

Клиническая оценка определения предикторов развития аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с желудочковой экстрасистолией без структурных изменений сердца. Клинико-экспериментальное исследование

**Олесин А. И.¹, Константинова И. В.¹, Тютелева Н. Н.¹, Иванов В. С.²,
Иванов С. Н.³, Козий А. В.⁴**

¹ ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

² СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

⁴ ФГКУ «442 Окружной военный клинический госпиталь» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Олесин Александр Иосифович*, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-7827-1052

Константинова Ирина Викторовна, канд. мед. наук, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-3350-3088

Тютелева Наталья Николаевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9083-8944

Иванов Владимир Сергеевич, канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением № 2 СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-5705-7057

Иванов Сергей Николаевич, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-5669-832X

Козий Анастасия Викторовна, канд. мед. наук, врач-кардиолог Федерального Государственного Казённого Учреждения «442 Окружной военный клинический госпиталь» МО РФ», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1426-3579

Цель исследования — оценка комплексного определения предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» у пациентов с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы при проспективном исследовании.

Материал и методы.

Экспериментальное исследование. На крысах моделировалась ЖЭ по механизму ранней постдеполяризации (аконитиновая аритмия), на кроликах — задержанной постдеполяризации (хлоридбариевая аритмия), на собаках — *re-entry* прекисная аритмия. По электрокардиограммам (ЭКГ), помимо общепринятых параметров, анализировался предэктопический интервал, его вариабельность, индекс внутреннего отклонения ЖЭ (ИВОжэ).

Клиническое исследование. Наблюдалось 412 пациентов без структурных изменений сердца в возрасте от 16 до 43 лет (в среднем — $28,4 \pm 0,8$ лет), причем количество ЖЭ за сутки наблюдения составило от 6157 до 37254 (в среднем — 19706 ± 656 ЖЭ). По ЭКГ определялись те же параметры, как при экспериментальных аритмиях: они рассчитывались отдельно для моно- и полиморфной лево- и правожелудочковой экстрасистолии (ЛЖЭ и ПЖЭ). Длительность наблюдения пациентов составила до 10 лет.

Результаты. При моделировании желудочковых аритмий по механизму задержанной постдеполяризации регистрировалась полиморфная ЖЭ, ранней постдеполяризации — ранняя мономорфная ЖЭ, *re-entry* — ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. У животных при моделировании аритмии по механизму *re-entry* достоверно больше ИВОжэ в сравнении с ЖЭ, обусловленной механизмами ранней и задержанной постдеполяризации. Основными предикторами «аритмогенной кардиомиопатии» у пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ, определяющих при последующем наблюдении развитие органической патологии сердца, такой, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и пролапс митрального клапана (ПМК) являются ИВОжэ и продолжительность комплекса QRSжэ. Увеличение

значений этих показателей $>0,42$ ед. и 148 м/с соответственно характеризуют группу риска формирования патологии кардиоваскулярной системы. Развитие ИБС у пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 м/с мономорфной ЛЖЭ, использованием препаратов III класса, а развитие ПМК у этих пациентов высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 м/с полиморфной ЖЭ, эффективностью препаратов I класса и в меньшей степени III класса.

Заключение. У пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ увеличение значений ИВОжэ и продолжительности комплекса QRSжэ $>0,48$ ед. и 149 м/с соответственно определяют группу риска формирования патологии кардиоваскулярной системы. У пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ развитие ИБС высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 м/с мономорфной ЛЖЭ, а ПМК — с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 м/с полиморфной ЖЭ.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, предикторы развития органической патологии сердца у пациентов без структурных изменений сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 20.07.2023

Принята: 17.10.2023



Для цитирования: Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н., Иванов В. С., Иванов С. Н., Козий А. В. Клиническая оценка определения предикторов развития аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с желудочковой экстрасистолией без структурных изменений сердца. Клинико-экспериментальное исследование. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(40):28-38. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-28-38

Clinical evaluation to identify the predictors of arrhythmogenic cardiomyopathy in patients with ventricular extrasystoles without structural heart changes. Clinical and experimental study

Olesin A. O.¹, Konstantinova I. V.¹, Tyuteleva N. N.¹, Ivanov V. S.², Ivanov S. N.³, Koziy A. V.⁴

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia.

² Elizavetinskaya hospital», Saint Petersburg, Russia.

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University», Saint Petersburg, Russia.

⁴ 442nd District Military Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia.

AUTHORS

Alexander I. Olesin, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7827-1052

Irina V. Konstantinova, MD, PhD, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-3350-3088

Natalia N. Tyuteleva, MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-9083-8944

Vladimir S. Ivanov, MD, PhD, head of cardiology department № 2, Elizavetinskaya hospital, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-5705-7057

Sergey N. Ivanov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Endocrinology Course, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-5669-832X

Anastasia V. Koziy, MD, PhD, cardiologist, 442nd District Military Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1426-3579

The aim of the study was to evaluate the complex determination of predictors of “arrhythmogenic cardiomyopathy” in patients with ventricular extrasystoles (VE) without structural heart changes to predict the development of cardiovascular diseases in a prospective study.

