

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.12-036.886

НОВЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

*Л. А. Бокерия**, *О. Л. Бокерия*, *Т. С. Базарсадаева*

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

В ходе исторического развития образ жизни людей менялся. При любых общественных и экономических укладах он служил формой биологической и социальной адаптации. В последние сто лет произошло резкое изменение образа жизни: изменился характер быта, труда, питания, физической активности, меняется и среда обитания. Появилась необходимость изучения факторов (предикторов) риска наиболее опасных, но часто регистрируемых заболеваний. Особый интерес в этой связи вызывают заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) и внезапная сердечная смерть (ВСС). Сформировалась концепция предикторов риска, основанная на данных эпидемиологических исследований о наличии тесной связи между определенными факторами внутренней и внешней среды и развитием ишемической болезни сердца. Концепция факторов риска является основой для разработки мероприятий по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Однако отсутствие факторов риска еще не исключает возможности развития ИБС.

При оценке роли факторов риска в отношении заболеваний надо исходить из данных экспериментальных и клинических исследований и из индивидуального проявления заболевания у каждого человека. Между фактором риска и болезнью не всегда существует причинная связь. Типичным для факторов риска является поражение группы лиц, а не отдельного человека.

Все многообразие факторов риска, влияющих на здоровье, можно разделить на две основные группы: внутренние факторы – эндогенные (генетически обусловленные) и внешние – экзогенные (природные и социальные). Все факторы взаимосвязаны. Это деление на внутренние и внешние факторы является чисто условным.

Несмотря на последние достижения науки, частота выживаемости после внезапной остановки сердца (ВОС) остается низкой, и ВСС является общественной проблемой здравоохранения. Внезапная сердечная смерть в Соединенных Штатах Аме-

рики составляет от 200 000 до 400 000 случаев в год [10, 14, 18]. В настоящее время дисфункция левого желудочка (ЛЖ) является основным предиктором риска развития ВСС и показанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [23, 29]. В США, по подсчетам, ежегодно как минимум 50 000 больных нуждаются в имплантации ИКД.

Основной причиной ВСС является ИБС (80–85%), причем более 65% случаев связаны с остро возникшими нарушениями коронарного кровообращения, от 5 до 10% – с дилатационной кардиомиопатией и около 5–10% – с другими заболеваниями сердца. Непосредственными механизмами остановки кровообращения являются нарушения ритма сердца, среди которых до 90% составляют желудочковые тахикардии. Оставшиеся 10% приходится на электромеханическую диссоциацию и брадикардии. Последние встречаются реже чем тахикардии, однако выживаемость при брадикардиях значительно ниже. Распространенность синдрома ВСС и малая вероятность выживания, особенно среди людей трудоспособного возраста, заставили искать новые подходы для разработки оптимальных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, что привело к созданию различных современных технологий, и, в первую очередь, к клиническому применению ИКД для лечения жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и профилактики ВСС.

Существует необходимость изучения других, кроме дисфункции левого желудочка, предикторов ВСС

ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

Выраженная дисфункция ЛЖ была идентифицирована как прогностический фактор ВСС уже более двух десятилетий назад. Она используется как главный критерий во множестве проспективных рандомизированных исследований [20, 24, 29]. Можно предположить, что пациенты с левожелудочковой дисфункцией, которые находились в группе риска внезапной остановки сердца, составляют лишь часть от общего числа ВСС. В опубликованном исследовании Oregon Sudden Unexpected

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

Death Study (Ore-SUDS) выявлено, что выраженная дисфункция левого желудочка была предиктором ВСС, однако она имела место только в одной трети случаев общей внезапной сердечной смертности в популяции, а у 65% умерших пациентов не отмечалось выраженной левожелудочковой дисфункции и показаний для имплантации ИКД не было. Почти в половине случаев ВСС функция ЛЖ была нормальной, а в 20% – незначительно снижена ($35\% < \text{ФВ ЛЖ} < 50\%$). Подобные исследования были проведены в Maastricht (the Netherlands) [35]. Среди 200 случаев ВСС в 101 (51%) отмечена нормальная ФВ ЛЖ ($>50\%$) и в 38 (19%) – выраженное снижение ФВ ЛЖ ($<30\%$). Несмотря на то, что данное исследование ограничено пациентами 20–75 лет, а исследование Ore-SUDS включало все возрастные группы, полученные данные на разных континентах были примерно одинаковыми. Хотя ФВ ЛЖ остается важным предиктором риска ВСС, вышеупомянутые исследования показали необходимость выявления других предикторов, которые могли бы быть использованы самостоятельно или в комбинации с ФВ ЛЖ.

