ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ПРИНЦИПЫ ПРОГНОЗА И ПРОФИЛАКТИКИ

В настоящее время сердечнососудистые заболевания, и в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), продолжают оставаться ведущей причиной смертности в большинстве развитых стран. Коронарно–артериальные заболевания являются основной причиной смертельных случаев в Соединенных Штатах, ежегодно обуславливая около 1,5 миллиона случаев инфаркта миокарда (ИМ) и более 520 000 смертей. Каждый год около 400 000 американцев умирают внезапно, из них около 251 000 — от внезапной сердечной смерти (ВСС). По данным Hohnloser, ВСС составляет 15–20% всех ненасильственных случаев смерти среди жителей промышленно развитых стран. Согласно приводимым в последнее время данным, примерно в 60% случаев ИБС клинически проявляется острым коронарным синдромом, еще в 24% — стабильной стенокардией, в остальных 16% случаев — ВСС. Важные данные, касающиеся внезапной смерти, были получены в 70–е годы по программе “Регистр инфаркта миокарда” (ВOЗ). Однако, несмотря на значительные усилия, прилагаемые для ее решения на протяжении последних 20 лет, достигнуть значительных успехов в вопросах прогноза, терапии и профилактики ВСС так и не удалось.

ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ

Большие трудности при сравнении и анализе целого ряда полученных результатов возникали из–за отсутствия принятого всеми определения ВСС. Отчасти это определялось тем обстоятельством, что примерно 30 лет назад общепринятой считалась точка зрения, согласно которой под внезапной смертью (ВС) понимали либо смерть мгновенную, либо смерть — в течение 24 часов с момента появления острых симптомов заболевания. Сюда включали и все случаи смерти от сердечной патологии. В 1982 году Golgdstein предложил ввести понятие ВСС, куда относили все засвидетельствованные случаи смерти, наступившие в пределах 1 часа с момента появления острых симптомов кардиальной патологии. Несмотря на это и в настоящее время сохраняются различные подходы при исследовании ВСС, что делает эту проблему “статистическим кошмаром”. Так, в методических рекомендациях по клинической классификации некоторых заболеваний имеется следующее определение: “Внезапная коронарная смерть — смерть в присутствии свидетелей, наступившая мгновенно или в пределах 6 часов от начала сердечного приступа”. В ряде исследований в категорию ВСС включали “все случаи когда смерть наступала с временным интервалом менее 1 часа от начала острых симптомов заболевания или в течение 6 часов после того, когда человека видели живым”. Чаще ВСС определяется следующими критериями: состояние пациента было стабильно хорошим; смерть наступила в пределах 1 часа после появления острых симптомов; смерть произошла при свидетелях и не могла быть вызвана каким–либо другим смертельным заболеванием, кроме атеросклероза сердечнососудистой системы или кардиомиопатии.

По мнению Kuller, подходы к проблеме ВСС должны включать временной интервал от начала проявления симптомов заболевания, внезапность начала, данные анамнеза, специфичность этиологии заболевания. Проведя анализ 106 случаев ВСС, предложили разделение на 3 группы: первичная аритмия, острая ишемия, и недостаточность насосной функции. При этом 50 случаев (47%) классифицировались как аритмические, 46 (43%) — как ишемические и 9 (8%) как недостаточность насосной функции (1 случай не поддавался четкой классификации).

#### НЕКОТОРЫЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

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

Существующие морфологические критерии недостаточно надежны и уступают методам прижизненной диагностики с использованием электрофизиологических методик. Поэтому при суждении о механизмах ВСС в основу должна быть положена клинико-морфологическая оценка с учетом всех факторов риска, степени компенсации, макро- и микроскопических характеристик. Поиск морфологических критериев должен быть направлен на выявление ранних ишемических повреждений миокарда. Выявление метаболических изменений при ВСС (срок 1 час от начала сердечного приступа) возможно, если вскрытие произведено в течение 1 часа после смерти (что связано c активностью фосфорилаз, дегидрогена, содержанием гликогена в кардиомиоцитах). Гистопатология миокарда при ВСС выявлена подробно и проявляется комплексом характерных и стереотипных изменений. Морфологическим проявлением действия катехоламинов является гетерогенность очаговых повреждений миокарда.

Традиционная точка зрения, согласно которой в большинстве случаев (90%) ВСС имеется значительное сужение основных стволов коронарных артерий (свыше 0%), в настоящее время не столь однозначна. Первоначально предполагалось, что ведущую роль играет при этом тромбоз коронарных артерий, который обнаруживается в 10-50% случаев внезапной смерти. При ВСС характер морфологических изменений в миокарде зависит от продолжительности времени, прошедшего от начала развития приступа до момента смерти. Явные макроскопические изменения, характерные для инфаркта миокарда, формируются в течение 18-24 ч. Гистологическими методами такой диагноз может быть установлен, если ишемия миокарда продолжалась 8-12 ч. Наибольшие методические трудности и в настоящее время представляет распознавание ишемии, предшествующей смерти. Отсутствие тромбоза и/или ишемии требует поиска других механизмов, объясняющих непосредственную причину ВСС.

У внезапно умерших больных с нормальной функцией желудочков при вскрытии часто находят интрамуральные тромбы или разрывы бляшек на фоне сопутствующего коронарного атеросклероза, иногда у страдавших нестабильной стенокардией обнаруживали внутримиокардиальные тромбы. Новое научное направление - биология сосудов, позволяет сейчас лучше понять, каким образом бляшка коронарной артерии превращается в опасный для жизни тромб. C помощью метода молекулярной биологии продемонстрировано присутствие цитокининов и иммунологически активированных клеток. Оказалось, что атеросклероз по многим признакам подобен хроническому воспалительному процессу. Уязвимость бляшки зависит от ее состояния и внешних воздействий. К пусковым механизмам разрыва бляшки относятся резкие подъемы артериального давления, курение и спазм коронарных сосудов. Крупномасштабные исследования продемонстрировали, что вызванное лечением уменьшение числа ишемических событий не пропорционально степени морфологических изменений в бляшке.