Methods

Experimental study. Rats were used to model VE by the mechanism of early postdepolarization (aconitine arrhythmia), rabbits — for delayed postdepolarization (barium chloride-induced arrhythmia), and dogs — for re-entry peroxide arrhythmia. In the electrocardiogram (ECG), in addition to the conventional parameters, the pre-excitation interval, its variability and the index of intrinsic deviation of VE (IDVEi) were analyzed.

Clinical study. We observed 412 patients without structural changes of the heart aged from 16 to 43 years (mean 28.4±0.8 years), and the number of VEs per day of observation ranged from 6157 to 37254 (mean 19706±656 VEs). The same parameters were determined by the ECG as in experimental arrhythmias: they were calculated separately for mono- and polymorphic left- and right ventricular extrasystoles (LVE and RVE). The duration of patient follow-up was up to 10 years.

Results. In the modeling of ventricular arrhythmias by the mechanism of delayed postdepolarization, polymorphic VE, early postdepolarization — early monomorphic VE, re-entry — early and late monomorphic VE were registered. In the animals with the modeling of arrhythmia by the mechanism of re-entry IDVEi was significantly higher in comparison with VE caused by the mechanisms of early and delayed postdepolarization. The main predictors of “arrhythmogenic cardiomyopathy” in patients without structural changes of the heart with VE, which determine the development of organic heart pathology, such as coronary heart disease (CHD) and mitral valve prolapse (MVP), are IDVEi and QRS_{VE} complex duration.

Increased values of these parameters (>0.42 units and 148 m/s, respectively), characterize the risk group of cardiovascular pathology formation.

The development of CHD in patients without structural heart changes with VE highly correlated with IDVEi ≥0.56 units, duration of QRS_{VE} complex ≥157 m/s in monomorphic LVE, use of class III drugs. The development of MVP in these patients highly correlated with duration of QRS_{VE} complex ≥159 m/s in polymorphic VE, efficacy of class I drugs and to a lesser extent of the class III drugs.

Conclusion. In patients without structural heart changes with VE, the increase in IDVEi values and QRS_{VE} complex duration >0.48 units and 149 m/s, respectively, determine the risk group of cardiovascular pathology formation. In patients without structural heart changes with VE, the development of CHD highly correlated with IDVEi ≥0.56 units, QRS_{VE} complex duration ≥157 m/s in monomorphic LVE, and MVP — with QRS_{VE} complex duration ≥159 m/s in polymorphic VE.

Keywords: ventricular extrasystoles, predictors of the development of organic heart pathology in patients without structural heart changes.

Conflict of interests: none declared.

Received: 20.07.2023

Accepted: 17.10.2023

For citation: Olesin A.O., Konstantinova I.V., Tyuteleva N.N., Ivanov V.S., Ivanov S.N., Koziy A.V. Clinical evaluation to identify the predictors of arrhythmogenic cardiomyopathy in patients with ventricular extrasystoles without structural heart changes. Clinical and experimental study. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(40):28-38. DOI:10.24412/2311-1623-2023-40-28-38

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЖЭ — желудочковая экстрасистолия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИВОжэ	— индекс внутреннего отклонения желудочковой экстрасистолии	ПДИкор. ЖЭ	— скорректированный предэктопический интервал желудочковой экстрасистолии
ЛЖЭ и ПЖЭ	— лево- и правожелудочковая экстрасистолия	ПМК	— пролапс митрального клапана
ЛО ПДИкор.ЖЭ	— линейное отклонение скорректированного предэктопического интервала желудочковой экстрасистолии	ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ОШ	— отношение шансов	ЭКГ	— электрокардиограмма
ПДИ ЖЭ	— предэктопический интервал желудочковой экстрасистолии	QRSжэ и QRScp.	— продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолии и синусового ритма
		QTcp.	— продолжительность интервала QT синусового ритма

Введение

В настоящее время известно, что, несмотря на доброкачественное течение желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у пациентов без структурных заболеваний сердца, частая вентрикулярная эктопия может способствовать развитию дисфункции левого желудочка, проявляющейся клиническими симптомами сердечной недостаточности, причем подавление преждевременных желудочковых комплексов, как правило, приводит к улучшению функции сердца [1, 2]. В большинстве случаев она протекает благоприятно, однако ЖЭ может быть одним и единственным проявлением начала развития различных заболеваний, в частности кардиоваскулярной системы, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), пролапс митрального клапана (ПМК) и др. [1, 2]. У этих пациентов для оценки риска развития «аритмогенной кардиомиопатии», помимо определения количества преждевременных желудочковых сокращений за сутки наблюдения, например, более 15% внеочередных вентрикулярных эктопий от всех сокращений сердца, включающих число парных, групповых ЖЭ и/или вентрикулярных комплексов, составляющих неустойчивую желудочковую тахикардию [2, 3], используются такие предикторы, как определение продолжительности комплекса QRS ЖЭ и синусового ритма (QRSжэ и QRScp.), индекса внутреннего отклонения ЖЭ (ИВОжэ), продолжительность скорректированного предэктопического интервала вентрикулярной эктопии (ПДИкор. ЖЭ), его вариабельности, например, путем определения линейного отклонения (ЛО) ПДИкор. ЖЭ и т. д. [1, 3]. Гипотетически можно предположить, что при экспериментальном моделировании ЖЭ можно оценить частоту выявления и значимость предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» в зависимости от механизма развития индуцированной вентрикулярной аритмии. В доступной литературе не было обнаружено сведений о возможности исполь-

зования предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца, в том числе в зависимости от механизма ее развития, для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы.

