

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

на правах рукописи

Рыньгач Елена Александровна

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ
АРИТМИЙ ВЫСОКИХ ГРАДАЦИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СТАБИЛЬНОГО ТЕЧЕНИЯ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент Трешкур Т.В.

Санкт-Петербург

2020

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1 Эпидемиология ишемической болезни сердца, механизмы развития внезапной сердечной смерти, роль желудочковых аритмий	12
1.2 Риск-стратификационные классификации желудочковых аритмий	13
1.3 Патогенетические и патоморфологические факторы, предрасполагающие к развитию желудочковых аритмий у больных стабильной ишемической болезнью сердца	19
1.4 Транзиторная ишемия миокарда, дисфункция вегетативной нервной системы, как триггерные факторы желудочковых аритмий	24
1.5 Роль психологического стресса в индукции желудочковых аритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца	30
1.6 Связь желудочковых аритмий с физической нагрузкой	33
1.7 Лечение пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца и желудочковыми аритмиями	38
1.7.1 Базовая медикаментозная терапия ишемической болезни сердца	38
1.7.2 Антиаритмические препараты	44
1.7.3 Реваскуляризация миокарда при стабильной ишемической болезни сердца в сочетании с желудочковыми аритмиями	45
1.7.4 Радиочастотная абляция очага желудочковой аритмии	48
1.7.5 Имплантация кардиовертера-дефибриллятора	49
Глава 2. Материалы и методы исследования	51
2.1 Материалы исследования	51
2.2 Методы исследования	53
2.2.1 Общеклиническое обследование	53

2.2.2	Лабораторные исследования	53
2.2.3	Стандартная электрокардиография	54
2.2.4	Топографическая диагностика очага желудочковых аритмий по данным поверхностной электрокардиограммы	54
2.2.5	Мониторирование электрокардиограммы	55
2.2.6	Трансторакальное эхокардиографическое исследование с доплеровским анализом	56
2.2.7	Проба с физической нагрузкой	56
2.2.8	Проба с нитроглицерином	57
2.2.9	Неинвазивное электрофизиологическое картирование сердца	58
2.2.10	Позитронно-эмиссионная томография сердца	58
2.2.11	Инвазивная коронароангиография	60
2.2.12	Психологическая диагностика	60
2.2.13	Критерии оценки антиаритмической эффективности	62
2.3	Статистическая обработка полученных результатов	63
Глава 3.	Результаты исследования	68
3.1	Клинико-демографическая характеристика групп пациентов в зависимости от характера желудочковых аритмий	68
3.2	Клинико-электрокардиографический анализ желудочковых аритмий по результатам холтеровского мониторирования	70
3.3	Клинико-электрокардиографические показатели по данным нагрузочных тестов	74

3.4 Топическая диагностика очага желудочковых аритмий по данным поверхностной электрокардиограммы и неинвазивного электрофизиологического картирования сердца	79
3.5 Анализ данных психодиагностики	81
3.6 Результаты коронароангиографии и позитронно-эмиссионной томографии сердца	83
3.6.1 Результаты коронароангиографии	83
3.6.2 Сопоставление локализации очага желудочковой аритмии с зоной кровоснабжения стенозированной коронарной артерии.....	85
3.7 Характеристика пациентов после реваскуляризации миокарда	87
3.7.1 Клиническая характеристика больных после реваскуляризации миокарда	87
3.7.2 Данные позитронно-эмиссионной томографии сердца у пациентов с незначительными стенозами коронарных артерий	90
3.8 Динамика желудочковых аритмий после реваскуляризации миокарда	91
3.9 Оценка антиаритмического эффекта этилметилгидроксипиридинасукцината	94
3.10 Оценка психологического статуса	96
3.10.1 Оценка психологического статуса пациентов с неишемическими желудочковыми аритмиями.....	96
3.10.2 Оценка антиаритмического эффекта у пациентов с неишемическими желудочковыми аритмиями после индивидуализированной психотерапии	98
3.11 Алгоритм индивидуализированного ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями	106
Глава 4. Обсуждение результатов	134
Выводы	163
Практические рекомендации	164
Список сокращений	166
Список литературы	168

Введение

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Общепризнано, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) — её доля составляет порядка 80%. В большинстве случаев основной механизм развития ВСС — это внезапная аритмическая смерть (ВАС): до 85% приходится на желудочковую тахикардию (ЖТ) и фибрилляцию желудочков (ФЖ) и только 15% — на брадиаритмии и асистолию [1-6]. К концу XX-го века в целом неблагоприятная роль желудочковых аритмий (ЖА) в механизме ВАС у больных ИБС признавалась многими исследователями, однако оставалось много нерешенных вопросов. С целью снижения частоты ВАС путем подавления ЖА, было проведено множество исследований. Однако ни один из изучаемых классов антиаритмических препаратов (ААП) не показал ожидаемого снижения частоты внезапной смерти [7-10]. Поскольку одним из механизмов ВСС могут быть ишемические события, то вероятно, и одним из путей профилактики ВСС у этих больных могут быть нитраты. Двумя независимыми группами авторов (Т.В. Трешкур с соавт. (1989); R. Peters с соавт. (1993)) было сформулировано представление об ишемических ЖА, однако оно до сих пор не представлено ни в одной из общепринятых классификаций [11-14]. Учитывая, что в условиях ишемии нарушается метаболизм кардиомиоцитов с целью его оптимизации предлагалось использовать препараты, улучшающие метаболизм (триметазидин, мексидол и др.). При этом исследователи ожидали и достижения антиаритмического эффекта (ААЭ) при уменьшении (вплоть до полного устранения) ишемии миокарда. Есть работы, показывающие, что хирургическая коррекция зоны ишемии способствовала повышению выживаемости больных и снижению ВСС в течение длительного периода наблюдения [15,16]. Однако не у всех прооперированных больных, несмотря на оптимальный антиишемический результат удалось, достичь ААЭ. Ответа почему сохранялись ЖА после реваскуляризации миокарда (РМ) нет. Долгосрочные рандомизированные исследования с оценкой эффекта, как

медикаментозной терапии, так и РМ, в отношении ЖА не проводились. Определенность достигнута только в отношении β -адреноблокаторов (β -АБ). Преимущественно исследования были посвящены пациентам с текущим инфарктом миокарда (ИМ) на ранней его стадии или со стабильной ИБС и сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ). Тем не менее есть данные, что большинство ВСС в абсолютных значениях приходится именно на категорию лиц без выраженной систолической дисфункции миокарда [17,18]. Вероятно, для подбора эффективной терапии желудочковых нарушений ритма (ЖНР) необходимо определение их пускового механизма и триггерного фактора, что требует дальнейшего изучения. Учет, выявленных триггеров аритмогенеза способствует повышению ААЭ применяемого лечения, что можно рассматривать как пути профилактики ВАС. Таким образом, высокая распространенность ИБС и ассоциированная с ней ВАС, актуализирует необходимость изучения особенностей ЖА у пациентов со стабильной ИБС.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения больных стабильной ишемической болезнью сердца с сохранной фракцией выброса левого желудочка и желудочковыми аритмиями высоких градаций.

Задачи исследования

1. Провести клинико-электрокардиографический анализ желудочковых аритмий, определить их связь с транзиторной ишемией у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.
2. Установить локализацию эктопического очага по данным неинвазивной топической диагностики и сопоставить ее с зонами кровоснабжения стенозированных коронарных артерий по результатам коронароангиографии и/или с

зонами ишемии миокарда по данным позитронно-эмиссионной томографии сердца.

3. Оценить эффективность лечения желудочковых нарушений ритма: реваскуляризации миокарда/медикаментозного в комбинации с препаратом, улучшающим метаболизм.

4. Определить вклад психогенного фактора в индукцию желудочковых аритмий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

5. Разработать алгоритм дифференцированного ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, сохранной фракцией выброса левого желудочка и сопутствующими желудочковыми аритмиями.

Научная новизна

1. Показано, что среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и нагрузочными желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций преобладают пациенты с аритмиями, связанными с транзиторной ишемией миокарда, парасистолический очаг которых локализован в области кровоснабжения стенозированной коронарной артерии.

2. Установлено, что количественные характеристики и комплексность желудочковых аритмий, связанных с транзиторной ишемией миокарда, определяются длительностью анамнеза ишемической болезни сердца, выраженностью и продолжительностью ишемических изменений сегмента ST, индексом Дюка, поражением крупных коронарных артерий.

3. Доказано, что у пациентов с желудочковыми аритмиями, которые связаны с транзиторной ишемией миокарда, антиаритмический эффект реваскуляризации миокарда более выражен в случаях, когда эктопический очаг расположен в области кровоснабжения реваскуляризированной коронарной артерии.

4. Выявлен антиаритмический эффект медикаментозного лечения, дополненного препаратом, улучшающим метаболизм только у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма, связанными с транзиторной ишемией миокарда.

5. Показано, что при проведении ментальных проб индуцируются только психогенные желудочковые аритмии, не имеющие связи с транзиторной ишемией миокарда.

Практическая значимость

Продемонстрировано, что с целью прогнозирования антиаритмического эффекта реваскуляризации миокарда целесообразно проведение топической диагностики желудочковых аритмий, связанных с транзиторной ишемией миокарда, путем сопоставления их локализации и бассейна стенозированной коронарной артерии, а это особенно актуально при пограничных стенозах коронарных артерий, многососудистом поражении коронарного русла, повторной операции.

Показана высокая информативность психодиагностики в комплексном обследовании пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с желудочковыми аритмиями для уточнения вклада эмоционального напряжения, как провоцирующего фактора аритмогенеза.

Предложен алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, сохранной фракцией выброса левого желудочка и желудочковыми аритмиями различного генеза, основанный на индивидуализированном патогенетическом подходе.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе проведен проспективный анализ данных обследования 75 пациентов, выбранных в процессе скрининга из 321 обследуемых. Используются следующие методы диагностики: стандартная электрокардиограмма, холтеровское мониторирование, лабораторные методы исследования, трансторакальная эхокардиография, неинвазивное электрофизиологическое картирование сердца, нагрузочные тесты (тредмил тест, стресс-эхокардиография с физической нагрузкой),

коронароангиография, набор валидизированных психологических опросников, набор ментальных проб, позитронно-эмиссионная томография сердца. Применяемые методы исследования соответствуют современной методологии обследования пациентов с желудочковыми аритмиями.

Методы статистической обработки, примененные для анализа результатов исследования, отвечают поставленной цели и задачам.

Основные положения, выносимые на защиту

Антиаритмический эффект реваскуляризации миокарда выше у пациентов с желудочковыми аритмиями, связанными с транзиторной ишемией миокарда, более выражен в отношении аритмий высоких градаций и при расположении эктопического очага в области кровоснабжения стенозированной коронарной артерии, особенно при достижении полной ревакуляризации миокарда.

При сохранении желудочковых аритмий после реваскуляризации миокарда необходимо продолжить поиск провоцирующих их факторов.

Для достижения антиаритмического эффекта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с желудочковыми аритмиями оптимален патогенетический подход, акцентирующий внимание на провоцирующих факторах аритмии и локализации эктопического очага.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы исследования представлены в виде докладов на конференциях: X Международном конгрессе «Кардиостим», 27 февраля — 1 марта 2014 года, г. Санкт-Петербург; IX Международной практической конференции «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике», 11 — 13 сентября 2014 года, г. Санкт-

Петербург; Санкт-Петербургском кардиологическом обществе имени Г.Ф. Ланга, 29 сентября 2014 года, г. Санкт-Петербург; 16-м конгрессе Российском обществе холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии, 22 — 23 апреля 2015 года, г. Казань; 16 ISHNE Congress of the International society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, 4 — 6 June 2015, с. Lyon, France; ESC Congress 2015, 29 August — 02 September 2015, с. London, UK; XII Международном конгрессе «Кардиостим», 18 — 20 февраля 2016 года, г. Санкт-Петербург; 17-м конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии. 9-м Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология». II-ой Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России, 27 — 28 апреля 2016 года, г. Сочи; Anitschkow Days Symposium of the International Atherosclerosis Society, 2 — 4 June 2016, St. Petersburg, Russia; 18-м конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии. 10-м Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология». III-ой Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России, 26 — 27 апреля 2017 года, г. Нижний Новгород; Санкт-Петербургском кардиологическом обществе имени Г.Ф. Ланга, 27 марта 2017 года, г. Санкт-Петербург; II-м Санкт-Петербургском аритмологическом форуме, 7 — 9 июня 2017 года, г. Санкт-Петербург; Российском национальном конгрессе кардиологов, 24 — 27 октября 2017 года, г. Санкт-Петербург; XIV Международном конгрессе «Кардиостим», 15 — 17 февраля 2018 года, г. Санкт-Петербург; Научно-практической школе «Пациенты с желудочковыми аритмиями — какие они разные!», 27 марта 2018 года, г. Москва; The 14th International Dead Sea Symposium (IDSS) on Innovations and Controversies in Cardiac Arrhythmias and Heart Failure, 28 — 31 October 2018, с. Tel Aviv, Israel; 20-м конгрессе Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии. 12-м Всероссийском конгрессе «Клиническая электрокардиология». V-ой Всероссийской конференции детских кардиологов ФМБА России, 24 — 25 апреля 2019 г. Москва.

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу кардиологических отделений и отделения функциональной

диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национального медицинского исследовательского центра (Центр) имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

Всего опубликовано 38 печатных работ. По теме исследования опубликовано 38 печатных работ из них 27 — в виде тезисов (3 из них в зарубежных изданиях), 11 — в виде журнальных статей (из них 9 — в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 — в зарубежных изданиях), соавтор 3-х монографий и 2-х учебных пособий.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 206 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследованных пациентов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 335 источников, из них 112 отечественных и 223 зарубежных авторов. Текст проиллюстрирован 40 рисунками и 14 таблицами.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1 Эпидемиология ишемической болезни сердца, механизмы развития внезапной сердечной смерти, роль желудочковых аритмий

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) давно признаны мировым сообществом как проблема, достигшая масштабов пандемии. Эпидемиологические исследования, как во всем мире, так и в Российской Федерации (РФ), в частности, демонстрируют высокую распространенность среди населения ССЗ, от которых согласно отчету Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) за 2016 год умерло 17,9 миллионов человек, то есть каждый третий случай из 10. Лидирующую позицию среди ССЗ, как по частоте заболеваемости, так и по количеству смертельных исходов занимает ИБС — 8,8 миллионов человек в год [19,20]. Несмотря на предпринимаемые усилия по улучшению профилактики, диагностики и лечения ССЗ по прогнозам экспертов бремя от этих нозологических форм для мира в целом и дальше будет расти. Полагают, что в первую очередь этот рост будет наблюдаться в странах с развитой экономической и высоким уровнем дохода, что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения [21-25]. В связи с изложенным выше положением, еще в 2013 году 194 страны-члена ВОЗ разработали «План действий по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями в Европейском регионе ВОЗ на 2016–2025 годы». Его целью является сокращение числа случаев преждевременной смерти от неинфекционных заболеваний на 25% к 2025 году [26]. Это представляется особенно значимым, так как общепризнанно, что ИБС является ведущей причиной ВСС — её доля составляет 75-90% случаев [27,28]. Согласно широко известной работе А. Bayes de Luna и соавтр. непосредственной причиной ВСС служили фатальные ЖНР: мономорфная ЖТ с переходом в ФЖ — в 62,4% случаев, ЖТ типа «torsades de pointes» — в 12,7%, первичная ФЖ — в 8,3% [29]. Учитывая эти данные, а также ряд других исследований, ВСС часто ассоциируют именно с ВАС [30]. Пытаясь разобраться в роли ЖА в генезе ВСС, то есть для их стратификации риска было предложено несколько классификаций.