Выделены и некоторые не ишемические заболевания сердца, при которых часто регистрируется желудочковые тахикардии (изменение расположения пучка Гиса, аномалии развития коронарных артерий, мышечные мостики, аритмогенная дисплазия правого желудочка и др.). Кроме того, в настоящее время предложено выделять идиопатическую ФЖ. С этой целью проводятся специальные исследования и составлен "Европейский регистр необъяснимой остановки сердца" (Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe - U-CARE). Приводятся данные о 72 случаях идиопатической ФЖ в которых последующее обследование (эхокардиография, холтеровское мониторирование, ангиография и стрес-тест) не выявило никакой патологии. Из них 37 пациентов наблюдались в течение 4.4+2.6 года; у 12 (32%) отмечены повторные синкопальные состояния или ВСС. В данных случаях особое внимание уделяется патологии проводящей системы с фокусами старой и свежей дегенерации в синусовом и атриовентрикулярных узлах, ножках пучка Гиса, а также нарушению коронарной хеморецепции.

Многочисленные электрофизиологические исследования позволили расширить наши представления о механизмах развития угрожающих жизни аритмий. Согласно современной модели развития, их генез рассматривается во взаимосвязи структурных и функциональных нарушений. Определяющим условием для возникновения летальных аритмий признается наличие структурной патологии сердца, которая под действием различных функциональных факторов превращается в нестабильный субстрат. В качестве таких структурных изменений, предопределяющих развитие желудочковых тахикардий (ЖТ), могут выступать ишемия и инфаркт миокарда, гипертрофия и дилатация желудочков, воспаление и отек миокардиальной ткани.

ВСС, ОСЛОЖНЯЮЩАЯ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА И БЕЗ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Несмотря на достигнутые успехи в последние годы в технике реанимации и поддержании жизни больных с кардиальной патологией, острый инфаркт миокарда ИМ все еще связан с высокой смертностью: около 15% больных, доставленных в больницу с острым ИМ, умирают в больничных стенах. Согласно приведенным данных о 14 581 случае острого ИМ у пациентов старше 65 лет, в стационаре летальность к 30 дню заболевания составила в среднем 21%. При этом авторы подчеркивают, что возможности предсказания исходов острого ИМ оказались весьма ограниченными, что могло быть связано с наличием каких–либо неучтенных факторов (что представляется маловероятным), различиями в качестве медицинской помощи, несовершенством модели прогнозирования или влиянием случайных факторов.

Исследования, проведенные по регистру СПРИНТ, включали 5839 больных, у которых первичная ФЖ отмечена у 2,1%, внутригоспитальная летальность составила 18,8% (122 больных) с первичной ФЖ. Ретроспективный анализ 1120 больных, поступивших в палаты интенсивной терапии до 12 часов после начала ИМ показал, что первичная ФЖ развилась у 62 (5,53%) больных. По данным других авторов в первые 3 суток острого ИМ ФЖ зарегистрирована у 7 пациентов (2%).

Взаимосвязь между ВСС и ИМ анализировали на протяжении многих лет в многочисленных исследованиях. По данным различных авторов, при ВСС ИМ встречается от 5% до 40% случаев. Частота регистрации ишемических миокардиальных повреждений часто определялась тщательностью и корректностью используемых методов, различными сроками исследования, как от начала клинических проявлений, так и от момента смерти. Есть данные, что ишемия предшествует терминальным аритмиям в 60% случаев. У 75 % внезапно умерших имелись признаки ИБС, у 80% погибших ВСС была связана либо с острым ИМ, либо с ишемией миокарда. По данным Kappenberger, примерно у 1/7 всех больных ИБС смертельные аритмии являются первым признаком заболевания, половина больных с распознанной ИБС умирает внезапно, причем этой ВСС очень редко предшествует болевой приступ. По меньшей мере, у 2/3 больных с ВСС обнаружены значительные изменения коронарных сосудов. Опубликованы данные, согласно которым ЖТ, возникающая в разные сроки ИМ (острый период и отдаленные сроки), имеет различные электрофизиологические механизмы.

Большая часть случаев ИМ, желудочковой тахикардии и ВСС происходит в утренние и ночные часы. Полагают, что суточный ритм ВСС в утренние часы связан с повышением концентрации в крови норадреналина и увеличением вследствие этого частоты сердечны сокращений и артериального давления. Эти изменения также обусловлены повышением агрегации тромбоцитов и снижением фибринолитической активности крови. Имеются данные о зависимости циркадных вариаций ВСС от возраста и пола.

Примерно у 20% успешно реанимированных больных отсутствуют признаки ишемии миокарда и почти всегда имеется выраженная дисфункция желудочков, возникающая вследствие перенесенных ранее ИМ. У этих больных предсказывающим фактором в отношении как общей, так и внезапной смерти является степень снижения насосной функции левого желудочка, а не сопутствующие аритмии. Механизм ВСС у таких больных более сложен и менее изучен. Предполагается, что ВСС может наступить без предшествующей ишемии миокарда, а ее механизм у больных с интактным и пораженным миокардом различен. Ухудшение функции левого желудочка способствует возникновению аритмии. Субстратом для возникновения ФЖ у больных с дисфункцией желудочков является измененные электрофизиологические свойства некротизированного миокарда. При недостаточности насосной функции экстрасистолия наблюдается у 80% больных и коррелирует со степенью ее снижения.

