

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЖАБИНА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ВЫЯВЛЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ
ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКОЙ
НАГРУЗКОЙ, С УЧЕТОМ ИХ КЛИНИКО-
ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК**

3.1.20 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Трешкур Татьяна Васильевна

Санкт-Петербург – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1. История изучения желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой	13
1.2. Распространенность желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, в различных популяциях	17
1.3. Влияние возрастных и половых особенностей пациентов на возникновение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой	18
1.4. Изменения в иннервации сердца, происходящие под влиянием физической нагрузки	19
1.5. Механизмы развития желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой	23
1.6. Возможности оценки турбулентности сердечного ритма и вариабельности сердечного ритма у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой.....	24
1.7. Заболевания, на фоне которых определяются желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой	26
1.7.1. Катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия.....	27
1.7.2. Мономорфные катехоламин-чувствительные желудочковые тахикардии ...	28
1.7.3. Синдром удлиненного интервала QT	29
1.7.4. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка	31
1.7.5. Наследственные нарушения соединительной ткани	32
1.7.6. Гипертрофия миокарда при артериальной гипертензии	36
1.7.7. Ишемическая болезнь сердца	37
1.7.8. «Идиопатические» желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой	40
1.8. Лечение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой ...	41
1.9. Прогностическое значение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой.....	42

Глава 2. Материал и методы исследования	45
2.1. Дизайн исследования	45
2.2. Методы исследования	47
2.2.1. Обязательные исследования	47
2.2.2. Исследования, проводившиеся по показаниям.....	55
2.3. Статистическая обработка полученных результатов	57
Глава 3. Результаты исследования	59
3.1. Общая характеристика исследуемой группы	59
3.1.1. Общие данные, полученные в ходе холтеровского мониторирования	60
3.1.2. Общие данные, полученные в ходе тредмил-теста	61
3.1.3. Результаты фармакологической пробы с нитроглицерином	62
3.2. Формирование групп по результатам обследования.....	62
3.2.1. Характеристика пациентов различных групп	64
3.2.2. Данные холтеровского мониторирования.....	68
3.2.3. Данные тредмил-теста.....	69
Глава 4. Оценка и сопоставление результатов острой фармакологической пробы с пропранололом и терапии бета-адреноблокаторами	88
4.1. Результаты острой фармакологической пробы с пропранололом.....	88
4.2. Результаты терапии бета-адреноблокаторами.....	95
Глава 5. Усовершенствованный протокол автоматического анализа желудочковых аритмий, возникающих во время нагрузочной пробы	102
Глава 6. Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями, зарегистрированными в периоды бодрствования при холтеровском мониторировании	113
Глава 7. Обсуждение.....	124
Заключение.....	136
Выводы	140
Практические рекомендации	141
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	142
Список сокращений и условных обозначений	143
Список литературы	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Известно, что нарушения сердечного ритма могут возникнуть у человека любого возраста и пола [134, 147]. Однако считается, что желудочковые аритмии (ЖА) чаще всего являются непосредственной причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) и симптомом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), осложняющихся развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН), и имеющих неблагоприятный прогноз [73, 145].

Особая и наименее изученная группа аритмий – это ЖА, индуцированные физической нагрузкой (ЖА-ФН) [13, 14, 145]. Согласно немногочисленным литературным данным, частота их встречаемости широко варьирует (от 19 до 60 %) среди всех ЖА. Вероятность появления такой аритмии повышается с возрастом, и у лиц старше 50 лет она достигает 50 % от общего числа всех ЖА. Показано, что у здоровых людей ЖА возникает при ФН в 19-38 % случаев, среди всех ССЗ – до 85%, при этом у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) – в 36-50 % случаев, при пролапсе митрального клапана (ПМК) – в 11-75 % [11, 37, 64, 103]. Выраженная вариативность данных обусловлена проблемой выявления таких аритмий.

ЖА-ФН представляют значительные трудности для диагностики, так как они отсутствуют при съемке электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, а на высоте ФН при синусовой тахикардии чаще не сопровождаются субъективными ощущениями, что не позволяет заподозрить наличие у больного аритмии. Данные о прогрессировании ЖА при ФН (увеличение количества, комплексности) также порой остаются неучтенными, поскольку проведение нагрузочных проб при ЖА покоя в клинической практике не распространено. Обнаружение ЖА-ФН, часто является случайной находкой при холтеровском мониторировании (ХМ) или пробах с ФН [14].

Предполагается, что ЖА-ФН являются прогностически более серьезным маркером наличия прогностически неблагоприятного ССЗ, способного привести к развитию ХСН и ВСС, чем ЖА покоя [74, 79]. Среди причин их развития описаны эндокринные нарушения, сердечно-сосудистые, психические заболевания, а также токсические влияния, что особенно актуально в настоящее время [13]. Кроме того, ЖА, появляющиеся во время ФН, могут быть «идиопатическими». Хотя, с другой стороны, неоднократно продемонстрировано, что такие аритмии, могут быть первым и достаточно долго единственным проявлением серьезного заболевания сердца [74, 79, 41, 91] и основанием для детального обследования пациента.

Известно, что период выполнения ФН сопровождается активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Гиперкатехоламинемия, в свою очередь, может являться триггером развития таких ЖА, что делает ВНС активным участником аритмогенеза [18].

Турбулентность сердечного ритма (ТСР) и вариабельность сердечного ритма (ВСР) значимо дополняют сведения о функциональном состоянии отделов ВНС у каждого конкретного больного, однако возможность определения этих показателей у пациентов с ЖА-ФН в литературе не отражена.

Недостаточно изучен генез ЖА, возникающих и/или прогрессирующих в первые минуты (1-3 мин) восстановительного периода (ВП) после ФН. Предполагается, что в ВП еще могут быть активны оба отдела ВНС. Однако есть мнение, что желудочковая эктопия, возникающая в период восстановления сразу после ФН, встречается у пациентов со структурной патологией сердца, в частности, чаще у больных ИБС, тогда как у здоровых людей аритмии наблюдаются обычно только во время ФН, исчезая в ВП [11].

Считается, что при ЖА-ФН бета-адреноблокаторы (β -АБ) являются препаратами выбора, однако и по этому вопросу научные данные разноречивы [13, 51].

Таким образом, учитывая малую изученность ЖА-ФН, достаточно частую их встречаемость, потенциально неблагоприятное прогностическое значение,

отсутствие разработанных методических аспектов определения их характеристик, а также отсутствие алгоритмов ведения этой категории пациентов, изучение данной проблемы становится особенно актуальным.

Цель исследования

Провести анализ клинико-электрокардиографических характеристик желудочковых аритмий, провоцирующим фактором возникновения и прогрессирования которых является физическая нагрузка, определить их клиническую значимость и разработать алгоритм, оптимизирующий тактику ведения пациентов, имеющих такие аритмии.

Задачи исследования

1. Провести клинико-электрокардиографический анализ желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, включая оценку показателей функционального состояния вегетативной нервной системы, у пациентов разных нозологических групп.
2. Сопоставить результаты острой фармакологической пробы с пропранололом и терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой.
3. Усовершенствовать протокол автоматического анализа желудочковых нарушений ритма, возникающих во время пробы с физической нагрузкой.
4. Разработать алгоритм, способствующий выявлению и индивидуализированному лечению желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой.

Научная новизна

Выявлены электрокардиографические особенности желудочковой эктопии, индуцированной физической нагрузкой, требующие повышенного внимания клинициста: воспроизводимость, прогрессирующее в виде увеличения количества и комплексности вплоть до желудочковой тахикардии при нарастании мощности физической нагрузки и её продолжительности.

Показано, что изменение показателей вегетативной нервной системы в виде увеличения коэффициента симпатовагального баланса в претесте нагрузочной пробы может являться предиктором развития аритмий «высоких» градаций у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой.

Установлено, что у пациентов со смешанными желудочковыми аритмиями результаты острой фармакологической пробы с пропранололом имеют высокую предсказательную силу только в отношении симпатозависимых желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Уточнена категория лиц с желудочковыми аритмиями, которым показано нагрузочное тестирование с целью выявления желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, – это пациенты с распределением желудочковых аритмий в периоды бодрствования по данным холтеровского мониторирования.
2. Представлены электрокардиографические особенности желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, включая показатели

функционального состояния вегетативной нервной системы, формирующие электрокардиографический «портрет» пациентов с разными нозологиями.

3. Оценена возможность прогнозирования эффективности терапии бета-адреноблокаторами с помощью острой фармакологической пробы с пропранололом у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой, и показано, что положительный ответ при острой фармакологической пробе, даже неполный, позволяет прогнозировать эффективность бета-адреноблокаторов при их регулярном приеме.

4. Разработан протокол поминутного автоматического анализа желудочковых аритмий во время пробы с физической нагрузкой, позволяющий сократить время анализа, упростить интерпретацию данных и сделать их более объективными для врача.

5. Предложен алгоритм дифференцированного подхода к ведению пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой, ускоряющий выбор оптимальной тактики ведения больного.

Методология и методы исследования

В работе использован принцип последовательного применения метода научного познания: от результатов оценки информационных источников для обоснования актуальности и уточнения задач через сравнительно-сопоставительный синтез данных ретроспективного анализа историй болезни для получения адекватной модели на основе применения частно-научных методов (клинико-физиологического, прогностического, сравнительного, статистического) в дизайне исследования эффективности применения лекарственных препаратов и обоснования диагностических методик.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с наличием и отсутствием структурных изменений сердца, а также лица с риском развития хронической сердечной недостаточности, отличаются по симптомности, комплексности желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, периоду их возникновения во время тредмил-теста, частоте синусового ритма, на фоне которой возникает аритмия; а также скорости восстановления частоты сердечных сокращений в восстановительном периоде, хронотропному резерву сердца и турбулентности сердечного ритма.
2. Полученный положительный ответ в виде уменьшения количества и комплексности желудочковых аритмий (как полный, так и неполный) на однократный прием пропранолола в рамках острой фармакологической пробы подразумевает эффективность бета-адреноблокаторов при их регулярном приеме. При этом у пациентов с наличием и симпатозависимых, и вагозависимых желудочковых аритмий результаты острой фармакологической пробы с пропранололом сопоставимы с терапией бета-адреноблокаторами только в отношении симпатозависимых аритмий.
3. Усовершенствованный протокол автоматического поминутного анализа желудочковых аритмий, возникающих во время нагрузочной пробы, с определением их точного количества за каждую минуту каждой ступени способствует объективизации и повышению выявляемости желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, а также сокращает время постпроцессингового анализа и упрощает интерпретацию данных.
4. Разработанный алгоритм дифференцированного патогенетического подхода по отношению к пациентам с желудочковыми аритмиями, зарегистрированными в периоды бодрствования по данным холтеровского мониторирования, способствует выявлению желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой,

выбору персонализированной тактики их ведения и повышению эффективности лечения.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов исследования определяется достаточным количеством наблюдений ($n=80$), использованием современных методов диагностики и статистической обработки данных, соответствующих цели и задачам работы, статистической значимостью полученных результатов.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научной сессии медицинского научно-образовательного кластера «Трансляционная медицина» (Санкт-Петербург, 2016), XVI Международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), научно-практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2017» (Санкт-Петербург, 2017), Российском Национальном конгрессе кардиологов-2017 (Санкт-Петербург, 2017), XVII Международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2017» (Санкт-Петербург, 2017), 19-ом конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (Ростов-на-Дону, 2018), IV Санкт-Петербургском аритмологическом форуме (Санкт-Петербург, 2022), XIV Всероссийской научно-практической конференции "Функциональная диагностика – 2022" (Московская область, Красногорск 2022), научных заседаниях кафедры внутренних болезней и НИЛ электрокардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Личное участие автора

Автором лично проведена организация исследования, скрининговый отбор и включение пациентов в исследование, разъяснение всех его этапов перед подписанием больными информированных согласий, анализ бумажной и электронной медицинской документации, проведение всех исследований, основанных на электрокардиографическом методе, заполнение регистрационных карт и курация пациентов в течение всего времени проведения исследования. Автор лично вносила полученные данные в электронную базу данных. Провела анализ литературных данных по теме исследования, подготовила научные публикации (статьи и тезисы), содержащие основные результаты проведенного диссертационного исследования.

Публикация материалов исследования

По теме диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени, 2 главы в монографиях, 2 учебно-методических пособия, 12 тезисов. Кроме того, ещё 1 статья принята в печать в журнал, рекомендованный Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени.

По теме диссертации подана заявка на патент «Способ диагностики ЖА высоких градаций, индуцированных ФН» (приоритетная справка № 2022113778 от 25.05.2022).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения, результаты исследования и практические рекомендации внедрены в работу кардиологического отделения № 9 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; усовершенствованный протокол анализа нагрузочных проб внедрен в программное обеспечение комплекса для многосуточного мониторинга ЭКГ и АД «Кардиотехника-07» (Непубличное акционерное общество «Институт кардиологической техники», Санкт-Петербург) и используется в НИЛ электрокардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и использованной литературы. Текст иллюстрирован 20 рисунками и 11 таблицами. Список литературы содержит 147 источников, из них 53 отечественных, 94 зарубежных.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. История изучения желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой

Первое упоминание о ЖА встречается в 1876 г., когда E. Marey сообщил, что с помощью искусственного стимула можно в период диастолы вызвать новое возбуждение желудочков, хотя сам термин появился только спустя 20 лет в 1896 г. [25].

Несмотря на многолетнюю историю изучения этих аритмий, долгое время классификации ЖА не включали в себя разделение их в зависимости от покоя или ФН. Впервые о ЖА-ФН сообщили в 1932 году, когда группа учёных во главе с F.N. Wilson обратила внимание на то, что ЖТ может провоцироваться физической активностью [25]. В дальнейшем сообщения о ЖА, возникающих или усиливающихся во время ФН, стали появляться всё чаще [59, 62, 63]. Однако до сих пор литературные данные относительно характеристик ЖА, спровоцированных ФН, весьма противоречивы.

В первую очередь, это касается временных рамок, в течение которых НР следует признавать индуцированными ФН. Так, Condinì с соавторами в своем исследовании относили к таким аритмиям ЖА, зарегистрированные в любой из периодов нагрузочной пробы: в претесте, во время ФН и в течение 10 мин ВП [65]; Detry с соавторами – ЖА, возникающие только во время ФН [69], а Fleg с соавторами – ЖА, появившиеся при частоте сердечных сокращений (ЧСС) синусового ритма более 100 в 1 мин, вне зависимости от периода пробы [80]. Некоторые ученые, как оказалось, вообще не учитывали данные претеста и ВП, не исследовали эктопию, появляющуюся в это время [63].

Второе противоречие затрагивает виды ЖА, на которые в своих работах обращали внимание авторы. Первые статьи были посвящены изучению только ЖТ, индуцированных ФН, в то время как одиночные и парные желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК) часто оставляли без внимания. Так, в 1982 г. в исследовании Conđini с соавторами из 5730 пациентов, выполнивших ТТ, группу наблюдения составили только 47 человек, у которых во время ФН была зарегистрирована ЖТ [65]. Другие разновидности ЖА-ФН, в данной работе не учитывались. Однако в дальнейшем ученые стали пристальнее изучать ЖА, возникающие во время ФН. И в 1984 г. Weiner с соавторами стали относить к ним уже и парные ЖЭК, а также полиморфные ЖЭК с определенной частотой встречаемости – более 20 в 1 мин [143].

С этого же времени начали предприниматься попытки ввести понятие «частых» ЖЭК, возникающих в течение нагрузочной пробы. Однако и в этом вопросе мнения ученых расходились. В XX столетии исследователи подсчитывали количество ЖЭК в единицу времени – за одну минуту. Так, Nair с соавторами к «частым» причисляли ЖЭК в количестве более 10 в 1 мин [114], Marieb [105], а также Elhendy [76] – более 5 в 1 мин, Schweikert [128] и Frolkis [83] – более 7 в 1 мин. В начале XXI века ученые стали применять новый новые критерии выявления «частых» ЖЭК, выделяя долю эктопии от общего числа сокращений сердца. В 2000 г. Jouvent с соавторами предложили 2 и более ЖЭК считать «частыми», если они составляют $> 10\%$ от всех QRS за 30 с ЭКГ, зарегистрированной во время ФН [93]. Аналогичные критерии описали и Parlinton с соавторами в 2003 г. [118]. В известном Фрамингемском исследовании использовался показатель ЖЭК/мин ФН (в среднем 0,22/мин ФН) и «частыми» считали те ЖА, количество которых превышало данное среднее значение [113].

В отечественной литературе однозначного мнения о том, что считать «частой» ЖА-ФН нет, зачастую к ней условно относят эпизоды аллоритмии, зарегистрированные на высоте ФН, без учёта количества ЖА.

Кроме того, разночтения касались вопроса, какую именно желудочковую эктопию следует считать ЖТ: обсуждались понятия комплексности эпизода и частоты желудочковых сокращений (ЧСЖ) в нём. Одни ученые предлагали считать неустойчивой ЖТ последовательно возникающие 8 и более ЖЭК с ЧСЖ более 100 в 1 мин [135], другие – 3 последовательных ЖЭК с ЧСЖ 120 в 1 мин [105, 112], а третьи – 3 и более, следующих друг за другом ЖЭК с ЧСЖ 100 в 1 мин [80, 146]. Последний подход наиболее распространен в настоящее время.

Что касается устойчивой ЖТ, то Detru в 1981 г. определял её как 20 и более подряд идущих ЖЭК [69], другие же ученые считали устойчивой любую ЖТ длительностью более 30 с [114]. Согласно современным рекомендациям, к устойчивым, помимо продолжающихся 30 с и более, добавили еще и те ЖТ, которые являются гемодинамически значимыми вне зависимости от продолжительности [35, 119].

По мере изучения проблемы появились различные термины для обозначения аритмий, возникающих во время ФН: индуцированные ФН, нагрузочные, симпатозависимые, адреналин-индуцированные и катехоламинчувствительные – единого общепринятого названия до сих пор нет. Некоторыми авторами используется понятие «стресс-индуцированные ЖА» [5]. Однако «стресс-индуцированные ЖА» включают аритмии, появляющиеся во время и других функциональных (не только нагрузочных) тестов и жизненных ситуаций, например, при остром психоэмоциональном стрессе.

Помимо перечисленных выше противоречий, в работах разных лет следует отметить неоднородность изучаемых групп и разные дизайны исследования, ввиду чего их данные не могут быть сопоставлены. Так, Faris с соавторами в 1976 г. наблюдали исключительно здоровых мужчин (офицеров, лётчиков) [77], группа наблюдения у Condini с соавторами [65] в 1981 г. состояла из всех пациентов с индуцированными ФН аритмиями, последовательно прошедших ТТ, у Nair с соавторами [114] в 1983 г. – только из пациентов с хроническим болевым синдромом в грудной клетке, требующим дифференциальной диагностики, во

Фрамингемском исследовании изучались случайные выборки без учёта основного заболевания [58]. Иногда ЖА являлись просто «находкой» во время стресс-теста с ФН, и сообщения на эту тему представлялись в виде отдельных клинических случаев [5].

Различия коснулись и протоколов проведения нагрузочных тестирований, причём из-за неоднородности групп разные протоколы могли применяться даже внутри одного исследования. Например, Elhendy с соавторами применяли только протокол Bruce [76], Fleg – протокол Balke [80], а Condini – протоколы Bruce – стандартный и модифицированный [65].

Методы, с помощью которых регистрировались ЖА в течение нагрузочной пробы, также варьировали. В самых ранних работах, когда распознавание аритмии проводилось врачами и/или техниками в режиме реального времени, результат полностью зависел от внимательности наблюдателя, который должен был вовремя зарегистрировать ЖА, инициируя запись ЭКГ вручную. Впоследствии, с появлением новых программных алгоритмов для идентификации аритмий и автоматической непрерывной регистрации ЭКГ, качество записи и вероятность выявления ЖА существенно повысились. Однако по мере развития медицинских технологий множество доступных опций для сбора и обработки данных сделали стандартизацию процесса более сложной.

В настоящее время большинство исследователей к ЖА-ФН относят все ЖА, которые появляются и/или прогрессируют во время ФН и/или в 1-3 мин ВП [87]. Под прогрессированием ЖА во время ФН подразумевается не только увеличение их количества, но и комплексности. Увеличением комплексности считается появление парных ЖЭК, если были только одиночные, эпизодов ускоренного идиовентрикулярного ритма (УИР)/ЖТ, а также увеличение количества комплексов QRS в цепи УИР/ЖТ в сравнении с ЖА, зарегистрированными в покое или на более ранних ступенях нагрузочной пробы.

Редко в литературных источниках фигурирует и такая важная характеристика ЖА-ФН как воспроизводимость. В 1976 г. Faris с соавторами отметили высокую

воспроизводимость НР в группе с уже известным или предполагаемым ССЗ, несмотря на то, что аритмия не была воспроизводима по комплексности [77]. Позже в 1984 г. Sami с соавторами показали, что индуцированные ФН ЖА воспроизводимы чаще у пациентов, имеющих более злокачественные аритмии [123]. Есть мнение, что в здоровой популяции прогностическая значимость нагрузочной аритмии, появившейся только в одном тесте, ничтожно мала. Однако пациенты, у которых аритмии воспроизводимы, образуют группу более склонную к развитию ССЗ при долгосрочных проспективных исследованиях [57].

1.2. Распространенность желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, в различных популяциях

Ввиду недостаточной изученности ЖА-ФН литературные данные об их распространенности также довольно противоречивы и неоднозначны. Это связано, главным образом, с различиями в проведенных исследованиях, перечисленных выше. Учитывая, что большинство работ были ориентированы на разные популяции – от бессимптомных спортсменов до пациентов с сердечной недостаточностью, частота встречаемости ЖА-ФН в них существенно отличалась. Так, Candinas с соавторами полагали, что вызванные ФН одиночные преждевременные ЖЭК могут быть обнаружены у 34% здоровых людей и у 60-70% пациентов с ССЗ, а парные ЖЭК или неустойчивая ЖТ – у 0-6% здоровых, у 15-31% пациентов с ССЗ и у 75% пациентов с устойчивой ЖТ в анамнезе. По мнению этих авторов, даже у пациентов с ССЗ риск возникновения устойчивой ЖТ или фибрилляции желудочков (ФЖ) во время ФН небольшой [62]. По данным же Verdile с соавторами [140] у здоровых лиц ЖА-ФН встречались гораздо реже – в 7%, а Goldschlager с соавторами, исследовав популяцию больных ССЗ, заявили о 54% регистрации аритмий в этой группе [85].

По данным М.С. Кушаковского, у 20-30% пациентов, у которых ЖА отсутствовала при ХМ, она выявлялась при пробе с ФН [25].

1.3. Влияние возрастных и половых особенностей пациентов на возникновение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой

В ряде работ была продемонстрирована прямая связь между возрастом и частотой встречаемости ЖА-ФН [85; 128]. Есть данные, что вероятность появления аритмии во время ФН повышалась прямо пропорционально количеству прожитых пациентом лет и у лиц старше 50 лет она достигала 50% от общего числа всех зарегистрированных ЖА [11]. Fleg с соавторами оценили распространенность ЖА-ФН у здоровых добровольцев в возрасте от 21 до 96 лет. Оказалось, что из 1,1% пациентов с нагрузочными ЖА только один был моложе 65 лет [80]. Эта взаимосвязь была подтверждена и результатами Школы авиационной и космической медицины. Во Фрамингемском исследовании возраст также прямо коррелировал с частотой встречаемости ЖА-ФН [58].

В исследовании BLSA неустойчивая ЖТ во время ФН регистрировалась почти у 4% бессимптомных людей среднего возраста [106].

Кроме возраста, в некоторых работах выявлена половая предрасположенность – частота встречаемости ЖА-ФН была выше у лиц мужского пола [134].

1.4. Изменения в иннервации сердца, происходящие под влиянием физической нагрузки

Регуляция сердечной деятельности осуществляется симпатическими и парасимпатическими отделами ВНС. Показано, что в различных отделах сердца вегетативная иннервация неоднородна и несимметрична, а также имеет половые и возрастные различия [48, 32]. Симпатические нервы проходят в субэпикардальных слоях сердца, сопутствуют коронарным артериям и далее проникают вглубь сердечной мышцы. Правосторонние симпатические нервы подходят к синусовому узлу, межжелудочковой перегородке (МЖП) и передней поверхности желудочков, левосторонние – к атриовентрикулярному (АВ) соединению и задней поверхности желудочков. Парасимпатические нервы, расположенные в субэндокардиальном слое, идут к правому предсердию и особенно обильно представлены в синусовом (волокна правого блуждающего нерва) и АВ (волокна левого блуждающего нерва) узлах. Парасимпатическая иннервация желудочков в основном захватывает нижние отделы задней стенки левого желудочка (ЛЖ), в других – выражена слабо. Исследования показали, что синусовый и АВ узлы находятся, в основном, под влиянием блуждающего нерва и, в меньшей степени, симпатического, в то время как желудочки контролируются, в основном, симпатическим нервом [15]. Вместе с тем, глубокие слои желудочков, расположенные ближе к эндокарду, иннервируются преимущественно парасимпатическими волокнами, и, в меньшей степени, симпатическими [33]. Неравномерное распределение нервных окончаний приводит к неомогенному выбросу норадреналина даже в физиологических условиях, а присоединение структурных нарушений в миокарде (фиброз, возрастные изменения ткани миокарда) еще больше может усугублять эту неомогенность [68]. В литературе обсуждается положение, что повышение активности симпатического звена ВНС при ишемии миокарда приводит к

возникновению НР, тогда как активация парасимпатического звена обладает протективным эффектом. Показано, что ишемия нижних отделов задней стенки ЛЖ вызывает активацию парасимпатического отдела ВНС, а в области передней стенки – повышение тонуса симпатических афферентных нервов [27].

Состояние отделов ВНС претерпевает существенные изменения с течением жизни. В младенчестве отмечается значительное преобладание симпатических нервных влияний при функциональной и морфологической незрелости обоих звеньев ВНС. К моменту полового созревания плотность расположения нервных сплетений в различных отделах сердца достигает наивысших показателей, и у лиц молодого возраста отмечается доминирование парасимпатических влияний. Начиная с 4-го десятилетия жизни, происходят инволютивные изменения в аппарате симпатической иннервации, при сохранении плотности холинергических нервных сплетений [48]. После 60-65 лет катехоламины (КА) в адренергических нервных окончаниях гистохимическими методами не определяются, а холинергическая иннервация остается сохранной [49]. Процессы десимпатизации приводят к снижению симпатической активности и падению плотности распределения нервных сплетений на кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках, способствуют гетерогенности потенциалзависимых свойств мембраны в клетках проводящей системы, миокарде, стенках сосудов, гиперчувствительности рецепторного аппарата к КА и могут служить основой аритмий, в том числе фатальных.

Имеются также и половые различия в состоянии вегетативного нервного тонуса. У женщин молодого и среднего возраста (до 55 лет) отмечена более низкая активность симпатического отдела ВНС, чем у мужчин тех же лет [46].

При интактных блуждающих нервах адренергическая система оказывает на сердце доминирующее влияние в условиях эмоциональной или ФН. Но и при этом блуждающие нервы остаются активными, обеспечивая сдерживание ЧСС до уровня, необходимого для деятельности сердца с целью оптимального кровоснабжения работающих органов и систем.

При одновременной активации обоих отделов ВНС описаны несколько типов взаимодействия. Принцип «акцентуированного антагонизма»: ингибирующий эффект парасимпатической активности тем сильнее, чем выше уровень симпатической активности и, наоборот [102]. Принцип «функциональной синергии»: при достижении определенного результата снижения активности в одном отделе ВНС происходит повышение активности другого отдела. Также описан «закон исходного уровня»: чем выше исходный уровень, тем в более деятельном и напряженном состоянии находится система, тем меньший ответ возможен при действии возмущающих стимулов [48].

Известно, что воздействие ФН имеет стадийный характер (рис.1). На фазе быстрой активации в начале физической активности норадреналин высвобождается в гипоталамус и другие центры центральной нервной системы, начинается активация адренергических нейронов, мозгового слоя надпочечников, увеличивается выброс адреналина в кровь и поступление его в сердце. На пике ФН активность симпатoadреналовой системы максимальна. Даже при легкой и умеренной ФН выявляется увеличение экскреции КА в кровь и мочу, а при выраженной – их концентрация повышается значительно. КА обеспечивают быстрые реакции сердца на возрастающие потребности, оказывают положительные ино-, хроно-, батмо-, дромотропные эффекты. После прекращения ФН содержание норадреналина в плазме продолжает повышаться в течение первых 1-3 мин отдыха, именно поэтому 1-3 мин ВП многие ученые относят к нагрузочной фазе (рис.1). Наряду с этим начинает увеличиваться парасимпатическая активность, что сопровождается тотальной вазодилатацией, уменьшением минутного объема крови и венозного возврата, что, в свою очередь, может привести к снижению коронарной перфузии. Одновременное увеличение активности обоих отделов ВНС способствует возникновению более выраженной электрической негомогенности миокарда и развитию ЖА, регистрирующихся, например, только в ВП нагрузочной пробы [95]. Длительность ВП зависит от тренированности пациента и активности парасимпатического звена ВНС.

Помимо изменения баланса между отделами ВНС, во время ФН присутствуют и другие потенциально проаритмогенные механизмы. Например, электролитные изменения и ишемия миокарда. Так, энергичные упражнения на фоне возможного 10-кратного повышения уровня КА в крови способствуют снижению рН и повышению уровня калия практически в 2 раза. Любое из этих изменений, возникая в состоянии покоя, существенно повышает риск развития НР и даже остановки сердца. Однако было показано, что сердце защищено от индуцированного ФН химического стресса путем антиаритмического (АА) взаимодействия, возникающего между его компонентами: КА способны компенсировать отрицательные кардиальные эффекты гиперкалиемии и ацидоза и ускорять продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов. Причиной этого является их влияние на медленный кальциевый ток [26].

В свою очередь, гиперкалиемия снижает риск возникновения норадреналин-индуцированных аритмий. Однако было показано, что эффективность взаимного антагонизма снижается, когда присутствуют ишемизированные участки миокарда или изменения в его структуре. Кроме того, сердце наиболее уязвимо в раннем ВП (сразу после окончания ФН), когда уровень калия в плазме крови снижается, а адренергический тонус продолжает оставаться высоким. Снизить риск развития аритмии в этот период возможно, замедляя физическую активность постепенно. Также отмечается, что присутствие ишемии миокарда увеличивает возможность развития ЖА в ВП. В свою очередь, ишемия миокарда приводит к симпатической и парасимпатической денервации желудочков, способствуя развитию в нем электрической неоднородности и возникновению ЖА [138].

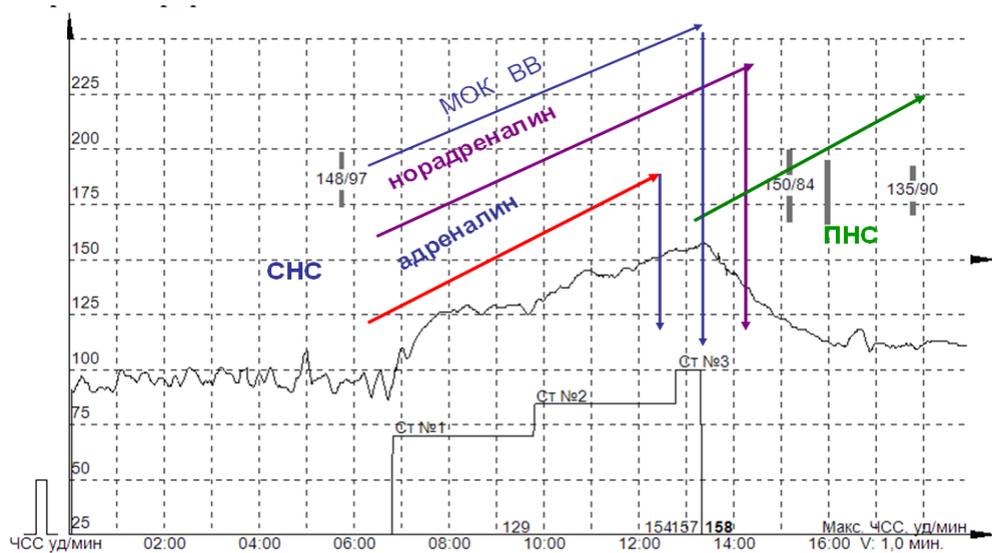


Рисунок 1 – Нейрогуморальная регуляция во время теста с физической нагрузкой

Очевидно, что знание этих сложных биохимических процессов регуляции будет способствовать пониманию возникающих во время ФН аритмий.

1.5. Механизмы развития желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой

Основные механизмы возникновения ЖА – развитие автоматизма, увеличение триггерной активности и запуск re-entry [112]. В одной из работ убедительно показана роль симпато-вагального дисбаланса в качестве триггерного фактора в развитии некоронарогенных ЖА-ФН [100]. Продемонстрировано, что преобладание симпатической активности приводит к активации Gs белка, стимулирующего синтез циклического аденозинмонофосфата, увеличение концентрации которого способствует открытию медленных Ca каналов и входу Ca^{2+} в клетку. М.С. Кушаковский считал, что эти факторы могут провоцировать возникновение триггерных аритмий у практически здоровых лиц [26].

Что касается автоматических ЖА, то в литературе они описываются реже. Считается, что патологический автоматизм лежит в основе некоторых идиопатических [141], парасистолических и устойчивых ЖТ, возникающих в острой фазе инфаркта миокарда. Автоматические ЖА также могут быть спровоцированы гиперсимпатикотонией и повышением Ca^{2+} во внеклеточной среде [25]. Ишемия миокарда сопровождается изменениями электрофизиологических свойств кардиомиоцитов и клеток проводящей системы сердца, что приводит к замедлению проведения и развитию различной степени внутрисердечных блокад, которые создают условия для образования петли re-entry. Петля re-entry может формироваться, вовлекая в процесс имеющиеся рубцовые изменения. В то же время есть сообщения о том, что признаки парасистолии – аритмии автоматической природы, находили в 92% случаев ишемических ЖА [40]. Разноречивость данных может объясняться тем, что по ЭКГ мы не всегда можем точно определить механизм, лежащий в основе ЖА, тем более, если эпизод аритмии, спровоцированной ФН, непродолжительный. Однако всегда должна предприниматься попытка определения механизма, особенно, когда имеются отличительные дифференциально-диагностические признаки, как, например, в случае с желудочковой парасистолией.

Таким образом, и в вопросе о механизме, лежащем в основе возникновения ЖА-ФН, еще много неизученного.

1.6. Возможности оценки турбулентности сердечного ритма и variability сердечного ритма у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой

Учитывая, что ЖА чаще всего являются непосредственной причиной ВСС, актуальность стратегии стратификации рисков приобретает все большее значение. Во всем мире предпринимаются попытки поиска неинвазивных риск-

стратификационных маркеров. ВСР, ТСР, альтернация Т волны, фрагментация QRS эктопического комплекса – наиболее простые и доступные из них, так как могут быть оценены по ЭКГ. Однако применительно к нагрузочным пробам эти параметры практически не упоминаются в литературе. Это, вероятно, связано с большим количеством артефактов, возникающих при движении, что препятствует анализу таких чувствительных к «шумам» показателей как альтернация Т волны и фрагментация QRS эктопического комплекса.

Но, учитывая, что нагрузочная проба состоит как из периодов с преобладанием парасимпатических влияний (претест, поздний ВП), так и симпатических (период ФН), существует возможность оценить показатели ТСР и ВСР у пациентов с ЖА-ФН. Однако и здесь существуют ограничения. Так, например, ВСР необходимо оценивать только при физиологически стабильных состояниях: при любом изменении статуса организма ЧСС начинает подстраиваться под новый функциональный уровень. А в структуре нагрузочной пробы есть как период покоя, так и периоды постепенно возрастающей ФН, а после и период восстановления, то есть физиологическое постоянство отсутствует. Поэтому оценка ВСР целиком за весь период ТТ может быть недостоверна и малоинформативна. Но помимо длительных записей, допускается анализ коротких фрагментов ЭКГ. В этих случаях корректнее использовать методы частотного анализа, нежели временного. Причем должны соблюдаться определенные условия: для оценки высокочастотного компонента (HF) необходима запись длительностью не менее 1 мин, а низкочастотного (LF) – не менее 2-х мин, чему вполне удовлетворяет претест нагрузочной пробы, длящийся не менее 3 мин, на фоне сохраняющегося физиологического постоянства [92].

