

УДК: 616.124.2-008-092.4

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-53-67>

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРЕДИКТОРОВ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА С ВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЭКТОПИЕЙ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ОЛЕСИН А.И.^{1*}, КОНСТАНТИНОВА И.В.¹, ТЮТЕЛЕВА Н.Н.¹, ИВАНОВ В.С.²¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургское городское учреждение здравоохранения «Больница Св. Елизаветы», г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка значения комплексного определения предикторов возникновения дисфункции левого желудочка у пациентов с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний сердечно-сосудистой системы при проспективном исследовании.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование. Проводилось моделирование ЖЭ у животных: на крысах по механизму ранней постдеполяризации (аконитиновая аритмия) и задержанной постдеполяризации (адреналиновая аритмия), на кроликах и кошках – задержанной постдеполяризации (хлоридбариевая и строфантинная аритмии соответственно), на собаках – ге-entry перекисная аритмия. При электрокардиографии (ЭКГ) помимо общепринятых параметров анализировался предэктопический интервал, его вариабельность, индекс внутреннего отклонения ЖЭ (ИВОжэ). Клиническое исследование. Наблюдалось 514 пациентов в возрасте от 16 до 34 лет (в среднем 21,2±0,2 лет), количество ЖЭ за сутки наблюдения составило от 6157 до 37254 (в среднем 19706±656 ЖЭ). По ЭКГ определялись те же параметры, что и при экспериментальных аритмиях, рассчитывались они отдельно для моно- и по-

лиморфной лево- и правожелудочковых экстрасистол (ЛЖЭ и ПЖЭ). Длительность наблюдения за пациентами составила до 10 лет. Конечной точкой наблюдения было выявление или отсутствие патологии сердечно-сосудистой и/или экстракардиальных систем.

Результаты. Экспериментальное исследование. При моделировании желудочковых аритмий по механизму задержанной постдеполяризации регистрировалась полиморфная ЖЭ, ранней постдеполяризации – ранняя мономорфная ЖЭ, ге-entry – ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. При моделировании перекисной и строфантинной аритмий наблюдались достоверно большие значения QRSжэ, ИВОжэ в сравнении ЖЭ, вызванных аконитином. Клиническое исследование. У 50,97% пациентов в течение всего периода наблюдения не регистрировалась патология сердечно-сосудистой и экстракардиальных систем (группа сравнения), у 7,98%, 16,73% и 2,92% - было выявлено развитие ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), пролапса митрального клапана (ПМК) соответственно, а у остальных – заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В группе сравнения ЭКГ признаки мономорфной ЖЭ высоко коррелировали с аналогичными показателями при моделировании вентрику-

Для цитирования:

Олесин А.И., Константинова И.В., Тютелева Н.Н., Иванов В.С. Клинико-прогностическое значение определения предикторов дисфункции левого желудочка у пациентов без структурных изменений сердца с вентрикулярной эктопией (клинико-экспериментальное исследование). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 53-67. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-53-67>

*Корреспонденцию адресовать:

Олесин Александр Иосифович, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, E-mail: olesin58@mail.ru

© Олесин А.И. и др.

лярной эктопии по механизму ранней постдеполяризации ($r = 0,92$), а полиморфной – задержанной постдеполяризации, индуцированной хлоридом бария ($r = 0,94$), у пациентов с ИБС – re-entry ($r = 0,93$), ГБ и ПМК – задержанной постдеполяризации, вызванной строфантинном ($r = 0,92$) и адреналином ($r = 0,89$) соответственно. У этих пациентов величины как для мономорфной, так и полиморфной ЖЭ ИВОжэ и продолжительность комплекса QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScp. не превышали 0,42 ед., 149 мс и 1,44 ед. соответственно. Развитие ИБС и ГБ высоко коррелировало с увеличением ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 мс. Формирование ПМК ассоциировалось с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс полиморфной ЖЭ. **Заключение.** У пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ увеличение значений ИВОжэ и продолжительности комплек-

са QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScp. $\geq 0,43$ ед., ≥ 149 мс и $\geq 1,45$ ед. соответственно, определяет группу риска формирования патологии кардиоваскулярной системы. У пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ развитие ИБС и ГБ высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 мс мономорфной ЛЖЭ и полиморфной ЖЭ, а ПМК – с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс полиморфной ЖЭ.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, предикторы развития органической патологии сердца

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ORIGINAL RESEARCH

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION PREDICTORS IN PATIENTS WITH VENTRICULAR ECTOPY AND WITHOUT STRUCTURAL HEART DISEASE

ALEXANDER I. OLESIN^{1*}, IRINA V. KONSTANTINOVA¹, NATALIA N. TYUTELEVA¹, VLADIMIR S. IVANOV²

¹Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg City Healthcare Institution «St. Elizabeth's Hospital», St. Petersburg, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To determine the predictors of left ventricular dysfunction in patients with ventricular ectopic beats without structural heart disease.

Material and Methods. We modeled ventricular ectopy in rats through early afterdepolarization (aconitine-induced arrhythmia) and delayed afterdepolarization (adrenaline arrhythmia). In addition, we modeled ventricular ectopy in rabbits and cats by delayed afterdepolarization (barium chloride-induced and strophanthin arrhythmias,

respectively) and also modeled ventricular ectopy in dogs by re-entry hydrogen peroxide-induced arrhythmia. In addition to conventional electrocardiography parameters, we analyzed pre-ectopic interval, its variability, and the internal deviation index. Further, the study included 514 patients aged 16 to 34 years (mean 21.2 ± 0.2 years), and the number of premature ventricular contractions (PVCs) per day of observation ranged from 6,157 to 37,254 (mean $19,706 \pm 656$ PVCs). We registered the same parameters as in experimental ar-

For citation:

Alexander I. Olesin, Irina V. Konstantinova, Natalia N. Tyuteleva, Vladimir S. Ivanov. Clinical and prognostic significance of left ventricular dysfunction predictors in patients with ventricular ectopy and without structural heart disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 53-67. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-53-67>

*Corresponding author:

Dr. Alexander I. Olesin, 41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation, E-mail: olesin58@mail.ru

© Alexander I. Olesin, et al.

rhythmias but calculated them separately for mono- and polymorphic, left and right ventricular outflow tract arrhythmias. The duration of follow-up of patients was up to 10 years. The endpoint was the detection or absence of cardiovascular and/or extracardiac pathology.