Проблема ВСС является чрезвычайно актуальной для гипертрофической кардиомиопатии, среди потенциальных механизмов развития которой рассматриваются электрический, ишемический и гемодинамический. Имеются данные о важности для прогноза ВСС дисфункции апикального сегмента и характера желудочковой аритмии.

У лиц молодого возраста достаточно частой причиной ВСС является аритмогенная дисплазия правого желудочка. Согласно приведенным данным обследования 60 больных с документированной ангиографической аритмогенной дисплазией у 27 отмечена устойчивая ЖТ, 20 — спонтанная неустойчивая ЖТ, 13 — ФЖ. Причем только у больных с ФЖ и устойчивой ЖТ вывялены изменение объема и фракции выброса правого желудочка, структурные изменения. По данным ангиографии сопутствующее нарушение сократимости левого желудочка выявлено у 20% больных. По данным D'Onofrio, в ряде случаев только с помощью метода ядерно-магнитного резонанса удавалось выявить аритмогенную дисплазию правого желудочка, проявляющуюся блокадой правой ножки пучка Гиса и преходящими изменениями сегмента ST в правых грудных отведениях.

ДОГОСПИТАЛЬНАЯ ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ

В структуре общей летальности, догоспитальная составляет от 48% до 64%. В ранних фундаментальных исследованиях проведенных в Сиэтле, в которых был проведен анализ характера аритмии при ВСС на догоспитальном этапе, приводятся данные, согласно которым ФЖ/ЖТ отмечена в 75% случаев, электромеханическая диссоциация — в 5% и асистолия — в 20% случаев. В настоящее время приводятся различные данные, в которых на долю ФЖ/ЖТ приходится значительно меньшее число случаев. Результаты сердечно–легочной реанимации 4548 больных, при остановке сердца происшедшей вне лечебных учреждений показали, что, в 25% отмечена ФЖ, в 65% — асистолия и 10% электромеханическая диссоциация. Эффективная сердечно–легочная реанимация с положительным отдаленным результатом составила 77, 4 и 3% соответственно. При интоксикации или метаболических причинах остановки сердца выживание свыше 2 недель после реанимации отмечено у 21% больных, а при травме, кровотечении и сепсисе — лишь в 3%.

Внутригоспитальная остановка кровообращения имеет лучший прогноз (18%) по сравнению с внегоспитальной (7%). Tresh и соавт. Были проанализированны 381 случай внебольничной остановки сердца (187 человек старше 70 лет — 1–я гр. и 194 человека моложе — 2–я гр). Успешно реанимированы 24% больных 2–й группы и 10% больных 1–й группы. ФЖ отмечена у 68% больных со стенокардитическими болями и у 21% больных с одышкой . По данным Goldstein и соавт., из 227 успешно реанимированных вне больницы, у 71% больных ВСС не предшествовали никакие симптомы, либо эти симптомы возникли менее чем за 1 час, без всяких симптомов ВСС возникла у 38%, причем как первое проявление ИБС — у 4% больных. О неудовлетворительных результатах СЛР сообщается в работе Hodgetts — из 100 больных с ВСС во внегоспитальных условиях удалось реанимировать только 4, причем ФЖ отмечена в качестве первого регистрируемого ритма в 51.7%, но у 85.7% с переходом в асистолию или электромеханическую диссоциацию. Приводятся данные о 3434 случаев ВСС во внегоспитальных условиях. Из них у 748 (22%) наблюдалась электромеханическая диссоциация. Живыми удалось госпитализировать 96 больных (13%), однако только 16 (2%) было успешно выписано из госпиталя. Отмечено, что у мужчин выше догоспитальная смертность при ИМ.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВСС У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В настоящее время выделяют 3 основные группы признаков:

1. нарушения ритма и проводимости (желудочковые аритмии, нарушения проведения и нарушения реполяризации),
2. нарушения функции левого желудочка (снижение фракции выброса, клинические признаки сердечной недостаточности и кардиомиопатии),
3. остающаяся ишемия миокарда (депрессия ST при стресс–тесте, наличие ишемии в отдаленных от зоны инфаркта миокарда областях).

В ранних исследованиях по данным холтеровского мониторинга случаи ВСС имели четкую зависимость от характера ранее выявленных желудочковых экстрасистол. Наличие редких монотонных экстрасистол увеличивает вероятность летального исхода в 5 раз, залповых — в 10 раз, а ранних в 15 раз по сравнению с группой лиц без желудочковых экстрасистол. Спустя 3 месяца после перенесенного ИМ только с помощью многомерного анализа удается выявить неблагоприятное значение залповых экстрасистол, и для прогноза ВСС информативность спаренных и политропных экстрасистол невелика. Показали, что желудочковая экстрасистолия 10 в 1 ч достоверно ассоциируется с увеличением летальности в течение 1 года жизни после ИМ (28% больных). Имеются данные мультицентровых исследований, согласно которым риск смерти от аритмий начинает увеличиваться только при ЖЭ 1 в час. Риск ВСС в течение 2 лет в 3.6 раза выше при ЖЭ 1 в ч. Отмечена 50% летальность в течение 20 месяцев у больных с ЖТ, зарегистрированной на 3–65 день острого ИМ. Частые и высоких градаций желудочковые экстрасистолы (парные, залповые и ранние) с наибольшей специфичностью выделяют больных с плохим прогнозом, но при этом они обладают незначительной чувствительностью из-за большого числа ложноотрицательных результатов.