Цель исследования — оценка комплексного определения предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы при проспективном исследовании.

Материал и методы

Экспериментальное исследование

Опыты проведены на 11 крысах линии Wistar (самцы и самки, масса тела 180–240 г), 12 кроликах и 14 беспородных собаках массой 1,2–2,4 кг (в среднем — $1,7 \pm 1,4$ кг) и 5,5–12,3 кг (в среднем — $9,2 \pm 1,3$ кг). Выбор экспериментальных аритмий производился с учетом электрофизиологических механизмов, участвующих в их формировании. Нарушения сердечного ритма с механизмом ранней постдеполяризации моделировались с помощью аконитина, задержанной постдеполяризации — хлорида бария, *re-entry* — перекиси водорода [4].

На крысах моделировалась ЖЭ по механизму ранней постдеполяризации путем внутривенного введения аконитина гидробромида в дозе 10,0 мг/кг, на кроликах — задержанной постдеполяризацией путем внутривенного введения хлорида бария в дозе 5 мг/кг [4]. На собаках, после удаления перикарда по гексеналовым наркозом, желудочковые аритмии моделировались на открытом сердце путем инъекции аритмогена (0,3% перекись водорода) в миокард желудочков [4]. После введения перекиси водорода сначала наблюдается повреждение сосудов с последующим развитием «оксидативного стресса» кардиомиоцитов [4–6]

и возникновением в первую очередь ЖЭ, обусловленной механизмом ранней постдеполяризации [7], а затем, при дальнейшей гиперполяризации мембран и удлинении длительности потенциала действия — к *re-entry* [4, 8]. У всех собак оценка механизма развития аритмий проводилась путем картирования проведения возбуждения [8]. Регистрация электрограмм и электрокардиограмм (ЭКГ) в стандартных и усиленных отведениях осуществлялась на цифровом электрокардиографе «Поли-спектр» (фирма «Нейрософт», г. Иваново). По ЭКГ, после моделирования каждой желудочковой аритмии, рассчитывался ПДИкор. ЖЭ и его ЛО отдельно для лево- и правоЖЭ (ЛЖЭ и ПЖЭ), соотношение ПДИ ЖЭ к QT синусового ритма (QTср.), ИВОжэ, определяемый как отношение времени от начала внеочередного желудочкового сокращения до вершины максимального зубца R или S преждевременного вентрикулярного комплекса к продолжительности QRSжэ [4, 9, 10].

Клиническое исследование

Наблюдалось 412 пациентов в возрасте от 16 до 43 лет (в среднем — $28,4 \pm 0,8$ лет). Критерии включения: отсутствие структурных изменений сердца, наличие синусового ритма, выявление ЖЭ IV–V классов по классификации Раун М. (1985) [1], субъективного ощущения аритмии, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\geq 54\%$, хронической сердечной недостаточности I–II класса по NYHA [1, 9], информированного согласия пациента на проведение исследований и лечения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Отсутствие структурных изменений сердца устанавливали после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний, дисэлектролитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (в первую очередь, диуретиков, оральных контрацептивов, злоупотребления алкоголем и т.д.), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию ЖЭ, а также другие критерии исключения, в том числе, включающие использование различных стресс-тестов, инвазивной и неинвазивной коронароангиографии, контрастной магнитно-резонансной томографии сердца, описаны ранее [1, 9].

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили 1–3 суточное мониторирование ЭКГ и эхокардиографическое исследование аппаратом Hitachi EUB-5500 по общепринятым методикам. Расчет гемодинамических показателей, таких как ФВЛЖ и т.д., а также определение топической локализации преждевременных желу-

дочковых комплексов описаны ранее [8–10]. Кроме того, также как при экспериментальном исследовании, рассчитывался ПДИкор. ЖЭ и его ЛО отдельно для ЛЖЭ и ПЖЭ, соотношение ПДИ ЖЭ к QTср., ИВОжэ, продолжительность комплекса QRSжэ.