Results. We recorded polymorphic PVCs and early monomorphic PVCs when modeling ventricular arrhythmias by the mechanism of delayed post-depolarization and early post-depolarization, respectively. Both early and late monomorphic PVCs were documented when inducing ventricular arrhythmias by re-entry. When modeling hydrogen peroxide-induced and strophanthin arrhythmias, we observed significantly higher values of PVC-QRS complex and ventricular arrhythmia internal deviation index in comparison with aconitine-induced arrhythmia. Favourable outcome was registered in 50.97% of patients, whilst coronary artery disease, arterial hypertension, and mitral valve prolapse were documented in 7.98%, 16.73% and 2.92% patients. The rest of the patients had gastrointestinal diseases. In patients with favourable outcome, the signs of monomorphic PVCs correlated with those revealed during the modeling of ventricular ectopy by early afterdepolarization ($r = 0.92$), whereas those signs of polymorphic PVCs correlated with those observed at barium chloride-induced delayed afterdepolarization ($r = 0.94$). In patients with CAD, signs of PVCs correlated with those registered during re-entry hydrogen peroxide-induced arrhythmia ($r = 0.93$). Finally, in patients with arterial hypertension and mitral valve prolapse signs of PVCs

correlated with those documented at strophanthin- ($r = 0.92$) and adrenaline-induced delayed afterdepolarization ($r = 0.89$). In these patients, the values for both monomorphic and polymorphic PVCs, ventricular arrhythmia internal deviation index, duration of PVC-QRS complex and PVC-QRS/QRS_{average} did not exceed 0.42 units, 149 ms and 1,44 units, respectively. The development of coronary artery disease and arterial hypertension well correlated with an increase in ventricular arrhythmia internal deviation index ≥ 0.56 units and QRS complex duration ≥ 157 ms. Mitral valve prolapse was associated with the duration of the QRS complex ≥ 159 ms of polymorphic PVCs.

Conclusion. In patients with ventricular ectopy but without structural heart disease, an increase in the values of ventricular arrhythmia internal deviation index and the duration of PVC-QRS complex was ≥ 0.48 units and 149 ms, respectively, associated with the development of cardiovascular pathology. Development of coronary artery disease and hypertension correlated with ventricular arrhythmia internal deviation index ≥ 0.56 units, and QRS complex duration ≥ 157 ms in monomorphic and polymorphic PVCs, whereas development of mitral valve prolapse correlated QRS complex duration ≥ 159 ms in polymorphic PVCs.

Keywords: ventricular ectopic beats, predictors, structural heart disease

Conflict of Interest

None declared

Funding

None declared

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 сердечно-сосудистой системы, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), пролапс митрального клапана (ПМК) и т. д. [1, 2].

У этих пациентов для оценки риска развития дисфункции левого желудочка, обозначаемой как «аритмогенная кардиомиопатия», помимо определения количества преждевременных желудочковых сокращений за сутки наблюдения (например, более 15% внеочередных вентрикулярных эктопий от всех сокращений сердца, включающих парные, групповые ЖЭ, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии [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 (ПДДикор. ЖЭ), его вариабельности путем определения линейного отклонения (ЛО) ПДДикор. ЖЭ, а также выявление интерполированных

преждевременных желудочковых комплексов, ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных желудочковых сокращений и т. д. [1, 3]. Гипотетически можно предположить, что при экспериментальном моделировании ЖЭ можно оценить частоту выявления и значимость предикторов возникновения дисфункции левого желудочка в зависимости от механизма развития индуцированной вентрикулярной аритмии. В доступной нам литературе не было обнаружено сведений о возможности использования предикторов возникновения «аритмогенной кардиомиопатии» у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы, в том числе в зависимости от механизма ее развития.

Цель исследования

Оценка значения комплексного определения предикторов возникновения дисфункции левого желудочка у пациентов с ЖЭ без структурных изменений сердца для прогнозирования развития заболеваний кардиоваскулярной системы при проспективном исследовании.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование. Проведены опыты на 32 крысах линии Wistar (самцы и самки, масса тела 180–240 г), 24 кроликах, 23 кошках и 24 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). ЖЭ моделировались по механизму ранней постдеполяризации с помощью аконитина, задержанной постдеполяризации – хлорида бария, адреналина, строфантина, а re-entry – перекиси водорода [4]. Адреналиновая и аконитиновая модели аритмии индуцировались на 16 наркотизированных крысах, строфантинная – на 23 кошках (этамилал натрия 35–50 мг/кг, внутрибрюшинно). Адреналин гидрохлорид и аконитин гидробромид вводились внутривенно болюсно в стартовой дозе 0,03 мг/кг (0,005% раствор) и 3 мкг/кг соответственно. При отсутствии регистрации аритмии последовательно через каждую минуту вводили адреналин по 0,02 мг/кг, а аконитин – 2 мкг/кг до появления ЖЭ [4]. На кроликах ЖЭ моделировалась путем внутривенного введения хлорида бария в начальной дозе 2 мг/кг с последующим титрованием по 1 мг/кг/минуту до развития преждевременных желудочковых сокращений [4]. Строфантинную модель арит-

мии воспроизводили с помощью внутривенного введения строфантина К (0,01% раствор) в дозе 0,05 мг/кг, затем, при отсутствии ЖЭ, через каждые 10 минут по 0,01 мг/кг до возникновения вентрикулярной эктопии [4]. На собаках желудочковые аритмии моделировались путем инъекции аритмогена (0,03% перекись водорода) в миокард желудочков на открытом сердце после удаления перикарда под гексеналовым наркозом [4]. После введения перекиси водорода вначале наблюдается повреждение сосудов с последующим развитием «оксидативного стресса», прогрессирующая гиперполяризация мембран приводит к удлинению потенциала действия миокардиоцитов и возникновению ЖЭ по механизму re-entry [4, 5, 6, 7]. У всех собак оценка механизма развития аритмий проводилась путем эндо- и эпикардального многоканального картирования проведения возбуждения путем расположения электродов вокруг аппликации аритмогена [4, 7]. При моделировании аритмий регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в стандартных и усиленных отведениях осуществлялась на цифровом электрокардиографе «Поли-спектр» (фирма «Нейрософт», г. Иваново). После индуцирования желудочковой эктопии на ЭКГ рассчитывались ПДИкор. ЖЭ и его ЛО отдельно для лево- и правоЖЭ (ЛЖЭ и ПЖЭ), соотношение ПДИ ЖЭ к QT синусового ритма (QT_{ср.}), ИВОжэ, определяемый как отношение времени от начала внеочередного желудочкового сокращения до верхушки максимального зубца R или S преждевременного вентрикулярного комплекса к продолжительности QRSжэ, включая выявление при их регистрации интерполированных преждевременных желудочковых комплексов, ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных вентрикулярных сокращений [4, 8]. Параметры синусового ритма и индуцированных у животных аритмий соотносились с аналогичными показателями ЭКГ человека [8].

Клиническое исследование. Наблюдалось 514 пациентов в возрасте от 16 до 34 лет (в среднем $21,2 \pm 0,2$ лет). Критериями включения являлись: отсутствие структурных изменений сердца, наличие синусового ритма, выявление ЖЭ IV–V классов по классификации M. Rayn (1985) [1], субъективное ощущение аритмии, фракция выброса левого желудочка $\geq 54\%$, хроническая сердечная недостаточность I–II класса по NYHA [1,9], информированное согласие пациента на проведение исследования и лече-

ния. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отсутствие структурных изменений сердца устанавливали после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний, дисэлектrolитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (диуретиков, оральных контрацептивов, злоупотребления алкоголем и т.д.), самостоятельно или опосредованно приводящих к развитию ЖЭ. 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-х суточное мониторирование ЭКГ и эхокардиографическое исследование аппаратом Hitachi EUB-5500 по общепринятым методикам. Расчет гемодинамических показателей, фракции выброса левого желудочка, а также определение топической локализации преждевременных желудочковых комплексов описаны ранее [8, 9]. Как и при экспериментальном исследовании, на ЭКГ рассчитывался ПДИкор.ЖЭ и его ЛО отдельно для ЛЖЭ и ПЖЭ, соотношение ПДИ ЖЭ к QTср., ИВОжэ, продолжительность комплекса QRSжэ, выявление, при их регистрации, интерполированных преждевременных желудочковых комплексов, ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных вентрикулярных сокращений.