Исследование MUSST (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) выявило ряд предикторов общей и аритмической смертности у больных с ИБС, снижением функции левого желудочка и пароксизмальной желудочковой тахикардией. P. Zimetbaum и соавт. (Медицинский центр Beth Israel Deaconess, Бостон, Массачусетс) проанализировали ЭКГ участников MUSST – рандомизированного контролируемого исследования электрофизиологически обоснованной антиаритмической терапии. В настоящий анализ вошли данные 1638 больных, не получавших антиаритмическую медикаментозную или электроимпульсную терапию. Как сообщают авторы, замедление внутрижелудочковой проводимости, блокада левой ножки пучка Гиса и фибрилляция предсердий оказались независимыми предикторами аритмической и общей смертности. Однако по данным мультивариационного анализа единственным надежным ЭКГ-предиктором смертности оказалась гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) (отношение рисков – 1,35). Отмечая, что ГЛЖ встречалась приблизительно у половины участников MUSST, P. Zimetbaum и его коллеги полагают, что у многих больных ИБС в основе поражения миокарда лежит именно ГЛЖ. Проаритмический эффект ГЛЖ может быть обусловлен развитием ранних постдеполяризационных аритмий (не риентри). Все шире становится перечень показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с ИБС и снижением функции ЛЖ. Необходимы проспективные исследования диагностических возможностей ЭКГ-признаков ГЛЖ с учетом других факторов риска при отборе кандидатов для имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Гипертрофия левого желудочка является важным независимым фактором риска развития сердечных событий и общей смертности. Мета-анализ 20 исследований (48 545 участников) показал прямую взаимосвязь между степенью гипертрофии и неблагоприятным исходом заболевания. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с гипертрофией, колебался от 1,5 до 3,5 (отношение рисков – 2,3). Риск смертности ассоциирован со степенью гипертрофии и колеблется от 1,5 до 8,0 (отношение рисков – 2,5). Гипертрофия левого желудочка является субстратом развития желудочковых аритмий. Длительная продолжительность потенциала действия независимо от причин развития гипертрофии представляет собой ее особенность [30]. Это может привести к возникновению феномена ранней постдеполяризации и триггерной активности, которая, в свою очередь, может поддерживать желудочковую тахикардию «torsades de pointes» [16]. Кроме того, наблюдаемый при гипертрофии миокардиальный фиброз и миофибрильное «разобщение» предрасполагают к прерыванию проведения импульса в связи с разрушением межклеточного сцепления. Такое ремоделирование интерстициума при ГЛЖ также действует на свойства возбуждения ионных каналов, их восстановление, приводящее к негомогенности иннервации симпатической нервной системы, и изменяет ее механические и электрические свойства [17, 21]. Также известно, что при гипертрофии увеличен риск развития тромбозов венечных сосудов. Независимо от этиологии гипертрофии риск ВСС у таких пациентов увеличивается. Анализы Framingham Heart Study показали независимую связь между ГЛЖ и внезапной сердечной смертью у пациентов с факторами риска развития ИБС.

Изучено 60 случаев ВСС у 3661 пациента. После 14 лет наблюдений установлено, что ГЛЖ (диагностированная по эхокардиографии) увеличивала риск остановки сердца независимо от наличия факторов риска ишемической болезни сердца. Предполагается, что 20–50% исследованных имеют ИБС [36]. Посмертный анализ пациентов с ВОС и ИБС показал, что у части умерших признаки острых коронарных синдромов морфологически не были выявлены, следовательно причиной ВСС явилась аритмия, а не коронарная ишемия [7, 9]. Известно, что большинство фатальных аритмий – желудочковые, поэтому ГЛЖ имеет устойчивый потенциал для возрастания стратификации риска развития ВСС вне зависимости от фракции выброса левого желудочка.

УДЛИНЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ

В последние годы в клинической кардиологии проблема удлинения интервала $Q-T$ привлекает пристальное внимание отечественных и зарубежных исследователей как фактор, приводящий к внезапной смерти. Установлено, что как врожденные, так и приобретенные формы удлинения интервала $Q-T$ являются предикторами фатальных нарушений ритма, которые, в свою очередь, приводят к внезапной смерти больных. Синдром удлинения интервала $Q-T$ представляет собой сочетание удлиненного интервала $Q-T$ стандартной ЭКГ и угрожающих жизни полиморфных желудочковых тахикардий – *torsade de pointes* (пируэт). Пароксизмы желудочковых тахикардий типа «пируэт» клинически проявляются эпизодами потери сознания и нередко заканчиваются фибрилляцией желудочков, являющихся непосредственной причиной внезапной смерти.

В последние годы большое внимание уделяется изучению variability (дисперсии) величины интервала $Q-T$ – негомогенности процессов реполяризации, поскольку увеличенная дисперсия интервала $Q-T$ также является предиктором развития ряда серьезных нарушений ритма, включая внезапную смерть. Наиболее распространенная методика выявления дисперсии $Q-T$ – регистрация стандартной ЭКГ в течение 35 мин при скорости записи 25 мм/ч. Используют также холтеровское мониторирование ЭКГ, что позволяет анализировать колебания дисперсии интервала $(Q-T)c$ или $(Q-T)cd$ в течение суток. Однако ряд методологических аспектов данного метода находятся в стадии разработки. Так, отсутствует единое мнение о верхней границе нормальных значений дисперсии скорректированного интервала $Q-T$. По мнению одних авторов, предиктором желудочковых тахикардий является величина интервала $(Q-T)cd$ более 45 мс, другие исследователи предлагают считать верхней границей нормы величину $(Q-T)cd$, равную 70 и даже 125 мс.