С другой стороны, обращают на себя внимание данные, приводимые в обзоре 50 литературных источников, о количестве аритмий по данным холтеровского мониторинга у здоровых лиц: наджелудочковые экстрасистолы — от 14 до 91%, желудочковые экстрасистолы — от 46 до 89%, миграция водителя ритма — от 8 до 54%, выскальзывающие комплексы — от 4 до 46%. Это еще раз подтверждает несомненную значимость анализа комбинации всех неблагоприятных факторов для корректного прогноза.

Электрокардиография высокого разрешения (ЭКГ ВР), являющаяся новым методом анализа ЭКГ–сигнала, позволяет анализировать низкоамплитудные высокочастотные составляющие в конце комплекса QRS, которые называются поздними желудочковыми потенциалами (ППЖ). ППЖ регистрируются примерно у 20–50% больных после перенесенного инфаркта миокарда и у 83% больных с документированной ЖТ. По данным многих исследователей, чувствительность временного анализа ППЖ для идентикации больных с ЖТ составляет от 70 до 80% и зависит от локализации перенесенного ИМ. Лишь у 7–15% пациентов, у которых отсутствовала склонность к ЖТ после перенесенного ИМ, отмечали отклонения в параметрах ЭКГ ВР. У больных, перенесших ИМ и имеющих склонность к ЖТ, по данным холтеровского мониторинга или электрофизиологического тестирования с программируемой стимуляцией, ППЖ либо не выявлялись, либо отмечались в единичных случаях (2%), у имеющих склонность к ЖТ и положительном тестировании — в 26–44% наблюдений. При выполнении нагрузочных проб на велоэргометре не обнаружено корреляционной связи между возникновением признаков ишемии миокарда и ППЖ, однако, признаки ППЖ нарастали во время преходящей ишемии, вызванной кратковременной окклюзией коронарной артерии во время баллонной ангиопластики.

По мнению Barron и Lesh, использование методов ЭКГ ВР и холтеровского мониторинга ограничено низкой чувствительностью, но важное значение имеет анализ автономной нервной системы по параметрам вариабельности сердечного ритма и чувствительности барорефлекса. Ряд авторов считают необходимым сочетанное использование показателей вариабельности сердечного ритма и фракции выброса для надежного прогноза летальности после перенесенного ИМ. Известно, что вследствие постоянного изменения тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы при достаточно продолжительной (от 5 минут до 24 часов) записи ЭКГ–сигнала регистрируются незначительные отклонения синусового ритма от его средней частоты. Эти периодические колебания носят название вариабельности сердечного ритма (ВСР) и является одним из предикторов опасных для жизни нарушений ритма сердца.

Были выделены две составные части ВСР: высоко– и низкочастотные компоненты, анализ которых является основой всех исследований с использованием этой методики. Принято считать, что высокочастотные составляющие (0,15–0,50 Гц) в большей части связаны с влиянием парасимпатической нервной системы, а низкочастотные (0,05–0,15 Гц) — преимущественно симпатической. После первого сообщения Wolf M.W. и соавт., в котором сообщалось о выраженном уменьшении синусовой дыхательной аритмии у больных со злокачественными желудочковыми аритмиями в острой стадии инфаркта миокарда, было проведено большое количество исследований для оценки прогностической ценности ВСР в отношении электрической нестабильности сердца.

В многочисленных исследованиях установлено, что изменения тонуса вегетативной нервной системы наблюдаются как в физиологических условиях, так и при различной патологии: инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, некоронарогенных поражениях миокарда, гипертонической болезни, хронические неспецифические заболеваниях легких, сахарном диабете и ряде других. Показатели ВСР зависят от положения тела и времени суток (преобладание вагусной импульсации в горизонтальном положении и в ночное время).

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

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

Однако, несмотря на наличие очевидных и общепринятых положений имеется ряд спорных аспектов использования метода. Продемонстрировали, что у больных, имевших желудочковые нарушения ритма в остром периоде ИМ, уменьшается выраженность не только парасимпатических, но и симпатических составляющих спектра, но анализ показателей ВСР у больных с ФЖ не выявил не только различий между исходным уровнем ВСР непосредственно перед началом ФЖ, но и каких либо отличий этих показателей между группой больных ИБС и контрольной группой также не выявили различий показателей ВСР у больных с ЖТ/ФЖ и больных без аритмических осложнений в раннем постинфарктном периоде. Можно предполагать, что такие противоречивые результаты объясняются различными способами временного и спектрального анализа ВСР (так Bigger J. в одной из своих работ приводит 12 различных методик), а также влиянием большого числа физических (температура помещения, время суток) и психологических (психический статус, эмоциональный стресс, физическое и умственное напряжение) факторов, которые могут повлиять на результаты исследования.

Значительное воздействие на ВСР оказывают и лекарственные препараты. Наиболее изученным в этом отношении являются атропин, бета–блокаторы, антагонисты кальция, транквилизаторы. Атропин, являясь холинолитиком, уменьшает выраженность высокочастотных составляющих спектра R–R распределения. Бета–блокаторы увеличивают парасимпатическое и уменьшают симпатическое влияние на сердце у больных с артериальной гипертонией и у больных после перенесенного инфаркта миокарда. Возможно, что именно этот эффект улучшает долгосрочный прогноз у лиц, принимающих эти препараты в постинфарктном периоде. Влияние антагонистов кальция на ВСР различно. Дилтиазем снижает низкочастотные составляющие спектра у больных ОИМ в той же степени, что и бета–блокаторы, а нифедипин не обладает подобным эффектом. Транквилизаторы из группы бензадиазепина значительно уменьшают ВСР, очевидно, за счет своего влияния на ЦНС.