На первом этапе всем пациентам для устранения ЖЭ в первую очередь проводилась кардиопротективная терапия, включающая препараты калия, седативную терапию, полиненасыщенные жирные кислоты и т.д. [1, 9], а при отсутствии эффекта — выбор дифференцированной антиаритмической терапии ЖЭ осуществлялся на основании скрининг-тестирования противоаритмическими средствами I–III классов, используемыми в среднетерапевтических дозах [9]. Для начала использовались препараты II класса, а при их неэффективности — средства I или III классов, причем в последнюю очередь, при необходимости, применялся амиодарон. При выборе противоаритмической терапии использовался метопролол в дозе 50–100 мг/сутки, пропранолол — 80–160 мг/сутки, карведилол — 25–50 мг/сутки, лаптаконитина гидробромид (аллапинин) — 50–75 мг/сутки, диэтиламинопропионил-этоксикарбониламинофенотиазин (этацизин) — 100–150 мг/сутки, соталол — 160–240 мг/сутки, пропafenон (пропанорм) — 300–600 мг/сутки, амиодарон — 600–800 мг/сутки. При отсутствии эффекта антиаритмических препаратов, используемых в качестве монотерапии, использовалось комбинированное применение препаратов этих классов. До и после применения противоаритмической терапии проводилось суточное мониторирование ЭКГ, при этом критерием положительного эффекта стало уменьшение числа экстрасистол на 75% и более в сравнении с их исходным количеством, а также устранение парных, групповых экстрасистол [1, 2].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ошибка средних величин ($M \pm m$), среднеквадратичное отклонение (σ), 95% ДИ средних величин, критерии «t» Стьюдента, χ^2 , причем за статистически значимое различие показателей принимались значения $p < 0,05$. Проверка нормальности распределения изучаемых количественных показателей оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и по правилу $\pm 3\sigma$ (распределение Гаусса), использовалась линейная парная и ранговая (для непараметрических показателей) кор-

Таблица 1

ЭКГ показатели ЖЭ, индуцированных в эксперименте (M±m, в скобках — 95 % доверительного интервала средних величин)

Показатели	Ранняя постдеполяризация (аконитиновая аритмия) n = 11	Задержанная постдеполяризация (хлоридбариевая аритмия) n = 12	Ранняя постдеполяризация (перекисная аритмия) n = 14	Re-entry (перекисная аритмия) n = 14
ПДИ ЖЭ/QTср., ед.	1,11±0,02 (1,03–1,18)	1,83±0,16* (1,36–2,28)	1,12±0,02 (1,04–1,21)	1,78±0,17* (1,14–2,28)
ЛО ПДИкор.ЖЭ, мс	1,71±0,03 (1,64–1,83)	42,12±3,69* (25,05–58,14)	1,73±0,06 (1,55–1,92)	39,33±3,17* (24,82–54,93)
ИВОжэ, ед.	0,29±0,02 (0,25–0,34)	0,31±0,02 (0,22–0,38)	0,32±0,03 (0,24–0,42)	0,66±0,02* (0,58–0,72)
QRSжэ/QRScр.	1,36±0,03 (1,25–1,44)	1,37±0,03 (1,27–1,48)	1,31±0,03 (1,21–1,43)	1,91±0,09* (1,56–2,23)

Примечание. * — достоверное различие показателей в сравнении с ЖЭ, обусловленной механизмом ранней постреполяризации (при $p < 0,05$).

реляции (r) Пирсона и Спирмена соответственно, а также сопоставление двух бинарных переменных оценивалось с помощью метода логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) с помощью компьютерной программы «Statistica», версия 11.0.

Результаты

Экспериментальное исследование

При моделировании хлоридбариевой аритмии регистрировалась полиморфная ЛЖЭ или ПЖЭ, аконитиновой аритмии — ранняя мономорфная ЛЖЭ или ПЖЭ, при перекисной аритмии — в первую очередь ранняя, затем ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. Развитие неустойчивой ЖТ наблюдалось у всех животных при моделировании аконитиновой аритмии, у 6 (42,86 %) из 14 собак с перекисной аритмией. У животных при моделировании хлоридбариевой аритмии достоверно больше было соотношение ПДИ ЖЭ/QTср. и значения ЛО ПДИкор. ЖЭ в сравнении с аконитиновой аритмией, в то время как все изучаемые показатели при индуцировании ЖЭ по механизму *re-entry* были достоверно больше в сравнении с вентрикулярной эктопией, вызванной механизмом ранней постдеполяризации, обусловленной введением аконитина и перекиси водорода. Достоверного изменения остальных изучаемых показателей на наблюдалось (табл. 1).

Клиническое исследование

У 412 пациентов без структурных изменений сердца количество преждевременных желудочковых сокращений за сутки наблюдения составило от 6157 до 37254 (в среднем — 19706±656 ЖЭ). У 166 (40,29 %) в течение от 1–10 лет после первого обследования наблюдалось развитие заболеваний кардиоваскулярной системы или желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) (основная группа), а у остальных пациентов в течение этого периода наблюдения не наблюдалось структурных изменений сердца при первом и последующих обследованиях, а также заболеваний кардиоваскулярной системы и патологии со стороны других органов и систем (группа сравнения). У 41 (24,70 %) пациентов основной группы были выявлены различные клинические формы ИБС, в том числе 11 (26,83 %) из них перенесли инфаркт миокарда, а у 22 (73,33 %) из 30 больных диагноз был верифицирован с помощью коронарной ангиографии (у них был выявлен клинически значимый стеноз коронарных артерий), у 15 (9,04 %) — ПМК, у 16 (9,64 %) — язвенная болезнь, у 58 (34,94 %) — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, у 22 (13,25 %) — гиперацидный гастрит типа «В», у остальных — грыжа пищеводного отдела диафрагмы.