Существуют два наиболее изученных патогенетических механизма аритмий при синдроме удлиненного интервала $Q-T$. Первый механизм – внутрисердечные нарушения реполяризации миокарда, а именно повышенная чувствительность миокарда к аритмогенному эффекту катехоламинов. Второй патофизиологический механизм – дисбаланс симпатической иннервации (снижение правосторонней симпатической иннервации вследствие слабости или недоразвития правого звездчатого ганглия). Эта концепция подтверждается на моделях с животными (удлинение интервала $Q-T$ после правосторонней стеллэктомии) и

результатами левосторонней стеллэктомии в лечении резистентных форм удлинения интервала $Q-T$.

У здоровых людей в покое имеется лишь незначительная variability процессов реполяризации, поэтому дисперсия интервала $Q-T$ минимальна. Причины удлинения интервала $Q-T$ условно делят на 2 группы: врожденные и приобретенные [1].

Врожденные формы синдрома удлинения интервала $Q-T$ являются одной из причин смерти детей. Смертность при нелеченых врожденных формах данного синдрома достигает 75%, при этом 20% детей умирают в течение года после первой потери сознания и около 50% – в первое десятилетие жизни. К врожденным формам синдрома удлинения интервала $Q-T$ относят синдром Gervell и Lange Nielsen и синдром Romano Ward. Синдром Gervell и Lange Nielsen – редкое заболевание, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и представляет собой сочетание врожденной глухонемоты с удлинением интервала $Q-T$ на ЭКГ, эпизодами потери сознания и нередко заканчивается внезапной смертью детей в первое десятилетие жизни. Синдром Romano Ward имеет аутосомно-доминантный тип наследования с популяционной частотой от 1:15 000 до 1:10 000 и пенетрантностью гена 0,9. Он имеет сходную клиническую картину: нарушения ритма сердца, в ряде случаев с потерей сознания, на фоне удлиненного интервала $Q-T$ у детей без нарушения слуха и речи. Для диагностики врожденных форм синдрома удлинения интервала $Q-T$ в случае пограничного удлинения и/или отсутствия симптомов предложен набор диагностических критериев. «Большие» критерии – это удлинение интервала $Q-T$ более 0,44 мс, наличие в анамнезе эпизодов потери сознания и наличие синдрома удлинения интервала $Q-T$ у членов семьи. «Малые» критерии – это врожденная нейросенсорная тугоухость, эпизоды альтернации T -волн, медленный сердечный ритм (у детей) и патологическая желудочковая реполяризация. Наибольшее диагностическое значение имеют достоверное удлинение интервала $Q-T$, пароксизмы тахикардии *torsade de pointes* и эпизоды синкопе.

Наиболее распространенной формой синдрома удлинения интервала $Q-T$ у молодых лиц является сочетание данного синдрома с пролапсом митрального клапана. Частота выявления удлинения интервала $Q-T$ у лиц с пролапсами митрального и/или трикуспидального клапанов достигает 33%. Одной из главных причин формирования удлинения интервала $Q-T$ у лиц с пролапсом митрального клапана является генетически предопределенный или приобретенный дефицит магния [1].

Приобретенное удлинение интервала $Q-T$ может возникнуть при атеросклеротическом или постинфарктном кардиосклерозе, при кардиомиопатии, на фоне и после перенесенного мио- или перикардита. Удлинение интервала $Q-T$ может наблюдаться и при синусовой брадикардии, атрио-вентрикулярной блокаде, хронической цереброваскулярной недостаточности и опухоли головного мозга. Острые случаи удлинения интервала $Q-T$ могут также возникать при травмах (грудной клетки, черепно-мозговых). Удлинение интервала $Q-T$ может иметь место при нарушениях электролитного баланса с гипокалиемией, гипокальциемией, гипомагниемией. Подобные состояния возникают под воздействием многих причин, например при длительном приеме диуретиков, особенно петлевых (фуросемид). Описано развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт» на фоне удлинения интервала $Q-T$ со смертельным исходом у женщин, находившихся на малобелковой диете с целью снижения массы тела. Интервал $Q-T$ может удлиняться при применении терапевтических доз ряда лекарственных средств, в частности хинидина, новокаинамида, производных фенотиазина. Удлинение электрической систолы желудочков может наблюдаться при отравлении лекарствами и веществами, оказывающими кардиотоксическое действие и замедляющими процессы реполяризации. К ним относятся, например, пахикарпин в токсических дозах, ряд алкалоидов, которые блокируют активный транспорт ионов в клетку миокарда, а также оказывают ганглиоблокирующее действие. Известны также случаи удлинения интервала $Q-T$ при отравлениях барбитуратами, фосфоорганическими инсектицидами, ртутью.