На первом этапе всем пациентам для устранения ЖЭ в течение 1–3 месяцев проводилась кардиопротективная терапия, включающая препараты калия, седативную терапию, полиненасыщенные жирные кислоты и т.д. [1, 9]. При отсутствии эффекта выбор дифференцированной антиаритмической терапии ЖЭ проводился на основании выделения потенциально эффективных противоаритмических средств I–III классов, используемых в среднетерапевтических дозах [9]. Вначале использовались препараты II класса, а при их неэффективности – средства I или III классов, причем в последнюю очередь применялся амиодарон. При выборе противоаритмической терапии использовались метопролол в дозе 50–100 мг/сут., пропранолол – 80–160 мг/сут., карведиол – 25–50

мг/сут., соталол – 160–240 мг/сут., лаптаконитина гидробромид (аллапинин) – 50–75 мг/сут., диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (этагизин) – 100–150 мг/сут., пропafenон (пропанорм) – 300–600 мг/сут., амиодарон – 600–800 мг/сут. До и после применения противоаритмической терапии проводилось суточное мониторирование ЭКГ, причем критерием положительного эффекта являлось уменьшение числа экстрасистол на 75 % и более в сравнении с их исходным количеством, а также устранение парных, групповых экстрасистол [1, 2]. При снижении эффекта при длительном (в течение нескольких лет) применении антиаритмических препаратов, используемых в качестве монотерапии, применялось комбинированное применение препаратов этих классов, в частности, I класс сочетался со II или III классом, а при негативном результате их применения проводилась радиочастотная катетерная абляция [1, 2, 10, 11, 12]. Продолжительность наблюдения пациентов после включения в исследование составила 10 лет. Конечной точкой наблюдения явилось выявление или отсутствие патологии кардиоваскулярной и/или экстракардиальных систем. Все исследования, включая контроль за состоянием пациентов и регистрацию ЭКГ, проводили 1 раз в месяц, суточное мониторирование ЭКГ – не реже 1 раза в 3–4 месяца.

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ошибка средних величин ($M \pm m$), среднеквадратичное отклонение (σ), 95% доверительного интервала 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), использовались линейная парная и ранговая (для непараметрических показателей) корреляции (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, строфантино-

вой аритмий регистрировалась полиморфная ЛЖЭ и ПЖЭ, аконитиновой, адреналиновой – ранняя мономорфная ЛЖЭ и ПЖЭ, при перекисной аритмии – ранняя и поздняя мономорфная ЛЖЭ. Развитие неустойчивой ЖТ наблюдалось у всех животных при моделировании аконитиновой аритмии, у 11 из 24 собак (45,83%) с перекисной аритмией. При моделировании хлоридбариевой аритмии достоверно больше было соотношение ПДИ ЖЭ/QTср. и значения ЛО ПДИкор. ЖЭ, адреналиновой аритмии – соотношение QRSжэ/QRScр. в сравнении с аконитиновой аритмией, в то время как все изучаемые показатели при моделировании строфантиновой аритмии и индуцировании ЖЭ по механизму ге-ептру были достоверно больше в сравнении с вентрикулярной эктопией, вызванной

механизмом ранней постдеполяризации (воздействие аконитина). Достоверного изменения остальных изучаемых показателей на наблюдалось (таблица 1).

Интерполированные преждевременные желудочковые комплексы были выявлены у 22 из 25 кошек (84,00%) при моделировании строфантиновой аритмии, в то время как ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных вентрикулярных сокращений при индуцировании всех экспериментальных аритмий не наблюдалось.

Клиническое исследование. У пациентов без структурных изменений сердца, включенных в исследование, количество преждевременных желудочковых сокращений за сутки наблюдения составило от 6157 до 37254 (в среднем 19706 ± 656 ЖЭ в сутки). У 262 (50,97%) па-

Таблица 1.
ЭКГ показатели ЖЭ, индуцированных в эксперименте ($M \pm m$, в скобках – 95% доверительного интервала средних величин)

Table 1.
Electrocardiographic parameters registered during different types of experimental ventricular ectopy ($M \pm m$, 95% confidence interval for the mean)

Показатели <i>Indicators</i>	Аконитиновая аритмия [†] <i>Aconitine-induced arrhythmia</i> [†] <i>n = 16</i>	Хлоридбариевая аритмия [‡] <i>Barium chloride-induced arrhythmia</i> [‡] <i>n = 24</i>	Адреналиновая аритмия [†] <i>Epinephrine-induced arrhythmia</i> [†] <i>n = 16</i>	Строфантиновая аритмия [‡] <i>Strophanthin-induced arrhythmia</i> [‡] <i>n = 25</i>	Перекисная аритмия [†] <i>Hydrogen peroxide-induced Arrhythmia</i> [†] <i>n = 24</i>
ПДИ ЖЭ / QTср., ед. <i>Pre-ectopic interval of ventricular ectopic beats / QTmean, units</i>	$1,11 \pm 0,02$ (1,03-1,18)	$1,83 \pm 0,16^*$ (1,36-2,28)	$1,10 \pm 0,01$ (1,04-1,16)	$1,67 \pm 0,11^*$ (1,17-2,16)	$1,78 \pm 0,17^*$ (1,14-2,28)
ЛО ПДИкор. ЖЭ, мс <i>Linear deviation of the corrected pre-ectopic interval of ventricular ectopic beats, ms</i>	$1,71 \pm 0,03$ (1,64-1,83)	$42,12 \pm 3,69^*$ (25,05-58,14)	$1,76 \pm 0,04$ (1,63-1,92)	$32,92 \pm 2,81^*$ (19,26-46,57)	$39,33 \pm 3,17^*$ (24,82-54,93)
ИВОжэ, ед. <i>Internal deviation index of ventricular ectopic beats, units</i>	$0,29 \pm 0,02$ (0,25-0,34)	$0,31 \pm 0,02$ (0,22-0,38)	$0,28 \pm 0,01$ (0,23-0,32)	$0,67 \pm 0,02^*$ (0,57-0,76)	$0,66 \pm 0,02^*$ (0,58-0,72)
QRSжэ/QRScр., ед. <i>PVC-QRS / QRSAverage, units</i>	$1,36 \pm 0,03$ (1,25-1,44)	$1,37 \pm 0,03$ (1,27-1,48)	$1,98 \pm 0,08^*$ (1,57-2,38)	$1,87 \pm 0,05^*$ (1,61-2,12)	$1,91 \pm 0,09^*$ (1,56-2,23)

Примечание: [†]мономорфная, [‡]полиморфная ЖЭ; *достоверное различие показателей в сравнении с ЖЭ, вызванной аконитином (при $p < 0,05$).