ТСР – это двухфазная реакция сердечного ритма, опосредованная барорефлекси́ей в ответ на преждевременное сокращение желудочков. ТСР количественно определяется началом турбулентности (ТО), отражающим начальное ускорение синусового ритма после преждевременного сокращения, и наклоном турбулентности (ТС), описывающим последующее замедление

синусового ритма. Физиологические механизмы ТСР сложны и требуют целостного взаимодействия как симпатического отдела ВНС, так и парасимпатического.

Аномальная ТСР выявляет пациентов с вегетативной дисфункцией или нарушенной чувствительностью к барорефлексии из-за различных расстройств, но также может отражать изменения в ВНС, вызванные различными терапевтическими методами, такими как лекарственные препараты, реваскуляризация или кардиоресинхронизирующая терапия. Показано, что нарушение ТСР выявляет пациентов с высоким риском смертности от всех причин и ВСС [142].

Таким образом, попытки оценки показателей ВНС, таких как ВСР и ТСР, представляются актуальными и перспективными. Очевидно, что полученные данные могут быть полезны и рассмотрены в совокупности с другими риск-стратификационными маркерами у пациентов с ЖА-ФН.

1.7. Заболевания, на фоне которых определяются желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой

Описано множество заболеваний, которые могут сопровождаться развитием ЖА-ФН, среди них: сердечно-сосудистые, эндокринные, психогенные, а также состояния, вызванные токсическими влияниями. Например, кокаин, блокируя обратный захват норадреналина, способствуют развитию адреналин-индуцированных аритмий [54]. Заболевания, наиболее часто встречаемые и/или являющиеся потенциально злокачественными, рассматриваются ниже.

1.7.1. Катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия

Катехоламинэргическая полиморфная ЖТ (КПЖТ) – наследственное заболевание, относящееся к каналопатиям и обусловленное нарушениями внутриклеточного обмена ионов Ca^{2+} вследствие мутаций генов *RyR2*, *CASQ2*, *KCNJ2*, *ANK2*, *TRDN*, *CALM1*, *CALM2* и *CALM3*. В подавляющем большинстве КПЖТ связана с мутациями в генах *RyR2* и *CASQ2* [19], на мутации в остальных генах приходится около 5% случаев заболевания [78].

Белки *RyR2* и *CASQ2* вовлечены в один внутриклеточный метаболический процесс, сопряженный с контролем потоков внутриклеточного Ca^{2+} и концентрации свободного Ca^{2+} в цитоплазме. Вследствие мутаций в обоих генах происходит усиленное высвобождение ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в ответ на вход ионов Ca^{2+} в клетку, вызывая перегрузку клеток ионами Ca^{2+} , что усиливает трансмембранную дисперсию реполяризации и запускает ЖТ по механизму обратного входа электрического возбуждения, то есть re-entry [70].

КПЖТ является потенциально злокачественным заболеванием, характеризуется развитием полиморфной двунаправленной ЖТ, провоцируемой ФН или эмоциональным стрессом, а также высоким уровнем смертности среди молодых людей. Следует отметить, что ЭКГ покоя этих больных не имеет специфических изменений. При этом существуют данные, что у некоторых пациентов с КПЖТ выявляется синусовая брадикардия [94]. Именно эта разновидность каналопатий из-за отсутствия видимых структурных изменений сердца часто ошибочно интерпретируют как «идиопатическая ФЖ» [22].

Аритмия может быть воспроизведена при проведении теста с ФН или медикаментозных проб с внутривенным введением КА [121]. Первоначальные данные свидетельствовали о том, что внутривенное введение адреналина для выявления ЖА было более эффективным, чем проба с ФН [107]. Однако более

поздние исследования показали преимущества именно теста с ФН, который впоследствии был рекомендован в качестве «золотого стандарта» [67]. Для КПЖТ характерно появление и постепенное увеличение желудочковой эктопической активности по мере нарастания ФН, вплоть до индукции устойчивой ЖТ или серии «пробежек» ЖТ [110]. Поэтому всем пациентам с диагностированной КПЖТ рекомендуется избегать соревновательных видов спорта, силовых тренировок и стрессовых ситуаций [86].

В настоящее время разрабатывается новая терапевтическая стратегия при КПЖТ: заявлено, что повышение частоты синусовых сокращений с помощью атропина уменьшает или устраняет ЖА, вызванные ФН, у пациентов с КПЖТ [94].

1.7.2. Мономорфные катехоламин-чувствительные желудочковые тахикардии

Помимо КПЖТ в литературе описано несколько вариантов мономорфных катехоламин-чувствительных ЖТ:

- Автоматическая ЖТ, возникающая в левом или в правом желудочке, не инициируется и не прекращается программной стимуляцией предсердий, провоцируется введением КА и подавляется β -АБ [117].
- Пароксизмальная нагрузочная ЖТ, возникающая в выходном тракте правого желудочка (ВТПЖ), имеет форму блокады левой ножки пучка Гиса и является устойчивой. В основе этой ЖТ лежит триггерный механизм, опосредованный системой ц-АМФ. Эффективными в купировании такой тахикардии являются β -АБ, верапамил и аденозин. Она исчезает также при маневре Вальсальвы [101].
- Постоянно-возвратная ЖТ, впервые описанная Gallavardin в 1922 г. Особенностью её является то, что она может возникать и в покое, но на фоне увеличения ЧСС. Такая ЖТ также может быть спровоцирована введением КА,

купируется β -АБ, верапамилом, аденозином и маневром Вальсальвы [84]. Анализ ВСР, проведенный Zimmerman M. C в 1986 г и Lerman В.В. в 1995 г., показал увеличение ЧСС без изменения вагусного компонента вариабельности ритма перед возникновением ЖТ, что еще раз подтвердило участие симпатического отдела ВНС в генезе этой аритмии [146, 101].

1.7.3. Синдром удлинённого интервала QT

Дисбаланс вегетативного гомеостаза с увеличением симпатических влияний способен привести к развитию жизнеугрожающих ЖТ при такой патологии как синдром удлинённого интервала QT (СУИ QT). Причем только врожденные СУИ QT относятся к адренергическизависимым по механизму развития ЖТ, так как аритмия развивается на фоне повышенного тонуса симпатического отдела ВНС, а приобретенный СУИ QT часто относят к паузозависимым – ЖТ развивается после изменения интервала R-R в виде последовательности short-long-short (чередование суправентрикулярной экстрасистолии, постэкстрасистолической паузы и повторной желудочковой экстрасистолии) [20]. Изучены 2 патогенетических механизма развития ЖА-ФН при СУИ QT: 1) повышенная чувствительность миокарда к аритмогенному воздействию КА вследствие патологии ионных каналов с последующим нарушением реполяризации миокарда; 2) дисбаланс симпатической иннервации, выраженный в снижении правосторонней симпатической иннервации из-за слабости или недоразвития правого звездчатого ганглия [20].

Известно о 13 генах, кодирующих белки и входящих в состав ионных каналов кардиомиоцитов, мутации в которых приводят к развитию СУИ QT: 6 генов с мутациями в калиевых каналах (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5), 2 – в натриевых каналах (SCN5A, SCN4B), 1 – в кальциевых каналах (CACNA1C) и 4 – специфические связывающие и строительные белки

(AKAP9, ANK9, CAV3, SNTA1). На основании этих мутаций выделяют 13 генотипов заболевания (СУИ QT 1- СУИ QT13). У больных с синдромами СУИ QT 1 и СУИ QT 5 триггером в развитии ЖА является ФН, при синдромах СУИ QT 2 и СУИ QT 6 – сильные эмоции (страх, злость, плач, экзамены), внезапные акустические стимулы (будильник, сигнал автомобиля, звонок телефона), особенно во время сна [35].

Описаны также наследственные формы СУИ QT: синдром Джервелла-Лангеландт-Нильсена – сочетание удлиненного QT интервала на ЭКГ с врожденной глухонемой, эпизодами потери сознания (аутосомно-рецессивный тип наследования, развивается при получении ребенком мутантных генов от обоих родителей); синдром Романо-Уорда – сочетание удлиненного QT интервала у детей с ЖА, иногда с эпизодами потери сознания, но без нарушения слуха и речи (аутосомно-доминантный тип наследования, который обусловлен мутациями в 12 различных генах).

Для выявления СУИ QT, помимо стандартной ЭКГ покоя, используется проба с дозированной ФН. Признано, что ВП наиболее информативен в оценке длительности интервала QT. Длительность интервала $QT_c > 445$ мс в конце ВП (спустя 4 мин после окончания нагрузки) характерна для больных СУИQT 1-го и 2-го типов. При этом длительность интервала $QT_c < 460$ мс в начале ВП позволяет отличить больных СУИQT 2-го типа от больных СУИQT 1-го типа.

Фармакологическая проба с адреналином (эпинефрином) позволяет выявить больных СУИ QT 1, поскольку при этой форме заболевания при проведении инфузии адреналина отмечается парадоксальное увеличение длительности интервала QT.

В зависимости от генотипа рекомендуется изменение образа жизни, например, пациентам с синдромами СУИ QT 1 и СУИ QT 5 – максимально ограничить ФН, особенно состязательную спортивную деятельность [8], плавание, спринт, танцы или выполнять их под наблюдением врача.

1.7.4. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка

Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АКДПЖ) является прогрессирующим наследственным заболеванием, проявляющимся ЖА, развитием сердечной недостаточности и ВСС у молодых людей. Возраст манифестации заболевания находится между второй и четвертой декадой жизни больного [45]. Диагноз АКДПЖ устанавливается критериально, «золотого стандарта» диагностики не существует.

ЖА-ФН могут являться первым проявлением заболевания у пациентов с АКДПЖ, а также причиной развития у них ВСС [60]: у 29% больных аритмии проявляются синкопальными состояниями, а у 7-23% – остановкой кровообращения. Известно, что данная кардиомиопатия обусловлена мутациями в генах, кодирующих белки десмосом – специализированных структур, обеспечивающих внутри- и межклеточное взаимодействие. Генетически обусловленные нарушения приводят к изменению транспортировки белка межклеточной адгезии плакоглобина [104]. Ремоделирование вставочных дисков и уменьшение числа десмосом, способствует нарушению механического сцепления кардиомиоцитов, что приводит к их атрофии с последующим фиброзно-жировым замещением [95] – это впоследствии является анатомическим субстратом для возникновения ЖА, в том числе ЖА-ФН [79, 66]. В настоящее время существует три этиопатогенетических теории, участие которых в развитии фиброзно-жирового замещения подтверждено – апоптоз, миокардит, невоспалительная миокардиодистрофия. Наличие полиморфизма патологического процесса при АКДПЖ с вовлечением интрамуральных ганглиев и изменением региональной иннервации миокарда приводит к появлению очагов аномальной активности, дисперсии рефрактерности и возникновению зон «медленной проводимости» [124].

Известно, что АКДПЖ может проявляться различными вариантами ЖА – от одиночных ЖЭК до неустойчивой или устойчивой ЖТ и ФЖ. Классическим примером аритмии при АКДПЖ считается мономорфная ЖТ с механизмом re-entry, а характерной ЭКГ-картиной ЖЭК – блокада левой ножки пучка Гиса. В то же время адренергические влияния (стресс, ФН, изопротеренол) могут приводить к возникновению ЖА с механизмом аномального автоматизма [42, 79].

По разным данным наследственный характер АКДПЖ выявляется в 30–50% случаев. Описано десять вариантов аутосомно-доминантного типа наследования и один – аутосомно-рецессивного. С развитием полиморфной ЖТ на фоне ФН ассоциируется мутация гена, отвечающего за синтез миокардиальных рецепторов рианодина – в локусе 1q42 q43, которая выявлена среди семей со вторым типом врожденной АКДПЖ. Поэтому среди факторов риска у этих больных ведущее место занимают занятия спортом и ФН [120].

Таким образом, учитывая молодой возраст пациентов, возможность развития жизнеугрожающих ЖА, необходимо продолжить изучение характеристик индуцируемых ФН аритмий у пациентов с АКДПЖ с целью раннего выявления их особенностей.

1.7.5. Наследственные нарушения соединительной ткани

В качестве субстрата для развития ЖА-ФН ученые рассматривают и наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ), в том числе с формированием малых аномалий сердца (МАС). Показано, что НР у таких пациентов регистрируется преимущественно в периоды бодрствования и активной деятельности, в то время как в покое и во время сна их количество значительно уменьшается [29, 64].

Под МАС в настоящее время понимают наследственно обусловленные или врожденные структурные изменения клапанного аппарата сердца и/или его

соединительнотканного каркаса, включая магистральные сосуды, в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающиеся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями [44]. В ряде работ продемонстрирована аритмогенная роль этих аномалий [1, 23].

Показано, что НР у больных с ННСТ встречаются чаще, чем в популяции здоровых людей, в том числе клинически значимые и жизнеугрожающие [1]. ЖА при ННСТ по данным авторов отмечаются в 14–89% и совпадают с периодами максимальных ФН [29].

Результаты имеющихся исследований позволяют говорить о том, что у пациентов с ННСТ патогенез ЖА имеет мультифакторный характер, что и обуславливает их широкий спектр, различные лечебно-профилактические подходы и прогностическое значение [30].

Одной из основных причин появления НР является вегетативная дисфункция, которая формируется у значительного числа пациентов с ННСТ в раннем детском возрасте и является обязательным компонентом диспластического фенотипа. Формирование вегетативных нарушений обусловлено влиянием генетических факторов, приводящих к изменению функции гипоталамуса, гипофиза, половых желез, симпатико-адреналовой системы, а также дисфункции лимбико-ретикулярного комплекса.

Как отражение избыточных симпатических влияний у пациентов с МАС наиболее часто регистрируется синусовая тахикардия. Так, при анализе данных ХМ были зафиксированы суточные колебания сердечного ритма от 54 до 120–130 в 1 мин, в то время как на ЭКГ покоя ЧСС в половине случаев не превышала нормальных значений. Количество эпизодов синусовой тахикардии варьировало от 10 до 416 в течение суток, большинство их приходилось на период активной физической деятельности [41].

Наиболее часто в группе лиц молодого возраста встречаются сочетание ПМК с ложными хордами (ЛХ) ЛЖ (40,4%), изолированные ПМК (23,2%) и ЛХ ЛЖ (17%) [1]. Следует отметить, что пограничные значения пролабирования (менее 3

мм) без утолщения створок митрального клапана (створки менее 5 мм) и значимой регургитации (не более 1 степени) могут быть отнесены к МАС. А в случае выявления семейного или миксоматозного ПМК он должен быть отнесен к самостоятельной нозологической форме [37].

Развитие ЖА при ПМК помимо вегетативной дисфункции и гиперсимпатикотонии [53] может быть связано с аномальной тракцией папиллярных мышц [47], механическим раздражением эндокарда и миксоматозно измененными створками митрального клапана [39, 97]. Известно, что у пациентов с признаками миксоматозной дегенерации митрального клапана среднее количество ЖЭК в сутки и в час было достоверно большим, чем при отсутствии такового [52]. Установлена прямая корреляционная зависимость между частотой, а также степенью тяжести НР и глубиной ПМК. Существуют наблюдения о большей частоте регистрации ЖА при снижении тканевого содержания магния при этой аномалии [41].

Описано, что ВСС у пациентов с ПМК носит аритмогенный генез и обусловлена развитием идиопатической ЖТ или ЖТ на фоне СУИ QT [39, 55, 97, 115, 132], хотя эта связь остаётся спорной [81, 88]. Кроме того, по данным электрофизиологических исследований, у пациентов с ПМК и ВСС было документально подтверждено, что ЖЭК, возникающий в волокнах Пуркинье являлся триггером в развитии ФЖ.

Среди различных патофизиологических механизмов электрической нестабильности миокарда у пациентов с ПМК также описаны следующие факторы: фиброз в области папиллярных мышц и дисфункция митрального кольца [56]. В возникновении злокачественных ЖА при ПМК, вероятно, играет роль комбинация субстрата (региональная гипертрофия миокарда и фиброз волокон Пуркинье) и триггера (механическое растяжение), вызывающего преждевременные ЖЭК из-за первичной морфофункциональной аномалии кольца митрального клапана [56].

По литературным данным, ЛХ ЛЖ также продемонстрировали свою высокую аритмогенную значимость [99]. Для объяснения их влияния на развитие НР описаны несколько механизмов. Во-первых, ЛХ способна функционировать как проводник из-за наличия в ней клеток проводящей системы, генерируя феномен re-entry. Во-вторых, механическое растяжение миокарда в месте прикрепления ЛХ может генерировать появление эктопических импульсов [24]. В-третьих, места прикрепления ЛХ могут выступать в роли участков с пониженной скоростью проведения импульсов, либо полностью их блокировать, вызывая локальные «завихрения» в проводящей системе, способные также запустить механизм re-entry, значительно повышая риск возникновения ЖА. Также ЛХ могут участвовать в ремоделировании сердца, что само по себе является проаритмогенным фактором [24]. Причиной биоэлектрической нестабильности миокарда может служить его морфологическая неоднородность, появляющаяся вследствие локальных нарушений микрокровотока за счет тракции тканей, прилежащих к местам прикрепления ЛХ. К тому же изменения микроциркуляции миокарда, обусловленные ННСТ, также являются причиной развития участков склероза (либо апоптоза). Чередясь с функционально активными зонами, они обуславливают электрическую неоднородность тканей сердца. К формированию очагов эктопической активности и развитию ЖА может приводить раздражение эндокарда под влиянием избыточно длинной ЛХ. Турбулентный ток крови, возникающий вследствие препятствия на его пути в виде поперечного тяжа, также является фактором, способствующим биоэлектрической нестабильности миокарда [24].

Таким образом, ННСТ, в частности МАС, несмотря на отсутствие значимых гемодинамических нарушений, могут способствовать аритмогенезу и обуславливать развитие ЖА во время ФН, в том числе жизнеугрожающих. Учитывая широкую распространенность МАС в общей популяции актуальность изучения аритмий у данной группы больных не вызывает сомнений.

1.7.6. Гипертрофия миокарда при артериальной гипертензии

Гипертрофия миокарда любого происхождения потенциально проаритмогенна [89, 136]. Наиболее частой причиной развития данной патологии в клинической практике является артериальная гипертензия (АГ).

Механизмы развития ЖА при гипертрофии ЛЖ разнообразны и включают как непосредственные изменения электрофизиологических свойств миокарда вследствие его гипертрофии, пролиферации фиброзной ткани, уменьшения межклеточного взаимодействия, так и опосредованные причины, связанные со снижением коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункцией, активацией симпатoadреналовой системы, наблюдаемой у большинства пациентов с АГ [72, 126]. Появляющаяся электрическая негомогенность миокарда, нарушение проницаемости клеточных мембран для различных ионов, увеличение потребности в кислороде также создают предпосылки для возникновения ЖА.

В исследовании М.Ю. Колесника с соавторами получены данные, что мужчины с АГ и НР, индуцированными ФН, характеризуются более выраженным поражением органов-мишеней (более высокими значениями индекса массы миокарда ЛЖ и толщины интима-медиального комплекса сонных артерий, низким значением скорости клубочковой фильтрации) и высокой суточной вариабельностью АД по сравнению с пациентами без аритмий [21]. Авторы показали, что увеличение возраста больных и продолжительности АГ, прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ и каротидного атеросклероза, снижение толерантности к ФН ассоциируются с манифестацией аритмий уже на ранних этапах ТТ. Кроме того, независимыми предикторами ранней индукции ЖА во время ТТ явились возраст более 50 лет, индекс массы миокарда ЛЖ более 120 г/м^2 , низкая толерантность к ФН и высокая вариабельность АД.

Следует принимать во внимание, что тяжелая гипертрофия ЛЖ обычно сопровождается аномальной коронарной ауторегуляцией и коронарным кровотоком, что делает таких пациентов более предрасположенными к микрососудистым ишемическим событиям. Особенно неблагоприятным является сочетание выраженной гипертрофии ЛЖ и пароксизмальной ЖТ [108].

Помимо наличия субстрата, возникновению ЖА-ФН у пациентов с АГ могут способствовать препараты (диуретики), приводящие к электролитному дисбалансу, в частности, гипокалиемии и гипомагниемии, что, в свою очередь, может являться важным пусковым фактором аритмогенеза [139].

Таким образом, учитывая большое количество предпосылок для развития ЖА-ФН в данной группе пациентов, изучение характеристик ЖА у них также требует изучения.

1.7.7. Ишемическая болезнь сердца

ЖА-ФН наиболее часто ассоциированы с ИБС. Согласно литературе, у 36-50% пациентов с ЖА-ФН, а по отдельным данным эта цифра доходит до 85%, в последующем диагностируется ИБС. Некоторые учёные а priori относят все аритмии у больных ИБС к ассоциированным с ишемией миокарда, это же касается и индуцированных ФН. Например, в работе Ляминой с соавторами, у пациентов с ИБС при дозированной ФН ЖА возникали в 29% случаев, из них только у 68% эти ЖА сочетались с изменением сегмента ST. Тем не менее, в этом исследовании все НР, зарегистрированные во время велоэргометрической пробы, признавались «коронарогенными» [28].

Однако есть данные и о том, что появление или увеличение количества ЖА во время пробы с ФН ещё не означает, что у всех больных ИБС все аритмии ишемические. В качестве независимого ведущего фактора в генезе ЖА, провоцирующихся ФН, может выступать гиперсимпатикотония. Аргументом при

этом служит расположение очага желудочковой эктопии вне зоны ишемии. Неоднородность процессов ре- и деполяризации, а также продолжительности рефрактерных периодов в разных частях миокарда может вызвать ЖА и при отсутствии ишемии миокарда. Очевидно, что необходимо дифференцировать ишемические ЖА от некоронарогенных нагрузочных.

В случаях, когда при выполнении теста с ФН получена триада – депрессия сегмента ST, стенокардия и ЖА – ишемический генез аритмии не вызывает сомнений. Сложности диагностики бывают в случаях, когда прогрессирование аритмии опережает признаки ишемии и служит единственным критерием прекращения нагрузочной пробы [4]. Такая проба признаётся сомнительной и не способна ни подтвердить, ни опровергнуть ишемический генез ЖА.

Так, убедившись, что результаты однократной пробы с ФН не позволяют однозначно судить о происхождении ЖА-ФН, Трешкур с соавторами в 2004 г. предложили «Способ диагностики ишемических желудочковых НР у больных ИБС» [43]. При значимом уменьшении или исчезновении ЖА (одиночных и парных ЖЭК на 75%, ЖТ – на 90%) на фоне сублингвально принятого Ng, НР признают ишемическими. Авторы показали, что особое значение проба с Ng приобретает при сомнительном результате нагрузочного теста, когда появление/прогрессирование ЖА является единственным критерием его прекращения. При некоронарогенных ЖА на фоне приёма нитратов аритмия не уменьшится в количестве и/или комплексности, а наоборот, может даже усилиться. Дополнительно проведённая фармакологическая нагрузочная проба с β -АБ, в дальнейшем помогает утвердиться в симпатозависимом характере ЖА. Ввиду различной трактовки генеза ЖА у пациентов с ИБС в проведённых исследованиях данные о выявлении индуцированных ФН аритмий, а именно ишемических ЖА разнятся и не могут сопоставляться.

В своей работе Трежо с соавторами показали, что ЖА, возникающие при ФН у больных ИБС, часто свидетельствовали о тяжёлых стенозах и многососудистом поражении коронарного русла, а также о дисфункции ЛЖ [137]. Однако

Schweikert с соавторами опровергли взаимосвязь ЖА со степенью выраженности коронарного стеноза, доказав, что аритмии наиболее часто сопровождают микрососудистую гипоперфузию миокарда [128].

Группа авторов под руководством Beckerman в 2005 г. пришла к выводу, что ишемическая депрессия сегмента ST менее аритмогенна, чем элевация, ассоциирующаяся с более высоким риском развития ВСС [57].

Elhendy с соавторами оценили взаимосвязь между ЖА-ФН и аномальными движениями стенок миокарда с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) во время ФН. Из 1460 пациентов с промежуточной претестовой вероятностью (ПТВ) поражения коронарных артерий только у 146 (10%) возникли ЖА-ФН [76].

Condini с соавторами описали 47 пациентов с ЖТ, возникшей в период пробы с ФН (выявляемость составила 0,8% из 5730 ТТ), у 40 из которых было заболевание сердца и, в основном, ИБС. При этом ЖТ была непродолжительной и купировалась самостоятельно у всех, кроме одного больного [65].

Milanes с соавторами сообщили о 4% встречаемости ЖТ в 900 ТТ, выполненных пациентам с ИБС, по сравнению с менее чем 0,1% в 1700 тестах среди пациентов без ИБС. Примечательно, что 79% пациентов с ЖТ в их исследовании имели также патологическое смещение сегмента ST. Однако существуют и иные данные. Например, Casella с соавторами оценили взаимосвязь ЖА-ФН и ишемии у 777 пациентов, которые прошли тест с ФН. Несмотря на то, что больные с нагрузочными ЖА были старше и с повышенным уровнем АД, никаких существенных различий в отношении ишемии, индуцированной ФН, обнаружено не было [63].

Кроме того, существуют данные, согласно которым нестабильность электрофизиологических процессов в миокарде у пациентов, страдающих ИБС, связана с нарушением регуляции вегетативного и электролитного баланса, что само по себе является мощной причиной аритмогенеза [31].

Учитывая разноречивые литературные сведения о связи ЖА-ФН с транзиторной ишемией миокарда, напрашивается вывод, что и в этом серьезном

вопросе нет ясности. Вероятно, каждый случай ЖА, а в особенности ЖТ, индуцированной ФН, следует тщательно и индивидуально анализировать, исключая, в первую очередь, ИБС.

1.7.8. «Идиопатические» желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой

Многие исследования, направленные на изучение причин ЖА-ФН, не приводят к результату. До сих пор в случаях, когда при тщательно проведенном медицинском обследовании не удаётся диагностировать заболевание или состояние, являющееся причиной появления ЖА-ФН, аритмии признаются «идиопатическими» [91].

Как уже указывалось, ЖА-ФН, могут быть первым и довольно долго единственным проявлением основного заболевания сердца. Это объяснимо: для появления субстрата, достаточного для визуализации, необходимо время, зачастую довольно продолжительное [42]. Кроме того, в группу «идиопатических» ЖА могут ошибочно быть отнесены аритмии у лиц с отсутствием явного структурного заболевания сердца, но наличием генетически обусловленных потенциально злокачественных патологий, например, каналопатий: СУИ QT, синдром Бругада, КПЖТ.

Детальный сбор анамнеза, анализ характеристик ЖА, тщательное обследование, а также проспективное наблюдение могут способствовать своевременной диагностике основного заболевания и, как следствие, более раннему началу лечения, а в случае необходимости и проведению мероприятий, направленных на профилактику развития ВСС.

1.8. Лечение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой

Существуют данные, что у молодых и бессимптомных лиц без структурной патологии сердца ЖА-ФН не требуют лечения [11].

В остальных случаях, учитывая симпатозависимый характер аритмии, препаратами выбора являются β -АБ, причем как у пациентов с ИБС, так и при некоронарогенных ЖА [9, 51]. Однако такая точка зрения существовала не всегда, и долгое время бытовало мнение о низкой эффективности β -АБ в лечении ЖА [9]. Необходимо добавить, что лечение β -АБ следует проводить на фоне терапии основного заболевания и модификации сердечно-сосудистого риска [25, 57]. При наличии противопоказаний к терапии β -АБ, при их неэффективности или вынужденной ограниченности (например, выраженная гипотензия, бронхоспазм) может рассматриваться хирургический метод устранения очага аритмогенеза – радиочастотная катетерная абляция (РЧКА) или криоабляция. Кроме малой инвазивности, преимущество оперативного лечения заключается в возможности одномоментного забора биоптата, что может стать ключевым диагностическим методом для верификации диагноза и выявления основного заболевания.

Показано, что ВНС играет важную роль в аритмогенезе. Поэтому в настоящее время предпринимаются попытки дополнять терапию β -АБ методами нейронной модуляции (методы симпатической денервации сердца, денервации почек, стимуляции блуждающего нерва, абляции ганглионарного сплетения) для лечения аритмий, в том числе ЖА-ФН. Хороший эффект был получен у пациентов с СУИ QT, но при большинстве других заболеваний, проявляющихся аритмическим синдромом, эти методы все еще находятся в стадии исследования [130].

Большинство авторов сходятся во мнении, что в случаях генетически детерминированных заболеваний, когда специфическая этиопатогенетическая

терапия отсутствует, лечение должно быть персонифицированным и базироваться на результатах углубленного обследования. Главным направлением терапии данных пациентов должна являться АА терапия, обеспечивающая профилактику и лечение жизнеугрожающих ЖА. Для тестирования эффективности применяемой терапии рекомендовано использовать ХМ и нагрузочные пробы [45].

1.9. Прогностическое значение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой

Различная продолжительность периодов проспективных наблюдений опубликованных исследований зачастую способствовала получению кардинально противоположных результатов, в связи с чем долгое время клиницисты не придавали серьезного значения ЖА, появляющимся во время ФН.

В настоящее время, обсуждая прогностическое значение ЖА-ФН, многие исследователи единодушны – прогностическое значение в первую очередь зависит от основного заболевания, вследствие которого ЖА появились. Именно поэтому обосновано направление на обнаружение и оценку выраженности основного заболевания [6, 35].

Особенно важным представляется проведение дифференциального диагноза и определение характера возникающих во время ФН аритмий, так как существует мнение, что у многих пациентов в последующем диагностируется ИБС. Известно, что у больных ишемической болезнью ЖА, возникающие на высоте ФН одновременно с другими признаками ишемии, прогностически наиболее неблагоприятны, и частота ВСС у таких пациентов достигает 23-30% [6].

Всё больше исследователей считают ЖА, регистрирующиеся при ФН, более серьёзным маркером риска развития ВСС, чем ЖА покоя [58, 117]. Особого внимания заслуживают продолжительные исследования. Так, Jouven с

соавторами, наблюдая за пациентами в течение 23 лет, выявили, что мужчины с частыми ЖЭК в период ФН без установленного заболевания сердца, имели более высокую смертность от сердечно-сосудистых причин [93]. По результатам же Фрамингемского исследования, датируемого с 1948 г., ЖА-ФН ассоциировались с повышенными показателями смертности от любых причин, но не были связаны с серьёзными кардиоваскулярными событиями [58, 113]. При этом взаимосвязь аритмии с повышенным риском ВСС не зависела от градаций ЖА, наличия её в ВП, дисфункции ЛЖ или ишемического смещения сегмента ST. Вместе с тем, достаточно сложно доказать причинно-следственную связь между нагрузочной аритмией и манифестацией основного заболевания спустя годы.

Всё чаще публикуются данные о большей злокачественности ЖА, появляющейся именно в раннем ВП [71, 118].

Что касается здоровой популяции, то существует мнение, что в ней значимость аритмии, появившейся только в одном нагрузочном тесте, ничтожно мала. Однако пациенты, у которых ЖА воспроизводимы, образуют группу более склонную к развитию ССЗ при долгосрочных проспективных исследованиях [57].

Есть мнение, что ЖТ, индуцированная ФН, редко возникает при отсутствии органических заболеваний сердца, а идиопатическая ЖТ, возникшая при ФН, не несёт опасности [131]. Однако стоит повторить, что на формирование субстрата, доступного для визуализации, необходимо время и ЖА, появляющиеся при ФН, могут являться первым и долгое время единственным проявлением основного заболевания сердца. Так, в исследовании Бокерии с соавторами все случаи ВСС, связанные с ФН и занятиями спортом у молодых лиц, в подавляющем большинстве были сопряжены с наличием не диагностированных заболеваний, таких как кардиомиопатии или первичные электрические болезни сердца [6].

Очевидно, что и в вопросе прогностического значения ЖА-ФН у специалистов нет единого мнения.

После изучения литературных источников становится очевидным, что, несмотря на повышенное внимание к проблеме ЖА в целом, НР, обусловленные

физическими усилиями, по-прежнему остаются наименее изученными и несистематизированными среди других аритмий. Отчасти это связано с тем, что дизайн и методы проведенных в разные периоды времени исследований значительно различались. Также свой вклад вносит малая симптомность таких аритмий и отсутствие их на ЭКГ покоя. Однако если принять во внимание данные литературы о более серьезной значимости этих НР в сравнении с ЖА покоя, высокой встречаемости их при прогностически неблагоприятных заболеваниях, манифестирующих этими НР, актуальным представляется разработка способов их активного выявления и тщательного изучения с целью предупреждения развития грозных осложнений, в частности, ХСН. Очевидно, что бдительность по отношению к электрокардиографическим особенностям аритмий у пациентов с генетически детерминированными заболеваниями, позволит своевременно выявлять лица с высоким риском развития ВСС и предупреждать её.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

В период с 2015 по 2019 гг. на базе Федерального бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (НМИЦ) в научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии (НИЛ ЭК) выполнялось аналитическое ретроспективное и проспективное исследование.

Был проанализирован архив заключений ХМ пациентов, находящихся на динамическом наблюдении в НИЛ ЭК и в поликлиническом отделении НМИЦ. Из них отобраны 203 записи ХМ с преимущественным/преобладающим/изолированным распределением ЖА в периоды бодрствования независимо от их общего суточного количества. Периодами бодрствования считались все участки наблюдения вне зависимости от времени суток, кроме периодов сна; сон был размечен во всех записях согласно дневнику пациента. Из 203 пациентов были отобраны 178 человек, у которых на основании анализа электронных историй болезни отсутствовали противопоказания к проведению нагрузочной пробы, и с помощью телефонного контакта пациенты приглашались в НИЛ для разъяснения плана предстоящего обследования, подписания информированного согласия и разрешения на обработку персональных данных. Далее проводилась очная консультация, включающая сбор анамнеза и физикальное обследование. После регистрации стандартной ЭКГ покоя для выполнения нагрузочной пробы на тредмиле отобраны 167 человек без АА терапии и критериев невключения в исследование. Из 167 пациентов, выполнивших ТТ, критериям включения удовлетворяли 80. Все

пациенты были европеоидной расы, обследовались амбулаторно. Возраст больных составил от 18 до 76 лет (медиана возраста 45 лет), 38 мужчин (49,4%).

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НМИЦ.

Работа выполнена в рамках гранта Министерства науки и высшего образования №075-15-2020-800 «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции».

Критерии включения в исследование:

- подписанное информированное согласие
- возраст ≥ 18 лет
- синусовый ритм
- появление и/или прогрессирование ЖА во время ФН
- воспроизводимость ЖА, появляющихся и/или прогрессирующих во время ФН и/или раннего ВП

Критерии невключения:

- наличие противопоказаний к проведению пробы с ФН
- изменения на ЭКГ покоя, затрудняющие интерпретацию нагрузочного теста
- ХСН I-IV ФК [38]
- известный диагноз ИБС
- перенесенный инфаркт миокарда
- врожденные и приобретенные пороки сердца
- кардиомиопатии
- перенесенный миокардит
- доказанные каналопатии
- хронические заболевания в стадии обострения
- наличие электролитных нарушений
- хроническая обструктивная болезнь легких

- отказ пациента от участия в исследовании и обработки персональных данных

2.2. Методы исследования

2.2.1. Обязательные исследования

Всем больным, включенным в исследование, проведено следующее обследование:

- общеклиническое обследование
- лабораторные исследования
- стандартная ЭКГ в 12 отведениях
- ХМ в 12 отведениях
- трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ)
- пробы с ФН: ТТ, выполненный дважды для определения воспроизводимости ЖА
- ОФП с пропранололом (60 мг) во время ТТ (проводилась всем при отсутствии противопоказаний)
- ментальные пробы (МП)
- кистевая динамометрия.

