

Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка?Илов Н. Н.^{1,2}, Пальникова О. В.², Стомпель Д. Р.², Николаева Е. В.², Нечепуренко А. А.²

Согласно действующим клиническим рекомендациям, риск внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с сердечной недостаточностью определяется по величине фракции выброса левого желудочка. Мы считаем, что стратификация риска, а значит и выбор тактики ведения пациента, должны основываться на результатах современных диагностических методик, ставящих своей целью выявление анатомического и электрофизиологического субстрата ВСС. Поэтому одной фракции выброса левого желудочка недостаточно для решения таких задач. В данном обзоре представлен анализ актуальных научных исследований по поиску новых предикторов ВСС. К числу наиболее перспективных направлений такого диагностического поиска можно отнести выявление электрокардиологических маркеров фатальных желудочковых аритмий, использование современных ультразвуковых (тканевой доплер, технология двумерной деформации) и магнитно-резонансных томографических методик (с отсроченным контрастированием препаратами гадолиния, T1-картирование). Обсуждается значение электрофизиологического исследования в верификации риска ВСС. На основании проведенного анализа литературы можно сделать вывод о том, что только комбинированная оценка разных факторов способна существенно увеличить диагностическую ценность прогностической модели и улучшить первичную профилактику ВСС.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть, кардиовертер-дефибриллятор, предиктор, стратификация риска, субстрат внезапной сердечной смерти.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н. профессору Ардашеву А. В. за ценные советы и рекомендации по оформлению статьи.

¹ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань, Россия.

Илов Н. Н.* — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Пальникова О. В. — врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-4476-5174, Стомпель Д. Р. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-2400-8045, Николаева Е. В. — зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-5701-2449, Нечепуренко А. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nikolay.ilov@gmail.com

ВСС — внезапная сердечная смерть, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ЖНПС — желудочковые нарушения ритма сердца, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИМ — инфаркт миокарда, КД — кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СННФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — late gadolinium enhancement, TrTe — интервал от максимального значения до окончания Т волны.

Рукопись получена 08.06.2020

Рецензия получена 10.08.2020

Принята к публикации 12.08.2020



Для цитирования: Илов Н. Н., Пальникова О. В., Стомпель Д. Р., Николаева Е. В., Нечепуренко А. А. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3959. doi:10.15829/1560-4071-2021-3959

Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient?Ilov N. N.^{1,2}, Palnikova O. V.², Stompel D. R.², Nikolaeva E. V.², Nечepurenko A. A.²

According to current clinical guidelines, the risk of sudden cardiac death (SCD) in patients with heart failure is specified by left ventricular (LV) ejection fraction (EF). We believe that risk stratification and choice of patient management tactics should be based on modern diagnostic techniques aimed at identifying the anatomical and electrophysiological substrate of SCD. Therefore, LVEF alone is not enough to solve such problems. This review presents an analysis of current research on the novel predictors of SCD. The most promising areas include the identification of electrocardiological markers of fatal ventricular arrhythmias, modern ultrasound and magnetic resonance imaging techniques. The importance of electrophysiological tests in the verification of SCD risk is discussed. Based on the literature analysis, we can conclude that only a combination of different factors can significantly increase the diagnostic value of prognostic model and improve the primary prevention of SCD.

Key words: heart failure, sudden cardiac death, cardioverter-defibrillator, predictor, risk stratification, sudden cardiac death substrate.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors are grateful to professor A. V. Ardashev for valuable advice and recommendations on the paper design.

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.

Ilov N. N.* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Palnikova O. V. ORCID: 0000-0002-4476-5174, Stompel D. R. ORCID: 0000-0002-2400-8045, Nikolaeva E. V. ORCID: 0000-0001-5701-2449, Nечepurenko A. A. ORCID: 0000-0001-5722-9883.

*Corresponding author: nikolay.ilov@gmail.com

Received: 08.06.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 12.08.2020

For citation: Ilov N. N., Palnikova O. V., Stompel D. R., Nikolaeva E. V., Nechepurenko A. A. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left

ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3959. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-3959

За последние годы в Российской Федерации распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) выросла вдвое (с 4,9% в 1998г до 10,2% в 2014г). Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, в начале XXIв распространенность ХСН любого функционального класса в европейской части Российской Федерации составила 7,0%, а тяжелой ХСН 3-4 функциональных классов — 2,1% [1].

Валидизировать реальную распространенность сердечной недостаточности (СН) крайне трудно и связано это не только с нерешенными вопросами организации систем здравоохранения, но и с методологическими подходами к верификации этого состояния. Традиционно СН классифицируют в зависимости от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) — основного показателя систолической функции ЛЖ. Пациентов, имеющих клинические проявления синдрома, разделяют на группы ХСН с низкой ФВ (<40%, СНнФВ), с промежуточной ФВ (от 40 до 49%) и с сохраненной ФВ ($\geq 50\%$) [2].