1.2 Риск-стратификационные классификации желудочковых аритмий

Стратификация риска пациентов имеет 2 основные задачи:

- сформировать представление о возможном прогнозе заболевания;
- на основании прогностического значения выбрать оптимальную лечебную тактику.

В литературе представлены классификаций ЖА, разработанные преимущественно по результатам холтеровского мониторирования (ХМ), в той или иной группе пациентов. Еще в 1971 году В. Lown и М. Wolf предложили систему градаций ЖА для пациентов с острым инфарктом ИМ [11]. Позднее М. Ryan (1975) модифицировал ее для пациентов с хроническими формами ИБС: 0 — отсутствие желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) за сутки; 1 — не больше 30 ЖЭК за любой час мониторирования; 2 — больше 30 ЖЭК за любой час мониторирования; 3 — полиморфные ЖЭК; 4А — парные мономорфные ЖЭК; 4Б — парные полиморфные ЖЭК; 5 — ЖТ (подряд три и более ЖЭК с частотой более 100 в 1 мин.) [12]. Большинство авторов ЖЭК 3-5 градации относили к "высоким градациям" и рассматривались как жизнеугрожающие. Это представление основано как на вышеописанном исследовании А. Bayes de Luna и соавт., так и на более поздних работах, продемонстрировавших, что именно эти ЖА с большей частотой трансформировались в устойчивую ЖТ или ФЖ [29]. М.Е. Josephson обратил внимание на то, что у больных ИБС при проведении электрофизиологического исследования (ЭФИ) сердца ФЖ всегда развивалась после парных экстрасимулов, которые вероятно, способствовали укорочению рефрактерности и формированию электрической активности в миокарде. Аритмии прогрессировали до ЖТ, которая еще в большей степени уменьшала рефрактерность сердечной мышцы. Однако дальнейшие исследования показали, что только оценки качественных и количественных характеристик ЖА недостаточно для того, чтобы отнести аритмии к прогностически неблагоприятным [13,31,32]. Еще в классификации, предложенной J.T. Bigger в 1984 г. предполагается анализировать как количество и комплексность ЖА, их клинические проявления, а также наличие структурной патологии сердца.

Данная риск-стратификация разделяет ЖА на неопасные для жизни, потенциально опасные и опасные. Сочетание ИБС и ЖА высоких градаций относят к опасным и потенциально опасным [13]. R.G. Myerburg (1984, 2001) разработал классификацию ЖА, которая объединяет количественные и качественные характеристики аритмий у больных ИБС:

Количество ЖЭК выделено в 5 градаций: 1 — редкие (<1 в час); 2 — нечастые (1-8 в час); 3 — умеренно частые (10-30 в час); 4 — частые (30-60 в час); 5 — очень частые (> 60 в час).

Характеристики отображающие качественные показатели (моно-полиморфизм, комплексность) представлены в буквенном выражении: А — мономорфные экстрасистолы; В — полиморфные экстрасистолы; С — парные, залповые экстрасистолы (3-5 комплексов); D — неустойчивая ЖТ (более 6 комплексов); Е — устойчивая ЖТ.

Количество ЖА, которые расцениваются как частые дискутабельно и до настоящего времени нет четкого понимания, что считать редкой желудочковой эктопией как по результатам мониторинга ЭКГ, так и по результатам проб с физической нагрузкой (ФН). По мнению ряда исследователей, к частым одиночным ЖЭК можно отнести от 1 и более до более 60 в час [13,33]. Большая часть мнений сходятся на цифре 10 в час, что согласно классификации Lown, соответствует II градации [33]. Прогностическая значимость такого количества одиночных ЖЭК отражена в результатах исследования GISSI-2, в котором смертность у больных с количеством одиночных ЖЭК более 10 в час в течение 6 месяцев наблюдения составила 5,5%, в то время как при их отсутствии — 2% летальность [34]. Важно учитывать и количество часов, их содержащих. Полагают что, если редкие мономорфные или полиморфные одиночные ЖЭК регистрируются менее, чем на 30% времени от суточной записи электрокардиограммы (ЭКГ), прогноз благоприятен. Прогноз больного становится менее определенным если же одиночные ЖЭК возникают с достаточным постоянством — в течении не менее чем 8 ч за сутки исследования. Не менее важно, а по мнению ряда авторов, первостепенно, это связь ЖА с транзиторной ишемией миокарда (ТИМ), при этом

аритмии регистрируются только на фоне нагрузки (или вазоспастических явлений) в течение несколько минут за сутки исследования или даже регистрироваться не ежедневно, то есть проявлять вариативность при многосуточном мониторинге ЭКГ. К примеру, вследствие разницы в физической активности в будничные и выходные дни или в зависимости от погодных условий (при вазоспастическом компоненте стенокардии). К сожалению, трактовка количества ЖА в ходе нагрузочной пробы также неоднозначна: по одним данным частые одиночные ЖЭК — это более 4-х эктопических комплексов за 1 минуту [35], а по другим — 10% и более от общего количества QRS-комплексов за любые 30 секунд нагрузочного тестирования [36].

До сих пор продолжается дискуссия о степени опасности тех или иных эктопических комплексов в зависимости от их расположения в сердечном цикле. По мнению ряда исследователей, более важно существование независимой от синусового ритма желудочкового парасистолического очага. При этом парацентр работает с собственной частой импульсации, что многократно увеличивает шансы ЖА попасть в уязвимый период желудочков. Интересен описанный феномен, что ранний желудочковый эктопический импульс на поверхностной ЭКГ, проходя через поврежденный миокард, особенно при его расположении в наружных слоях сердечной мышцы, может проявиться в виде поздней ЖА. Полагают, что поздние ЖЭК могут быть равнозначны ранним, для развития электрофизиологической/электрической неоднородности миокарда (ЭНМ) [37].

Вышеперечисленные классификации на момент времени их разработки и публикации были весьма прогрессивными, однако в настоящих условиях развития медицины, к сожалению, не всесторонне характеризуют ЖА. В данных системах градации аритмий не отображены ЖА в зависимости от фоновой клинической ситуации. А именно, не учитывается возникает ли ЖА в покое или во время физической активности, сопровождается ли стенокардию и/или ишемические изменения на ЭКГ, стресс, прием пищи, сон и т.д. Понятие ишемических ЖА четко не оформлено, поэтому все аритмии у пациентов с ИБС по-прежнему априори рассматриваются как потенциально опасные, так как показано, что в 75-90% случаев

ЖА — это основная причина ВСС у больных ИБС [38,17]. Еще в 1988 г. Т.В. Трешкур с соавт. дали четкую характеристику ишемическим ЖА. Позже в 2002 г авторских коллектив дополнил ее уточнениями [39]. К ишемическим ЖА относят аритмии, появляющиеся на фоне стенокардии и достоверных ишемических изменений сегмента ST, при этом эктопическая активность, как правило, нарастает, вплоть до развития ЖТ. Воспроизводимость ишемических ЖА это один из важных характерных показателей. Еще одним из аргументов ишемического происхождения аритмий служит уменьшение (как по количеству, так и по комплексности), вплоть до полного исчезновения аритмий на фоне приема нитроглицерина (Ng), а также полное исчезновение ишемических ЖА при длительном наблюдении (в течение 1,5 лет) после аортокоронарного шунтирования (АКШ). Ряд публикаций показывают, что ишемические ЖА имеют менее благоприятный прогноз, так как до 20% ВСС регистрировалось в группе пациентов ИБС и ЖА ишемического характера [39,40]. Похожие результаты были получены другими исследователями, которые показали, что у больных ИБС и ЖА во время физической активности смертность была в 3 раза выше, в сравнении с пациентами, которые не имели аритмий при ФН [37]. Есть мнения, что более высокая частота внезапной смерти при таких ЖА связана со снижением порога ФЖ при ишемии миокарда и гиперсимпатикотонии [37,39]. Позже независимой группой авторов [41] также было выделено понятие ишемических ЖА, точнее ишемической ЖТ, которая возникает на фоне ишемии миокарда, но при том не индуцируется во время ЭФИ сердца, не лечится ААП, но успешно купируется интенсивной антиангинальной терапией. Авторы сделали предположение, что именно РМ, а не имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД) является терапией выбора в отношении этих ЖА.

Так исторически сложилось, что вышеописанные классификации распространяются на все нозологические формы без учета первоначальной специфики изучаемой группы пациентов, в связи с чем и прогностическая ценность этих классификаций представляется не однозначной. Так как результаты исследований по подавлению желудочковой эктопической активности ААП не

показали ожидаемого эффекта снижения частоты ВСС, то стало понятно, что необходим поиск дополнительных маркеров неблагоприятного прогноза.

Среди других маркеров стратификации риска внезапной смерти в настоящее время наибольшее внимание уделяется значению фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

Пациенты со сниженной ФВ ЛЖ менее 40 % (по Simpson) подлежат пристальному вниманию с детальной оценкой риска ВАС и ее профилактикой на основании результатов многочисленных исследований и регистров [42-45]. Пороговые значения ФВ ЛЖ, были установлены в исследованиях, проведенных в 80-90 годах XX века. Так в исследовании САМІ годовая летальность достигала 9,48 у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, 2,94 у больных с ФВ 30-40% в сравнении с пациентами с сохранной систолической функцией ЛЖ. При сравнительном анализе летальности в группе пациентов с ФВ $> 50\%$ и ФВ ЛЖ = 40-50% значимых различий не получено. На основании этих данных в дальнейшем значения ФВ ЛЖ 30-40% стали пороговыми для включения больных в исследования с имплантацией КД. Именно с широким распространением КД были связаны большие надежды на значимое снижение частоты ВСС. Однако результаты крупных исследований и регистров с включением тысяч пациентов показали, что в абсолютных цифрах среди случаев ВСС преобладают пациенты с нормальной ФВ ЛЖ [17]. В крупном американском исследовании (Oregon Sudden Unexpected Death Study) и голландском регистре (Maastricht Circulatory Arrest Registry) преобладали пациенты с нормальной ФВ ЛЖ — в 51-70% случаев ФВ ЛЖ составляла $> 35-40\%$ [46-48]. По мнению других авторов, среди пациентов с перенесенным ИМ и сохранной ФВ ЛЖ ежегодная частота ВСС у составляет около 0,6 — 1% [49,50]. А в исследовании PRESERVE EF, по мнению исследователей, эта относительно низкая годовая частота внезапной смерти в процентах, в абсолютных цифрах составляет большинство случаев ВСС и будет увеличиваться в геометрической прогрессии [51]. Стало очевидно, что такие известные и общепризнанные к настоящему времени факторы риска как: снижение ФВ ЛЖ $< 40\%$, документированный эпизод ВСС в анамнезе, устойчивая ЖТ с нарушением гемодинамики, синкопальные состояния, перенесенный ИМ, эпизод

остановки кровообращения и даже ЖЭК и/или эпизоды неустойчивой ЖТ требуют дальнейшего изучения [2-54]. На основании результатов крупных исследований MADIT I и MUSST, которые были посвящены анализу эффективности КД у пациентов с перенесенным ИМ, сниженной ФВ ЛЖ и частыми ЖЭК или неустойчивой ЖТ, исследователями был сделан вывод, что устойчивость этих аритмий к ААП IA класса и их трансформация в устойчивую ЖТ в ходе проведения эндокардиального ЭФИ является фактором риска ВСС [9,43]. Все чаще возвращаются к обсуждению использования значения систолической функции ЛЖ, как единственно возможного предиктора фатальных ЖА и продолжению поиска дополнительных неинвазивных маркеров ВСС. Так детальный анализ пациентов с ИБС и сниженной ФВ ЛЖ показал, что эта группа пациентов неоднородна, как по риску развития угрожающей жизни ЖА, так и по риску неаритмической летальности. У большого числа пациентов со сниженной ФВ ЛЖ после установки КД не было зарегистрировано его срабатываний. В исследовании MADIT II было показано, что при наблюдении в течении 20 месяцев среднегодовой уровень включений имплантированного КД, по поводу жизнеугрожающих ЖТ, был у 17% [44]. В другом исследовании SCD-HeFT за 5-летнее наблюдение среднегодовой уровень срабатывания КД был еще ниже — 5,1% [55,56].

Учитывая вышеописанные ограничения ФВ ЛЖ в стратификации риска пациентов стало очевидно, что она должна быть дополнена другими неинвазивными маркерами. Среди них особого интереса заслуживают ряд ЭКГ показателей неблагоприятного прогноза, как метода широкодоступного и экономически выгодного. Такие неинвазивные ЭКГ маркеры, как турбулентность и вариабельность ритма сердца, дисперсия QT-интервала, альтернация волны Т, фрагментация QRS-комплекса (как синусового, так и ЖЭК), поздние потенциалы желудочков и др. доказали свою значимость только при комплексной оценке и только в группе пациентов со снижением ФВ ЛЖ (<40%). При этом у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ аналогичных результатов не было получено. Авторы полагали, что это могло быть связано с малочисленностью и неоднородностью подгрупп пациентов с ФВ ЛЖ

>40% и прогностическая значимость этих показателей при сохранной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ требует дальнейшего изучения [52].

1.3 Патогенетические и патоморфологические факторы, предрасполагающие к развитию желудочковых аритмий у больных стабильной ишемической болезнью сердца

По некоторым данным у больных ИБС одиночные ЖЭК в той или иной степени выраженности регистрируются у 90-99% пациентов, у 1/3 из них встречаются ЖА высоких градаций, при этом у 2/3 больных с ЖЭК фиксируются преимущественно мономорфные комплексы [57]. Известно, что с более тяжелыми изменениями в миокарде ассоциированы полиморфные эктопические комплексы ЖЭК (как одиночные, так и парные), пароксизмы ЖТ, которые чаще, регистрировались у больных, имевших в последующем фатальные нарушения ритма (НР) сердца. Наибольшей достоверностью эти наблюдения обладают на протяжении первого года после ИМ. Полагают, что у пациентов, перенесших ИМ, со временем влияние бессимптомных ЖА на прогноз ослабевает [37].

