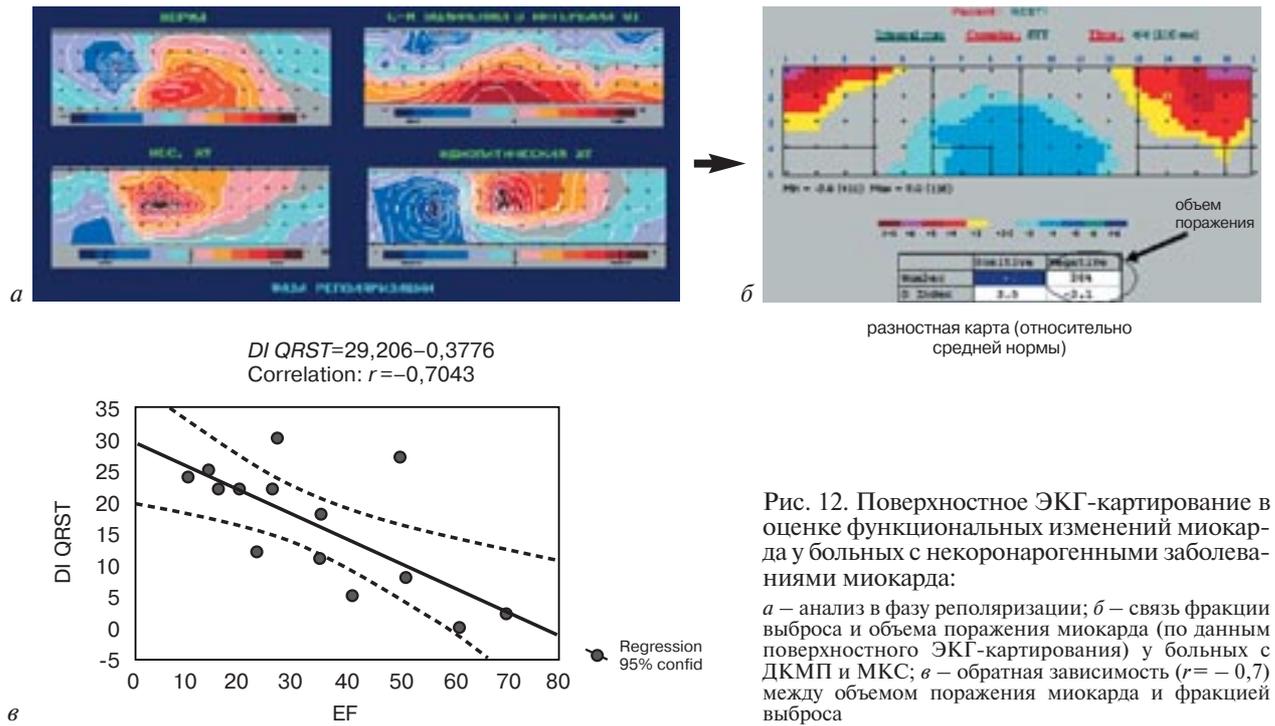


Рис. 12. Поверхностное ЭКГ-картирование в оценке функциональных изменений миокарда у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда:

а – анализ в фазу реполяризации; б – связь фракции выброса и объема поражения миокарда (по данным поверхностного ЭКГ-картирования) у больных с ДКМП и МКС; в – обратная зависимость ( $r = -0,7$ ) между объемом поражения миокарда и фракцией выброса

выделение информативных признаков на магнитокардиограммах у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма. Показано, что ЭКГ и МКГ взаимосвязаны и дополняют друг друга: ЭКГ чувствительна к радиальным компонентам волны возбуждения; МКГ чувствительна к тангенциальным компонентам волны возбуждения; МКГ меньше зависит от влияния тела как многослойной проводящей среды.

Возможное клиническое применение МКГ – диагностика аритмий, выявление и локализация нарушений реполяризации миокарда – оценка аритмической уязвимости миокарда. Другим направлением в исследовании кардиологических диагностических возможностей МКГ является фетальная магнитокардиография – изучение и мониторинг сердечных временных интервалов, вариабельности ритма сердца и фетальных аритмий.

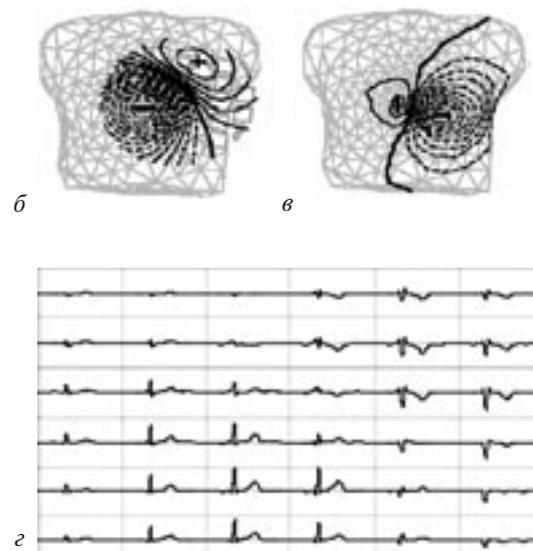


Рис. 13. Магнитокардиография (МКГ) – неинвазивная и бесконтактная регистрация магнитокардиосигналов над грудной клеткой исследуемого пациента, на расстоянии 0,5–1 см от поверхности, с последующим компьютерным анализом:

а – проведение магнитокардиографии; б – электрическое поле сердца; в – магнитное поле сердца; г – магнитокардиограммы

## 2. Разработка основных методов ДНК-диагностики жизнеугрожающих аритмий

Наибольшая эффективность терапии ИКД и значительное увеличение продолжительности жизни показаны в группе пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, а именно в группе первичных (генетически детерминированных) нарушений сердечного ритма – каналопатий.

Возможности прямой ДНК-диагностики:

- дифференциальная диагностика;
- подтверждающая диагностика;
- пресимптоматическая диагностика;
- пренатальная диагностика.

Ее использование дает возможность осуществить своевременные и оптимальные лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти.

В отсутствие адекватной терапии выживаемость больных с каналопатиями не превышает 50% в течение 5 лет после первого синкопального эпизода, причем, как правило, погибают люди репродуктивного и трудоспособного возраста (20–45 лет). Использование молекулярно-генетических технологий, направленное на увеличение частоты рождения здоровых детей в семьях пациентов с каналопатиями, в перспективе приведет к снижению неизбежных затрат государства на лечение и социальную адаптацию больных.

Согласно экспертным оценкам, в США и Европе ранняя молекулярная диагностика в семьях больных позволяет снизить затраты на выявление и лечение одного больного с наследственными нарушениями сердечного ритма в среднем на 15 тыс. \$ в год, считая частоту и стоимость госпитализации, сроки снижения трудоспособности и инвалидизации.

К сожалению, в целом ряде стран, включая Россию, у значительной части таких больных диагноз устанавливается поздно, после перенесенных эпизодов остановки сердца, а иногда и посмертно, зачастую в семьях, в которых несколько кровных родственников уже погибли при сходных обстоятельствах.

Большинство каналопатий с высоким риском ВСС наследуются по аутосомно-доминантному типу, что заставляет ожидать высокой частоты случаев болезни среди кровных родственников пробанда. Оценка риска внезапной смерти и выбор тактики лечения у таких пациентов в значительной степени базируются на информации о молекулярно-генетической природе заболевания.

Из основных методов прямой ДНК-диагностики используются:

- PCR (ПЦР – полимеразная цепная реакция) – увеличение малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты;
- SSCP (Single Strand Conformation Polimorphism) – анализ конформационного полиморфизма однострессовой ДН;
- прямое секвенирование по Сенгеру – определение нуклеотидной последовательности молекулы ДНК;
- RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), полиморфизм длины рестрикционных фрагментов – варьирование по длине фрагментов ДНК, образуемых специфическими рестрикционными эндонуклеазами из геномной ДНК.

В настоящее время в мире молекулярно-генетические методы используются для диагностики синдромов удлиненного и короткого интервала  $Q-T$ , синдрома Бругада, синдрома Леви–Ленегра, синдрома слабости синусного узла, идиопатических желудочковых тахикардий.

В отделении хирургического лечения тахиаритмий в содружестве с медико-генетическим центром РАМН разработана и проводится ДНК-диагностика ряда заболеваний, сопровождающихся высоким риском развития желудочковых тахикардий (табл. 2).

За последние годы был обследован 451 пациент из 153 семей. Мутации верифицированы у 207 (46%) пациентов. Лица с положительными результатами ДНК-диагностики составили группу высокого риска внезапной смерти, и для них было проведено раннее антиаритмическое или хирургическое лечение, исходя из клинической картины и индивидуальных генетических особенностей.

Таблица 2

Выборка больных, для которых была проведена ДНК-диагностика в 2004–2008 гг.

Заболевание	Число семей	Число больных и здоровые кровные родственники
Синдром удлиненного интервала $Q-T$	84	181/136
Синдром Бругада	14	14/14
Синдром слабости синусного узла	5	8/6
Синдром Леви–Ленегра	3	3/0
Идиопатическая ФЖ	10	16/8
Идиопатическая ФП	22	30/2
Нарушения ритма при ДКМП	15	21/14

У 317 пациентов с диагнозом «синдром удлиненного интервала  $Q-T$ » при анализе кодирующей последовательности и прилегающих интронных областей генов *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2* и *KCNJ2*, кодирующих  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы калиевых и натриевых каналов кардиомиоцитов, было выявлено 46 мутаций, что составило 62% (196 пациентов). У 5 (6%) пробандов были выявлены по две независимые мутации в заинтересованных генах (рис. 14). Большая часть мутаций (43%) была выявлена в гене *KCNQ1*, который явился наиболее частым генетическим вариантом синдрома удлиненного интервала  $Q-T$ , тип I. Вторым по частоте является синдром удлиненного интервала  $Q-T$ , тип II. Формы *LQT5*, *LQT6* и *LQT7* являются минорными в российской выборке больных и их суммарный вклад в структуру заболевания незначителен (не превышает 3%).