Не вызывает сомнений наличие взаимосвязи между выраженной систолической дисфункцией ЛЖ, а именно, СНнФВ, и риском внезапной сердечной смерти (ВСС), в генезе которой доминируют гемодинамически значимые желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС) [3]. Именно ВСС наряду с критической декомпенсацией сердечной деятельности является основной причиной смерти пациентов с СН [4] и предопределяет 15-20% всех летальных случаев [3].

Согласно действующим клиническим рекомендациям значения ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ соответствуют высокому риску ВСС и таким пациентам следует имплантировать кардиовертер-дефибриллятор (КД) [5, 6]. На практике клиницисты сталкиваются с несоответствием между этим “эталонным” значением и диагнозом СНнФВ, который устанавливается при ФВ ЛЖ <40%. По этой причине стратификация риска ВСС у пациентов с СН при “пограничных” значениях ФВ ЛЖ (35-40%) представляет определенные сложности [3].

Учитывая тот факт, что число пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ измеряется миллионами, на первый план выходят экономические вопросы целесообразности имплантации большого числа КД. В связи с этим многие эксперты призывают искать дополнительные факторы риска для определения показаний к имплантации КД в огромной когорте пациентов с ФВ ЛЖ <35%, особенно, в случае неишемического генеза СН [7]. Обсуждаются значимость верификации генетической природы

болезни [8], наличие семейного анамнеза ВСС [9], обмороков неясного генеза [10], неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) [11], отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [12] и др. Имеющиеся данные неоспоримо указывают на то, что для реализации аритмогенного сценария ВСС требуются определенные предпосылки — некий субстрат, на выявление которого должна быть ориентирована любая методика, ставящая целью стратификацию риска ВСС [3].

Анатомический и электрофизиологический субстрат ВСС

Инициация и поддержание фатальных ЖНРС у пациентов с СН возможны только при наличии анатомического субстрата (гипертрофия миокарда, постинфарктный кардиосклероз, фиброз) и определенных предрасполагающих электрофизиологических условий (повышенный автоматизм, триггерная активность, дисперсия рефрактерных периодов) [6].

В основе клеточного ремоделирования при гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) лежит снижение плотности натриевых и калиевых каналов, приводящее к уменьшению концентрации внутриклеточного калия и удлинению фазы реполяризации. Формирующееся снижение экспрессии мембранного белка коннексина 43 и появление полей фиброза обуславливает интерстициальное ремоделирование миокарда, влияющее на фазу деполяризации [13]. Увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) снижает резерв коронарного кровотока, повышая потребность миокарда в кислороде, ухудшает наполнение и сократимость ЛЖ. В итоге при ГЛЖ создаются условия как для re-entry, так и для фокальных механизмов формирования ЖНРС, а ММЛЖ, по мнению ряда авторов, может выступать в качестве самостоятельного предиктора ВСС [14].

Миокардиальный фиброз является важнейшим компонентом аритмогенеза как в случае верифицированной ишемии миокарда, так и при неишемической кардиомиопатии [7, 11]. Возникающая вследствие острой ишемии и/или активного воспаления травма кардиомиоцитов инициирует структурное и функциональное ремоделирование миокарда с исходом в гипертрофию и/или замещение экстрацеллюлярного матрикса соединительной тканью [15]. Формируются зоны “медленного” проведения (функциональной блокады проведения), повышенного автоматизма и дисперсии рефрактерности миокарда. Такая электрофизиологическая анизотропия в ко-

нечном итоге создает условия для возникновения и поддержания ЖНРС [16].

Электрическая активность кардиомиоцитов связана с формированием трансмембранного потенциала действия за счет трансмембранного движения ионов через потенциал-зависимые натриевые, кальциевые и калиевые каналы. Дисфункция этих белковых каналов может приводить к удлинению или укорочению продолжительности потенциала действия и повышать риск развития жизнеопасных аритмий [6]. СН может приводить к ремоделированию ионных каналов, равно как и сами каналопатии могут приводить к развитию СН [17].

Поиск субстрата ВСС: электрокардиография

Электрокардиография (ЭКГ) — рутинно используемая методика регистрации электрической активности сердца, благодаря которой можно получить представление о характере процессов деполяризации и реполяризации в миокарде, а значит, установить наличие электрофизиологического субстрата ЖНРС.

При изменении продолжительности деполяризации и/или реполяризации формируется электрическая гетерогенность миокарда — основа летальных желудочковых аритмий [12]. О появлении такой дисперсии рефрактерных периодов в разных участках миокарда можно судить по регистрации на ЭКГ удлинённого или укороченного скорректированного интервала QT [18].