Общеклиническое обследование

Исходно у всех пациентов изучалась первичная медицинская документация (амбулаторные карты, выписки из стационаров, заключения специалистов) с целью ознакомления, установления основного диагноза, сопутствующей патологии и выявления противопоказаний к проведению нагрузочного теста. У всех больных был проведён сбор анамнеза заболевания, жизни, аллергических реакций, наличия профессиональных вредностей, выяснялись наследственные

факторы. За отягощённую наследственность принимались ранние ССЗ и случаи ВСС у близких родственников. Уровень повседневной физической активности оценивался на основании опроса: «сидячий образ жизни» оценивался по длительности пребывания за компьютером или перед телевизором (более 3 часов в день) в сочетании с отсутствием регулярных ФН. Статус табакокурения и употребления алкоголя оценивался в соответствии с данными на момент обследования. Пациенты относились к курящим при указании на употребление одной и более сигареты в неделю. Пациенты относились к употребляющим алкоголь при употреблении его один раз в неделю и чаще; к злоупотребляющим – мужчины, потребляющие более 45 г алкоголя в день, женщины – 35 г (в пересчете на абсолютный спирт).

Физикальный осмотр

Антропометрия осуществлялась согласно стандартным методикам. Расчёт индекса массы тела (ИМТ) осуществлялся по формуле Кетле. Измерение уровня артериального давления (АД) проводилось с помощью автоматического тонометра Omron 705IT (Япония) в положении сидя после 10-минутного отдыха на правом и левом плече поочередно, затем на плече с полученными большими значениями 3 раза с интервалом в 1 мин, рассчитывалось среднее АД полученных измерений. АГ по данным «офисного» измерения определялась как состояние, при котором средний уровень систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) равнялись / были более 140 и 90 мм рт. ст. соответственно.

Особое внимание уделялось жалобам на ухудшение переносимости ФН, в том числе жалобам на предобморочные и обморочные состояния во время дневной активности, а также их связи с психоэмоциональными нагрузками, временной взаимосвязи ЖА с перенесенными ранее заболеваниями, наличием НР у ближайших кровных родственников. Длительность существования ЖА (документированной) оценивали с учетом анализа анамнестических данных, а также архивных ЭКГ и ХМ.

Лабораторные методы обследования

Клинический анализ крови и биохимические исследования выполнялись в клинико-диагностической лаборатории НМИЦ на автоматическом биохимическом анализаторе “Hitachi-902” (Япония) с применением реактивов и контрольных материалов фирмы “Roche” (Швейцария). Клинический анализ крови проводился с целью исключения состояний, препятствующих проведению нагрузочных проб (острые инфекционные процессы, анемии). Анализ биохимических показателей был направлен на исключение электролитных нарушений, оценку липидного обмена, функции щитовидной железы и почек.

Стандартная электрокардиография в 12 отведениях

Стандартная запись ЭКГ проводилась всем больным в горизонтальном положении в 12 общепринятых отведениях при скорости лентопротяжного механизма 25 и 50 мм/с на электрокардиографе GE Medical Systems MAC 1200 ST (США).

Холтеровское мониторирование

ХМ в 12 отведениях проводилось с помощью носимого суточного монитора ЭКГ «Кардиотехника-4000-7» с использованием программы «КТ Result 3» (НАО «Институт кардиологической техники», Россия), которая позволяет анализировать количество ЖА, а также распределение аритмии в течение времени наблюдения в условиях привычных для больного с последующим сопоставлением полученных данных с записями дневника пациента. Обращалось особое внимание на появление/прогрессирование ЖА в периоды бодрствования (в том числе во время ФН) и сопутствующие им субъективные ощущения.

Эхокардиографическое исследование

ЭхоКГ проводилась для определения структурно-функционального состояния миокарда и количественной оценки степени изменений клапанного аппарата на приборе Philips iE33 Matrix (Нидерланды).

С помощью М, В и доплер-режимов оценивались размеры сердечных полостей, толщина стенок, сократимость желудочков, состояние клапанного

аппарата и подклапанных структур, а также выраженность регургитации, скорость и направление движения крови в сосудах и диастолическая дисфункция миокарда.

Проба с физической нагрузкой – тредмил-тест

Без какой-либо терапии (препараты, которые могли повлиять на толерантность к ФН и/или обладали АА действием отменялись за два периода полувыведения (амиодарон не принимал никто из пациентов)), за исключением гипотензивной (15 человек принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 10 – блокаторы рецепторов к ангиотензину II), пациентам, включенным в исследование, проводился ТТ по стандартному протоколу Bruce [4] на оборудовании «Schiller CS-200» (Schiller, Швейцария) с использованием регистрирующей 12 отведений ЭКГ системы «Кардиотехника-07» (НАО «Институт кардиологической техники», Россия). ЭКГ регистрировалась непрерывно на протяжении всего ТТ и в ВП до восстановления исходных уровней ЧСС и АД. Данные нагрузочных проб сохранялись в памяти прибора с целью дальнейшего тщательного анализа, необходимые фрагменты ЭКГ распечатывались.

Субмаксимальная ЧСС рассчитывалась автоматически по формуле: $[(220 - \text{возраст больного}) \times 0,85]$. АД измеряли автоматически с ручным контролем сфигмоманометром (по методу Короткова) до начала ФН, в середине каждой ступени и в конце каждой из пяти минут ВП.

Критериями прекращения ТТ, помимо общепринятых [111], являлись достижение субмаксимальной ЧСС, прогрессирование ЖА до непрерывно рецидивирующих и устойчивых ЖТ, а также желание пациента (по причине усталости, невозможности дальше выполнять пробу).

Проба считалась положительной при выявлении достоверных ишемических изменений ЭКГ [4] и/или появлении стенокардии напряжения. В случае прогрессирования ЖА при ФН без клинических и ЭКГ признаков ишемии миокарда (стенокардия и диагностически значимое смещение сегмента ST) проба

считалась сомнительной [4]. Для уточнения причины прогрессирования ЖА в таких случаях проводилось дополнительное обследование.

Тем, у кого ЖА во время ТТ появлялась и/или прогрессировала (носила нагрузочный характер), для определения воспроизводимости результатов на следующий день при аналогичных условиях выполнялся повторный ТТ. Прогрессированием ЖА считалось: увеличение количества одиночных ЖЭК в 2 и более раз (подсчет ЖЭК выполнялся за каждую минуту исследования автоматически), а также увеличение комплексности ЖА: появление парных ЖЭК и эпизодов УИР/ЖТ. В случаях, когда прогрессирование ЖА проявлялось изолированно в увеличении количества одиночных или появлении и/или увеличении количества парных ЖЭК, а также возникновении только одного эпизода неустойчивой ЖТ (при отсутствии гемодинамических проявлений – относительный критерий прекращения нагрузки), проба не прекращалась и доводилась до значений субмаксимальной ЧСС. Однако, учитывая, что переход неустойчивой ЖТ в устойчивую может быть мгновенным и непредсказуемым, повторение эпизодов неустойчивой ЖТ (начиная с 2-х) рассматривалось в качестве обязательного критерия прекращения ФН.

У пациентов с отсутствием ЖА в покое, обращалось пристальное внимание на частоту синусового ритма при возникновении аритмии; воспроизводимыми признавались НР, возникающие при аналогичной ЧСС и имеющие одинаковую, в сравнении с первым ТТ, морфологию.

Во время каждого ТТ, кроме ЭКГ параметров, оценивались симптомность, гемодинамическая значимость, морфология и комплексность ЖА, ЧСС, при которой возникала аритмия, СВ ЧСС в раннем ВП, хронотропный резерв сердца (ХРС), ТСР и ВСР.

СВ ЧСС определяли на 1-ой мин (разность между ЧСС на пике ФН и ЧСС через 1 мин после прекращения ФН), 2-ой мин (разность между ЧСС в конце 1-ой мин ВП и ЧСС по истечении 2-ой мин ВП) и 3-ей мин ВП (разность между ЧСС в конце 2-ой мин ВП и ЧСС по истечении 3-ей мин ВП).

ТСР анализировалась автоматически, использовались критерии предложенные Schmidt с соавторами [126]. Вычислялись параметры: TO — «начало турбулентности» и TS — «наклон турбулентности». TO рассчитывалось как отношение разницы 2-х следующих за желудочковой экстрасистолой RR-интервалов и 2-х предшествующих ей RR- интервалов, выраженное в процентах. Показатель TS определялся как максимально позитивное значение наклона линейной регрессии между значениями интервала RR (мс) и последовательным номером любых 5 из 20 циклов интервалов RR, следующих за ЖЭК (выражается TS в мс/RR). Прогностически неблагоприятными показателями ТСР считаются положительные значения «начала» турбулентности, то есть $TO > 0$ и уменьшение «наклона» турбулентности, то есть $TS < 2,5$ мс/RR.

Ограничения для включения ЖЭК в анализ ТСР: наличие не менее 20 синусовых интервалов RR перед и после ЖЭК. Исключались из анализа экстрасистолы, если им предшествовала выраженная тахи- или брадикардия с интервалами RR менее 300 мс или более 2000 мс. Также не учитывались RR с разницей между предшествующими синусовыми интервалами > 200 мс, с отличием $> 20\%$ от среднего из 5 последовательных синусовых интервалов. Минимальный индекс преждевременности ЖЭК составлял 20% и постэктопическая пауза была длиннее минимум на 20% нормального RR интервала (критерий исключения вставочных ЖЭК).

При оценке ВСР в претесте на короткой записи (5 мин) оценивались низкочастотные (LF) и высокочастотные (HF) компоненты, выраженные в абсолютных единицах мощности (ms^2), далее рассчитывался коэффициент симпатовагального баланса LF/HF. Границы нормы данного коэффициента составляли 1,5-2 [61]. Очень низкочастотная компонента, полученная из кратковременной записи, считается сомнительной и поэтому не оценивалась.

Острая фармакологическая проба с пропранололом

ОФП с пропранололом (60 мг перорально) проводилась всем пациентам, включенным в исследование не имеющим противопоказаний к приёму β -АБ. Через 1 час после приема пропранолола (на фоне предполагаемого максимума его действия) проводился повторный ТТ; изменение симпатического влияния на сердце оценивалось по динамике ЧСС в покое и при ФН.

Проба считалась положительной, если количество ЖА значительно уменьшилось или аритмия исчезла.

Значимым уменьшением количества ЖА считалось уменьшение одиночных ЖЭК на 75% и более, парных – на 75% и более, ЖТ – на 90% и более [133].

Проба признавалась отрицательной, если количество ЖА не изменилось или увеличилось.

Неполный эффект от пропранолола регистрировался при меньшем уменьшении количества ЖА, чем заявлено для положительной пробы: одиночных ЖЭК и парных менее, чем на 75%, ЖТ менее, чем на 90%.

Ментальные пробы

Пациентам, включенным в исследование, при одновременной непрерывной регистрации ЭКГ в 12 отведениях с целью провокации психоэмоционального напряжения были проведены следующие МП: ментальный тест Струпа (МТС), арифметический счет в уме, «возврат гнева» и разговор о болезни [3]. Данные тесты выбраны в связи с их простотой и доступностью проведения, не зависящей от оснащения клиники. Пробы чередовались с периодами покоя (отдыха/релаксации). АД измерялось в середине и конце каждой пробы, а также в середине периодов покоя.

МТС состоял из 3-х этапов:

1. Пациенту предлагалась карта слов, где были напечатаны названия цветов черными чернилами на белом фоне. Необходимо было прочитать слова за максимально короткий промежуток времени.

2. Далее предлагалась карта, на которой были представлены разноцветные многоугольники. Необходимо было назвать цвета за максимально короткий промежуток времени.

3. В заключительном этапе предлагалась карта слов, напечатанных шрифтом разного цвета, не соответствующим написанному. Необходимо было прочитать слова и обозначить цвет шрифта, которым они написаны.

Всего использовалось пять цветов и слов: «красный», «синий», «зеленый», «коричневый» и «фиолетовый». Слова и цвета были представлены на белых картах в виде матрицы, состоящей из 10 строк и 10 столбцов. Каждый из пяти цветов (или слов) встречался дважды в каждой строке и в каждом столбце, однако они не повторялись подряд и не образовывали каких-либо закономерных последовательностей. Слова с несоответствующими шрифту значениями были напечатаны одинаковое количество раз краской каждого из четырех остальных цветов (например, слово “красный” было напечатано одинаковое количество раз краской синего, зеленого, коричневого и фиолетового цветов).

Арифметический счет в уме. Пациент последовательно вычитал в уме из числа 300 цифру 13. Тест проводился в быстром темпе бесперебойно, а также сопровождался фразами со стороны врача: «Как можно быстрее, как можно меньше ошибок».

Разговор о болезни. С пациентом велась беседа о его заболевании: когда и как оно началось, его отношение к аритмии, испытывает ли страх смерти и т. д.

«Возврат гнева». Пациенту предлагалось словесно в подробностях описать событие, вызвавшее у него чувства гнева и/или обиды. Чтобы воспоминания могли оказать более выраженный провоцирующий эффект, предлагалось вспомнить ситуацию, произошедшую не более 3-х месяцев тому назад.

Кистевая динамометрия

Пациент, находясь в положении сидя, брал динамометр в руку, противоположную той, на которую была наложена манжета для измерения АД.

Руку вытягивал в сторону до выпрямления локтевого сустава. Сначала на протяжении 2 мин плавно наращивал усилие, а затем еще в течение 1 мин сжимал на максимуме усилия. ЭКГ в 12 отведениях непрерывно регистрировалась на протяжении всей пробы. АД фиксировалось перед началом и в конце каждой из 3-х мин пробы.

2.2.2. Исследования, проводившиеся по показаниям

По показаниям проводилось следующее обследование:

- фармакологическая проба с нитроглицерином (Ng)
- сигнал-усреднённая ЭКГ
- стресс-ЭхоКГ с ФН
- коронароангиография (КАГ)
- эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) с последующим исследованием биоптата
- магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) сердца в режиме жироподавления
- сцинтиграфия миокарда
- МТМ ЭКГ
- консультации специалистов (эндокринолог, гастроэнтеролог, отоларинголог, генетик, психолог, психотерапевт).

Фармакологическая проба с нитроглицерином

У каждого включенного в исследование пациента рассчитывалась предтестовая вероятность (ПТВ) ИБС с учетом пола, возраста, характера болевого синдрома в грудной клетке или одышки [3]. При наличии факторов риска и/или ПТВ более 15% (умеренный и высокий риск) с целью исключения ишемического характера нагрузочных ЖА при условии воспроизводимости результатов ТТ на следующий день в те же часы проводилась парная фармакологическая проба с 0,5

мг Ng. Проба считалась положительной, если на фоне принятого сублингвально Ng значительно (в 2 и более раз) уменьшалось количество ЖА-ФН, снижалась их комплексность, или они исчезали [4]. Известно, что благодаря опосредованному антиангинальному воздействию нитратов на область ишемии, ЖА, исходящие из этой зоны, исчезают, что является дополнительным дифференциально-диагностическим критерием. С целью верификации ЖА, исходящих из зоны транзиторной ишемии, проводились визуализирующие методы исследования миокарда (стресс-ЭхоКГ, сцинтиграфия миокарда) или КАГ.

Проба считалась отрицательной, если при повторном ТТ после приёма Ng количество ЖА не менялось или увеличивалось. Такие нагрузочные ЖА признавались симпатозависимыми, их характер уточнялся в процессе дальнейшего обследования.

Сигнал-усредненная электрокардиограмма

Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) определялись как низкоамплитудные (5–20 мкВ) и высокочастотные (свыше 20–50 Гц) электрические сигналы, локализованные в конечной части QRS комплекса или в начале сегмента ST [123].

В данном исследовании использовался регистратор «Кардиотехника-4000-7» и программное обеспечение «Кардиотехника» (НАО «Институт кардиологической техники», Россия) ввиду того, что стандартная ЭКГ не позволяет регистрировать сигналы из-за их крайне низкой амплитуды, в результате чего ППЖ фактически нельзя дифференцировать от шумовых компонентов стандартного ЭКГ-сигнала. Эти низковольтные потенциалы можно зарегистрировать после специальной обработки ЭКГ-сигнала с помощью специального усилителя и компьютерного усреднения, который установлен на регистраторе «Кардиотехника-4000-7».

Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой

Стресс-ЭхоКГ с ФН на тредмиле по стандартному протоколу Bruce выполнялась врачом функциональной диагностики с использованием диагностической ультразвуковой системы Philips iE33 Matrix (Нидерланды) по

стандартному протоколу с целью неинвазивной диагностики ИБС у пациентов с положительной пробой с Ng. Производилось визуальное выявление локальной дисфункции ЛЖ путём сравнения ЭхоКГ изображений, полученных в покое и на высоте ФН, с использованием четырехчастотного дисплея.

У пациентов с частыми и/или высококомплексными ЖА в раннем ВП стресс-ЭхоКГ была неинформативна. Такие больные сразу направлялись на КАГ.

Эндомиокардиальная биопсия с последующим исследованием биоптата

ЭМБ выполнялась в ходе процедуры РЧКА очага эктопии в области соединения перегородки и передней стенки правого или ЛЖ с помощью стандартного биотома в НИО аритмологии НМИЦ. Изготовление и исследование препаратов с использованием электронно-оптической микроскопии с гистохимическим анализом происходило в НИЛ патоморфологии НМИЦ.

Многосуточное телемониторирование электрокардиограммы

МТМ ЭКГ в 12 отведениях проводилось с помощью носимого суточного монитора ЭКГ «Кардиотехника-4000-7», обрабатывалось с использованием программы «КТ Result 3» (НАО «Институт кардиологической техники», Россия). Для проведения исследования помимо регистратора, установленного на визите, пациенту выдавался смартфон с программой, поддерживающей синхронизацию оборудования и способствующей зарядке регистратора, кабель для соединения регистратора и смартфона, зарядное устройство для смартфона и запасные электроды.

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Организация исследования и анализ данных проводились в соответствии с требованиями доказательной медицины. Была сформирована база данных исследования. Полученные результаты обрабатывались с участием сотрудников

лаборатории биостатистики научно-исследовательского отделения математического моделирования и анализа НМИЦ с помощью статистической программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). При первичном и разведочном анализе для оценки однородности подгрупп по отдельным показателям использовались вычисления основных статистик, а также кластерный анализ и анализ главных компонент — по совокупности показателей. При сравнении подгрупп между собой по отдельным показателям использовались непараметрические критерии и методы множественных сравнений; при сравнении по совокупности показателей — дискриминантный анализ. При анализе влияния терапии использовались непараметрические критерии для связанных выборок. Анализ ассоциаций между показателями проводился с использованием коэффициентов корреляции Спирмена, критерия Краскела-Уоллиса. При анализе одиночных сравнений различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$; при параллельном сопоставлении нескольких показателей или нескольких групп в соответствии с принципом Бонферрони в качестве порогового значения было выбрано $p \leq 0,01$.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Общая характеристика исследуемой группы

167 пациентов, отобранных для выполнения нагрузочных проб, были объединены одним общим явлением – желудочковой эктопией, возникающей в периоды бодрствования по данным ХМ. Из 167 пациентов, выполнивших в НИЛ ЭК нагрузочную пробу, у 65 (38,9%) во время ТТ НР исчезали или сохранялись без прогрессирования, у 22 (13,2%) – ЖА отсутствовали при ТТ, то есть эти пациенты (87 чел. – 52,1%) не соответствовали критериям включения в данное исследование. Наблюдение за ними проводилось сотрудниками НИЛ ЭК согласно рекомендациям и алгоритму ведения пациентов с ЖА от 2015 г. [35, 50].

Дальнейшая работа проводилась с 80 пациентами (возраст от 25 до 72; 31 мужчина), у которых во время ТТ появлялись и/или прогрессировали воспроизводимые ЖА; 8 чел. из них имели длительный период проспективного наблюдения в Центре. У всех 80 пациентов генез ЖА, то есть причинно-следственную связь аритмии с каким-либо заболеванием, предстояло выяснить. Среди основных диагнозов, которые фигурировали в медицинский документах, были: ГБ (38 чел. – 47,5%), ПМК (12 чел. – 15%), расстройства ВНС (5 чел. – 6,25%), «идиопатическими» ЖА признавались у 25 (31,25%) чел.

Согласно опросу, а также данным представленной медицинской документации, длительность существования аритмии у пациентов, включенных в исследование, была следующей: менее 12 мес. – 3 чел. (3,75%), 12-35 мес. – 46 чел. (57,5%), 36-59 мес. – 19 чел. (23,75%), 60 и более мес. – 12 чел. (15%). Преобладали больные с анамнезом аритмии 12-35 мес.

Жалобы, патогномоничные для НР, предъявляли менее половины обследованных, иногда описанные ощущения носили неспецифический характер и часто не совпадали с периодом ФН и временем появления ЖА, как при проведении ТТ, так и при анализе дневниковых записей ХМ. Таким образом, при активном расспросе из 80 включенных в исследование только у 35 чел. (43,8%) жалобы и ЖА совпадали во времени.

3.1.1. Общие данные, полученные в ходе холтеровского мониторирования

Во время ХМ субмаксимальная ЧСС была достигнута только у 33 (41,3%) включенных в исследование.

Учитывая, что интерес представлял прежде всего период физической активности, были проанализированы лестничные пробы, входящие в протокол ХМ, и проведён прицельный анализ жалоб, появившихся во время или сразу после ФН. Выяснилось, что жалобы во время ХМ предъявлялись чаще, чем при расспросе, преобладали ощущения учащенного сердцебиения – у 20 чел. (25%), а также одышка и чувство нехватки воздуха на высоте ФН – у 11 (13,8 %), 3 (3,8%) пациента жаловались на усталость и 3 (3,8 %) – на головокружение. Характерные же для НР жалобы в виде перебоев в работе сердца были описаны только одним (1,3%) пациентом в ВП после ФН.

Одиночные ЖЭК были выявлены у 100% пациентов, включенных в исследование (в патологическом количестве – у 70 чел. (87,5%)), при этом эпизоды аллоритмии по типу би-, три-, квадригеминии регистрировались у 24 чел. (30%); парные ЖЭК – у 52 чел. (65%), УИР с ЧСЖ менее 100 в 1 мин – у 1 чел. (1,3%), неустойчивая ЖТ с ЧСЖ 120-180 в 1 мин – у 36 чел. (45%).

Более чем у половины пациентов (50 чел. – 62,5%) регистрировались мономорфные ЖЭК, что свидетельствовало о функционировании одного эктопического очага. У остальных 30 чел. (37,5%) – несколько морфологий ЖЭК,

что, вероятно, связано с наличием нескольких активных эктопических центров, из них у 11 чел. (13,8%) при ФН регистрировались ЖЭК более, чем одной морфологии (две-три). Кроме того, у 17 чел. (21,3%), наряду с ЖА во время бодрствования, отмечались и ЖА другой морфологии во время сна («ночные» ЖА).

Признаки желудочковой парасистолии, такие как колебание предэктопических интервалов более 100 мс, сливные комплексы, определяемая частота работы парацентра во время ХМ – были выявлены у 37 (46,3%) пациентов, включенных в исследование.

3.1.2. Общие данные, полученные в ходе тредмил-теста

Во время ТТ наряду с прогрессированием ЖА наблюдались следующие критерии прекращения пробы: достижение субмаксимальной ЧСС – у 57 чел. (71,3%); ишемическая депрессия сегмента ST на высоте ФН – у 3 (3,75%). У остальных единственной причиной прекращения ТТ была аритмия: прогрессирование ЖА – у 20 чел. (25%), из них у 2 чел. (2,5%) – внезапное развитие устойчивой ЖТ, у 18 чел. (22,5%) – рецидивирующие (≥ 2) неустойчивые ЖТ.

При анализе ощущений больных выяснилось, что только 23 чел. (28,8%) имели жалобы на высоте ФН, из них 7 (8,8%) – на одышку и нехватку воздуха на высоте ФН, 3 (3,8%) – на одышку и учащенное сердцебиение, 9 (11,3%) – только на учащенное сердцебиение, 1 (1,3%) – на головокружение и слабость и 3 (3,8%) – на физическую усталость.

Гемодинамически значимой ЖА оказалась у 2 (2,5 %) пациентов. В одном случае внезапно на 1-ой мин ФН появились выраженное головокружение, слабость, развилось пресинкопальное состояние, причиной которого стала устойчивая мономорфная ЖТ с ЧСЖ до 192 в 1 мин НР купировались

самостоятельно после прекращения ФН, перехода в полугоризонтальное положение. Во втором случае на фоне развившейся при ФН ишемии миокарда возникли непрерывно рецидивирующие полиморфные ЖТ из 3-5 комплексов с ЧСЖ до 180 в 1 мин НР купировались самостоятельно после прекращения ФН. Пациент был экстренно госпитализирован для проведения КАГ.

3.1.3. Результаты фармакологической пробы с нитроглицерином

40 пациентов (50%) имели показания к проведению пробы с Ng (описана выше в главе «Материалы и методы»). У 3 мужчин ЖА возникали на фоне значимой ишемической депрессии сегмента ST, поэтому проба с Ng не проводилась, пациенты сразу были направлены на КАГ.

У 25 (31,3%) пациентов из 37, выполнивших пробу с Ng, она оказалась отрицательной, у 12 (15%) – положительной, то есть отмечалось значимое уменьшение количества и комплексности ЖА на фоне сублингвально принятого Ng. Примечательно, что у всех из этих 12 чел. ишемических изменений сегмента ST и стенокардии во время ФН не было.

Таким образом, с помощью фармакологической пробы с Ng у 12 (15%) больных была заподозрена связь ЖА-ФН с транзиторной ишемией миокарда.

3.2. Формирование групп по результатам обследования

По результатам проведенных исследований ЖА, связанные с транзиторной ишемией миокарда, имели 15 пациентов: 3 чел. (возраст от 45 до 65 лет, медиана возраста 50 лет; 3 мужчины) с ЭКГ-признаками транзиторной ишемии миокарда при ТТ и 12 чел. (возраст от 47 до 70 лет, медиана возраста 57; 1 мужчина) с

положительной пробой с Ng. Они составили I группу наблюдения (возраст от 45 до 70 лет, медиана возраста 58 лет; 4 мужчины (26,7%)).

Все они были обследованы согласно рекомендациям по ведению пациентов со стабильными формами ИБС – диагноз ИБС у них подтвердился с помощью визуализирующих методов исследования миокарда и КАГ [36]. У 14 больных были выявлены однососудистые поражения (ПМЖА – 10 чел., ОА – 4 чел.), у 1 чел. – многососудистое (ПМЖА, ОА, ПКА).

У оставшихся 65 (81,3%) чел. прямых указаний на связь ЖА с транзиторной ишемией миокарда не было: у 25 пациентов проба с Ng оказалась отрицательной; у 40 чел. она не проводилась, так как больные имели низкую ПТВ ИБС и/или у них отсутствовали ФР развития ССЗ. Таким образом, данные 65 пациентов составили II группу наблюдения – с ЖА, не связанными с транзиторной ишемией миокарда. Продолжая обследование с целью обнаружения у них причин аритмогенеза, были выявлены:

- у 25 (31,3%) чел. – ГБ II стадии (возраст от 27 до 72 лет, медиана возраста 54 года; 10 мужчин (40%)); по данным ЭхоКГ среднее значение индекса массы миокарда ЛЖ у данных пациентов было 110 ± 19 г/м², индекс объема левого предсердия – $31 \pm 7,3$ мл/м²; они составили подгруппу ПА;

- у 21 (26%) чел. – МАС (возраст от 25 до 65 лет, медиана возраста 42 года; 11 мужчин (52%)): 14 чел. (66,7%) с пролабированием створок митрального клапана до 2 мм без их утолщения и без семейного анамнеза ПМК, с митральной регургитацией 1 степени; 7 чел. (33,3%) с ЛХ ЛЖ. Других ССЗ у них не верифицировано. Данные пациенты составили подгруппу ПВ;

- у 19 (24%) чел. (возраст от 28 до 52 лет, медиана возраста 34 года; 6 мужчин (32%)) каких-либо структурных изменений сердца обнаружить не удалось – ЖА-ФН после тщательного обследования представлялись «идиопатическими»; они составили подгруппу ПС.

Согласно отечественным рекомендациям, пациенты I группы и ПА подгруппы имеют риск развития ХСН, так как ИБС и ГБ являются основными

причинами ХСН в России [38]. Поэтому своевременное выявление этих нозологий будет способствовать первичной профилактике ХСН. В то же время, согласно обновленной и представленной АНА/ACC/HFSA в 2022 г. классификации сердечной недостаточности (СН) [90], пациенты группы I и подгруппы IА имеют уже доклинические стадии СН, а именно стадию В (пре-СН) и стадию А (риск развития СН) соответственно. Раннее выявление у них ССЗ будет способствовать первичной профилактике клинически выраженной СН. Учитывая, что у большинства из этих пациентов ЖА-ФН явилась одним из первых (у некоторых единственным) симптомом имеющегося заболевания сердца, важным представляется выявление клинико-электрокардиографических особенностей ЖА-ФН, характерных для этих прогностически неблагоприятных заболеваний.

3.2.1. Характеристика пациентов различных групп

В таблице 1 представлен результат сравнения исходных характеристик групп, включенных в исследование. Для сравнения по полу использован критерий хи-квадрат, для сравнения количественных показателей — критерий Краскела-Уоллиса с Post-hoc с попарными сравнениями для выявления индивидуальных различий между группами. В последнем столбце приведено р-значение совместного сравнения 4-х групп/подгрупп и указаны пары групп/подгрупп, между которыми имеется статистически значимое различие.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, по группам, исходные данные (указаны медианы и квартили)

Показатель	I группа (n=15)	II группа (n=65)			p
		IIА (n=25)	IIВ (n=21)	IIС (n=19)	
Пол:					

мужчины, n (%)	4 (26,7%)	10 (40%)	11 (52,4%)	6 (31,6%)	0,39
Возраст, лет	58 45–70	54 26–72	42 25–65	34 28–52	<0,0001 (I vs IIВ, I vs IIС, IIА vs IIС)
ИМТ, кг/м ²	26,4; (24,5; 32,4)	26,4; (24,6; 28,4)	25,0; (23,1; 26,5)	22,4; (19,0; 25,4)	0,004 (I vs IIС, IIА vs IIС)
ЧСС в 1 мин в покое	74; (71; 77)	74; (68; 86)	83; (75; 96)	87; (67; 91)	0,07
Уровень САД, мм рт. ст.	131; (122; 145)	130; (120; 147)	120; (110; 127)	120; (109; 130)	0,02
Уровень ДАД, мм рт. ст.	84; (73; 89)	85; (75; 97)	70; (70; 80)	80; (75; 88)	0,0007 I vs IIВ, IIА vs IIВ
Длительность существования аритмии, мес.	24; (24; 36)	70; (24; 120)	36; (24; 70)	27; (12; 72)	0,23

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Из таблицы 1 и попарных сравнений следует, что больные ИБС были статистически значимо старше пациентов с МАС и «идиопатическими» ЖА, больные с ГБ – пациентов с «идиопатическими» ЖА. ИМТ у больных ИБС и ГБ значимо превышал таковой у пациентов с «идиопатическими» ЖА. Более высокие исходные цифры диастолического АД ожидаемо отмечались в группах больных ИБС и ГБ по сравнению с пациентами с МАС.

При анализе ассоциаций между показателями была выявлена статистически значимая положительная корреляция между возрастом и ИМТ ($r=0,53$; $p<0,0001$), систолическим ($r=0,54$; $p<0,0001$) и диастолическим ($r=0,35$; $p=0,001$) АД.

Статистически значимых различий по полу между группами пациентов выявлено не было ($p=0,39$). При детальном анализе обращает на себя внимание, что мужчины в I группе составляют только 1/3.

Длительность существования аритмии в группах достоверно значимо не различалась ($p=0,23$).

Кроме повышения ИМТ и уровня АД у пациентов, включенных в исследование, были выявлены и другие факторы риска развития ССЗ, которые представлены в таблице 2. В последнем столбце таблицы 2 приведено р-значение совместного сравнения 4-х групп/подгрупп и указаны пары групп/подгрупп, между которыми имеется статистически значимое различие.

Таблица 2 – Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов разных групп

Показатель	I группа (n=15)	II группа (n=65)			p
		IIА (n=25)	IIВ (n=21)	IIС (n=19)	
Гиподинамия	12 (80%)	21 (84%)	9 (42%)	5 (26%)	0,0002 I vs IIС IIА vs IIС
Курение	6 (40%)	9 (36%)	8 (38%)	4 (21%)	0,62
Алкоголь					
-злоупотребление	-	1 (4%)	-	-	0,23
-употребление	15 (100%)	24 (96%)	19 (91%)	16 (84%)	
-не употребление	-	-	2 (9%)	3 (16%)	
Наследственность	12 (80%)	18 (72%)	15 (71%)	5 (26%)	0,003 I vs IIС IIА vs IIС IIВ vs IIС
Дислипидемия	13 (87%)	20 (80%)	8 (38%)	4 (21%)	<0,0001 I vs IIС IIА vs IIС

Из таблицы 2 следует, что гиподинамия, выявленная путём анкетирования, статистически чаще наблюдалась у пациентов I и IIА групп, реже – в IIС подгруппе. По статусу курения и периодического употребления алкогольных напитков группы достоверно значимо не отличались. Однако при детальном анализе в подгруппе IIА выявлен 1 пациент, злоупотребляющий алкоголем, а в подгруппах IIВ и IIС – 2 и 3 пациента (соответственно), не употребляющих

алкоголь вовсе. Отягощённая наследственность ССЗ была достоверно ниже в подгруппе ПС в сравнении с остальными. Дислипидемия достоверно чаще выявлялась у пациентов I и ПА групп, реже – в ПС подгруппе. Причем в группе с ИБС у 5 больных нарушения липидного профиля были выявлены впервые, тогда как другие 8 пациентов знали об этом ранее, однако терапию не получали (5 из них пытались корректировать нарушения диетотерапией).

В качестве сопутствующих патологий у пациентов, включенных в исследование, были обнаружены следующие:

- I группа: ГБ – 14 (93,3%), заболевания опорно-двигательного аппарата (в стадии ремиссии) – 9 (60%), заболевания желудочно-кишечного тракта (в стадии ремиссии) – 10 (66,7%), заболевания репродуктивной системы (гиперплазия предстательной железы, фибромиома) – 5 (33,3%), заболевания щитовидной железы (эутиреоз) – 3 (20%).

- ПА подгруппа: заболевания опорно-двигательного аппарата (в стадии ремиссии) – 3 (12%), заболевания желудочно-кишечного тракта (в стадии ремиссии) – 17 (68%), заболевания репродуктивной системы (гиперплазия предстательной железы, фибромиома, поликистоз яичников) – 5 (20%), заболевания щитовидной железы (эутиреоз) – 3 (12%).

- ПВ подгруппа: заболевания дыхательной системы (в стадии ремиссии) – 2 (9,5%); заболевания опорно-двигательного аппарата (в стадии ремиссии) – 3 (14,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта (в стадии ремиссии) – 10 (47,6%), заболевания репродуктивной системы (в стадии ремиссии) – 2 (9,5%), заболевания щитовидной железы (эутиреоз) – 4 (19,1%).

- ПС подгруппа: заболевания дыхательной системы (в стадии ремиссии) – 1 (5,3%); заболевания опорно-двигательного аппарата (в стадии ремиссии) – 2 (10,5%), заболевания желудочно-кишечного тракта (в стадии ремиссии) – 4 (21,1%), заболевания репродуктивной системы (в стадии ремиссии) – 2 (10,5%), заболевания щитовидной железы (эутиреоз) – 2 (10,5%).

Таким образом, у пациентов, включённых в исследование, чаще всего из сопутствующих патологий выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательной аппарата. Важно отметить, что все выявленные патологические процессы находились в стадии компенсации, ремиссии и мало вероятно, что они могли повлиять на результаты исследования. У большинства больных ИБС (у 14 чел. – 93,3%) отмечалась также ГБ.

