

Желудочковая экстрасистолия у пациентов без структурных изменений сердца: механизмы формирования, предикторы развития аритмогенной кардиомиопатии и принципы фармакологической и немедикаментозной терапии

А. И. Олесин¹, И. В. Константинова¹, Ю. С. Зуева², М. Д. Соколова¹

¹ Кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВПО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

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

Авторы

Олесин Александр Иосифович*, доктор медицинских 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.

Константинова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия.

Зуева Юлия Сергеевна, врач-кардиолог кардиологического отделения СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

Соколова Мария Дмитриевна, субординатор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

В обзорной статье представлен критический анализ клинических исследований последних лет, посвященных выявлению желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у практически здоровых лиц, т.е. у пациентов без структурных изменений сердца. Развитие частых преждевременных желудочковых комплексов может индуцировать дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), приводящую к формированию аритмогенной кардиомиопатии. Поэтому целью данной статьи является определение на основании анализа литературных данных, основных механизмов развития ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, предикторов возникновения дисфункции ЛЖ и аритмогенной кардиомиопатии, индуцированной преждевременными

желудочковыми комплексами, а также оценка эффективности фармакологической антиаритмической терапии и интервенционного лечения желудочковой эктопии. Проведенный анализ позволит направления будущих клинических исследований по совершенствованию терапии ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца.

Ключевые слова: желудочковые экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца, принципы предупреждения развития аритмогенной кардиомиопатии.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 10.02.2020 г.

Принята: 12.03.2020 г.

Ventricular extrasystoles in patients without cardiac structural changes: mechanisms of development, arrhythmogenic cardiomyopathy predictors, pharmacological and non-pharmacological treatment strategies

A. I. Olesin¹, I. V. Konstantinova¹, Yu. S. Zueva², M. D. Sokolova¹

¹ The Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

² St. Elizabeth's Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

Authors

Alexander I. Olesin*, M.D., doctor of sciences, professor of the Department of the Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

Irina V. Konstantionva, M.D., Ph.D., docent of the Department of the Internal Medicine and cardiology named after M.S. Kushakovskiy of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

Yulia S. Zueva, M.D., cardiologist of the Department of Cardiology of St. Elizabeth's Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

Maria D. Sokolova, sub-resident of the Department of the Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia.

The review article presents critical analysis of clinical studies over the last years, dedicated to ventricular extrasystoles (VEs) detection in practically health individuals, i. e. in patients without cardiac structural changes. The development of frequent premature ventricular contractions can induce left ventricular (LV) dysfunction and lead to the formation of arrhythmogenic cardiomyopathy. Therefore, the objective of this article is to determine, based on the analysis of literature and research data, the main mechanisms of VEs development in patients without cardiac structural changes, predictors of LV dysfunction and arrhythmogenic cardiomyopathy induced by premature ventricular complexes, and to evaluate the effectiveness of pharmacological and interventional antiarrhythmic therapy. The analysis will show the future direction for clinical trials on VE treatment in patients without cardiac structural changes.

Key words: ventricular extrasystoles in patients without cardiac structural changes, arrhythmogenic cardiomyopathy prevention principles.

Conflict of interests: None declared.

Список сокращений

ЖЭ — желудочковая экстрасистолия
ИМ — инфаркт миокарда
ЛЖ — левый желудочек

ПЖ — правый желудочек
ФВ ЛЖ — факторы выброса левого желудочка
ЭКГ — электрокардиограмма

Введение

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) является наиболее распространенной формой желудочковой аритмии [1]. Прогностическая оценка течения этой аритмии зависит от наличия или отсутствия какой-либо органической кардиальной патологии или экстракардиальной причины, причем при отсутствии структурного заболевания сердца, течение ЖЭ, согласно классификации В. Bigger (1984) [1], как правило, считается доброкачественным [1].

В 1970-х и 1980-х годах было высказано предположение, что частые ЖЭ могут быть триггером для развития желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Поэтому подавление желудочковых эктопий у этой категории больных считалось, с клинической точки зрения, целесообразным. В исследовании CAST по лечению ЖЭ антиаритмические препараты, особенно I класса, увеличивали смертность у больных с перенесенным ИМ, несмотря на эффективное подавление преждевременных желудочковых комплексов, это объяснялось проявлением аритмогенного эффекта используемых противоаритмических препаратов [1].

Более поздние работы показали, что, несмотря на доброкачественное течение ЖЭ у пациентов без структурных заболеваний сердца, частая желудочковая эктопия у этих пациентов может способствовать развитию дисфункции левого желудочка (ЛЖ), проявляющейся клиническими симптомами сердечной недостаточности, причем подавление преждевременных желудочковых комплексов, как правило, приводит к улучшению функции сердца [1–3]. С другой стороны, ЖЭ у пациентов без структурных заболеваний сердца может являться, так называемой, «аритмической» формой начала развития гипертонической болезни, различных клинических вариантов начала ишемической болезни сердца, миокардита, различных форм кардиомиопатии, инсульта и другой цереброваскулярной патологии, а также быть независимым предиктором формирования жизнеугрожающих желудочковых аритмий, фибрилляции предсердий и внезапной смерти [4–10].