Доказав тесную взаимосвязь между удлинённым интервалом QT и риском ВСС, авторы исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) продемонстрировали, что из всех компонентов этого интервала (начало-пик R волны, пик-окончание R волны, сегмент ST, начало-пик T волны, пик-окончание T волны) самую большую прогностическую информацию предоставляет интервал от начала до максимального значения волны T [19].

Результаты крупного метаанализа, проведенного Tse G, et al. (2017), указывают на важность измерения интервала от максимального значения до окончания T волны (TpTe) [20]. Исследовательская группа Ochsner cardiac electrophysiology group, изучив данные больных с КД, имплантированным с целью первичной профилактики ВСС (ФВ ЛЖ <35%), пришла к заключению о том, что по интервалу TpTe независимо от других факторов можно прогнозировать вероятность развития ЖТ и ВСС [21].

В 1994г Rosenbaum D, et al., выполняя электрофизиологическое исследование (ЭФИ), впервые сообщили о связи между восприимчивостью миокарда к развитию ЖНРС и изменением вектора и амплитуды T волны на ЭКГ, названными впоследствии альтернативой T волны [22]. В настоящее время известно, что эти изменения на ЭКГ появ-

ляются вследствие нарушения транспорта кальция саркоплазматического ретикула и/или неполного восстановления активности одного или нескольких ионных каналов во время реполяризации. Возникающая дискордантная альтернатива образует субстрат, создающий условия для блока проведения импульса; при этом активация круга ре-ентри может быть легко инициирована экстрасистолой [23]. Доказанной является связь ВСС с едва уловимыми изменениями зубца T на микроскопическом, или микровольтном, уровне (микровольтная альтернатива T волны), для выявления и анализа которых применяются сложные сигнал-преобразующие методики [24], что не позволяет сделать эту методику рутинной.

Обсуждается клиническое значение ранней реполяризации желудочков, которая может свидетельствовать об имеющемся дисбалансе между деполяризацией и реполяризацией в миокардиальных структурах базальных отделов и верхушки сердца. Описаны случаи этого ЭКГ-феномена у пациентов с перенесённой идиопатической фибрилляцией желудочков, высказываются предположения об ассоциации ранней реполяризации желудочков с риском ЖНРС в будущем, особенно, у ишемических пациентов [25].

Диагностика ГЛЖ по ЭКГ основывается на выявлении вольтажных признаков, имеющих относительно низкую чувствительность и достаточно высокую специфичность [26]. ЭКГ, действительно, уступает в чувствительности эхокардиографической (ЭхоКГ) диагностике ГЛЖ, но имеются данные о сопоставимом и независимом прогностическом значении этих методик для стратификации риска ВСС. Narayanan K, et al. (2014), вопреки традиционному мнению, предположили, что применимо к риску ВСС ЭКГ критерии ГЛЖ стоит рассматривать в качестве самостоятельного маркера нежелательного электрического ремоделирования миокарда, а не относиться к ним как к недостаточно чувствительному индикатору повышенной ММЛЖ [27].

Группа исследователей из Финляндии, изучив разные вольтажные критерии ГЛЖ у большой когорты пациентов, подвергнутых проспективному исследованию, доказала наличие корреляции между риском ВСС и количественными значениями индексов Соколова-Лайона, Корнелла и Пегуэро-Ло Прести [14]. Был показан высокий риск ВСС при одновременной ЭКГ-верификации ГЛЖ в соответствии с индексами Соколова-Лайона ($S_{V1} + R_{V5(V6)} \geq 35$ мм) и Корнелла ($S_{V3} + R_{aVL} > 20$ мм у женщин и > 28 мм у мужчин).

ЭКГ-маркером субстрата ВСС у больных с СН могут быть поздние потенциалы желудочков, регистрируемые на сигнал-усредненной ЭКГ [28]. В исследовании Multicenter Unsustained Tachycardia Trial

(MUSTT) выявление этих патологических сигналов у пациентов с ишемической болезнью сердца и ФВ ЛЖ <30% ассоциировалось с высокой аритмической смертностью.

При несомненной ценности каждого из вышеописанных ЭКГ критериев, большую диагностическую ценность приобретает их сочетание у одного пациента. Исследование Oregon Sudden Unexpected Death Study показало, что использование нескольких ЭКГ предикторов в кумулятивной шкале оценки риска ВСС существенно улучшает прогностические возможности этой модели. Было продемонстрировано, что выявление 4 и более патологических ЭКГ признаков (частота сердечных сокращений в покое >75 в мин, ГЛЖ, смещение переходной зоны влево, QTc, смещение электрической оси сердца, удлинение TrTe) увеличивает риск ВСС в 20 раз и не связано с ФВ ЛЖ, т.е. может применяться для стратификации риска ВСС даже при ФВ ЛЖ >35% [29].