Группа сравнения была преимущественно представлена мономорфной ПЖЭ (87,40 %), а наиболее эффективными для устранения желудочковых эктопий оказались препараты I класса. У пациентов с развитием ИБС достоверно чаще регистрировались мономорфная ЛЖЭ и реже мономорфная ПЖЭ в сравнении в группой сравнения, а для купирования преждевременных желудочковых комплексов наиболее эффективными оказались препараты III класса. У пациентов с развитием ПМК достоверно чаще регистрировались полиморфная ЛЖЭ и ПЖЭ в сравнении в группой сравнения с положительным клиническим эффектом купирования ЖЭ препаратами I класса. У пациентов с формированием патологии ЖКТ достоверно чаще регистрировались полиморфная ЛЖЭ и ПЖЭ в сравнении с группой сравнения с наибольшей эффективностью устранения желудочковых эктопий препаратов I класса с ваголитической активностью. Достоверного различия остальных изучаемых показателей основной группы при сопоставлении

Характеристика ЖЭ и эффективность противоаритмической терапии у пациентов без структурных изменений сердца

Группы пациентов/Показатели	Группа сравнения, n = 246	Основная группа, n = 166		
		ИБС, n = 41	ПМК, n = 15	Заболевания ЖКТ, n = 110
Количество ЖЭ от 6000 до 15000/сутки	115(46,75%)	27(65,85%)	8(53,33%)	56(50,91%)
Количество ЖЭ более 15000/сутки	131(53,25%)	14(34,15%)	7(46,67%)	54(49,09%)
Мономорфная ЛЖЭ	5(2,03%)	38(92,68%)*	—	—
Полиморфная ЛЖЭ	10(4,07%)	—	9(60%)*	34(30,91%)*
Мономорфная ПЖЭ	215(87,40%)	3(7,32%)*	—	—
Полиморфная ПЖЭ	16(6,50%)	—	6(40%)*	76(69,09%)*
Препараты II класса	24(9,76%)	4(9,76%)	—	14(12,73%)
Этализин	176(71,54%)	—	—	—
Пропафенон	42(17,07%)	—	10(66,67%)*	—
Аллапинин	4(1,63%)	—	—	85(77,27%)*
Соталол	—	32(78,05%)	5(33,33%)	11(10%)
Амиодарон	—	5(12,19%)	—	—

Примечание. * — достоверное различие показателей с группой сравнения (при $p < 0,05$), прочерк — показатели не регистрировались.

ставлении с группой сравнения выявлено не было (табл. 2).

В группе сравнения соотношение ПДИжэ мономорфной ЖЭ к QTср. были $\leq 1,35$ ед., ЛО ПДИкор. ЖЭ — ≤ 10 м/с, величины ИВОжэ и продолжительности комплекса QRSжэ не превышали 0,42 ед. и 148 м/с соответственно, в то время как полиморфная вентрикулярная эктопия у этих пациентов характеризовалась достоверно большей вариабельностью ПДИкор. ЖЭ, а остальные ЭКГ показатели достоверно не различались в сравнении с мономорфными внеочередными желудочковыми комплексами. При развитии ИБС все ЭКГ показатели мономорфной ЖЭ, включая ИВОжэ, продол-

жительность комплекса QRSжэ, были достоверно больше при сопоставлении с аналогичной эктопией в группе сравнения. У пациентов с развитием ПМК достоверно больше отмечалась продолжительность комплекса QRSжэ полиморфной ЖЭ при сопоставлении с аналогичной преждевременной желудочковой деполяризацией группы сравнения, в то время как достоверного различия остальных изучаемых показателей выявлено не было. У пациентов с развитием патологии ЖКТ ЭКГ признаки полиморфной ЖЭ достоверно не различались при сопоставлении с аналогичной эктопией группы сравнения (табл. 3).

ЭКГ показатели ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца (M±m, в скобках — 95% доверительного интервала средних величин)

Группы пациентов/Показатели	Группа сравнения, n = 246	Основная группа, n = 166		
		ИБС, n = 41	ПМК, n = 15	Заболевания ЖКТ, n = 110
ПДИжэ/QTср., ед.	1,27±0,01 (1,18–1,35)	1,79±0,07* (1,34–2,24)	—	—
	1,74±0,11† (1,23–2,19)	—	1,66±0,11 (1,22–2,04)	1,68±0,05 (1,18–2,15)
ЛО ПДИкор. ЖЭ, м/с	9,21±0,08 (8,11–10,02)	85,37±6,58* (44,12–121,36)	—	—
	82,53±2,31† (50,81–115,67)	—	72,54±9,18 (37,11–105,14)	83,45±4,28 (42,16–123,57)
ИВОжэ, ед.	0,35±0,01 (0,24–0,42)	0,67±0,02* (0,56–0,78)	—	—
	0,36±0,02 (0,27–0,46)	—	0,34±0,02 (0,28–0,42)	0,37±0,01 (0,26–0,48)
Продолжительность комплекса QRSжэ, мс	134±1 (125–148)	185±4* (157–210)	—	—
	138±1 (133–146)	—	189±8* (159–226)	137±1 (129–144)