Общеизвестно удлинение интервал $Q-T$ при острой ишемии миокарда и инфаркте миокарда. Стойкое (более 5 дней) увеличение интервала $Q-T$, особенно при сочетании с ранними желудочковыми экстрасистолами, прогностически неблагоприятно. У этих пациентов выявлено значительное (в 56 раз) повышение риска внезапной смерти. Установлено, что дисперсия интервала $Q-T$ увеличивается уже в первые часы острого инфаркта миокарда.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

В настоящее время сахарный диабет (СД) признан в качестве эквивалента риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистой смерти (Третий доклад группы экспертов по лечению взрослых Национальной образовательной программы по холестерину, NCEP Adult Treatment Panel III, 2002).

Американские ученые провели анализ объединенных данных 11 независимых испытаний TIMI

(Thrombolysis in Myocardial Infarction) для выяснения независимого влияния СД на смертность при остром коронарном синдроме (ОКС) в течение 30 суток и одного года после клинического события. Общее число обследуемых составило 62 036 пациентов с ОКС, включенных в наблюдение в более чем 900 центрах 55 стран с 1997 г., то есть с момента современного определения СД Американской ассоциацией диабета. Участников классифицировали как имеющих или не имеющих СД по данным медицинского анамнеза. Случаи диабета, выявленные во время госпитализации, в данном анализе не учитывались. Первичными конечными точками исследования была общая смертность за 30 сут и 1 год после ОКС у лиц с диабетом и без него, в том числе при ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ) и ИМ с подъемом сегмента ST (ИМПСТ). Независимость СД в качестве предиктора смерти рассчитывалась методом многофакторного анализа. Из общего числа участников испытаний TIMI 17,1% имели СД. Эти пациенты были старше, чаще женского пола, с большим индексом массы тела. Они чаще страдали артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сердечной недостаточностью, чаще переносили ИМ и имели коронарное шунтирование в анамнезе, но реже были курильщиками. Несмотря на современные терапевтические подходы к терапии ОКС, СД остается достоверным независимым предиктором повышенной смертности в течение 30 сут и одного года после коронарного события, даже в большей степени при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST , чем при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST .

Проведено относительно небольшое количество исследований, в которых изучена роль сахарного диабета в развитии внезапной сердечной смерти. Исследование Paris Prospective Study I провело продолжительное наблюдение 6000 парижских государственных служащих мужского пола, средних лет, старше 23 лет. Разграничение было сделано между 120 случаями ВСС и 192 случаями смерти от острого ИМ. В этом мультивариантном анализе наличие сахарного диабета с большей точностью указывало на пациентов с более высоким риском ВСС (относительный риск – 2,2), чем другие показатели (возраст, индекс массы тела, ЧСС, курение, артериальное давление, уровень холестерина и триглицеридов) [6, 8]. Но пока недостаточно известны специфические пути диабетсвязанных механизмов, которые способствуют патогенезу ВСС. Однако доказано, что СД увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, которая часто сопутствует ВСС. Могут возникать ускоренные формы диабет-специфического атеросклероза с повышенным тромбогенезом [25]. Есть доказательства в пользу существования отдельной формы сердечной дис-

функции под названием «диабетическая кардиомиопатия» [26]. Выявлено, что у больных диабетом очень часто наблюдается удлинённый интервал $Q-T$ (по данным электрокардиограммы). Более ранние клинические исследования также показали корреляцию между удлинённым интервалом ($Q-T$)с и частотой сердечной смертности у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

ОЖИРЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения рассматривает ожирение как эпидемию, охватившую миллионы людей. В 1998 г. в мире зарегистрировано 250 млн больных ожирением, что составляет 7% взрослого населения земного шара. Растёт ожирение и среди детей, поэтому введён диагноз: сахарный диабет II типа у детей.

Актуальность проблемы заключается ещё и в том, что число детей и подростков, имеющих избыточный вес и ожирение, также прогрессивно увеличивается. В настоящее время в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% — страдают ожирением. Нельзя не отметить, что в таких странах на долю СД II типа в детском и подростковом возрасте приходится 10% и более случаев всех форм СД. Избыточный вес в детстве — значимый предиктор ожирения у взрослых: 50% детей, которые имели избыточный вес в 6 лет, становятся взрослыми с ожирением; в подростковом возрасте эта вероятность увеличивается до 80%. Причём патоморфологические исследования показали, что первичные атеросклеротические изменения появляются уже у детей и подростков с ожирением.

Наиболее неблагоприятным является абдоминальный (в области живота) тип ожирения (см. ри-

сунок), сочетающийся с комплексом гормональных и метаболических факторов риска. Для определения характера распределения жира в организме используется показатель соотношения окружности талии и окружности бёдер (ОТ/ОБ). При окружности талии у мужчин более 94 см, у женщин — более 80 см риск развития осложнений ожирения (сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания) становится повышенными, а при 102 и 88 см соответственно — высоким.