Поиск субстрата ВСС: ЭхоКГ

Исторически одной из первых методик, применяемых для визуализации миокарда, не утратившей своей актуальности и по сей день, является трансторакальная ЭхоКГ [30]. Полученные данные свидетельствуют о том, что некоторые ЭхоКГ-параметры, прежде всего ФВ и ММЛЖ, могут помочь в выявлении пациентов с высоким риском ВСС [31].

Значение величины ФВ ЛЖ для прогноза ВСС было продемонстрировано рядом крупных рандомизированных исследований и в настоящее время активно используется для отбора пациентов на имплантацию КД [11, 12]. В то же время многие эксперты рассматривают ФВ ЛЖ как слишком обобщенный показатель, который может выступать интегральным индикатором общей сердечно-сосудистой смертности, но лишен специфичности в определении риска ВСС [26]. Известно, что лишь 20% от числа всех эпизодов ВСС регистрируются у больных с ФВ ЛЖ <35%. Более того, лишь 3-5% пациентов с КД, имплантированными для первичной профилактики ВСС, получают оправданную жизнеспасующую терапию [32]. Очевидно, что сама по себе ФВ ЛЖ не указывает на существование субстрата в ЛЖ для формирования ЖНРС. Этот показатель лишь позволяет заподозрить наличие такого субстрата [33].

Объемные характеристики камер сердца и толщина их стенок, ММЛЖ могут предоставить ценную информацию о наличии анатомического субстрата ЖНРС [34]. Ценными в решении этой задачи могут быть нарушения кинетики стенок (уменьшение, отсутствие или парадоксальное движение), усиление плотности эхосигнала в области нарушения локальной сократимости, уменьшение толщины стенки и фракции систолического утолщения

стенки в области предполагаемого рубца (фиброза).

Применение новейших ЭхоКГ методов исследования движения миокарда в реальном времени (тканевого доплера, технологии двухмерной деформации) улучшает точность диагностики субстрата ЖНРС и воспроизводимость традиционной ЭхоКГ. Оценка значений продольной, радиальной и циркулярной деформации миокарда, механической дисперсии предоставляют возможность проводить ультразвуковой поиск интерстициального фиброза, предрасполагающего к электрической гетерогенности миокарда [3]. Глобальный продольный стрейн (показатель деформации или относительного изменения длины сегмента миокарда) может выступать в качестве независимого фактора риска аритмических событий у пациентов с ишемией миокарда и даже использоваться для решения вопроса об имплантации КД в ранние сроки после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). При комбинированной оценке всех показателей двухмерной деформации чувствительность и специфичность модели в предсказании развития ЖНРС возрастает до 93% и 80%, соответственно [35].

Активно обсуждается использование альтернативных ЭхоКГ предикторов ВСС, которые, между тем, не указывают напрямую на наличие субстрата ЖНРС. К примеру, была показана ассоциация кальциноза митрального кольца с повышенной общей летальностью, кардиоваскулярной смертностью, смертностью вследствие декомпенсации СН и с ВСС [36]. Хотя точного объяснения этому не найдено, предполагается, что этот признак отражает прогрессирование атеросклероза, ответственного за развитие ишемии миокарда, формирование нарушений проводимости и как результат за возникновение желудочковых аритмий. Высказывается мнение о прогностическом значении диаметра левого предсердия, что может объясняться более высоким риском развития ФП и/или формирующейся диастолической дисфункцией [31].

Высказывается мнение, что возникающие при пролапсе митрального клапана раннее преждевременное систолическое движение и смещение назад его створок во время поздней диастолы, в сочетании с аномальной тракцией папиллярных мышц, могут служить механическим триггером желудочковых аритмий [37]. Поэтому ЭхоКГ выявление пролапса и/или предрасполагающего к нему аномального расположения папиллярных мышц должно инициировать диагностический алгоритм поиска и исключения других факторов риска ВСС.

Поиск субстрата ВСС: МРТ сердца

Важное место в визуализации анатомического субстрата ЖНРС занимает методика контрастиро-

вания миокарда с помощью хелатных солей гадолиния и выявления во время МРТ исследования зон отсроченного накопления этого препарата — late gadolinium enhancement (LGE). Будучи инертным внеклеточным агентом, это вещество способно проникать через мембрану кардиомиоцитов только при их повреждении, поэтому при постинфарктном кардиосклерозе и фиброзе любой этиологии возникает повышенное накопление этого контрастного препарата [37].

Применяя специализированные инструменты постпроцессинга возможно отграничить миокардиальный рубец и жизнеспособный миокард, оценить пограничную околорубцовую зону, представляющую наибольшую аритмогенную опасность [38]. Описаны возможности LGE МРТ визуализировать внутри рубцовых зон участки жизнеспособной ткани. Электрофизиологические исследования показали, что в этих зонах могут располагаться критические каналы проведения, ответственные за поддержание ре-ентри ЖТ [39].