У 38% пробандов не удалось выявить молекулярно-генетическое нарушение, явившееся причиной заболевания. Скорее всего, в большинстве этих случаев причиной заболевания являются мутации других, пока неизвестных генов, ответственных за синдром удлиненного интервала  $Q-T$ .

На рисунке 15 представлена схема  $\alpha$ -субъединицы (показана синим – *KCNQ1*) и  $\beta$ -субъединицы (показана красным – *KCNE1*) белков, входящих в состав калиевого канала, обеспечивающего медленный компонент тока с задержанным выпрямлением (IKs) фазы реполяризации. Выявленные мутации приводят к изменениям первичной последовательности белка во всех его функциональных отделах, что детерминирует клиническую картину *LQT1* и *LQT5*.

Методы ДНК-диагностики позволяют выявить мутацию A572D, локализованную в 12 экзоне гена

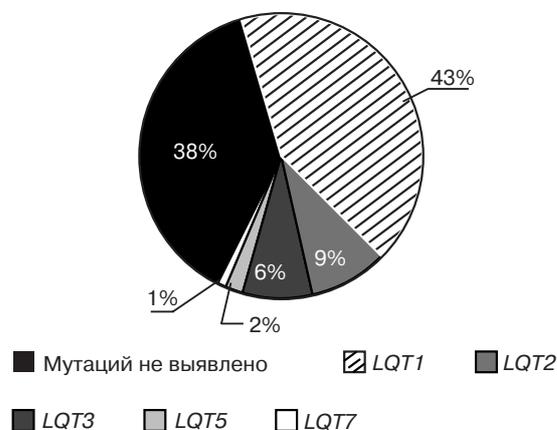


Рис. 14. Доля изученных молекулярно-генетических вариантов заболевания в общей структуре синдрома удлиненного интервала  $Q-T$  в российской выборке больных ( $n=317$ )

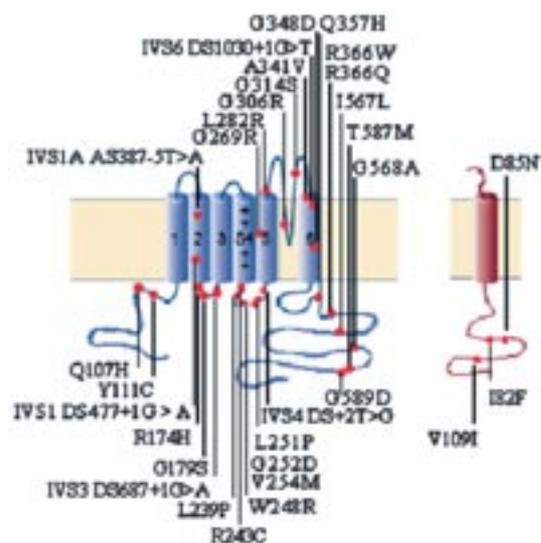


Рис. 15. Схемы  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц с выявленными мутациями в генах *KCNQ1* и *KCNE1*, ответственных за развитие *LQT1* и *LQT5* ( $n=39$ )

*SCN5A*, которая детерминирует фенотипические проявления *LQT3*.

На рисунке 16 показаны результаты генетического исследования, которые выявляют мутацию A341V у пробанда с отягощенным семейным анамнезом по ВСС. Мутация A341V в нашем исследовании стабильно характеризовалась тяжелым течением. За последние 2 года было верифицировано 27 мутаций, из них T983I *de novo*.

У одного пациента с предположительным диагнозом «идиопатическая желудочковая тахикардия» была идентифицирована мутация T983I в гене *KCNH2*, ответственная за синдром короткого интервала  $Q-T$ . Во время ЭФИ была индуцирована фибрилляция желудочков, проведена наружная дефибрилляция. Высокоамплитудные, узкие зубцы T и практически отсутствующий изоэлектрический сегмент ST-интервала – признаки, часто наблюдаемые при этом заболевании.

На рисунке 17 показаны схемы  $\alpha$ -субъединицы (показана синим – *KCNH2*) и  $\beta$ -субъединицы (показана красным – *KCNE2*) белков, входящих в состав калиевого канала, обеспечивающего быстрый компонент тока с задержанным выпрямлением (IKr) фазы реполяризации. На схемах  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц отмечена локализация мутаций в генах, выявленных у российских больных с *LQT2* и *LQT6*. Мутация T983I (замена треонина на изолейцин), локализованная в С-терминальной области белка, кодируемого геном *KCNH2*, является новой.

Злокачественное течение заболевания, вплоть до внезапной смерти, отмечено у тех пациентов, у которых было верифицировано более 1 мутации в



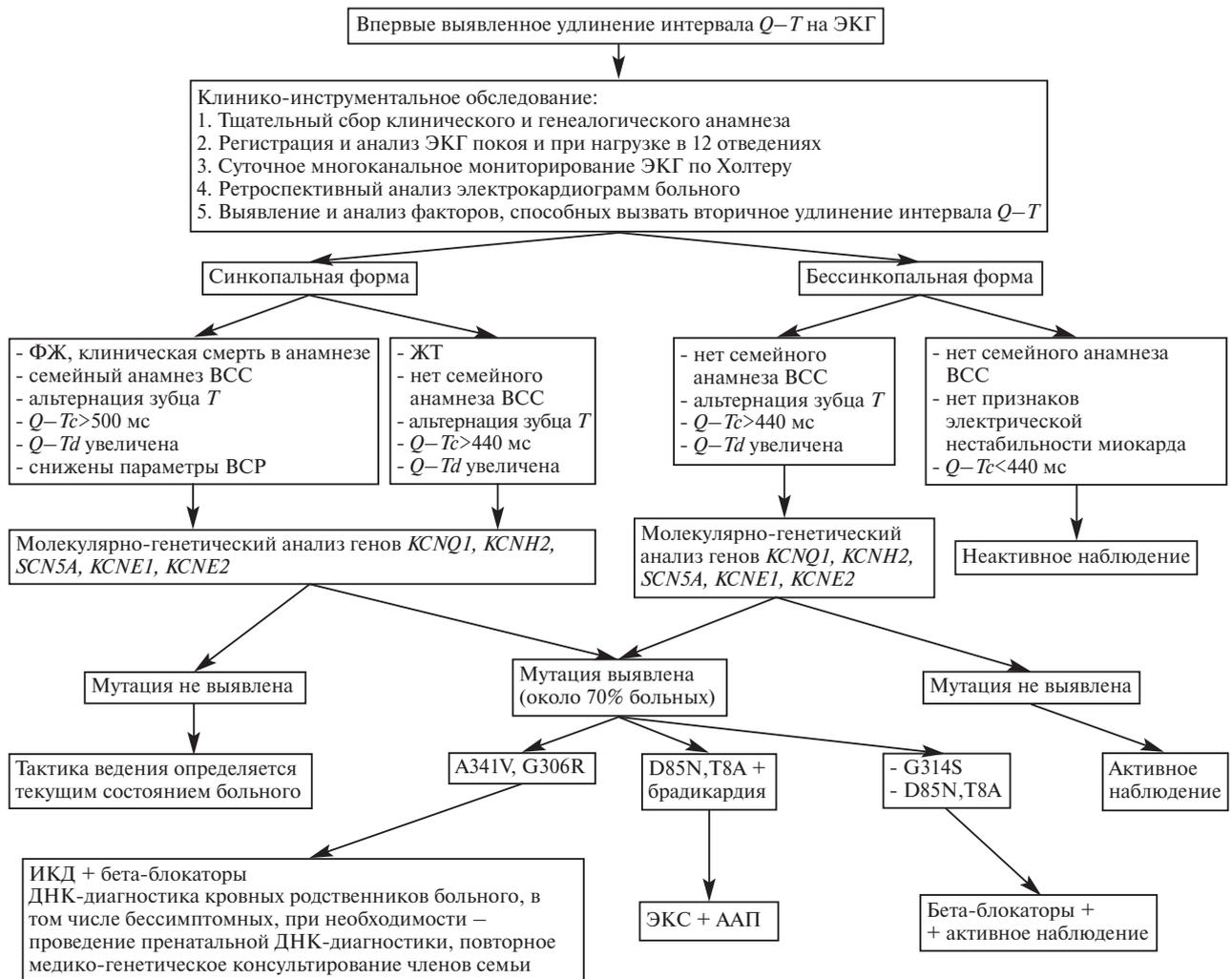


Рис. 19. Алгоритм диагностики впервые выявленного удлинения интервала Q–T на ЭКГ

3.1. Нарушения сердечного ритма являются неотъемлемым элементом клинической картины сердечной недостаточности (СН), особенно у больных с III и IV функциональными классами. Клиническое значение нарушений ритма при СН рассматривается главным образом как фактор провокации внезапной смерти у этих больных. Известно, что риск смерти у пациентов с СН в зависимости от тяжести заболевания составляет от 10 до 50% в год. Примерно половина смертей у этих больных происходит внезапно и вызвана в основном ЖТ, генерирующей фибрилляцию желудочков. Кроме того, аритмии расцениваются в качестве непосредственных причин развития или прогрессирования СН. В то же время такие вопросы, как клиническая значимость нарушений ритма, патогенез, а также лечебная антиаритмическая тактика у больных с СН, в качестве единого блока изучены недостаточно. Поэтому большое внимание уделяется изучению нейрогуморальных и структурно-

функциональных аспектов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных ИБС.

В связи с вышеизложенным были инициированы новые методы и соответствующие модификации известных методов, позволяющие получить функциональные, анатомические, электрофизиологические, нейрогуморальные характеристики различных этапов болезни у пациентов соответствующей категории, выделить факторы риска развития жизнеугрожающих состояний: биохимические маркеры (уровень натрийуретических пептидов BNP и proBNP, факторы роста и др.), которые могут служить важным критерием диагностики и прогнозирования сердечной недостаточности уже на ранних стадиях ее развития. BNP обладает высокими показателями чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности в отношении хронической СН, и кроме того, по динамике концентрации данного гормона можно судить об эффективности проводимого лечения.