Механизм развития жизнеугрожающих аритмий на фоне острой ишемии миокарда к настоящему моменту описан достаточно подробно, особенно в случаях развития реперфузии в области необратимо ишемизированного миокарда, более выражено в пограничной (бордюрной) зоне ИМ, где создаются условия, провоцирующие ФЖ. Этот процесс происходит в том числе за счет поступления в кровоток из зоны ишемии накопившихся там биологически активных веществ, вызывающих электрическую нестабильность миокарда (ЭНМ) [58,59]. К таким аритмогенным субстанциям, в первую очередь, относят продукты разрушения клеточных мембран: (лизофосфатидилхолин и лизофосфатидилэтаноламин), свободные жирные кислоты (ЖК). Лизофосфоглицериды нарушают структуру сарколеммы кардиомиоцитов, что в условиях гипоксической ишемии способствует повышенной поступлению ионов кальция (Ca^{2+}) внутрь клетки, это, в свою очередь, приводит к развитию

электрической негомогонности в миокарде. Аналогичные результаты были сделаны при изучении митохондрий больных ИБС, умерших внезапно [60]. Кроме того, к аритмогенным субстанциям относятся также циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), катехоламины (норадреналин, высвобождаемый из адренергических нервных терминалей), соединения свободнорадикального перекисного окисления липидов и другие. Было установлено, что чем выше содержание цАМФ в миокарде, тем выше вероятность развития ФЖ в ответ на стимуляцию адреналином. Повышенной концентрацией цАМФ объясняют и избыточное поступление ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты, усиление гликогенолиза и липолиза, с формированием последующей ЭНМ [61]. Повреждение и последующая деструкция кардиомиоцитов приводит к нарушению их основных свойств и функций, а именно сокращения, автоматизма, проводимости и возбудимости. Ранее считалось, что ишемическое повреждение миокарда приводит либо к полному восстановлению структуры и функции миокарда — транзиторная ишемия, либо к его некрозу — инфаркту. Но иногда эпизоды ишемического нарушения метаболизма кардиомиоцитов могут приводить к длительной сократительной дисфункции без развития некроза миокарда. Так было сформировано представление об «оглушенном» миокарде. При таком состоянии кардиомиоцитов ишемические изменения хотя и обратимы, но восстановление сократительной способности миокарда происходит очень медленно — от нескольких часов до нескольких недель. Эта неоднородность органической структуры кардиомиоцитов, обуславливает развитие ЭНМ. При затяжной ишемии с глубоким повреждением миокарда, то есть с классическим течением ИМ, аритмогенные вещества не имеют возможности поступления в кровоток из зоны формирующегося коагуляционного некроза и, соответственно, не оказывают своего патогенного действия. Если же глубокая ишемия прерывается реперфузионными процессами, создаются условия при которых аритмогенные субстанции, поступают из ишемизированного миокарда в кровоток, способствуют дестабилизации мембраны кардиомиоцитов, что увеличивает риск развития ФЖ. При этом ишемия в сердечной мышце должна быть достаточно глубокой и продолжительной (то есть необратимой), чтобы превысить допустимый порог накопления этих аритмогенных

молекул. Отчасти это отражается в определении понятия ВСС, где обозначен интервал продолжительности по времени сердечного приступа в пределах одного часа — то есть период ишемии, за который успевают накопиться аритмогенные субстанции и вызвать повреждение мембраны кардиомиоцитов [62]. Таким образом, при описании механизмов танатогенеза ВСС подчеркивается, что именно реперфузия является тем фактором, который способствует развитию ВСС. В другом исследовании, при наблюдении за пациентами после восстановления проходимости коронарных артерий (КА) либо методом чрескожного-коронарного вмешательства (ЧКВ) либо с помощью тромболитической терапией был сделан вывод, что реперфузионные ЖА, которые сохраняются после полной РМ свидетельствуют не столько о проходимости КА, сколько о сохраняющейся ишемии миокарда на клеточном уровне. То есть ЖА, известные до сих пор как реперфузионные аритмии, могут указывать на повреждение миокарда и продолжающуюся ишемию, а не на сосудистую проходимость. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие более масштабные проспективные исследования [63].

Потенциальным субстратом ЖА у больных, перенесших ИМ, является зона, разделяющая некротизированный и интактный миокард, где участки фиброза перемежаются с жизнеспособной тканью [64,65]. Такая неоднородность сердечной мышцы приводит к замедлению распространения деполяризации и дисперсии рефрактерности, складываются условия для формирования петель re-entry, при этом по мнению ряда авторов нарушения коронарного кровотока не являются причиной аритмии [52,66-68].

Выделяют несколько типов фиброза сердечной мышцы: очаговый (пятнистый), интерстициальный и диффузный, компактный, которые значимо различаются по аритмогенным свойствам [69]. Разница выраженности аритмогенного потенциала фиброза миокарда определяется двумя ключевыми факторами в механизме формирования петель re-entry: замедленного проведения и однонаправленного блока проведения. Наиболее часто очаги аритмогенеза формируются при наличии очагового и выраженного интерстициального фиброза. Участки жизнеспособного миокарда на значительном протяжении отделены друг от друга коллагеновыми

включениями, что приводит к замедлению, прерывистому проведению, однонаправленному блоку интрамиокардиального проведения.

При диффузном фиброзе короткие участки коллагеновых включений перемежаются с волокнами сохранного миокарда, что также обуславливает высокий риск развития ЖА. Неравномерное уменьшение поперечных щелевидных контактов между кардиомиоцитами, приводит к замедлению распространения возбуждения, увеличению анизотропии и формированию анизотропной петли re-entry.

В перинфарктной зоне миокарда, как правило, одновременно сочетаются очаговый, интерстициальный и диффузный фиброз. При этом создаются условия для возникновения участков миокарда с медленным проведением и формированию однонаправленного блока возбуждения.

После ИМ часто формируется компактный фиброз. Он представляет собой крупные плотные коллагеновые очаги, которые не содержат жизнеспособных кардиомиоцитов. Показано, что макроскопические рубцы не являются источником медленного проведения и не повышают готовность миокарда к однонаправленному блоку проведения. Таким образом компактный обладает наименьшим аритмогенным потенциалом. Однако возникшая по другим причинам петля re-entry может закрепиться при наличии в миокарде большого по площади невозбудимого участка.

В другом исследовании авторами было установлено, что пациенты с ИБС в 1,2% случаев могут иметь ЖТ, очаг которой локализован в части миокарда, не связанного ни с ишемией, ни с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС). Также подчеркивается, что у пациентов с ИБС существуют ЖТ, исходящие из ЛЖ, но имеющие неишемический субстрат. Наличие ЖТ с локализацией очага в базальных отделах предполагает потенциальный неишемический периваскулярный субстрат и возможную потребность в эпикардиальной абляции ЖТ [70].

Отдельного внимания заслуживают аритмии, располагающиеся в правом желудочке (ПЖ), чаще их рассматриваются либо как проявление структурной патологии ПЖ (например, при аритмогенной дисплазии ПЖ), либо как идиопатические НР [71,72]. Только отдельные работы освещают проблему ЖА

правожелудочковой локализации у пациентов с ИБС. Еще в 1996 г. J.L. Merino и соавт. описали случай пациента с ПИКС в ЛЖ, у которого с помощью инвазивного картирования была верифицирована ЖТ, очаг аритмогенеза, которой локализовался в ПЖ [73]. Аналогичные результаты были продемонстрированы V. Menx с соавт., которые описали 2 клинических случая успешного хирургического лечения ЖА у пациентов с левожелудочковым рубцом после ИМ и ЖТ, исходящей из ПЖ [74]. Позже последовала череда описания отдельных клинических случаев с подобными результатами. Так был описан случай рецидивирующей устойчивой правожелудочковой тахикардии у пациента с ИБС. На момент стентирования КА ЖТ была расценена, как связанная с ИБС. Только спустя 3 года после полной РМ при отмене амиодарона было зарегистрировано возобновление ЖТ прежней морфологии, а в ходе последующего дообследования был поставлен достоверный диагноз аритмогенной дисплазии ПЖ [75]. Т. Yamada с соавт. продемонстрировали еще один случай пациента с предшествующим антеросептальным ИМ, который перенес катетерную абляцию ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса. После неудачной абляции очага в ЛЖ катетерная абляция из ПЖ устранила ЖТ [76]. В другом наблюдении было показано, что ЖТ у пациентов с ПИКС, как правило включает эндокард ЛЖ и вовлечение ПЖ в аритмогенный субстрат считается необычным, однако имеет место быть в 1,8% [77]. Авторами отдельно подчеркивается, что выбирались случаи с локализацией ПИКС в ЛЖ. Есть работы, показывающие, что постинфарктный рубец может быть местом локализации очага ЖА, как в ЛЖ, так и в ПЖ [78].

В ряде исследований было показано, что от 59% до 73% пароксизмов мономорфной ЖТ инициируются ЖЭК, которые предшествуют пароксизму ЖТ [79]. Именно эти ЖЭК регистрировались первой в цепи ЖТ, что чаще наблюдалось при наличии у пациента рубцовых изменений. Полагают, что важной характеристикой ЖЭК, инициирующих ЖТ, является интервал сцепления и индекс преждевременности (отношение интервала сцепления к предыдущему интервалу RR). Показано, что ЖТ чаще возникают после ЖЭК с индексом преждевременности

0,56-0,89 [80,81]. В таких случаях очаг ЖА зачастую располагается в пограничной зоне между рубцовой тканью и жизнеспособным миокардом.

Доказано, что помимо механизма макро-re-entry, изменения автоматизма в миокарде, а также триггерная активность могут вносить свой вклад в развитие ЖА. Такой механизм описали ряд авторов [82,83] для ЖНР, которые возникают вследствие аномального автоматизма, индуцируемого физической активностью и назвали их нагрузочные ЖА. По представлениям других авторов указанием на работу клеток, способных к спонтанной патологической деполяризации, являются признаки желудочковой парасистолии [84-86]. Триггерная активность, вызванная задержанными постдеполяризациями, стимулируется учащением ритма сердца и может возникать при синусовой тахикардии на фоне ишемии миокарда [87].

Все большее распространение приобретает теория, что для возникновения ЖА требуется сочетание ряда причин, предрасполагающих к ЭНМ: наличие субстрата (неоднородные по своим электрофизиологическим свойствам участки миокарда вследствие рубцовых изменений, очаги гибернирующего миокарда, очагового/диффузного кардиосклероза) и триггерного фактора (ТИМ, острый/хронический стресс, дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) и др.).

1.4 Транзиторная ишемия миокарда, дисфункция вегетативной нервной системы, как триггерные факторы желудочковых аритмий

ТИМ может способствовать нарушению электрических процессов в миокарде. Развитие ишемии миокарда сопровождается торможением тканевого дыхания и одновременно активацией анаэробного гликолиза, замедлением окисления ЖК, которые в нормальных условиях обеспечивают энергетические потребности миокарда более чем на 70%. Недостаток аденозинтрифосфата (АТФ) сопровождается нарушением деятельности ионных насосов: натрий-калиевого (Na^+ - K^+), кальциевого (Ca^{2+}) а также актин-миозиновой помпы. В результате

кардиомиоциты теряют K^+ , накапливается внутриклеточный Ca^{2+} и Na^+ и как следствие этого, снижается сократительная способность миокарда. Накопление в цитоплазме кардиомиоцитов Na^+ и воды приводит к набуханию их органелл, а избыток Ca^{2+} способствует активации липаз, фосфолипаз, ферментов перекисного окисления липидов. Все эти изменения приводят к дестабилизации лизосом, повреждению мембран и ферментов кардиомиоцитов, снижению синтеза АТФ приводящее к повреждению и/или гибели кардиомиоцитов [88]. Снижение $pH < 6,0$ в ишемизированном миокарде в сочетании с локальной аккумуляцией катехоламинов обуславливают изменения его электрофизиологических свойств: замедляется проведение, снижается возбудимость, с одновременным увеличением рефрактерности. Это приводит к клеточному разобщению и генерации спонтанной электрической активности [89,90]. Развитию ЭНМ и образованию очагов аритмогенеза также способствует накопление продуктов распада клеточных мембран и снижение глюкозы в миокарде [91,92]. Остро развивающаяся ишемия миокарда приводит к резкому снижению трансмембранного потенциала покоя, а также уменьшению длительности и амплитуды потенциала действия [93]. Было доказано, что ряд сложных и зачастую бессимптомных изменений метаболизма кардиомиоцитов, объединенное понятием «ишемического каскада» предшествует появлению клинической симптоматики ишемии [94]. Этот феномен манифестирует комплексом метаболических изменений, в том числе компенсаторных, приобретая особое значение при объективизации жизнеспособности ишемизированного миокарда. В экспериментальных моделях именно такое сочетание часто приводило к развитию фатальных ЖНР [95-97]. В эксперименте было продемонстрировано, что острая ишемия миокарда, вызванная полным перекрытием просвета КА, при условии отсутствия рубцовых изменений значительно реже вызывала развитие ЖТ и ФЖ. В то время как при наличии рубцовых изменений даже частичное сужение просвета артерии (на 50%) приводило к индукции ЖТ в 50% случаев [96]. Интересно, что при анализе записей ХМ у больных ИБС, на которых была зафиксирована фатальная ЖА, не всегда выявлялись ишемические изменения ST,

предшествующие эпизоду ВСС. Частота встречаемости ишемии миокарда перед манифестацией жизнеугрожающих ЖТ/ФЖ по данным разных авторов варьирует [98]. Так Bayers de Luna с соавт. выявили ишемию лишь у 12,6% пациентов с ЖТ [29]. А в исследовании С.Л. Рерине с соавт. ишемия предшествовала ЖТ в 52% случаев [99]. На фоне острой ишемии потенциал покоя кардиомиоцитов становится более положительным. Это сопровождается медленной спонтанной деполяризацией, в том числе в клетках, которые в норме не обладают автоматизмом, укорочение потенциала действия [100]. Одновременное удлинение эффективного рефрактерного периода, продолжается даже после завершения реполяризации, развивается феномен постреполяризионной рефрактерности. В течение первых 15 с после прекращения перфузии начинается накопление K^+ вне ишемизированного кардиомиоцита [101]. Внеклеточная гиперкалиемия в пограничной зоне служит решающим фактором нарушения проводимости и блока проведения в раннем периоде ишемии. Одновременно с этими изменениями происходит активизация симпатической части ВНС, в частности возрастает влияние катехоламинов на сердце. Значимо повышается концентрация адреналина/норадреналина как в системном кровотоке, так и локально в интерстициальном пространстве ишемизированного миокарда и пограничной зоне. Этот факт объясняют локальным блокированием механизма обратного нейронального захвата симпатических нейротрансмиттеров [101,102]. Развивающийся при этом патологический автоматизм в дистальных отделах проводящей системы или в миокарде желудочков может служить механизмом развития очага аритмогенеза и формирования re-entry тахикардий [103]. В свою очередь триггерная активность развивается при формировании постдеполяризацией, которые при достижении порогового потенциала проводят к индукции ЖТ. Ранние постдеполяризации кардиомиоцитов обусловлены увеличением продолжительности потенциала действия, в то время как к поздней постдеполяризации предрасполагает перегрузка саркоплазматической сети ионами Ca^{2+} [101]. У пациентов с ПИКС наиболее часто ЖТ/ФЖ чаще развивается по механизму повторного входа возбуждения — re-entry. Для этого необходим однонаправленный блок проведения в участке миокарда; длительность цикла re-entry должна превышать максимальный

рефрактерный период одного из звеньев этой петли. Подобные условия реализуются в результате анатомических предпосылок — участков фиброза или нарушений ионных потоков, которые обуславливают различную интрамиокардиальную рефрактерность.