Европейские исследователи определили индекс массы тела (ИМТ), окружность живота и отношение окружности живота к окружности бёдер у 350 000 взрослых, а затем наблюдали за ними в течение 10 лет. За это время умерли 4% участников исследования. После учёта факторов было определено, что риск смерти увеличивался с увеличением окружности живота и отношения окружности живота к окружности бёдер.

Данные двух недавних исследований позволяют предположить, что избыточный вес увеличивает риск развития ВСС независимо от других сопутствующих патологий, таких как СД, ИБС. Согласно исследованию Paris Prospective I Cohort Study, ограниченному мужчинами средних лет, индекс массы тела (ИМТ) был независимым фактором риска ВСС [8]. В исследовании Nurses Health Study входили 121 701 американская женщина, наблюдаемая в течение 20 лет. Установлено, что у женщин с ИМТ > 30 кг/м² показатель ВСС в 1,6 раз выше по сравнению с женщинами с ИМТ < 25 кг/м² [11, 18]. При исключении сахарного диабета и артериальной гипертензии этот риск увеличивался в 2,5 раза. Однако отношение между ИМТ и ВСС было оценено только в ограниченных исследованиях по



Абдоминальное ожирение (толщина подкожно-жировой клетчатки 35 мм)

возрасту/полу/занятию. Недавний анализ The U.S. Centers for Disease Control (CDC) показал, что ежегодно в США избыточная масса тела составляет причину смерти более чем в 300 000 случаев и в ближайшем будущем достигнет показателя злоупотребления табаком как ведущую причину смерти [27].

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СТАТУС И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

Несмотря на то, что социально-экономические факторы влияют на уровень ВСС [18, 28, 34], до недавнего времени они не были оценены в популяции. Кроме того, большинство исследователей ограничивались оценкой возможности восстановления деятельности сердца. В результате 40–50% случаев внезапной остановки сердца, которые не засвидетельствованы или не поддаются реанимационным мероприятиям, не могут быть включены в соответствующие исследования. В исследовании Ore-SUDS оценено потенциальное отношение между социально-экономическим статусом и возникновением остановки сердца с учетом места жительства. В исследовании включены все случаи ВСС, зарегистрированные в больших городах и пригородных районах США (670 000 населения). Случаи ВСС по месту жительства распределились следующим образом: показатели случаев ВСС, зафиксированные в квартале с самым низким социально-экономическим уровнем, были на 30–80% выше, чем в районах с высоким уровнем. Так как применение наружных дефибрилляторов оказывает положительное влияние на выживаемость после остановки сердца вне медицинских учреждений [13], результаты должны быть учтены в общей популяции. Факторы риска ИБС, такие как гиподинамия, курение, гиперлипидемия, гипертония, избыточная масса тела, сахарный диабет, больше распространены среди людей с низким социально-экономическим статусом [34]. Исследование, проводимое в Великобритании, выявило, что частота случаев внезапной остановки сердца вне медицинских учреждений значительно выше в областях с низким социально-экономическим статусом, но эта зависимость не характерна для ишемической болезни сердца [22]. Известно также, что психосоциологические факторы являются прямыми пусковыми механизмами развития желудочковых аритмий и впоследствии остановки сердца [28].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Постоянное накопление информации о патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы привело к пониманию того, насколько значительную роль в их развитии играют генетические факторы. Сегодня практически не осталось болезней,

в формировании которых не было бы установлено наследственной компоненты. Наиболее частые заболевания — ишемическая болезнь сердца, атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ) являются мультифакторными. В формирование клинического фенотипа при этих заболеваниях приблизительно равный вклад вносят наследственность и среда [1]. Для каждого заболевания существует достаточно большое число генов, различные аллельные формы которых влияют на вероятность развития заболевания, скорость прогрессирования и выраженность клинических симптомов. Как правило, генами предрасположенности являются те гены, белковые продукты которых прямо или косвенно вовлечены в патогенез заболевания [1, 2]. Наряду с мультифакторными существует большое количество моногенных заболеваний, для развития которых достаточно наличия мутации в одном гене.

В настоящее время описано около 2,5 тыс. моногенных наследственных синдромов, при которых наблюдается вовлечение в патологический процесс сердца и/или сосудов. Известно около сотни наследственных заболеваний, при которых поражение сердца и сосудов являются ведущими в клинической картине (см. таблицу). Даже из общей структуры таких классических мультифакторных заболеваний, как ИБС и АГ, вычлениются все большее число моногенных форм, которые наследуются по менделевскому типу [15].

В последнее время представления об этиологии многих заболеваний сердечно-сосудистой системы претерпели значительную эволюцию. Особенно это касается состояний, для которых не было получено убедительных данных, однозначно свидетельствующих в пользу инфекционных и/или воспалительных процессов, лежащих в их основе [2]. Как правило, эти заболевания описывались как идиопатические. Быстрое развитие современных генетических методов позволило во многих случаях решить вопрос о наследственной природе заболевания, установить первичный биохимический дефект, разработать ДНК-диагностику, найти подходы к этиологической терапии.