В настоящее время проводится исследование влияния операций реваскуляризации миокарда на структурно-функциональные и нейрогуморальные аспекты ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью I–IV ФК. В частности, изучаются: взаимосвязь морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы и показателей нейрогормонов крови у больных ИБС и хронической СН; динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы и уровня нейрогормонов крови в ранние и отдаленные сроки после операции реваскуляризации миокарда у данной категории пациентов; связь уровня С-реактивного белка с изменением морфофункциональных показателей сердца и сосудов, с определением его динамики в отдаленные периоды операции реваскуляризации миокарда у больных с ИБС и ХСН; ценность метода тканевой доплер-ЭхоКГ в оценке систолической и диастолической функций левого и правого желудочков в данной группе больных; показатели вегетативной регуляции сердца у данной категории больных, выявляется их связь со структурно-функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы и нейрогуморальными показателями до и после операции реваскуляризации миокарда. Одним из наиболее перспективных методов прогнозирования жизнеугрожающих состояний – инфаркта миокарда (ИМ) (МАСЕ) является определение уровня миелопероксидазы (МРО), который в ряде случаев является более специфичным маркером, чем уровень тропонина-I (рис. 20, табл. 3).

В рекомендациях АНА/ACC/HRS стратификации факторов риска жизнеугрожающих состояний отмечено следующее: «На сегодняшний день в клинической практике не существует оптимальной комбинации риск-стратифицирующих тестов для ВСС»; «необходима разработка, тестирование и клиническое применение факторов риска (генетические, гуморальные, серологические и т. д.) у людей с ФВ  $\geq 35$ –40%, так как большая часть популяции погибает от ВСС именно в этой группе людей» (Goldberg J. et al., *Circulation*, 2008, oct., 30).

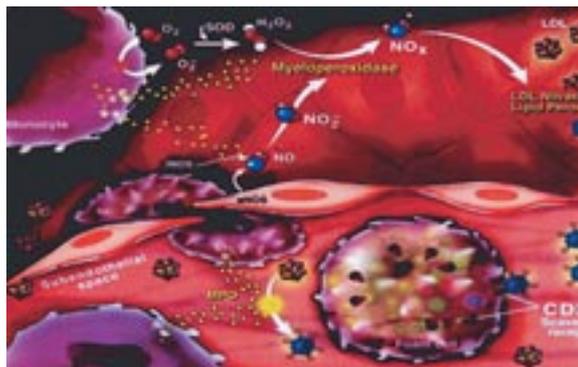


Рис. 20. Роль уровня миелопероксидазы (МРО) в прогнозировании риска развития фатального сердечно-сосудистого события (МАСЕ)

3.2. Изучение клинического спектра, факторов риска и возможностей диагностики нарушений ритма проводилось у детей раннего возраста в ранние сроки после операции радикальной коррекции тетрады Фалло для определения правильной диагностической тактики (табл. 4).

В данном исследовании было показано, что в ближайшем периоде после операции радикальной коррекции тетрады Фалло у детей раннего возраста наиболее часто встречающимися нарушениями ритма и проводимости являются: желудочковая экстрасистолия высоких градаций, частая наджелудочковая экстрасистолия и АВ-узловая тахикардия, а также неполная блокада правой ножки пучка Гиса и преходящая АВ-блокада II степени. Дооперационными предикторами возникновения нарушений ритма являются: возраст, равный 18 мес или более, и наличие паллиативного вмешательства в анамнезе. Независимыми факторами риска развития желудочковых аритмий в ближайшие сроки после операции радикальной коррекции тетрады Фалло являются: расчетное давление в ПЖ более 65 мм рт. ст. и КДО ПЖ более 50 мл; длительность комплекса QRS, равная 100 мс или более, и дисперсии Q–T-интервала, равные 50 мс или более. Интраоперационными предикторами, ассоциирующимися с развитием аритмий в ближайшем периоде после операции радикальной коррекции тетрады Фалло, являются: длительность искусственного

Таблица 3

**Риск развития фатального сердечно-сосудистого события (ССС)**  
(Mewese M. C. et al., *JACC*, 2007, vol. 50, p. 159–165)

Тест	Число недиагностированных случаев (% от группы)	
	30 дней (ССС) МАСЕ	60 дней (ССС) МАСЕ
Тропонин (отрицательный)	63/(11,3%)/80,8	75/(13,4%)/77,1
МРО (отрицательный)	4/(10,7%)/91,1	5/(10,9%)/88,9
Тропонин + МРО (отрицательный)	2/(0,4%)/94,6	3/(0,5%)/91,9

Таблица 4

**Прогностические факторы развития нарушений ритма сердца у детей раннего возраста в ранние сроки после радикальной коррекции тетрады Фалло**

Независимые факторы риска развития желудочковых аритмий	Коэффициент регрессии ( $\beta$ )	Уровень значимости ( $p$ )
КДО ПЖ	-0,0047	0,045
Расчетное Р в ПЖ	0,046	0,034
Длительность <i>QRS</i>	0,28	0,021
Дисперсия <i>Q-T</i>	-1,35	0,017
Длительность ИК	0,0027	0,0027
Длительность пережатия аорты	0,00012	0,0014

кровообращения более 90 мин и время пережатия аорты более 50 мин.

3.3. Оценка характера и предикторов нарушений ритма сердца в ранние сроки после операции коронарного шунтирования в зависимости от методики выполнения операции (в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце) с целью подбора медикаментозной антиаритмической терапии в профилактике желудочковых нарушений ритма после коронарного шунтирования на работающем сердце. В проведенном исследовании было показано, что общая частота встречаемости послеоперационных аритмий достоверно ниже после миниинвазивной реваскуляризации миокарда (39%), чем после традиционного коронарного шунтирования (50%,  $p=0,032$ ). Желудочковые аритмии развиваются значительно реже после коронарного шунтирования, проведенного без искусственного кровообращения (ИК) (27%), чем после традиционного коронарного шунтирования (37%,  $p=0,026$ ).

Факторы риска развития аритмий идентичны у больных, перенесших коронарное шунтирование в условиях ИК и на работающем сердце. Интраоперационными факторами риска возникновения аритмий в раннем послеоперационном периоде при выполнении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения следует считать длительность искусственного кровообращения более 140 мин и пережатия аорты более 75 мин. Факторы риска развития желудочковых аритмий в ранние сроки после коронарного шунтирования: ФВ ЛЖ менее 40%, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) (два и более ИМ в анамнезе), многососудистое поражение коронарного русла (три и более артерии), увеличенные объемы ЛЖ (КСО более 75 мл; КДО более 170 мл).

После проведения комплексного анализа результатов хирургического лечения больных с сочетанной патологией (ИБС и желудочковые нарушения ритма) был разработан алгоритм дифференцированного подхода к выбору метода немедикаментозного лечения таких больных. Алго-

ритм основывается на наличии осложнений ИБС и характеристики ЖА: для локализации аритмогенного очага и определения электрофизиологических параметров желудочковой тахикардии всем пациентам следует выполнять инвазивное электрофизиологическое исследование. Интраоперационное картирование позволяет наиболее точно локализовать зону аритмии. При невозможности индукции аритмии во время операции следует выполнять стимуляционное картирование. Одноэтапная хирургическая коррекция очага аритмии и реваскуляризация миокарда у больных с ишемической болезнью сердца является высокоэффективной процедурой, которая обеспечивает надежный антиангинальный и антиаритмический эффект соответственно в 86,4 и 92% случаев. Наилучший эффект получен при комбинации изоляционных и деструктивных методов воздействия на очаг аритмии; у больных с постинфарктной аневризмой ЛЖ. Лучший антиаритмический эффект достигнут при выполнении расширенной эндокардиальной резекции, дополненной криодеструкцией в зонах наиболее ранней активизации.

При желудочковой экстрасистолии высоких градаций, обусловленной электрической нестабильностью ишемизированного миокарда в случае отсутствия анатомического субстрата, операция реваскуляризации является единственным методом профилактики внезапной сердечной смерти и снижения градации ЖЭ. Проводимые исследования позволили сформировать диагностические алгоритмы для оценки риска развития жизнеугрожающих состояний у больных, как взрослых, так и детского возраста, и в том числе у больных с сочетанной сердечной патологией, а также при первичных нарушениях ритма сердца, для подбора пациентам вида лечения: фармакологического, стимуляции ангио/миогенеза методами генной и клеточной технологий, хирургического, интервенционного, в том числе бивентрикулярной стимуляции, их сочетания, а также для оценки эффективности и адекватности проведенного лечения.

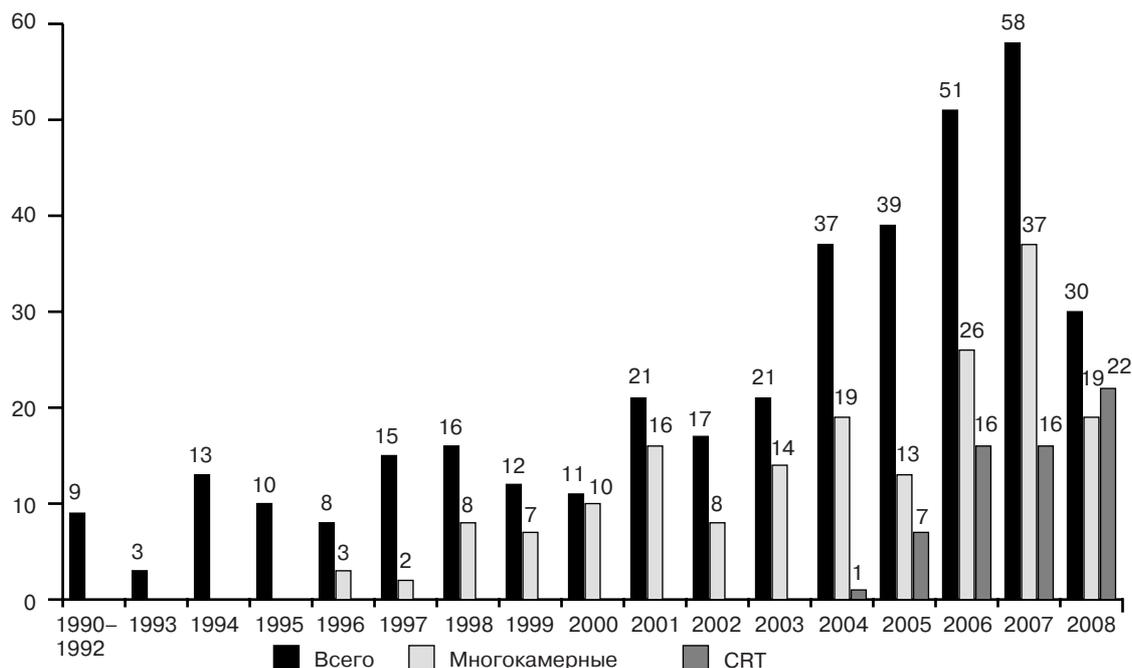


Рис. 21. Клиническое применение ИКД в России (всего – 364; первичные – 272 (74,7%); замены – 92 (25,3%); многокамерные – 170 (46,7%); РСТ-устройства – 62)

Полученные в рамках вышеуказанных исследований результаты широко используются в клинической практике Центра, результаты активно освещаются в научной и профессиональной литературе, оформлены в виде патентов на изобретение, получили признание как на российских, так и международных конференциях и съездах.