3.2.2. Данные холтеровского мониторинга

Таблица 3 – Количество желудочковых аритмий, зарегистрированных при холтеровском мониторинге у пациентов разных групп (указаны медиана и квартили)

Показатель	I группа (n=15)	II группа (n=65)			p
		IIА (n=25)	IIВ (n=21)	IIС (n=19)	
оЖЭК, n	5642 (97; 10009)	6854 (387; 10919)	3213 (467; 10009)	5385 (100; 11157)	0,60
пЖЭК, n	11 (0; 32)	7 (1; 107)	1 (0; 14)	1 (0; 76)	0,46
нЖТ, n	2 (0; 6)	1 (0; 4)	0 (0; 3)	1 (0; 15)	0,58

Примечание: нЖТ – неустойчивая желудочковая тахикардия, оЖЭК – одиночные желудочковые эктопические комплексы, пЖЭК – парные желудочковые эктопические комплексы.

Из таблицы 3 следует, что одиночные ЖЭК при ХМ в разном количестве регистрировались у всех пациентов, включенных в исследование, тогда как парные ЖЭК отсутствовали у некоторых пациентов I группы, IIВ и IIС подгрупп. Также в каждой группе встречались пациенты, у которых не было ЖТ. По количественному критерию эктопии статистически значимых различий между группами не было.

Пациенты с полиморфными ЖЭК встречались в каждой из групп, причем чаще в I и IIА (ИБС и ГБ). Количество морфологий различалось: в I группе – 2-4, во IIА подгруппе – 2-3, во IIВ – более 2-х не встречалось, во IIС – только у 2 чел. зарегистрированы 3 морфологии ЖЭК, у остальных пациентов 1-2 типа ЖЭК.

3.2.3. Данные тредмил-теста

Всем пациентам с воспроизводимыми ЖА-ФН в ходе ТТ оценивались симптомность, гемодинамическая значимость аритмии, частота синусового ритма, при которой возникала аритмия; количество, периодичность и поведение ЖА при ФН, СВ ЧСС в раннем ВП, толерантность к ФН и ХРС.

В I группе (ИБС) ТТ был завершён по причине достижения субмаксимальной ЧСС у 7 (46,7%) чел., развития ишемических изменений сегмента ST в сочетании с прогрессированием ЖА – у 3 (20%) чел., из-за прогрессирования ЖА до рецидивирующих неустойчивых ЖТ – у 5 (33,3%) чел.

Во IIА подгруппе (ГБ) ТТ был завершён по причине достижения субмаксимальной ЧСС у 20 (80%) чел., из-за прогрессирования ЖА до рецидивирующих неустойчивых ЖТ – у 4 (16%) чел., из-за внезапного развития устойчивой мономорфной ЖТ – у 1 (4%) чел.

Во IIВ подгруппе (МАС) ТТ был завершён по причине достижения субмаксимальной ЧСС у 19 (90,5%) чел., из-за прогрессирования ЖА до рецидивирующих неустойчивых ЖТ – у 2 (9,5%) чел.

Во IIС подгруппе («идиопатические» ЖА) ТТ был завершён по причине достижения субмаксимальной ЧСС у 11 (57,9%) чел., из-за прогрессирования ЖА до рецидивирующих неустойчивых ЖТ – у 7 (36,84%) чел., из-за внезапного развития устойчивой ЖТ – у 1 (5,26%) чел.

Клиническая характеристика желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, у пациентов разных групп

Симптомность ЖА-ФН у пациентов разных групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Симптомность желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, у пациентов разных групп во время тредмил-теста

Субъективные ощущения	I группа (n=15)	II группа (n=65)		
		IIА (n=25)	IIВ (n=21)	IIС (n=19)
Одышка*	2 (13%)	2 (8%)	1 (5%)	0 (0%)
Сердцебиение/перебои	6 (40%)	4 (16%)	5 (24%)	3 (16%)
Дискомфорт в грудной клетке	3 (20%)	1 (4%)	1 (5%)	0 (0%)
Усталость	2 (13%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Головокружение	1 (7%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Отсутствие жалоб	1 (7%)	16 (64%)	14 (67%)	16 (84%)

Примечание: *одышка и ощущение нехватки воздуха.

Применение точного критерия Фишера показало, что группы пациентов по всему набору симптомов (таблица 1) различались статистически значимо ($p=0,001$). Это различие определялось в основном тем, что в группе с ИБС только 1 пациент не имел жалоб, в то время, как в остальных подгруппах жалобы имелись у менее, чем трети пациентов. Так, во время ТТ большинство пациентов из I (ИБС) испытывали неприятные ощущения и чаще жаловались на сердцебиение/перебои, реже — на общую усталость и головокружение. 3 пациента из этой группы испытывали дискомфорт за грудиной. Напротив, в подгруппах IIВ (МАС) и IIС («идиопатические» ЖА) большинство пациентов не имели каких-либо жалоб в течение нагрузочной пробы, на одышку предъявил

жалобы только 1 человек из ПВ подгруппы, а на сердцебиение – 5 из ПВ и 3 из ПС. В подгруппе ПА (ГБ) более, чем у половины пациентов жалобы отсутствовали, у остальных чаще отмечались перебои в работе сердца и одышка. Следует отметить, что жалобы во время нагрузочной пробы не были сопоставимы с описанными в дневнике при ХМ.

Гемодинамически значимой ЖА оказалась у 2 пациентов: 1 чел. с ИБС и 1 – с ГБ. У больного ИБС пресинкопальное состояние развилось при ФН во время регистрации непрерывно рецидивирующих полиморфных ЖТ из 3-5 комплексов с ЧСЖ до 180 в 1 мин, появившихся на фоне транзиторной ишемии миокарда. НР купировались в покое после прекращения ФН. Пациент был экстренно госпитализирован для проведения КАГ.

У больной ГБ внезапно на первой минуте ФН появились выраженное головокружение и слабость, причиной которых стала устойчивая мономорфная ЖТ с ЧСЖ до 192 в 1 мин. Самочувствие больной улучшилось после прекращения ФН и принятия полугоризонтального положения; НР купировались самостоятельно в ходе данных мероприятий. Пациентка была экстренно госпитализирована.

Примечательно, что еще 1 пациентка с «идиопатическими», у которой на высоте ФН также развилась устойчивая мономорфная ЖТ с большой частотой желудочковых сокращений (до 186 в 1 мин) жалоб не предъявляла, субъективно готова была продолжать нагрузочную пробу.

Электрокардиографические характеристики желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой

Во время ТТ оценивались следующие электрокардиографические характеристики: частота синусового ритма, при которой возникала аритмия;

количество, периодичность и поведение ЖА при ФН, СВ ЧСС в раннем ВП, толерантность к ФН и ХРС.

У 65 (81,3%) пациентов во время ТТ определялись признаки парасистолии – колебания предэктопических интервалов и сливные комплексы, последние чаще фиксировались у пациентов с МАС и «идиопатическими» ЖА на высоте ФН.

Значения ЧСС в разные периоды пробы с ФН и при появлении ЖА-ФН у пациентов разных групп представлены в таблице 5. В последнем столбце приведено р-значение совместного сравнения 4-х групп/подгрупп и указаны пары групп/подгрупп, между которыми имеется статистически значимое различие.

Таблица 5 – Значения частоты сердечных сокращений у пациентов разных групп в претесте, во время нагрузочной фазы тредмил-теста и при появлении аритмий (указаны медианы и квартили)

ЧСС в 1 мин в разные периоды ТТ	I группа (n=15)	II группа (n=65)			p
		IIА (n=25)	IIВ (n=21)	IIС (n=19)	
Претест	74 (71; 77)	74 (65; 86)	83 (75; 96)	88 (73; 91)	0,07
1 степень	109 (105; 118)	109 (99; 120)	109 (95; 123)	118 (95; 122)	0,87
2 степень	129 (113; 134)	126 (114; 138)	128 (114; 137)	138 (104; 147)	0,72
3 степень	136 (125; 143)	143 (133; 153)	142 (131; 154)	149 (140; 171)	0,13
4 степень	142 (142; 142)	150 (146; 155)	160 (150; 169)	171 (150; 177)	0,09
Пик нагрузки	135 (125; 143)	149 (135; 154)	160 (141; 169)	170 (157; 177)	0,0003 I vs IIС, I vs IIВ, IIА vs IIС

При возникновении аритмий	99 (83; 110)	101 (92; 109)	118 (108; 125)	132 (114; 135)	<0,0001 I vs IIС, I vs IIВ, IIА vs IIС, IIА vs IIВ
---------------------------	-----------------	------------------	-------------------	-------------------	--

Примечание: ТТ – тредмил-тест, ЧСС – частота сокращений сердца.

Из таблицы 5 следует, что средняя ЧСС в группах значимо отличалась только на пике ФН: пациенты с «идиопатическими» ЖА на высоте ФН достигали ЧСС значимо большей, чем больные ГБ и ИБС, а пациенты с МАС – значимо большей, чем больные ИБС. Среди пациентов с «идиопатическими» ЖА и МАС достоверно значимых различий не было. Важно отметить, что у больных ИБС и ГБ ЖЭК во время ТТ возникали статистически значимо при меньшей ЧСС, чем у пациентов с МАС и «идиопатическими» ЖА.

При анализе «поведения» ЖА выявлено, что в претесте НР в виде одиночных и парных ЖЭК (1-2 в 1 мин) регистрировались у 36 включенных в исследование (45%), чаще у пациентов с ИБС и ГБ (10 (66,7%) и 15 (60%) соответственно).

В I группе (ИБС) появление во время ФН ЖЭК, отличных от ЖЭК покоя, регистрировалось у 10 (66,7%) пациентов, причём у 5 из них выявлено две и более новых морфологий (до четырёх). Увеличение количества только одиночных ЖЭК отмечалось у 3 (20%) пациентов, постепенное прогрессирование до парных ЖЭК — у 7 (46,7%), до развития неустойчивой ЖТ — у 5 (33,3%). Из них у 1 пациента рецидивирующие неустойчивые полиморфные ЖТ (3-4 комплекса) появились на пике ФН на фоне ишемической депрессии сегмента ST. Кроме того, у большинства больных из этой группы НР сохранялись и в раннем ВП, в том числе у 4 чел. на 1-2 мин ВП регистрировались неустойчивые ЖТ (у 2 — мономорфные и у 2 — полиморфные).

Во IIА подгруппе (ГБ) появление во время ФН ЖЭК, отличных от имевших место в претесте, выявлено у 8 пациентов, из них только у 3 чел. регистрировались две и более новых морфологий (максимально — три). Увеличение при ФН только одиночных ЖЭК зарегистрировано у 4 больных,

постепенное прогрессирование до парных ЖЭК — у большинства (13 чел. — 52%)), до развития неустойчивой ЖТ — у 4 чел. (16%). У 1 пациентки на 2-ой мин I ступени ТТ внезапно возникла устойчивая мономорфная ЖТ с ЧСЖ до 192 в 1 мин и развитием пресинкопального состояния. У 14 (56%) пациентов из этой группы НР сохранялись и в раннем ВП, причем у 4 из них — возникали неустойчивые ЖТ.

Во IIВ подгруппе (МАС) появление во время ФН ЖЭК, отличных от зарегистрированных в покое, выявлено только у 2 пациентов, у всех появлялась лишь одна новая морфология. Увеличение при ФН только одиночных ЖЭК отмечалось у большинства — у 16 (76,2%) пациентов, постепенное прогрессирование до парных ЖЭК — у 3 (14,3%), до развития неустойчивой ЖТ — у 2 (9,5%). В раннем ВП аритмия сохранялась лишь у 2 чел. (9,5%), а у 1 чел. (4,8%) появилась новая морфология ЖЭК (в сравнении с периодом ФН).

Во IIС подгруппе («идиопатические» ЖА) появление во время ФН других морфологий ЖЭК, отличных от присутствующих в претесте, выявлено у 2 чел. (10,5%). Увеличение при ФН только одиночных ЖЭК отмечалось у 6 чел. (31,6%), постепенное прогрессирование до парных ЖЭК — у 3 чел. (15,8%), до неустойчивой ЖТ — у 7 чел. (36,8%). У 1 пациентки на высоте ФН наблюдалось внезапное развитие устойчивой мономорфной бессимптомной ЖТ с ЧСЖ до 186 в 1 мин. У 1 больного из этой группы на 1-ой мин ВП появилась неустойчивая ЖТ.

В таблице 6 указано количество одиночных ЖЭК у пациентов разных групп/подгрупп в каждом периоде нагрузочной пробы. В последнем столбце приведено р-значение совместного сравнения 4-х групп/подгрупп и указаны пары групп/подгрупп, между которыми имеется статистически значимое различие.

Таблица 6 – Количество одиночных желудочковых эктопических комплексов в каждом периоде тредмил-теста у пациентов разных групп/подгрупп (указаны медианы и квартили)

Период ТТ	оЖЭК, n				p
	I группа (ИБС)	II группа			
		ПА (ГБ)	ПВ (МАС)	ПС («идиопатические»)	
Претест	9 (0; 19)	10 (1; 20)	0 (0; 4)	0 (0; 3)	0,003 ПА vs ПВ
I ступень	15 (6; 32)	14 (1; 35)	2 (0; 10)	3 (0; 28)	0,04 I vs ПВ
II ступень	9 (4; 17)	23 (1; 50)	7 (3; 12)	12 (0; 49)	0,40
III ступень	4 (3; 38)	6 (0; 39)	10 (5; 17)	5 (1; 9)	0,70
IV ступень	—	3 (1; 43)	7 (1; 16)	5 (0; 10)	0,77
ВП 1 мин	1 (1; 4)	9 (1; 13)	3 (0; 9)	2 (0; 9)	0,19
ВП 2 мин	15 (1; 21)	16 (3; 32)	0 (0; 7)	12 (0; 26)	0,03 ПА vs ПВ
ВП 3 мин	9 (1; 18)	7 (3; 12)	0 (0; 4)	0 (0; 3)	0,17

Примечание: оЖЭК – одиночный желудочковый эктопический комплекс, ТТ – тредмил-тест.

Из таблицы 6 следует, что количество одиночных ЖЭК у пациентов с ГБ во время претеста было статистически значимо больше, чем у больных МАС, а на I ступени ТТ одиночные ЖЭК чаще регистрировались в группе больных ИБС, причем в сравнении с пациентами с МАС получено статистически значимое отличие. На 2-ой мин ВП замечено, что одиночные ЖЭК у больных ГБ встречались статистически значимо чаще, чем при МАС. В остальные периоды ТТ статистически значимых отличий во встречаемости одиночных ЖЭК у пациентов разных групп/подгрупп получено не было.

Количество парных ЖЭК во время ТТ отражено в таблице 7. В последнем столбце приведено p-значение совместного сравнения 4-х групп/подгрупп и указаны пары групп/подгрупп, между которыми имеется статистически значимое различие.

Таблица 7 – Количество парных желудочковых эктопических комплексов в каждом периоде тредмил-теста у пациентов разных групп/подгрупп (указаны медианы и квартили)

Период ТТ	Парные ЖЭК, n				p
	I группа (ИБС)	II группа			
		IIА (ГБ)	IIВ (МАС)	IIС («идиопатические»)	
Претест	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	—
I ступень	1 (0; 2)	1 (0; 5)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,03
II ступень	3 (1; 4)	2 (1; 10)	0 (0; 1)	0 (0; 2)	0,03
III ступень	2 (1; 2)	1 (0; 3)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,28
IV ступень	—	2 (0; 40)	1 (0; 1)	0 (0; 1)	0,43
ВП 1 мин	0 (0; 1)	2 (1; 3)	0 (0; 0)	0 (0; 2)	0,002 IIА vs IIВ IIС vs IIВ
ВП 2 мин	2 (2; 2)	3 (1; 7)	0 (0; 0)	4 (2; 8)	0,0007 IIА vs IIВ IIС vs IIВ
ВП 3 мин	1 (1; 1)	1 (0; 2)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,21

Примечание: ВП – восстановительный период, ЖЭК – желудочковый эктопический комплекс, ТТ – тредмил-тест.

Из таблицы 7 следует, что на 1-ой и 2-ой мин ВП парные ЖЭК статистически чаще регистрировались у больных ГБ в сравнении с пациентами с МАС. Так же, как и у пациентов с «идиопатическими» ЖА в сравнении с пациентами с МАС.

Важно заметить, что ни у кого из включенных в исследование в претесте нагрузочной пробы парные ЖЭК не регистрировались, что косвенно служит подтверждением их нагрузочного характера.

Электрокардиографические характеристики неустойчивых ЖТ у пациентов разных групп/подгрупп представлены в таблице 8. В последнем столбце приведено p-значение совместного сравнения 4-х групп/подгрупп.

Таблица 8 – Электрокардиографические характеристики неустойчивой желудочковой тахикардии в каждом периоде тредмил-теста у пациентов разных групп/подгрупп (указаны медианы и квартили)

Характеристика неустойчивой ЖТ и ее количество в разные периоды ТТ	I группа (ИБС)	II группа (n=65)			p
		IIА (ГБ)	IIВ (МАС)	IIС («идиопатические»)	
ЧСС возникновения, в 1 мин	114 (99; 120)	119 (99; 124)	130 (120; 138)	147 (127; 155)	0,05
Комплексность, n	7 (3; 12)	4 (3; 6)	4 (3; 5)	3 (0; 4)	0,36
ЧСЖ в эпизоде, в 1 мин	146 (142; 147)	148 (135; 169)	169 (156; 190)	186 (180; 219)	0,06
претест	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	—
I ступень	0 (0; 0)	2 (1; 2)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	—
II ступень	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	1,0
III ступень	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1 (1; 2)	2 (1; 4)	—
IV ступень	—	0 (0; 0)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,76
ВП 1 мин	2 (1; 3)	2 (1; 4)	2 (1; 4)	1 (1; 1)	0,73
ВП 2 мин	2 (1; 2)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	—
ВП 3 мин	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	—

Примечание: ВП – восстановительный период, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЧСЖ – частота сокращений желудочков, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Из таблицы 8 следует, что при сравнении электрокардиографических характеристик неустойчивых ЖТ у пациентов разных групп статистически значимых отличий получено не было. Важно отметить, что ни у кого из 80 пациентов в претесте ЖТ не регистрировались, что служит косвенным подтверждением их нагрузочного характера, как и в случае с парными ЖЭК. Обращает на себя внимание, что у больных ИБС и ГБ неустойчивые ЖТ возникали при меньшей частоте синусового ритма и имели меньшую ЧСЖ в эпизоде, в сравнении с пациентами с МАС и «идиопатическими» ЖА. Напротив, большая комплексность в эпизодах ЖТ выявлялась у больных ИБС.

У 2 пациенток из всех включенных в исследование отмечалось развитие устойчивой ЖТ: одна из них с ГБ, другая – с «идиопатическими» ЖА. У больной ГБ ЖТ развилась на 2-ой мин 1 ступени ТТ при ЧСС 98 в 1 мин с ЧСЖ до 192 в 1 мин, сопровождалась развитием головокружения и выраженной слабости. Самочувствие больной улучшилось после прекращения ФН и принятия полугоризонтального положения; НР купировались самостоятельно в ходе данных мероприятий.

У пациентки с «идиопатической» устойчивой ЖТ развитие ее зарегистрировано на высоте ФН (2-я мин IV ступени ТТ) при ЧСС 151 в 1 мин с ЧСЖ 186 в 1 мин. Какие-либо жалобы отсутствовали, пациентка была готова продолжить нагрузочную пробу, не сбавляя темп. После прекращения ФН и принятия полугоризонтального положения НР купировались самостоятельно.

Обобщая полученные в ходе исследования данные, выявлены особенности ЖА-ФН, составляющие электрокардиографический фенотип пациентов разных клинических групп. Так, обращают на себя внимание результаты ТТ 15 пациентов, у которых впоследствии была верифицирована ИБС (группа I). Увеличение количества и прогрессирование ЖА у них начиналось при меньшей частоте, чем в других группах — с ЧСС 98 ± 11 в 1 мин, причем у 3 больных на фоне ишемических изменений. У большинства пациентов этой группы отмечалось появление нескольких (до четырёх) новых типов ЖЭК во время ФН.

Кроме того, у большинства больных ИБС НР сохранялись и в раннем ВП. Важно отметить, что у всех пациентов с ИБС наблюдалось постепенное прогрессирование ЖА.

У пациентов с ГБ (подгруппа ПА) во время ТТ количество ЖЭК начинало увеличиваться при ЧСС 99 ± 17 в 1 мин, у них регистрировалось меньшее количество новых морфологий ЖЭК, появившихся во время ФН, в отличие от больных ИБС. Как и в I группе, у этих больных чаще отмечалось постепенное прогрессирование аритмии до парных ЖЭК и у большинства ЖА сохранялись в раннем ВП.

У пациентов с МАС (подгруппа ПВ) количество ЖЭК в отличие от пациентов с ИБС и ГБ начинало увеличиваться ближе к пику ФН при ЧСС 126 ± 10 в 1 мин. Примечательно, что у пациентов с МАС, как и при «идиопатических» ЖА, появление новой морфологии регистрировалось реже, чем в других группах. Во ПВ подгруппе чаще наблюдалось увеличение количества одиночных ЖЭК во время нагрузочной фазы ТТ и реже — наличие ЖА в раннем ВП.

В случаях с «идиопатическими» ЖА (ПС) количество ЖЭК начинало увеличиваться позже, чем у всех остальных обследованных – при ЧСС 130 ± 23 в 1 мин. Однако чаще, чем в остальных группах, отмечалось внезапное прогрессирование ЖА до неустойчивой ЖТ. Кроме того, обращает на себя внимание случай внезапного развития устойчивой бессимптомной ЖТ без предшествующих одиночных и парных ЖЭК у пациентки «идиопатическими» ЖА на высоте ФН (IV степень ТТ).

Средняя СВ ЧСС в раннем ВП во всех группах, кроме I (ИБС), не выходила за рамки нормальных значений.

Однако при детальном индивидуальном анализе выяснилось, что во ПС подгруппе у 6 чел., у которых на высоте ФН регистрировались неустойчивые (5 чел.) и устойчивая (1 чел.) ЖТ, на 1-ой мин ВП этот показатель был ниже нормальных значений (9, 10, 10, 11, 12, 13 и 3 соответственно).

Во ПА подгруппе на 1-ой мин ВП у 4 пациентов наблюдалось снижение СВ ЧСС до 1, 10, 11 и 12. На 2-ой мин ВП – у 7 чел. до 1, 8, 12, 9, 12, 10, 11. На 3-ей мин – у 6 чел. до 10, 10, 2, 9, 4, 11. Причем у этих же лиц также регистрировались неустойчивые ЖТ на пике ФН и в раннем ВП.

Во ПВ подгруппе у 3 пациентов на 2-ой и 3-ей мин ВП отмечалось снижение СВ ЧСС (до 8, 10, 12 на 2-ой мин ВП и до 8, 10, 10 на 3-ей мин ВП). У них регистрировалась неустойчивая ЖТ на высоте ФН.

В I группе у 2 пациентов на 1-ой мин ВП регистрировалось снижение СВ ЧСС, у них же зарегистрированы неустойчивые ЖТ на ФН и на 1-ой мин ВП. У 7 пациентов зарегистрировано снижение СВ ЧСС на 2-ой мин ВП, у 4 – на 3-ей мин ВП.

Таким образом, с учетом индивидуального анализа, очевидно, что во всех группах у пациентов с развитием ЖТ на высоте ФН и в раннем ВП (как неустойчивой, так и устойчивой) регистрировалось снижение СВ ЧСС.

Толерантность к ФН в I группе оказалась высокой, у остальных пациентов – очень высокой. Характеристика групп наблюдения по объёму выполненной ФН и ХРС представлена в таблице 9. В последнем столбце приведено р-значение совместного сравнения 4-х групп/подгрупп и указаны пары групп/подгрупп, между которыми имеется статистически значимое различие.

Таблица 9 – Толерантность к физической нагрузке и хронотропный резерв сердца у пациентов разных групп/подгрупп (указаны медианы и квартили)

Характеристика	I группа (n=15)	II группа			p
		ПА (n=25)	ПВ (n=21)	ПС (n=19)	
Толерантность к ФН, МЕТ	9,5 (7,0; 10,1)	10,1 (7,0; 10,3)	10,3 (8,1; 13,4)	10,3 (10,1; 13,4)	0,006 I vs ПС
Хронотропный резерв сердца	64 (49; 74)	66 (54; 79)	63 (56; 71)	78 (67; 90)	0,01 I vs ПС, ПА vs ПС

Примечание: ЖТ – желудочковая тахикардия, ФН – физическая нагрузка, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Из таблицы 9 и попарных сравнений следует, что у больных ИБС и ГБ ХРС оказался статистически значимо более низким, чем у пациентов с «идиопатическими» ЖА. Толерантность к ФН у всех обследованных была высокая, но у больных ИБС была значимо ниже, чем у пациентов с «идиопатическими» ЖА.

При анализе ассоциаций между полученными в ходе исследования показателями была выявлена статистически значимая положительная корреляция между возрастом и ХРС ($r=-0,40$; $p=0,0002$).

При анализе сигнал-усредненной ЭКГ поздние ППЖ не были выявлены ни у кого из обследованных.

Показатели вариабельности сердечного ритма

У 52 пациентов, включенных в исследование, удалось проанализировать частотные показатели ВСР (LF и HF, а также отношение LF/HF) в претесте ТТ на коротком участке записи (5 мин). У оставшихся 28 чел. анализ ВСР был невозможен по техническим причинам.

Напомним, что высокочастотный (HF — high frequency) диапазон отражает активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга, реализуется через блуждающий нерв; низкочастотный (LF — low frequency) диапазон отражает активность симпатических центров продолговатого мозга, реализуется преимущественно иннервацией от верхнего грудного (звездчатого) симпатического ганглия.

При сравнении пациентов, имеющих и не имеющих ЖА «высоких» градаций (парные ЖЭК и ЖТ), по величине коэффициента симпатовагального баланса (LF/HF) методом Манна-Уитни получено сильно значимое статистическое различие ($p<0,0001$).

У пациентов без ЖА «высоких» градаций (39 чел.) медиана LF/HF равна

0,72, квантили (0,47; 1,52) и граничные значения (0,16; 4,77).

У пациентов с ЖА «высоких» градаций (13 чел.) медиана LF/HF равна 2,89, квантили (2,55; 3,17) и граничные значения (2,08; 6,39). Диаграмма, представленная на рис.2, иллюстрирует это различие.

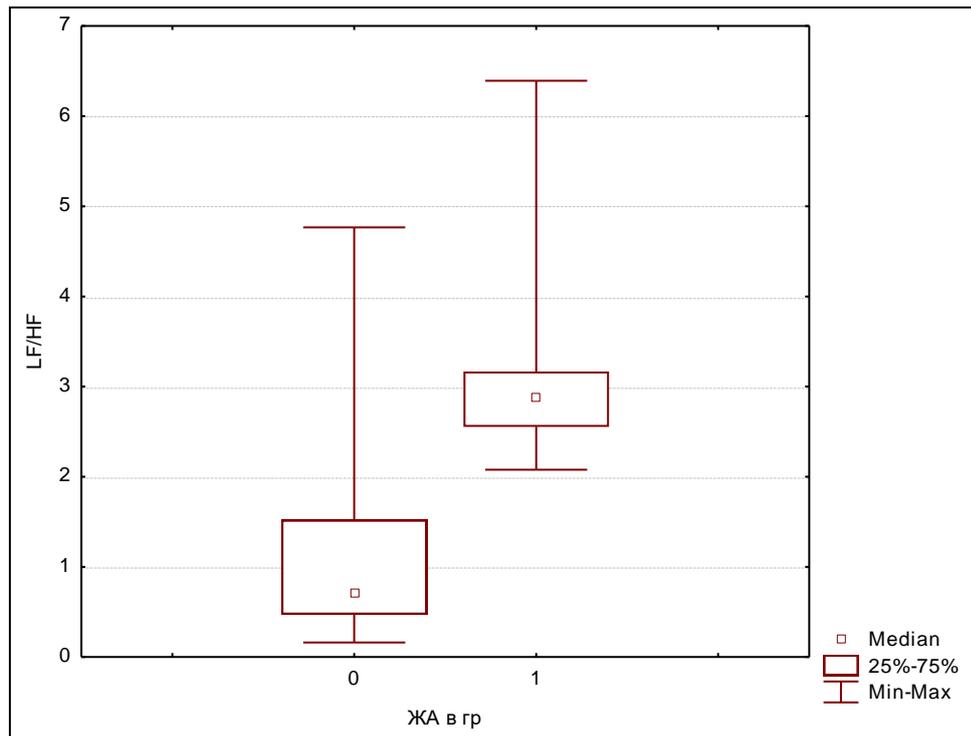


Рисунок 2 – Значения коэффициента симпатовагального баланса у пациентов с желудочковыми аритмиями «высоких» градаций и без них

Из статистических характеристик и диаграммы видно, что у всех пациентов с ЖА «высоких» градаций все значения LF/HF больше 2, что демонстрирует наличие более выраженной активации симпатического отдела ВНС у них уже в претесте нагрузочной пробы.

Дополнительный анализ величин LF и HF в отдельности показал, что различие определяется исключительно величиной LF ($p=0,007$), тогда как величина HF статистически значимо в группах пациентов не различается ($p=0,65$).

Замечено, что у 7 чел. (53,8%), имеющих повышенный коэффициент симпатовагального баланса, в претесте нагрузочной пробы регистрировались ЖА.

При сопоставлении морфологии ЖЭК покоя и нагрузочных совпадение было получено только у 4 чел. (57,1%). Имеющаяся в претесте ЖА у этих больных во время ФН прогрессировала в виде увеличения количества и комплексности (у 3 чел. до парных ЖЭК, у 1 чел. до ЖТ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с ЖА «высоких» градаций в отличие от остальных пациентов независимо от нозологии еще до начала нагрузочной фазы ТТ присутствует увеличение активности симпатического отдела ВНС, которое можно обнаружить, с помощью коэффициента симпатовагального баланса.

Показатели турбулентности сердечного ритма

С учетом ограничений при аритмиях, существующих для расчета ТСР и перечисленных выше в главе «Материалы и методы», данный показатель удалось вычислить не у всех пациентов, включенных в исследование, а только у 48 (60%). Так, в I группе (ИБС) ТСР была рассчитана у 10 чел. (66,7%), во ПА (ГБ) – у 21 (84%) чел., во ПВ (МАС) – у 9 (42,9%) чел. и во ПС («идиопатические» ЖА) – у 8 (42,1%) чел. Подробно данные отражены в таблице 10.

Таблица 10 – Количество пациентов с вычисленной турбулентностью сердечного ритма; частота встречаемости патологических значений турбулентности сердечного ритма у пациентов разных групп/подгрупп

Группа/подгруппа	ТСР, n (%)	Патологическое ТО, n (%)	Патологический TS, n (%)
I (n=15)	10 (66,7%)	6 (60%)	3 (30%)
ПА (n=25)	21 (84%)	9 (42,9%)	3 (14,3%)
ПВ (n=21)	9 (42,9%)	0	1 (11,1%)

ПС (n=19)	8 (42,1%)	3 (37,5%)	0
-----------	--------------	--------------	---

Примечание: ТСР – турбулентность сердечного ритма, ТО – начало турбулентности, TS – наклон турбулентности.

Из таблицы 10 следует, что показатели ТСР во время нагрузочной пробы удалось рассчитать у большинства больных ИБС и ГБ (у них соблюдались условия для автоматического расчета) – 66,7% и 84% соответственно. Следует отметить, что в этих же группах получено большее количество отклонений от нормы показателей ТСР в сравнении с подгруппами ПВ и ПС. Так, ТО имело патологические значения у 6 (60%) пациентов с ИБС и 9 (42,9%) с ГБ, TS – у 3 (30%) и 3 (14,3%) соответственно. В подгруппе ПВ только у 1 чел. (11,1%) из всех, у кого расчет показателей ТСР состоялся, зарегистрировано уменьшение TS, в остальных значения ТСР не выходили за границы нормальных. В подгруппе ПС у 3 (37,5%) пациентов отмечалось положительное значение ТО, в то время как TS оставался в пределах нормы.

Таким образом, у больных ИБС и ГБ, чаще выявлялись девиации показателей ВНС в виде патологических значений ТО и TS, что указывает на дисбаланс ВНС и может использоваться в совокупности с другими риск-стратификационными маркерами, в частности, в аспекте развития ХСН у пациентов с данными нозологиями.

Ментальные пробы

Существует широкое понятие «стресс-индуцированные» ЖА, куда, помимо ЖА-ФН, входят еще и психогенные ЖА [3]. В данном исследовании с целью исключения влияния психогенного фактора на аритмогенез всем пациентам проводились МП.

Особое внимание обращали на себя 17 чел. (21%), которые при сборе анамнеза указали на наличие психотравмирующих ситуаций в повседневной жизни, непосредственно предшествующих обращению к врачу и/или ухудшению

самочувствия, а также пациенты (32 (40%)), имевшие ЖА в претесте первого ТТ. Не исключалась ситуация, что первое выполнение любой незнакомой медицинской процедуры/исследования может сопровождаться в какой-то степени страхом, тревогой, волнением и другими эмоциями, нарушающими психоэмоциональное равновесие. МП проводились на фоне отсутствия медикаментозной терапии.

Несмотря на то, что все проведенные МП (МТС, арифметический счет в уме, «возврат гнева» и разговор о болезни) направлены на провокацию психоэмоционального напряжения, сопровождающегося активацией симпатического отдела ВНС, важно отметить, что положительными МП оказались только у 18 (22,5%) пациентов, среди них 2 (11,1%) чел. – с ИБС, 4 (22,2%) чел. – с ГБ, 6 (33,3%) чел. – с МАС, 6 (33,3%) чел. – с «идиопатическими» ЖА. У 6 пациентов из них увеличение количества и/или комплексности ЖА (до парных) выявлялось во время пробы «возврат гнева», у 9 чел. – при МТС, у 3 чел. – во время арифметического счета в уме.

Чаще (у 15 чел.) регистрировалось появление и увеличение количества одиночных мономорфных ЖЭК, однако у 3 больных возникли парные ЖЭК, в том числе у 2 из них – полиморфные. Пациенты с положительным ответом на МП были направлены на консультацию к психотерапевту для дальнейшего обследования и решения вопроса о методе коррекции выявленных нарушений.

С использованием двух непараметрических критериев для связанных выборок — дисперсионного анализа, ANOVA Фридмана для рангов и коэффициента конкордации Кендалла было проведено сравнение 4-х показателей гемодинамики (ЧСС, САД, ДАД двойное произведение) в покое до начала МП и ТТ определено, что исходные уровни указанных показателей до проведения тестов статистически значимо не различались.

Во время всех проб выявлено, что в среднем увеличение показателей гемодинамики произошло во всех МП, но по сравнению с нагрузочной пробой они были менее выражены. Той ЧСС, на которой во время ТТ возникали ЖА, при

МП достигнуто не было, как не было корреляций по комплексности и количеству ЖА.

Таким образом, из 80 пациентов с ЖА-ФН, которым были выполнены МП, выявить дополнительный вклад психогенного фактора в аритмогенез удалось только у 18 (22,5%), при этом ЧСС возникновения аритмии, ее количество и комплексность во время МП и ТТ не были сопоставимы. В качестве устранения влияния психогенного фактора на аритмогенез наряду с устранением психотравмирующих факторов эффективно применялись немедикаментозные методы. При контрольном выполнении МП НР воспроизвести не удалось.

Кистевая динамометрия

Кистевая динамометрия – простой в выполнении тест, который способствует активации симпатического отдела ВНС. Интерес представляет сравнительный анализ данных, полученных при этом тесте и нагрузочной пробе у пациентов с симпатозависимыми ЖА-ФН.

Сравнительный анализ гемодинамических показателей (ЧСС, САД, ДАД двойное произведение) между кистевой динамометрией и ТТ был проведен по критерию Вилкоксона.