По данным ряда исследований убедительных данных о роли эпизодов ТИМ в аритмогенезе у больных ИБС не было получено. К примеру, во время ХМ количество ЖЭК без признаков ишемии миокарда и на ее фоне значимо не различалось. В ходе нагрузочных тестов у этих пациентов количество ЖЭК в претесте, во время эпизодов ишемии миокарда и в восстановительном периоде (ВП) оставалось без значимой динамики [57]. Вероятно, такие противоречивые данные могут говорить о том, что у пациентов с ИБС могут быть ЖА, которые индуцированы ТИМ и не имеющие таковой связи, то есть триггерный фактор этих аритмий другой — к примеру стресс или дисфункция ВНС.

За последнее время многими авторами были выявлены тесные взаимосвязи между состоянием ВНС и различными ЖНР сердца, а также смертностью от ССЗ (в том числе ВАС) [104-106]. Изменения вегетативной иннервации часто предшествуют ЖА. Поэтому важно разобраться в основных особенностях анатомии и физиологии ВНС сердца. Преганглионарные нейроны симпатического отдела ВНС, которые иннервируют сердце, расположены преимущественно в шейных и I-IV грудных ганглиях. Постганглионарные волокна, представленные двумя нервными пучками, которые проходят вдоль подключичной артерии и образуют петлю Виессения. Далее они формируют верхний, средний и нижний сердечные нервы вместе с парасимпатическими волокнами блуждающего нерва [107]. Нейроны парасимпатического отдела исходят из вегетативного ядра блуждающего нерва, проходят в составе шейного и грудного отделов обоих блуждающих нервов и только во внутривисцеральных ганглиях сердца переключаются на постганглионарные волокна [107]. Доказана ассиметричность вегетативной иннервации сердца. При этом симпатические нервы с правой стороны подходят к синусовому узлу, межжелудочковой перегородке и передней стенке сердца, с левой — к атриовентрикулярному узлу и заднебоковой стенке ЛЖ и иннервируют большую

часть мышечной массы желудочков сердца [108]. Симпатические нервы проходят в субэпикардальных слоях, сопровождая КА, и из этой области проникают вглубь миокарда. Парасимпатические нервы, расположенные в субэндокардиальном слое, проходят к синусовому и атриовентрикулярному узлам. Подчеркивается, что особенно густо парасимпатической иннервацией снабжена задненижняя стенка ЛЖ. Нейрогистологические исследования показали, что синусовый и атриовентрикулярный узлы находятся, в большей степени под влиянием блуждающего и, в меньшей, симпатического нерва. В миокарде желудочков, напротив, преобладает симпатическая иннервация [107,108]. Исключение составляет миокард желудочков, расположенный ближе к эндокардиальной поверхности, где более выражены парасимпатические влияния [107]. Эти особенности иннервации обуславливают неомогенное распределение норадреналина даже в физиологических условиях, что усугубляется при присоединении структурных изменений в миокарде (фиброзные/рубцовые, дисметаболические, дисгормональные и др.). Плотность адренергических сплетений сердца стабильна до 35-40 лет, затем начинается их инволюция, что часто совпадает с дебютом ИБС. Катехоламины в адренергических окончаниях не определяются к 60-65 годам, в то время как холинергическая иннервация остается сохранной, что вызывает еще больший дисбаланс во влиянии ВНС на сердце [97]. Так развивается гиперчувствительность денервированного сердца к адренергическим воздействиям [107,109]. М. Levy [110,111] предложил теорию взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС в регуляции сердечной деятельности, которая получила название «акцентуированного антагонизма». Эта теория к настоящему моменту признается наиболее обоснованной. Суть ее заключается в том, что ингибирующее влияние парасимпатической активности прямо пропорционально уровню симпатической активности в сердце на пре- и постганглионарном уровнях, но действие вагуса на снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) возникает только в условиях достаточной активности симпатического отдела ВНС. Так в эксперименте было показано, что ИМ вызывает региональную дисфункцию симпатической и парасимпатической иннервации вследствие перерыва эфферентных и афферентных

нервных волокон, проходящих в зоне некроза, как в зоне острой ишемии, так и в перинфарктной области. Аналогичные изменения были подтверждены клинически у больных, перенесших ИМ, что проиллюстрировал D.P. Zipes [112], что денервированные участки миокарда гиперчувствительны к воздействию катехоламинов с диспропорциональным укорочением рефрактерности. Это в свою очередь приводит к дисперсии рефрактерности и проведению импульса, что способствует аритмогенезу [112]. Если гиперсимпатикотония способствует аритмогенезу, то парасимпатическая нервная система, ингибирует отрицательные адренергические влияния на сердце и выполняет протекторную роль в генезе ЖА и в прогнозе ВАС у пациентов с ИБС [109,113-115]. Остается не до конца изученным вопрос и о том, как парасимпатическая стимуляция оказывает свое протективное действие — посредством прямого электрофизиологического эффекта на миокард желудочков или путем противопоставления симпатическим влияниям, а может быть благодаря минимальному удлинению рефрактерности [112]. По данным других авторов, повреждение миокарда может вызывать и парасимпатическую денервацию желудочков, что также приводит, к ЭНМ и возникновению ЖА [116,117]. С точки зрения нарушений баланса в ВНС ряд авторов объясняет и появление ЖА во время теста с ФН только в ВП нагрузочной пробы [118,119]. ЖА, которые регистрируются в покое (то есть в претестовом периоде; и на 4-й мин ВП и позже уменьшаются или вовсе исчезают при увеличении симпатической активности (на нагрузке) и появляются/прогрессируют в фазах с преобладанием парасимпатической активности, относят к вагусным (вагусзависимым) [120,115]. В практическом применении для оценки вегетативного статуса наиболее широкое распространение имеют методы, которые основаны на результатах анализа вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) по показателям, характеризующим ЧСС и артериальное давление (АД), как в покое, так и при проведении функциональных проб. В основе такой популярности лежат следующие факторы: простота определения этих показателей, доступность методов их оценки, высокая чувствительностью показателей к изменениям состояния ВНС.

1.5 Роль психологического стресса в индукции желудочковых аритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца

Среди прочих триггерных факторов, индуцирующих ЖА многие авторы считают доказанной причинно-следственную связь аритмии с тревожными, тревожно-фобическими, невротическими расстройствами, как в общей популяции, так и среди пациентов с ИБС [121-123]. Еще С.П. Боткин указывал, что «изменения функции сердца сплошь и рядом не идут пропорционально с анатомическими изменениями в самом сердце, а нередко находятся в зависимости от центральных нервных аппаратов» [123]. Р. Taggart называл мозг и сердце единым интерактивным образованием, участвующим в генезе ЖА [124]. Имеются работы, демонстрирующие, что отрицательные эмоции вызывают ЖА, в том числе и фатальные. Установлено, что психологический стресс вызывает ЭНМ, что, по мнению авторов, может явиться причиной фатальных ЖА у пациентов с ИБС даже с имплантированным КД [125]. С другой стороны, рост числа ССЗ (как субстрата изменений в миокарде) наиболее выражен в периоды системных кризисов, которые обуславливают необходимость в активации всех ресурсов адаптации, как общества в целом, так и отдельного человека. В XXI веке характеризуется высоким уровнем личностной тревожности (ЛТ) при одновременном угнетении социальных связей, что по мнению ряда исследователей свидетельствует о напряжении психоэмоциональной сферы, что в свою очередь является важнейшим звеном в этиопатогенезе фонового заболевания — ИБС [126,127]. Показано, что ИБС чаще возникает у людей с легковозбудимой нервной системой, выраженным стремлением к соперничеству, постоянному эмоциональному напряжению, что характеризует поведенческий типом А. Для людей с А типом личности также характерно повышение общего холестерина крови, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, 17-гидрокортикостероидов, которые как известно являются мощными модифицируемыми факторами риска ИБС [128,129]. Еще со второй половины XX столетия стали появляться работы, убедительно показывающие связь ВСС с сильными отрицательными эмоциями: смерть близкого человека, природные

и техногенные катастрофы, война [124,127,130-135]. При наличии патопластического переживания, которое не блокируется психологической защитой, развивается соматизация, то есть поражается ССС, функциональный этап нарушений перестраивается в деструктивно-морфологические изменения — таким образом психологический стресс выступает как повреждающий фактор [136] Часть исследователей относят развитие ЖА при ИБС к соматоневрологическим осложнениям и считают необходимым развитие мультидисциплинарного подхода в кардиологии, основоположником которого в кардиологии по праву считается академик Е.И. Чазов [137]. Среди соматоневрологических осложнений ИБС, то есть проявлений влияния на психику соматического заболевания выделяют, соматические и психические расстройства (невротического и психотического уровней). То есть соматоневрологические осложнения, не редко являются исходом длительного заболевания с лабильным течением. Среди таких осложнений ИБС отмечают ЖА, вплоть до ФЖ и ВСС, а также ИМ, острую сердечную недостаточность, кардиогенный шок, тромбоэмболические осложнения, перикардит, аневризму сердца [126,137-139]. Так признано, что триггерным фактором развития ЖА могут выступать стрессоры, психологические, психосоциальные причины, при чем независимо от характера поражения миокарда [122,125,139,140-142]. Широко известное многочисленное Фремингемское исследование показало, что тревога, как компонент стресса, в 6 раз увеличивает риск развития ИМ [143]. В литературе наибольшее внимание уделяется таким расстройствам психоэмоционального статуса как депрессия и тревога. Н. Hemingway и М. Marmot показали, что именно гнев и враждебность являются значимыми психосоциальными факторами риска развития ИБС [144]. Механизмы, с помощью которых депрессия реализует свое влияние на заболеваемость и смертность можно разделить на прямые патофизиологические и поведенческие. Известно, что при депрессии активируется симпатoadреналовая система, что обуславливает увеличение ЧСС, АД, повышение сократимости миокарда и, как следствие потребление кислорода миокардом. Доказано, что при депрессии повышен не только системный уровень катехоламинов, но и увеличена их продукция в ответ на стресс. Кроме того, у пациентов с ИБС и депрессией

регистрировали повышенную способность тромбоцитов к агрегации. Рядом независимых исследовательских групп было установлено, что различные отрицательные эмоции (отчаяние, страх, гнев, тревога, тоска) сопровождаются однотипными висцеральными сдвигами [145–147]. А именно, повышение активности симпато-адреналовой системы приводит к увеличению секреции катехоламинов, что запускает гуморальный каскад, предшествующий развитию и прогрессированию ЭНМ [148-150]. Большинство авторов сходятся в представлении, что дисбаланс симпатического и парасимпатического влияния ВНС на сердце — это одно из основных звеньев в развитии очага аритмогенеза на фоне как острого, так и хронического стресса. Еще в 1971 г была продемонстрирована роль активация симпатической и парасимпатической нервной системы в развитии фатальных аритмий на фоне сильных отрицательных эмоций [124]. Часть исследователей полагают, что активация симпатического отдела ВНС, сопровождается одновременным подавлением парасимпатического отдела, такое сочетание способствует увеличению гетерогенности реполяризации в сердечной мышце [122,125]. Так Ch. Vega (2004) при изучении в эксперименте ментального стресса отмечал на ЭКГ альтернацию волны Т в момент гнева или другой отрицательной эмоции. Он доказал, что тест с воспроизведением гнева вызывал появление признаков ЭНМ достоверно чаще друг проб (арифметический счет, проба с ФН) [125]. D. Magri, G. Piccirillo с соавт. показали, что при увеличении симпатической активности ВНС пропорционально изменялся индекса variability QT-интервала, как проявление временной дисперсии реполяризации миокарда [142]. Авторы убедительно доказали, что у пациентов с ИБС при проведении теста «воспроизведение гнева» индекс variability QT-интервала не снижался по сравнению с исходным уровнем. При этом в контрольной группе здоровых людей отмечалось достоверное и значительное снижение индекс variability QT-интервала. Было сделано предположение, что у здоровых лиц снижение индекса variability QT-интервала может быть проявлением протективного влияния вагуса, в то время как, у больных ИБС этот защитный механизм нарушен [142, 151,152]. В ряде работ при анализе электрограмм и данных дневника пациентов ИБС

с имплантированными КД было установлено, что в большинстве случаев разряду КД предшествовал гнев [122,124]. Такая же связь продемонстрирована между фатальными ЖА и стрессом у пациентов с имплантированными КД после трагедии в Нью-Йорке в 2001 году [153,154]. Результаты электрофизиологических исследований показали, что порог для запуска рецидивирующей ЖА при остром психологическом стрессе ниже, чем при ИМ [155]. Известно также, что все эти изменения коррелируют с повышением уровня катехоламинов в момент психологического стресса [156]. По данным ряда авторов отрицательные эмоции (страх, гнев, враждебность, депрессия) понижают порог для возникновения ЖТ на 40-50%, а психологический стресс предшествует в 20-30% случаев жизнеугрожающим ЖА [157].

1.6 Связь желудочковых аритмий с физической нагрузкой

Пробы с ФН являются одним из наиболее физиологических, изученных способов оценки критериев стресс-индуцированной ТИМ, толерантности к ФН, эффективности проводимой терапии [35]. О степени индуцируемой нагрузкой ишемии миокарда могут свидетельствовать продолжительность теста, максимальная величина достигнутой нагрузки, значение пороговой ЧСС, величина двойного произведения (ДП), смещения (депрессия/элевация) сегмента ST относительно изолинии и/или развитие клинической картины стенокардии или ее эквивалента. Отдельно выделяют значение выполнения нагрузочных проб у пациентов с ИБС в сочетании с ЖА или в случаях подозрения на нагрузочные ЖА (IV класс) [52-54,158,159]. У трети пациентов, у которых ЖА при суточном мониторинге ЭКГ не были зафиксированы, аритмии выявляются только во время пробы с нагрузкой [87]. У больных ИБС те или иные виды ЖЭК регистрируются в 60-85% нагрузочных проб, при этом ЖА высоких градаций (3-5 по Ryan) — в 6-20% случаев [9]. Известно, что в отличие от пациентов с нагрузочными ЖА и отсутствием структурной патологии сердца, у пациентов с ИБС аритмии появляются при

меньшей ЧСС (<130 в 1 мин), часто сохраняются или появляются в раннем ВП. У больных с ЖА высоких градаций во время ХМ парные ЖЭК индуцируются во время пробы с ФН в 91% случаев, неустойчивая ЖТ — в 65% случаев [160]. На изучение нагрузочных ЖА давно обращено пристальное внимание. Так R.J. Sung с соавт. [161] полагали, что в основе нагрузочных ЖА лежит адренергически индуцированный автоматизм. Другие ученые подвергают это сомнению, считая, что аномальный автоматизм и триггерная активность одинаково вероятно могут лежать в основе этих НР [87,162]. Ряд ученых полагают, что ЖА чаще возникают у пациентов с депрессией сегмента ST до 2 мм во время нагрузки, а также при наличии систолической дисфункции ЛЖ [163]. В то время как по представлениям других исследователей четких предикторов развития ЖА во время пробы с ФН нет [164,165].