Кардиомиопатии — обширный класс заболеваний, характеризующихся структурными изменениями миокарда. Выделяют 3 фенотипических класса кардиомиопатий: гипертрофические, дилатационные и рестриктивные. Каждый из классов характеризуется своими морфологическими, физиологическими и клиническими конечными точками, отражающими различные патогенетические механизмы, приводящие к заболеванию [2, 12]. Эти заболевания являются наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти в молодом возрасте [32]. В ряде случаев причину дисфункции

Примеры наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы

Заболевание	Тип наследования	Ген/локус
Семейная гиперхолестеринемия	А/Д, А/Р	<i>LDLR</i> (19p13.2), <i>ARH</i> (1p36-p35), <i>USF1</i> (1q22-q23)
Псевдогипоальдостеронизм	А/Д, А/Р	<i>WNK1</i> (17q21), <i>WNK4</i> (12p13.3), <i>PHA2A</i> (1q31-q42)
Синдром удлиненного интервала Q–T	А/Д, А/Р	<i>KCNQ1</i> (11p15.5), <i>KCNH2</i> (7q3), <i>SCN5A</i> (3p21-24), <i>ANKK</i> (4q25-27), <i>KCNE1</i> (21q22), <i>KCNE2</i> (21q22), <i>KCNJ2</i> (17q23)
Синдром укороченного интервала Q–T	А/Д	<i>KCNQ1</i> (11p15.5), <i>KCNH2</i> (7q3)
Синдром Бругада	А/Д	<i>SCN5A</i> (3p21-24), 3p22-25
Аритмогенная правожелудочковая дисплазия/кардиомиопатия	А/Д, А/Р	14q23-q24, <i>hRyR2</i> (1q42-q43), 14q12-q22, 2q32.1-q32.3, 3p23, 10p12-p14, <i>DSP</i> (6p24)
Катехоламинергическая желудочковая тахикардия	А/Д, А/Р	<i>hRyR2</i> (1q42-q43), <i>CASQ2</i> (1p13-21)
Семейные формы фибрилляции предсердий	А/Д	<i>KCNQ1</i> (11p15.5)
Семейные формы синдрома слабости синусного узла	А/Д	<i>SCN5A</i> (3p21-24)
Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта	А/Д	<i>PRAK2</i> (7q3)
Гипертрофическая кардиомиопатия	А/Д	<i>MYHCB</i> (14q12), <i>TNNT2</i> (1q32), <i>TPM1</i> (15q22.1), <i>MYBPC3</i> (11p11.2), <i>PRKAG2</i> (7q36), <i>TNNI3</i> (19q13.4), <i>MYL3</i> (3p), <i>TTN</i> (2q24.3)
Дилатационная кардиомиопатия	А/Д, А/Р, Х/Р	Более 20 локусов

Примечание. А/Д – аутосомно-доминантный, А/Р – аутосомно-рецессивный, Х/Р – Х-сцепленный рецессивный.

миокарда удастся выяснить, но чаще всего этиология заболевания остается неизвестной [2]. В последнее время получены новые данные, расширяющие наши представления о генных и белковых изменениях, лежащих в основе кардиомиопатий, многие из которых являются моногенными наследственными заболеваниями [2, 12, 23]. Идентифицировано большое количество мутаций в генах, кодирующих белки сложной сети миофиламентов и ассоциированных с ними белков, в комплексе образующих цитоскелет кардиомиоцита. Мутации в генах, кодирующих собственно сократительные белки миокарда и белки внутрисаркомерного цитоскелета, являются причиной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [12, 23]. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), характеризующаяся увеличением размеров полостей сердца и снижением систолической функции ЛЖ, встречается в популяции с частотой не менее 1:10 000–1:3000 населения [2, 4]. Наследственные формы этого заболевания составляют около 40% от всех случаев ДКМП [32]. Наиболее часто встречается аутосомно-доминантный тип наследования, на долю аутосомно-рецессивных форм приходится около 16% всех случаев наследственной ДКМП, Х-сцепленный рецессивный тип наследования встречается в 2–5% случаев [32]. ДКМП является результатом мутаций в генах, кодирующих структурные внутри- и внесаркомерные белки миокарда [4].

Относительно недавно была описана наследственная аритмогенная правожелудочковая дисплазия/кардиомиопатия, характеризующаяся фиброзно-жировым замещением миокарда правого желу-

дочка, выраженной его дилатацией и снижением фракции выброса при относительной сохранности левого желудочка, жизнеугрожающими желудочковыми тахиаритмиями, вызываемыми физическими и эмоциональными нагрузками.