Таким образом, оценка основных механизмов развития ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, определение факторов риска, определяющих возникновение аритмогенной кардиомиопатии, индуцированной преждевременными желудочковыми комплексами, а также определение

эффективности фармакологической антиаритмической терапии и различных вариантов интервенционного лечения желудочковой эктопии являются актуальными проблемами кардиологии.

Распространенность преждевременных желудочковых комплексов у пациентов без структурных изменений сердца

В начале 60-х годов с внедрением холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) в клиническую практику, было выявлено, что у 75% здоровых пациентов без структурных изменений сердца, при 48-часовом мониторировании ЭКГ выявлялись ЖЭ от 1 до 5 экстрасистол/час, а у 4% пациентов — более 60 желудочковых эктопий/час [11–14]. Частота выявления ЖЭ увеличивалась с возрастом, при выявлении какой-либо экстракардиальной патологии и при увеличении продолжительности мониторинга ЭКГ, достигая выявления преждевременных желудочковых комплексов до 80% [14]. Сходная частота выявления ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца была обнаружена в более поздних исследованиях, причем достоверного различия частоты выявления преждевременных желудочковых комплексов у мужчин и женщин выявлено не было [15–19].

Механизмы развития преждевременных желудочковых комплексов у пациентов без структурных изменений сердца

В настоящее время известно, что развитие ЖЭ может быть вызвано различными механизмами, в частности механизмом ранней или задержанной постдеполяризации, — re-entry, и формированием эктопического очага патологического автоматизма [20]. Изучение этих механизмов преимущественно основано на экспериментальных моделях, при этом их экстраполяция на развитие преждевременных желудочковых комплексов у пациентов без структурных изменений сердца ограничена [21]. В основе развития задержанных постдеполяризаций лежит перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{++} [20]. Задержанные постдеполяризации генерируются «транзиторным входящим током» (iti), переносимым ионами Na^+ и частично K^+ , регулируемой внутриклеточной концентрацией ионов Ca^{++} , на которую также влияет входение ионов Ca^{++} в клетку [20]. Триггерная активность, вызываемая задержанными постдеполяризациями, стимулируется учащением сердечного ритма, катехоламинами, формированием «оксидативного стресса» в кар-

диомиоцитах, токсическим воздействием различных веществ или препаратов, угнетающих внутриклеточный Na-K насос, например, дигоксин, β_1 -адреномиметик и т. д. [20,22].

Деполяризация кардиомиоцита, при развитии экстрасистол по механизму ранней постдеполяризации, может начаться во время реполяризации или до момента ее завершения, в частности, при низком уровне мембранного потенциала, например, 30 мВ. Если такая постдеполяризация окажется достаточно выраженной, она может привести к возникновению потенциала действия с низкой амплитудой. В норме суммарный ионный ток, текущий через клеточную мембрану во время реполяризации, направлен из клетки наружу. Если ингибировать выходящий и/или увеличить фоновый входящий ток, то суммарный ток может стать входящим, что практически означает начало деполяризации мембраны [20,22]. Такой вид деполяризации способен вызвать повторное возбуждение кардиомиоцита [20,22]. Подобное уменьшение выходящего (реполяризующего) тока может произойти при снижении проницаемости мембраны для ионов калия, что, как правило, наблюдается, например, в случае выраженного снижения внеклеточной концентрации калия и может быть обусловлено гипоксией, урежением ритма, в частности, в результате избыточного вагусного воздействия, действием некоторых токсических продуктов [20]. ЖЭ, обусловленные механизмом ранней и задержанной постдеполяризации, связаны с меньшей гиперполяризацией клеточных мембран, в сравнении с аритмиями с механизмом re-entry, что отражает потенциально обратимый характер нарушений функции кардиомиоцитов: в более чем в 90% случаев ЖЭ, вызванная триггерными механизмами, купируется при модификации образа жизни (при устранении острого или хронического стресса, избыточного вагусного воздействия, дисэлектролитных, вегетативных, дисметаболических нарушений, гипоксии, злоупотреблении алкоголем, кофе, энергетическими напитками и т. д.) или с помощью кардиопротективной терапии (антигипоксантами, антиоксидантами, препаратами калия и т. д.), а также при использовании антиаритмических препаратов II или IV классов [20–22]. 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 кальцие-

вых каналов L-типа кардиомиоцита, может привести к увеличению гетерогенности реполяризации, что характерно для ЖЭ, вызванной механизмом re-entry [20–23]. Формирование этого механизма связано с повышенным риском внезапной сердечной смерти из-за индуцирования злокачественных желудочковых аритмий [21,24]. Для устранения ЖЭ, обусловленной механизмом re-entry, как правило, используются антиаритмические препараты I и/или III классов, так как в большинстве случаев положительный эффект использования проаритмических средств II (IV) классов отсутствует [20, 21, 23, 24]. При отсутствии эффекта антиаритмических препаратов, развитие ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца обусловлено, как правило, формированием эктопического очага патологического автоматизма, причем для его устранения, как правило, используется радиочастотная абляция [1, 21, 24].