Интерпретация ЖА, возникающих при ФН, по-прежнему остается одним из сложных вопросов кардиологии. Индуцированная нагрузкой ЖА часто является следствием повышения симпатического тонуса ВНС, или увеличением потребности миокарда в кислороде или сочетанием того и другого одновременно. Было показано, что наличие индуцированных ФН аритмий увеличивает СС смертность в течение последующего года в 3 раза в сравнении с пациентами с ЖА покоя [36,83]. Для того чтобы разобраться в причинах возникновения ЖА на ФН и их влиянии на прогноз было инициировано ряд исследований, в ходе которых выделено понятие ишемических ЖА [39-41]. К таким аритмиям принято относить ЖНР, которые имеют четкую связь по времени с депрессией ST во время нагрузки и/или приступе стенокардии (или ее эквиваленте). В исследовании Л.А. Ивановой наиболее неблагоприятный прогноз (ВАС от 60 до 70%) отмечался у больных с сочетанием положительной нагрузочной пробы со сниженной аэробной способностью и пароксизмами ЖТ при ХМ или частыми ЖЭК, или ЖА высокой комплексности во время нагрузки. R.M. Califf и соавт. [166] показали, что у больных с нагрузочными ЖА наблюдалось более тяжелое течение ИБС, чаще выявлялось многососудистое поражение КА, более выраженная систолическая дисфункция ЛЖ. А при наличии у пациентов ИБС аритмий высокой комплексности во время нагрузочной пробы

выживаемость в течение 3-х лет снижалась до 75% по сравнению с теми, у кого не было ни единого ЖЭК при ФН. Эти данные согласуются и с результатами работы J. Beckerman с соавт. [167], в которой стресс-индуцированные ЖА на фоне ишемии миокарда в комбинации с регистрацией высокой желудочковой активности в состоянии покоя свидетельствовали о максимальном относительном риске ВСС. В другом ретроспективном исследовании было показано, что частота ВСС у пациентов с ишемическими ЖА достигает 23% [168]. Однако С.К. Nair, R.A. Schweikert с соавт. не выявили влияния индуцированных нагрузкой ЖА на выживаемость в течение 5-летнего периода наблюдения, в отличие от таких показателей как количество пораженных КА и ФВ ЛЖ [169,170]. Сходные разногласия были получены в оценке прогностической значимости нагрузочных ЖА у больных с перенесенным ИМ.

Другие авторы описывают ЖА, которые возникают при ФН, но при этом не имеют связи с ТИМ и не купируются приемом Ng (а могут даже нарастать при его приеме, как по количеству, так и по комплексности) [39,158,159]. Такие аритмии называют симпатозависимыми (симпатикотоническими), они возникают на пике нагрузочной пробы или сразу по окончании в течении первых 1-3 мин ВП. Причиной таких аритмий расценивается ЭНМ, обусловленная увеличением активности обоих отделов ВНС с преобладанием симпатического иннервации [87,115,120,171]. В противоположность этому выделяют ЖА (регистрирующиеся в покое, во сне), которые ингибируются во время нагрузочной пробы – такие аритмии расценивают как вагусные. Этот феномен объясняется подавлением желудочковой активности вследствие снижения автоматизма волокон Пуркинье на фоне синусовой тахикардии [115,120]. Есть мнение, что появление ЖЭК в ВП может быть проявлением изменений активности парасимпатического звена ВНС [172]. Первые 2 мин ВП характеризуется значительным повышением уровня катехоламинов крови, одновременно с этим происходит активация и в парасимпатическом звене ВНС. Эти изменения сопровождаются тотальной вазодилатацией, уменьшением минутного объема кровообращения и венозного возврата, что в свою очередь может повлиять на снижение перфузии в миокарде. При снижении парасимпатического влияния на сердце восстановление ЧСС происходит замедленно и ЖА не подавляются. Поэтому

по мнению отдельных исследователей регистрация частых одиночных ЖЭК и/или ЖА высокой комплексности в течение 5 мин ВП у пациентов с ИБС является маркером неблагоприятного прогноза [173,174].

Противоречивы данные о взаимосвязи между нагрузочными ЖА у пациентов ИБС и выраженностью обструктивного поражения КА. В некоторых исследованиях у больных ИБС в сочетании со стресс-индуцированными ЖА были выявлены более выраженное атеросклеротическое стенозирование КА по сравнению с пациентами, с отсутствием ЖА во время пробы с ФН [175]. В другом исследовании у больных с ЖА, которые появлялись на пике ФН при этом отсутствовали ишемические изменения, результаты КАГ показали значимое поражение КА [176]. Анализ результатов нагрузочной сцинтиграфии миокарда показал, что стресс-индуцированные ЖА связаны с ТИМ, однако статистически достоверная связь между этими ЖА и тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла отсутствовала [177]. Есть работы указывающие, что у 1/3 пациентов с 3-х сосудистым поражением коронарного русла ЖА высокой комплексности индуцируются во время пробы с ФН, тогда как в общей популяции больных ИБС нагрузочные ЖНР встречаются только у 1/5 больных [178].

Хорошо известны параметры пробы с ФН, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом [35]. К ним относят такие как появление лимитирующей клинической симптоматики на нагрузке менее 5 МЕТ (менее 75-100 Вт), депрессия сегмента ST на 2 мм и более/косонисходящая депрессия сегмента ST/появление депрессии сегмента ST на нагрузке менее 5 МЕТ (75-100 Вт)/депрессия сегмента ST в 5 и более отведениях/сохранение депрессии сегмента ST в течение 5 и более мин ВП, низкая пороговая ЧСС, то есть невозможность достичь при максимальной нагрузке ЧСС 120 в 1 мин (для больных моложе 45 лет) или 100 в 1 мин (для лиц старше 45 лет) при отмене β -АБ, рецидивирующая устойчивая (>30 сек) или симптомная ЖТ и др.

Среди количественных способов оценки прогноза больных ИБС наиболее широкое распространение получил тредмил-индекс Дюка [179]. Выявленный показатель тредмил-индексу Дюка определяет последующую тактику ведения

пациентов: 1) пациентам с низким риском рекомендуется медикаментозное лечение; 2) пациентам со средним риском рекомендуется проведение стресс-визуализирующих методик (нормальная или близкая к норме кинетика и перфузия миокарда во время нагрузки в сочетании с нормальными размерами сердца считается признаком благоприятного прогноза и этим пациентам рекомендуется медикаментозное лечение, при наличии дисфункции ЛЖ — РМ); 3) пациенты с высоким риском должны быть направлены на РМ (так как при высоком риске ежегодная смертность составляет более 3%) [35].

Полагают, что низкая толерантность к ФН приобретает прогностическую значимость только при ее сочетании с ЖА высоких градаций (парными ЖЭК, ЖТ) или депрессией сегмента ST. При отсутствии этих факторов уровень толерантности к ФН не влияет на отдаленный прогноз жизни [37]. Прогностическое значение нагрузочных ЖА, особенно при их развитии на фоне ишемии миокарда, а также наличие взаимосвязи со степенью поражения коронарного русла, остается весьма разноречивым и поэтому сохраняет свою актуальность.

Суммируя все изложенное выше, можно отметить следующие ведущие аспекты. Несомненно, что нагрузочные пробы заняли прочную позицию в определении ишемии миокарда и индуцированных ФН аритмий. Однако акцент главным образом ставится на диагностике ишемии, после чего определяется дальнейшая ведение больного ИБС, а ЖА отходит на задний план. После РМ не определены четкие показания для контроля её ААЭ и сроки выполнения проб с ФН.

Описаны и другие возможные провоцирующие факторы аритмогенеза у пациентов со стабильной ИБС. Так обращают на себя внимание публикации, в которых подчеркивается роль тщательного сбора анамнеза. Авторы считают, что уточнение жалоб и времени их появления позволяют уточнить момент возникновения ЖА относительно клинических проявлений ИБС [54,180]. В.Л. Доцицин в своем обзоре 2001 г, посвященному лечению ЖА обращает внимание, что при проведении обследования пациента с ЖА крайне важно выяснение провоцирующий факторов и условий, которые лежат в основе патогенеза аритмий: психоэмоциональное и физическое напряжение, влияние парасимпатического отдела

ВНС, дисэлектролитные нарушения, интоксикации, проаритмогенное действие лекарственных препаратов и др. Устранению этих факторов отводится важное значение в достижении антиаритмического лечения, что по нашему мнению справедливо для пациентов с ЖА в сочетании с разными нозологическими формами [181].

Таким образом, выделяется неоднородность и многофакторный характер провоцирующих ЖА причин, что в равной степени справедливо и для группы пациентов со стабильными формами ИБС.

1.7 Лечение пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца и желудочковыми аритмиями

Ведущим условием достижения успеха в устранении ЖА и профилакировании ВСС является эффективное лечение основного заболевания сердца (в частности ИБС) и сопутствующей патологии [52-54]. По данным различных авторов, снижение заболеваемости ИБС и другой сердечно-сосудистой патологии приводит к уменьшению вероятности ВСС почти на 40% [54].

Среди таких возможностей рассматривают — медикаментозную, в том числе антиаритмическую терапию (ААТ) и хирургическое воздействие (РМ).

1.7.1 Базовая медикаментозная терапия ишемической болезни сердца

Доказано, что препараты базовой терапии ИБС, то есть не имеющие прямого механизма влияния на электрофизиологические свойства сердца эффективны в профилактике ВСС к ним относят β -АБ, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), антагонисты альдостерона, дезагреганты, статины [54,67].

Вероятно, этот факт можно объяснить их влиянием на базовые процессы лежащие в основе развития как ИБС, так и ЖА.

Препараты из группы β -АБ посредством воздействия на триггерные механизмы, обусловленные гиперсимпатикотонией, проявляют свои антиаритмические свойства опосредованно, а именно в урежении ЧСС, уменьшении дисперсии реполяризации сердечной мышцы, подавления рианодиновых рецепторов и соответственно блоком выхода Ca^{2+} . Показано, что β -АБ эффективны в отношении подавления желудочковой эктопической активности, снижении частоты ВСС у больных ИБС как с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), так и без нее [52-54,182,183]. Таким образом, β -АБ проявляют двойственный эффект на развитие ЖА, как путем противоишемических влияний, так и путем подавления симпатического звена ВНС, что имеет большее значение при симпатозависимых ЖА [115,120,158,159,184,185]. В то время как при вагусзависимых аритмиях ингибирование β -АБ симпатической активности ВНС может способствовать прогрессированию ЖА [2,7,8,186,187]. По данным ряда авторов при изучении результатов ХМ пациентов с ИБС до развития пароксизмов ЖТ было зафиксировано изменение variability сердечного ритма, которое обуславливалось подавлением парасимпатического влияния на миокард — феномен «утраты парасимпатической защиты». Ряд исследователей продемонстрировали, что при одномоментной стимуляции как симпатического, так и парасимпатического звеньев ВНС потенцируются процессы усугубления ЭНМ, что приводит к генерации очагов аритмогенеза [34,35,116,181].

В национальных рекомендациях по профилактике ВСС (пересмотр от 2017 г) предлагается патогенетически влиять на аритмогенез при ИБС и особый интерес вызывает заключение, что эпизод ВСС может быть вызван ишемией миокарда. В таких случаях для профилактики внезапной смерти рационально рассмотреть назначение препаратов из группы нитратов и нитратоподобных средств. Этому же мнения поддерживаются и другие авторы, полагая, что ишемия миокарда является одним из факторов патогенеза жизнеугрожающих аритмий, поэтому РМ может иметь ААЭ за счет устранения ишемии как провоцирующего аритмогенез фактора,

но при наличии перенесенного ИМ имеет ограниченное влияние на субстрат аритмогенеза [2,158,188,189].

Известно, что ишемии миокарда может развиваться в следствии спазма КА, при котором риск развития жизнеугрожающих ЖА варьирует от 2% до 17% [190]. У пациентов с вазоспазмом и появившимися на этом фоне ишемическими аритмиями, препаратами выбора являются блокаторы медленных Ca^{2+} каналов. Так при применении верапамила и дилтиазема был достигнут ААЭ за счет их эффекта вазодилатации КА, которых сочетается с урежением ритма сердца, что в свою очередь, обуславливает уменьшение потребности миокарда в кислороде [183,186,191-193]. Вероятно, на вариативность ВСС влияет сочетание базовых риск-стратифицирующих показателей. У пациентов с явлениями спазма КА, которые по ряду мнений относят к высокому риску, особенно у тех, кто пережил остановку сердца, вопрос об имплантации КД остается дискуссионным [52,194,195]. Так, по данным долгосрочного наблюдения Meisel и соавторов было выявлено, что рецидив ЖА на фоне вазоспазма регистрировался у 8-ми из 23-х пациентов, невосприимчивых к медикаментозной терапии, которым КД был имплантирован после первого эпизода жизнеугрожающей ЖА, при этом среднее время до повторения аритмического события составило 15 месяцев. В течение последующих 3-х лет наблюдения (в диапазоне от 50 до 600 дней) оправданное срабатывание КД было зафиксировано у 5-ти из 23-х пациентов [196]. Эти сообщения подчеркивают трудность прогнозирования рецидивов ВАС у пациентов с коронарным спазмом и дополнительно подчеркивают высокую частоту рецидивов потенциально летальных ЖА в этой группе пациентов [197].

Доказано, что еще одним из возможных механизмов ишемии миокарда является микроваскулярная дисфункция КА. Общеизвестно, что препаратами выбора в таких клинических ситуациях являются: β -АБ, нитраты, антагонисты Ca^{2+} [183,186,192,193,198]. Есть предложения использовать ИАПФ, БРА II, статины при сохраняющихся симптомах стенокардии [183,186,199]. Также было показано, что назначение статинов, улучшает функцию эндотелия сосудов сердца [200,201,202]. Что также подтверждают результаты исследований CARE и LIPID,

продемонстрировавших влияние симвастатина в профилактировании жинеугрожающих ЖА [203,204].