Примечание. * — достоверное различие показателей с группой сравнения, † — с мономорфной ЖЭ (при $p < 0,05$); вверху над изолинией показатели, характеризующие мономорфную, внизу — полиморфную ЖЭ, прочерк — показатели не регистрировались.

В группе сравнения ЭКГ признаки мономорфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с аналогичными показателями, характерными при моделировании вентрикулярной эктопии по механизму ранней постдеполяризации ($r = 0,92$), а полиморфной — задержанной постдеполяризации ($r = 0,94$). У пациентов без структурных изменений сердца с последующим формированием ИБС ЭКГ параметры мономорфной ЖЭ соответствовали экспериментальной аритмии, вызванной механизмом *re-entry* ($r = 0,96$), а с развитием ПМК и патологией ЖКТ ЭКГ параметры полиморфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными аритмиями, индуцированными по механизму задержанной постдеполяризации ($r = 0,92$ и $r = 0,96$ соответственно).

У пациентов без развития патологии кардиальной и экстракардиальных систем купирование ЖЭ, в основном обусловленной механизмом ранней реполяризации, высоко коррелировало с использованием препаратов I класса, представленного преимущественно этацизином (ОШ = 11,7). Формирование ИБС высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед. (ОШ = 12,9), продолжительности комплекса QRSжэ ≥ 157 м/с (ОШ = 9,8) мономорфной ЖЭ, обусловленной механизмом *re-entry*, использованием препаратов III класса (ОШ = 8,1). Развитие ПМК высоко коррелировало с продолжительности комплекса QRSжэ ≥ 159 м/с (ОШ = 10,7) полиморфной ЖЭ, обусловленной механизмом задержанной постдеполяризации, эффективностью препаратов I класса, представленного пропafenоном (ОШ = 6,2) и в меньшей степени III класса (ОШ = 1,6). Формирование патологии ЖКТ высоко коррелировало полиморфной ЖЭ, вызванной механизмом задержанной постдеполяризации (ОШ = 4,1) и использованием для купирования ЖЭ препаратов I класса, представленных преимущественно аллапинином (ОШ = 10,2).

Обсуждение

В настоящее время классическая генетика продемонстрировала, что наследуемость различных заболеваний кардиоваскулярной системы, например, ИБС и другой патологии составляет около 40% [1]. Наличие различных факторов риска или их ассоциации у практически здоровых пациентов сначала приводит к локальному нарушению метаболизма кардиомиоцитов и может стать причиной развития ЖЭ. При отсутствии структурного заболевания сердца, а также кардиальной или экстракардиальной патологии, течение ЖЭ, согласно классификации Bigger В. (1984), как правило, считается доброкачественным

[1]. У этих пациентов вероятно развитие «аритмогенной кардиомиопатии» и помимо оценки количества внеочередных желудочковых комплексов, определяют наличие таких предикторов, как увеличение продолжительности комплекса QRSжэ, ПДИкор. ЖЭ и его вариабельности, ИВОжэ и др. [1, 3]. С другой стороны, у пациентов без структурных заболеваний сердца с ЖЭ наличие предикторов, индуцирующих развитие «аритмогенной кардиомиопатии», могут стать первыми симптомами «аритмической формой» начала формирования различных клинических форм ИБС, миокардита, кардиомиопатии, ПМК или другой патологии [1].

При экспериментальном моделировании ЖЭ информативность предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» в зависимости от механизма развития индуцированной вентрикулярной эктопии. ЖЭ с механизмом ранней постдеполяризации моделировались с помощью аконитина, задержанной постдеполяризации — хлорида бария, ранней постдеполяризации и *re-entry* — перекиси водорода [4, 8]. При моделировании хлоридбариевой аритмии регистрировалась полиморфная ЖЭ, аконитиновой аритмии — ранняя мономорфная ЖЭ, при перекисной аритмии — сначала ранняя, затем ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. У животных при моделировании аритмии по механизму *re-entry* достоверно больше ИВОжэ в сравнении ЖЭ, обусловленной механизмами ранней и задержанной постдеполяризации, а также больше соотношение ПДИ ЖЭ/QTср., значения ЛО ПДИкор.ЖЭ в сравнении с вентрикулярной эктопией, вызванной механизмом ранней постдеполяризации.