Note: [†]monomorphic ventricular ectopy, [‡]polymorphic ventricular ectopy; *significant difference in comparison with aconitine-induced ventricular ectopy caused by ($p < 0.05$).

циентов в течение всего периода наблюдения не регистрировались заболевания кардиоваскулярной системы и патологии со стороны других органов и систем (группа сравнения), а у остальных была выявлена патология кардиоваскулярной системы или желудочно-кишечного тракта (основная группа). У 41 из 252 пациентов (16,27%) основной группы через 5 - 10 лет (в среднем $7,2 \pm 0,5$ лет) после включения в исследования 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 (был выявлен клинически значимый стеноз коронарных артерий). У 86 пациентов (34,13%) развилась ГБ, у 15 (5,95%) был обнаружен ПМК, у остальных - заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У 26 (23,64%) из 110 последних пациентов была выявлена язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 77 (70,00%) – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), у остальных - грыжа пищевого отдела диафрагмы (ГПОД). Развитие ГБ, ПМК и заболеваний ЖКТ было выявлено после включения в исследование через 5 – 7 лет (в среднем $6,1 \pm 0,1$ лет), 2 – 4 года (в сред-

нем $3,2 \pm 0,3$ лет) и 1 – 4 года (в среднем $2,4 \pm 0,1$ лет) соответственно.

Группа сравнения была преимущественно представлена мономорфной ПЖЭ. У пациентов с развитием ИБС достоверно чаще регистрировались мономорфная ЛЖЭ и реже мономорфная ПЖЭ, с ГБ – полиморфная интерполированная ЛЖЭ, с ПМК - полиморфная ЛЖЭ и ПЖЭ с ретроградным возбуждением предсердий после преждевременных вентрикулярных комплексов, с формированием патологии ЖКТ – мономорфная и полиморфная ПЖЭ в сравнении в группой сравнения. Достоверного различия остальных изучаемых показателей основной группы при сопоставлении с группой сравнения выявлено не было (таблица 2). Через 3 года после начала терапии у 7 (3,03%) из 231 пациентов с мономорфной ПЖЭ группы сравнения в связи с неэффективностью применения препаратов I класса, а также их комбинации с противоаритмическими средствами II или III классов, была проведена радиочастотная катетерная абляция.

В группе сравнения ЭКГ признаки мономорфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с аналогичными показателями, характерными для моделирования аконитиновой вентрику-

Группы пациентов <i>Patient groups</i> Показатели <i>Indicators</i>	Группа сравнения <i>Favourable outcome</i> n = 262	Ишемическая болезнь сердца <i>Coronary artery disease</i> n = 41	Гипертоническая болезнь <i>Arterial hypertension</i> n = 86	Пролапс митрального клапана <i>Mitral valve prolapse</i> n = 15	Заболевания желудочно- кишечного тракта <i>Gastrointestinal disease</i> n = 110
Количество ЖЭ от 6000 до 15000/сутки <i>Number of ventricular ectopic beats from 6000 to 15000 per day</i>	107 (40,84%)	17 (41,46%)	39 (45,35%)	7 (46,67%)	56 (50,91%)
Количество ЖЭ более 15000/сутки <i>Number of ventricular ectopic beats \geq 15000 per day</i>	155 (59,16%)	24 (58,54%)	47 (54,65%)	8 (53,33%)	54 (49,09%)
Мономорфная ЛЖЭ <i>Monomorphic left ventricular ectopy</i>	5 (1,91%)	38 (92,68%)*	---	---	8 (7,27%)
Полиморфная ЛЖЭ <i>Polymorphic left ventricular ectopy</i>	10 (3,82%)	---	79 (91,86%)*	9 (60,00%)*	12 (10,91%)
Мономорфная ПЖЭ <i>Monomorphic right ventricular ectopy</i>	231 (88,16%)	3 (7,32%)*	---	---	46 (41,82%)*

Таблица 2. Характеристика желудочковой экстрасистолии и эффективность противоаритмической терапии у пациентов без структурных изменений сердца.

Table 2. Characteristics of ventricular ectopy and efficacy of antiarrhythmic therapy in patients without structural heart disease.

Полиморфная ПЖЭ <i>Polymorphic right ventricular ectopy</i>	16 (6,11%)	---	7 (8,14%)	6 (40,00%)*	44 (40,00%)*
Интерполированные ЖЭ <i>Interpolated ventricular extrasystoles</i>	6 (2,29%)	2 (4,88%)	81 (94,19%)*	2 (13,33%)	6 (5,45%)
Ретроградное возбуждение предсердий после ЖЭ <i>Retrograde atrial excitation after ventricular extrasystole</i>	7 (2,67%)	2 (4,88%)	3 (3,49%)	11 (73,33%)*	---
Препараты II класса <i>Class II drugs</i>	24 (9,76%)	4 (9,76%)	52 (60,47%)*	---	18 (16,36%)
Этацизин <i>Ethacizine</i>	176 (71,54%)	---	---	---	---
Пропафенон <i>Propafenone</i>	42 (17,07%)	---	---	10 (66,67%)*	---
Аллапинин <i>Allapinin</i>	4 (1,63%)	---	---	---	68 (61,82%)*
Соталол <i>Sotalol</i>	---	32 (78,05%)	34 (39,54%)	5 (33,33%)	24 (21,82%)
Амиодарон <i>Amiodarone</i>	---	5 (12,19%)	---	---	---

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

Note: *significant differences between the patients with favourable outcome ($p < 0.05$), dash --- means indicators which were not recorded.

лярной эктопии по механизму ранней постдеполяризации ($r = 0,92$), а полиморфной – хлоридбариевой аритмии, обусловленной механизмом задержанной постдеполяризации ($r = 0,94$). У пациентов без структурных изменений сердца с последующим формированием ИБС ЭКГ параметры мономорфной ЖЭ соответствовали экспериментальной перекисной re-entry аритмии ($r = 0,96$). При развитии ГБ и ПМК ЭКГ параметры полиморфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальной строфантиновой и хлоридбариевой аритмиями по механизму задержанной постдеполяризации ($r = 0,96$ и $r = 0,89$ соответственно). Среди пациентов с патологией ЖКТ ЭКГ параметры полиморфной и мономорфной ЛЖЭ, а также ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными аритмиями, индуцированными по механизму задержанной постдеполяризации с помощью хлорида бария и адреналина ($r = 0,92$ и $r = 0,96$ соответственно).