Согласно данным Disertori M, et al. (2016) LGE МРТ стоит рассматривать в качестве мощного предиктора ЖНРС у пациентов с СН как ишемической, так и неишемической этиологии [40]. В мета-анализ было включено 2850 пациентов из 19 ранее проведенных клинических исследований, срок наблюдения составил 2,8 лет. Композитная аритмическая конечная точка (эпизод ВСС, устойчивая ЖТ, фибрилляция желудочков или мотивированная КД терапия) была зарегистрирована у 23,9% с позитивным LGE тестированием и лишь у 4,9% лиц с отсутствием накопления гадолиния ($p < 0,0001$).

В некоторых случаях МРТ позволяет верифицировать природу фиброза. Так, постишемические изменения выглядят как участки повышенной интенсивности, распространяющиеся от эндокардиальных к эпикардиальным слоям и располагающиеся в бассейне соответствующей коронарной артерии [16]. Накопление контраста в средне-перегородочной области характерно для дилатационной кардиомиопатии [33].

Возможности контрастной МРТ могут быть реализованы и при выявлении аритмогенного субстрата у больных с пролапсом митрального клапана. Показано, что у пациентов с этой патологией, погибших от ВСС, при микроскопии выявляется пятнистый очаговый фиброз на уровне папиллярных мышц и в нижне-базальной стенке ЛЖ под задней створкой митрального клапана [41]. В этих же зонах локализуется отсроченное накопление гадолиния при проведении МРТ-исследования больным с пролапсом митрального клапана и ЖТ [38]. Аритмогенная роль очагов фиброза в этих областях подтверждается морфологией ЖТ на ЭКГ и результатами электрофизиологического картирования [37].

Перспективным инструментом определения анатомического субстрата ВСС является T1-картирование. Суть метода заключается в определении T1-времени продольной релаксации ткани и построении цветных карт миокарда на основе полученных значений. Такая визуализация патологической структуры миокарда позволяет уточнить, к примеру, целевые зоны для аблации ЖТ [16]. При совмещении пиксельных карт до и после контрастирования с поправкой на уровень гематокрита рассчитывается внеклеточный объём (extracellular volume), отражающий степень интерстициального фиброза. Между тем, связь между внеклеточным объёмом и ВСС пока остаётся мало доказанной и является предметом будущих исследований [42].

МРТ сердца, помимо прочего, позволяет оценить функциональное и структурное состояние правого желудочка (ПЖ), а ряд МРТ-характеристик (размер, ФВ ПЖ, наличие жировых включений в миокарде ПЖ, повышенное содержание эпикардиального жира с “наполнением” на миокард ПЖ) помогает верифицировать аритмогенную дисплазию ПЖ, клинически манифестирующую ЖНРС с высоким риском ВСС [6].

Морфологические изменения в миокарде предшествуют манифестации ЖНРС и ВСС, а значит, МРТ с гадолинием может использоваться для стратификации риска у пациентов, приверженных к развитию таких осложнений. Широкое внедрение МРТ сердца в клиническую практику сдерживают высокая стоимость оборудования и программного обеспечения для обработки и анализа изображений, дефицит высококвалифицированных медицинских кадров. По этим причинам экспертная МРТ диагностика сердечной патологии доступна, как правило, лишь в крупных специализированных центрах, имеющих в своем составе кардиологические и кардиохирургические отделения [38].

Поиск субстрата ВСС: внутрисердечное ЭФИ

По всей видимости, обнаружение анатомического субстрата без оценки его электрофизиологических свойств, т.е. аритмогенного потенциала, может существенно снижать значение диагностической находки для определения риска ВСС. Пожалуй, единственным исследованием, позволяющим верифицировать ЖНРС, локализовать источник и попытаться понять механизмы аритмии, а также оценить эффективность фармакологической терапии и немедикаментозных способов лечения (имплантируемые антиаритмические устройства, хирургическая или катетерная аблация), является внутрисердечное ЭФИ [12].

Начало изучению электрофизиологического субстрата ЖНРС было положено в 1970-х, когда Жо-

sephson ME, et al. обнаружили, что в основе устойчивой мономорфной ЖТ у пациентов, перенесших ИМ, лежит механизм re-entry. Тогда же было показано, что более, чем в 90% случаев воспроизвести клиническую ЖТ возможно во время ЭФИ, используя протокол программируемой желудочковой стимуляции [43].

В 1980-х электрофизиологи начали активно использовать этот диагностический инструмент и при отсутствии в анамнезе желудочковых аритмий, расценивая индуцируемую во время ЭФИ ЖТ в качестве ценного маркера высокого риска ВСС. Оконченное в 1999г исследование Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) показало, что наличие индуцируемой устойчивой ЖТ в ходе ЭФИ у постинфарктных пациентов в сочетании со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$) может выступать в качестве независимого предиктора аритмической смерти, равно как и общей и сердечно-сосудистой летальности. Один только факт индукции ЖТ увеличивал аритмическую смертность с 12% до 18% (на 71%) за 24 мес. ($p=0,005$), с 24% до 32% (на 66%) за 60 мес. ($p<0,001$) [44].