Аконитин угнетает или задерживает инактивацию системы натриевых каналов, искусственно повышая мембранный потенциал до уровня между — от 40 мВ до -10 мВ, что приводит к возникновению спонтанных потенциалов действия по механизму ранней постдеполяризации [1, 11]. Этот же феномен может быть в миокарде у человека: под влиянием аконитина или «оксидативного стресса» они деполяризуются и спонтанно активируются [1, 7, 11]. Появлению задержанных постдеполяризаций предшествует гиперполяризация клеточной мембраны в пределах — 60–70 мВ с последующим возникновением преждевременного потенциала действия при достижении порога возбуждения подпороговых колебаний [11], причем для их развития необходимо повышение концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах ЖЭ, вызванной ранней и задержанной постдеполяризации, связаны с меньшей гиперполяризацией

клеточных мембран, в сравнении с аритмиями по механизму *re-entry*, что отражает потенциально обратимый характер нарушения функции кардиомиоцитов [11]. Дальнейшее увеличение гиперполяризации мембран, обусловленное более глубокими метаболическими нарушениями, приводящими к удлинению длительности потенциала действия, а также к снижению внешних и внутренних токов, в частности, при повреждении кальциевых каналов L-типа кардиомиоцита, что может спровоцировать увеличение гетерогенности реполяризации, в такой области обычно выявляется однонаправленный и/или частотно-зависимый блок проведения и явления Венкебаха, что характерно для ЖЭ, вызванной механизмом *re-entry* [1, 11].

У 166 (40,29%) из 412 пациентов без структурных изменений сердца в течение первых десяти лет после первого обследования наблюдалось развитие заболеваний кардиоваскулярной системы или ЖКТ, а у остальных — не было выявлено как структурных изменений сердца при первом и последующих обследованиях, так и заболеваний кардиоваскулярной системы и патологии со стороны других органов и систем. У 41 (24,70%) из 166 пациентов основной группы были выявлены различные клинические формы ИБС, у 15 (9,04%) — ПМК, у остальных заболевания ЖКТ, представленные язвенной, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, гиперацидным гастритом типа «В», грыжей пищеводного отдела диафрагмы.

У пациентов без выявленной кардиальной и экстракардиальной патологии на протяжении всего периода наблюдения ЭКГ признаки мономорфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с аналогичными показателями, характерными при моделировании экспериментальной вентрикулярной эктопии по механизму ранней постдеполяризации ($r = 0,92$), а полиморфной — задержанной постдеполяризации ($r = 0,94$). У них соотношение ПДИжэ мономорфной ЖЭ к QTср. были $\leq 1,35$ ед., ЛО ПДИкор.ЖЭ — ≤ 10 м/с, величины ИВОжэ и продолжительность комплекса QRSжэ не превышали 0,48 ед. и 149 м/с соответственно, в то время как полиморфная вентрикулярная эктопия у этих пациентов характеризовалась достоверно большей вариабельностью ПДИкор. ЖЭ, а остальные ЭКГ показатели достоверно не различались в сравнении с мономорфными внеочередными желудочковыми комплексами. У этих пациентов положительный эффект купирования ЖЭ высоко коррелировал с использованием препаратов I класса, представленного преимущественно этацизином (ОШ = 11,7).

По-видимому, у пациентов без развития патологии кардиоваскулярной и экстракардиальных систем возникновение ЖЭ, обусловленной механизмами ранней и задержанной постдеполяризации, связано с меньшей гиперполяризацией клеточных мембран, в сравнении с *re-entry*, что, вероятно, отражает обратимый характер нарушения функции кардиомиоцитов, обусловленных местными метаболическими изменениями [1, 11]. У этих пациентов желудочковые аритмии, при нормализации функции миокардиоцитов, как правило, купируются [1, 9, 11].

У пациентов без структурных изменений сердца с последующим формированием ИБС ЭКГ параметры мономорфной ЖЭ соответствовали экспериментальной аритмии, вызванной механизмом *re-entry* ($r = 0,96$), а с развитием ПМК и патологией ЖКТ ЭКГ параметры полиморфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными аритмиями, индуцированными по механизму задержанной постдеполяризации ($r = 0,92$ и $r = 0,96$ соответственно).

Формирование ИБС высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед. (ОШ = 12,9), продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 м/с (ОШ = 9,8) мономорфной ЖЭ с использованием препаратов III класса (ОШ = 8,1).

Увеличение значений ИВОжэ и продолжительности комплекса QRSжэ мономорфной ЖЭ, вероятно, определяет эпикардальную или интрамуральную ее локализацию, при которой отмечается замедленная деполяризация от эпикарда к эндокарду [10]. Возникновение эпикардальной или интрамуральной ЖЭ связывают с окклюзией мелких ветвей эпикардальных артерий с формированием мелких очагов фиброза или «немой» ишемии миокарда, не верифицируемых при общепринятых методах исследования [1], но представляющих органический анатомический субстрат формирования петли *re-entry* [11]. Следует отметить, что эффективность противоритмических препаратов III класса косвенно подтверждает наличие желудочковых аритмий, обусловленных механизмом *re-entry* [1, 8, 11]. С другой стороны, у больных с острыми формами ИБС высокий риск развития фатальных аритмий в первые 72 часа от начала заболевания был выявлен для ЛО ПДИкор. < 10 м/с не только для мономорфной, но и полиморфной ЛЖЭ и ПЖЭ, составивший более 80%, что, вероятно, обусловлено мозаичностью поражения миокарда с появлением зон ишемии, повреждения и некроза с возникновением желудочковых аритмий с раз-

личными механизмами их развития и непредсказуемым их течением [8].