Клиническая оценка преждевременных желудочковых комплексов у пациентов без структурных изменений сердца

ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца считается «идиопатической» после исключения потенциальных причин развития этой аритмии и может проявляться перебоями в работе сердца, субъективным ощущением «удара с последующим замиранием сердца», одышкой инспираторного характера при физической нагрузке, пресинкопальными состояниями, болевым синдромом различной интенсивности в левой половине грудной клетке или за грудиной [1, 16, 17, 21]. У части из этой категории пациентов наблюдается бессимптомное течение ЖЭ и ее обычно диагностируют при случайном обследовании [1, 17, 21]. Отсутствие клинических симптомов этой аритмии у пациентов без структурных изменений сердца может быть одним из факторов риска развития дисфункции ЛЖ, приводящей к формированию аритмогенной кардиомиопатии. Следует отметить, что у многих пациентов без структурных изменений сердца с бессимптомным течением ЖЭ функция ЛЖ не нарушена. У таких больных наблюдается значительный временной промежуток, который может быть достаточно долгим, между случайным выявлением ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца и развитием дисфункции ЛЖ. Следует отметить, что у части пациентов бессимптомное течение ЖЭ наблюдается годами или десятилетиями, причем развитие дисфункции сердца так и не выявляется [1, 17, 21].

Клиническое обследование у пациентов без структурных изменений сердца и без клинических проявлений сердечной недостаточности достаточно часто не отмечает патологических отклонений, за исключением нерегулярного пульса, вызванного эктопическими ударами. Для выявления преждевременных желудочковых комплексов у этой категории пациентов показана регистрация стандартной ЭКГ и проведение 1–3 суточного мониторирования ЭКГ в 12 отведениях для оценки морфологии и локализации ЖЭ [1,21]. Следует отметить, что у пациентов без структурных изменений сердца из-за возможной вариабельности течения ЖЭ в течение суток, количество преждевременных желудочковых комплексов лучше всего оценивать с помощью непрерывного мониторинга ЭКГ в течение 48–72 часов. Важной задачей врача является необходимость определить, присутствовала ли дисфункция ЛЖ до развития ЖЭ, или нарушение функции вызвано желудочковой эктопией.

Первоначальное отсутствие структурных изменений сердца устанавливается при выявлении нормальных структурных и функциональных показателей работы сердца после проведения трансторакальной эхокардиографии [25] и исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний (хронической ревматической болезни сердца, кардиомиопатий, пороков сердца, пролапса митрального клапана, миокардитов, тиреотоксикозов, постмиокардитических кардиосклерозов, ожирении, гиперлипидемии, артериальной гипертензии, различных клинических форм ишемической болезни сердца, синдрома удлиненного или укороченного интервала QT, ранней реполяризации, полных блокад ножек пучка Гиса, анемии различного генеза, хронических заболеваний легких, носоглотки, сахарного диабета, заболеваний желудочно-кишечного тракта и т.д.), дисэлектролитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (в первую очередь, диуретиков, оральных контрацептивов, ингаляционных бета-адреномиметиков, злоупотребление алкоголем, кофе, энергетическими напитками и т.д.), самостоятельно или опосредованно приводящие к развитию ЖЭ [1, 16, 17, 21]. При выявлении дисфункции работы сердца, необходимо дать ей клиническую оценку — ЖЭ предшествовала развитию нарушению сердечной функции или стало ее результатом [1, 17, 21]. При выявлении у пациента при эхокардиографическом исследовании структурных показателей и функций сердца, не выходящих за пределы

колебаний нормальных величин [1,25], а также отсутствия заболеваний сердечно-сосудистой системы и экстракардиальной патологии — всем пациентам показано проведение стресс-эхокардиографии [1,21]. При регистрации положительных или сомнительных результатов выполнения этого стресс-теста, а также при выявлении одного большого или двух малых критериев аритмогенной дисплазии правого желудочка (ПЖ), поздних потенциалов желудочков, неустойчивой желудочковой тахикардии или профессии пациента, связанной с риском для жизни других людей (летчики, водители общественного транспорта и т.д.) для определения латентного течения миокардита, кардиомиопатии, скрытой ишемии миокарда всем больным показано проведение инвазивной и/или неинвазивной коронароангиографии, контрастной магнитно-резонансной томографии сердца, по показаниям — стресс-сцинтиграфия миокарда с технецием-99 или таллием-201 [1,21]. При выявлении поздних потенциалов желудочков у пациентов с отрицательными результатами стресс-эхокардиографии, а также в случае увеличения частоты ЖЭ и/или развития неустойчивой желудочковой тахикардии после проведения стресс-теста, считается целесообразным проведение неинвазивной коронарографии и контрастной магнитно-резонансной томографии, так как полученные результаты использования этих методов исследования определяют потенциальных кандидатов для хирургического устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца [1,21].

Предикторы развития дисфункции левого желудочка у пациентов без структурных изменений сердца с желудочковой экстрасистолией

Не у всех пациентов без структурных изменений сердца с преждевременными сокращениями желудочков развиваются дисфункция ЛЖ и аритмогенная кардиомиопатия [1, 21, 34]. У ряда пациентов бессимптомное течение ЖЭ наблюдается неопределенно долго, в то время как развитие дисфункции сердца не выявляется [1, 17, 21]. К предикторам развития дисфункции ЛЖ у пациентов без структурных изменений сердца относят характер ЖЭ (продолжительность комплекса QRS желудочковой эктопии, интервалы сцепления экстрасистол), ее локализацию, частоту в час и/или количество за сутки наблюдения, вариабельность течения в течение суток.

Продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолии, интервалы сцепления, наличие интерполированных преждевременных желудочковых комплексов

Продолжительность комплекса QRS ЖЭ ≥ 140 м/с и интерполированная ЖЭ являются независимыми предикторами развития систолической и, реже, диастолической дисфункции ЛЖ [26–30]. Причины расширения комплекса QRS ЖЭ недостаточно изучены, однако, по данным некоторых авторов, увеличение продолжительности преждевременных желудочковых комплексов связано с замедлением проведения импульса от кардиомиоцита к миокардиоциту сердечной мышцы желудочков при внеочередном сокращении [31]. Интервал сцепления ЖЭ ≤ 600 м/с в сочетании с низкой его вариабельностью (менее 60 м/с) ассоциируется со снижением средних значений фракции выброса ЛЖ, возможно, из-за неполноценного заполнения ЛЖ и уменьшения ударного объема [32,33]. Однако эти факты следует подтвердить в более крупных исследованиях [1,21].

Количество желудочковых экстрасистол

Ранее считалось, что выявление $\geq 24\%$ ЖЭ от всех желудочковых комплексов является независимым предиктором развития аритмогенной кардиомиопатии [18]. Однако последние исследования показали, что выявление $\geq 10\text{--}15\%$ преждевременных желудочковых комплексов от всех желудочковых сокращений уже может индуцировать развитие дисфункции ЛЖ [21, 34]. Следует отметить, что количество ЖЭ представляет собой модифицируемый фактор риска для развития дисфункции ЛЖ: при использовании фармакологической терапии и/или хирургических методов лечения суммарное количество желудочковых эктопий снижается в десятки раз, уменьшая риск развития аритмогенной кардиомиопатии [1, 17, 21].

Локализация желудочковых экстрасистол

ЖЭ, исходящие из выходного отдела ПЖ представляют около 70–75% преждевременных желудочковых сокращений, в то время как остальная часть происходит из разных мест, например, из межжелудочковой перегородки, папиллярных мышц, свободной стенки ЛЖ или пучков Гиса [1,17,21]. Аритмии, происходящие из выходного тракта ПЖ, имеют типичную картину на ЭКГ с 12 отведениями, характеризующуюся положительным комплексом QRS в отведениях II, III и aVF. Морфология такой ЖЭ, сходная при блокаде левой ножки пучка Гиса,

часто указывает на происхождение из выходного отдела ПЖ, хотя аритмии из клапана аорты тоже могут проявляться подобным образом, но с более ранним переходом QRS [26]. С другой стороны, морфология преждевременного желудочкового комплекса, похожая на блокаду правой ножки, обычно предполагает желудочковую эктопию из ЛЖ [1, 16, 17, 21]. В настоящее время известны различные ЭКГ варианты ЖЭ, которые могут указывать на анатомическое расположение преждевременных желудочковых комплексов: если переходная зона QRS комплекса ЖЭ (когда зубец R желудочковой экстрасистолы примерно равен зубцу S) в грудных отведениях появляется позже, чем в синусовом ритме, то это свидетельствует, что происхождение желудочковой эктопии наблюдается из выходного отдела ПЖ и наоборот, левосторонняя локализация вентрикулярной эктопии определяется, когда переходная зона в грудных отведениях комплекса QRS синусового ритма отмечается раньше, чем аналогичная переходная зона эктопического комплекса QRS [35,36]. Если переходная зона комплекса QRS как в синусовых сокращениях, так и при ЖЭ наблюдается в отведении V_3 , то тогда в отведении V_2 соотносят амплитуду зубца R преждевременного желудочкового сокращения с амплитудой зубца R комплекса QRS синусового ритма, причем при соотношении R комплекса QRS ЖЭ к R QRS синусового комплекса $\geq 0,6$ определяют преждевременную желудочковую деполяризацию из ЛЖ с чувствительностью 95% и специфичностью 100% [37]. Кроме того, было предложено рассчитывать индекс максимального отклонения преждевременного желудочкового сокращения, определяемый как отношение времени от начала ЖЭ до верхушки максимального зубца R или S преждевременного комплекса к продолжительности QRS вентрикулярной эктопии, причем при значении этого индекса $\geq 0,55$ определяют эпикардальное происхождение преждевременной желудочковой деполяризации [38].

Рассмотренные выше особенности ЭКГ становятся ключевыми при первоначальной оценке ЖЭ, состояния пациента без структурных изменений сердца для определения объема и характера терапии при устранении желудочковой эктопии. Частая желудочковая диссинхрония может способствовать ухудшению функции ЛЖ, причем локализация ЖЭ в правых отделах сердца и эпикардальное ее происхождение связывают с самым высоким риском развития дисфункции ЛЖ и, соответственно, аритмогенной кардиомиопатией [39,40].