У пациентов с неишемической кардиомиопатией значение ЭФИ для составления прогноза ВСС оказалось не таким однозначным. Авторы большинства исследований, посвященных этой проблеме, отмечают несоответствие между фактом индукции ЖНРС при ЭФИ и клинической манифестацией ЖНРС в последующий период наблюдения [45]. Существенным ограничением такой трактовки результатов является клиническая неоднородность исследуемых пациентов, применение разных протоколов индукции ЖНРС, неодинаковые конечные точки исследований [46].

Отмечается, что для достижения высокого уровня специфичности ЭФИ может потребоваться увеличение числа и длительности экстрасимулов, укорочение базового цикла стимуляции и программируемой задержки, приближение места стимуляции к предполагаемому субстрату аритмии. Это увеличивает агрессивность методики и вероятность индукции ЖНРС. При этом значительно снижается чувствительность метода, а значит и его диагностическая ценность, что подчеркивает важность опыта и квалификации оператора, проводящего диагностический протокол [47].

Интерес к ЭФИ снизили как инвазивный характер процедуры, так и результаты исследования MADIT-II, позволившие верифицировать высокий риск ВСС только по величине ФВ ЛЖ — более доступному и безопасному предиктору [11]. В настоящее время при отсутствии анамнестических указаний на сердечный арест, необъяснимые предобморочные состояния или обмороки, учащенное сердцебиение и/или устойчивые/неустойчивые же-

лудочковые аритмии современное отношение врачебного сообщества к использованию программируемой желудочковой стимуляции во время ЭФИ крайне скептическое [18].

Существует мнение, что ЭФИ все же сохраняет свою прогностическую ценность, но применимо к больным с имеющимися неинвазивными маркерами ВСС. Gatzoulis KA, et al. (2018) смогли доказать, что индукция ЖТ во время ЭФИ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией с хотя бы одним из таких маркеров (семейный анамнез ВСС, необъяснимые пресинкопы/синкопы, неустойчивые ЖТ, толщина стенки ЛЖ >30 мм) предсказывает ВСС или обоснованное срабатывание КД в будущем [48]. В исследовании PRESERVE EF (2018) был продемонстрирован потенциал ЭФИ в определении риска ВСС у больных, перенесших ИМ с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ [49]. При индукции ЖТ во время программируемой желудочковой стимуляции у больных с ЭКГ маркерами (неустойчивые ЖНРС, поздние потенциалы желудочков, увеличенный QT, альтернация Т волны, снижение вариабельности сердечного ритма) в 22% случаев регистрировался эпизод ВСС, фатальных ЖНРС или обоснованная КД терапия (период наблюдения 32 мес.).

Hilfiker G, et al. (2015) проводили ЭФИ пациентам разных категорий, направленных на имплантацию КД с целью первичной или вторичной профилактики ВСС. В соответствии с полученными результатами ЭФИ не значительно улучшает стратификацию риска ВСС при ФВ ЛЖ $<35\%$, но способно прогнозировать низкий риск ВСС у больных с ФВ ЛЖ $>35\%$ [50].

Таким образом, можно предположить, что значение ЭФИ для оценки риска ВСС в ближайшем будущем может быть пересмотрено. Применение результатов инвазивной диагностики в сочетании с другими доказанными предикторами ВСС может оказаться перспективным и востребованным, особенно при “пограничных” показаниях к имплантации КД [49].

Заключение

Вероятно, ФВ ЛЖ не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью при выборе кандидатов на имплантацию КД с целью первичной профилактики ВСС. Это значит, что часть пациентов останется клинически недооцененной и погибнет по причине ВСС, другим же будет имплантирован КД, который ни разу не сработает. Инструментальная идентификация возможного анатомо-электрофизиологического субстрата ЖНРС позволяет значительно улучшить стратификацию риска ВСС. Для решения этих задач в настоящее время наиболее перспективным является выявление ЭКГ-

маркеров фатальных желудочковых аритмий, использование современных ультразвуковых и МРТ-методик. Имеющиеся данные указывают на то, что программируемая желудочковая стимуляция, проводимая во время ЭФИ, может быть важным инвазивным прогностическим инструментом, предоставляющим информацию о наличии как анатомического, так и электрофизиологического субстрата ВСС. По всей видимости, только комбинированная оценка этих факторов способна существенно

увеличить диагностическую ценность прогностической модели и улучшить первичную профилактику ВСС.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н. профессору Ардашеву А. В. за ценные советы и рекомендации по оформлению статьи.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References:

- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. Russ J Cardiol. 2016;136(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;136(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Mareev VY, Fomin OV, Ageev FT, et al. Russian heart failure society, Russian society of cardiology. Russian scientific medical society of internal medicine guidelines for heart failure: Chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8-164. (In Russ.) Мареев Ю. В., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечения. Кардиология. 2018;58(6S):8-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Masalone D, Limongelli G, Ammendola E, et al. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure: An update. J Clin Med. 2018;7(11):436. doi:10.3390/jcm7110436.
- Vaduganathan M, Patel RB, Michel A, et al. Mode of Death in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(5):556-69. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.078.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ejhf.592.
- Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National recommendations on risk estimation and sudden cardiac death prevention (2-nd edition). M.: "MedPraktika-M". 2018. p. 247. (In Russ.) Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) — М.: "МедПрактика-М". 2018. с. 247. ISBN: 978-5-98803-397-4.
- Notaristefano F, Ambrosio G. Defibrillator and non-ischaemic dilated cardiomyopathy: A never ending story. Eur Hear Journal, Suppl. 2019;21:B5-B6. doi:10.1093/eurheartj/suz005.
- Roberts R. Discovery of a Gene Responsible for Sudden Cardiac Death. JACC Clin Electrophysiol. 2017;3(3):289-90. doi:10.1016/j.jacep.2016.11.009.
- Hamid L, Abdelfattah A, Hussien K, et al. Screening general population for family history of sudden cardiac death unmasks high risk individuals as potential victims (pilot study). Egypt J Crit Care Med. 2018;6(1):9-16. doi:10.1016/j.ejccm.2018.04.002.
- Koene RJ, Adkisson WO, Benditt DG. Syncope and the risk of sudden cardiac death: Evaluation, management, and prevention. J Arrhythmia. 2017;33(6):533-44. doi:10.1016/j.joa.2017.07.005.
- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. Circulation. 2018;138(13):e210-e271. doi:10.1161/CIR.0000000000000548.
- Revishvili AS, Shlyakhto EV, Popov SV, et al. Clinical recommendations for the use of electrophysiological study, catheter ablation and implantable cardiac electronic devices. 2017. p. 702. (In Russ.) Ревিশвили А. Ш., Шляхто Е. В., Попов С. В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017. с. 702. ISBN: 978-5-9500922-0-6.
- Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. Int J Cardiol. 2017;237:60-3. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.002.
- Porthan K, Kenttä T, Niiranen TJ, et al. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death. Int J Cardiol. 2018;(xxx). doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.104.
- Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. Hear Lung Circ. 2019;28(1):6-14. doi:10.1016/j.hlc.2018.08.026.
- Sharykin AS, Badtjeva VA, Trunina II, Osmanov IM. Myocardial fibrosis — a new component of heart remodeling in athletes? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(6):126-35. (In Russ.) Шарыкин А. С., Бадтеева В. А., Трунина И. И., Османов И. М. Фиброз миокарда — новый компонент ремоделирования сердца у спортсменов?
- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):126-35. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-126-135.
- Rahm AK, Lugenbiel P, Schweizer PA, et al. Role of ion channels in heart failure and channelopathies. Biophys Rev. 2018;10(4):1097-106. doi:10.1007/s12551-018-0442-3.
- Ramallo D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. Rev Port Cardiol (English Ed). 2018;37(5):435-46. doi:10.1016/j.repc.2017.07.010.
- O'Neal WT, Singleton MJ, Roberts JD, et al. Association between QT-interval components and sudden cardiac death: The ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2017;10(10):e005485. doi:10.1161/CIRCEP.117.005485.
- Tse G, Gong M, Wong WT, et al. The Tpeak — Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. Hear Rhythm. 2017;14(8):1131-7. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.031.
- Rosenthal TM, Stahls PF, Abi Samra FM, et al. T-peak to T-end interval for prediction of ventricular tachyarrhythmia and mortality in a primary prevention population with systolic cardiomyopathy. Hear Rhythm. 2015;12(8):1789-97. doi:10.1016/j.hrthm.2015.04.035.
- Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias. N Engl J Med. 1994;330(4):235-41. doi:10.1056/NEJM199401273300402.
- Bokeriya OL, Bazaev VA, Sanakoev MK. Microvolt T-wave alternans: mechanisms and value as a predictor of sudden cardiac death. Annals of arrhythmology. 2010;1:11-20. (In Russ.) Бокерия О. Л., Базаев В. А., Санакоев М. К. Микровольтовая альтернация Т-волны: механизмы и применение как предиктора внезапной сердечной смерти. Анналы аритмологии. 2010;1:11-20.
- Pastore CA. The use of microvolt T-wave alternans in chagas disease. Arq Bras Cardiol. 2018;110(5):418-9. doi:10.5935/abc.20180801.
- Pranata R, Yonas E, Vania R, et al. Electrocardiographic early repolarization is associated with future ventricular arrhythmia after acute myocardial infarction — Systematic Review and Meta-Analysis. J Arrhythmia. 2019;35(4):626-35. doi:10.1002/joa3.12196.
- Zaman S, Goldberger JJ, Kovoov P. Sudden Death Risk-Stratification in 2018-2019: The Old and the New. Hear Lung Circ. 2019;28(1):57-64. doi:10.1016/j.hlc.2018.08.027.
- Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, et al. Electrocardiographic versus echocardiographic left ventricular hypertrophy and sudden cardiac arrest in the community. Hear Rhythm. 2014;11(6):1040-6. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.023.
- Gatzoulis KA, Arsenos P, Trachanas K, et al. Signal-averaged electrocardiography: Past, present, and future. J Arrhythmia. 2018;34(3):222-9. doi:10.1002/joa3.12062.
- Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, et al. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Eur Heart J. 2017;38(40):3017-3025. doi:10.1093/eurheartj/ehx331.
- Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(2):248-55. (In Russ.) Никифоров В. С., Никищенко Ю. В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(2):248-55. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
- Konety SH, Koene RJ, Norby FL, et al. Echocardiographic predictors of sudden cardiac death. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9(8):10.1161/CIRCIMAGING.115.004431. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.004431.
- Chen CY, Stevenson LW, Stewart GC, et al. Real world effectiveness of primary implantable cardioverter defibrillators implanted during hospital admissions for exacerbation of heart failure or other acute co-morbidities: Cohort study of older patients with heart failure. BMJ. 2015;351:h3529. doi:10.1136/bmj.h3529.
- Bijl P Van Der, Delgado V, Bax JJ. Progress in Cardiovascular Diseases Imaging for sudden cardiac death risk stratification: Current perspective and future directions. Prog Cardiovasc Dis. 2019;62(3):205-11. doi:10.1016/j.pcad.2019.04.005.
- Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. Am J Cardiol. 2014;114(7):1049-52. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.015.