Развитие ПМК высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRS_{жэ} ≥ 159 м/с (ОШ = 10,7) полиморфной ЖЭ, эффективностью препаратов I класса, представленного пропafenоном (ОШ = 6,2) и в меньшей степени III класса (ОШ = 1,6).

ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца с локализацией в папиллярных мышцах митрального, реже трикуспидального клапана или в области митрального кольца, выходного тракта ЛЖ могут индуцировать развитие немиксоматозного ПМК за счет поверхностного фиброза створок митрального клапана, истончения и/или удлинения хорд [1, 2, 10]. У этих пациентов может регистрироваться ЛЖЭ и/или ПЖЭ с продолжительностью комплекса QRS_{жэ} > 150 м/с, причем при неэффективности препаратов I класса им показано проведение радиочастотной абляции [1, 2].

Формирование патологии ЖКТ высоко коррелировало с полиморфной ЖЭ (ОШ = 4,1) и использованием для купирования ЖЭ препаратов I класса, представленных преимущественно аллапинином (ОШ = 10,2).

Возникновение ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца с последующим развитием патологии ЖКТ связывают с избыточным вагусным воздействием на сердце в результате наличия функциональной желудочно-кишечной диспепсии [1, 9], что косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: у этих пациентов положительный клинический эффект терапии желудочковой эктопии был достигнут преимущественно за

счет использования препаратов I класса с ваголитическим эффектом.

Заключение

При моделировании желудочковых аритмий по механизму задержанной постдеполяризации регистрировалась полиморфная ЖЭ, ранней постдеполяризации — ранняя мономорфная ЖЭ, *re-entry* — ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. У животных при моделировании аритмии по механизму *re-entry* достоверно больше ИВОжэ в сравнении с ЖЭ, обусловленной механизмами ранней и задержанной постдеполяризации. У пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца увеличение значений ИВОжэ и продолжительность комплекса QRS_{жэ} $\geq 0,48$ ед. и ≥ 149 м/с соответственно, помимо оценки количества желудочковых эктопий за сутки наблюдения, определяют группу риска возникновения патологии кардиоваскулярной системы. Возникновение ИБС у пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRS_{жэ} ≥ 157 м/с мономорфной ЛЖЭ, использованием препаратов III класса, а развитие ПМК — с продолжительностью комплекса QRS_{жэ} ≥ 159 м/с полиморфной ЖЭ, эффективностью препаратов I класса и в меньшей степени — III класса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. et al., Elsevier Science, 2018. 5174 p.
2. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., De Riva M. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). European Heart Journal. 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
3. Lavallaz J.F., Mézier J., Mertz L. et al. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol., 2022; 66(5): 1145–1163. DOI: 10.1007/s10840-022-01421-8
4. Varró A., Tomek J., Nagy N. et al. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior. Physiol Rev. 2021;101(3):1083–1176. DOI: 10.1152/physrev.00024.2019
5. Zhou X., Qian Y., Yuan D. et al. H₂O₂-induced microvessel barrier dysfunction: the interplay between reactive oxygen species, nitric oxide, and peroxynitrite. Physiological Reports 2019;7(16): e14206. DOI: 10.14814/phy2.14206
6. He P., Talukder H.M.A., Gao F. Oxidative Stress and Microvessel Barrier Dysfunction. Front. Physiol., 2020;11(1):1–22. DOI:10.3389/fphys.2020.00472
7. Adameova A., Shah A.K., Dhalla N.S. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Ventricular Arrhythmias. Int J Mol Sci. 2020;21(12):4200. DOI: 10.3390/ijms21124200
8. Ripplinger C.M., Glukhov A.V., Kay M.W. et al. Guidelines for assessment of cardiac electrophysiology and arrhythmias in small animals. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2022;323(6):H1137–H1166. DOI: 10.1152/ajpheart.00439.2022.

-
9. Olesin A.I., Konstantinova I.V., Zueva Yu.S. et al. Possibility of using screening testing of antiarrhythmic drugs for the choice of differentiated therapy for ventricular premature beats in patients without structural changes in the heart. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2020; 8 (28): 16–24. Russian [Олесин А.И., Константинова И.В., Зуева Ю.С. и др. Возможность использования скрининг тестирования противоаритмических препаратов для выбора дифференцированной терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2020;8(28):16–24. DOI: 10.24412/2311-1623-2020-28-16-24
 10. Yamada T. Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins. *J Cardiovasc Electrophysiol.*, 2019;30(11): 2603–2617. DOI: 10.1111/jce.14152
 11. Callans D.J. *Josephson`s Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. 6 ed. Lippincott Williams Wilkins, 2020. 850 p.