#### 4. Разработка и клиническая апробация новых алгоритмов дифференциальной диагностики наджелудочковых и желудочковых тахикардий в имплантируемых ИКД

В отделении хирургического лечения тахикардий НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН первично ИКД имплантировались 228 пациентам. Замены ИКД в связи с истощением батарей производились у 92 больных. Отдаленные результаты оценены у 219 больных (172 мужчины и 47 женщин в возрасте от 12 лет до 81 года, в среднем –  $49,3 \pm 15,0$  года), с ИКД III–V поколений. Молодых пациентов в возрасте до 21 года было 18. За период наблюдения (1–164 мес, в среднем  $33,5 \pm 35,4$  мес) электрокардиотерапию получили 109 (44,77%) больных (рис. 21–24).

Историческая справка: в 1990 г. выполнена первая в России имплантация ИКД трансторакальным доступом (НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, академик РАМН Л. А. Бокерия); в 1996 г. – первая в мире имплантация многокамерного ИКД в суб-

пекторальную позицию (НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН); в 2001 г. – первая в мире имплантация многокамерного ИКД с возможностью ресинхронизации предсердий и желудочков (НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН); в 2005 г. – первая в мире имплантация трехкамерного ИКД Kronos с системой Home Monitoring (НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН).

В качестве первичной профилактики ИКД имплантировались 22 пациентам, среди них четверем – профилактическое устройство Cardiac Airbag. В многокамерных ИКД 1996 г. нами использовался разработанный в Центре (защищен патентом США, европейским патентом) алгоритм SMART II дискриминации наджелудочковых и



Рис. 22. Клиническая характеристика пациентов с ИКД ( $n=219$ )

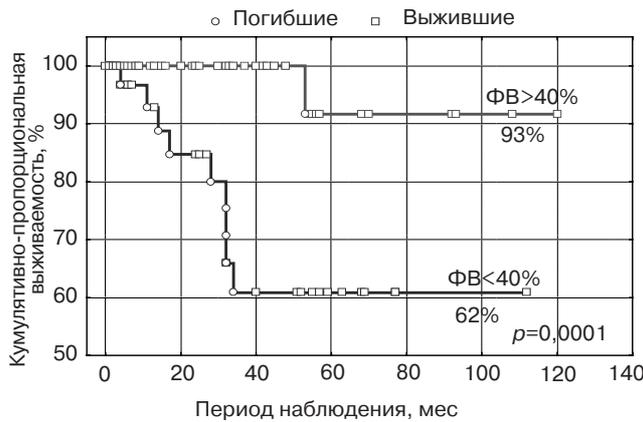


Рис. 23. Выживаемость пациентов с ИКД ( $n=219$ ) в зависимости от фракции выброса (Kaplan–Meier)

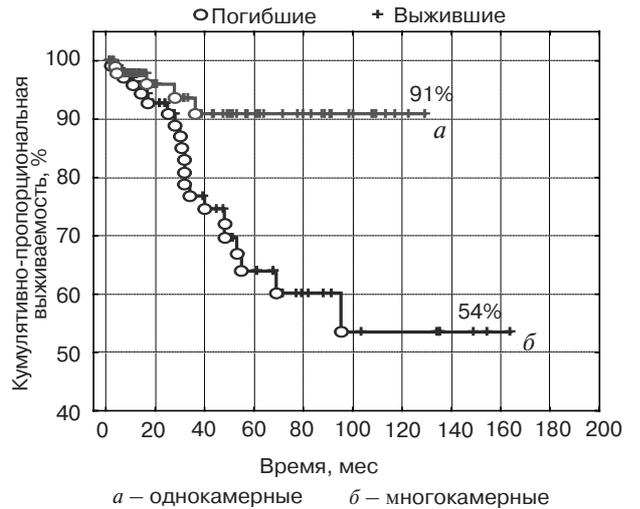


Рис. 24. Выживаемость пациентов с однокамерными и многокамерными ИКД ( $n=219$ )

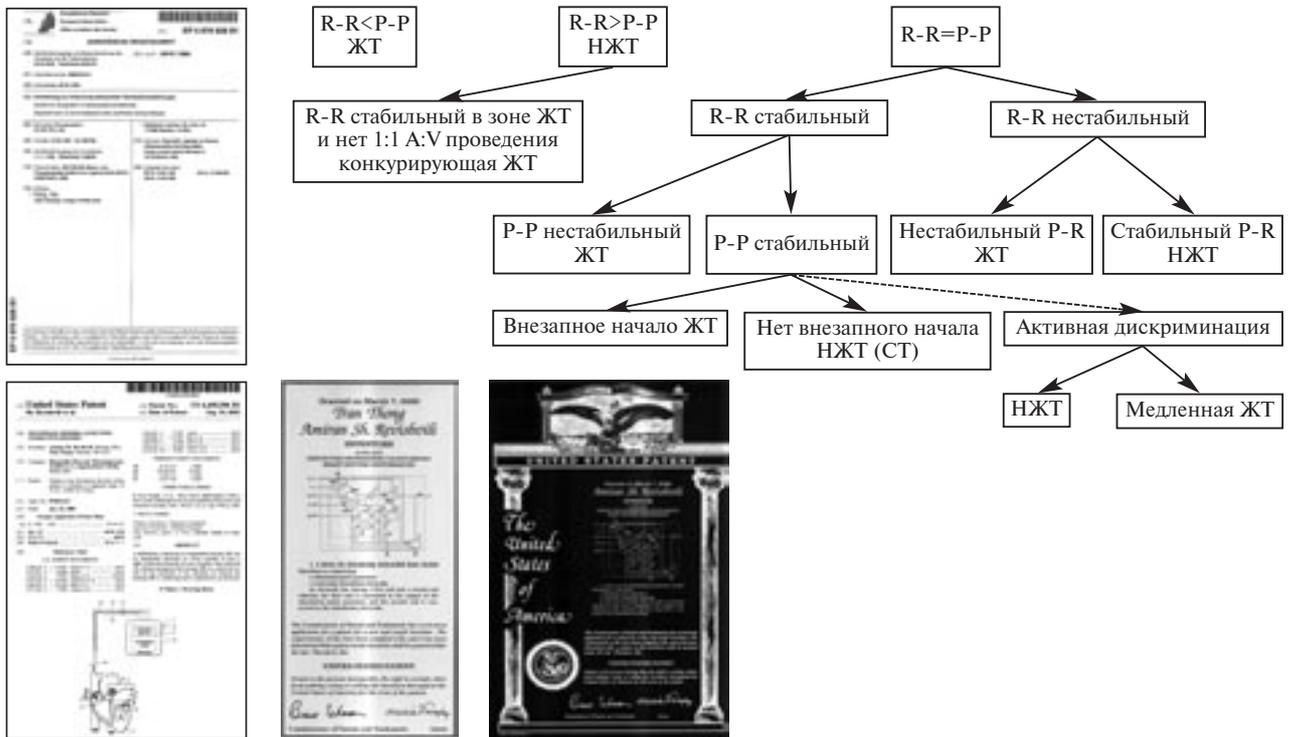


Рис. 25. Алгоритм SMART дискриминации НЖТ от ЖТ

желудочковых тахикардий, что позволило снизить число немотивированных разрядов с 20 до 2% (рис. 25, 26). У 27 пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса проводилась бивентрикулярная стимуляция.

За период наблюдения умерли 27 (12,3%) человек. Основной причиной смерти явилась сердечная недостаточность. Средняя ФВ ЛЖ во всей группе пациентов составила  $46,8 \pm 15,6\%$ , а среди умерших –  $32,3 \pm 12,9\%$ .