Учитывая, что распределения разностей значений между тестами практически симметричны, имеет смысл использовать среднюю разность (между значением для ФН и ДТ) и стандартное отклонение этой разности.

Получено, что при нагрузочной пробе гемодинамические параметры изменялись более выражено, чем во время кистевой динамометрии.

Спровоцировать ЖА с помощью кистевой динамометрии удалось только у 12 (15%) из 80 пациентов, включенных в исследование. У всех регистрировались только одиночные ЖЭК, у 4 чел. – полиморфные.

Анализируя время появления, количество и комплексность ЖА во время динамометрии в сравнении с ТТ, в большинстве случаев корреляций получено не было. Исключение составил один больной ГБ, у которого во время кистевой динамометрии появилась стойкая бигеминия (ЖЭК мономорфные), такая же аллоритмия появлялась у него с первой ступени ТТ и регистрировалась до его окончания.

Таким образом, учитывая, что гемодинамические показатели более выражено изменяются во время нагрузочной пробы, чем при кистевой динамометрии, очевидно, что в большинстве случаев сравнении двух этих методов для провокации ЖА-ФН некорректно. ФН во время ТТ, вероятно, является более мощным и естественным активатором симпатического отдела ВНС.

Глава 4. Оценка и сопоставление результатов острой фармакологической пробы с пропранололом и терапии бета-адреноблокаторами

4.1. Результаты острой фармакологической пробы с пропранололом

Согласно последним литературным данным, АА терапия признаётся эффективной в случае уменьшения количества одиночных и парных ЖЭК не менее, чем на 75%, а ЖТ – на 90% при контрольном суточном мониторинге ЭКГ [133]. Однако эти нормативы описаны для регулярной АА терапии. Относительно эффективности АА препарата при ОФП, в частности однократного приема β -АБ, во время нагрузочных тестирований, в имеющихся научных источниках есть лишь отдельные сообщения, в них также использованы критерии эффективности для длительной терапии [2]. В то же время сведений о том, какой процент снижения количества одиночных и парных ЖЭК/ЖТ при однократном приеме АА препарата в ходе ОФП следует считать удовлетворительным, в доступной литературе нет.

Именно поэтому одной из задач данной работы было: оценить и сопоставить результаты ОФП с пропранололом и регулярной длительной терапии β -АБ. Это сопоставление даст возможность понять, можно ли использовать ОФП с пропранололом в качестве способа для прогнозирования эффективности регулярной длительной терапии β -АБ у пациентов с ЖА-ФН. Данные знания крайне важны для ускорения подбора и оценки безопасности терапии у больных с нагрузочными ЖА.

Итак, в I группе пациентов с ИБС ОФП с пропранололом была проведена 10 (66,7%) пациентам из 15. У 5 (33,3%) чел. ОФП не проводилась: 2 больным прием β -АБ был противопоказан из-за сведений о транзиторной АВ блокаде II степени в анамнезе, у 3 чел. с положительной нагрузочной пробой основной диагноз и генез ЖА были ясны, и они в ускоренном порядке были направлены на КАГ –

повторные нагрузочные пробы им не проводились во избежание дополнительной провокации транзиторной ишемии миокарда.

У 6 (60%) пациентов с ИБС ОФП была расценена как положительная в отношении ЖА-ФН, что выражалось в исчезновении эпизодов ЖТ и парных ЖЭК, а также уменьшении количества одиночных ЖЭК в 2 и более раз (рис. 3, 4). Однако у 5 чел. из них, имевших исходно еще и ЖА покоя ЖА другой морфологии, наряду с уменьшением/исчезновением нагрузочных ЖА, отмечалось увеличение количества ЖА покоя на фоне приема пропранолола.

У 3 (30%) больных ИБС отмечался неполный АА эффект, хотя на фоне приема пропранолола наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению количества и комплексности ЖА-ФН в среднем на 40-46%.

Только у 1 (10%) пациентки с ИБС количество эктопии на фоне приема 60 мг пропранолола не изменилось: на высоте ФН продолжали регистрироваться одиночные ЖЭК в том же количестве.

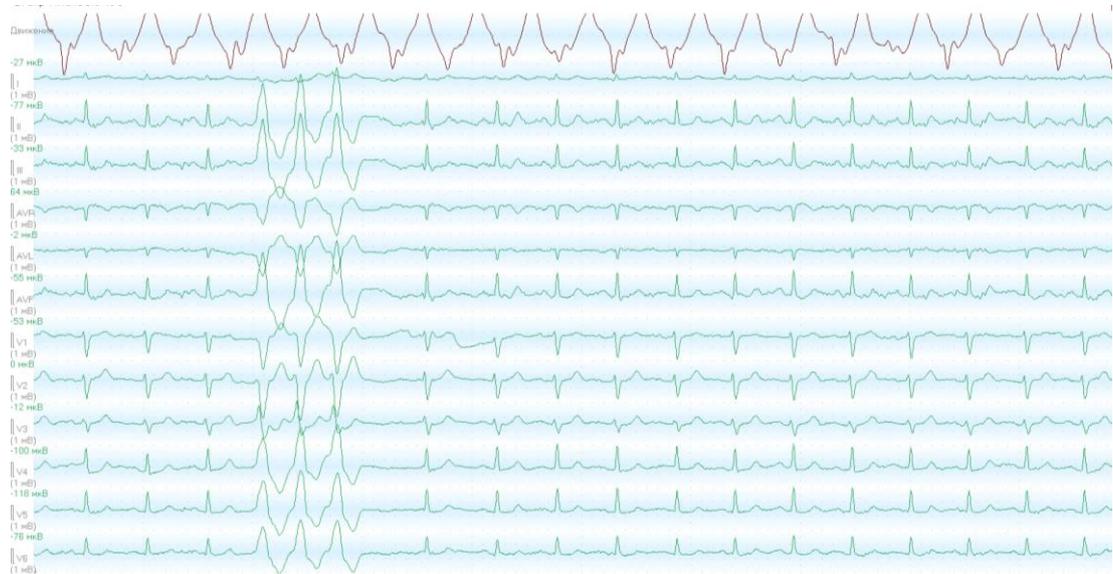


Рисунок 3 – Фрагмент электрокардиограммы пациента М. 70 лет на высоте физической нагрузки, исходно без терапии. Частота сердечных сокращений 113 в 1 мин, артериальное давление 164/87 мм рт. ст.

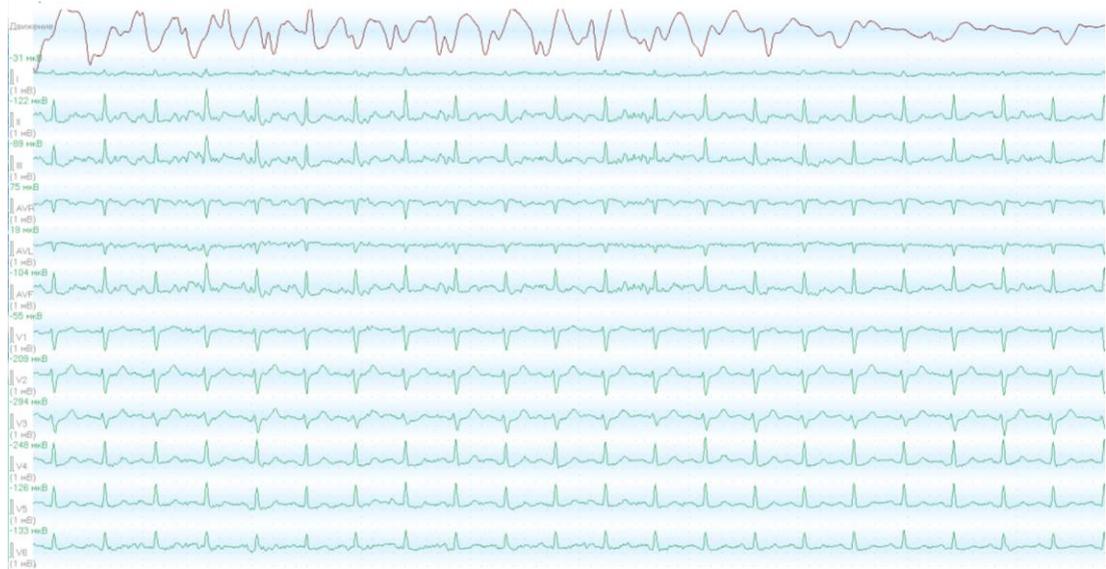


Рисунок 4 – Фрагмент электрокардиограммы пациента М. 70 лет на высоте физической нагрузки на фоне приема пропранолола. Частота сердечных сокращений 118 в 1 мин, артериальное давление 152/83 мм рт. ст.

Во ПА подгруппе пациентов с ГБ ОФП с пропранололом выполнена 23 (92%) пациентам из 25. ОФП не проводилась 2 (8%) больным, одна из которых была экстренно госпитализирована в связи с развитием гемодинамически значимой ЖТ на высоте нагрузки, а у второго в анамнезе была транзиторная АВ блокада II степени. У 17 (73,9%) пациентов ОФП была расценена как положительная: эпизоды ЖТ и парных ЖЭК на высоте ФН не регистрировались, количество одиночных ЖЭК, индуцированных ФН, уменьшилось более, чем в 2 раза, в среднем на 63-87% (рис. 5, 6). У 6 (26,1%) больных этой группы отмечался неполный АА эффект 60 мг пропранолола в отношении ЖА: количество эктопии уменьшилось менее, чем в 2 раза, в среднем на 37-41%. И следует отметить, что у 5 чел. из них увеличилось число ЖЭК покоя, по морфологии отличных от нагрузочных, которые регистрировались у них ранее в претесте и в позднем ВП.



Рисунок 5 – Фрагмент электрокардиограммы пациента Р. 65 лет на высоте физической нагрузки, исходно без терапии. Частота сердечных сокращений 129 в 1 мин, артериальное давление 173/90 мм рт. ст.

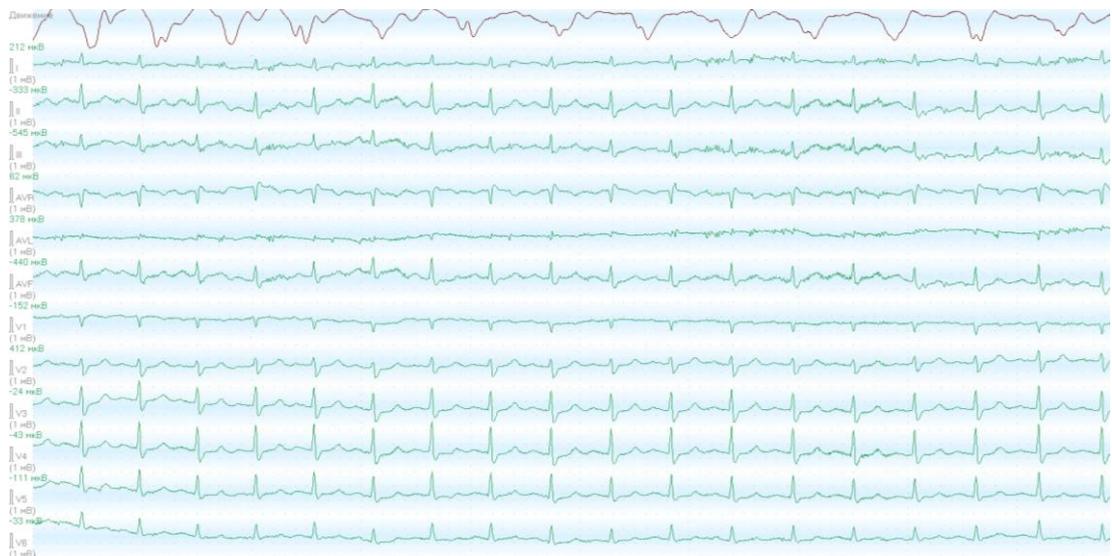


Рисунок 6 – Фрагмент электрокардиограммы пациента Р. 65 лет на высоте физической нагрузки на фоне приема пропранолола. Частота сердечных сокращений 112 в 1 мин, артериальное давление 160/77 мм рт. ст.

Во ПВ подгруппе пациентов с МАС ОФП с пропранололом была проведена всем 21 (100%) пациенту. У всех отмечался положительный эффект в отношении нагрузочных ЖА, количество и комплексность которых уменьшились: ЖТ и

парные ЖЭК исчезли, а количество одиночных ЖЭК уменьшилось более, чем в 2 раза, в среднем на 51-97% (рис.7, 8).

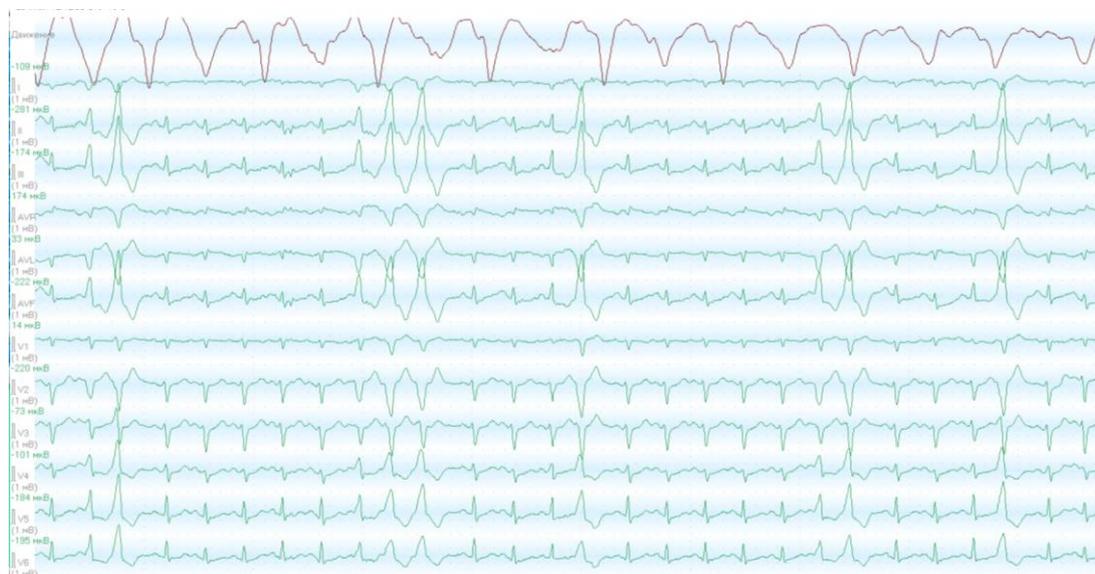


Рисунок 7 – Фрагмент электрокардиограммы пациентки Б. 30 лет на высоте физической нагрузки, исходно без терапии. Частота сердечных сокращений 170 в 1 мин, артериальное давление 148/91 мм рт. ст.

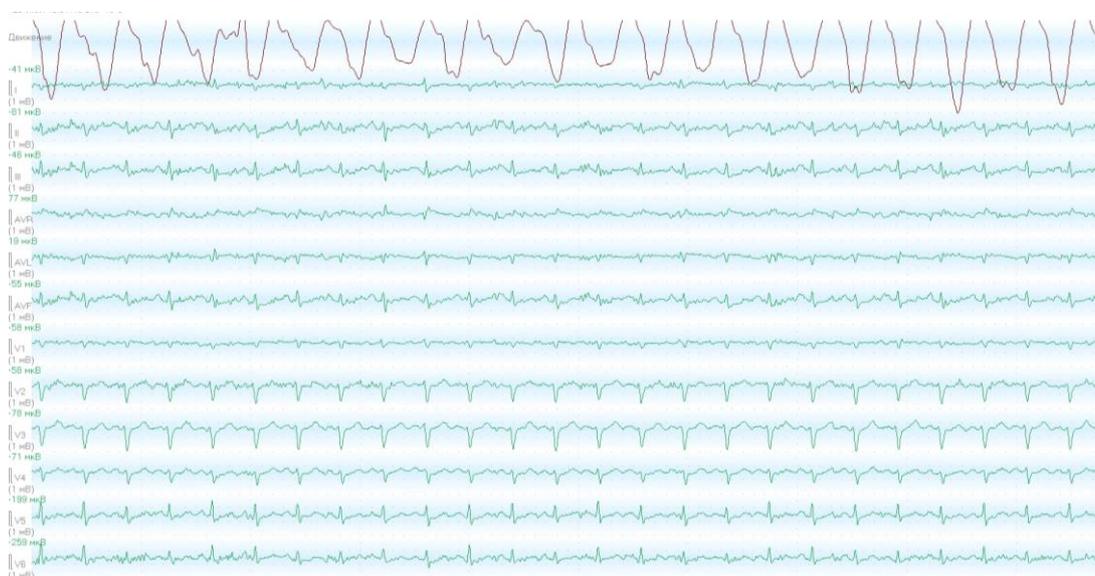


Рисунок 8 – Фрагмент электрокардиограммы пациентки Б. 30 лет на высоте физической нагрузки на фоне приема пропранолола. Частота сердечных сокращений 153 в 1 мин, артериальное давление 140/86 мм рт. ст.

Во ИС подгруппе с «идиопатическими» ЖА ОФП с пропранололом была выполнена 16 (84,2%) пациентам из 19.

У большинства из них (12 чел. – 75%) ОФП была расценена как положительная: ЖТ и парные ЖЭК исчезли, количество одиночных нагрузочных ЖЭК уменьшилось более, чем в 2 раза в среднем на 67-90% (рис.9, 10). При этом у 4 (25%) пациентов отмечался неполный АА эффект пропранолола: ЖТ исчезли, однако в меньшем количестве, но все же сохранялись парные и одиночные ЖЭК.

У 3 человек с «идиопатическими» ЖА ОФП не проводилась: у одного в связи с экстренной госпитализацией по поводу развития гемодинамически значимой ЖТ, у двух других пациентов – из-за транзиторной АВ блокады II степени и СА II степени в анамнезе, в связи с чем этим двум пациентам терапия β -АБ не планировалась.

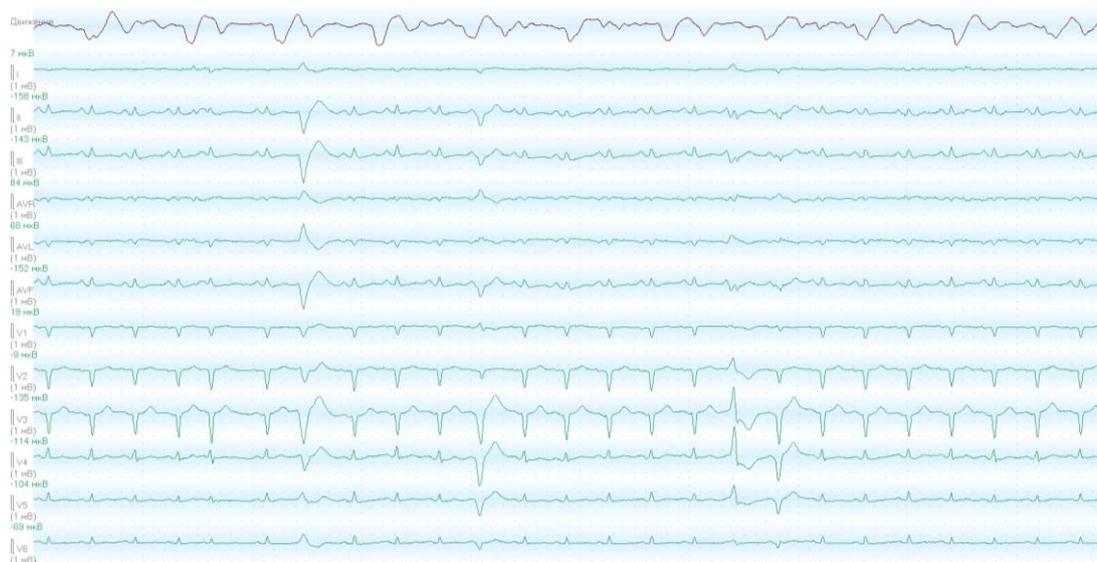


Рисунок 9 – Фрагмент электрокардиограммы пациентки Н. 29 лет на высоте физической нагрузки, исходно без терапии. Частота сердечных сокращений 153 в 1 мин, артериальное давление 151/90 мм рт. ст.

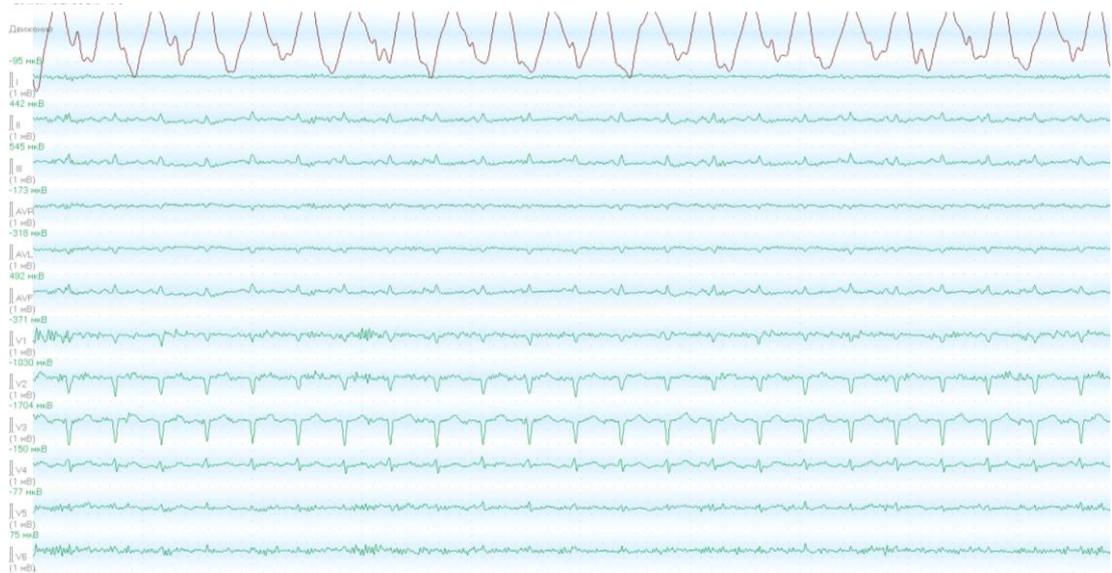


Рисунок 10 – Фрагмент электрокардиограммы пациентки Н. 29 лет на высоте физической нагрузки на фоне приема пропранолола. Частота сердечных сокращений 143 в 1 мин, артериальное давление 143/88 мм рт. ст.

Таким образом, ОФП проводилась 70 (87,5%) больным, включенным в исследование. У большинства из них отмечался положительный эффект пропранолола в отношении ЖА-ФН. Исключение составила одна пациентка с ИБС, у которой эктопическая активность не изменилась. Важно подчеркнуть, что случаев увеличения количества и/или комплексности ЖА на высоте ФН на фоне однократного приема 60 мг пропранолола зарегистрировано не было, проаритмогенный эффект тестируемого препарата в отношении ЖА-ФН отсутствовал.

Однако необходимо отметить, что у некоторых из пациентов, исходно имевших ЖА покоя другой морфологии в претесте пробы с ФН, среди них: 5 – с ИБС, 5 – с ГБ, наряду с уменьшением количества нагрузочных ЖА во время ОФП, наблюдалось увеличение количества и/или комплексности ЖА покоя. А у одного пациента с МАС с отсутствием ранее ЖА в покое были зарегистрированы парные ЖЭК новой морфологии в позднем ВП. У остальных пациентов с зарегистрированной аритмией покоя (26 чел.) ее количество во время ОФП оставалось на прежнем уровне.

ОФП не проводилась 10 (12,5%) пациентам: 5 чел. имели противопоказания к приему β -АБ, 2 чел. были экстренно госпитализированы, а у 3 чел. с ИБС и положительным ТТ дальнейшая тактика ведения осуществлялась согласно существующим рекомендациям [36, 50].

Важно отметить, что положительный АА ответ (полный или неполный) на приём пропранолола отмечался у 98,6%, выполнивших ОФП, однако мы обратили внимание, что той частоты синусового ритма, на фоне которой в исходном ТТ появлялись ЖА, достигли не все, а только 61 (87,1%) человек. Чаще это были пациенты с МАС и «идиопатическими» ЖА, отличающиеся большей выносливостью. Однако практически у всех (98,6%), кроме 1 (1,4%) пациентки с ИБС без эффекта от пропранолола, увеличилась толерантность и продолжительность периода ФН. И если раньше критерием прекращения пробы у многих из них было прогрессирование ЖА, то во время ОФП чаще – усталость.

4.2 . Результаты терапии бета-адреноблокаторами

Как уже указывалось, в настоящем исследовании для проведения ОФП применялся хорошо изученный неселективный β -АБ короткого действия – пропранолол. ОФП выполнялась для прогнозирования эффективности β -АБ в лечении пациентов с симпатозависимыми ЖА-ФН. Для регулярной ежедневной терапии рассматривались селективные β -АБ с более длительным периодом полувыведения, контроль за эффективностью проводили с помощью МТМ ЭКГ. Ограничений в длительности наблюдения не было, оно продолжалось до тех пор, пока не был подобран оптимальный β -АБ и его эффективная доза. В среднем период МТМ ЭКГ составил 9 ± 3 суток. АА эффективность β -АБ оценивалась по критериям, описанным в начале данной главы, разработанным для регулярной терапии.

Кроме различий в селективности и периодах полувыведения, учитывались также биодоступность и липофильность назначаемых препаратов. Предпочтение отдавалось селективным β -АБ длительного действия с высокой биодоступностью (бисопролол, небиволол, метопролола сукцинат), наиболее липофильным из которых является небиволол (наряду с использованным при ОФП пропранололом).

Так, в I группе всем 10 (100 % из выполнивших ОФП) пациентам с ИБС, которым была проведена ОФП с пропранололом, включая 4 чел. с неполным эффектом, 5 чел. с увеличением количества ЖЭК покоя и 1 чел. с отсутствием эффекта, в ходе МТМ ЭКГ удалось подобрать оптимальный β -АБ и его дозу. Во время наблюдения смена β -АБ потребовалась 7 (70%) больным: у 2 в связи с развитием брадикардии в ночное время, у 5 чел. бисопролол был заменен на метопролола сукцинат, имеющий меньший период полувыведения и не приводящий к активации имеющегося дополнительного эктопического очага. Среди этих пациентов оказалась больная с отсутствием ответа при ОФП. В итоге у 3 пациентов с ИБС применялся бисопролол в средней суточной дозе $7,5 \pm 2,5$ мг, у 7 – метопролола сукцинат в средней суточной дозе 75 ± 25 мг.

Таким образом, длительная терапия β -АБ была расценена как успешная у всех 10 пациентов с ИБС, выполнивших ОФП с пропранололом.

Во IIА подгруппе 23 (100% от выполнивших ОФП) больным с ГБ, включая 6 чел. с неполным эффектом пропранолола и 5 чел. с увеличением количества ЖА покоя во время ОФП, был успешно осуществлен подбор оптимального β -АБ и титрация его дозы под контролем МТМ ЭКГ. Следует отметить, что с помощью непрерывного контроля, который обеспечивал метод МТМ ЭКГ, удалось выявить еще 5 (21,7%) пациентов с увеличением количества ЖА покоя на фоне регулярного приема β -АБ, у которых это явление отсутствовало при ОФП. Так, особенности в подборе АА препарата наблюдались у 10 (43,5%) пациентов с ГБ: им потребовалась комбинированная ААТ – к β -АБ был добавлен препарат с ваголитической активностью

диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид. Кроме того, всем больным ГБ проводилась коррекция антигипертензивной терапии. Таким образом, осуществить подбор оптимального в отношении нагрузочных ЖА β -АБ и его дозы под контролем МТМ ЭКГ удалось у всех 23 (100%) пациентов, выполнивших ОФП с пропранололом. У 10 (43,5%) чел. из них потребовалось использование комбинированной ААТ.

Во ПВ подгруппе все 21 (100 %) пациент с МАС, имели положительный эффект пропранолола в отношении ЖА при ОФП. Данные МТМ ЭКГ также подтвердили у них высокую АА эффективность β -АБ в отношении симпатозависимых ЖА. Применялись бисопролол и небиволол в дозах $3,75 \pm 1,25$ мг. Однако, спустя 7 дней мониторинга, пациент, у которого ранее во время ОФП появились парные ЖЭК новой морфологии в позднем ВП, на фоне приёма 5 мг бисопролола, эффективного в отношении нагрузочных ЖА, отметил еще и появление эпизодов учащённого сердцебиения. В ходе МТМ ЭКГ были зарегистрированы неустойчивые пароксизмы (5-10 комплексов) предсердной тахикардии в ночные часы, которые являлись симптомными и вызывали пробуждение. В связи с чем проведена коррекция терапии: замена бисопролола на метопролола сукцинат в дозировке 50 мг, также к терапии был добавлен препарат IC класса с ваголитической активностью— диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид в суточной дозировке 100 мг с положительным эффектом.

Еще одна пациентка из этой же группы после попытки увеличить дозу β -АБ (проходила медленная титрация в связи с гипотензией) обратилась с жалобами на ощущение неритмичного сердцебиения. По данным МТМ ЭКГ на 6-е сутки титрации дозы β -АБ (9-е сутки наблюдения) зарегистрировано резкое увеличение количества (в 10 раз) ЖА покоя другой морфологии, отличной от встречающихся у нее на фоне ФН (рис.11). Характер имеющихся у больной НР был расценен как смешанный, и подобрана оптимальная комбинированная ААТ (небиволол 2,5

мг+диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид 75 мг/сутки).

Посуточная таблица аритмий													
Дата	31.01	1.02	2.02	3.02	4.02	5.02	6.02	7.02	8.02	9.02	10.02	11.02	12.02
Начало	13:43	13:00	13:00	13:00	13:00	13:00	13:00	13:00	13:00	13:00	13:00	13:00	13:00
Длительность	23:16	23:59	23:57	23:57	00:00	23:59	00:00	00:00	23:59	23:59	23:59	23:57	23:59
ЧСС (уд/мин)	81	77	78	77	75	75	71	71	74	70	70	72	69
Синусовый ритм													
Одиночные желудочковые экстрасистолы 1-го типа													
	736	491	466	418	301	276	148	128	79	40	16	63	39
Одиночные желудочковые экстрасистолы 2-го типа													
	323	276	130	195	205	258	494	614	13298	1469	531	563	485

Рисунок 11 – Фрагмент заключения по многосуточному телемониторированию электрокардиограммы. Посуточная таблица аритмий

Таким образом, АА терапия была подобрана каждому из 21 пациента, благодаря МТМ ЭКГ это удалось сделать экономично и в более короткие сроки.

Во ИС подгруппе у пациентов с «идиопатическими» ЖА подбор оптимального β -АБ и его дозы с помощью МТМ ЭКГ осуществлялся у всех 16 (100%) пациентов, выполнивших ОФП с пропранололом. Однако у некоторых из них возникли затруднения. Так, у 4 (25%) чел. с положительной ОФП с пропранололом оказалась невозможна титрация дозы β -АБ для эффективной длительной терапии из-за выраженной гипотензии: максимально переносимые дозы (бисопролол 2,5 мг, метопролола сукцинат 12,5 мг, небиволол 2,5 мг) не оказывали достаточного АА эффекта. Поэтому одной пациентке β -АБ был заменён на пропафенон (так как он обладает β -блокирующим эффектом, но наряду с этим меньше снижает АД) в дозе 150 мг 3 раза в сутки с положительным эффектом, а трое других, учитывая большое количество мономорфных ЖА (в том числе «высоких» градаций) и нежелание постоянно принимать лекарственные препараты, направлены на консультацию к хирургу-аритмологу для решения вопроса о хирургическом устранении очага эктопии. Кроме того, одна пациентка с положительной ОФП с пропранололом отказалась от регулярной терапии β -АБ, так как планировалась процедура экстракорпорального оплодотворения, терапия же β -АБ способствовала снижению роста эндометрия. Таким образом, регулярная

терапия β -АБ оказалась возможной и была успешной у 11 (68,8%) из 16 выполнивших ОФП пациентов с «идиопатическими» ЖА.

Таблица 11 – Результаты острой фармакологической пробы с пропранололом и терапии бета-адреноблокаторами, подобранной с помощью многосуточного телемониторирования электрокардиограммы

Терапия β -АБ	I (n=15)	IIА (n=25)	IIВ (n=21)	IIС (n=19)
Острая фармакологическая проба				
Всего проведено	10 (66,7%)	23 (92%)	21 (100%)	16 (84,2%)
Положительная	6 (60%)	17 (73,9%)	21 (100%)	12 (75%)
Неполный эффект	3 (30%)	6 (26,1%)	0	4 (25%)
Отсутствие эффекта	1 (10%)	0	0	0
МТМ ЭКГ				
Успешно проведено после ОФП	10 (100%)	23 (100%)	21 (100%)	11 (68,8%)
Успешная монотерапия β -АБ	10 (100%)	13 (56,5%)	19 (90,5%)	11 (68,8%)
Комбинированная терапия	0	10 (43,5%)	2 (9,5%)	0

Примечание: МТМ ЭКГ – многосуточное телемониторирование электрокардиограммы, ОФП – острая фармакологическая проба, β -АБ – бетаадреноблокатор.

Таким образом, из таблицы 11 следует, что у большинства пациентов, выполнивших ОФП с пропранололом, независимо от нозологии удалось подобрать оптимальный β -АБ и его эффективную в отношении симпатозависимых ЖА дозу. Чаще использовалась монотерапия β -АБ, у 10 пациентов с ГБ и у 2 с МАС потребовалась комбинация лекарственных средств (β -АБ+АА препарат IC класса с ваголитической активностью).

В подгруппе ПС подбору эффективного β -АБ и осуществлению регулярной терапии у 4 пациентов препятствовал гипотензивный эффект, в связи с чем в качестве лечения одной из них был назначен пропafenон, а 3 другим по совокупности объективных причин – РКЧА эктопического очага.

При оценке влияния длительности существования аритмии на эффективность терапии β -АБ исключался вопрос формирования большей устойчивости эктопического очага при длительном существовании ЖА у пациентов разных групп – с помощью критерия Краскела-Уоллиса достоверности получено не было ($p=0,15$), что продемонстрировано на рис. 12.

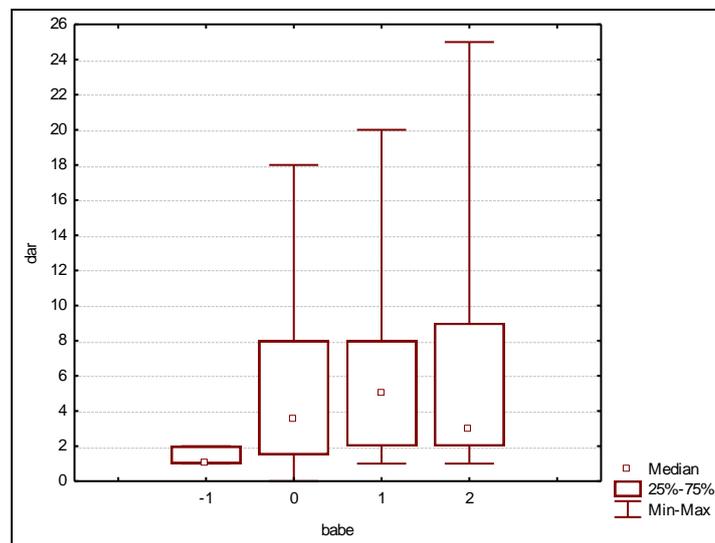


Рисунок 12 – Взаимосвязь длительности существования аритмии и эффективности терапии бета-адреноблокаторами

Таким образом, в настоящем исследовании результаты ОФП с пропранололом в отношении симпатозависимых ЖА-ФН были практически полностью сопоставимы с эффективностью терапии при регулярном приеме β -АБ. Даже в тех случаях, где отмечался неполный АА эффект во время ОФП, при регулярной терапии уменьшение количества ЖА соответствовало известным критериям эффективности АА терапии. У одной пациентки с ИБС с отсутствием положительного эффект пропранолола в отношении ЖА-ФН при ОФП, под контролем МТМ ЭКГ также удалось подобрать эффективную дозу β -АБ.