Для улучшения прогнозирования ЭНС метод анализа ВСР в последнее время часто применяется в сочетании с регистрацией поздних потенциалов желудочков. Так, Hermosillo A.G. и соавт. показали, что у больных ОИМ степень снижения ВСР коррелирует с выявлением признаков ППЖ, а при проведении успешной тромболитической терапии повышение тонуса парасимпатической нервной системы наблюдается параллельно со снижением частоты выявления ППЖ и сопровождается уменьшением выраженности признаков ЭНС.

Таким образом, метод анализа ВСР можно достаточно эффективно применять для выявления больных с высоким риском развития угрожающих жизни аритмий, особенно у больных ОИМ и страдающих сахарным диабетом. Но на сегодняшний день имеются две проблемы в оценке ВСР. Первая — стандартизация методики. Необходимо определить, каковы должны быть условия регистрации ЭКГ, какие из индексов и способов анализа ВСР являются наиболее информативными, каковы значения нормы в различных половозрастных группах. Вторая проблема связана с оценкой чувствительности, специфичности и предсказывающей ценности этого метода у больных с различной патологией в отношении прогноза ВСС. Необходимо выяснить, как органические и психосоматические заболевания влияют на ВСР и является ли дисбаланс вегетативной нервной системы причиной аритмии или просто сопутствует им. Так же важно знать, имеет ли ВСР самостоятельное прогностическое значение для оценки ЭНС. Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований не дают возможности однозначного ответа на эти вопросы, а для их решения необходимо проведение дальнейших изысканий в этом направлении.

Одним из относительно простых и легко воспроизводимых методов прогнозирования потенциально опасных аритмий, часто используемых в последнее время, является анализ вариабельности интервала Q–T, а также отношения QT/RR. Nowinski и Bergfeldt приводят доказательства большей чувствительности QT дисперсии по сравнению с длительностью QT при оценке влияния препаратов. Увеличение QT дисперсии ассоциируется с увеличением внезапной смерти. По данным Dabar и соавт., дисперсия 60 мс имеет 92% чувствительность и 81% специфичности в предсказании смерти от патологии сердца. В тоже время по данным Leitch, QT интервал и его дисперсия не позволяют предсказывать ФЖ в остром периоде ИМ. У больных с синдромом Романо–Уорда бета–блокаторы снижали дисперсию QT интервала, что отражало эффективность антиадренергической терапии.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВСС

В настоящее время нет эффективной общепринятой тактики лечения таких больных. Вопрос об эффективности антиаритмических препаратов для предупреждения ВСС у больных ИБС остается открытым. Чаще выбор делают на основании данных холтеровского мониторинга при ФН или электрофизиологического исследования. Ретроспективный анализ данных 60–70 годов показал, что подавление желудочковой эктопии является существенным механизмом предотвращения ВСС у больных, перенесших ИМ.

Среди этих исследований наиболее крупными были работы по изучению эффективности мексилетина: препарат подавлял желудочковые экстрасистолы, но не снижал летальность. Можно также отметить, что в работах 70–80 г.г. по использованию для профилактики внезапной смерти мекситила, токаинида, апридина, дифенина не было получено достоверных различий в показателях летальности в сравниваемых группах. По данным Bourke и соавт., которые приводят данные программируемой стимуляции у 502 больных в остром периоде ИМ (11±4 дня), лишь устойчивая мономорфная ЖТ с длительностью цикла 230 мс выявляет пациентов с электрической нестабильностью (даже не ФЖ). Только индукция мономорфной ЖТ служит основанием для профилактической антиаритмической терапии.

В более позднем исследовании CAST–1 выявлено увеличение летальности в группе больных, получавших антиаритмические препараты (энкаинид или флекаинид). Кооперативным исследованием TIBET, проведенным в 69 центрах 9 стран Европы, было оценено влияние длительной ангинальной терапии на прогноз стабильной стенокардии напряжения (ССН) и общие ишемические проявления. Авторы считают нецелесообразной комбинированную терапию бета–блокаторами и дигидропиридиновыми антагонистами кальция у больных с ССН умеренной тяжести. Полученные данные согласовывались с результатами стокгольмского исследования прогноза стенокардии (ASPIS). Систематический обзор данных, полученных во время 32 рандомизированных контрольных испытаний ингибиторов АПФ у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, показал повышенную выживаемость при снижении заболеваемости при применении ингибиторов ангиотензин превращающего фермента.

Результаты 49 проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований по использованию бета–блокаторов при ОИМ, которые выполнены в течение последних 10–15 лет, приводятся в статье Hohnloser и Klingenheben, где делается вывод о важности их применения. Использование бета–блокаторов считается показанным больным с постинфарктным кардиосклерозом в терапии злокачественных желудочковых аритмий, особенно после выявления значимого проаритмогенного эффекта препаратов I класса.

Значительное число аналогичных по методическому уровню исследований выполнено для анализа возможностей амиодарона, но однозначных результатов и рекомендаций на сегодняшний день не получено. У пациентов с сердечной недостаточностью амиодарон был эффективен в подавлении желудочковых аритмий, но не снижал число случаев внезапной смерти. По данным рандомизированного контролированного проспективного многоцентрового исследования (EPASMO), лечение амиодароном позволяет значительно снизить смертность в течение первого года среди пациентов с дисфункцией левого желудочка. Авторы считают, что вопрос о независимом прогностическом значении желудочковой экстрасистолии (класс 2–4 по Лауну) остается спорным. У больных, получавших амиодарон по поводу ФЖ/ЖТ индуцируемость ФЖ, но не мономорфной ЖТ, свидетельствует о высоком риске внезапной смерти. Отмечено, что амиодарон снижает летальность у больных с неишемической кардиомиопатией, оказывает эффект на желудочковую экстрасистолию и неустойчивую желудочковую тахикардию. Однако, по данным Middlekauff и соавт., в течение 1 года заметно увеличилось число внезапной смерти у пациентов с первичной ЖТ типа torsades de pointes.