### 5. Изучение механизмов диссинхронии желудочков сердца у больных с сердечной недостаточностью и нарушениями проводимости и/или жизнеугрожающими аритмиями

На основании проведенных исследований были изучены механизмы ресинхронизации, в том числе впервые с использованием математических моделей (Бокерия О. Л., Кислицина О. Н., Лишук В. А. и др.) (рис. 27–30), предложены оптимальные методы

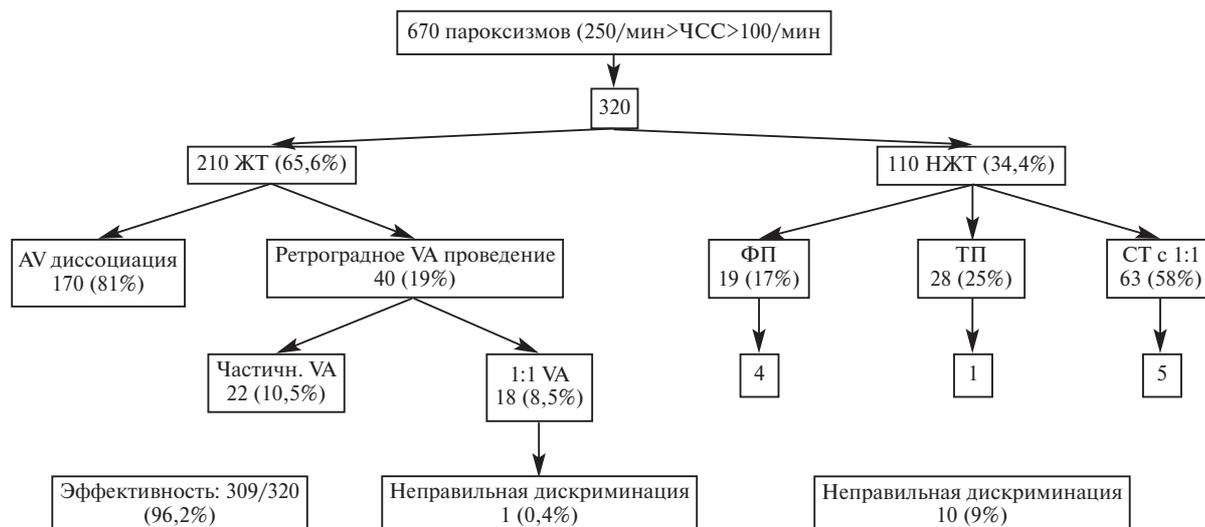


Рис. 26. Анализ электрограмм ИКД-холтера у 65 пациентов

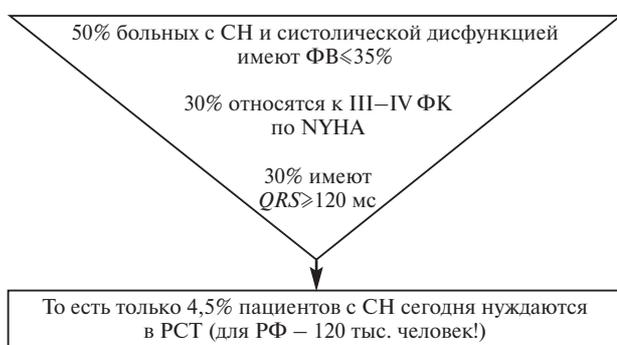


Рис. 27. Потребность в ресинхронизирующей терапии (РСТ) у больных с сердечной недостаточностью



Рис. 28. Ресинхронизирующая терапия у детей

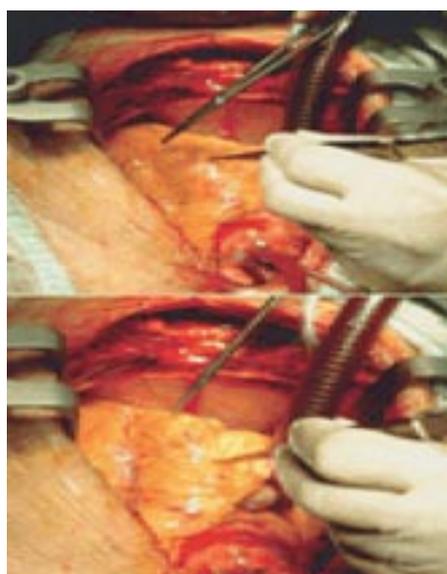


Рис. 29. Технические аспекты ресинхронизирующей терапии при операциях на открытом сердце:

*a* – по 2 временных электрода подшивалось к ПЖ и ЛЖ, ПП; *б* – измерялись параметры внутрисердечной гемодинамики при помощи катетера Свана-Ганца; *в* – по 15 мин проводилось 3 вида стимуляции: правожелудочковая, левожелудочковая, бивентрикулярная при помощи временного стимулятора Осурка

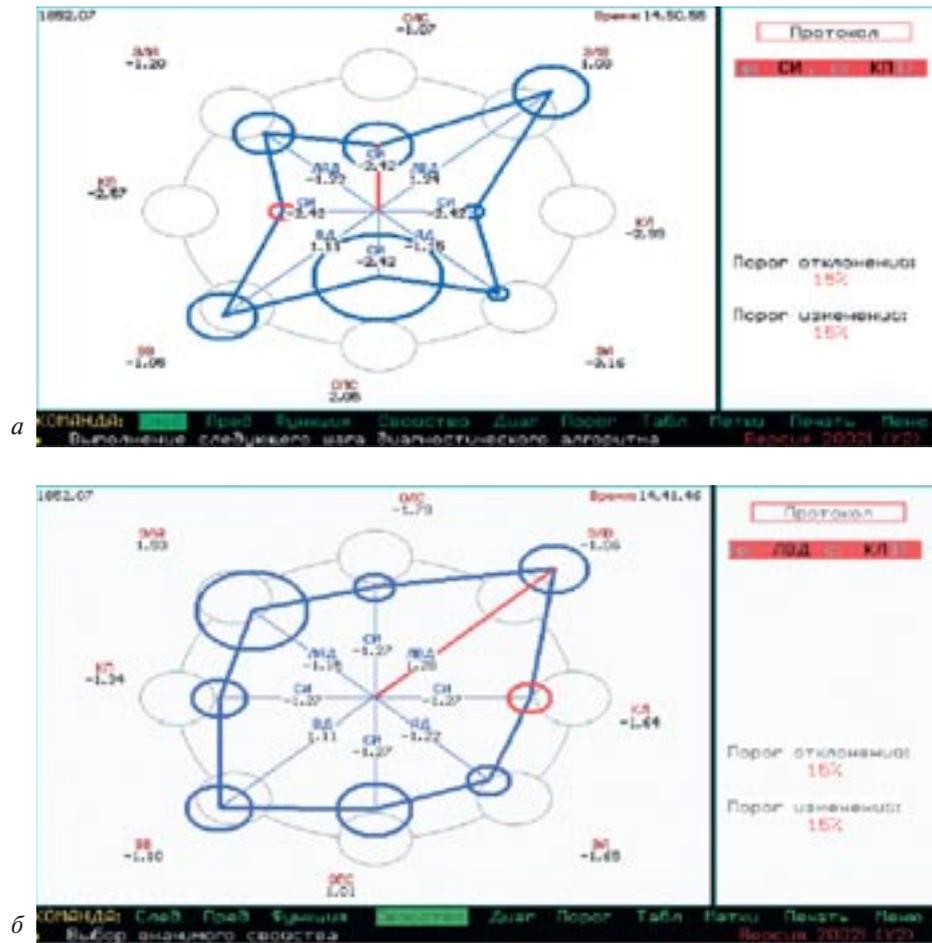


Рис. 30. Метод математического моделирования и мониторинга: круговые диаграммы состояния гемодинамики больного:

а – при правожелудочковой и б – при бивентрикулярной стимуляции (ИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2008)

эхокардиографического исследования внутри- и межжелудочковой диссинхронии для отбора больных на имплантацию ресинхронизаторов (рис. 31, 32, табл. 5). Написана монография по современным аспектам ресинхронизации сердца (Кузнецов В. А. и др., Тюменский кардиологический центр) и разработаны Всероссийские

рекомендации для имплантации CRT обществами аритмологов и сердечной недостаточности РФ (рис. 33). К сожалению, количество имплантаций ИКД на 1 млн населения в России не превышает 2, в то время как в Европе эта цифра равняется 50, а в США – 400 на 1 млн населения (табл. 6).

Таблица 5

Результаты ресинхронизирующей терапии (n=38)

Параметр	До имплантации	Бивентрикулярная стимуляция	Улучшение, % от начального	p (критерий Вилкоксона)
Ширина QRS	139,7±21,5 мс	121,8±14,3 мс	12,8	<0,0001
ФВ ЛЖ	31,7±7,9%	37,6±6,9%	18,4	<0,0001
Митральная регургитация	2,7±0,8	1,9±0,3	23,4	
dp/dt	558±216 мм рт. ст./с	344±214 мм рт. ст./с	33,1	
VTI	22,1±6,7 см	27,3±5,2 см	23,6	<0,0001
IVMD inter	80±21 мс	31±11 мс	75,2	
IVMD intra	120±32 мс	43±20 мс	74,4	
ФК NYHA	3,26±0,83	2,32±0,84	28,8	<0,0001

VV задержка: ПЖ раньше – 4, ЛЖ раньше – 2, 0 мс – 32. Период наблюдения от 2 до 49 мес (в среднем 13,9±11,6 мес)

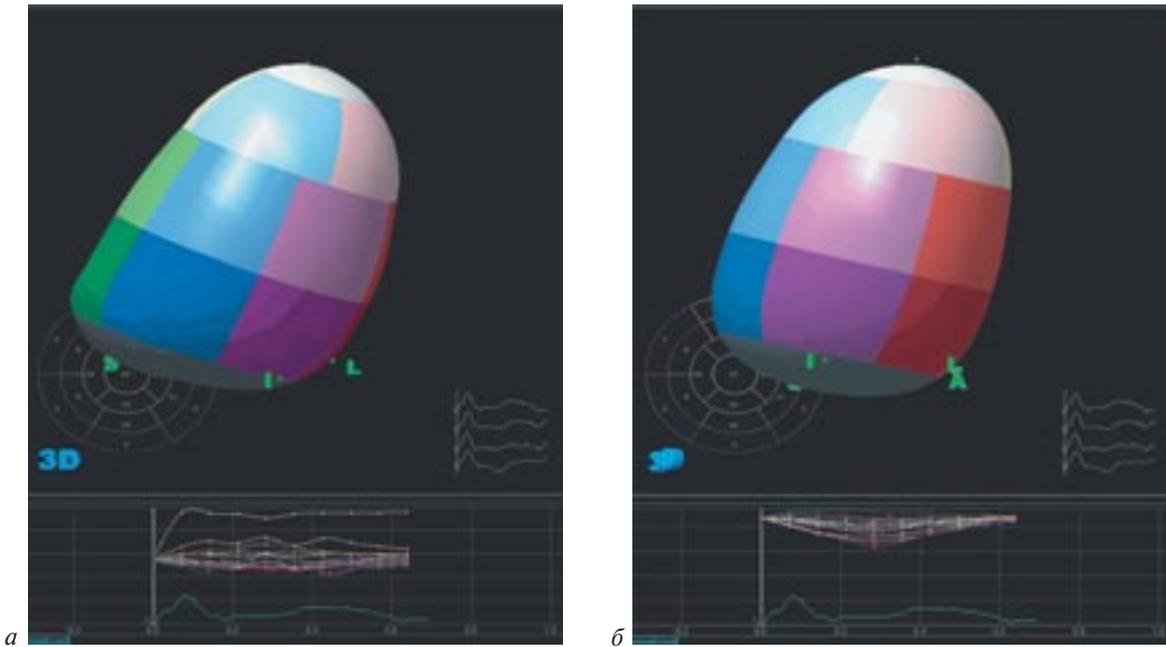


Рис. 31. Синхронизация сегментов левого желудочка у больного П., 48 лет (Kronos LV-T):