Однако были пациенты, у которых регулярная терапия оказалась невозможна в связи с развитием гипотензивной реакции уже на фоне небольших доз β -АБ в начале лечения. Снижение АД в ходе ОФП при однократном приеме пропранолола у них не было выражено.

Кроме того, у некоторых больных (10 чел. с ГБ и 2 – с МАС), у которых был достигнут оптимальный АА эффект, как при ОФП, так и при регулярном лечении β -АБ в отношении симпатозависимых ЖА, на фоне терапии β -АБ отмечалось увеличение количества ЖЭК другой морфологии, которые регистрировались только в покое. Объективно оценить ответ каждого из имеющихся эктопических очагов на терапию β -АБ удалось в ходе МТМ ЭКГ с ежедневной передачей данных.

После подбора оптимального β -АБ и его дозы с помощью МТМ ЭКГ АА эффективность препарата доказывалась с помощью нагрузочной пробы. У всех пациентов с успешной регулярной терапией β -АБ было отмечено либо значимое уменьшение ЖА (29 чел.), либо отсутствие (24 чел.) при ФН. Как и при ОФП субмаксимальная ЧСС была достигнута не у всех больных на фоне терапии β -АБ, только у 11 чел., при этом увеличение длительности нагрузочной фазы ТТ регистрировалось у всех пациентов.

Глава 5. Усовершенствованный протокол автоматического анализа желудочковых аритмий, возникающих во время нагрузочной пробы

Достоверно и окончательно верифицировать ЖА-ФН и определить их характеристики можно только в ходе нагрузочной пробы, ведь, как известно, ФН является самым естественным способом активации симпатического отдела ВНС, а также позволяет выявить ЖА, которые не регистрируются в покое.

Однако в ходе настоящего исследования выявлен ряд уязвимых моментов, которые препятствовали правильной интерпретации полученных данных у лиц с проведенной нагрузочной пробой. Это было связано с существующими формами автоматического заключения по тесту с ФН в отечественных системах. В большинстве систем-дешифраторов выдаётся общее количество ЖА, зарегистрированных за время всей пробы, что позволяет только констатировать наличие аритмии без уточнения времени её возникновения и особенностей поведения, в частности, отсутствует информация о прогрессировании аритмии при увеличении ФН. Чтобы найти и просмотреть интересующий эпизод, исследователю требуется кропотливо пролистывать всю имеющуюся запись ЭКГ, вручную подсчитывать количество НР за этот период, что значительно увеличивает время анализа пробы и не исключает появления ошибок.

В других, более современных системах, в заключение выносятся деление ЖА по периодам пробы: претест, нагрузочный период с делением по ступеням (I, II, III и т.д.) и ВП. Однако такое деление аритмии также может способствовать неверной интерпретации и приводить к ошибочному заключению из-за того, что длительность указанных периодов различна в разных протоколах: претест — 3 мин, время самой нагрузки индивидуально, ВП — 5 мин, или до возвращения к исходному уровню ЧСС и АД, поэтому сравнивать количество ЖА, зарегистрированных за разное время, некорректно.

Учитывая, что нагрузочный тест являлся одним из основных методов, используемых в нашем исследовании, с помощью которого мы рассчитывали получить важную информацию о количестве, комплексности и в целом о поведении ЖА при ФН, то на основе накопленного нами опыта совместно с программистами НАО «Институт кардиологической техники» был разработан, предложен и внедрён способ поминутного анализа нагрузочной пробы с определением точного количества ЖА за каждую минуту каждой ступени/периода пробы. Очевидно, что такой подход особенно важен в случае незавершённости последней ступени пробы, а это встречается в клинической практике достаточно часто. Кроме того, поминутный анализ ЖА позволяет достоверно определить частоту синусового ритма в момент появления аритмии, что является ключевым в дальнейшей тактике ведения пациента.

Также была реализована возможность получения детального автоматического заключения по нагрузочной пробе с наглядной демонстрацией характеристик обнаруженных НР (в виде таблицы).

Кроме поминутного анализа, в усовершенствованный протокол включены и другие параметры, способные дать не только количественную, но и качественную оценку зарегистрированным НР. Рассмотрение полученных характеристик в совокупности оптимально для всесторонней оценки симпатозависимых ЖА-ФН, в том числе и клинической.

Усовершенствованный протокол позволяет выносить в заключение следующие важные особенности нагрузочной пробы:

1. Длительность каждого из периодов пробы, что сразу может обратить внимание исследователя на незавершённость ступеней.

2. ЧСС во время каждой минуты каждой ступени ФН и ВП, позволяющая оценить тренированность и выносливость пациента, а также косвенно указывающая на реактивность ВНС. На основании полученных значений ЧСС возможен быстрый расчет таких показателей, как СВ ЧСС в раннем ВП и ХРС.

3. Значения САД и ДАД на каждой ступени пробы и поминутно в ВП, в связи с чем появляется возможность оценить адекватность их повышения с учетом выполненной ФН, а также эффективность гипотензивной терапии у лиц с ГБ. Кроме того, на сводном интегральном графике изображены тренд ЧСС и уровень АД с пространственным наложением на пройденные ступени ФН для лучшей визуализации периода появления изменений (рис.13).

4. Отведения, в которых зарегистрировано значимое смещение сегмента ST, что ускоряет анализ и способствует прицельному контролю изменений реполяризации (рис. 13).

5. Ступенчатый анализ ЖА в таблице «Статистика НР сердца» с точным указанием периода появления (поминутная оценка каждого периода пробы), количества, комплексности, интервала сцепления, а также продолжительности и ЧСЖ эктопических ритмов, что позволяет определять связь НР с ФН и их поведение в зависимости от интенсивности ФН. Эта информация особенно ценна при проспективном, динамическом наблюдении и оценке эффективности АА терапии и подборе дозы АА препарата.

6. Анализ ТСР – одного из показателей реактивности ВНС и признанного предиктора развития ВСС (рис. 14).

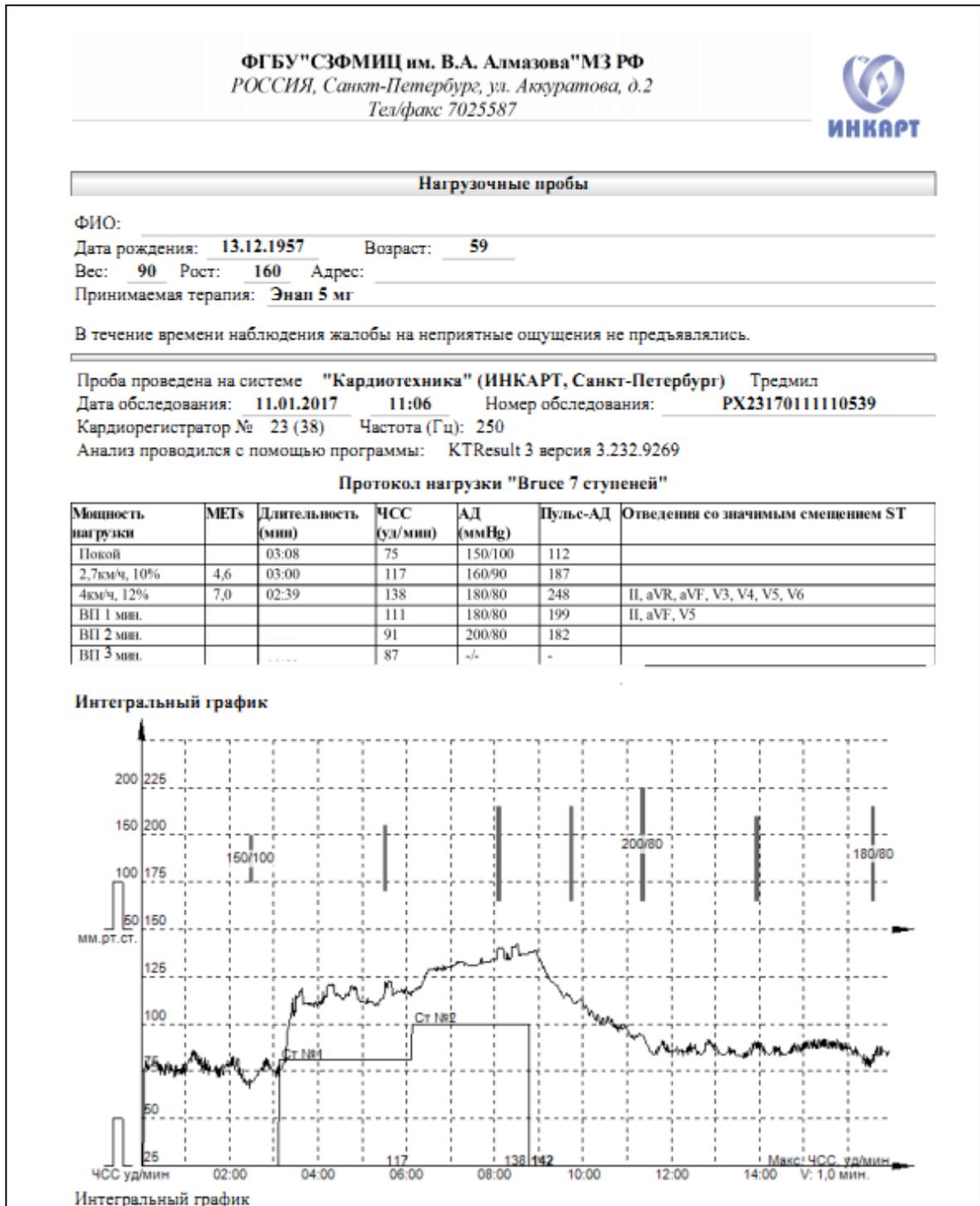


Рисунок 13 – Протокол заключения по нагрузочной пробе (титульный лист)

Турбулентность сердечного ритма			
Период	начало турбулентности (%)	наклон турбулентности (мс/RR)	количество
Одиночные желудочковые экстрасистолы			
всё измер.	-1,1	6,4	6
НП покоей	0,5	12,4	2
НП I ст.	-1,4	4,4	2
НП III ст.	0	3,6	1

Рисунок 14 – Показатели турбулентности сердечного ритма в заключении

На представленных ниже клинических примерах демонстрируем преимущества при использовании усовершенствованного протокола автоматического анализа ЖА, возникающих во время нагрузочной пробы.

Клинический пример №1

Пациентка 53 лет обратилась с жалобами на ухудшение переносимости ФН в течение года, в связи с чем ограничивала себя в двигательной активности. Типичных ангинозных приступов не описывала, жалоб на НР не предъявляла. Появившиеся симптомы связывала с увеличением массы тела (прибавка 7 кг). С целью сопоставления жалоб и ЭКГ-картины участковый терапевт, к которому она обратилась, назначил ХМ, и было выявлено 114 одиночных мономорфных ЖА во время бодрствования, ишемические изменения сегмента ST не зарегистрированы, но субмаксимальная ЧСС была не достигнута, поэтому чтобы достоверно судить о характере аритмии, было принято решение о выполнении пробы с ФН. Полученные данные статистики ритмов и аритмий в заключении по стандартному протоколу пробы с ФН представлены на рис. 15.

Название	всего	за	в	RR (мс)		
				1000	час	мин.
Синусовый ритм						
Одиночные желудочковые экстрасистолы 1 тип						
Всё измер.	138			332	492	384
Претест	2			388	452	409
НП 1 ст.	32			360	484	394
НП 2 ст.	40			348	492	377
НП 3 ст.	28			356	428	392
ВП	36			376	424	379

Рисунок 15 – Фрагмент заключения по нагрузочной пробе при стандартном анализе

Название	всего	за	в	RR (мс)		
				1000	час	мин.
Синусовый ритм						
Одиночные желудочковые экстрасистолы 1 тип						
Всё измер.	138			332	492	384
Претест	2			388	452	409
1 мин	1			388	452	409
2 мин	1			387	451	408
3 мин	0					
НП 1 ст.	32			360	484	394
1 мин	10			364	486	395
2 мин	10			360	479	391
3 мин	12			358	478	390
НП 2 ст.	40			348	492	377
1 мин	12			348	495	380
2 мин	14			346	494	379
3 мин	14			340	495	381
НП 3 ст.	28			356	428	392
1 мин	28			357	430	393
2 мин	-					
3 мин	-					
ВП	36			376	424	379
1 мин	26			332	424	364
2 мин	5			340	412	367
3 мин	4			360	414	382
4 мин	1			416	416	416
5 мин	0					

Рисунок 16 – Фрагмент заключения по нагрузочной пробе с использованием усовершенствованного протокола алгоритма анализа нагрузочной пробы

При интерпретации этих данных была высока вероятность ошибки, так как из таблицы следует, что на высоте ФН, а именно на 3 ступени, количество

нарастающих до этого одиночных ЖЭК резко уменьшилось – на 2 ступени было 40, а на 3 – только 28, что никак не свидетельствовало о прогрессировании ЖА, и делало аритмию менее опасной.

И только при более тщательном, а именно, поминутном анализе (рис. 16) было установлено, что 3 ступень нагрузочной пробы не была завершена, а пройдена лишь её первая минута. Далее тест был прекращён в связи с усталостью ног. Анализ результатов пробы с ФН с помощью поминутного анализа показал, что количество ЖА увеличилось в 2 раза по сравнению с предыдущей минутой пробы, что свидетельствует о наличии ЖА, индуцированной ФН. Таким образом, при отсутствии поминутного анализа пробы с ФН прогрессирование ЖА-ФН осталось бы незамеченным, что повлекло бы ложный диагноз. Кроме того, при использовании усовершенствованного протокола автоматического анализа у пациентки удалось зарегистрировать патологические значения показателей ТСР, что также вызывало настороженность в отношении их «доброкачественности».

Учитывая наличие факторов риска ССЗ у данной пациентки, вопрос прогрессирования ЖА во время ФН для неё являлся принципиальным, так как именно ЖА-ФН могут быть первым и наиболее ранним симптомом ИБС. Была проведена проба с Ng, которая оказалась положительной, что позволило интерпретировать НР как связанные с транзиторной ишемией. ИБС была верифицирована по результатам КАГ, выполнены ангиопластика и стентирование пораженной коронарной артерии. В течение 2-х лет проспективного наблюдения при контрольных ХМ и нагрузочных пробах НР у данной больной не регистрируются.

Клинический пример №2

Пациент 18 лет обратился для обследования в связи с развитием ВСС у двух родных братьев в молодом возрасте, жалоб активно не предъявлял. В анамнезе в детстве однократно синкопальное состояние неясного генеза. При ХМ небольшое количество ЖА: 130 одиночных и 4 парных полиморфных ЖЭК во время

бодрствования. Прямых показаний к проведению пробы с ФН не было, поводом послужило наличие ЖА в периоды бодрствования при ХМ.

Согласно фрагменту таблицы статистики ритмов и аритмий, полученной в заключении по стандартному протоколу нагрузочной пробы, представленному на рис. 17, в претесте, на 1 и 2 ступенях нагрузочной пробы ЖА отсутствовали; на 3 ступени появились одиночные ЖЭК двух разных морфологий и парные полиморфные ЖЭК, а на 4 ступени развилась неустойчивая ЖТ из 5 комплексов, которая и послужила причиной прекращения пробы. Структурных изменений сердца по данным ЭхоКГ не было – пациент входил в группу «идиопатических» ЖА.

Название	всего	за	в	RR (мс)			Длина (компл.)		
				мин.	макс.	средн.	от	до	средн
Период		1000	час						
Синусовый ритм									
Одиночные желудочковые экстрасистолы 1 тип									
всё измер.	17			356	456	403			
НП 3 ст.	17			356	456	403			
Одиночные желудочковые экстрасистолы 2 тип									
всё измер.	8			244	364	310			
НП 3 ст.	8			244	364	310			
Парные полиморфные желудочковые экстрасистолы									
всё измер.	4			348	452	379			
НП 3 ст.	4			348	452	379			
Неустойчивая желудочковая тахикардия									
всё измер.	1			392	460	413	5	5	5
НП 4 ст.	1			392	460	413	5	5	5

Рисунок 17 – Фрагмент заключения по нагрузочной пробе при стандартном анализе

При поминутном анализе (рис. 18) было установлено, что все зарегистрированные ЖА появились только на 3 мин 3 ступени в виде одиночных полиморфных ЖЭК, далее стремительно в течение этой же минуты наблюдалось прогрессирование аритмии до парных полиморфных ЖЭК и при последующем

увеличении ФН во время перехода на следующую ступень развилась ЖТ. Кроме того, поминутный анализ позволил определить ЧСС синусового ритма, на которой появилось прогрессирование ЖА – 131 в 1 мин и возникла ЖТ – 137 в 1 мин. Исходя из этого, удалось дать пациенту конкретные рекомендации по ограничению ФН с учетом пороговой ЧСС, соблюдая которые он сможет избежать развития жизнеугрожающих ЖА. Также обнаруженная ЧСС использовалась при терапии β-АБ, назначенными пациенту. В связи с наличием отягощенного по ВСС семейного анамнеза, определение уровня ФН с использованием пороговой ЧСС, полученной при поминутном анализе пробы, очень важно, так как своевременное прекращение ФН способно спасти жизнь такому больному.

Название	всего	за	в	RR (мс)			Длина (компл.)		
				мин.	макс.	средн.	от	до	средн.
Период		1000	час						
Синусовый ритм									
Одиночные желудочковые экстрасистолы 1 тип									
всё измер.	17			356	456	403			
НП 3 ст.	17			356	456	403			
3 мин	17								
Одиночные желудочковые экстрасистолы 2 тип									
всё измер.	8			244	364	310			
НП 3 ст.	8			244	364	310			
3 мин	8								
Парные полиморфные желудочковые экстрасистолы									
всё измер.	4			348	452	379			
НП 3 ст.	4			348	452	379			
3 мин	4								
Неустойчивая желудочковая тахикардия									
всё измер.	1			392	460	413	5	5	5
НП 4 ст.	1			392	460	413	5	5	5
1 мин	1								

Рисунок 18 – Фрагмент заключения по нагрузочной пробе с использованием усовершенствованного протокола автоматического анализа нагрузочной пробы

Учитывая полученные результаты, семейный анамнез, отсутствие убедительных данных за наличие какого-либо основного заболевания пациенту в рамках поиска основного заболевания дополнительно были выполнены:

- ЭМБ, по результатам которой выявлены липоматоз, периваскулярный и перимускулярный фиброз; остаточная площадь кардиомиоцитов — 63%, что является малым критерием АКДПЖ;
- генетическое исследование, в результате которого обнаружена замена в гене десмоплакина N1684R, имеющая семейную сегрегацию (также обнаружена у матери пробанда и у ещё одного старшего брата).

Пациенту был верифицирован диагноз АКДПЖ. В качестве первичной профилактики ВСС проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Если бы этому больному не была проведена нагрузочная проба с поминутным анализом, то были бы упущены важные данные о времени появления жизнеугрожающей ЖТ. Пациент только однажды нарушил данные ему рекомендации и не проконтролировал свою ЧСС во время игры в футбол, что обернулось развитием у него ЖТ и зарегистрированным срабатыванием имплантированного кардиовертера-дефибриллятора.

В обоих клинических случаях представлены пациенты с ЖА, не имеющие типичных жалоб на НР, в результате чего, заподозрить наличие не только нагрузочных, но и любых аритмий у них не представлялось возможным. Однако у них у всех во время ХМ регистрировались ЖА в периоды бодрствования. Этот факт позволил определить данных пациентов как лиц с высокой вероятностью развития ЖА-ФН. Благодаря выполненным пробам с ФН, во время которых был осуществлен поминутный анализ аритмий и замечено прогрессирование в виде увеличения количества и/или комплексности, обнаружены ЖА-ФН. Это послужило поводом к более углубленному обследованию и позволило выявить серьезные заболевания сердца на достаточно ранних стадиях. В случаях «идиопатических» форм ЖА с невыявленной причиной диспансерное наблюдение и более углубленное обследование за такими пациентами оправдано.

Кроме того, применение усовершенствованного протокола способствует ускорению обработки полученных данных. Так, при сравнении «старого» и «нового» способов анализа нагрузочной пробы было выявлено уменьшение временных затрат на 50-75% (14 мин и 7-10,5 мин соответственно).

Таким образом, получено, что усовершенствованный протокол автоматического анализа НР, возникающих во время нагрузочной пробы, сокращает время постпроцессингового анализа исследования более, чем в 2 раза и упрощает интерпретацию выполненного исследования для врача. В протоколе отражены основные клинико-электрокардиографические характеристики ЖА-ФН: ЧСС синусового ритма в момент появления эктопии, количество ЖА поминутно за каждый период нагрузочной пробы, комплексность, интервалы сцепления, а также продолжительность ЖА – в совокупности составляющие оптимальный «портрет» аритмии. Кроме того, появилась возможность сразу после окончания исследования получать цифровые значения показателей ТСР, и без дополнительных сложностей вычислять СВ ЧСС в раннем ВП и ХРС – показатели, являющиеся независимыми предикторами развития ВСС.

Глава 6. Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями, зарегистрированными в периоды бодрствования при холтеровском мониторинговании

Как известно, ХСН осложняет течение многих ССЗ, затрудняя их лечение, ухудшая прогноз. Поэтому целесообразным и актуальным представляется подход в современной медицине, направленный на раннюю диагностику заболеваний сердца, поиск триггеров и маркеров, указывающих на их существование. Учитывая, что ЖА-ФН часто остаются незамеченными, незарегистрированными, а, следовательно, и не диагностированными, а также то, что своевременное выявление таких аритмий способствовало бы как профилактике ХСН, так и предотвращению случаев ВСС, особенно у людей, ведущих активный образ жизни, очевидна потребность в алгоритме, помогающем их ранней диагностике, которого в настоящее время не существует.

Как было сказано ранее, принимая во внимание суточные и ситуационные изменения вегетативной регуляции, мы предположили, что пациенты с ЖА-ФН чаще будут встречаться среди больных с распределением ЖА во время бодрствования по данным ХМ. На основании этой гипотезы ХМ мы использовали в качестве скринингового метода. Суммировав полученные в ходе работы результаты, нам удалось разработать алгоритм, применение которого способствует выявлению нагрузочных ЖА. Учитывая, что после верификации ЖА-ФН в нём описаны шаги для установки основного заболевания, а также способы лечения, «Алгоритм ведения пациентов с ЖА, зарегистрированными в периоды бодрствования при ХМ» представляется шире, чем только диагностический (рис. 20).

При выявлении по данным ХМ распределения ЖА в периоды бодрствования (I пункт алгоритма) независимо от их количества пациенту рекомендуется

провести пробу с ФН (II пункт алгоритма), наличие противопоказаний к которой предварительно уточняется при сборе анамнеза, физикальном обследовании и по результатам ЭКГ покоя [4]. Во время нагрузочной пробы важно оценить клинико-электрокардиографические характеристики ЖА, такие как симптомность, гемодинамическая значимость, воспроизводимость, морфология, комплексность, ЧСС синусового ритма, при которой возникла и стала прогрессировать аритмия, СВ ЧСС в раннем ВП, ХРС, а также ТСР и ВСР. Дальнейшие шаги в алгоритме зависят от «поведения» ЖА во время нагрузки.

Важно отметить, что решение о необходимости проведения пробы с ФН не должно зависеть от наличия ЖА в претесте: ЖА могут как регистрироваться (А), так и отсутствовать (Б).

В случаях прогрессирования имеющихся в претесте ЖА, а также при появлении и прогрессировании во время нагрузки новой морфологии ЖЭК (отсутствующей в претесте), диагностируются ЖА-ФН (варианты «поведения» ЖА представлены в алгоритме цифрами 1, 2, 3). В данном исследовании в претесте ЖЭК регистрировались у 32 (40%) из 80 человек. Однако этот факт никак не повлиял в дальнейшем на вероятность появления/учащения эктопии во время нагрузочной фазы ТТ, что демонстрируют приведенные ниже данные.

А. У включённых в исследование пациентов с наличием ЖЭК в претесте во время ФН аритмии:

- а) исчезали, но появлялись ЖЭК другой морфологии – у 25 чел.;
- б) прогрессировали – у 7 чел.

Б. У 48 пациентов с отсутствием ЖЭК в претесте во время ФН аритмии появлялись и/или прогрессировали.

В дальнейшем, учитывая, что ЖА – это всего лишь симптом, у пациентов с такими аритмиями следует активно выявлять причинно-следственную связь НР с каким-либо заболеванием и/или изменениями в балансе ВНС (III пункт алгоритма). Согласно Национальным рекомендациям, в первую очередь необходимо исключить или подтвердить патологию сердечно-сосудистой

системы, в частности, ИБС как наиболее частую и опасную причину ЖА [35]. Обследование необходимо начать с определения у пациента ФР ССЗ, а также ПТВ ИБС. При наличии ФР ССЗ, а также умеренной и высокой ПТВ ИБС, рекомендовано выполнение верифицирующих ИБС методов исследования. У пациентов с ЖА-ФН должны быть учтены трудности в оценке сократимости миокарда на фоне частой эктопии, в результате чего некоторые, часто используемые в клинической практике визуализирующие методики, например, стресс-ЭхоКГ, могут быть неинформативны. Так, при наличии частой и/или высоко комплексной ЖА в раннем ВП невозможно оценить истинную сократимость миокарда, присутствующие НР вносят существенный вклад в изменение его архитектоники. В настоящем исследовании у 5 (6,3%) человек стресс-ЭхоКГ с ФН была неинформативна. В таких случаях помочь быстрее определиться с характером ЖА-ФН может фармакологическая проба с Ng, положительный результат которой служит указанием на взаимосвязь аритмии и транзиторной ишемии миокарда [43]. В случае верификации ИБС пациенту показано лечение согласно имеющимся рекомендациям [36].

В настоящем исследовании из 80 пациентов умеренная и высокая ПТВ ИБС была выявлена у 22 (27,5%), поэтому у них в первую очередь необходимо было исключить ишемический генез аритмий. У 3 чел. из них уже по завершении ТТ диагноз ИБС был вероятен, так как ЖА возникли на фоне депрессии сегмента ST ишемического характера – эти пациенты сразу были направлены на КАГ. Для остальных скрининговым дифференциально-диагностическим методом являлась фармакологическая проба с Ng. Положительной она оказалась у 12 пациентов, что могло напрямую указывать на связь ЖА с ишемией миокарда. В дальнейшем верификация ИБС проходила с учетом сложностей в интерпретации результатов визуализирующих методов исследования у пациентов с аритмиями. Поэтому больные, имеющие частые ЖА и/или ЖА высокой комплексности на высоте ФН сразу направлялись на КАГ (5 человек), остальные – на стресс-ЭхоКГ (6 чел.) с ФН и перфузионную

однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда с ФН (1 чел.). В итоге у 15 пациентов удалось верифицировать ИБС, у многих из них ЖА-ФН оказались первым проявлением заболевания. Пациентам по результатам КАГ была выполнена реваскуляризация миокарда.

Клинический пример №3 пациента, у которого только после выполнения нагрузочной пробы и фармакологической пробы с Ng диагноз ИБС и характер ЖА стал очевиден.

Пациент Ю. 37 лет с профилактической целью перед началом занятий в тренажёрном зале обратился для прохождения обследования. ЭКГ покоя без патологии. По данным ХМ единичные одиночные мономорфные ЖЭК во время бодрствования (всего 151 за сутки наблюдения). Жалоб активно не предъявлял, при углубленном расспросе «типичные» для ИР жалобы отрицал. Учитывая предстоящие занятия спортом, наличие и распределение ЖА по данным ХМ выполнена проба с ФН. В претесте и на первых двух ступенях нагрузочного периода ЖА не регистрировались. Однако на 2-й мин III ступени ТТ при ЧСС 150 в 1 мин появились одиночные ЖЭК, которые при продолжении нагрузки стали увеличиваться в количестве и комплексности, а к концу 3-й мин III ступени при появлении неустойчивой ЖТ тест был прекращён, хотя субмаксимальная ЧСС не была достигнута. Субъективно переносимость ФН пациент оценил как удовлетворительную. Значимые изменения сегмента ST отсутствовали (рис. 19 А). На следующий день нагрузочная проба была выполнена повторно, результаты ТТ оказались воспроизводимыми (рис. 19 В), причиной прекращения ФН также явилась прогрессирующая до «высоких» градаций ЖА, сохраняющаяся и в раннем ВП. На фоне принятого сублингвально 0,5 мг Ng выполнены три ступени нагрузки, ЖА не было (рис. 19 С). Проба была расценена как положительная. Пациента направили на КАГ: ПМЖА оказалась стенозирована локальной атеросклеротической бляшкой в проксимальной трети до 90-95%. После стентирования во время контрольного ТТ через 6 мес. ЖА не регистрировалась (рис. 19 D).

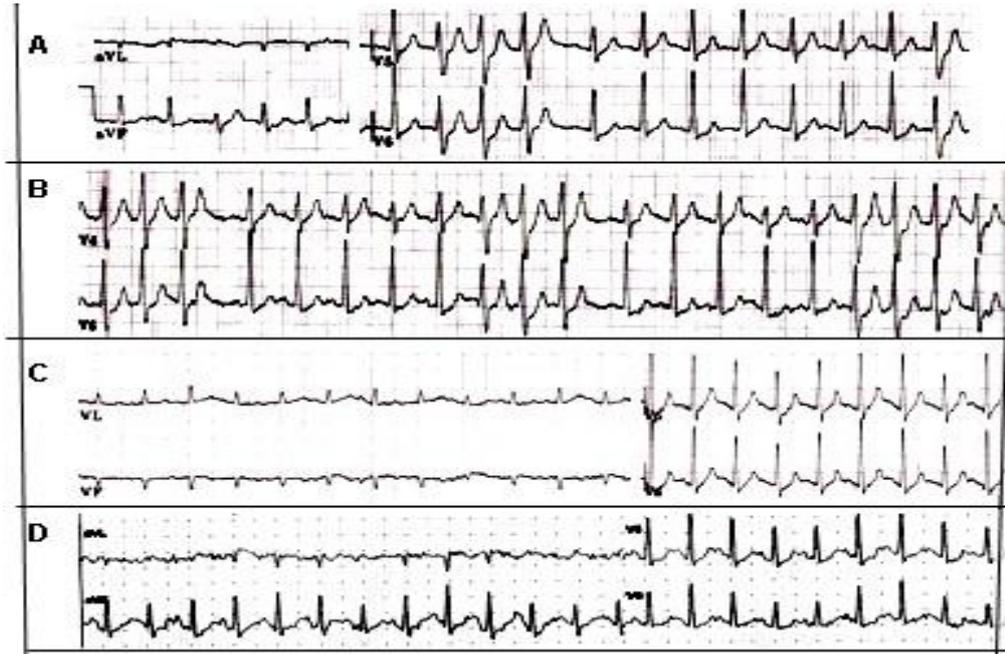


Рисунок 19 – Пациент Ю. 37 лет. Фрагменты электрокардиограммы во время выполнения тредмил-теста. А – 1-й тредмил-тест; В – 2-й тредмил-тест на воспроизводимость; С – 3-й тредмил-тест на фоне приема сублингвально 0,5 мг нитроглицерина; D – контрольный тредмил-тест через 6 мес после стентирования. Скорость бумаги 25 мм/с. Объяснение в тексте

У 6 пациентов, включённых в исследование, с ПТВ ИБС более 15 %, но отрицательной пробой с Ng ввиду того, что на высоте теста была достигнута субмаксимальная ЧСС, визуализирующие методы исследования не использовали, как и у остальных 58 пациентов с низкой ПТВ обследование продолжалось (пункт III алгоритма). Из лабораторных и инструментальных методов исследования ценную информацию привнесли ЭКГ, снятые по специальным протоколам и позволяющие выявить признаки каналопатий; ЭхоКГ, КТ и МРТ, способные оценить анатомию структур сердца, региональные нарушения сократимости, наличие систолической и диастолической дисфункций ЛЖ; лабораторные исследования, выявляющие электролитные, гормональные нарушения, а также изменения в липидном и углеводном профилях; консультации специалистов на предмет наличия

сопутствующих состояний, способствующих поддержанию аритмогенеза; а также медико-генетическое консультирование, выявляющее генетически детерминированные состояния. Согласно литературным данным, полезным также может быть проведение психодиагностики с применением анкет и ментальных проб.

Так, у 25 больных, у которых на основании данных офисных измерений АД, дневников самоконтроля АД, изменения показателей ЭхоКГ и наличия изменений в других органах-мишенях был установлен диагноз ГБ II стадий. Дальнейшее их ведение осуществлялось согласно клиническим рекомендациям по лечению АГ (IV пункт алгоритма) [34]. При контрольных ТТ на фоне адекватно подобранной гипотензивной терапии у этих пациентов отмечалось уменьшение количества эктопии вплоть до полного её исчезновения. Также им активно проводилась коррекция модифицируемых факторов риска развития ССЗ: даны рекомендации по питанию с целью нормализации ИМТ, проведена просветительская беседа о вреде курения, злоупотребления алкоголем и гиподинамии, проведена коррекция дислипидемии.

У 21 из 40 оставшихся пациентов, у которых поиск причины продолжался, с помощью ЭхоКГ удалось выявить наличие МАС: пролабирование створок митрального клапана до 2 мм без их утолщения с митральной регургитацией 1 степени (14 человек) и ЛХ ЛЖ (7 человек). Дальнейшее ведение пациентов этой группы осуществлялось согласно рекомендациям (IV пункт алгоритма) [12, 37].

19 пациентам с ЖА-ФН при первичном обследовании обнаружить структурное заболевание сердца или другую причину, поддерживающую аритмогенез, не удалось. Первичное представление о них было как о пациентах с «идиопатическими» симпатозависимыми ЖА. Однако они продолжали регулярное диспансерное наблюдение. Особое внимание было обращено на 7 пациентов этой группы в возрасте от 18 до 27 лет с неустойчивыми ЖТ, обнаруженными на высоте ФН во время ТТ. У 4 чел. из них ЖТ являлись полиморфными. За время проспективного наблюдения за пациентами с

нагрузочной аритмией со временем ЖА у них прогрессировала: по данным ХМ увеличивалась в количестве (с 1,5-5 тыс. в сутки до 27-35 тыс.) и комплексности. На ЭхоКГ в динамике изменения выявлены только у 2 чел.: у одного увеличился индекс объема левого предсердия, у другого – ПЖ. На МРТ сердца участков фиброза и жировых включений ни у кого из этих 7 пациентов выявлено не было, что, вероятно, может свидетельствовать о ранних стадиях заболеваний, когда субстрат, доступный для визуализации, ещё не был сформирован. Несмотря на это, у 5 чел. нам удалось верифицировать диагноз АКДПЖ: в 2 случаях этому способствовали результаты гистохимического исследования биоптатов, взятых во время РЧКА, в 3 – генетического исследования, направленного на выявление аритмологических синдромов. Диспансерное наблюдение оставшихся больных продолжается (III, V пункты алгоритма).

Клинический пример № 4, демонстрирующий важность тщательного обследования у пациентов с симпатозависимыми «идиопатическими» ЖА-ФН.

Пациентка Р. 35 лет обратилась с жалобами на перебои в работе сердца, которые она субъективно плохо переносила. С детства знала о наличии НР, однако специального лечения не получала. Наследственность, со слов, неотягощена. Росла и развивалась согласно возрасту. При детальном обследовании структурной патологии со стороны ССС и других органов выявлено не было, в связи с чем НР считались «идиопатическими».