35. Nguyen BL, Capotosto L, Persi A, et al. Global and Regional Left Ventricular Strain Indices in Post-Myocardial Infarction Patients with Ventricular Arrhythmias and Moderately Abnormal Ejection Fraction. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(2):407-17. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.09.025.
36. Barasch E, Gottdiener JS, Marino Larsen EK, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Community-Dwelling Elderly Individuals With Calcification of the Fibrous Skeleton of the Base of the Heart and Atherosclerosis (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2006;97(9):1281-6. doi:10.1016/j.amjcard.2005.11.065
37. Narayanan K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, et al. Mitral valve prolapse and sudden cardiac arrest in the community. *Hear Rhythm*. 2016;13(2):498-503. doi:10.1016/j.hrthm.2015.09.026.
38. Auricchio A, Faletra FF. Use of Contemporary Imaging Techniques for Electrophysiological and Device Implantation Procedures. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(3):851-65. doi:10.1016/j.jcmg.2019.01.043.
39. Andreu D, Ortiz-Pérez JT, Fernández-Armenta J, et al. 3D delayed-enhanced magnetic resonance sequences improve conducting channel delineation prior to ventricular tachycardia ablation. *Europace*. 2015;17(6):938-45. doi:10.1093/europace/euu310.
40. Disertori M, Rigoni M, Pace N, et al. Myocardial Fibrosis Assessment by LGE Is a Powerful Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Ischemic and Nonischemic LV Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):1046-55. doi:10.1016/j.jcmg.2016.01.033.
41. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2015;132(7):556-66. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016291.
42. Halliday BP, Cleland JGF, Goldberger JJ, Prasad SK. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation*. 2017;136(2):215-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027134.
43. Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, et al. Role of triple extrastimuli during electrophysiologic study of patients with documented sustained ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*. 1984;69(3):532-40. doi:10.1161/01.CIR.69.3.532.
44. Buxton AE, Lee KL, Dicarlo L, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med*. 2000;342(26):1937-45. doi:10.1056/NEJM200006293422602.
45. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(18):1879-89. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.021.
46. Chung FP, Lin CY, Lin YJ, et al. Ventricular arrhythmias in nonischemic cardiomyopathy. *J Arrhythmia*. 2018;34(4):336-46. doi:10.1002/joa3.12028.
47. Manolis A. The Diminished Role of an Electrophysiology Study in the Current Guidelines for Sudden Cardiac Death. *Rhythm*. 2018;13(1):1-5.
48. Gatzoulis KA, Georgopoulos S, Antoniou CK, et al. Programmed ventricular stimulation predicts arrhythmic events and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2018;254:175-81. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.033.
49. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: The PRESERVE EF study. *Eur Heart J*. 2019;40(35):2940-9. doi:10.1093/eurheartj/ehz260.
50. Hilfiker G. Utility of electrophysiological studies to predict arrhythmic events. *World J Cardiol*. 2015;7(6):344-50. doi:10.4330/wjc.v7.i6.344.