Все большее внимание уделяется анализу проаритмогенного эффекта антиаритмических препаратов, к основным механизмам которого относят раннюю постдеполяризацию, дисперсию реполяризации, эффект замедления проведения с механизмом re–entry, взаимовлияние антиаритмических препаратов и ишемии. На этом основании подчеркивается целесообразность дифференцированной терапии, например, ЖТ в течение первых 6 недель ОИМ и спустя 6–8. Чаще проаритмогенный эффект наблюдается в группе Ic (Ic Ia Ib).

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ У ДЕТЕЙ

Синкопальные состояния и/или внезапная смерть у детей часто обусловлены пароксизмальной ЖТ и ФЖ, причинами которых чаще всего являются: синдром Романо–Уорда (удлиненного Q–T интервала), аритмогенная дисплазия правого желудочка, аномалии коронарных артерий, дилатационная кардиомиопатия, пролапс митрального клапана, опухоль миокарда желудочков. При синдроме удлиненного интервала QT часто встречается тахикардия типа “пируэт”, которая нередко переходит в фибрилляцию желудочков. У детей в отсутствие лечения риск ВС спустя 3–5 лет после первого приступа потери сознания достигает 31.6% и максимален в пубертатном периоде. Этиология синдрома остается до конца не выясненной, хотя по данным Torbin и соавт. он является аутосомально доминантной патологией. Эмоциональное возбуждение и физическая активность для детей с синдромом Романо–Уорда являются аритмогенными факторами.

Возможен и идиопатический вариант возникновения ЖТ, когда не выявляются морфологические и функциональные нарушения в сердце. Важными ритмогенными механизмами являются асинхронность реполяризации и нарушение активности клеточных мембран. Кроме того, cинкопальные состояния у детей связаны синдромом слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокадой высокой степени. Наиболее неблагоприятными в прогностическом плане развития синкопальных состояний, угрожаемых по ВС, являются дети с многоуровневыми поражениями проводящей системы, с ранним, в возрасте до 5 лет появлением синкопе, с семейными и врожденными проявлениями слабости синусового узла. Сейчас уже очевидно, что ВСС у лиц молодого возраста, как правило, имеет другие причины, отличные от таковых у лиц пожилого и старческого возраста, когда основной причиной является ИБС, кардиомиопатии и аномалии коронарных артерий. Представляют интерес обстоятельства возникновения ВСС у молодых лиц: около 20% умирают во время занятий спортом, 50% — в период бодрствования и около 30% — во время сна. Обращает на себя внимание полученные на большой популяции данные согласно которым из 116 542 обследованных детей у 173 отмечены признаки синдрома WPW из которых у 60 (34%) имели место синкопальные состояния.

В литературе последних лет большое внимание уделяется синдрому внезапной смерти детей грудного возраста, причем он выделен в самостоятельную педиатрическую проблему. Данный синдром — это неожиданная смерть внешне здорового ребенка в возрасте от 7 дней до 1 года, при которой тщательно проведенная аутопсия не позволяет объяснить причину смерти. Существующие в настоящее время две основные гипотезы — нарушение дыхания в виде апноэ и нарушение сердечной деятельности — не объясняют всех аспектов данной проблемы.

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ И ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ

Тот факт, что между физическими нагрузками и ВСС существует определенная взаимосвязь, сегодня сомнений не вызывает. Прежде всего, представляют интерес два аспекта этой проблемы — опасности развития фатальных осложнений при проведении функциональных проб и программ реабилитации больных ИБС, а также ВСС при занятии спортом (физический и психоэмоциональный стресс).

Среди причин ВСС у практически здоровых лиц молодого возраста, так или иначе связанной с физической нагрузкой, следует отметить аномалии развития клапанного аппарата, подклапанных структур, сосудов и проводящей системы, кардиомиопатии, миокардиты. Однако и патология коронарных артерий с ишемическим инфарктом миокарда встречается как причина ВСС в этой группе.

Результаты пробы с физической нагрузкой показали, что смерть от ИБС, в том числе ВСС, значительно чаще регистрировалась у больных, которые могли выполнить только небольшую нагрузку. В основной части работ продемонстрирована неблагоприятная прогностическая значимость появления аритмий при проведении теста с физической нагрузкой. По данным Fei и соавт., параметры частотного спектра R–R распределения (ретроспективный анализ) при стресс–тесте, у которых в последующем отмечена ВСС, а при исследовании не выявлено структурных изменений в миокарде, не отличались от таковых в контрольной группе. Отмечено, что интерпретация выявляемых изменений трудна, т.к. изменяются метаболизм миокарда, вегетативная регуляция и возможны проявления сердечной недостаточности. Обнаружена значимость удлинения QRS комплекса, помимо традиционной депрессии ST сегмента, как фактор риска вызываемых ишемией ЖТ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема ВСС далека от своего окончательного решения, что обусловлено целым комплексом факторов теоретического, методического и практического характера. Остаются нереализованными многочисленные призывы к стандартизации вскрытий и выполнение в полном объеме патоморфологических исследований случаев ВСС, анализа как морфологического субстрата, так и всех возможных пусковых факторов. Научно-обоснованная медицинская практика отдает приоритет первичной, прямой и сильной информации в качестве основы для принятия клинических решений, формируется под влиянием различных научных испытаний. В настоящее время наибольшее распространение получили широкие, несложные исследования (мегаиспытания), охватывающие десятки тысяч пациентов без ограничительных условий в отношении их проведения. Считается, что системной погрешности удается избежать случайной выборкой больных с последующим беспристрастным анализом результатов, а случайных ошибок - большим числом исследуемых. Однако опыт показывает, что при мегаиспытаниях происходит ошибочное смещение результатов. Так, автор анализирует возможные причины неожиданных результатов мегаиспытаний ISIS-4, которые вступали в вопиющее противоречие с результатами других испытаний, проведенных по обычной четкой схеме и показавших неэффективность применения нитратов, ингибиторов АПФ и магния при остром инфаркте миокарда. Автор статьи приходит к выводу, что мегаиспытания не годятся для глубокой научной оценки методов лечения. Он приводит подтверждение, что мегаиспытания могут ввести в заблуждение и воспрепятствовать не только применению уже зарекомендовавших себя методов, но и дальнейшим научным исследованиям.