По данным ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 60 в 1 мин, без особенностей. По данным ЭхоКГ: размеры сердца и показатели гемодинамики в пределах нормы. При ХМ – частая ЖА преимущественно в периоды бодрствования (5000 ЖЭК/сутки): одиночные и парные мономорфные ЖЭК (периодами по типу би-, тригеминии), а также эпизоды неустойчивой ЖТ (из 3-4 комплексов с ЧСЖ 120 в 1 мин). По данным нагрузочной пробы: в претесте НР не регистрировались, однако при увеличении ФН отмечалось прогрессирование желудочковой эктопии до ЖА «высоких» градаций (ЖТ 3-5 комплексов); ишемические изменения ST-T

не регистрировались, ПТВ ИБС была низкой. В ВП ЖЭК отсутствовали. НР являлись воспроизводимыми. По результатам обследования, учитывая плохую субъективную переносимость ЖА, в качестве терапии были назначены β -АБ, АА эффект которых был оценен. Однако пациентку обременял постоянный приём лекарственных препаратов, возобновление ЖА в случае их отмены и гипотензивный эффект препарата, в связи с чем она самостоятельно прекратила лечение. Спустя год, при повторном обследовании уже без терапии количество одиночных и парных мономорфных ЖЭК по данным ХМ возросло у неё до 35 тыс., а также увеличилась комплексность – регистрировались неустойчивые ЖТ (5-8 комплексов). ЖА распределялась преимущественно в периоды бодрствований и, со слов, приводила к быстрой утомляемости. Морфология ЖЭК являлась типичной для ВТПЖ. Учитывая количество ЖА, их клинико-электрокардиографические особенности (симптомность, мономорфность и морфологию) были определены показания к РЧКА эктопического очага с одномоментным забором биоптата миокарда. При гистологическом исследовании получено: выраженный фиброз и липоматоз правого желудочка и межжелудочковой перегородки. Согласно критериям Marcus (2010), определялся «вероятный» диагноз АДКПЖ.

В попытке обнаружить более ранние электрокардиографические проявления заболевания пациентке было предложено предоставить весь архив имеющихся у неё ЭКГ. Так, на одной из самых ранних плёнок визуализировалась эpsilon-волна, которая впоследствии отсутствовала на всех последующих ЭКГ.

При генетическом исследовании методами прямого секвенирования по Сенгеру и полупроводникового секвенирования на платформе PGM Ion Torrent в последовательности 11 экзона гена TMEM43 был найден редкий генетический вариант p.R312W в гетерозиготном состоянии, описанный в научной литературе как частая мутация в Канаде и Великобритании.

Таким образом, диагноз АДКПЖ был подтверждён и генетическим методом. НР перестали считаться «идиопатическими», а пациентка вошла в группу

пристального диспансерного наблюдения, учитывая возможный повышенный риск развития ВСС, присущий больным кардиомиопатиями и каналопатиями.

Любое выявленное нарушение/заболевание, способствующее возникновению ЖА-ФН должно подвергаться коррекции/лечению (IV пункт алгоритма). Важно отметить, что лечение должно быть персонифицированным и учитывать полученные по время нагрузочной пробы электрокардиографические характеристики ЖА, в частности, частоту синусового ритма, при которой возникает и начинает прогрессировать аритмия. Решение о выборе медикаментозной или хирургической стратегии в лечении ЖА принимается коллегиально с обязательным участием хирурга-аритмолога, а также с учётом пожеланий пациента.

Мы акцентируем внимание на том, что далеко не сразу удаётся установить диагноз пациентам с впервые обнаруженной ЖА-ФН, поэтому им крайне важно продолжать диспансерное наблюдение (V пункт алгоритма). Клиницистам следует внимательно отслеживать и более агрессивно модифицировать ФР развития у них ССЗ.

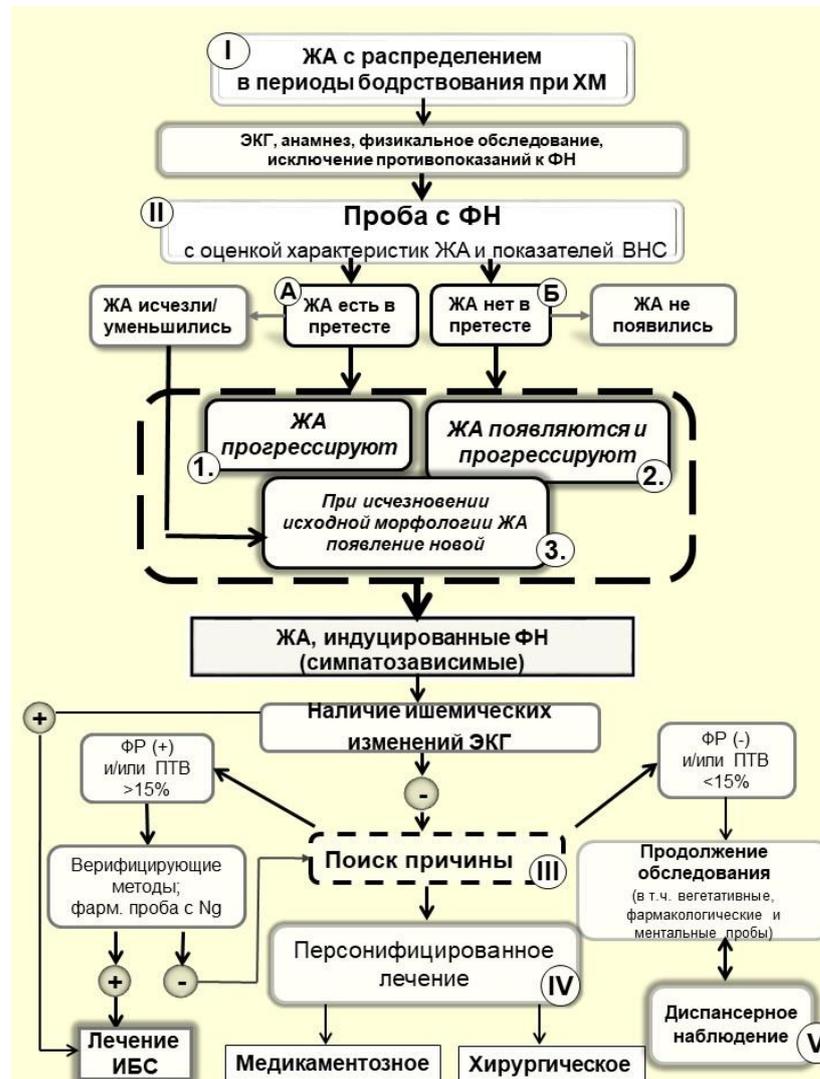


Рисунок 20 – Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями, зарегистрированными в периоды бодрствования по данным холтеровского мониторинга

Примечание: ВНС – вегетативная нервная система; ЖА – желудочковые аритмии; ЖЭК – желудочковые эктопические комплексы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПТВ – предтестовая вероятность; ФН – физическая нагрузка; ФР – факторы риска; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография.

В представленном алгоритме всем пациентам с ЖА, выявленными при ХМ во время бодрствования, независимо от количества эктопических комплексов рекомендовано проведение нагрузочной пробы с оценкой клинико-электрокардиографических характеристик аритмии. Придерживаясь данного принципа, нам удалось выявить ЖА-ФН у 48% пациентов, имеющих распределение аритмий в периоды бодрствования при ХМ.

Кроме того, было обосновано, что характерные особенности «поведения» ЖА-ФН при различных патологиях способствуют своевременной, а иногда и ранней диагностике заболеваний, когда НР ещё являются первым их проявлением.

Таким образом, с помощью разработанного алгоритма, следуя его пунктам, можно оптимально ускорить как поиск причины ЖА, так и выбор персонализированного метода лечения. Благодаря ему нам удалось эффективно контролировать течение заболеваний, на фоне которых были выявлены симпатозависимые ЖА-ФН. У 47 больных (59%), включённых в данное исследование, получено полное освобождение от аритмии: благодаря медикаментозной терапии (24 чел. – 30%), реваскуляризации миокарда (12 чел. – 15%) и РЧКА (11 чел. – 14%); у пациентов с «идиопатическими» аритмиями продолжается диагностический поиск. Особенно актуальным является раннее выявление прогностически неблагоприятных заболеваний, таких как каналопатии, а также ИБС и ГБ, являющихся одними из наиболее частых причин развития ВСС и ХСН.

Глава 7. Обсуждение

Желудочковые НР являются наиболее значимым маркером ВСС, а также часто могут быть дебютом структурного заболевания сердца или генетически обусловленной аномалии [35, 91].

Менее изученная группа аритмий, которой посвящена данная работа – симпатозависимые ЖА-ФН. Их обнаружение часто является случайной находкой при ХМ, а также при выполнении проб с ФН. Ни дальнейший план обследования, ни методы лечения данных ЖА чётко и в полной мере не отражены в современных рекомендациях по ведению пациентов с ЖА [35], что, вероятно, связано с противоречивыми результатами ранее проведённых исследований; зачастую сообщения касаются отдельных клинических случаев. Данные факты обусловили актуальность настоящего исследования.

При подозрении на аритмию обследование рекомендовано начинать с ЭКГ и ХМ [35]. Эти методы несут достаточно много информации: стандартная ЭКГ отражает электрическую активность сердца в покое, а ХМ позволяет определить количественную и качественную характеристики ЖА в течение суток. Однако ранее замечено и подтверждено данными настоящего исследования, что во время ХМ не всегда воссоздаются условия для индукции ЖА, возникающих при ФН, а на ЭКГ покоя такие аритмии не регистрируются. Кроме того, при оценке количества аритмий за каждый час исследования, как это принято при ХМ, короткие эпизоды ФН, длящиеся несколько минут, часто не интерпретированы должным образом. Важно также, чтобы все периоды ФН были фиксированы пациентом и размечены врачом при расшифровке исследования, в противном случае связь аритмии с нагрузкой останется незамеченной. Очевидно, что выделение каждого нагрузочного периода в 24-часовом исследовании – трудная и мало осуществимая задача. Однако есть очень важная информация, которую ХМ

может дать клиницисту – частота встречаемости аритмий относительно периодов бодрствование/сон, и на это следует обращать пристальное внимание.

В клинических рекомендациях по профилактике ВСС указано, что при подозрении на связь ЖА с ФН рекомендовано проведение нагрузочной пробы [35]. Однако отсутствуют указания на то, как заподозрить эту связь аритмии с физической активностью, учитывая её малую симптомность, и кому из пациентов, имеющих ЖА при ХМ, показано нагрузочное тестирование.

В рамках настоящего исследования с учетом знаний о суточных и ситуационных изменениях вегетативной регуляции, нами выдвинута и впоследствии подтверждена гипотеза о том, что с большей вероятностью обнаружить ЖА-ФН возможно у больных с наличием ЖА в периоды бодрствования по данным ХМ, причём важно помнить, что некоторые люди могут бодрствовать и в ночные часы. Особое внимание стоит обращать на присутствие аритмии во время ходьбы, подъемов по лестнице или других видов ФН, если они были во время мониторингования и размечены врачом при анализе записи ХМ. Таким образом, в данном исследовании ХМ стало скрининговым методом. Однако не исключено, что ЖА-ФН могут быть и случайной находкой. Например, нам встречались пациенты, которые выполняли пробу с ФН без предварительного ХМ: это были молодые люди без каких-либо жалоб, решившие пройти тест по собственной инициативе перед началом тренировок в фитнес-центре. Достоверно же верифицировать ЖА-ФН и определить их характеристики можно только в ходе нагрузочного теста – как известно, ФН является самым естественным способом активации симпатического отдела ВНС.

Однако в ходе настоящего исследования были выявлены существенные недостатки имеющихся форм автоматического заключения по нагрузочной пробе, затрудняющие выявление и анализ ЖА-ФН. В первую очередь, это касается автоматических протоколов анализа. Кроме того, имеет место и человеческий фактор, когда врач с целью уточнения интересующего эпизода пробы вынужден

«вручную» просматривать длительную запись, что повышает возможность ошибки.

Нами разработан, предложен и внедрён способ поминутного анализа нагрузочной пробы с определением точного количества ЖА за каждую минуту каждой ступени пробы. Указанный способ позволяет точно определять количественные и качественные характеристики ЖА и способствует обнаружению прогностически неблагоприятных форм ЖА, а также более точной и быстрой постановке диагноза у пациентов. Такой подход значительно повышает выявляемость ЖА-ФН. Поминутный анализ ЖА чрезвычайно важен в случае незавершённости последней ступени пробы, что встречается в клинической практике достаточно часто.

Ответа на вопрос, какое же количество ЖА во время ФН следует признавать «частыми», в ходе исследования получено не было. Однако представляется, что при наличии прогрессирования аритмии в виде увеличения числа и комплексности ЖА, их количественная оценка в 1 мин не является основополагающей.

При сравнении результатов ХМ и ТТ у обследованных нами пациентов было замечено, что при ХМ большинство из них не достигали субмаксимальной ЧСС. Вероятно, это связано с возможностью при ХМ самостоятельно регулировать длительность и интенсивность ФН в зависимости от самочувствия, а также с запланированной активностью на сутки, в течение которых проводится исследование. Многие пациенты старались меньше нагружаться или выбрали для мониторинга выходной день. Однако для определения клинической значимости ЖА необходимо достижение субмаксимальной ЧСС, поэтому безусловным преимуществом в дифференциальной диагностике неясных по характеру аритмий обладает дозированная нагрузочная проба, проведенная под врачебным контролем, согласно протоколу и критериям её прекращения.

Как выяснилось в ходе исследования, группа пациентов с ЖА-ФН оказалась неоднородной по многим показателям, поэтому, в первую очередь, стояла задача

исключить ишемический генез аритмии, так как известно, что ЖА, триггером которых служит ишемия миокарда, являются наиболее неблагоприятными в прогностическом плане [111, 129]. Актуальность изучения причинно-следственной связи аритмии и ассоциированного с ней заболевания чрезвычайно высока – устранение триггера ЖА может стать более эффективным и радикальным терапевтическим средством, нежели поиск оптимального АА препарата. Именно выявлению основного заболевания, которое могло бы повлиять на возникновение и характер ЖА во время ФН уделялось в настоящей работе особое внимание.

Если ЖА возникают на фоне ишемии и сопровождаются стенокардией и/или диагностически значимой депрессией сегмента ST, то сомнений в их характере обычно не возникает. Следует отметить, что ЖА, связанные с транзиторной ишемией миокарда, высоко воспроизводимы. Сложности диагностики бывают в случаях, когда прогрессирование аритмии опережает признаки ишемии и служит критерием прекращения нагрузочной пробы [4].

Быстрее определиться с характером индуцируемых нагрузкой ЖА нам помогла проба с Ng [43]. Её положительный результат способствовал оперативной верификации ИБС и формированию клинически однородной группы (группа I). Выявление клинико-электрокардиологических особенностей ЖА у пациентов с ИБС во время нагрузочной пробы и теста с Ng продемонстрировало четкую связь эктопии с транзиторной ишемией миокарда, что и определило дальнейшую тактику ведения – верификация ИБС. Актуальность проведения такой пробы в ситуации дифференциального диагноза подтверждают и Froelicher с соавторами, показавшие, что риск развития ИБС среди пациентов с ЖА-ФН был в 3 раза выше, чем у больных без таких аритмий [82].

65 человек, у которых ЖА не были связаны с транзиторной ишемией миокарда, составили II группу, включившую 3 подгруппы: ПА – 25 чел. с ГБ, ПВ – 21 чел. с МАС, ПС – 19 чел. с «идиопатическими» ЖА.

В целом индуцированные ФН аритмии представляют значительные трудности для диагностики, так как зачастую отсутствуют на ЭКГ покоя, а на высоте ФН на фоне синусовой тахикардии и/или в случае образования сливных комплексов, часто не сопровождаются субъективными ощущениями. В данной работе по результатам нагрузочных проб менее половины включённых в исследование пациентов – 35 (43,8%) предъявляли жалобы, совпадающие по времени с аритмией, чаще в группах I (ИБС) и IIА (ГБ). Обращают на себя внимание неспецифичность и разнородность жалоб: одышка, усталость, дискомфорт в грудной клетке, головокружение, сердцебиение. Появление ишемической депрессии сегмента ST, на фоне которой возникали ЖА, было зарегистрировано только у 3 пациентов. Таким образом, заподозрить наличие аритмии, связанной с ФН, действительно, непросто. Следует отметить, что субъективные ощущения встречались чаще у пациентов с меньшим анамнезом аритмии, что и явилось у них поводом для начала обследования.

В литературе обсуждается взаимосвязь возраста и распространённости ЖА, возникающих при ФН, однако имеющиеся данные неоднозначны и противоречивы: в некоторых исследованиях была продемонстрирована прямая связь [109], тогда как в других говорилось об её отсутствии [121]. В данной работе не было цели провести эпидемиологическое исследование, однако из 80 пациентов, включённых в исследование, менее половины – 37 (46,3%) чел. имели возраст 50 лет и более, в основном, они составили группы I (ИБС) и подгруппу IIА (ГБ).

Partington с соавторами [118] показали взаимосвязь ЖА-ФН с избыточной массой тела и степенью ожирения. В данном исследовании была выявлена ещё и статистически значимая положительная прямая корреляция между возрастом и ИМТ ($r=0,53$; $p<0,0001$). Пациенты I (ИБС) и IIА (ГБ) групп были значимо старше представителей IIВ (МАС) и IIС («идиопатические» ЖА) подгрупп, их ИМТ значимо превышал таковой у пациентов с «идиопатическими» ЖА.

В литературе встречаются предположения, что у лиц без структурной патологии сердца ЖА во время нагрузочной пробы чаще возникают на высоте ФН при частоте синусового ритма более 120 в 1 мин, в то время как у пациентов с ИБС – при меньшей ФН и ЧСС менее 100 в 1 мин. В данном исследовании получены схожие результаты, показано, что у больных ИБС и ГБ аритмия во время ТТ возникала статистически значимо при меньшей частоте синусового ритма, чем у пациентов с МАС и «идиопатическими» ЖА. Так, у пациентов в подгруппах ПС («идиопатические» ЖА) и ПВ (МАС) средняя ЧСС при возникновении ЖА составила 132 и 118 в 1 мин соответственно, в то время как в ПА (ГБ) и I (ИБС) – 101 и 99 в 1 мин соответственно.

У пациентов с ИБС и ГБ чаще, чем у других, регистрировались ЖА в претесте. Кроме того, у большинства из них при ФН отмечалось появление полиморфных ЖЭК, отличающихся от тех, что регистрировались в покое, причём количество новых морфологий доходило до четырёх у больных ИБС и до трёх при ГБ.

Меньшая ЧСС синусового ритма при возникновении ЖА-ФН и появление нескольких морфологий ЖЭК при нагрузке у пациентов со структурной патологией сердца могут быть обусловлены нарушением гомогенности миокарда и усиленным влиянием КА на имеющийся аритмический субстрат, что не противоречит литературным данным. Кроме того, у больных ИБС низкая пороговая ЧСС связана со снижением коронарного резерва вследствие коронарной обструкции.

У пациентов с ГБ дополнительным фактором, оказывающим влияние на поддержание активности эктопического очага, могло стать АД, средние значения которого были повышены даже в претесте. Гипертрофия ЛЖ также является основной детерминантой развития ЖА и ВСС у больных ГБ. Активация симпатического отдела ВНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы являются важными компонентами патофизиологии и развития неоднородности миокарда ЛЖ. Следовательно, этиопатогенетическим моментом лечения данных

пациентов должно выступать снижение постнагрузки, вызванной высоким АД, что, вероятно, позволит уменьшить очаговую эктопическую активность миокарда, а также присоединение к терапии β -АБ, снижающих активность симпатического отдела ВНС. В настоящей работе показано, что лечение пациентов с ГБ обязательно включало адекватную гипотензивную терапию, что способствовало уменьшению количества и комплексности ЖА у них.

Некоторые авторы обращали внимание, что ЖА, возникающие в раннем ВП, встречаются чаще у пациентов с ИБС, тогда как у здоровых людей подобные нарушения наблюдаются обычно во время ФН [144]. В настоящей работе показано, что у больных ИБС, как и у остальных пациентов, ЖА одинаково часто возникали во время ФН. Однако у больных со структурной патологией сердца (ИБС и ГБ), НР чаще, чем у пациентов без структурной патологии, сохранялись в раннем ВП. Известно, что после прекращения ФН содержание норадреналина в плазме продолжает повышаться ещё в течение первых нескольких минут, именно поэтому первые 3 мин ВП относят еще к нагрузочной фазе. Одновременно на 1-3 мин ВП начинают увеличиваться и парасимпатические влияния, что сопровождается системной вазодилатацией, уменьшением минутного объема крови и венозного возврата и может приводить к снижению коронарной перфузии. Эти процессы способствуют усугублению электрической нестабильности миокарда и, вероятно, у пациентов со структурной патологией сердца способны провоцировать и/или поддерживать аритмогенез.

Одним из показателей, рассчитываемых в ВП нагрузочной пробы, является СВ ЧСС, которая тесно связана с тонусом парасимпатического отдела ВНС (в норме $> 12-14$ в 1 мин) [17]. В данном исследовании при анализе по группам выявлено снижение средней СВ ЧСС только у пациентов с ИБС преимущественно на 2-ой и 3-ей мин ВП. Обращает на себя внимание снижение СВ ЧСС у пациентов с ЖТ (как устойчивыми, так и рецидивирующими неустойчивыми), развившимися на пике нагрузки, независимо от нозологии. Вероятно, ввиду

продолжающихся в раннем ВП ЖТ с большой ЧСЖ оценка СВ ЧСС у них не может быть корректна.

Также во время нагрузочной пробы можно оценить ещё один важный показатель – ХРС, то есть разность между максимально достигнутой ЧСС и исходной. У пациентов с ИБС и ГБ он был статистически значимо более низким, чем у пациентов с «идиопатическими» ЖА.

Расчет показателей ТСР имел ряд ограничений ввиду чего не у всех пациентов, включенных в исследование, во время нагрузочной пробы удалось получить данные. Однако у большего количества исследуемых (48 чел. – 60%) физиологические условия для автоматического анализа были соблюдены, причем отмечено, что чаще ТСР получалось вычислить у больных ИБС и ГБ, чем у пациентов с МАС и «идиопатическими» ЖА. Во-первых, это может быть связано с тем, что у представителей I (ИБС) и IIА (ГБ) групп чаще, чем у других, ЖА регистрировались и в ВП, когда частота синусового ритма начинала снижаться и условия для расчета показателей ТСР стремились к оптимальным. У пациентов из IIВ (МАС) и IIС («идиопатические» ЖА) подгрупп, напротив, ЖА в ВП были редки и в основном присутствовали на фоне ФН, и предшествующая ЖЭК выраженная синусовая тахикардия препятствовала расчету ТСР. Во-вторых, в группах пациентов с ИБС и ГБ на высоте ФН наблюдалась меньшая ЧСС, чем при МАС и «идиопатических» ЖА, что также удовлетворяло условиям расчета ТСР.

Несмотря на ограничения применения, ТСР – простой неинвазивный метод оценки автономной функции сердца. С учетом возможности быстрого автоматического расчета показателей ТСР, в том числе при коротких записях, как при нагрузочной пробе, практическое применение данного метода в группе пациентов с ЖА-ФН, безусловно, может быть рекомендовано, в частности, с целью выявления лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно в комбинации с другими неинвазивными маркерами.

Показано, что ВНС, состоящая из симпатического и парасимпатического отделов, играет важную роль в аритмогенезе. Повышение активности

симпатического отдела ВНС на фоне неизменной или сниженной активности парасимпатической особенно проаритмогенно [116]. Так, в настоящем исследовании были получены достоверные данные о том, что у больных с ЖА-ФН «высоких» градаций еще до начала нагрузочной фазы ТТ (в претесте) отмечалось преобладание активности симпатического отдела ВНС, что выражалось в увеличении коэффициента симпатовагального баланса (LF/HF) более 2. У других пациентов такого замечено не было.

В попытке продемонстрировать схожие и отличительные черты пациентов разных групп наблюдения получены следующие факты.

У пациентов с ИБС (I группа), которые были более старшего возраста, с избыточной массой тела и жалобами на снижение переносимости ФН, кроме закономерных характеристик, присущих данной клинической группе в виде снижения пороговой ЧСС до 87-109 в 1 мин и ХРС, обнаружены особенности поведения ЖА-ФН, а именно полиморфный характер, постепенное прогрессирование и сохранение в раннем ВП. Также у них выявлены снижение СВ ЧСС и патологические значения показателей ТСР. Сочетание обусловленных основным заболеванием характеристик и ЭКГ – «особенностей», полученных в ходе ТТ, даже при отсутствии клинических и/или ЭКГ-признаков транзиторной ишемии миокарда должно рассматриваться как основание для безотлагательного углубленного обследований с целью верификации или исключения ИБС и своевременного адекватного лечения, включая реваскуляризацию миокарда.

Больные ГБ (подгруппа ПА), являясь несколько моложе, чем пациенты с ИБС (группа I), имели схожие с ними характеристики ЖА-ФН: полиморфный характер, более низкая ЧСС синусового ритма при возникновении аритмии (82-116 в 1 мин), постепенное прогрессирование аритмии, сниженный ХРС и патологические значения ТСР. В отличие пациентов с ИБС больные ГБ реже предъявляли жалобы во время нагрузочного тестирования, и у них отмечена лучшая субъективная переносимость ФН. У одной пациентки с ГБ была зарегистрирована

гемодинамически значимая устойчивая ЖТ. Этот случай демонстрирует, что лица с данной патологией также подвержены развитию жизнеугрожающих НР.

В качестве субстрата для развития ЖА-ФН в литературе рассматриваются и ННСТ, в том числе с формированием МАС. ЖА у таких пациентов встречаются в 14–89% и регистрируются преимущественно в период бодрствования и активной деятельности, в то время как в покое и во время сна их количество существенно уменьшается [98]. Показано несколько причин появления НР у данной категории больных, например, вегетативная дисфункция с преобладанием симпатических влияний, аномальная тракция папиллярных мышц, механическое раздражение эндокарда удлинёнными створками, а также наличие в них и в ЛХ клеток проводящей системы. В данном исследовании пациенты с МАС (подгруппа ПВ) в сравнении с пациентами с «идиопатическими» ЖА (подгруппа ПС) имели больший средний возраст и меньший ХРС. В остальном характеристики ЖА-ФН в этих подгруппах значимо не отличались: ЖА являлись мономорфными, возникали при высокой ЧСС и чаще являлись бессимптомными. Отсутствие симптомности ЖА-ФН и расстройств гемодинамики также может объясняться парасистолическим типом работы эктопического очага, приводящим к образованию сливных комплексов, во время которых работа предсердий и желудочков в целом синхронизирована. Обращают на себя внимание случаи внезапного прогрессирования ЖА в этих подгруппах, а учитывая молодой возраст пациентов с «идиопатическими» ЖА, нельзя исключить, что у части из них выявленные нагрузочные аритмии могут быть дебютом ещё не диагностированного заболевания сердца. Известно, что на формирование доступного для визуализации аритмического субстрата могут уйти годы и даже десятилетия [42].

Лечение пациентов с ЖА-ФН, безусловно, должно проводиться с учетом основного заболевания, выраженности аритмии и выбора пациента. Напомним, что именно β -АБ отдаётся предпочтение в лечении пациентов с такими аритмиями, а результаты ОФП с пропранололом позволяют прогнозировать

эффективность длительной терапии. Ввиду не изученности вопроса оценки эффективности АА препарата при однократном его приеме в рамках ОФП, в данном исследовании применялись критерии, используемые для длительной регулярной терапии. Однако нами, помимо положительного и отрицательного ответа, были выделены еще и пациенты с неполным АА эффектом, когда наблюдалось уменьшение абсолютного числа любых форм ЖА менее, чем описано в существующих критериях эффективности. АА эффект пропранолола у них расценивался как неполный положительный.

В настоящем исследовании положительный результат ОФП обладал 100% прогностической ценностью в отношении эффективности регулярной терапии β -АБ применительно к симпатозависимым ЖА. Кроме того, даже в случаях неполного эффекта при ОФП с помощью МТМ ЭКГ всем пациентам удалось подобрать оптимальный β -АБ в эффективной дозе.

Показано, что ограничения в медикаментозной терапии могут возникнуть у пациентов с гипотензивной реакцией на прием уже небольших доз β -АБ. ОФП не отражала этот эффект β -АБ, вероятно, потому, что проводилась на фоне ФН.

Однако в ходе данной работы обращено внимание, что не у всех пациентов во время ОФП удавалось достичь той ЧСС, при которой появлялись ЖА в первом ТТ. С одной стороны, это специфическое проявление действия β -АБ (ограничение прироста ЧСС в ответ на ФН), с другой – препятствие для однозначного суждения о его АА эффекте. Зачастую описанное ограничение не удавалось преодолеть, даже несмотря на увеличение толерантности к ФН, появившейся у всех пациентов на фоне приема пропранолола, так как возникающая естественная физическая усталость требовала прекращения нагрузочной пробы.

Больным, имеющим несколько эктопических очагов (и вагозависимые, и симпатозависимые) должно быть уделено особое внимание, так как на фоне приема β -АБ, эффективного в отношении симпатозависимых НР, могут увеличиться в количестве и комплексности ЖА покоя. В литературных источниках информации об этом нам не встретилось. Во время ОФП не всегда

удавалось выявить или даже заподозрить появление и/или учащение ЖА другой морфологии.

Несмотря на то, что контрольным исследованием при нагрузочных ЖА, которое позволяет судить об эффективности лечения, является проба с ФН, подбор АА терапии под контролем МТМ ЭКГ представляется оптимальным у пациентов со смешанными аритмиями. Помимо возможности объективно и в непрерывном режиме оценивать количественные характеристики и комплексность ЖА, с его помощью можно быстро выявить активацию других даже ранее «скрытых» эктопических очагов. Это позволило нам незамедлительно реагировать и устранять нежелательные эффекты.

Выявление специфических вегетативных триггеров при ЖА способствует развитию нового направления в их лечении наряду с терапией β -АБ – модуляции вегетативной активности либо путем нейронной аблации, либо путем стимуляции (например, методы симпатической денервации сердца, денервации почек, стимуляции блуждающего нерва, аблации ганглионарного сплетения) [116]. Нейронная модуляция, как средство лечения аритмий, хорошо зарекомендовала себя при некоторых заболеваниях, в частности, при СУИ QT. Однако при большинстве других заболеваний, проявляющихся аритмическим синдромом, она все еще находится в стадии исследования [130].

В представленном алгоритме предлагается больным с ЖА-ФН диспансерное наблюдение, особенно, если причина аритмии ещё не выяснена. Клиницистам следует внимательно отслеживать и более агрессивно модифицировать факторы риска развития у них ССЗ. В пользу такого подхода свидетельствуют и данные Бокерии О.Л. с соавторами, которые показали, что случаи ВСС, связанные с ФН и занятиями спортом у молодых, в большинстве сопряжены с не диагностированными заболеваниями, такими как кардиомиопатии или первичные электрические болезни сердца [7].

Заключение

Смертность от сердечно-сосудистых причин по-прежнему занимает первое место в структуре общей смертности в мире. Наиболее ее частые причины – это такие серьезные осложнения, как ВСС и ХСН.

Частота развития ВСС у лиц в возрасте от 35 до 50 лет достигает 50% среди всех других причин, причём ранее это чаще касалось лиц мужского пола, однако в настоящее время фиксируется тенденция к увеличению и доли лиц женского пола. Показано, что с увеличением возраста этот риск повышается. Так, есть данные, что число случаев ВСС варьирует от 1,4 на 100 тыс. человеко-лет (95% ДИ – 0,95–1,98) у женщин и до 6,68 на 100 тыс. человеко-лет (95% ДИ – 6,24–7,14) у мужчин [75]. Кроме того, в структуре ВСС стала увеличиваться доля подросткового и юношеского возрастов [35].

Среди пациентов с ХСН I-IV ФК средняя годовая смертность в РФ составляет 6% [38].

Учитывая выше приведенные факты, объяснимо, почему исследователи всех стран объединены в попытке обнаружить ранние маркеры ССЗ, способствующие, с одной стороны, своевременной диагностике патологии, с другой – профилактике грозных осложнений, в частности ВСС и ХСН.

Есть данные, что ЖА-ФН часто могут являться первым и достаточно долго единственным проявлением ССЗ [42]. Кроме того, многими учеными эти ЖА признаются прогностически более неблагоприятными, чем ЖА покоя [7, 13, 22]. Однако сложности в обнаружении этой отсутствующей на ЭКГ покоя, мало-, а зачастую и вовсе бессимптомной, аритмии способствуют низкой ее выявляемости.

Целью настоящей работы было подробное изучение ЖА-ФН: оценка клиничко-электрокардиографических характеристик, выявление закономерностей «поведения» при различных нозологиях, а также создание алгоритма ведения

пациентов с такими ЖА. В исследование были включены 80 человек старше 18 лет с синусовым ритмом и ЖА, воспроизводимыми появляющимися и/или прогрессирующими во время ФН. В исследование не вошли пациенты с ранее известной ИБС и изменениями ЭКГ покоя, затрудняющими интерпретацию нагрузочного теста.

По результатам проведенных исследований у больных с ЖА-ФН удалось выявить следующие нозологии: ИБС, ГБ, МАС, АКДПЖ, КПЖТ. Кроме того, у 14 больных до настоящего времени основное заболевание так и не обнаружено, ЖА продолжают расцениваться как «идиопатические».

В работе продемонстрировано, что клинико-электрокардиографические характеристики ЖА, получаемые в ходе нагрузочной пробы, значимо дополняют данные ХМ и способствуют своевременной диагностике прогностически неблагоприятных заболеваний, в частности ИБС и ГБ, являющихся одними из наиболее частых причин развития острых сердечно-сосудистых событий, включая ВСС, и ХСН.

Так, анализ особенностей, выявленных у пациентов с различными нозологиями, показал, что больные ИБС были более старшего возраста, с избыточной массой тела, жалобами на ухудшение переносимости ФН в течение 6-12 мес. Помимо закономерных характеристик, присущих данной клинической группе (снижение пороговой ЧСС до 87-109 в 1 мин и ХРС), ЖА-ФН, зарегистрированные у них, также имели особенности: полиморфный характер, постепенное прогрессирование и присутствие в раннем ВП. Кроме того, у них отмечались снижение СВ ЧСС и патологические значения показателей ТСР. После верификации ИБС ведение пациентов осуществлялось согласно существующим рекомендациям [36].

У большинства пациентов с ГБ отмечались некоторые схожие с больными ИБС характеристики аритмии на ЭКГ: полиморфный характер, более низкая ЧСС синусового ритма при возникновении аритмии (82-116 в 1 мин) и постепенное ее прогрессирование. У них также выявлены сниженный ХРС и патологические

значения ТСР. Однако нагрузочная ЖА у них не была связана с ишемией миокарда, реже возникала в раннем ВП, и пациенты с ГБ были несколько моложе, чем больные ИБС. Ведение пациентов осуществлялось согласно имеющимся рекомендациям [34].

Клинико-электрокардиографические характеристики аритмий у пациентов с МАС и «идиопатическими» ЖА значительно не различались: они чаще были мономорфными, возникали при высокой частоте синусового ритма (118-132 в 1 мин) и, как правило, являлись бессимптомными. Тем не менее, в сравнении с пациентами без структурных аномалий больные с МАС имели больший средний возраст. Важно отметить, что в группе «идиопатических» ЖА в одном случае на высоте нагрузки была зарегистрирована устойчивая ЖТ. Этот факт не позволяет расценивать их как исключительно «доброкачественные».

Обращено особое внимание на общие для всех 80 пациентов характеристики ЖА, которые следует исключить из категории «доброкачественных»: воспроизводимость ЖА при нагрузочных пробах, прогрессирование ЖА по количеству и комплексности в ходе ФН, а также положительный ответ при фармакологической пробе с Ng. Но для того, чтобы обнаружить эти свойства, необходимы четкие рекомендации о выполнении проб с нагрузкой пациентам с ЖА, зарегистрированным в периоды бодрствования.

Выявленные в ходе проспективного наблюдения случаи АКДПЖ и КПЖТ демонстрируют оправданность диспансерного наблюдения у пациентов с «идиопатическими» ЖА-ФН. Прогрессирующее со временем течение аритмии у пациентов с «идиопатическими» ЖА служило указанием на патологический их характер и необходимость продолжения поиска ССЗ.

В ходе проведения настоящего исследования удалось усовершенствовать автоматический протокол анализа нагрузочной пробы, что, как было продемонстрировано, способствует выявлению этих ЖА, ускоряет процесс анализа проведенного теста, делает заключение более точным, а также упрощает его интерпретацию для лечащего врача.