В группе сравнения соотношение ПДИжэ мономорфной ЖЭ к QTср. были $\leq 1,35$ ед., ЛО ПДИкор.ЖЭ – ≤ 10 мс, величина ИВОжэ, продолжительность комплекса QRSжэ и соот-

ношение QRSжэ/QRScр. не превышали 0,42 ед., 148 мс и 1,44 ед. соответственно, в то время как полиморфная вентрикулярная эктопия у этих пациентов характеризовалась достоверно большей вариабельностью соотношения ПДИжэ/QTср. и ЛО ПДИкор. ЖЭ. Остальные ЭКГ – показатели достоверно не различались в сравнении с мономорфными внеочередными желудочковыми комплексами. При развитии ИБС все ЭКГ показатели мономорфной ЖЭ, такие как ПДИжэ/QTср. и ЛО ПДИкор. ЖЭ, ИВОжэ, продолжительность комплекса QRSжэ, соотношение QRSжэ/QRScр., были достоверно больше при сопоставлении с аналогичной мономорфной эктопией в группе сравнения. У пациентов с развитием ГБ отмечалось достоверно большие ИВОжэ, продолжительность комплекса QRSжэ, соотношение QRSжэ/QRScр., а у пациентов с формированием ПМК – продолжительность комплекса QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScр. полиморфной ЖЭ при сопоставлении с аналогичной преждевременной желудочковой депольаризацией группы сравнения, в то время как достоверного различия остальных изучаемых показателей выявлено не было (таблица 3).

Группы пациентов <i>Patient groups</i>	Группа сравнения <i>Favourable outcome</i> n = 246	Ишемическая болезнь сердца <i>Coronary artery disease</i> n = 41	Гипертоническая болезнь <i>Arterial hypertension</i> n = 86	Пролапс митрального клапана <i>Mitral valve prolapse</i> n = 15	Заболевания желудочно-кишечного тракта <i>Gastrointestinal disease</i> n = 110	
Показатели <i>Indicators</i>	ПДИжэ/QTcp., ед. <i>Pre-ectopic interval of ventricular ectopic beats/QTav, units</i>	$1,27 \pm 0,01$ (1,18-1,35)	$1,79 \pm 0,07^*$ (1,34-2,24)	-----	-----	$1,22 \pm 0,01$ (1,14-1,24)
	ЛО ПДИкор. ЖЭ, мс <i>Linear deviation of the corrected pre-ectopic interval of ventricular ectopic beats, ms</i>	$1,74 \pm 0,11^†$ (1,23-2,19)	-----	$1,77 \pm 0,04$ (1,36-2,17)	$1,66 \pm 0,11$ (1,22-2,04)	$1,68 \pm 0,05^†$ (1,18-2,15)
ИВОжэ, ед. <i>Internal deviation index of ventricular ectopic beats, units</i>	$9,21 \pm 0,08$ (8,11-10,02)	$85,37 \pm 6,58^*$ (44-122)	-----	-----	-----	$9,33 \pm 0,21$ (7-12)
	$82,53 \pm 2,31^†$ (51-116)	-----	$83,54 \pm 4,45$ (43-119)	$77,54 \pm 9,28$ (39-116)	$83,45 \pm 4,28^†$ (42-119)	
Продолжительность комплекса QRSжэ, мс <i>Duration of the PVC-QRS complex, ms</i>	$0,35 \pm 0,01$ (0,24-0,42)	$0,67 \pm 0,02^*$ (0,56-0,78)	-----	-----	-----	$0,36 \pm 0,01$ (0,25-0,43)
	$0,36 \pm 0,02$ (0,27-0,46)	-----	$0,66 \pm 0,01^*$ (0,58-0,76)	$0,34 \pm 0,02$ (0,28-0,42)	$0,37 \pm 0,01$ (0,26-0,48)	
QRSжэ/QRScp., ед. <i>PVC-QRS/QRSAverage, units</i>	134 ± 1 (125-148)	$185 \pm 4^*$ (157-210)	-----	-----	-----	$176 \pm 2^*$ (158-194)
	138 ± 1 (133-146)	-----	$186 \pm 3^*$ (159-212)	$189 \pm 8^*$ (159-226)	$137 \pm 1^†$ (129-144)	
QRSжэ/QRScp., ед. <i>PVC-QRS/QRSAverage, units</i>	$1,32 \pm 0,01$ (1,25-1,43)	$1,95 \pm 0,05^*$ (1,62-2,20)	-----	-----	-----	$1,81 \pm 0,02^*$ (1,56-2,04)
	$1,34 \pm 0,01$ (1,28-1,44)	-----	$1,88 \pm 0,03^*$ (1,59-2,16)	$1,86 \pm 0,05^*$ (1,57-2,06)	$1,33 \pm 0,01^†$ (1,25-1,42)	

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

Note: *significant differences as compared to patients with favourable outcome, † significant differences as compared

to patients with monomorphic ventricular ectopy ($p < 0,05$). At the top and above the isoline there are indicators characterizing monomorphic ventricular ectopy; at the bottom, there are indicators characterizing polymorphic ventricular ectopy; dash means indicators which were not recorded.

Таблица 3.

ЭКГ-показатели ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца ($M \pm m$, в скобках – 95% доверительного интервала средних величин).

Table 3.

Electrocardiographic parameters of ventricular ectopy in patients without structural heart disease ($M \pm m$, 95% confidence interval for the mean).

У пациентов с развитием патологии желудочно-кишечного тракта при выявлении мономорфной ЖЭ отмечалось достоверно больше продолжительность комплекса QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScp., в то время как ЭКГ-признаки полиморфных внеочередных желудочковых комплексов достоверно не различались при сопоставлении с аналогичной эктопией группы сравнения (см. таблицу 3).

У пациентов без развития патологии кардиальной и экстракардиальных систем купирование мономорфной ЖЭ высоко коррелировало с использованием препаратов I класса, представленного преимущественно этацизином (ОШ = 10,2), а полиморфной ЖЭ, вызванной по механизму задержанной постдеполяризации, – с применением препаратов II класса (ОШ = 9,1). Формирование ИБС высоко коррелировало с

ИВОжэ $\geq 0,56$ ед. (ОШ = 12,9), продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 мс (ОШ = 9,8), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,62$ ед. (ОШ = 8,9) мономорфной ЖЭ и использованием антиаритмических препаратов III класса (ОШ = 8,1). Развитие ГБ высоко коррелировало с интерполярированной вентрикулярной эктопией (ОШ = 16,7), ИВОжэ $\geq 0,58$ ед. (ОШ = 14,5), продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс (ОШ = 8,7), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,59$ ед. (ОШ = 8,5) полиморфной ЖЭ и использованием противоаритмических препаратов II и III классов (ОШ = 7,4 и ОШ = 5,4 соответственно). Развитие ПМК высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс (ОШ = 10,7), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,56$ ед. (ОШ = 8,6), ретроградным возбуждением предсердий по-

сле внеочередного вентрикулярного сокращения (ОШ = 7,5), полиморфной ЖЭ и эффективностью антиаритмических препаратов I класса, представленного пропafenоном (ОШ = 6,2) и в меньшей степени III класса (ОШ = 1,6). Формирование патологии ЖКТ высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 158 мс (ОШ = 9,4), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,56$ ед. (ОШ = 9,2) мономорфной ЖЭ, а ЭКГ – параметры полиморфной ЖЭ достоверно не различались с аналогичными показателями группы сравнения, причем для их купирования преимущественно использовался аллапинин (антиаритмическое средство I класса с ваголитическим действием), (ОШ = 10,3), в меньшей степени – препараты II и III классов (ОШ = 4,2).