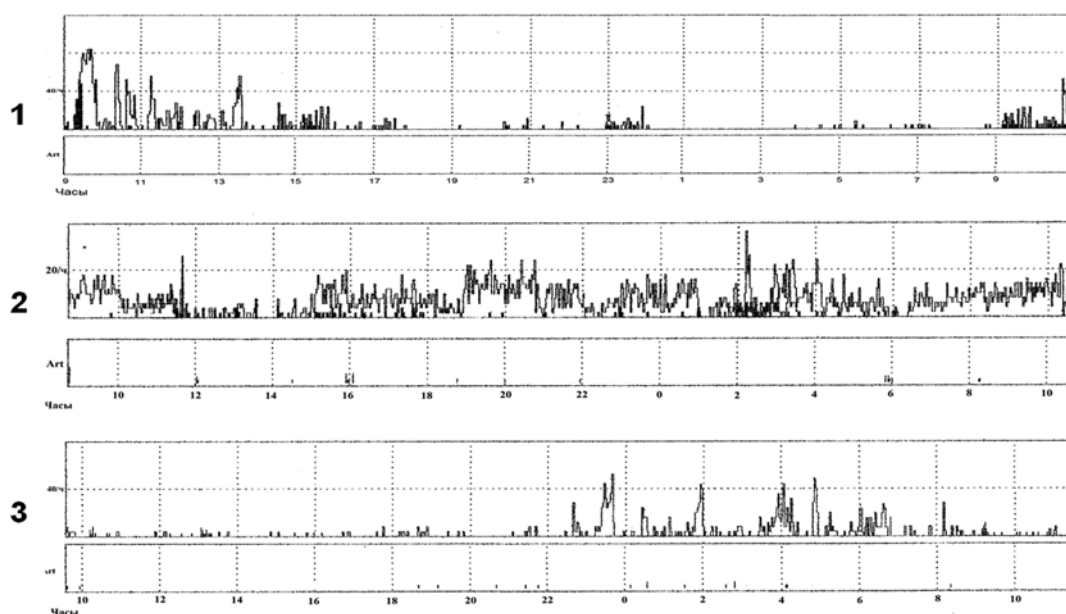


Рис. 1. Распределение регистрации ЖЭ в течение суток: 1 — симпатический тип — экстрасистолы преимущественно регистрируются в дневное время; 2 — постоянный или смешанный — экстрасистолы регистрируются постоянно в течение суток; 3 — вагусный или ночной тип — экстрасистолы регистрируются преимущественно вечером и ночью, их количество уменьшается после пробуждения пациента

Вариабельность желудочковой экстрасистолии в течение суток

Постоянное наличие ЖЭ в течение суток (рис. 1, тип 2) является независимым предиктором развития аритмогенной кардиомиопатии [1, 21, 26].

Влияние пола на формирование аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с желудочковой экстрасистолией

Женщины более чувствительны при развитии ЖЭ, поэтому обращаются за медицинской помощью раньше, чем мужчины. По этой причине женщины менее склонны к развитию аритмогенной кардиомиопатии, поскольку они будут лечить ЖЭ на более ранней стадии. В связи с чем, мужской пол может стать независимым фактором риска развития аритмогенной кардиомиопатии у пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ [1, 21, 39, 40].

Принципы терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца

Лечение ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, субъективно ощущающих эту аритмию, включает модификацию образа жизни, использование антиаритмических препаратов для подавления развития преждевременных желудочковых комплексов или радиочастотную абляцию для уменьшения и вплоть до полного устранения вентрикулярных эктопий [1, 21, 41, 42]. Оценка эф-

фективности проводимой терапии проводится по данным холтеровского мониторирования ЭКГ: до и после применения фармакологической противоритмической терапии (на протяжении 5–7 дней) или катетерной абляции проводится 1–3 суточное мониторирование ЭКГ, причем критерием положительного эффекта является уменьшение числа экстрасистол на 75% и более в сравнении с их исходной частотой, а также устранение парных, групповых экстрасистол, пробежек неустойчивой желудочковой тахикардии [1, 16, 17, 21]. Модификация образа жизни, включающая, например, сокращение потребления кофеина/алкоголя, контроль психоэмоционального состояния и т.д. имеет низкую эффективность в снижении частоты ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца [1, 21, 39–41]. С другой стороны, у этой категории пациентов, субъективно не ощущающих ЖЭ, но с частыми преждевременными желудочковыми комплексами и сохраненной функцией сердца, как правило, не рассматривается использование интервенционных методов терапии [1, 21, 41, 42]. Большинство пациентов без структурных изменений сердца с частыми, но бессимптомными ЖЭ имеют нормальную фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и у них, как правило, не развивается аритмогенная кардиомиопатия [1, 21, 40–42]. Для уменьшения количества ЖЭ можно использовать бета-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов, однако при применении этих противоаритмических средств всех пациентов

необходимо информировать, что они должны сообщить врачу о появлении у них первых симптомов сердечной недостаточности и регулярно, не реже 1 раза в 3–6 месяцев, проводить эхокардиографическое исследование с целью оценки ФВ ЛЖ [1,21].

Медикаментозная терапия

Согласно последним рекомендациям [1,21], в настоящее время известно, что при выявлении у пациентов без структурных изменений сердца 10–15% и более мономорфных ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов, а также при отсутствии эффекта или отказе больного принимать антиаритмические препараты, методом выбора терапии желудочковой эктопии является радиочастотная абляция аритмогенного очага [1,21,34]. Это положение является основанием для первоначального проведения фармакологической противоаритмической терапии ЖЭ у этой категории пациентов.