В качестве дополнения к оптимальному консервативному ведению ИБС предлагается использовать препараты, улучшающие метаболизм в кардиомиоцитах. Патогенетически это представляется вполне обоснованным. Возникновение ишемических ЖА обусловлено изменением электрофизиологических свойств клеточной мембраны и кардиомиоцитов на фоне патологического процесса в миокарде и включение в схему лечения препаратов, улучшающих их метаболизм может иметь ААЭ [205,206]. Ишемия и последующая реперфузия миокарда сопровождаются дисбалансом в энергетическом обмене за счет гипоксемии, окислительного стресса с образованием большого количества свободных радикалов [207]. В таких условиях замедляются все энергозатратные процессы переноса электролитов, клетка перегружается Ca^{2+} , что приводит к возникновению ЖА. Кроме того, образовавшиеся свободные радикалы сами по себе оказывают проаритмогенное действие посредством повреждения клеточных мембран и нарушения трансмембранного транспорта электролитов [208]. Фармакодинамика препаратов метаболического ряда направлена как на стабилизацию клеточных мембран, так и на коррекцию метаболических нарушений в миокарде посредством инактивации свободных радикалов и стимуляции энергетического обмена. Именно таким образом, по мнению исследователей, от применения препаратов, способных восстанавливать в аритмогенной зоне сердечной мышце метаболические процессы, можно ожидать ААЭ [189]. К препаратам, улучшающим миокардиальный метаболизм, относят: антиоксиданты (убихинон, мексидол), антигипоксанты (актовегин, цитохром), цитопротекторы (триметазидин, мексикор) [209]. Принимая во внимание, что перекисное окисление липидов играет значимое влияние в патогенезе ЖА, многими исследователями признавался перспективным путь повышения эффективности лечения ишемии и ЖА с помощью высокоэффективных антиоксидантов [210-214]. Так в работе И.Г. Семеновой [215] было показано, что применение антиоксидантов и антигипоксантов у пациентов с ИБС, ЖНР и ХСН

имело протективный клинический эффект, улучшение качества жизни (КЖ). Большое количество работ посвящено изучению влияний производных 3-оксипиридина (мексидол, эмоксипин), на энергообеспечивающие, церебропротекторные и стресс-протекторные свойства миокарда, а также на их способность нормализовать адренергический контроль в сердечной мышце [216,217]. Так, в исследовании эмоксипина и предуктала у пациентов со стабильными формами ИБС и НР было показано, что эмоксипин (60 мг/сут), в отличие от предуктала (60 мг/сут), увеличивает эффективность противоаритмической терапии ЖА [218]. Вызывает интерес у исследователей способность антиоксидантов, в частности эмоксипина, потенцировать выработку оксида азота (NO), которая определяется их сходной химической структурой с ацетилхолином. Антиаритмическое действие эмоксипина можно объяснить опосредованным эффектом от снижения содержания Ca^{2+} внутри кардиомиоцитов. Это достигается за счет стимуляции в условиях ишемии миокарда эмоксипином рецепторов ацетилхолина, что в свою очередь вызывает выработку NO-синтазы в эндотелии КА и продукции NO. Все это приводит к рецепторно-индуцированной вазодилатации гладкомышечных волокон микроциркуляторного русла и КА мышечного типа [219]. Такой эффект на коронарные сосуды имеет особенно значимый вклад при развитии миокардиальной ишемии на ранних ее стадиях [207]. Рассматривалась возможность использования убихинона — коэнзим Q10, который входит в состав митохондриальных мембран и является компонентом их дыхательной цитохромной цепи [220,221]. В клинических работах было показано, что применение коэнзима Q10 способствует сохранению жизнеспособности миокарда, особенно в условиях его реперфузионного повреждения. Как следствие улучшается насосная функция миокарда и снижается его аритмическая активность. Была показана способность коэнзима Q10 увеличивать эффективность антиангинальных средств, путем уменьшения липопероксидов, эндотелиальной дисфункции при стабильном течении ИБС. Еще одним представителем метаболических цитопротекторов является препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭС), который доказал ААЭ в острой стадии ИМ [222]. В

экспериментальном исследовании было показано, что ЭС (20-22 мг/кг) обладает противоаритмической активностью на моделях экспериментально созданных острой ишемических и реперфузионных ЖА и предупреждает развитие ФЖ. Препарат также нормализует нарушенные острой ишемией показатели системной и коронарной гемодинамики, предупреждает депрессию сократительной функции миокарда и снижение АД. А при пролонгации ишемии — в условиях острого ИМ уменьшает размеры зоны некроза. Было показано, что его ААЭ опосредован вмешательством в первичные звенья патогенеза ЖА. В экспериментальных работах показано, что препарат способствует синтезу NO в эндотелиоцитах культуры клеток КА, уменьшает проявления метаболического ацидоза. В ряде работ у пациентов со стабильными формами ИБС описана способность милдроната и ЭС снижать ЭНМ и ее клинические проявления в виде ЖА [223,224]. При прогрессировании ИБС использование ЭС способствовало ее стабилизации и уменьшению частоты аритмий [225]. В клинической работе был показан ААЭ у пациентов со стабильной ИБС и ЖА, появляющимися на фоне ишемии. Авторы доказали, что добавление ЭС в дополнение к стандартной терапии (метопролола сукцинат, ИАПФ, нитраты, дезагреганты) у больных ИБС и ЖА усиливает ААЭ β -АБ: уменьшает количество одиночных ЖЭК на 83%, парных ЖЭК на 70%, ЖТ исчезли полностью). При этом наибольший ААЭ проявлялся в отношении ЖЭК высоких градаций (III-V по Ryan), в особенности у пациентов с II-III функциональным классом (ФК) стенокардии, ПИКС, аневризмой сердца [226]. Аналогичные результаты были продемонстрированы и в других исследованиях, где оценивался ААЭ у пациентов со стабильной ИБС и ишемическими ЖА [227-229]. Также было показано, что терапия ЭС способствует стабилизации баланса ВНС, что приводит к уменьшению вероятности развития фатальных аритмических эпизодов [226,230]. Однако, место применения метаболических препаратов в лечении ЖНР до сих пор четко не определено. Кардиоцитопротекторы пока не обладают внушительной доказательной базой.

1.7.2 Антиаритмические препараты

С целью уменьшения частоты ВАС у пациентов с ИБС путем подавления желудочковой эктопической активности ААП было проведено множество исследований. Однако ни один из изучаемых классов ААП не показал убедительных данных в отношении снижения частоты ВАС. ААП IC класса при использовании их в больших дозах в группе больных умеренного риска даже проявили проаритмогенные эффекты (CAST, CAST-II) из-за изменения электрофизиологических свойств миокарда в условиях ишемии, что привело даже к повышению частоты ВСС, в связи с чем эти исследования были приостановлены [7,8].

При необходимости проведения специфической ААТ применение амиодарона в лечении больных с ПИКС и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ было подробно изучено в мета-анализе АТМАИ (Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators) и исследовании SCD-HeFT [10,55]. В исследовании АТМАИ было продемонстрировано, что назначение амиодарона способствует снижению развития как ВСС (на 29%), так и общей смертности (на 13%). Акцентируется, что среди лиц с наличием ХСН риск развития ВСС в 2,6 раза выше в соотношении с пациентами, имевшими в анамнезе ИМ и сохранную систолическую функцию ЛЖ. Однако, в другом аналогичном исследовании SCD-HeFT амиодарон не показал своей эффективности в улучшении прогноза у больных с дисфункцией ЛЖ и ХСН II-III ФК. Согласно действующим рекомендациям ЕОК по профилактике ВСС (от 2015 г) у пациентов со стабильными формами ИБС амиодарон может быть рассмотрен при симптомных ЖА в сочетании с β -АБ при отсутствии эффекта от изолированного приема β -АБ (класс рекомендаций II.B) А также при ЖТ у пациентов, которым не может быть имплантирован КД или пациент отказался от его установки (II.C) [52-54]. Подчеркивается, что профилактическое назначение амиодарона больным с асимптомными ЖЭК и/или неустойчивыми ЖТ не показано [52-54].

В рекомендациях EHRA 2018 г соталол был ограничен в назначении у пациентов с ИБС, из-за его выраженного проаритмогенного эффекта (до 8%). Назначение соталола допустимо при имплантации КД [231]. Однако в отличие от β -АБ ни амиодарон, ни соталол не служат средством первичной профилактики ВСС у лиц, переживших ИМ [231,232]. Есть мнение экспертов, что ААП III класса (в сочетании с β -АБ) могут быть рассмотрены к назначению только у пациентов с ЖА высоких градаций не ранее 6 мес после РМ [10,53,55]. Вероятно, это связано с тем, что ААТ носит в большей степени симптоматический характер, не воздействуя на причину ЖА. ААП I класса противопоказаны пациентам, перенесшим ИМ [52-54].

Таким образом, ввиду резко ограниченного спектра разрешенных к применению ААП у пациентов с ИБС, а также потенциальным риском развития побочных эффектов при длительной ААТ (в том числе проаритмогенному эффекту), актуален поиск альтернативных подходов к лечению ЖА — как хирургических, так и медикаментозных.

1.7.3 Реваскуляризация миокарда при стабильной ишемической болезни сердца в сочетании с желудочковыми аритмиями

Хирургические методы лечения ИБС наряду с медикаментозной терапией относятся к I классу показаний [52,54,233]. Выбор метода РМ коронарное шунтирование (КШ) или эндоваскулярные методы (транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, стентирование) и сроки ее проведения определяются индивидуально [234-236]. Коронарная баллонная ангиопластика со стентированием является органосохраняющим, малотравматичным методом, выполнимым при дискретных поражениях. КШ позволяет в течение более длительного времени улучшить прогноз [237]. В рекомендациях ACC/AHA (2017 г) и ЕОК (2018) есть указания на то, что всем больным, пережившим внезапную внебольничную остановку сердца, необходимо выполнение коронароангиографии (КАГ) для

исключения или подтверждения диагноза ИБС, являющейся наиболее частой причиной ВСС (класс I, уровень доказательности C-EO), при выявлении гемодинамически значимого поражения КА рекомендована РМ (класс I, уровень доказательности B-NR) [53,238]. Обзор многочисленных исследований демонстрирует повышение выживаемости больных с ЖА и снижение частоты ВАС в течение продолжительного периода наблюдения после РМ [30,52,238]. Так у ряда авторов заключено, что путем устранения миокардиальной ишемии и восстановления функции ЛЖ после РМ можно получить ААЭ, вплоть до полного подавления желудочковой эктопической активности [53,233,234]. Встречаются исследования, показывающие, что КШ полностью устраняет ЖА у тех пациентов, у которых триггером аритмогенеза являлась ишемия миокарда во время ФН [239]. В исследовании Verntsen R.F. и соавт. было получено, что даже устойчивая нагрузочная ЖТ/ФЖ, которые сопутствовали ТИМ, были устранены с помощью РМ без применения ААП. Сходные результаты были получены и Manolis A.S. с соавт. [240] при изучении ААЭ выполненной РМ у пациентов с ЖТ/ФЖ, которая исходно индуцировалась во время ЭФИ сердца. После оперативного лечения на повторном ЭФИ сердца у 45% больных аритмии не провоцировались. Из них у 70% больных жизнеопасных аритмий не регистрировалось при суточном мониторинге ЭКГ. Полагаясь на полученные результаты авторами, был сделан вывод, что РМ сама по себе может иметь ААЭ у больных даже с ЖТ/ФЖ и при этом риск ВАС становится низким. Показано также, что КШ уменьшает риск смерти от фатальных ЖА, прогрессирования сердечной недостаточности и ИМ, являющихся основными осложнениями ИБС у больных с многососудистым поражением КА [241]. Однако ряд работ показывают результаты, противоречащие вышеописанным. Так одно из первых исследований больных с ЖА и многососудистым поражением коронарного русла после РМ не показало ААЭ [242]. В другой работе изучалась динамика ЖА у больных ИБС в группах, различавшихся по лечению – после ЧКВ, КШ, на фоне медикаментозной терапии авторы также продемонстрировали отсутствие влияния РМ на ЖА, объясняя это тем, что аритмии зависят не столько от ишемии миокарда,

сколько от тяжести ИБС и гиперсимпатикотонии [243]. Аналогичные данные получили H.V. Huikuri и соавт. В их работе КШ не показало влияния на нагрузочные ЖА, особенно это было выражено в подгруппе пациентов с ИМ в анамнезе. У ряда пациентов с ПИКС после КШ даже зарегистрировано появление ЖА новой морфологии и/или увеличение комплексности [244]. В другой работе также показана неэффективность РМ в отношении устойчивой мономорфной ЖТ после ИМ [245]. В актуальных клинических рекомендациях по РМ отдельно подчеркивается, что хотя ишемия миокарда может быть фактором, способствующим возникновению ЖА у больных ИБС и мономорфной ЖТ, одной лишь РМ недостаточно для предотвращения рецидивов ЖТ (класс рекомендаций III: не имеет смысла; уровень доказательности C-LD) [233]. Такое представление экспертов основывается на том, что часто ЖТ возникает по механизму re-entry вокруг очагов фиброза (рубцовых зон). Таким образом, был сделан вывод, что проведение РМ не избавляет от необходимости имплантации КД, назначения ААТ и/или катетерной абляции субстрата ЖА [233].

Ряд авторов указывают даже на проаритмогенный эффект РМ в раннем послеоперационном периоде. Было показано, что в 3,1% случаев после КШ впервые возникают ФЖ/ЖТ, при этом для них характерна высокая летальность на госпитальном этапе, но благоприятный прогноз при долгосрочном наблюдении за выжившими [246]. Полагают, что способствовать аритмогенезу в раннем послеоперационном периоде может гиперсимпатикотония [247,248]. R.H. Mehta и соавт. [249] наблюдали отчетливое ухудшение прогноза у больных после ЧКВ по поводу ИМ если в течение 3-х месяцев после РМ у них регистрировались ЖТ/ФЖ.

Таким образом, вопрос о влиянии РМ на желудочковый аритмогенез у пациентов с ИБС дискуссионен и многие клинические и электрофизиологические аспекты попрежнему остаются не ясны. Возможно, на столь противоречивые результаты по АА эффективности РМ могло повлиять то, какими контрольными методами пользовались авторы для установления АА эффекта после проведенной хирургической коррекции миокардиальной ишемии (ХМ, нагрузочные пробы, провокация аритмий при проведении ЭФИ сердца). Оценивая ААЭ РМ, только

отдельные исследовательские коллективы проводили анализ в зависимости от полноты восстановления коронарного кровотока и длительности послеоперационного наблюдения. Представляется важным изучить особенности ЖА у больных ИБС подвергшихся РМ, выявить факторы рецидива аритмий после РМ, предикторы успешного лечения ЖА с помощью РМ.

1.7.4 Радиочастотная абляция очага желудочковой аритмии

Радиочастотная катетерная абляция (РЧА) очага ЖА успешно применяется еще с 1987 года. Согласно европейским, американским, всероссийским национальным рекомендациям (пересмотры от 2015, 2017 и 2018 г соответственно) основным показанием к РЧА ЖА при стабильных формах ИБС, считается симптоматическая устойчивая мономорфная ЖТ/ФЖ, рецидивирующая на фоне приема ААП (отдельно подчеркиваются преимущества этого метода у пациентов с ПИКС), а также в случаях отсутствия возможностей/желания пациента от медикаментозного лечения; 2) при наличии непрерывно-рецидивирующей устойчивой мономорфной ЖТ; 3) при частых одиночных и парных ЖЭК, неустойчивая ЖТ, которые вызывают дисфункцию миокарда; 4) при полиморфной ЖТ/ФЖ, которая устойчива к лечению ААП, при учете, что ее провоцирующий фактор может быть нивелирован при проведении РЧА. У больных ИБС с имплантированными КД, у которых отмечаются рецидивирующие ЖТ, требующие нанесения разрядов для их купирования или сопровождающиеся клиническими проявлениями, попытка РЧА аритмогенной зоны может быть предпринята до назначения ААТ. У пациентов с обширным фиброзным/рубцовым поражением миокарда, часто регистрируются полиморфные желудочковые эктопии. По исследованиям отдельных авторов в таких случаях может быть эффективна РЧА одной морфологии ЖЭК, но при этом вероятность может сохраняться необходимость в рассмотрении показаний к ААТ или к имплантации КД [52-54]. Аналогичные данные демонстрируют и другие авторы, демонстрируя низкую эффективность РЧА у пациентов с ПИКС [174]. Анализ результатов многочисленных выполненных оперативных вмешательств позволил

исследователям выделить ряд причин для отдаленного рецидива ЖА: развитие новых эктопических очагов в миокарде, техническими сложностями при наличии постинфарктного фиброза при установлении топографии очага аритмогенеза. В связи с чем для прогнозирования возможности проведения РЧА все большее внимание уделяется внутрисердечному ЭФИ сердца [53]. Доказано, что проведение исследования имеет смысл с двух позиций: первая — для верификации диагноза, вторая — с целью стратификации риска ВСС. Например, для подтверждения, что причиной синкопального состояния у пациента с ПИКС является ЖТ, в отсутствие документированных спонтанных ЖА (класс IIa; уровень доказательности B-R) [53].