Обсуждение

В настоящее время известно, что у 3–5% пациентов без структурной патологии сердца регистрируется частая ЖЭ [1]. Согласно классификации В. Bigger (1984), течение желудочковых аритмий у этой категории пациентов, как правило, доброкачественное [1]. Однако и у пациентов без структурной патологии сердца наблюдается риск развития «аритмогенной кардиомиопатии», обусловленный наличием таких предикторов, как выявление более 15% внеочередных желудочковых комплексов общего числа сердечных сокращений, увеличение продолжительности комплекса QRSжэ, ПДИкор. ЖЭ и его вариабельности, ИВОжэ и т.д. [1,3]. Гипотетически, у этих пациентов сама ЖЭ, а также различные предикторы развития дисфункции левого желудочка могут быть первыми симптомами «аритмической формы» начала формирования различных клинических форм ИБС, ГБ, миокардита, кардиомиопатии, ПМК или другой патологии [1, 12].

В эксперименте ЖЭ по механизму ранней постдеполяризации моделировались с помощью аконитина, задержанной постдеполяризации – хлорида бария, адреналина, строфантина, а re-entry – перекиси водорода [4].

При моделировании хлоридбариевой и строфантиновой аритмий регистрировалась полиморфная ЖЭ, аконитиновой – ранняя мономорфная, при перекисной и адреналиновой – ранняя и поздняя мономорфная ЖЭ. При индуцировании хлоридбариевой аритмии достоверно больше было соотношение ПДИ ЖЭ/QTcp. и значения ЛО ПДИкор. ЖЭ; адреналиновой

аритмии – соотношение QRSжэ/QRScp. в сравнении с аконитиновой аритмией, При моделировании строфантиновой и перекисной аритмий все изучаемые показатели были достоверно больше в сравнении с вентрикулярной эктопией, вызванной механизмом ранней постдеполяризации. Интерполированные преждевременные желудочковые комплексы были выявлены у 84,00% животных при моделировании строфантиновой аритмии, в то время как ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных вентрикулярных сокращений при индуцировании всех экспериментальных аритмий не наблюдалось.

Аконитин угнетает или задерживает инактивацию системы натриевых каналов, искусственно повышая мембранный потенциал до уровня от 40 мВ до -10 мВ, что приводит к возникновению спонтанных потенциалов действия кардиомиоцитов по механизму ранней постдеполяризации [1, 4]. Бария хлорид в диастолу снижает проницаемость клеточных мембран для калия и повышает его для натрия, уменьшает выход кальция из кардиомиоцитов, вызывая тем самым гиперполяризацию клеточной мембраны в пределах – 60–70 мВ с последующим развитием ЖЭ по механизму задержанных постдеполяризаций [4]. Желудочковые аритмии, вызванные этим механизмом, в том числе в эксперименте, могут быть индуцированы с помощью адреналина или строфантина [4]. Аппликация перекиси водорода приводит к увеличению потенциала действия, развитию гетерогенности реполяризации, причем в этой области обычно выявляется однонаправленный и/или частотно-зависимый блок проведения и явления Венкебаха, что характерно для ЖЭ, вызванной механизмом re-entry [1, 14].

По эффективности купирования и/или предупреждения развития экспериментальных аритмий судят о классе антиаритмической активности препарата. Например, если используемое средство эффективно при аконитиновой аритмии, то его относят к I классу, при хлоридбариевой – к I или III классам, адреналиновой – к I или II, реже к IV классам, строфантиновой – II или III классам, re-entry – к I или III классам противоритмической активности [4].

У 49,03% пациентов без структурных заболеваний сердца в течение 1–10 лет наблюдения была выявлена патология кардиоваскулярной системы или желудочно-кишечного тракта, представленная у 16,27% из них различ-

ными клиническими формами ИБС, у 34,13% – ГБ, у 5,95% – ПМК, у 43,65% – заболеваниями ЖКТ, такими, как язвенная болезнь 12-перстной кишки, ГЭРБ, ГПОД, а у остальных исследуемых заболевания кардиоваскулярной системы и патологии со стороны других органов и систем не регистрировались.

У пациентов без регистрации кардиальной и экстракардиальной патологии ЭКГ признаки мономорфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с индуцированной аритмией 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 мс, величины ИВОжэ и продолжительность комплекса QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScp. не превышали 0,42 ед., 148 мс и 1,44 ед. 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 мономорфной вентрикулярной эктопии высоко коррелировал с использованием препаратов I класса, представленного преимущественно этагизинном, а полиморфной – препаратов II класса.

По-видимому, у пациентов без развития патологии кардиоваскулярной и экстракардиальных систем возникновение ЖЭ, обусловленной механизмами ранней и задержанной постдеполяризации, отражает обратимый характер нарушения функции кардиомиоцитов в результате местных метаболических изменений [1, 11, 12]. При нормализации функции кардиомиоцитов, например, при применении кардиопротективной терапии, количество ЖЭ в среднем у 40% пациентов в течение нескольких месяцев самостоятельно достоверно уменьшается или она купируется [1, 9, 10, 11]. Однако, согласно полученным результатам, у всех включенных в исследование больных кардиопротективная терапия ЖЭ на первом этапе лечения была неэффективна. У 3,26% пациентов без развития патологии кардиоваскулярной и экстракардиальных систем с мономорфной ПЖЭ из-за «ускользания» положительного эффекта применения препаратов I класса через 3 года после начала терапии, а также при их

использовании в комбинации со II или III классами противоаритмических средств, была проведена радиочастная катетерная абляция, что, вероятно, обусловлено формированием у этих пациентов эктопического очага.

У пациентов без структурных изменений сердца с последующим формированием ИБС характер мономорфной ЖЭ соответствовал экспериментальной аритмии, вызванной механизмом re-entry ($r = 0,96$), а с ГБ и ПМК ЭКГ параметры полиморфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными аритмиями, индуцированными по механизму задержанной постдеполяризации при моделировании строфантиновой и хлоридбариевой аритмии ($r = 0,96$ и $r = 0,89$ соответственно). При развитии патологии ЖКТ ЭКГ параметры полиморфной и мономорфной ЛЖЭ, а также ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными аритмиями, индуцированными по механизму задержанной постдеполяризации с помощью хлорида бария и адреналина ($r = 0,92$ и $r = 0,96$ соответственно).

Формирование ИБС высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед. (ОШ = 12,9), продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 мс (ОШ = 9,8) соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,62$ ед. мономорфной ЖЭ, использованием препаратов III класса (ОШ = 8,1).