У пациентов без структурных изменений сердца, субъективно ощущающих ЖЭ, препаратами первой линии фармакологического лечения обычно являются бета-адреноблокаторы или антагонисты кальция [1,21]. В многочисленных рандомизированных исследованиях был доказан положительный результат использования метопролола, пропранолола, карведиола и атенолола для уменьшения ЖЭ у этой категории пациентов, причем эти препараты оказались наиболее эффективными при симпатическом или дневном распределении экстрасистол в течение дня (рис. 1, тип 1) [1, 21, 24, 34, 40]. Следует отметить, что при вагусном или ночном типе распределения экстрасистол снижение количества экстрасистол наблюдалось при использовании холинолитиков, бета-адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью или недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (рис. 1, тип 3) [1, 21, 24, 34, 40]. Эффективность бета-адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов находится в диапазоне 15–20%, а сохранение положительного клинического эффекта при их применении отмечается на протяжении в течение 1–2, реже 3-х лет [1, 21, 24, 34, 40]. Между тем, именно бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов являются препаратами первой линии из-за их относительной безопасности и развития минимальных побочных эффектов [1,21].

К препаратам второй линии лечения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца относят использование антиаритмических препаратов I и/или III класса, таких как: флекаинид, пропафе-

нон, мексителен, этацизин, морицизин, аллапинин и соталол [1,16,17,21]. Как известно, антиаритмические препараты класса I противопоказаны пациентам с дисфункцией ЛЖ и структурными изменениями сердца [1, 16, 17, 21]. Поэтому при выявлении дисфункции ЛЖ, как правило, преимущественно систолической, у пациентов без структурных изменений сердца для подавления ЖЭ показано использование амиодарона [1, 21, 24, 40, 41]. Однако длительный прием этого препарата у пациентов без структурных изменений сердца, особенно молодого возраста, нежелателен из-за развития многочисленных побочных эффектов [1, 16, 17, 21]. Многочисленные исследования показали, что эффективность использования антиаритмических препаратов I и III классов достигает около 90%, а сохранение положительного противоаритмического эффекта, в большинстве случаев, не превышает 4–5 лет [1, 16, 17, 21, 24, 40, 41]. Следует отметить, что, по данным немногочисленных исследований, антиаритмические препараты I класса могут быть эффективны после, хотя бы одной, перенесенной неудачной радиочастотной абляции [40, 41, 42]. В настоящее время известно, что для устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца могут быть эффективны комбинации антиаритмических препаратов II класса с I или III класса с I, однако, к сожалению, крупномасштабные клинические исследования по оценке эффективности и безопасности их применения отсутствуют.

Катетерная абляция

У пациентов без структурных изменений сердца с частой мономорфной ЖЭ катетерная абляция может рассматриваться только при отсутствии положительного эффекта терапии желудочковой эктопии антиаритмическими препаратами или при отказе больного принимать противоаритмические средства [21,34]. Как и при любом инвазивном вмешательстве, потенциальная польза от радиочастотной абляции должна сопоставляться с риском серьезных осложнений, которые, по оценкам, встречаются в среднем у 3% пациентов [43–45]. К ним относятся сосудистые осложнения, такие как: псевдоаневризма бедра, артериовенозная фистула или паховая гематома, перфорация сердца с тампонадой, внутривидеопроцедуральный инсульт или внезапная смерть [45–47]. Кроме того, на эффективность катетерной абляции, а также возможное развитие осложнений при проведении этой процедуры влияет анатомическое расположение ЖЭ,

а самое главное — опыт хирурга [45–47]. Эти факторы являются основными, которые следует принимать во внимание при выборе центра для проведения радиочастотной абляции [45–47]. Тем не менее, постоянные улучшения и инновации в технологии абляции, источниках энергии и передовом программном обеспечении для проведения трехмерного картирования позволили радиочастотной абляции стать относительно безопасным и эффективным вариантом для уменьшения количества или полного устранения ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца [43,45]. В настоящее время успешная абляция ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца может быть осуществлена при практически всех известных локализациях желудочковых эктопий [43,45]. Залогом положительного успеха интервенционного устранения ЖЭ является комплексное использование под контролем рентгеноскопии, а также проведение кардиостимуляции, электроанатомического внутрисердечного картирования и внутрисердечной эхокардиографии [43,45]. Криоабляция может стать многообещающей альтернативой радиочастотной абляции при труднодоступной локализации ЖЭ, например, в левом корне аорты, возле левого главного устья отхождения коронарных артерий или папиллярных мышцах, учитывая трудности стабилизации катетера и высокой подвижности папиллярных мышц [43,45]. По данным многих авторов, радиочастотная абляция ЖЭ из выходного тракта ПЖ у пациентов без структурных изменений сердца более эффективна, чем медикаментозная терапия [43–45, 48], причем по одним данным продолжительность сохранения положительного результата абляции несколько больше, чем при использовании фармакологической антиаритмической терапии [43,44], по другим — примерно одинакова [44, 45, 48].