*a* – до имплантации; *б* – при бивентрикулярной стимуляции

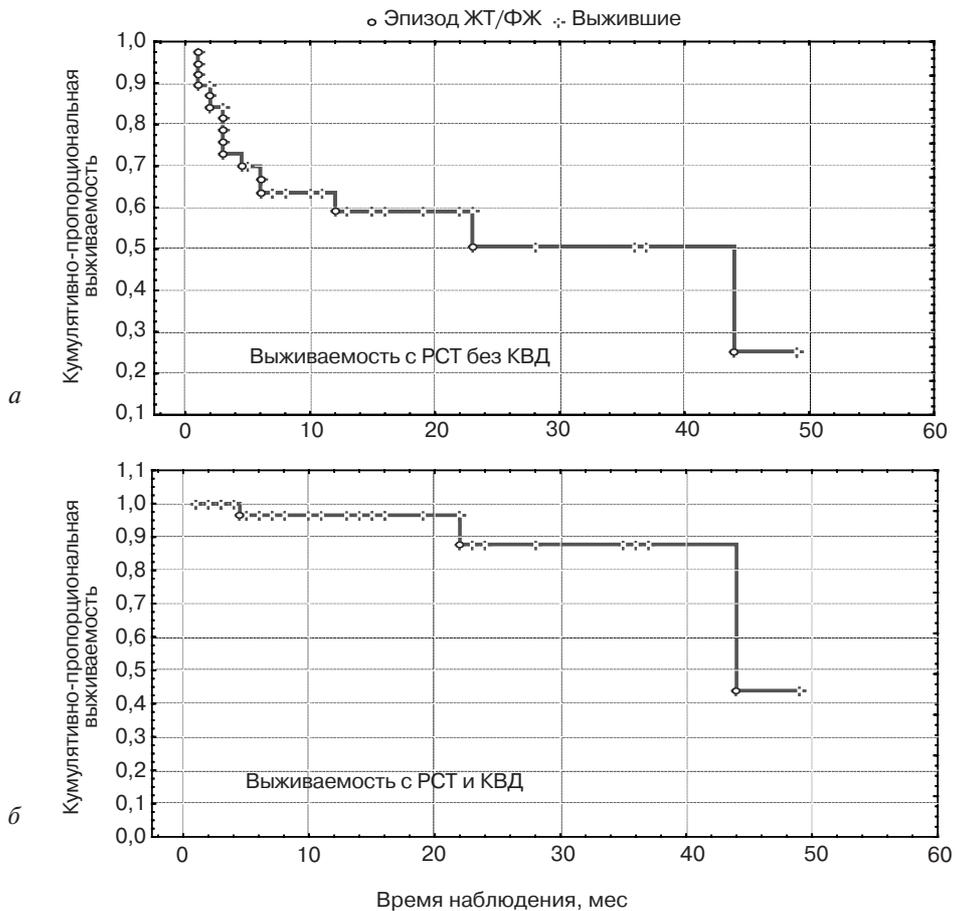


Рис. 32. Отдаленная выживаемость больных с ресинхронизирующей терапией:

*a* – выживаемость больных без КВД; *б* – выживаемость больных с КВД



Рис. 33. Рекомендации ВНОА по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств

Необходимо также отметить положительную динамику увеличения количества имплантаций ЭКС, РЧА и подготовки специалистов-аритмологов в последние 5 лет в ЦХИА МЗиСР России (табл. 7).

Разработан протокол ЭхоКГ-исследования больных с сердечной недостаточностью на предмет внутрисердечной и межсердечной диссинхронии и в 2004 г. впервые в мире А. Ш. Ревиншвили выполнил имплантацию ресинхронизирующего КВД Lumox HF-T с возможностью отдаленного мониторинга. Разработан алгоритм оптимизации параметров ресинхронизирующих систем стимуляции, который прошел успешную клиническую апробацию.

Впервые в России внедрена и используется система домашнего мониторинга (Home Monitoring, «Biotronik») имплантируемых КВД и ЭКС.

Проведены клинические испытания новейших систем КВД и ЭКС отечественных заводов-изготовителей.

#### 6. Создание устройств (новых диагностических электродов, наружных и имплантируемых устройств) для предупреждения и лечения жизнеугрожающих аритмий сердца

Данная проблема, безусловно, была связана не только с правильным выбором продукции, заво-

Таблица 6  
Интервенционная аритмология в России, США и странах Европы (данные на 1 млн населения, 2007 г.)

Наименование	Европа	США	Россия
Имплантация ЭКС	700	900	151
Имплантация ИКД	50	400	2
РЧА	200	300	68
Ресинхронизирующая терапия (ИКД+ +ЭКС-СРТ)	50 (ИКД-СРТ-75%)	250 (ИКД-СРТ-90%)	2

Таблица 7  
Обеспечение интервенционной помощью больных с аритмиями в России (на 1 млн населения)

Наименование	2001 г.	2007 г.
Имплантация ЭКС, %	21	32
Имплантация ИКД, %	0,1	1,0
Катетерная абляция аритмий, %	11	38
Количество специальных центров, отделений	~ 10	~ 67
Число сертифицированных специалистов (должное)	> 500 (84)	> 500 (422)

да-изготовителя, но и прежде всего с достаточным финансированием проекта (более 400 млн руб.), что не было осуществлено. Несмотря на это обстоятельство, ряд участников проекта за счет собственных средств (затраты составили более 70 млн руб.) провели разработку и клиническое испытание, а ряде случаев запустили в малую серию новые однокамерные и двухкамерные имплантируемые ЭКС (ИМЗ, ЛМТ). Данные научно-исследовательские группы вместе с Томским «Электропульсом» разработали наружные одно-, двух- и трехкамерные стимуляторы, создали целую серию чреспищеводных ЭКС, систем для неинвазивного и инвазивного электрофизиологического исследования (рис. 34–41). Были разработаны и представлены к серийному производству малогабаритные биполярные электроды, в том числе со стероидным покрытием. Впервые в мире создана система для неинвазивной точной топической диагностики (НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН), позволяющая в 3–4 раза сократить время интервенционного лечения, а также создана первая навигационная система для инвазивного картирования сердца (рис. 42). Проведена разработка первых программ по публично доступной дефибрилляции (PAD) с компанией «Medtronic», в том числе в Дальневосточном округе и Пермской области. Везде вопросы упираются в отсутствие



Рис. 34. Наружные электрокардиостимуляторы российского производства, выпущенные в последние годы:

*a* – однокамерный наружный электрокардиостимулятор с функциями интраоперационного измерения «Эксан-01» (разработчик – ООО «Лаборатория медицинской техники» 2003–2005 гг., стоимость разработки 3,5 млн руб., источник финансирования – собственные средства, производитель: 2005–2008 гг. – ООО «ЛМТ», с 2008 г. – НЦССХ им. А. Н. Бакулева; *б* – универсальный электрокардиостимулятор Электропульс-УЭКС (режимы работы стимулятора: асинхронный, асинхронный программируемый, синхронный программируемый, деманд, учащающий (до 1000 имп./мин)); *в* – наружный трехкамерный ЭКС «Соболь-НМ» (лечение остро развившихся нарушений ритма и проводимости, профилактика пароксизмов фибрилляции предсердий, проведение бивентрикулярной стимуляции)



Рис. 35. Отечественный имплантируемый однокамерный частотно-адаптивный электрокардиостимулятор «Диалог-SR» (разработчик – НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН (2005–2007 гг.), стоимость разработки – 3,0 млн руб.; источник финансирования – госбюджет г. Москвы; производитель – НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН).



Рис. 36. Отечественный эндокардиальный проводящий электрод биполярный ТИР-60 с противотромбозным противовоспалительным покрытием на основе гепарина (разработчик – НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН (2004–2006 гг.), стоимость разработки – 4,0 млн руб., источник финансирования – госбюджет г. Москвы, производитель – НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН)



Рис. 37. Отечественная система для холтеровского мониторинга ЭКГ



Рис. 38. Лечебно-диагностический комплекс для проведения инвазивных и неинвазивных ЭФИ «ЭЛКАРТ-ЧПС» (интерфейс USB для связи с компьютером, возможность использования портативных ПК)

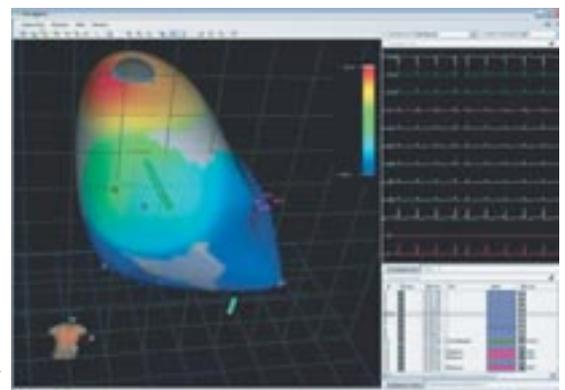


Рис. 39. Лечебно-диагностический комплекс для проведения инвазивных и неинвазивных электрофизиологических исследований «ЭЛКАРТ-М, 20М».