В тоже время на сегодняшний день пересматриваются казалось бы уже непоколебимые догмы. В качестве примеров можно привести рекомендацию по профилактическому введению лидокаина при ОИМ, тактика рутинного введения которого признается ошибочной или даже вредной, отказ от широкого и бесконтрольного использования антиаритмических препаратов; отказ от широкого использования непрямых антикоагулянтов у больных ОИМ, которые не обеспечивают достоверного снижения общей летальности.

Рандомизированное контролируемое исследование CAST показало, что антиаритмические препараты не только не снижают риск внезапной смерти, но наоборот, увеличивают его. Многочисленные примеры убеждают нас в том, что воздействия, которые теоретически должны обеспечивать лечебный эффект, на самом деле не работают. Согласно современным западным стандартам ни один новый метод лечения, профилактики или диагностики не может быть признан без обязательной тщательной проверки в ходе рандомизированных контролируемых исследований, которые считаются "золотым стандартом". Таким образом, по мере накопления новых данных возникает ряд новых проблем, которые требуют своего решения или коррекции казалось уже найденных ответов. Это касается целого ряда вопросов: дальнейшей верификации структурных основ ВСС, методов ее прогнозирования и надежного выделения видоизменяющихся групп повышенного риска; проблем профилактики и лечения идиопатической фибрилляции желудочков и других злокачественных нарушений ритма, проблем подбора адекватной антиаритмической терапии и контроля ее эффективности. Острота этих проблем предопределяет необходимость поиска их корректного решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wiggers CJ. The mechanism and nature of ventricularfibrillation // Am Heart J. - 1940 - Vol.20 - P.399-412.

2. Wit A.L., Janse M.J. The ventricular arrhythmias of ischemia and infarction. Electrophysiological mechanisms. Mt Kisco, NY:Futura Publishing, 1992., P.168.

3. Kramer J.B., Saffitz J.E., Witkowsky F.V., Corr P.B.Intramural reentry as a mechanism of ventriculartachycardia during evolving canine myocardial infarction.// Circ. Res.- 1985 - Vol. 56 - P. 736-754.

4. Pogwizd M.S., Hoyt R.H., Saffitz J. E., et al. Reentrantand focal mechanisms underlying ventricular tachycardiain the human heart. // Circulation - 1992 - Vol.86 - P. 1872 - 1887.

5. El-Sherif N., Smith R.A., Evans K. Ventricular arrhythmiasin the late myocardial infarction period in the dog. 8.Epicardial mapping of reentrant circuits. //Circ.Res.-1981-Vol. 49-P. 255-265.

6. Josephson M.E., Horowitz L.N., Farshidi A. Continuouslocal electrical activity: A mechanism of recurrentventricular tachycardia. //Circulation - 1978 - Vol. 57 -P. 659-665.

7. Simson M.B.,Euler D.,Michelson E.L. Detection of delayedventricular activation on the body surface in dogs.// Am.J.Physiol. 1981.,V.241.,H363-369.

8. Berbari Berbari E.J.,Lazzara R.,Scherlag B.J. Noninvasivedetection technique for detection of electrical activity duringthe P-R segments. Circulation 48: 1005-13, 1973.

9. Uter J.B.,Dennet C.J.,Tan A. The detection of delayed activationsignal of low amplitude in the vectorcardiogram of patients withrecurrent ventricular tachycardia by signal-averaging. In:Manangement of ventricular tachicardia: role of mexiletine.Eds.Sandoe.,Juliau D.J., Bell J.M. - Amsterdam/ Oxford: Exepta Medica. 1978 p.80-82.

10. Rozansky J.J., Mortara D., Myerburg R.J., Castellanos A.Body surface detection of delayed depolarizations inpatients with recurrent ventricular tachycardia and leftventriculat aneurysm. //Circulation - 1981 - Vol. 63 - P.1172-1178.

11. Simson M.B. Use of signal in the terminal QRS complex toidentify patients with ventricular tachycardia aftermyocardial infarction. //Circulation 1981; 64:235-242.

12. Simson M.B.,Unterrver W.I.,Spielman S.R., et al. Relationbetween late potentials on the body surface and directlyrecorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia // Am.J.Cardiology - 1983 - Vol.51 - P.105-112.

13. Simson M.B., Kindwall E.,Buxton A.E., et al.Sigal-averaging of the ECG in the management of patientswith ventricular tachycardia: Prediction of antiarrhythmic drug efficacy, in Brugada P, Wellen HHJ: CardiacArrhythmias: where to go from here? Mount Kisco, NY,Futura, 1987. P.299 - 310.