Заболевания, характеризующиеся первичными электрофизиологическими нарушениями, называют каналопатиями. К первичным каналопатиям относят синдромы удлиненного интервала Q–T (LQTS), укороченного интервала Q–T (SQTS), синдромы Бругада и Лева–Ленегра, семейные формы синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта, идиопатическую и катехоламинергическую желудочковые тахикардии, семейные формы фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусного узла, синдром детской внезапной смерти.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАНЫХ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В последние десятилетия молекулярно-генетические методы все шире входят в клиническую практику. Проводят крупные многоцентровые исследования, создают международные регистры больных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями, содержащие результаты клинических и генетических исследований, отдаленных результатов терапии. Выявление мутации в конкретном гене напрямую свидетельствует о наличии заболевания независимо от степени выраженности клинических симптомов и даже при их отсутствии. По данным S. Priori и соавт. [32], около 30% больных с синдромом удлиненного интер-

вала $Q-T$ имеют скрытое течение заболевания, при которых отсутствуют характерные изменения на ЭКГ, но больные имеют, тем не менее, высокий риск внезапной смерти во время первого в жизни синкопального эпизода [31]. Поэтому пресимптоматическая диагностика в этой группе больных позволяет сформировать оптимальную тактику наблюдения для каждого пациента с учетом генетических, анамнестических и электрокардиографических данных.

Наиболее значимым практическим результатом всестороннего изучения клеточных, молекулярных и электрофизиологических основ синдрома удлиненного интервала $Q-T$ явилась разработка терапевтических подходов, специфичных в отношении пораженного гена [19]. То, что на уровне фенотипа реализуется как единый признак, в действительности может иметь различные генетические и электрофизиологические основания [31]. Единственным абсолютно достоверным методом установления молекулярно-генетического варианта заболевания является проведение ДНК-диагностики. Для больных с мутациями в генах, кодирующих большие и малые субъединицы калиевых каналов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*), наиболее эффективной является терапия бета-блокаторами [19, 32]. Однако если причиной синдрома являются мутации в гене *SCN5A*, приводящие к увеличению входящего натриевого тока (*LQT3*), то препараты этой группы могут являться пусковыми факторами для развития полиморфной желудочковой тахикардии. Нормализуют процессы реполяризации при этом типе заболевания антиаритмические препараты IV класса (мексилетин, лидокаин, флекаинид) [19, 32, 33]. Описан эффект снижения продолжительности интервала $Q-T$ у пациентов с *LQT2* при комбинированной терапии бета-блокаторами с длительным приемом препаратов, увеличивающих концентрацию калия в плазме [19].

Пресимптоматическая диагностика заболевания в семьях, отягощенных по дилатационной кардиомиопатии, позволяет начинать лечение в ранние сроки [37]. Если заболевание в конкретной семье ассоциировано с тяжелым течением и быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, возможно рассмотрение вопросов о последующей трансплантации сердца и о как можно более раннем поиске подходящего донора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявление предикторов ВСС позволяет предупредить неблагоприятное событие.

Так как около 80% случаев внезапной сердечной смерти обусловлены ИБС, то первичная профилактика ВСС должна быть направлена на предупреждение атеросклероза и модификацию

других факторов риска развития ишемической болезни сердца (ожирение, сахарный диабет, курение, гиподинамия и т. д.). Меры вторичной профилактики заключаются в ранней диагностике и лечении патологических состояний, являющихся причиной внезапной сердечной смерти (сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ДКМП, нарушения ритма, генетические заболевания и др.). Дисфункция левого желудочка всегда является неблагоприятным предиктором внезапной сердечной смерти.

Своевременная диагностика ВСС коррелирует с эффективностью мероприятий по сердечно-легочной реанимации (СЛР). После успешном проведении СЛР пациентам проводится диагностика заболеваний, явившихся причиной внезапной сердечной смерти. Лечение тахиаритмий с применением автоматического дефибриллятора или путем имплантации кардиовертера-дефибриллятора снижает частоту возникновения ВСС и показатели смертности у пациентов, перенесших внезапную сердечную смерть. Наилучший прогноз после дефибрилляции — у больных с желудочковыми тахикардиями.

Влияние генетических факторов на развитие и течение заболевания, выбор оптимальной тактики лечения, эффекты от проводимой терапии весьма многообразны.

Дальнейшее развитие и совершенствование диагностических подходов и медицинской помощи больным невозможно без комплексного учета этих факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинтер Е. К. Медицинская генетика. — М.: Медицина, 2003. — С. 340-348.
2. Патология заболеваний сердечно-сосудистой системы / Под ред. Л. Лилли) М.: «БИНОМ. Лаборатория знаний», 2003. — С. 305-327.
3. Шилов А. М., Мельник М. В., Санодзе И. Д. Диагностика, профилактика и лечение синдрома удлинения $Q-T$ интервала. Методические рекомендации. — М., 2001. — 28 с.
4. Antzelevitch C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2003. — Vol. 14. — P. 1259-1272.
5. Arking D. E., Chugh S. S., Chakravarti A., Spooner P. M. Genomics in sudden cardiac death // Circ. Res. — 2004. — Vol. 94, № 6. — P. 712-723.
6. Balkau B., Jouven X., Ducimetiere P., Eschwe F. Diabetes as a risk factor for sudden death // Lancet. — 1999. — Vol. 354, № 9194. — P. 1968-1969.
7. Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J. F. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases // Am. Heart J. — 1989. — Vol. 117, № 1. — P. 151-159.
8. Beckman J. A., Creager M. A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: Epidemiology, pathophysiology, and management // JAMA. — 2002. — Vol. 287, № 19. — P. 2570-2581.
9. Burke A. P., Farb A., Liang Y. H. et al. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death // Circulation. — 1996. — Vol. 94, № 12. — P. 3138-3145.
10. Buxton A. E., Lee K. L., Fisher J. D. et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary

- artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341, № 25. – P. 1882–1890.
11. *Cardoso C. R., Salles G. F., Deccache W.* Q–Tc interval prolongation is a predictor of future strokes in patients with type 2 diabetes mellitus // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, № 9. – P. 2187–2194.
 12. *Chen J., Chien K. R.* Complexity in simplicity: monogenic disorders and complex cardiomyopathies // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103. – P. 1483–1485.
 13. *Chugh S. S., Jui J., Gunson K.* et al. Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community // *Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 6. – P. 1268–1275.
 14. *Cobb L. A., Fahrenbruch C. E., Olsufka M., Copass M. K.* Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980–2000 // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288, № 23. – P. 3008–3013.
 15. *Defesche J. C., Kastelein J. J. P.* Molecular epidemiology of familial hypercholesterolaemia // *Lancet (Letter).* – 1998. – Vol. 352. – P. 1643–1644.
 16. *East M. A., Jollis J. G., Nelson C. L.* et al. The influence of left ventricular hypertrophy on survival in patients with coronary artery disease: Do race and gender matter? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 949–954.
 17. *El-Sherif N., Turitto G.* Risk stratification and management of sudden cardiac death: A new paradigm // *Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14, № 10. – P. 1113–1119.
 18. *Escobedo L. G., Zack M. M.* Comparison of sudden and nonsudden coronary deaths in the United States // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93, № 11. – P. 2033–2036.
 19. *Etheridge S. P., Compton S. J., Tristani-Firouzi M.* et al. A new oral therapy for long Q–T syndrome. Long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations // *J. Am. Coll. Card.* – 2003. – Vol. 42, № 10. – P. 1777–1782.
 20. *Gorgels A. P., Gijssbers C., de Vreede-Swagemakers J.* et al. Out-of-hospital cardiac arrest—the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24, № 13. – P. 1204–1209.
 21. *Haider A. W., Larson M. G., Benjamin E. J., Levy D.* Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 1454–1459.
 22. *Hazinski M. F., Idris A. H., Kerber R. E.* et al. Lay rescuer automated external defibrillator («public access defibrillation») programs: Lessons learned from an international multicenter trial: Advisory statement from the American Heart Association Emergency Cardiovascular Committee; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; and the Council on Clinical Cardiology // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, № 24. – P. 3336–3340.
 23. *Hunter J. J., Chien K. R.* Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure // *NEJM.* – 1999. – Vol. 341, № 17. – P. 1276–1283.
 24. *Jauhar S., Slotwiner D. J.* The economics of ICDs // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, № 24. – P. 2542–2544.
 25. *Jouven X., Desnos M., Guerot C., Ducimetiere P.* Predicting sudden death in the population: The Paris Prospective Study I // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99, № 15. – P. 1978–1983.
 26. *Jouven X., Lemaitre R. N., Rea T. D.* et al. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 20. – P. 2142–2147.
 27. *Mokdad A. H., Marks J. S., Stroup D. F., Gerberding J. L.* Actual causes of death in the United States, 2000 // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291, № 10. – P. 1238–1245.
 28. *Mokdad A. H., Serdula M. K., Dietz W. H.* et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998 // *Ibid.* – 1999. – Vol. 282, № 16. – P. 1519–1522.
 29. *Myerburg R. J.* Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death // *Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13, № 7. – P. 709–723.
 30. *Pourmoghaddas A., Hekmatnia A.* The relationship between Q–Tc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus // *Mol. Cell. Biochem.* – 2003. – Vol. 249, № 1–2. – P. 125–128.
 31. *Priori S. G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C.* et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1374–1450.
 32. *Priori S. G., Schwartz P. J., Napolitano C.* et al. Risk stratification in the long Q–T syndrome // *NEJM.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1866–1874.
 33. *Rampazzo A., Nava A., Erne P.* et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome *1q42-q43* // *Hum. Mol. Genet.* – 1995. – Vol. 4. – P. 2151–2154.
 34. *Roth J., Qiang X., Marban S. L.* et al. The obesity pandemic: Where have we been and where are we going? // *Obes. Res.* – 2004. – Vol. 12 (Suppl. 2). – P. S88–S101.
 35. *Stevenson L. W.* Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden death in heart failure: Are there enough bangs for the bucks? // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, № 2. – P. 101–103.
 36. *Weber K. T., Brilla C. G., Campbell S. E.* Regulatory mechanisms of myocardial hypertrophy and fibrosis: Results of *in vivo* studies // *Cardiology.* – 1992. – Vol. 81, № 4–5. – P. 266–273.
 37. *Zipes D. P., Wellens H. J. J.* Sudden Cardiac death // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2334–2351.