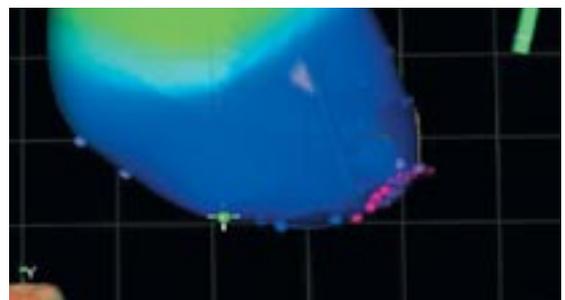
Мобильный комплекс на основе ноутбука, предназначенный для проведения чреспищеводной и эндокардиальной электрокардиостимуляции в лабораториях электрофизиологических исследований и функциональной диагностики, кардиологических и аритмологических отделений. Его отличительные черты: мобильность, малый вес и компактность



*a*



*б*



*в*

Рис. 40. Лечебно-диагностический комплекс «ЭЛКАРТ-2» с функцией навигатора:

*a, б* – система навигации эндокардиальных электродов, трехмерного анатомического моделирования и электрофизиологического картирования; *в* – «ЭЛКАРТ-2» документирование: выявление особых точек – мест РЧ-воздействия, рубцов, расположения пучка Гиса и т. п.



Рис. 41. Эпикардиальный деструктор «RF-50eri». Радиочастотная деструкция миокарда без нарушения его целостности при кардиохирургических вмешательствах (проведение процедуры «лабиринт», лечение фибрилляции предсердий, воздействие на аритмогенные зоны при ишемических желудочковых тахикардиях)

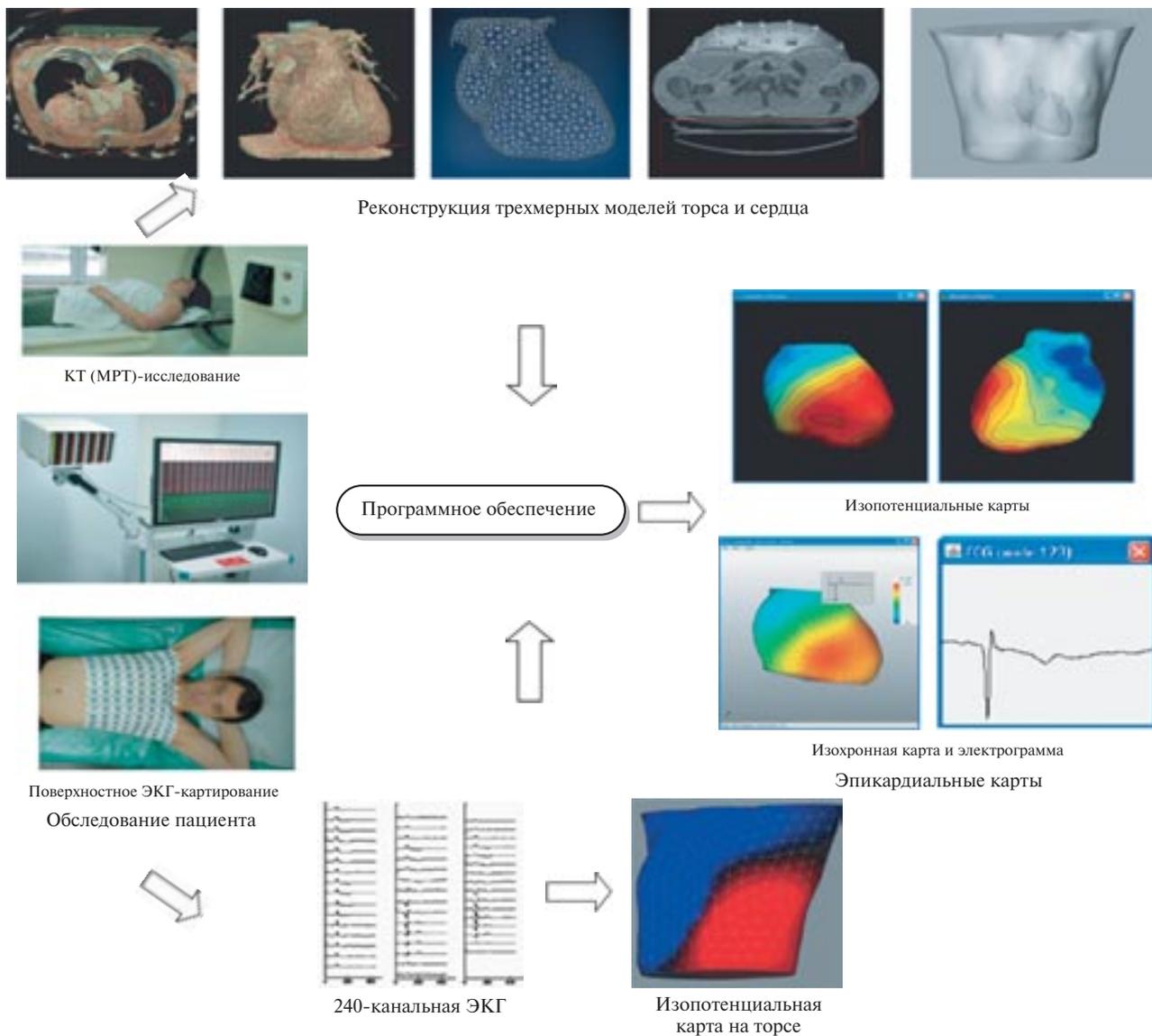


Рис. 42. Новая методика неинвазивного ЭФИ сердца



ИКД



АНД

Рис. 43. Первичная и вторичная профилактика ВСС с использованием ИКД и наружного автоматического дефибриллятора (АНД)

Таблица 8

Пути и средства реализации службы экстренной дефибрилляции с использованием АНД

Расположение	Службы	Персонал	Преимущества	Недостатки
Автомобиль (экстренная служба)	Милиция – ДПС, пожарные, скорая помощь	Специально подготовленный персонал	Опытная бригада, широкое распространение объективизма	Время размещения и организации, задержка во времени прибытия, особенности города
Места массового скопления людей	Стадионы, супермаркеты, вокзалы, аэропорты, самолеты	Служба охраны, подготовленный персонал, очевидцы эпизодов ВСС	Большое скопление людей, небольшая задержка по времени прибытия, участие в реанимации специалистов и очевидцев ВСС	Низкий процент событий (ВСС), не специализированная служба, паника и страх
Многосемейная система	Многоэтажные дома, кондоминиумы, отели	Служба охраны, подготовленный персонал, члены семьи	События происходят в семье, определенный персонал занят реанимацией, минимальная задержка во времени	Нечастые применения АНД, низкий процент событий (ВСС), географический фактор
Односемейная система	Частные дома, квартиры	Члены семьи	Непосредственный доступ, семейный фактор	Доступность, жертва одна, один человек для проведения АНД, паника

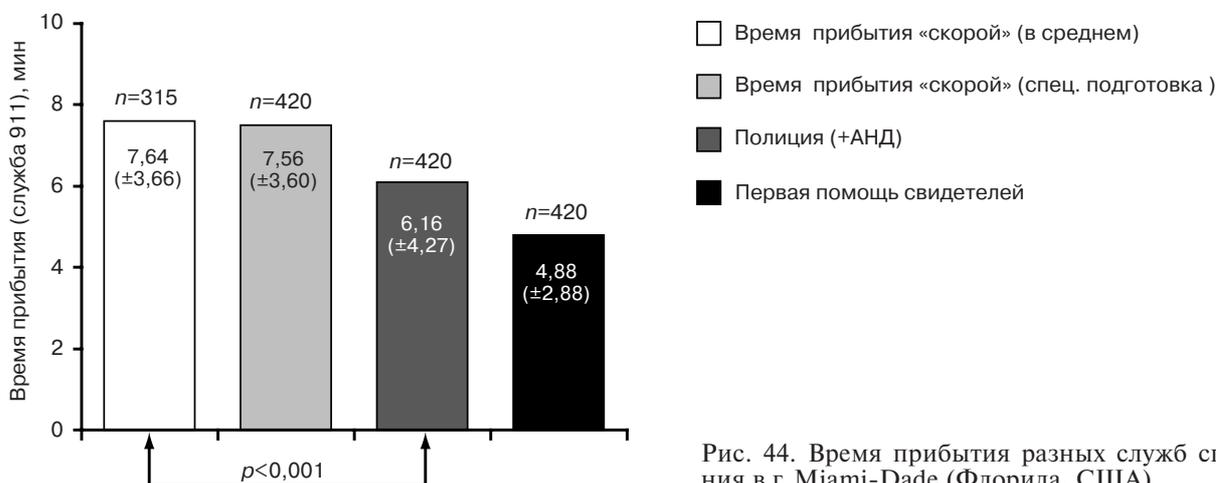


Рис. 44. Время прибытия разных служб спасения в г. Miami-Dade (Флорида, США)

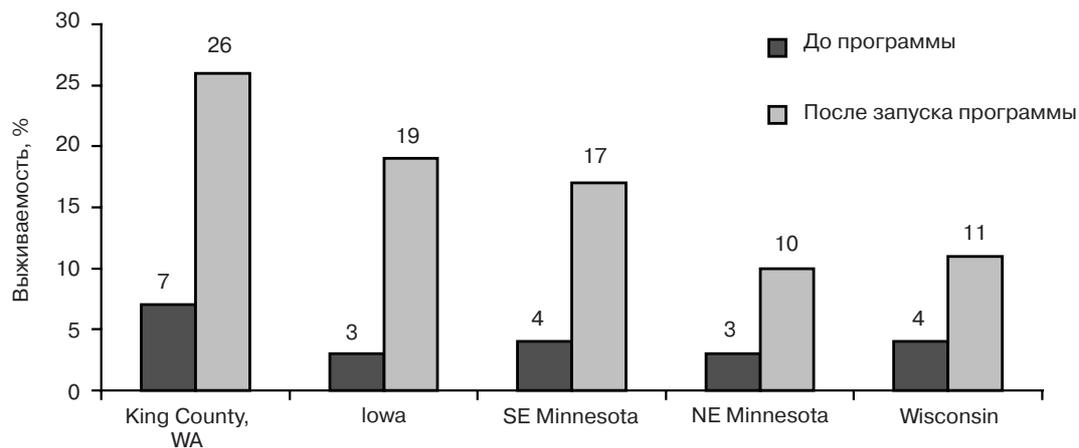


Рис. 45. Частота выживаемости до и после введения программ по раннему оказанию помощи.