1.7.5 Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Прорывом в первичной и вторичной профилактике ВСС у пациентов с ИБС и ЖА наряду с медикаментозным (в частности лечением АА препаратами) и хирургическим лечением (PM) стало использование имплантируемых КД. Так по данным исследования MADIT-II вероятность развития эпизода ВАС снизилась на 31%, а в исследовании SCD-HeFT — на 23% [44,55]. Эти и ряд других крупных исследований с использованием КД позволил детальнее изучить больных ИБС с риском фатальных ЖА, однако с учетом доказанной высокой ценности ФВ ЛЖ в прогнозе ВСС, преимущественно участвовали пациенты со сниженной систолической способностью ЛЖ. Так в широко известном исследовании MADIT II отбирались пациенты с ФВ ЛЖ <30% без дополнительных факторов аритмического риска [44]. В другом многочисленном исследовании SCD HeFT основным критерием включения было значение ФВ $\leq 35\%$ в сочетании с сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями, характерными для II-III ФК NYHA [55]. В исследование MUSTT включали пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, но с обязательным условием регистрации в анамнезе неустойчивой ЖТ и провокацией ЖТ при проведении ЭФИ сердца [9]. В настоящее время ЭФИ с программируемой стимуляцией желудочков уделяется большое внимание, в частности у пациентов с

ПИКС с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (>40%) [51]. Однако по представлениям других авторов не имеет смысла проведение внутрисердечного ЭФИ больным, имеющим показания к имплантации ИКД с целью первичной или вторичной профилактики ВСС (класс III: не имеет смысла; уровень доказательности B-R) [54]. В большом числе случаев после имплантации КД у этих пациентов не развалялись ЖА, которые требовали бы его срабатывания. К примеру, в исследовании MADIT — II за период наблюдения в течении 20 месяцев среднегодовой уровень включений КД, по причине жизнеугрожающей аритмии, был всего в 17% случаев [44]. В исследовании SCD-HeFT аналогичный показатель был еще ниже, и составил 5,1% за 5 лет наблюдения [55]. При сопоставлении частоты срабатывания КД у пациентов с ИМ в анамнезе и ФВ ЛЖ >40% с аналогичным показателем в группе у пациентов с ФВ ЛЖ < 35% было показано, что они сопоставимы (22% и 21%, соответственно) [254,51]. В рекомендациях ЕОК (пересмотр от 2015 г.) имплантацию КД у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ рекомендуют при: исчерпании возможностей медикаментозной терапии, отсутствии ААЭ от полной РМ или в случаях сохранения ЖА после РЧА очага ЖЭК и др [52,54]. Кроме того, имплантация КД это поллиативный способ профилактики ВАС. Представляется перспективным применение ЭФИ с программируемой стимуляцией желудочков, в частности у пациентов с ПИКС с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (>40%) для прогнозирования развития ВАС [250].

Многоцентровые рандомизированные исследования, посвященные больным со стабильной ИБС и ЖА с сохранной систолической функцией ЛЖ, не проводились. Тем не менее, доказано, что именно на эту категорию приходится абсолютное большинство случаев ВСС [17,46,47,243]. Большею частью это социально активные, трудоспособные люди, вносящие значимый вклад в экономику. По-видимому, именно о таких пациентах сказал известный американский кардиолог Claude Beck: «...сердце у этих больных еще слишком хорошее, чтобы умереть». Таким образом представляется важным изучить особенности ЖА у больных со стабильными формами ИБС, выявить триггерные факторы аритмогенеза, разработать дифференцированные подходы к ведению этих больных, искать пути профилактики ВАС.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1 Материалы исследования

В исследовании приняли участие 75 больных с ЖА, подтвержденным диагнозом ИБС, обследованных в научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) электрокардиологии ФБГУ НМИЦ им. В.А. Алмазова в 2013-2015 гг (далее Центр).

Критериями включения были:

- подписанное информированное согласие;
- возраст от 18 лет;
- синусовый ритм;
- пациенты со стабильными формами ИБС: стенокардия напряжения I-III ФК, перенесенный инфаркт миокарда;
- ЖА высоких градаций (2-5 градации) по Lown и Wolf, 1971г.
(частые одиночные желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК) >30 в час, полиморфные парные ЖЭК, эпизоды ускоренного идиовентрикулярного ритма (УИР), пароксизмы ЖТ).

Критерии не включения пациентов в исследование:

- острый коронарный синдром менее 6 месяцев назад;
- стенокардия напряжения (СН) IV ФК;
- аневризма ЛЖ;
- ХСН 4 ФК;
- ФВ ЛЖ (<45% по Simpson);
- ЭКГ, которая затрудняет интерпретацию нагрузочного теста (WPW, полная блокада левой ножки пучка Гиса);
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- миокардиты;
- кардиомиопатии;

- операции РЧА очага желудочковой эктопической активности в анамнезе;
- перикардиты, первичная легочная гипертензия;
- сахарный диабет I и II типов;
- эндокринные заболевания, нарушения электролитного баланса;
- аритмогенная дисплазия ПЖ, соединительнотканые дисплазии, каналопатии, синдром Бругада и иные заболевания и состояния, затрудняющие анализ ЭКГ и препятствующие проведению исследований.

Стабильная ИБС, была диагностирована у всех пациентов, принявших участие в исследовании, и включали следующие формы: стенокардия напряжения I-III ФК, безболевая ишемия миокарда, ПИКС. Систолическая функция ЛЖ у всех больных была сохранной. У всех пациентов были зарегистрированы ЖНР высоких градаций (по классификации В. Lown, в модификации М. Ryan, 1975, R.J. Myerburg, 1984, 2001), то есть частые одиночные ЖЭК (более 30/час), полиморфные, парные ЖЭК, УИР, ЖТ. Согласно системе стратификации J.T. Bigger (1984) эти аритмии относились к потенциально опасным нарушениям сердечного ритма. К началу исследования всем больным проводилась комплексная медикаментозная терапия, включавшая β -АБ, ИАПФ или БРА II, статины, антиагреганты (аспирин, клопидогрель, тикагрелол), по показаниям — нитраты, блокаторы медленных Ca^{2+} каналов, диуретики (таблица 1). Амиодарон получали 7 человек.

Таблица 1 — Группы препаратов, которые принимали пациенты

Группы препаратов	I (N=27)	II (N=48)
β -АБ	27 (100%)	27 (100%)
ИАПФ	19 (70,37%)	32 (66,67%)
БРА II	8 (29,63%)	16 (33,33%)
Дезагреганты	27 (100%)	48 (100%)
Статины	27 (100%)	48 (100%)
Антагонисты Ca^{2+}	5 (18,52%)	10 (20,83%)
Нитраты	4 (14,81%)	4 (8,33%)

Амиодарон	0	7 (14,58%)
-----------	---	------------

Примечания: β -АБ — β -адреноблокаторы, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Как видно из таблицы 1, все пациенты, участвующие в исследовании, принимали β -АБ. Это положение было основано на данных мета-анализа, в котором было показано, что назначение β -АБ обязательно у пациентов с перенесенным ИМ, так как эти препараты способствуют снижению ССС, в частности уменьшению частоты ВСС [64].

Пациенты, продолжили обследование в соответствии с дизайном исследования представлен на рисунке 1.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклиническое обследование

Включало анализ жалоб, данных анамнеза. Особое внимание уделялось субъективным ощущениям НР: наличие перебоев в работе сердце, учащенного сердцебиения, пресинкопальных состояний и/или синкопе, их связи с физическими и психоэмоциональными нагрузками, временем суток. На основании байесовского подхода к принятию решений уровень предтестовой вероятности ИБС находился в диапазоне 15-85%. Детализировалась временная связь аритмии с дебютом ИБС, отдельно с ИМ, а также с другими перенесенными и хроническими заболеваниями.

2.2.2 Лабораторные исследования

Клинический и биохимические анализы крови выполнялись в клинко-диагностической лаборатории Центра. Определялся уровень форменных

элементов крови, гемоглобина, липидограмма, тиреотропного гормона, Т3 и Т4, гликированного гемоглобина, К⁺ и Na⁺. Исследования были выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi-902» (Япония). Использованы реактивы фирмы «Roche» (Швейцария).

2.2.3 Стандартная электрокардиография

Всем пациентам выполнялась ЭКГ в горизонтальном положении в 12 общепринятых отведениях при скорости лентопротяжного механизма 50 мм/с. Для регистрации использовался электрокардиограф МАС «GE» (США). Проводилась оценка интервалов: RR, PQ, QT, ширина и оценка морфологии комплексов QRS.

2.2.4 Топографическая диагностика очага желудочковых аритмий по данным поверхностной электрокардиограммы

Топическая диагностика очага ЖА была проведена с применением ряд алгоритмов. На первом этапе проводилась топическая диагностика очага ЖА относительно ПЖ или ЛЖ сердца с использованием алгоритма Е.З. Голуховой [251]. Далее для ЛЖ применялся алгоритм D. Kuchar и соавт. [252], который был разработан при интраоперационном, эндокардиальном картировании ЛЖ именно у пациентов ИБС (рис. 2). Для правожелудочковых эктопических комплексов использовался алгоритм А.Ш. Ревшвили и соавт. [253] (рис. 3). Чувствительность и специфичность топографической диагностики очага ЖА у данных алгоритмов высока, однако размер анатомических структур, в которых могла быть определена локализация аритмогенной зона достаточно велик. Кроме того, наличие обширных фиброзных (постинфарктных) полей ограничивает возможность их применения у пациентов с ПИКС. В диагностически спорных

случаях альтернативным подходом было использование неинвазивного электрофизиологического картирования (НЭФК) сердца [254-257].

2.2.5 Мониторирование электрокардиограммы

Как суточное, так и многосуточное (в 12 отведениях) мониторирование ЭКГ проводилось с помощью носимого монитора «Кардиотехника-07-3/12» и «Кардиотехника-07-АД-3», ЗАО «Инкарт» (Санкт-Петербург). Анализировалась ЖА в бытовых условиях конкретного пациента как в покое, так и во время различных нагрузок (физической, эмоциональной) на момент включения в исследование и как контрольный метод. Определялось количество одиночных ЖЭК, наличие и количество парных моно- и полиморфных ЖЭК, УИР, ЖТ. Кроме того, оценивались нарушения миокардиальной проводимости, наджелудочковые НР. Особое внимание уделялось анализу распределения ЖА в течение суток, а также тщательно анализировались возможные связи ЖНР с физическими и эмоциональными нагрузками, в соответствии с дневником пациента, описанными в нем ощущениями, которые обязательно были сопоставлены по времени с распределением ЖА. В случаях регистрации эпизодов ишемического смещения ST во время мониторирования проводился детальный анализ связи ЖНР и эпизодов ишемии. При подозрении на наличие вазоспастического компонента стенокардии, связи аритмии с эмоциональным фактором, а также для исключения вариативности ЖНР было выполнено многосуточное мониторирование ЭКГ, у ряда пациентов с телеметрической передачей данных (программно-аппаратный комплекс «ИНКАРТ») от 2 до 5 суток с передачей пациентом ЭКГ данных по интернет-каналам по мере возникновения необходимости (от одного до нескольких раз в сутки), как до лечения, так и для оценки ААЭ проведенного лечения. Для определения локализации очага ЖА применялись алгоритмы, разработанные для диагностики по стандартной ЭКГ. В случаях наличия обширных постинфарктных рубцов, когда применение этих

алгоритмов было ограничено, выполнялось НЭФК сердца. ХМ проводилось также при выполнении набора ментальных проб.

2.2.6 Трансторакальное эхокардиографическое исследование с доплеровским анализом

Выполнялось в отделении функциональной диагностики Центра на аппарате Philips iE33 («Philips», Нидерланды) матричным объемным датчиком высокого разрешения. В М- и В-режимах оценивались размеры камер сердца, толщина стенок, конечно-диастолический объем ЛЖ и конечно-систолический объем ЛЖ, ударный объем ЛЖ, глобальная сократительная способность миокарда (по Simpson), зоны ги-/ а- и дискинезии.

2.2.7 Проба с физической нагрузкой

Тредмил тест (ТТ) и стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) выполнялись с учетом общепризнанных противопоказаний. Особое внимание уделялось пациентам, у которых во время предшествующего мониторирования ЭКГ были зарегистрированы ЖНР, имевшие дневной тип распределения и появлявшиеся во время физической или эмоциональной нагрузки.

Тесты выполнялись по стандартному протоколу Bruce, с продолжительностью каждой ступени пробы в течении 3-х мин. При этом непрерывно была регистрация ЭКГ в 12 отведениях. Во время всех ступеней теста (претест, нагрузка, ВП) визуально контролировалась динамика сегмента ST и ЖА с сохранением в памяти прибора всей записи и возможностью проанализировать результаты после окончания пробы, а также распечатать любой фрагмент пробы по требованию. У всех пациентов запись на бумагу ЭКГ в 12 отведениях, была выполнена в претесте, на поковой ступене теста, в конце каждой мин ВП. АД измерялось ручным способом по методу Короткова, а также автоматическим способом (по методу Короткова, осцилометрическим методом). Замеры АД

проводились перед началом пробы (в положении сидя и стоя), на 2-й мин каждой ступени и каждые 2 мин в ВП.

ТТ были выполнены на аппаратно-программном комплексе WELCH ALLYN Cardio perfect (США) и параллельно дублировались на программном обеспечении «Кардиотехника-07-АД-3», ЗАО «Инкарт» (Санкт-Петербург).

Стресс-ЭхоКГ выполнялась с применением WELCH ALLYN Cardio perfect (США) сотрудниками НИЛ ультразвуковых методов исследования Центра.

Эхокардиографическое исследование выполнялось на аппарате Vivid 7 Dimension (GE), матричным датчиком M4S 1,5-4,3 МГц.

Нагрузочная проба проводилась до начала лечения, а также как контрольный метод спустя установленный календарным планом исследования сроком.

Пробы проводились с соблюдением всех условий для получения воспроизводимости результатов, описанных выше.

При проведении ТТ была дана детальная характеристика ЖА (с уточнением количества и качественных показателей) в разные периоды пробы. В случаях прогрессирования ЖНР во время пробы — появление УИР и/или ЖТ, нарастание числа ЖЭК в цепи идиовентрикулярного ритма/ЖТ, что служило критерием прекращения пробы даже при отсутствии ишемических изменений сегмента ST, результат расценивался, как сомнительный. При получении воспроизводимых результатов нагрузочного теста обследование дополнялось фармакологической нагрузочной пробой с Ng.

2.2.8 Проба с нитроглицерином

Проба с Ng проводилась при получении воспроизводимых результатов нагрузочной пробы на фоне сублингвального приема 0,5 мг Ng. При первых признаках действия Ng по данным мониторинга пульса и АД (в среднем через 1-3 мин) пробу повторяли с расчетом того, чтобы пик действия Ng пришелся на пик нагрузки (патент на изобретение № 2280402 Т.В. Трешкур, Е.В. Пармон, И.В. Новикова, М.М. Демидова, А.В. Березина «Способ диагностики ишемических

желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца» от 27 июля 2006 г., патентодатель: Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург). ЖА были интерпретированы как связанные с транзиторной ишемией, в тех случаях, когда на фоне действия Ng аритмии исчезали или значительно уменьшались по количеству: одиночные — не менее чем на 50%, парные — не менее чем на 80%, УИР/ЖТ — на 100%. Отсутствие динамики ЖА на фоне приема Ng служило дифференциально-диагностическим критерием в пользу неишемического характера ЖНР.