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. Kanei Y., Friedman M., Ogawa N. et al. Frequent premature ventricular complexes originating from the right ventricular outflow tract are associated with left ventricular dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13 (1): 81–85. doi: 10.1111/j.1542-474X.2007.00204.x
3. Duffee D.F., Shen W.K., Smith H.C. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic di-

Заключение

ЖЭ часто наблюдается у пациентов без структурных изменений сердца, причем преждевременные желудочковые комплексы могут вызывать дисфункцию ЛЖ и, соответственно, развитие аритмогенной кардиомиопатии. При неэффективности медикаментозной антиаритмической терапии у пациентов, субъективно ощущающих ЖЭ, для устранения этой аритмии при выявлении 10–15% и более мономорфных ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов показано использование радиочастотной абляции. Интенвенционные методы лечения желудочковых эктопий постепенно становятся терапией первой линии у пациентов без структурных изменений сердца с мономорфной ЖЭ, особенно при локализации аритмогенного очага в области выходного тракта ПЖ. В настоящее время мало доказательств, чтобы рекомендовать проведение радиочастотной абляции ЖЭ пациентам без структурных изменений сердца с бессимптомным течением этой аритмии и сохраненной функцией ЛЖ. Выполнение абляции у этих пациентов, руководствуясь только частотой и/или количеством ЖЭ, может быть потенциально опасным методом лечения, а результат ее использования — непредсказуем. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения молекулярных, клеточных и гемодинамических механизмов развития как самой ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца, так и предикторов формирования у них дисфункции ЛЖ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Исследование проводилось без участия спонсоров.

- lited cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:430–433. doi: 10.1016/S0025-6196 (11) 63724-5
4. Gaita F., Giustetto C., Di Donna P. et al. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38 (2): 364–370. DOI: 10.1016/s0735-1097 (01) 01403-6
5. Agarwal S.K., Heiss G., Rautaharju P.M. et al. Premature ventricular complexes and the risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 2010;41 (4): 588–593. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.567800
6. Prystowsky E.N., Padanilam B.J., Joshi S., Fogel R.I. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart dis-

- ease. *Am Coll Cardiol.*, 2012;59 (20): 1733–1744. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.036
7. Massing M.W., Simpson R.J.Jr., Rautaharju P.M. et al. Usefulness of ventricular premature complexes to predict coronary heart disease events and mortality (from the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort). *Am J Cardiol.* 2006;98 (12): 1609–1612. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.061
8. Cheriath P., He F., Peters I. et al. Relation of atrial and/or ventricular premature complexes on a two minute rhythm strip to the risk of sudden cardiac death [the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study]. *Am J Cardiol.* 2011;107 (2): 151–155. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.002
9. Olesin A.I., Koziy A.V., Semenova E.V. et al. Clinical assessment of life-threatening ventricular arrhythmia predictor in patients with ventricular extrasystolia and no morphological heart pathology [a prospective study]. *Russian Journal of Cardiology.* 2010;(1): 5–12. Russian (Олесин А.И., Козий А.В., Семенова Е.В. и соавт. Клиническая оценка определения предикторов развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с желудочковой экстрасистолией без структурных изменений сердца (проспективное исследование). *Российский кардиологический журнал.* 2010;(1): 5–12. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2010-1-5-12>)
10. Koziy A.V., Olesin A.I., Litvinenko V.A., Konstantinova I.V. Clinical evaluation of the detection of ventricular extrasystole in patients without structural changes in the heart: a prospective study. *Pediatr.* 2017; 8 (4): 64–72. Russian (Козий А.В., Олесин А.И., Литвиненко В.А., Константинова И.В. Клиническая оценка выявления желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца: проспективное исследование. *Педиатр.* 2017; 8 (4): 64–72. <https://doi:10.17816/PED8464-72>)
11. Hiss R.G., Lamb L.E. Electrocardiographic findings in 122043 individuals. *Circulation.* 1962;25:947-961. [https:// DOI: 10.1161/01.cir.25.6.947](https://doi:10.1161/01.cir.25.6.947)
12. Kostis J.B., McCrone K., Moreyra A.E., et al. Premature ventricular complexes in the absent of identifiable heart disease. *Circulation.* 1981;63:1351-1356. [https://doi: 10.1161/01.CIR.63.6.1351](https://doi:10.1161/01.CIR.63.6.1351)
13. Clarke J.M., Hamer J., Shelton J.R., et al. The rhythm of the normal human heart. *Lancet.* 1976;1:508–512. DOI:10.1016/s0140-6736 (76) 90801-1
14. Kennedy H.L., Whitlock J.A., Sprague M.K. et al. Long-term follow up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med.* 1985;312:193–197. doi: 10.1056/NEJM198501243120401
15. Lee A.K., Devel M.W. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Curr.Opion. Cardiol.*, 2016; 31 (1): 1–10. doi: 10.1097/HCO.0000000000000236
16. Kushakovskiy M.S., Grishkin Yu.N. *Cardiac arrhythmias.* St. Petersburg: Foliant, 2017. 720 p. Russian: (Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. СПб.: Фолиант, 2017. 720 с).
17. *Cardiology: national guideline*, ed. by E.V. Shlyaxto. 2 ed. Upd. and rev. M.: GEOTAR-Media, 2015. 800 p. Russian (Кардиология: национальное руководство; под ред. Е.В. Шляхто. 2 изд-е, доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.).
18. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: 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). *European Heart Journal*, 2015;36 (41): 2793–2967. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
19. Van Huls van Taxis C.F., Piers S.R., de Riva S.M. Fatigue as presenting symptom and a high burden of premature ventricular contractions are independently associated with increased ventricular wall stress in patients with normal left ventricular function. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8 (6): 1452–1459. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003091
20. Antzelevitch C., Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2011;3 (1): 23–45. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2010.10.012>
21. Cronin E.M., Bogun F.M., Maury P. et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *J. Arrhythm.*, 2019; 35 (3): 323–484. doi: 10.1002/joa3.12185
22. Sovari A.A. Cellular and molecular mechanisms of arrhythmia by oxidative stress. *Cardiol. Res. Pract.*, 2016; 2016: 9656078. [http://doi: 10.1155/2016/9656078](http://doi:10.1155/2016/9656078)
23. Wang Y., Eltit J.M., Kaszala K. et al. Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2014; 11 (11): 2064–2072. [https:// doi: 10.1016/j.hrthm.2014.07.022](https://doi:10.1016/j.hrthm.2014.07.022)
24. Panizo J.G., Barra S., Mellor G. et al. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.*, 2018; 7 (2): 128–134. [https://doi: 10.15420/aer.2018.23.2](https://doi:10.15420/aer.2018.23.2)
25. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (1): P.1–39. [https://doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003](https://doi:10.1016/j.echo.2014.10.003)
26. Del Carpio Munoz F., Syed F.F., Noheria A. et al. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of RVCs. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:791–8. doi: 10.1111/j.15408167.2011.02021.x
27. Yokokawa M., Kim H.M., Good E. et al. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the develop-