Увеличение значений ИВОжэ и продолжительности комплекса QRSжэ мономорфной ЖЭ, вероятно, определяет эпикардальную или интрамуральную её локализацию, при которой отмечается замедленная деполяризация от эпикарда к эндокарду. Это связывают с окклюзией мелких ветвей эпикардиальных артерий с формированием мелких очагов фиброза или «немой» ишемии миокарда, не верифицируемых при общепринятых методах исследования [1, 11, 12], но представляющих органический анатомический субстрат формирования петли re-entry [14]. Следует отметить, что эффективность противоаритмических препаратов III класса косвенно подтверждает наличие мономорфных желудочковых аритмий, обусловленных механизмом re-entry [1, 4, 7, 11]. С другой стороны, у пациентов без структурных изменений сердца с ЛЖЭ и эпикардальной её локализацией отношение рисков для развития различных клинических форм ИБС, по данным разных авторов, составило в среднем от 1,7 до 2,8 [1, 12, 13, 14], что, вероятно, вызвано микроповреждением эндотелия венечных артерий

при распространении преждевременного возбуждения желудочков от эпикарда к эндокарду, формированием в них турбулентного кровотока и ускорением атероматоза [1, 2, 12, 13, 14]. Поэтому пациенты без структурных изменений сердца с ЖЭ и высоким риском развития ИБС нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении [1, 2, 13].

Развитие ГБ высоко коррелировало с интерполированной вентрикулярной эктопией (ОШ = 16,7), ИВОжэ $\geq 0,58$ ед. (ОШ = 14,5), продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс (ОШ = 8,7), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,59$ ед. (ОШ = 8,5) полиморфной ЖЭ и использованием противоаритмических препаратов II и III классов (ОШ = 7,4 и ОШ = 5,4 соответственно).

У пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ и последующим развитием ГБ возникновение этой аритмии может быть вызвано, во-первых, нарушением центральной нервной регуляции с функциональным преобладанием симпатического отдела, во-вторых, воздействием ассоциации пептидов, продуцируемых вентролатеральной частью продолговатого мозга (энкефалины, субстанция P, соматостатин, нейротензин, вазоактивный интестинальный пептид и т.д.) [14]. Данные процессы вначале влияют на аритмогенез, вызывая желудочковые аритмии, а артериальная гипертензия появляется позже в связи с сохранением различных депрессорных механизмов, защищающих артериолы от стойкого повышения их тонуса. В-третьих, широкий пул медиаторов и регуляторных пептидов, вероятно, приводит к дисперсии реполяризации желудочков, вызванной развитием неоднородного ингибирования проницаемости клеточных мембран для калия, снижением плотности Na^+ - Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, что в результате приводит к ухудшению захвата внутриклеточного кальция и создает условия для появления триггерной активности по механизму задержанной постдеполяризации, аналогичной, как при индукции строфантиновой аритмии, включая возникновение интерполированных желудочковых эктопий.

Формирование ПМК высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс (ОШ = 10,7), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,56$ ед. (ОШ = 8,6), ретроградным возбуждением предсердий после внеочередного вентрикулярного сокращения (ОШ = 7,5) полиморфной ЖЭ и эффективностью антиаритмических

препаратов I класса, представленных пропafenоном (ОШ = 6,2) и в меньшей степени III класса (ОШ = 1,6).

ЖЭ с локализацией в папиллярных мышцах митрального, реже трикуспидального клапана или в области митрального и/или трикуспидального кольца, выходного тракта левого желудочка встречаются у пациентов без структурных изменений сердца в 5% – 10% случаев. У этих пациентов отношение рисков формирования немиксоматозного ПМК составило 1,3, и обусловлено, вероятно, развитием поверхностного фиброза створок митрального клапана, истончением и/или удлинением хорд [1, 2, 13, 14]. У этих пациентов может регистрироваться ЛЖЭ и/или ПЖЭ с продолжительностью комплекса QRSжэ > 150 мс, причем в случае неэффективности ее устранения препаратами I класса им показано проведение радиочастотной абляции [1, 2]. Согласно полученным данным, косвенным критерием локализации ЖЭ в папиллярных мышцах митрального, реже – трикуспидального клапана или в области митрального и/или трикуспидального кольца является ретроградное возбуждение предсердий после внеочередного вентрикулярного сокращения.

Формирование патологии ЖКТ высоко коррелировало с продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 158 мс (ОШ = 9,4), соотношением QRSжэ/QRScp. $\geq 1,56$ ед. (ОШ = 9,2) мономорфной ЖЭ, а ЭКГ-параметры полиморфной ЖЭ достоверно не различались с аналогичными показателями группы сравнения.

Возникновение ЖЭ у пациентов без структурных изменений сердца с последующим развитием патологии ЖКТ (преимущественно ГЭРБ и ГПОД) связывают с висцеро-висцеральным воздействием на сердце со стороны желудка и пищевода в результате наличия функциональной диспепсии, например, при снижении среднесуточных значений pH, обусловленном избыточным воздействием симпатической системы в ответ на активацию парасимпатической [1, 2, 15]. Это косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: положительный клинический эффект терапии желудочковой эктопии у этих пациентов преимущественно отмечался при использовании аллапинина, являющегося антиаритмическим средством I класса с ваголитическим действием (ОШ = 10,3), в меньшей степени – противоаритмических препаратов II и III классов (ОШ = 4,2).

Заключение

У пациентов без развития кардиальной и экстракардиальной патологии ЭКГ-признаки мономорфной ЛЖЭ и ПЖЭ высоко коррелировали с экспериментальными желудочковыми аритмиями по механизму ранней постдеполяризации, а полиморфной – задержанной постдеполяризации, в то время как при формировании ИБС ЭКГ-параметры ЖЭ соответствовали индуцированным аритмиям, вызванным механизмом re-entry, а в случае развития ГБ, ПМК и патологии ЖКТ – задержанной постдеполяризации. У больных с ЖЭ без структурных изменений сердца формирование патологии кардиоваскулярной системы, помимо оценки количества желудочковых эктопий за сутки наблюдения, определяют увеличение значений ИВОжэ и продолжительности комплекса QRSжэ, соотношения QRSжэ/QRScp. $\geq 0,43$ ед., ≥ 149 мс и $\geq 1,45$ ед. соответственно. Развитие ИБС у пациентов без структурных изменений сердца с ЖЭ высоко коррелировало с ИВОжэ $\geq 0,56$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 157 мс мономорфной ЛЖЭ,

использованием препаратов III класса. Развитие ГБ высоко коррелировало с интерполярированной желудочковой эктопией, ИВОжэ $\geq 0,58$ ед., продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс ед. полиморфной ЖЭ и использованием противоритмических препаратов II и III классов, а ПМК – с ретроградным возбуждением предсердий после внеочередного желудочкового сокращения, продолжительностью комплекса QRSжэ ≥ 159 мс полиморфной ЖЭ, эффективностью препаратов I класса и в меньшей степени – III класса. У пациентов без формирования патологии кардиальной и экстракардиальной систем купирование мономорфной ЖЭ высоко коррелировало с использованием препаратов I класса, представленного преимущественно этацизином, а полиморфной – с применением препаратов II класса. При развитии патологии ЖКТ устранение полиморфной ЖЭ высоко коррелировало с применением алапинина, относящегося к антиаритмическим средствам I класса с ваголитическим действием, в меньшей степени – противоритмическими препаратами II и III классов.