14. Zimmermann M., Adamec R., Simonin P., Richer J.Beat-to-beat detection of ventricular late potentials withhigh-resolution electrocardiography. // Am. J. Cardiol. -1991 - Vol. 121 - P. 576-585.

15. Yang W., Horan LG., Flowers NC. An analysis ofbeat-by-beat recording of late potentials and His-Purkinjesignals in a hospital environment // J. Cardiovascular Electrophysiol. - 1990 - Vol.1 - P.486-495.

16. Oeff M., von Leitner E.R., Sthapit R.,Breithardt G.,Borggrefe M., Karbenn U.,Meinertz T., Zotz R., Clas W.,Hombach U. at al. .Methods for non-invasive detection of ventricular late potentials - a comparative multicenter study.//Europ. Heart J.- 1986 - Vol. 7 - P. 25-33.

17. Lander P., Berbary E.J., Rajagopalan C.V. et al. Criticalanalysis of the signal-averaged electrocardiogram(Improved identification of late potentials // Circulation. 1993 - Vol. 87 - P.105-117.

18. Makfarlane P.W. A comparison of different processingtechniques for measuring late potentials. //Theproceedings of the international simposium on high-resolution ECG. Yokohama. Japan. July 3 - 1994 - P.136

19. Breithardt G., Cain M.E., El-Sherif N. et al. Standards foranalysis of ventricular late potentials using high -resolution or signal - averaged electrocardiography: astatement by a task force committee of the European Societyof Cardiology, the American College of Cardiology//J.Amer.Col.Cardiol. - 1991 - Vol. 17 -P.999-1006.

20. Breithardt G., Becker R., Seipel L., Abendroth R-R,Ostermeyer J. Noninvasive detection of late potentials inman - a new marker for ventricular tachycardia. //Europ.Heart J. - 1981 - Vol. 2 - P. 1 - 11.

21. Gomes J.A.,Mehra R., Barreca P.A. et al. Guantitativeanalysis of high-frequency components of thesignal-averaged QRS complex in patients with acute myocardial infarction: a prospective study.//Circulation-1985-Vol.72- P. 105-111.

22. Tanigava N.,Ozara Y.,Yakubo S. Detection of ventricular latepotentials comparision of 4 commercial high-resolution ECGsystems. Sattelite Symposium of the XXI Internationale Condress on Electrocardiology. HRE-4 Juli 3,1994, Yokohama,Japan.

23. Gomes J.A., Quantitative analysis of the high-frequencycomponents of the s-gnal-averaged QRS complex in patients withacute myocardial infarction: a prospective study. Circulation 1985,N1.Vol.72-p.105-111.

24. Cain M.E., Ambos H.D., Witkowski F.X., Sobel B.N. FFTA ofsignal average electrocardiograms for identification ofpatients prone to sustained ventricular tachycardia. //‘irculation.,1984.,V.69.,N 4.,p.711-720.

25. Haberl R.,Jilge G.,Pulter R.,Steinbeck G. Comparison offrequency and time domain analysis of the signal averagedelectrocardiogram in patients with ventricular tachycardiaand coronary artery disease: methodologic validation andclinical revelance // JACC - 1988 - Vol.12 - P.150-158.

26. Lindsay B.D.,Ambos B.S.,Scherchtman K.B.,Cain M.E.Improved selection of patients for programmed ventricularstimulation by frequency analysis of signal averaged electrocardiograms // Circulation. - 1986 - Vol.73 - P.675-683.

27. Haberl R.,Jilge G.,Pulter R.,Steinbeck G. Spectral mappingof the electrocardiogram with Fourier transform foridentification of patients with sustained ventricular tachycardia and coronary artery disease //Europ. HeartJ - 1989 - Vol.10 - P.316-322.

28. Brooks R.,McGovern B.A.,Garan H.,Ruskin J.N. Comparison oftime domain and spectral temporal mapping analysis of thesignal-averaged electrocardiogram in the prediction ofventricular tachycardia. // Circulation. 1991.,V.84.,N4.,Suppl.11.

29. Novak P.,Zhixing L., Novak V., Natala R. Time frequencymapping of the QRS Complex in Normal Subjects and inPostmyocardial Infarction Patients. J.of Electrocardiology Vol.27 N1.1994.p.49-60.

30. Reinhardt L.,Makijarvi M. Fetsech T. Montonen J.,Serra G.,Martinez-Rubio A., Katila T., Borggrefe M., Breithardt G.Predictive value of wavelet correlation functions of signal-averaged electrocardiogram in patients after anterior versusinferior myocardial infarction. J.Am.Coll.Cardiol. 1996 Jan;27(1):53-9.

31. Meste O.,Rix H., Caminal P., Thakor N. Ventricular Late Potentials Characterisation in Time-Frequency Domain by Means of a WaveletTransform. IEEE Transaction on Biomedical Engineering. Vol. 41 N7July 1994. p.625-633.

32. Engel T.R., Pierce D.L., Murphy S.P. Variation in latepotentials and the reproducibility of their measurement.//Progress in cardiovascular disease. - 1993- Vol. 35 -P.247-262.

33. Dennis A.R., Ross D.L., Uther J.B. Reproducibility ofmeasurements of ventricular activation time using thesignal-averaged frank vectorcardiogram. //Am. J.Cardiol.-1986- Vol.57 - P.156 - 160.

34. Borbola J., Denes P. Short- and long-term reproducibilityof the signal-averaged electrocardiogram in coronary arterydiseaese. // Am. J. Cardiol.- 1988 -Vol. 61- P. 1123-1124.