С помощью представленного диагностического алгоритма, следуя его пунктам, можно оптимально ускорить как поиск причины ЖА, так и выбор персонифицированного метода лечения. Выявление заболеваний на ранних стадиях служит профилактикой осложнений и способствует снижению инвалидизации населения.

Выводы

1. У 48% пациентов, у которых при холтеровском мониторинге регистрировались желудочковые аритмии в периоды бодрствования, при проведении нагрузочного тестирования выявляются желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой.

2. У больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью (пациенты с высоким риском развития хронической сердечной недостаточности) по сравнению с пациентами с малыми аномалиями сердца и «идиопатическими» желудочковыми аритмиями, симпатозависимые желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой, чаще сопровождаются жалобами, возникают при меньшей частоте синусового ритма, прогрессируют постепенно, являются полиморфными и сопровождаются изменениями показателей турбулентности сердечного ритма.

3. Применение усовершенствованного протокола автоматического анализа желудочковых аритмий, возникающих во время нагрузочной пробы, повышает выявляемость желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, и сокращает на 50-75% время постпроцессингового анализа исследования.

4. Острая фармакологическая проба с пропранололом позволяет с вероятностью более 90% прогнозировать эффективность терапии бета-адреноблокаторами в отношении симпатозависимых желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой.

5. Предлагаемый алгоритм позволяет структурировать диагностический подход к выявлению причины аритмии, эффективно персонализировать программу лечения пациентов и добиться 100% успеха у 59% пациентов.

Практические рекомендации

1. Лицам, у которых при холтеровском мониторинге регистрируются желудочковые аритмии в периоды бодрствования, показано проведение нагрузочной пробы для выявления желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой.

2. Выявленные электрокардиографические особенности желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, включая показатели функционального состояния вегетативной нервной системы, характерные для пациентов с разными нозологиями, целесообразно использовать в совокупности с клиническими данными для определения дальнейшей тактики ведения больных.

3. Разработанный протокол поминутного автоматического анализа желудочковых аритмий во время пробы с физической нагрузкой, целесообразно использовать в отделениях функциональной диагностики для повышения выявляемости желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, сокращения времени анализа исследования и упрощения интерпретации полученных данных.

4. Острая фармакологическая проба с пропранололом может применяться для прогнозирования эффективности терапии бета-адреноблокаторами у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой.

5. С целью подбора оптимального бета-адреноблокатора, его эффективной дозы и контроля безопасности лечения у пациентов с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой, целесообразно применение метода многосуточного телемониторинга электрокардиограммы.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Изучение электрокардиографических характеристик желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой, как наиболее ранних маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, появляющихся еще до формирования доступного для визуализации субстрата, представляется важной и чрезвычайно актуальной задачей в аспекте рисков развития хронической сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Учитывая наличие во время физической нагрузки факторов, препятствующих анализу уже известных показателей электрической нестабильности миокарда, например, вертикальное положение пациента, движение и связанные с ним артефакты записи, оптимальным является поиск новых маркеров, устойчивых к этим условиям. В данной работе с учетом всех имеющихся ограничений путем расчета variability сердечного ритма и турбулентности сердечного ритма проведена оценка функционального состояния вегетативной нервной системы у пациентов, включенных в исследование, во время нагрузочных проб. Перспективным представляется продолжение исследования в данном направлении у лиц с желудочковыми аритмиями, индуцированными физической нагрузкой.

Кроме того, с целью раннего выявления заболевания, первым симптомом которого, возможно, стали желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой, необходимо продолжить проспективное наблюдение за пациентами, диагноз которым после тщательного обследования при первичном обращении установить не удалось.

Список сокращений и условных обозначений

АА – антиаритмический

АВ – атриовентрикулярный

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДКПЖ – аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка

ВНС – вегетативная нервная система

ВП – восстановительный период

ВРС – вариабельность ритма сердца

ВСС – внезапная сердечная смерть

ВТПЖ – выходной тракт правого желудочка

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖА – желудочковая аритмия

ЖТ – желудочковая тахикардия

ЖЭК – желудочковый эктопический комплекс

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММ – индекс массы миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронароангиография

КПЖТ – катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия

ЛХ – ложные хорды

МАС – малые аномалии сердца

МЖП – межжелудочковая перегородка

МП – ментальная проба

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТМ – многосуточное телемониторирование

НИЛ ЭК – научно-исследовательская лаборатория электрокардиологии

НМИЦ – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани

НР – нарушение ритма

ОА – огибающая артерия

ОФП – острая фармакологическая проба

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия

ПМК – пролапс митрального клапана

ППЖ – поздние потенциалы желудочков

ПТВ – предтестовая вероятность

РЧКА – радиочастотная катетерная абляция

САД – систолическое артериальное давление

СВ ЧСС – скорость восстановления частоты сердечных сокращений

СН – сердечная недостаточность

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

СУИ QT – синдром удлиненного интервала QT

ТСР – турбулентность сердечного ритма

ТТ – тредмил-тест

УИР – ускоренный идиовентрикулярный ритм

ФЖ – фибрилляции желудочков

ФН – физическая нагрузка

ФР – фактор риска

ХМ – холтеровское мониторирование

ХРС – хронотропный резерв сердца

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЧСЖ – частота сокращений желудочков

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭМБ – эндомиокардиальная биопсия

ЭхоКГ – эхокардиография

HF – высокочастотные компоненты

LF – низкочастотные компоненты

Ng – нитроглицерин

TO – начало турбулентности

TS – наклон турбулентности

Список литературы

1. Абашева, Е. В. Особенности нарушений ритма сердца у молодых людей с малыми аномалиями его развития: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.06 / Абашева Елена Владимировна. – Нижний Новгород, 2007. – 24 с.
2. Абдулкадыров, А.М. Руководство по аритмологии / А.М. Абдулкадыров, М.Л. Абрамов, М.В. Агарков и др. – СПб. : Типография Михаила Фурсова, 2019. – 576 с. – ISBN 978-5-9907332-6-8.
3. Алексеева, Д.Ю. Роль ментальных проб при обследовании больных с желудочковой аритмией / Алексеева Д.Ю., Цуринова Е.А., Солнцев В.Н., и др. // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 6-16.
4. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. - 2-е изд. / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 296 с.
5. Батьянова, Е.И. Стрессиндуцированные желудочковые нарушения ритма сердца у молодого мужчины / Е.И. Батьянова, О.А. Иванова // Вестник аритмологии. – 2011. – № 66. – С. 65-67.
6. Бокерия, Л.А. Внезапная сердечная смерть / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили, Н.М. Неминующий. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272с.
7. Бокерия, О.Л. Внезапная сердечная смерть у спортсменов / О.Л. Бокерия, А.Ю. Испирян // Анналы аритмологии. – 2013. – Т.10, № 1. С. 31-39.
8. ВНОК. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу / С.А. Бойцов, И.П. Колос, П.И. Лидов, А.В. Смоленский // Рац. Фарм. Кардиол. – 2011. –Т. 7, № 6: Приложение
9. Голицын, С.П. Грани пользы и риска при лечении желудочковых нарушений ритма сердца / С.П. Голицын // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 10. – С. 56-64.
10. Домницкая, Т. М. Аномально расположенные хорды / Т.М. Домницкая. – М.: Медпрактика, 2007. – 95 с.

11. Дорман, М.Л. Желудочковая аритмия вследствие физической нагрузки / М.Л. Дорман, Н. Голдшлагер, К. Кон // Аритмии сердца. В 3 томах / под ред. В.Дж. Мандела – М., 1996.
12. ЕАТ. Наднациональные (международные) рекомендации. Структурные аномалии сердца. 2016. / ЕАТ, БНОК, РНМОТ // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1.2. – С. 272-324. doi:10.14300/mnnc.2018.13040
13. Жабина, Е.С. Желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой / Е.С. Жабина, Т.Э. Тулинцева, Е.А. Рыньгач, Т.В. Трешкур // Вестник аритмологии. – 2017. – № 87. – С. 49-54.
14. Жабина, Е.С. Нагрузочные пробы в диагностике и определении клинической значимости желудочковых аритмий / Е.С. Жабина, Т.Э. Тулинцева, В.М. Тихоненко, и др. // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 9. – С. 52-58 <https://doi.org/10.17116/profmed20212409152>
15. Иванов, Г.Г. Анализ показателей структуры variability ритма сердца у здоровых лиц по данным PP- и RR-интервалов / Г.Г. Иванов В.Е. Дворников, С. Сбеитан, и др. // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2007. – № 4. – С. 26-34.
16. Иванов, Г.Г. Электрокардиография высокого разрешения – теоретические предпосылки и методические аспекты использования метода / Г.Г. Иванов, А.Л. Сыркин // Новые методы электрокардиографии, под ред. Грачева С.В. – М. : Техносфера, 2007. – С. 19–48.
17. Иванова, О. А. Скорость восстановления сердечного ритма после нагрузки при физической реабилитации кардиологических пациентов / О.А. Иванова, С.Г. Куклин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 95-100. – DOI 10.15829/1728-8800-2018-2-95-100
18. Капанадзе, С.Т. Участие вегетативной нервной системы в генезе ишемических желудочковых аритмий и возможности их медикаментозной коррекции : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Капанадзе София Тристановна. – Спб., 1998. – 119 с.

19. Качнов, В.А. Генетическое типирование при болезнях ионных каналов в профилактике внезапной сердечной смерти / В.А. Качнов, В.В. Тыренко, С.Н. Колюбаева, и др. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 147-154.

20. Киркина Н.Ю. Синдром удлиненного интервала QT / Н.Ю. Киркина, А.С. Вольнягина // Клиническая медицина и фармакология. – 2018. – Т. 4, № 1 – С. 2-10. DOI 10.12737/article_5acdf57eee926.15410183

21. Колесник, М.Ю. Предикторы нарушений ритма сердца, индуцированных на ранних этапах тредмил-теста, у мужчин с артериальной гипертензией / М.Ю. Колесник, М.В. Соколова // Патология. – 2014. – №2 (31). – С. 45-50.

22. Королева, О.С. Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия / О.С. Королева, Д.А. Затейщиков // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11, № 5. – С. 6-10.

23. Кузнецов, В.А. Взаимосвязь малых аномалий развития соединительной ткани сердца с риском внезапной сердечной смерти / В.А. Кузнецов, А.М. Солдатова, А.В. Фанаков // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 16-21. DOI: 10.21688-1681-3472-2018-1-16-21

24. Кузнецов, В.А. Ложные сухожилия сердца. Диагностика и клиническое значение: руководство для врачей / В.А. Кузнецов, А.А. Корженков. – М.: Медицинская книга, 2011. – 272 с.

25. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей– 4-е изд., испр. и доп. / М.С. Кушаковский, Ю.Н. Гришкин. – СПб. : Фолиант, 2014. – 720 с.

26. Кушаковский, М.С. Идиопатические желудочковые тахикардии (анализ проблемы) / М.С. Кушаковский // Вестник аритмологии. – 1994. – Т.3, № 3. – С. 5-9.

27. Лысенкова, Н.О. Влияние вегетативной нервной регуляции на развитие сердечных аритмий у больных ишемической болезнью сердца / Н.О. Лысенкова, М.И. Румянцев, А.Н. Жилина, А.Е. Кратнов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – Т.5–№5 (47). – С. 163-166.

28. Лямина, Н.П. Экстрасистолическая аритмия на фоне психоэмоционального стресса : Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.05 / Лямина Надежда Павловна. – СПб., 1998. — 41 с.

29. Нечаева, Г.И. Кардиогемодинамические синдромы при дисплазии соединительной ткани (клиника, диагностика, прогноз): автореф. дис... д-ра мед. 14.00.06 / Нечаева Галина Ивановна наук. – Томск, 1994. – 37с.

30. Нечаева, Г.И. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, И.В. Друк и др. // Лечащий врач. – 2008. – № 6. – С. 43-47.

31. Нифонтов, Е.М. Антиаритмическая эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных стабильной ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушения ритма / Е.М. Нифонтов, Д.Р. Шихалев, М.И. Богачев и др. // Кардиология. –2010. – №12. – С. 15-17.

32. Олейников, В. Э. Аспекты физиологической регуляции и доступные способы регистрации частоты сердечных сокращений / В. Э. Олейников, А. В. Кулюцин, М. В. Лукьянова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 1(29). – С. 70-80.

33. Павлова, В.И. Анатомо-физиологические и возрастные особенности сердечно-сосудистой системы человека: учеб.-мет. Пособие / В.И. Павлова, Н.В. Мамылина, Ю.Г. Камскова. – Челябинск. : ЧФ УРАО, 2007.

34. РКО. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020. Ссылка активна на 05.07.22. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rek_AG_2020_unlocked.pdf

35. РКО. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. 2020. Ссылка активна

на 13.04.2022. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_ZHNR-unlocked.pdf

36. РКО. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2020. Ссылка активна на 05.07.2022. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf

37. РКО. Российские рекомендации (I пересмотр). Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. 2012. Ссылка активна на 05.07.22 https://scardio.ru/content/Guidelines/Rec_narusheniasoedinittkani2012.pdf

38. РКО. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. Ссылка активна на 05.07.22. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf

39. Сметанин, М.Ю. Дисплазия соединительной ткани и внезапная сердечная смерть. / М.Ю. Сметанин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – Vol. 9, N 3. – P. 405-408.

40. Татарина, А.А. Влияние реваскуляризации миокарда на желудочковые аритмии высоких градаций и показатели электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца / А.А. Татарина [Электронный ресурс] // – Спб., 2011.

41. Тихонова, О. В. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Тихонова Ольга Владимировна. – Омск, 2006. – 22 с.

42. Трешкур, Т.В. Желудочковая аритмия: путь к диагнозу длиною в десять лет / Т.В. Трешкур, Е.В. Пармон, Т.Э. Тулинцева и др. // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 79-85. DOI 10.17116/profmed20212401179

43. Трешкур, Т.В. Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца / Т.В. Трешкур, Е.В. Пармон, М.М. Демидова, А.В. и др. // Патент РФ на изобретение

№2280402/27.07.2006. Бюл. №21. Доступно по:
<http://www.freepatent.ru/patents/2280402>

44. Трисветова, Е.Л. Анатомия малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина. – Минск: Белпринт, 2006 – 104 с.

45. Федяков, М.А. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка: клинические и молекулярно-генетические особенности / М.А. Федяков, О.Е. Велеславова, О.С. Глотов, и др. // Вестник аритмологии. – 2015. – № 81 – С. 33-41.

46. Швалёв, В.Н. Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы / В.Н. Швалёв, Н.А. Тарский // Кардиология. – 2001. – №2. – С. 10-14.

47. Широбоких, О.Е. Пропалс митрального клапана и внезапная сердечная смерть: кто в группе риска? / О.Е. Широбоких, Н.А. Былова // Архивъ внутренней медицины. – 2016; №3. – С. 25-29.

48. Шишко, В.И. Вегетативная регуляция сердечной деятельности / В.И. Шишко // Журнал ГрГМУ. – 2009. – Т. 3 – С. 6-8.

49. Школьников, М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей / М.А. Школьников – М. : Нефтяник, 1999. – 230 С.

50. Шляхто, Е.В. Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями / Е.В. Шляхто, Т.В. Трешкур, Т.Э. Тулинцева и др. // Тер. архив. – 2015. – Т. 87, № 5. – С. 106-112. [doi:10.17116/terarkh2015875106-112](https://doi.org/10.17116/terarkh2015875106-112)

51. Шляхто, Е.В. Когда бета-блокаторы являются препаратами выбора в лечении желудочковых аритмий? / Е.В. Шляхто, Т.В. Трешкур, С.Т. Капанадзе // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 2, № 12. – С. 149-155.

52. Яковлев, В. М. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани / В. М. Яковлев, Г. И. Нечаев. – Омск.: ОГМА, 1994. – 217 с.

53. Яковлев, В.М. Нарушение ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Ю. Я. Белан. – Омск. : 2001. – 160 с.
54. Atlee, J.L. 3rd. Ventricular conduction time sand AV nodal conductivity during enflurane anesthesia in dogs / J.L. Atlee 3rd, B.F Rusy // *Anesthesiology*. – 1977. – Vol. 47, N 6. – P. 498-503.
55. Basso, C. Arrhythmic mitral valve prolapse and sudden cardiac death. C. Basso, M. PerazzoloMarra, S. Rizzo et al. // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132, N 7. – P. 556-566. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312932.
56. Basso, C. Mitral Valve Prolapse, Ventricular Arrhythmias, and Sudden Death / C. Basso, S. Iliceto, G. Thiene et al. // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140, N 11. – 952-964. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034075.
57. Beckerman, J. Exercise test-induced arrhythmias / J. Beckerman, T. Wu, S. Jones, V.F. Froelicher // *Prog. Cardiovasc. Dis*. – 2005. – Vol. 47. – P. 285-305.
58. Bikkina, M. Prognostic implications of a symptomatic ventricular arrhythmias: The Framingham Heart Study / M. Bikkina, M. Larson, D. Levy // *Ann. Intern. Med*. – 1992. – Vol. 117. – P. 990-996.
59. Busby, M.J. Prevalence and long-term significance of exercise-induced frequent or repetitive ventricular ectopic beats in apparently healthy volunteers / M.J. Busby, E.A. Shefrin, J.L. Fleg // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1989. – Vol. 14. – P. 1659-1665.
60. Calkins, H. H. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / Calkins, D. Corrado, F. Marcus // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, N 21. – P. 2068-2082. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792
61. Camm, A.J. Standards of heart rate variability / A.J. Camm, M. Malik, J.T. Bigger et al. // *European Heart Journal*. – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.
62. Candinas, R.A. Evaluation of cardiac arrhythmias by exercise testing / R.A. Candinas, P.J. Podrid // *Herz*. – 1990. – Vol. 15. – P. 21-27.

63. Casella, G. Exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with healed myocardial infarction / G. Casella, P.C. Pavesi, P. Sangiorgio et al. // *Int. J. Cardiol.* – 1993. – Vol. 40. – P. 229-235.

64. Cipriani, A. Ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse: new explanations for an old problem / A. Cipriani, B. Bauce // *Heart.* – 2021. – Vol. 107, N 5. – P. 353-354. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318086.

65. Conдини, M. Clinical significance and characteristics of exercise-induced ventricular tachycardia / M. Conдини, L. Sommerfeldt, C. Eybel et.al. // *Catheter Cardiovasc. Diagn.* – 1981. – Vol. 7. – P. 227-234.

66. Corrado, D. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry / D. Corrado, G. Fontaine, F.I. Marcus et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysio.* – 2000. – Vol. 11. – P. 827-832.

67. Danielsen, T.K. Arrhythmia initiation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia type 1 depends on both heart rate and sympathetic stimulation / T.K. Danielsen, R. Manotheepan, M. Sadredini, et al // *PloS one*– 2018. –Vol. 13, N 11. doi: 10.1371/journal.pone.0207100

68. Deferrari, G.M. Autonomic nervous system and arrhythmias / G.M. Deferrari, P.J. Schwartz // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1990. Vol. 601. – P. 247-262.

69. Detry, J.M. Incidence and prognostic implications of severe ventricular arrhythmias during maximal exercise testing / J.M. Detry, S. Abouantoun, W. Wyns // *Cardiology.* – 1981. – Vol. 68. – P. 35-43

70. diBarletta, M.R. Clinical phenotype and functional characterization of casq2 mutations associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia / M.R. diBarletta, S. Viatchenko-Karpinski, A. Nori, et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, N 10. – P. 1012–1019

71. Diez, P.D. How to recognize and manage idiopathic ventricular tachycardia / P.D. Diez, J. Brugada // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 8. – 25 p.

72. Dorobantu, M. Ventricular arrhythmias and arterial hypertension / M. Dorobantu, M. Galinier, J.P. Bounhoure // *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. – 1996. – Vol. 45, N 5. – P. 291–295.

73. Dukes, J.W. Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death / J.W. Dukes, T.A. Dewland, E. Vittinghoff, M.C. Mandyam, S.R. Heckbert, D.S. Siscovick, P.K. Stein, B.M. Psaty, N. Sotoodehnia, J.S. Gottdiener, G.M. Marcus // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 66, N 2. – P.101-110. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.062

74. Dzikowicz, D.J. Exercise-Induced Premature Ventricular Contractions Are Associated With Myocardial Ischemia Among Asymptomatic Adult Male Firefighters: Implications for Enhanced Risk Stratification / D.J. Dzikowicz, M.G. Carey // *Biol. Res. Nurs.* – 2020. – Vol. 22, N. 3 – P. 369-377. doi: 10.1177/1099800420921944.

75. Eckart, R.E. Department of defense cardiovascular death registry G. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance / R.E. Eckart, E.A. Shry, A.P. Burke et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 1254-1261.

76. Elhendy, A. Functional and prognostic significance of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with suspected coronary artery disease / A. Elhendy, K. Chandrasekaran, B.J. Gersh et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90 – P. 95-100.

77. Faris, J.V. Prevalence and reproducibility of exercise-induced ventricular arrhythmias during maximal exercise testing in normal men / J.V. Faris, P.L. McHenry, J.W. Jordan, S.N. Morris // *Am. J. Cardiol.* – 1976. – Vol. 37. – P. 617-622.

78. Fernández-Falgueras, A. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances / A. Fernández-Falgueras, G. Sarquella-Brugada et al. // *Biology*. – 2017. – Vol. 6, N 1. – P. 7-12. DOI:10.3390/biology6010007

79. Finocchiaro, G. Prevalence and clinical correlates of exercise-induced ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / G. Finocchiaro, B. Barra, S. Molaro et al. // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2022. – Vol. 38, N. 2 – P. 389-396. doi: 10.1007/s10554-021-02395-w

80. Fleg, J.L. Prevalence and prognosis of exercise-induced non-sustained ventricular tachycardia in apparently healthy volunteers / J.L. Fleg, E.G. Lakatta // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – № 54. – P. 762-724.

81. Freed, L.A. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse / L.A. Freed, D. Levy, R.A. Levine et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1-7.

82. Froelicher, V.F. An epidemiological study of asymptomatic men screened with exercise esting for latent coronary heart disease / V.F. Froelicher, M. Thomas, C. Pillow et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1974. – Vol. 34. – P. 770-776. doi: 10.1016/0002-9149(74)90694-8

83. Frolkis, J.P. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death / J.P. Frolkis, C.E. Pothier, E.H. Blackstone et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348 – P. 781-790.

84. Gallavardin, L. Extrasystolie ventriculaire a paroxysms tachycardiques prolonges / L. Gallavardin // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1922. – Vol. 15. – P. 298-306.

85. Goldschlager, N. Exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease. Their relation to angiographic findings / N. Goldschlager, D. Cake, K. Cohn // *Am. J. Cardiol.* – 1973. – Vol. 31. – P. 434-474.

86. Guicheney, P. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia / P. Guicheney, G. Lunardi, A. Leenhardt // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – 2426-2434.

87. Gurel, O.M. Electrocardiographic patterns of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with and without coronary artery disease / O.M. Gurel, O. Ozeke, F. Ozcanetal // *J. of Clinical and Experimental Investigations.* – 2014. – Vol. 5, N 1. – P. 40-44.

88. Hayek, E. Mitral valve prolapse. E. Hayek, C.N. Gring, B.P. Griffin / *Lancet.* – 2005. – Vol. 365. – P. 507-518.

89. Haywood, L.J. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack

Trial) / L.J. Haywood, C.E. Ford, R.S. Crow et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54, N 22. – P. 2023–2031.

90. Heidenreich, P.A. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / P.A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar et al. // *Circulation*. – 2022. – Vol. 3, N 145(18). – P. e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.

91. Ip, J.E. Idiopathic malignant premature ventricular contractions / J.E. Ip, B.B. Lerman // *Cardiovasc. Med.* – 2018. – Vol. 28, N 4. – P. 295-302. doi: 10.1016/j.tcm.2017.11.004.

92. Johnston, B.W. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine / B.W. Johnston, R. Barrett-Jolley, A. Krige, I.D. Welters // *J. Intensive Care Soc.* – 2020. – Vol. 21, N 2. – P. 148-157. doi: 10.1177/1751143719853744

93. Jouven, X. Long-term out come in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations / X. Jouven, M. Zureik, M. Desnos // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 323 – P. 826-833.

94. Kannankeril, P.J. Atropine-induced sinus tachycardia protects against exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia / P.J. Kannankeril, M.B. Shoemaker, K.A. Gayle et al. // *Europace*. – 2020. – Vol. 22, N 4. – P. 643-648. doi: 10.1093/europace/euaa029.

95. Kapplinger, J. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise / J. Kapplinger, A. Landstrom, B. Salisbusy et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, N 23. – P. 2317-2327.

96. Kananuki, H. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease / H. Kananuki, S. Ohnishi, M. Ohtuka et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 2277-2285.

97. Khodasevich, L.S. Causes of death in athletes / L.S. Khodasevich, S.G. Kuzin, A.L. Khodasevich // *European researcher*. – 2012. – Vol. 24. – P. 996-1007.

98. Koutlianos, N.A. Non-invasive cardiac electrophysiological indices in soccer players with mitral valve prolapse / N.A. Koutlianos, E.J. Kouidi, T.I. Metaxas, A.P. Deligiannis // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2004. – Vol. 11, N 5. – P. 435-441.

99. Kuznetsov, V. Left ventricular false tendon as a novel predictor of ventricular fibrillation in patients with myocardial infarction / V. Kuznetsov, A. Fanakov, M. Bessonova et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, N 19. – E834-E834.

100. Lampert, R. Anger and ventricular arrhythmias / R. Lampert // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 25, N 1. – P. 46-52.

101. Lerman, B.B. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity / B.B. Lerman, L. Belardinelli, G.A. West et al. // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 270-280.

102. Levy, M.N. Sympathetic-parasympathetic interaction in the heart / M.N. Levy // *Circ.res.* – 1971. – Vol. 29. – P. 437-445.

103. Liang, J.J. Long-Term Outcomes in Survivors of Early Ventricular Arrhythmias After Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention / J.J. Liang, E.A. Fender, Y.M. Cha et al // *Am J Cardiol.* – 2016. – Vol. 117, N 5. – P. 709-722. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.12.002

104. Lombardi, R. Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a diseases of cardiac stem cells / R. Lombardi, A. Marian // *Pediatr. Cardiol.* – 2011. – Vol. 32. – P. 360-365.

105. Marieb, M.A. Clinical relevance of exercise-induced ventricular arrhythmias in suspected coronary artery disease / M.A. Marieb, G.A. Beller, R.S. Gibson et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 66 – P. 172-178.

106. Marine, J.E. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia in a symptomatic volunteers: BLSA (Baltimore

Longitudinal Study of Aging) / J.E. Marine, V. Shetty, G.V. Chow et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 595–600.

107. Marjamaa, A. Intravenous Epinephrine Infusion Test in Diagnosis of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia / A. Marjamaa, A. Hiippala, B. Arrhenius et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 194-199.

108. Mayet, J. Ventricular arrhythmias in hypertension: in which patients do they occur? / J. Mayet, M. Shahi, N.R. Poulter et al. // *Hypertension.* – 1995. – N 13. – P. 269-276.

109. Mayuga, R. Why do exercise-induced ventricular arrhythmias increase with age? Role of M-mode echocardiographic aging changes / Mayuga R., Arrington C.T., O'Connor F.C., Fleg J.L. // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 1996, Vol. 51, N. 1. – P. 23-31. doi: 10.1093/gerona/51a.1.m23

110. Mironov, N.Yu. Inherited ventricular arrhythmias in structurally normal heart / N.Yu. Mironov, S.P. Golitsyn // *Emergency Cardiology.* – 2018. – N 2. – P. 3-12. doi: <http://dx.doi.org/10.25679/EMERGCARDIOLOGY.2018.18.2.001>

111. Morand, J. Chronic intermittent hypoxia promotes myocardial ischemia-related ventricular arrhythmias and sudden cardiac death / J. Morand, C. Arnaud, J.L. Pepin, D. Godin-Ribuot // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 2997. doi: 10.1038/s41598-018-21064-y

112. Morris, F. ABC of Clinical Electrocardiography / edited by F. Morris, W. Brady, J. Camm // John Wiley & Sons, Incorporated, 2009. ProQuest Ebook Central, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/almazov/detail.action?docID=428216>

113. Morshedi-Meibodi, A. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: the Framingham Heart Study / A. Morshedi-Meibodi, J.C. Evans, D. Levy et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2417-2422.

114. Nair, C.K. Prognostic significance of exercise-induced complex ventricular arrhythmias in coronary artery disease with normal and abnormal left ventricular

ejection fraction / C.K. Nair, W. Thomson, W.S. Aronow et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 54 – P. 1136-1138.

115. Nalliah, C.J. Mitral valve prolapse and sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis / C.J. Nalliah, R. Mahajan, A.D. Elliott et al. // *Heart.* – 2019. – Vol. 105, N 2. – P. 144-151.

116. Pagano, G. Is the Hitman in Cardiac Death Hidden in the sympathetic nervous system remodeling? / G. Pagano, A. Cannavo, G. Rengo // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, N 1. – P. 14-16. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.018.

117. Palileo, E.V. Exercise provokable right ventricular outflow tract tachycardia / E.V. Palileo, W.W. Ashley, S. Swiryn et al. // *Am. Heart J.* – 1982. – Vol. 104. – P. 185-193.

118. Partington, S. Prevalence and prognostic value of exercise-induced ventricular arrhythmias / S. Partington, J. Myers, S. Cho et al. // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 145 – P. 139-146.

119. Pedersen, C.T. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias / C.T. Pedersen, G.N. Kay, J. Kalman et al. // *Europace.* – 2014. – Vol. 16. – P. 1257-1283.

120. Peters, S. Risk factors of cardiac arrest in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / S. Peters, G.H. Reil // *Eur. H. J.* – 1995. – Vol. 16. – P. 70-80.

121. Priori, S.G. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia / S.G. Priori, C. Napolitano, M. Memmi, et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, N 1. – P. 69-74.

122. Refaat, M.M. Exercise-Induced Ventricular Ectopy and Cardiovascular Mortality in Asymptomatic Individuals / M.M. Refaat, C. Gharios, M.V. Moorthy et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2021. – Vol. 78, N 23. – P. 2267-2277. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.1366

123. Sami, M. Significance of exercise-induced ventricular arrhythmia in stable coronary artery disease: A coronary artery surgery study project / M. Sami, B. Chaitman, L. Fisher et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 54. – P. 1182-1188.

124. Schafers, M.A. Pulmonary beta adrenoceptor density in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and idiopathic tachycardia / M.A. Schafers, T. Wichter, K.P. Schafers et al. // *Basic Res. Cardiol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 91-97.

125. Schmidt, G. Nonlinear methods for heart rate variability assessment / G. Schmidt, G.E. Monfill // In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk: Futura, 1995. P. 87-98.

126. Schwartz, P. Autonomic nervous system and sudden death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial risk stratification / P. Schwartz, M.T. Larovere, E. Vanoli // *Circulation.* – 1992. – N 85. – P. 177–191.

127. Schwartz, P. Autonomic mechanisms in VF due to acute myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction: An experimental model for sudden cardiac death / P. Schwartz, G.E. Billman, H.L. Stone // *Circulation.* – 1984. – Vol. 69 – P. 790-800.

128. Schweikert, R.A. Association of exercise-induced ventricular ectopic activity with thallium myocardial perfusion and angiographic coronary artery disease in stable, low-risk populations / R.A. Schweikert, F.J. Pashkow, C.E. Snader et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 530–534.

129. Shao, C. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice / C. Shao, J. Wang, J. Tian, Y.D. Tang // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 1177. – P. 1-36. doi: 10.1007/978-981-15-2517-9_1.

130. Shen, M.J. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias / Shen M.J., Zipes D.P. // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, N 6. – P. 1004-1021. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302549. PMID: 24625726.

131. Shimizu, W. Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract: How to distinguish “malignant” from “benign”? / W. Shimizu // *Heart Rhythm.* – 2009. – Vol. 6, N 10. – P. 1507-1511. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.06.017

132. Sriram, C.S. Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest / C.S. Sriram, F.F. Syed, M.E. Ferguson et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 222-230.

133. Steinberg, J.S. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. J.S. Steinberg, N. Varma, I. Cygankiewicz et al. // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14, N 7. – P. 55-96. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.03.038.

134. Surget, E. Sex differences in the origin of Purkinje ectopy-initiated idiopathic ventricular fibrillation / E. Surget, G. Cheniti, F.D. Ramirez, et al. // Heart Rhythm. – 2021. – Vol. 18, N 10. – P. 1647-1654. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.07.007

135. Tamakoshi, K. Prevalence and clinical background of exercise-induced ventricular tachycardia during exercise testing / K. Tamakoshi, E. Fukuda, A. Tajima et al. // J. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 205-212

136. Thaman, R.S. Progressive left ventricular remodeling in patients with hypertrophic cardiomyopathy and severe left ventricular hypertrophy / R.S. Thaman, J.R. Gimeno, S. Reith et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 44, N 2. – P. 398–405.

137. Trejo, R. Predictive value of ventricular extrasystole in the exertion test and its relation to the magnitude of coronary damage / R. Trejo, I. Sierra, S. Ferez, M. Cardenas // Arch. Inst. Cardiol. Mex. – 1986. – Vol. 56. – P. 255-258.

138. Treshkur, T.V. Determination of genesis and localization of ventricular ectopic focus in a patient with coronary artery disease / T.V. Treshkur, E. Panova, M. Chmelevsky et al. // Exp. Clin. Cardiol. – 2014. – Vol. 20, N 8. – P. 2388-2394.

139. Varvarousis, D. Cardiac arrhythmias in arterial hypertension / D. Varvarousis, M. Kallistratos, L. Poulimenos et al. J. Clin Hypertens (Greenwich). – 2020. – Vol. 22, N 8. – P. 1371-1378. doi: 10.1111/jch.13989

140. Verdile, L. Clinical significance of exercise-induced ventricular tachyarrhythmias in trained athletes without cardiovascular abnormalities / L. Verdile, B.J. Maron, A. Pelliccia et al. // Heart Rhythm. – 2015. – Vol. 12. – P. 78–85. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.09.009

141. Walsh, K.A. Ablation of Ventricular Arrhythmias From the Left Ventricular Apex in Patients Without Ischemic Heart Disease / K.A. Walsh, G.E. Supple, F.C.

Garcia et al. // JACC Clin. Electrophysiol. – 2020. – Vol. 6, N 9. – P. 1089-1102. doi: 10.1016/j.jacep.2020.04.021

142. Watanabe, M.A. Heart rate turbulence in the spontaneous ventricular tachyarrhythmia database / M.A. Watanabe, M.E. Josephson // PACE. – 2000. – Vol. 23, Part II. – 686 p.

143. Weiner, D.A. Ventricular arrhythmias during exercise testing: mechanism response to coronary bypass surgery, and prognostic significance / D.A. Weiner, S.R. Levine, M.D. Klein et al. // Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 53. – P. 1553-1657.

144. Yamada, T. The left ventricular ostium: an anatomic concept relevant to idiopathic ventricular arrhythmias / T. Yamada, S.H. Litovsky, G.N. Kay // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2008. – Vol. 1, N 5. – P. 396-404. doi: 10.1161/CIRCEP.108.795948

145. Zeppenfeld, K. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / K. Zeppenfeld, J. Tfelt-Hansen, M. de Riva et al. // European Heart Journal – 2022. – 00. – P. 1-130. doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262

146. Zimmerman, M. Determinants of the spontaneous ectopic activity in repetitive monomorphic idiopathic ventricular tachycardia / M. Zimmerman, P. Maisonblanche, B. Cauchemez et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1986. – Vol. 7. – P. 1219-1227.

147. Zorzi, A. Ventricular Arrhythmias in Young Competitive Athletes: Prevalence, Determinants, and Underlying Substrate / A. Zorzi, M. De Lazzari, G. Mastella et al. // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, N 12:e009171. doi: 10.1161/JAHA.118.009171