- ment of cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012;9:1460–4. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.04.036
28. Huizar J.F., Kaszala K., Rotfay J. et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:543–9. doi: 10.1161/CIRCER.111.962381
29. Carballeira P.L., Deyell M.W., Frankel D.S. et al. Ventricular premature depolarization QRS duration as a new marker of risk for the development of ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014; 11 (2): 299–306. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.055
30. Yamada S., Chung F.P., Lin Y.J. et al. Electrocardiographic characteristics for predicting idiopathic right ventricular outflow tract premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol.*, 2018; 53 (2): 175–185. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0384-5>
31. Sheikin F., Ross R., Chen J. Cell-cell connection to cardiac disease. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2009;19 (6): 182–190.
32. Bradfield J.S., Homsy M., Shivkumar K., Miller J.M. Coupling interval variability differentiates ventricular ectopic complexes arising in the aortic sinus of Valsalva and great cardiac vein from other sources: mechanistic and arrhythmic risk implications. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2151–8. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.551
33. Dukes J.W., Dewland T.A., Vittinghoff E. et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:101. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.062
34. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.*, 2018; 72 (14): 1677–1749. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.053>
35. Scanavacca M., Lara S., Hardy C., Risani C.F. How to identify & treat epicardial origin of outflow tract tachycardias. *J Atr Fibrillation*. 2015;7:1195. doi: 10.4022/jafib.1195
36. Hutchinson M.D., Garcia F.C. An organized approach to the localization, mapping, and ablation of outflow tract ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1189–97. doi: 10.1111/jce.12237
37. Betensky B.R., Rark R.E., Marchlinski F.E. et al. The V (2) transition ratio: a new electrocardiographic criterion for distinguishing left from right ventricular outflow tract tachycardia origin. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2255–62. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.035
38. Daniels D.V., Lu Y.Y., Morton J.B. et al. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of Valsalva: electrophysiological characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram. *Circulation*. 2006;113:1659–66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.611640
39. Latchamsetty R., Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *RevEsp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:365–9. doi: 10.1016/j.rec.2015.12.015
40. Latchamsetty R., Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5 (5): 537–550. doi: 10.1016/j.jacep.2019.03.013
41. Callans D.J. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017;6:153–155. doi: 10.15420/aer.2017/6.4/E01
42. Hyman M.C., Mustin D., Supple G. et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2018;15:159–63. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.12.018
43. Sharma E., Arunachalam K., Di M. et al. PVCs, PVC-Induced Cardiomyopathy, and the Role of Catheter Ablation. *Crit Pathw Cardiol.*, 2017; 16 (2): 76–80. doi: 10.1097/HPC.000000000000106
44. Ling Z., Liu Z., Su L. et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: Rrospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:237–243. doi: 10.1161/CIRCER.113.000805
45. Oomen A.W.G., Dekker L.R.C., Meijer A. Catheter ablation of symptomatic idiopathic ventricular arrhythmias. A five-year single-centre experience. *Neth Yearb J.*, 2018; 26 (4): 210–216. doi: 10.1007/s12471-018-1085-5
46. Lamba J.L., Redfearn D.P., Michael K.A. et al. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of idiopathic premature ventricular contractions originating from the right ventricular outflow tract: a systematic review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37:73–78. doi: 10.1111/pace.12243
47. Penela D., Van Huls Van Taxis C., Aguinaga L. et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1195–1202. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.012
48. El Kadri M., Yokokawa M., Labounty T. et al. Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12:706–713. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.12.017