Литература:

- Libby P, Braunwald P. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 11th ed. Elsevier Science; 2018. 5174 p.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A., Charon P., Corrado D., Dagres N., Chillou C., Eckardt L., Friede T., Haugaa K.H., Hocini M., Lambiase P.D., Marijon E., Merino J.L., Peichl P., Priori S.G., Reichlin T., Schulz-Menger J., Sticherling C., Tzeis S., Verstrael A., Volterrani M. 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). *Eur. Heart J.* 2022;43(40):3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
- Lavallaz J.F., Mézier J., Mertz L., Mannhart D., Serban T., Knecht S., Abid Q., Nguyen T.T., Kühne M., Sticherling C., Huang H., Gold M.R., Badertscher P. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* Published Online: 21 November 2022. <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01421-8>
- Varró A., Tomek J., Nagy N., Virág L., Passini E., Rodríguez B., Baczkó I. 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.
- Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Аникин Д.А. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии. *Вестник современной клинической медицины.* 2022;15(1):107-117. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(1\).107-117](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117)
- 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.
- Yamada T. Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019;30(11):2603-2617. <https://doi.org/10.1111/jce.14152>
- Joukar S. A comparative review on heart ion channels, action potentials and electrocardiogram in rodents and human: extrapolation of experimental insights to clinic. *Lab. Anim. Res.* 2021;37(1):25-33. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00102-9>
- Олесин А.И., Константинова И.В., Зуева Ю.С., Козий А.В. Возможность выявления потенциально эффективных противоритмических препаратов для индивидуализации терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(7):156-163. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3697>
- Царегородцев Д.А., Соколов А.В., Васюков С.С., Берая М.М., Ильич И.Л., Хамнагадаев И.А., Недоступ А.В. Лечение желудочковых аритмий при отсутствии структурной патологии сердца: от рекомендаций к клинической практике. *Терапевтический архив.* 2017;89(12):157-164. <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912157-164>
- Callans D.J. *Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. 6 ed. Lippincott Williams Wilkins, 2020. 850 p.
- Muser D., Tritto M., Mariani M.V., Di Monaco A., Compagnucci P., Accogli M., De Ponti R., Guarracini F. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. *Diagnostics.* 2021;11(10):1840. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101840>
- Gorenec B., Fisher J.D., Kudaiberdieva G., Baranchuk A., Burri H., Campbell K.B., Chung M.K., Enriquez A., Heidebuchel H., Kutiyafa V., Krishnan K., Leclercq C., Ozcan E.E., Patton K.K., Shen W., Tisdale J.E., Turagam M.K., Lakkireddy D. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. *J. Intervent. Card. Electrophysiol.* 2020;57(1):5-26. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00655-3>
- Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Михайлов Е.Н., Баранова Е.И., Галывич А.С., Дупляков Д.В., Саласюк А.С., Галагудза М.М. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стра-

тегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5195>

15. Еремина Е.Ю., Зверева С.И., Козлова Л.С. Показатели вариабель-

ности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;157(9):10-17. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-10-17>

References:

- Libby By Peter, Zipes Douglas P. *Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 11th ed. Elsevier Science; 2018. 5174 p.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagues N, Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstrael A, Volterrani M. 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). *Europ Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
- Lavallaz JF, Mézier J, Mertz L, Mannhart D, Serban T, Knecht S, Abid Q, Nguyen TT, Kühne M, Sticherling C, Huang H, Gold MR, Badertscher P. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. Published Online: 21 November 2022. <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01421-8>
- Varró A., Tomek J., Nagy N., Virág L., Passini E., Rodriguez B., Baczkó I. 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.
- Demko IV, Sobko EA, Solovyeva IA, Kraposhina AY, Gordeeva NV, Anikin DA. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022;15(1):107-117. (In Russ). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(1\).107-117](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117)
- 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.
- Yamada T. Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2603-2617. <https://doi.org/10.1111/jce.14152>
- Joukar S. A comparative review on heart ion channels, action potentials and electrocardiogram in rodents and human: extrapolation of experimental insights to clinic. *Lab Anim Res*. 2021;37(1):25-33. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00102-3>
- Olesin AI, Konstantinova IV, Zueva YuS, Koziy AV. Identification of potentially effective antiarrhythmic drugs to individualize premature ventricular contraction therapy in patients without structural cardiac changes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):156-163 (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3697>
- Tsaregorodtsev DA, Sokolov AV, Vasyukov SS, Beraya MM, Ilich IL, Hamnagadaev IA, Nedostup AV. Treatment for ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease: from guidelines to clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(12):157-164. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912157-164>
- Callans DJ. *Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. 6 ed. Lippincott Williams Wilkins, 2020. 850 p.
- Muser D, Tritto M, Mariani MV, Di Monaco A, Compagnucci P, Accogli M, De Ponti R, Guarracini F. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. *Diagnostics*. 2021;11(10):1840. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101840>
- Gorenek B, Fisher JD, Kudaiberdieva G, Baranchuk A, Burri H, Campbell KB, Chung MK, Enriquez A, Heidebuchel H, Kutiyafa V, Krishnan K, Leclercq C, Ozcan EE, Patton KK, Shen W, Tisdale JE, Turagam MK, Lakkireddy D. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. *J Intervent. Card Electrophysiol*. 2020;57(1):5-26. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00655-3>
- Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, Nedogoda SV, Lopatin YuM, Sitnikova MYu, Mikhailov EN, Baranova EI, Galyavich AS, Duplyakov DV, Salasyuk AS, Galagudza MM. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5195. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5195>
- Eremina EYu, Zvereva SI, Kozlova LS. parameters of heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;157(9):10-17. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-10-17>

Сведения об авторах

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41).

Вклад в статью: написание статьи, интерпретация данных.
ORCID: 0000-0001-7827-1052

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» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41).

Вклад в статью: получение и анализ данных литературы
ORCID: 0000-0003-3350-3088

Тютелева Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный

Authors

Prof. Alexander I. Olesin, MD, PhD, Professor, Department of Clinical Therapy and Cardiology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-7827-1052

Dr. Irina V. Konstantinova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Clinical Therapy and Cardiology, Mechnikov North-Western State Medical University (41, Kirochnaya Street, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)

Contribution: performed literature search and analysis.
ORCID: 0000-0003-3350-3088

Dr. Natalia N. Tyuteleva, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy and Cardiology named after V.I. M.S. Kushakovskiy, Mechnikov North-West State Medical University (41, Kirochnaya, St. Petersburg, 191015, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; performed the statistical analysis.
ORCID: 0000-0002-9083-8944

государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (191015,
Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41).

Вклад в статью: получение и статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0002-9083-8944

Иванов Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук,
заведующий кардиологическим отделением №2 Санкт-
Петербургского городского учреждения здравоохранения
«Больница Св. Елизаветы» (195257, Россия, г. Санкт-Петербург,
ул. Вавиловых, 14).

Вклад в статью: получение и анализ данных.

ORCID: 0000-0001-5705-7057

Dr. Vladimir S. Ivanov, MD, PhD, Head of the Department of Cardiology,
St. Petersburg City Healthcare Institution «St. Elizabeth's Hospital» (14,
Vavilovkyh Street, St. Petersburg, 195257, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; performed the data
analysis.

ORCID: 0000-0001-5705-7057

Статья поступила: 12.04.2023 г.

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 12.04.2023

Accepted: 30.08.2023

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.