(Ornato J. P. Community experience in treating out-of-hospital cardiac arrest // Akhtar M. Sudden Cardiac Death. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1994, p. 450–462)

финансирования и инициативы врачей в регионах (рис. 43–45, табл. 8). А главное, для решения данного вопроса нам необходим закон о правилах публично доступной дефибрилляции и возможности проведения реанимации в публичных местах свидетелями эпизодов ВСС. Закон должен быть обсужден и утвержден Государственной Думой РФ, и надеемся, что это произойдет в самое ближайшее время.

В заключение еще раз необходимо подчеркнуть, что решение целого ряда перечисленных проблем лежит в области наиболее актуального сектора лечебной, научной и социальной деятельности, определения состояния здоровья и демографических проблем нации в целом. Реализация указанной программы позволит достичь и определенного экономического эффекта за счет снижения летальности, инвалидизации детей и взрослого населения страны.

## ПРОЕКТ ЗАКЛЮЧЕНИЯ УЧЕНОГО СОВЕТА НАУЧНОГО ЦЕНТРА

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ им. А. Н. БАКУЛЕВА РАМН от 27 НОЯБРЯ 2008 г.

Заслушав и обсудив доклад академика РАМН Л. А. Бокерия, чл.-корр. РАМН А. Ш. Ревиншвили, чл.-корр. РАМН Е. З. Голуховой, д. м. н. В. А. Базаева о выполнении межведомственной программы РАМН «Совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца (Внезапная сердечная смерть)» на 2005–2008 гг., Ученый совет констатирует, что по основным научным направлениям программа была реализована в соответствии с поставленными задачами.

В разработке основных направлений программы принимали участие 6 ведущих кардиологических и кардиохирургических центров страны (НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, КНПК МЗиСР РФ, ММА им. И. М. Сеченова, Томский НИИПК, Медико-генетический центр РАМН, ЦХИА МЗиСР РФ), которые решали 11 основных задач, сформулированных в федеральной программе. Два основных блока вопросов включали фундаментальные и прикладные медико-биологические исследования, которые по всем основным

аспектам были выполнены, несмотря на практическое отсутствие государственного финансирования программы. Было показано, что биохимические маркеры (уровень натрийуретических пептидов BNP и proBNP, факторы роста и др.) могут служить важным критерием диагностики и прогнозирования сердечной недостаточности уже на ранних стадиях ее развития, а также критерием степени выраженности ишемии у больных ИБС; трехмерная эхокардиография является современным методом ультразвуковой визуализации сердца и коронарных артерий, визуализации и трехмерной реконструкции сердца, позволяющим более точно оценить их состояние и функцию; тканевая доплер-эхокардиография – современный метод оценки регионарной сократимости левого желудочка, диагностики диастолической дисфункции, диагностики межжелудочковой и внутривентрикулярной десинхронии; многоканальное поверхностное ЭКГ-картирование и многоканальная магнитокардиография – современные методы оценки электрофизиологического состояния сердца и локализации патологических

процессов с использованием карт распределения электрического и магнитного полей сердца на поверхности тела.

На основе применения методов молекулярно-генетического скрининга, включающих в себя полимеразную цепную реакцию, прямое секвенирование, рестрикционный анализ, жидкостную хроматографию, идентифицируются мутации в генах, кодирующих кардиальные ионные каналы, проводится ДНК-диагностика жизнеугрожающих желудочковых аритмий, которые могут иметь генетически детерминированную природу.

Учитывая вариабельность клинической картины генетически детерминированных желудочковых аритмий, с помощью методов генетического картирования можно осуществить верификацию неблагоприятных генетических состояний, ассоциированных с высоким риском развития внезапной сердечной смерти.

На данный момент времени получены данные о том, что мутация A341V в гене *KCNQ1*, ответственном за *LQT1*, а также наличие более чем одной мутации в ответственных генах, детерминируют злокачественное медикаментозно-резистентное течение и высокий риск развития внезапной сердечной смерти, что позволяет характеризовать данные генетические маркеры как прогностически неблагоприятные, в случае наличия которых показана имплантация ИКД. Мутации F2004L в гене *KCNE1* и T8A в гене *KCNE2* обуславливают лекарственно-индуцированную манифестацию заболевания и прогностически характеризуются как относительно благоприятные генетические маркеры, что требует имплантации ЭКС в физиологическом режиме стимуляции с повышенной частотой и антиаритмической терапии.

Была создана 250-канальная система для точной неинвазивной диагностики НЖТ и ЖТ и последующего их радикального лечения, и начаты ее первые клинические исследования.

Получены 6 международных патентов (Европа, США), приняты 3 заявки на международные патенты. Проведены три съезда аритмологов России. За эти годы проведены 4 Всероссийские школы-семинары с международным участием по клинической электрофизиологии, интервенционной и хирургической аритмологии. Сертифицированы 240 специалистов в области аритмологии. Изданы методические рекомендации, 4 монографии, и написано несколько глав по ВСС, включая «Руководство по нарушениям ритма сердца» (2008 г.) и «Рекомендации по проведению ЭФИ, катетерной аблации и имплантации антиаритмических устройств» (издано совместно ВНОА, ВНОК и АССХ, 2005).

*Ученый совет постановляет:*

1. Одобрить основные направления и результаты работы 6 кардиохирургических и кардиологических центров страны и ЦХИА МЗиСР РФ по программе предупреждения внезапной сердечной смерти.

2. Проводимые исследования позволили сформировать диагностические алгоритмы для оценки риска развития жизнеугрожающих состояний у больных, как взрослых, так и детского возраста, и в том числе у больных с сочетанной сердечной патологией, а также при первичных нарушениях ритма сердца, для подбора пациентам вида лечения: фармакологического, стимуляции ангио/миогенеза методами геной и клеточной технологий, хирургического, интервенционного, в том числе бивентрикулярной стимуляции, их сочетания, а также для оценки эффективности и адекватности проведенного лечения.

3. Исследования в области стратификации факторов риска ВСС показали, что только комбинация показателей – вариабельности сердечного ритма, фракции выброса левого желудочка, турбулентности СР, альтернация T-волны у больных и увеличение интервала Q–T, поверхностного картирования, наряду с инвазивными методами исследования остаются наиболее диагностически значимыми критериями в оценке риска развития ВСС.

4. Разработаны эффективные методы диагностики и лечения (включая имплантацию ИКД) при жизнеугрожающих врожденных каналопатиях (сУQT, синдром Бругада и др.) и определены алгоритмы лечения группы пациентов с множественными мутациями в генах. Изданы методические рекомендации для кардиологов, педиатров, неонатологов и аритмологов.

5. Разработаны и внедрены в широкую клиническую практику алгоритмы дискриминации НЖТ и ЖТ (Smart), которые успешно используются в имплантируемых многокамерных дефибрилляторах. На данные алгоритмы получено два международных патента (США и европейский).

6. В схеме лечения послеоперационных больных впервые использована бивентрикулярная стимуляция сердца в комбинации с математическим моделированием и определением показаний для использования методики после операции на открытом сердце у больных с интра- и межжелудочковой диссинхронией.

7. Отечественными производителями разработаны и прошли клинические испытания приборы, часть из которых уже находится в серийном производстве. В частности, разработаны эндокардиальные биполярные имплантируемые электроды со стероидным покрытием; многокамерные ЭКС с

телеметрией; наружные ЭКС, включая трехкамерный; малогабаритные системы ЭФИ, в том числе и с навигацией; разработан и может быть запущен в серийное производство первый наружный автоматический дефибриллятор АВД-1П.

8. Разработка отечественного имплантируемого ИКД не была реализована на данном этапе, так же как программа «публично доступной дефибрилляции» (ПДД), так как не осуществилось финансирование данного проекта вообще (240 млн рублей).

9. Для решения вопроса ПДД необходимо принятие Государственной Думой закона о проведении реанимационных мероприятий и ДФ, в том числе волонтерами во внебольничных условиях, иначе реализовать программу ПДД будет невозможно.

10. Будет продолжена работа по созданию Регистра больных с жизнеугрожающими аритмиями и факторами риска ВСС, для чего в карты и анкеты учета ЦХИА МЗиСР РФ будут дополнительно внесены соответствующие разделы отчетности.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Л. А. БОКЕРИЯ\*, Б. Н. САБИРОВ, 2008

УДК 616.12-007-053.1:616.12-008.318-08

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АНОМАЛИИ ЭБШТЕЙНА, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

Л. А. Бокерия\*, Б. Н. Сабиров

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

*Проведен анализ ближайших и отдаленных результатов одномоментной коррекции нарушений ритма сердца и аномалии Эбштейна в условиях искусственного кровообращения (114 случаев), а также закрытого метода устранения дополнительных предсердно-желудочковых соединений с помощью их радиочастотной абляции (РЧА) в качестве первого этапа лечения сочетанной патологии (30 случаев). На основании этого анализа мы пришли к выводу о том, что одномоментная коррекция сочетанной патологии показана при исходной тяжести состояния пациентов и риске выполнения закрытого вмешательства. В тех случаях, когда незамедлительной коррекции порока не требуется, первым этапом следует выполнять РЧА аритмогенного субстрата.*

*Ключевые слова: врожденные пороки сердца, аномалия Эбштейна, аритмии сердца, радиочастотная абляция.*

*We analyzed the immediate and long-term results of single-stage correction for cardiac rhythm disturbances and Ebstein abnormality using cardiopulmonary bypass (114 cases) and results of closed method of additional atrio-ventricular junction removal using radio-frequency ablation (RFA) as the first treatment stage of concomitant pathology (30 cases). Basing on this analysis we concluded that single-stage correction of concomitant pathology is indicated for initial severe patient condition and when there is a risk associated with closed intervention. When immediate correction is not required, first stage should be arrhythmogenic substrate RFA.*

*Keywords: inborn heart defects, Ebstein abnormality, cardiac arrhythmia, radio-frequency ablation.*

Известно, что у больных с аномалией Эбштейна бывают аритмии, возникающие во время

зондирования, как в процессе операции, так и в послеоперационном периоде [5, 13, 20, 25, 29, 36, 39]. Более того, вследствие нарушений ритма сердца нередко наступает внезапная смерть, что увеличивает

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