2.2.9 Неинвазивное электрофизиологическое картирование сердца

С применением программно-аппаратного комплекса «Amycard 01С EPLab» («Амикард 01 К», Россия) выполнялось НЭФК сердца [256]. В тот же день, с заранее наложенными электродами для регистрации многоканальной ЭКГ, была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в 2 сериях или магнито-резонансная томография (МРТ) сердца и торса с обязательным внутривенным контрастированием и синхронной регистрацией ЭКГ [256-257]. В процессе анализа данных были построены активационные карты с определением топографии зоны ранней активации (изопотенциальные, изохронные, в режиме распространяющегося фронта) с уточнением их локализации на эпи- или эндакардиальной поверхности миокарда.

2.2.10 Позитронно-эмиссионная томография сердца

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) сердца проводилась в НИЛ ядерной медицины Центра на аппарате «Ecat-Exact- 47» фирмы «Siemens» (Германия). Исследование состояло из 2 этапов: транс- и эмиссионного сканирований. Перфузии в миокарде оценивалась как в состоянии покоя, так и при ФН, которое

включало и оценку кровоснабжения сердечной мышцы после сублингвального приема Ng. Перед исследованием обязательно отменялся препарат с антиангинальным действием с учетом периода полувыведения конкретного вещества в соответствии с инструкцией по его применению.

В покое исследование начинали с трансмиссионного сканирования, затем вводили внутривенно болюсно ¹¹C-бутират Na (¹¹C-БН) в дозе из расчета 450 МБк на единицу площади поверхности тела. Спустя 5 мин инъекции ¹¹C-БН выполнялось эмиссионное сканирование в статическом режиме на протяжении 20 мин. По окончании этого этапа (после 25 мин покоя) проводилась проба с ФН с использованием велоэргометра «Ketler HKS Selection» фирмы «Siemens» (Германия). Исследование начинали с нагрузки от 25 Вт до 75 Вт, что зависело от ФК стенокардии, с последующим приростом на 25 Вт каждые 3 мин. Проводился постоянный визуальный контроль за ЭКГ, показателями пульса, АД. Проба прекращалась согласно общепризнанным критериям прекращения нагрузки. Введение ¹¹C-БН повторяли при достижении критериев прекращения нагрузочная проба в дозе аналогичной при исследовании в состоянии покоя. Спустя 5 мин после инъекции ¹¹C-БН повторяли эмиссионное сканирование на протяжении 20-ти мин в статическом режиме и сразу по окончании выполнялось трансмиссионное сканирование. Нагрузочный тест повторно выполняли спустя 5 мин после приема Ng согласно разработанному ранее патенту (патент RU 2406443 от 20.12.2010 г. Способ диагностики гемодинамически значимого атеросклероза коронарных артерий. Авторы: Рыжкова Д.В., Гранов А.М., Тютин Л.А., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Патент совместно с ФГБУ РНЦРХТ Росмедтехнологий).

Реконструкцию полученных синограмм проводили с Zoom=2,5; способ реконструкции — методом обратной проекции (Back projection), фильтр Hanning — 12,0. Для обработки результатов использовали полуколичественный анализа по 4-х бальной шкале. За стабильные дефекты перфузии принимались зоны с постоянными (не нарастающими) размерами во время пробы с ФН, при ухудшении перфузии менее чем на 1 балл по сравнению с исходными данными. К частично-обратимым дефектам кровотока в миокарде отнесены зоны

гипоперфузии в покое, с ее нарастанием на фоне пробы с ФН на 1 балл и более. Обратимый дефект характеризовала гипоперфузия миокарда развивающаяся только во время нагрузочной пробы. Локализации области нарушения перфузии определялась с использованием общепринятой сегментарной модели ЛЖ.

2.2.11 Инвазивная коронароангиография

КАГ проводилась в отделениях рентгенохирургических методов диагностики и лечения Центра на основании определения претестовой вероятности и результатов нагрузочного тестирования. По стандартной методике трансфеморальным или трансрадиальным доступами на установке «Angiostar» («Siemens», Германия). Для съемки КА использовалась на установке «NICOR». Стенозирование коронарного русла определялось визуально, а также по количественному анализу в программе «NICOR» «ANCOR» («Siemens», Германия). За критерий гемодинамически значимого сужения по диаметру КА принимались стенозирование более 75%, ствол левой (ЛКА) — более 50%. Стеноз 20% и менее принимался за отсутствие признаков значимого атеросклеротического поражения КА. Использовалась балльная оценка стенозирования КА [G.M. Fitzgibbon, 1971]: 25-49% — 1 балл, 50-74% — 2 балла, 75-89% — 3 балла, субокклюзия/поражение ствола ЛКА — 4 балла, окклюзия — 5 баллов.

2.2.12 Психологическая диагностика

Психологическая диагностика (ПД) включала клинико-психологический и экспериментально-психологический методы. Клинико-психологическая оценка личностных особенностей проводилась в процессе беседы с пациентом.

Экспериментально-психологические методы заключались в психологическом анкетировании, с использованием валидизированных опросников:

1. Интегративный тест тревожности (Л.И. Вассерман, А.П. Бизюк, Б.В. Иовлев, 1997/2005) [258];
2. Шкала оценки нервно-психического напряжения (Т.А. Немчин, 1981/1995) [259];
3. Методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний В. Зунга (W. Zung et al., 1984, в адаптации Т.Г. Рыбаковой, Т.Н. Балашовой, 1988) [260];
4. Оценка доминирующего психического состояния (Л.В. Куликов, 2003) [261];
5. Анкета для оценки качества жизни Либис у больных с аритмией (2003) [262].

В работе был использован набор ментальных проб, разработанный на базе Центра в НИЛ электрокардиологии, который запатентован как «Способ диагностики желудочковой аритмии, обусловленной психоэмоциональными факторами, у пациентов без структурной патологии сердца (пат. 2611948 Рос. Федерация: 51 МПК А 61 В 5/16/02 (2006.01) / Д. Ю. Алексеева, Т. В. Трешкур, Е.А. Цуринова; заявитель и патентообладатель ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ. — № 2015156622/15; заявл. 28.12.15; опубл. 01.03.17, Бюл. № 7. – 3 с.).

1. В ходе ментального теста Струппа (МТС) пациенту предъявлялись изображения с надписями двух видов (рисунок 4, фрагменты А, В, С). Концентрация внимания анализировалась по количеству ошибок респондента и скорости воспроизведения информации.
2. Тест «возврат гнева»: респондент на протяжении 4 мин подробно описать произошедшее в течение последних месяцев событие, которое вызвало у него чувство гнева/раздражения/негодования, и которое по-прежнему продолжало вызывать перечисленные чувства.
3. В качестве методики, имитирующей острый ментальный стресс, использовалась стандартная психофизическая нагрузочная проба — арифметический счет: мы просили пациента последовательно вычитать в уме из трехзначного числа цифру 7. Тест сопровождался критикой действий пациента, просьбой ускорить счет, обращалось внимание на ошибки [263].

4. Проба «разговор о болезни» является частным вариантом теста «разговора на значимую тему» и было показано, что может служить значимым психологическим модулирующим аритмогенез агентом.

Проба считалась значимой при:

- исчезновении ЖА или уменьшении количества ЖЭК на 50% и более;
- появлении парных ЖЭК/УИР/ЖТ, а также ЖА другой морфологии; расценивалось как положительная проба.
- при появлении ЖА или увеличении количества ЖЭК на 50% и более.

Проба считалась без значимого влияния на ЖА при отсутствии, описанной выше динамики.

Во время каждой пробы производилась запись ЭКГ, между каждой пробой был период релаксации длительностью 3 мин. Данные ментальные пробы регистрировались в специально разработанном протоколе.

2.2.13 Критерии оценки антиаритмической эффективности

ААЭ проведенного лечения оценивался по изучению динамики количества и комплексности ЖА в ходе ХМ и нагрузочных проб в сравнении с исходными данными: 1) у пациентов, которым была выполнена РМ — спустя 12 месяцев от оперативного лечения; 2) у больных, получавших медикаментозную терапию с добавлением метаболического препарата — через 2 месяца; 3) у пациентов, которым была показана психотерапия — по окончании психотерапии, сроки проведения которой были индивидуальными.

За показатели полного ААЭ была взята динамика количества ЖА согласно общепринятым критериям по результатам ХМ и пробы с ФН:

- уменьшение количества одиночных ЖЭК на 75% по данным ХМ;
- уменьшение количества парных ЖЭК на 90% по ХМ;
- исчезновение ЖТ/УИР (на 100%) во время ХМ;

- отсутствие провокации парных ЖЭК, ЖТ/УИР при пробе с ФН.

В настоящей работе было использовано понятие неполного ААЭ согласно критериям G. Schmidt и соавт. [264] с целью более дифференцированного выявления пациентов, у которых ААЭ был, но не достигал оптимальных значений. Мы предполагали, что такая динамика ЖА может быть ввиду неполного устранения триггера этих ЖА.

ААЭ расценивался как неполный да данным ХМ при:

- уменьшение количества одиночных ЖЭК на 50%;
- уменьшение количества парных ЖЭК на 90% в ходе ХМ;
- уменьшение количества ЖТ/УИР на 95%;
- индукции ЖА (меньшей комплексности) в ходе нагрузочной пробы.

Если не наблюдалась вышеописанная динамика ЖА (как для полного, так и для неполного ААЭ), то это расценивалось, как отсутствие ААЭ.

Всем больным разъяснялись цель и порядок предстоящего исследования, были даны исчерпывающие ответы на все задаваемые вопросы. Исследование было по стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом Центра. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие в 2-х экземплярах, один из которых был выдан на руки.

2.3 Статистическая обработка полученных результатов

По результатам проведенного исследования была сформирована база данных. Результаты анализировались с помощью статистической программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, США) и Mat Lab 7.0.

Количественные параметры с нормальным распределением вычленили следующие анализируемые показатели: среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического, среднеквадратическое отклонение (SD), медиана и количества

признаков в группе (N). Различия были расценены как достоверные, при вероятности справедливости нулевой гипотезы (p) со значениями $p=0,05$ (5%).

Для описания состояния пациентов на момент включения в исследование и динамики анализируемых критериев использовался многофакторный анализ. Группы, сформированные естественным образом, по своим ведущим характеристикам были однородны.

Корреляционная связь между показателями оценивалась с использованием непараметрического метода Спирмена. Коэффициент корреляции $r \geq 0,7$ отображал сильную взаимосвязь анализируемых показателей, $0,5 \leq r < 0,7$ — средней силы, $< 0,5$ — слабую. Ассоциации между несколькими переменными рассчитывалась при помощи коэффициента конкордации Кендалла. В независимых выборках значимость различий осуществлялась с помощью критерия Манна-Уитни, в зависимых — с помощью Уилкоксона и Мак-Немара. С использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) влиялись влияния качественных показателей на количественные. Взаимосвязи между качественными показателями оценивались с использованием критерия χ^2 или критерия Фишера. Для анализа динамики изучаемых критериев применялся дисперсионный анализ ANOVA REPEATED и пошаговый дискриминантный анализ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

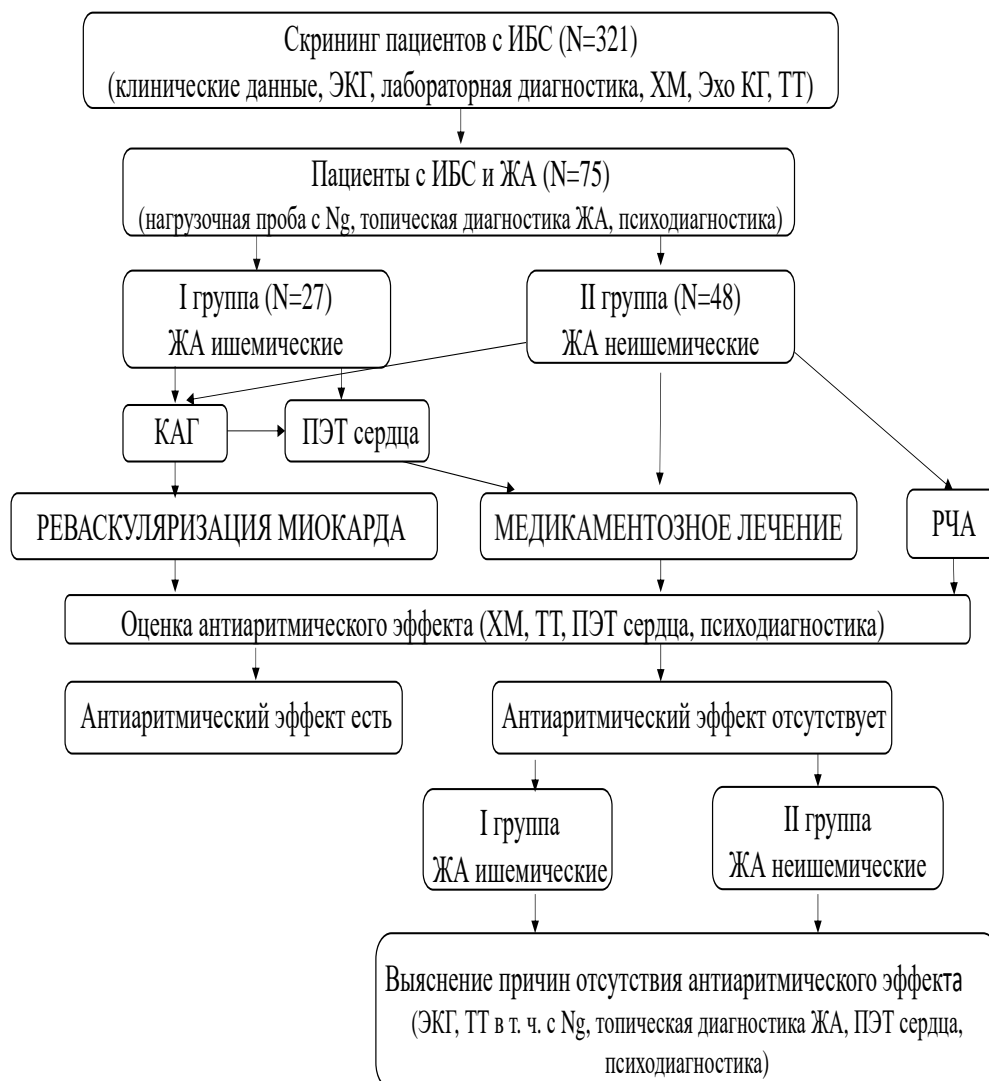


Рис.1 — Дизайн исследования

Примечание: сроки оценки ААЭ проведенного лечения. РМ — спустя 12 месяцев; медикаментозное лечение с добавлением метаболического препарата (ЭС) — через 2 месяца; психотерапия — сроки индивидуальные; РЧА — через 3 месяца.

Рисунки 2 и 3 демонстрируют алгоритмы топической диагностики ЖА по стандартной ЭКГ в 12-ти отведениях.

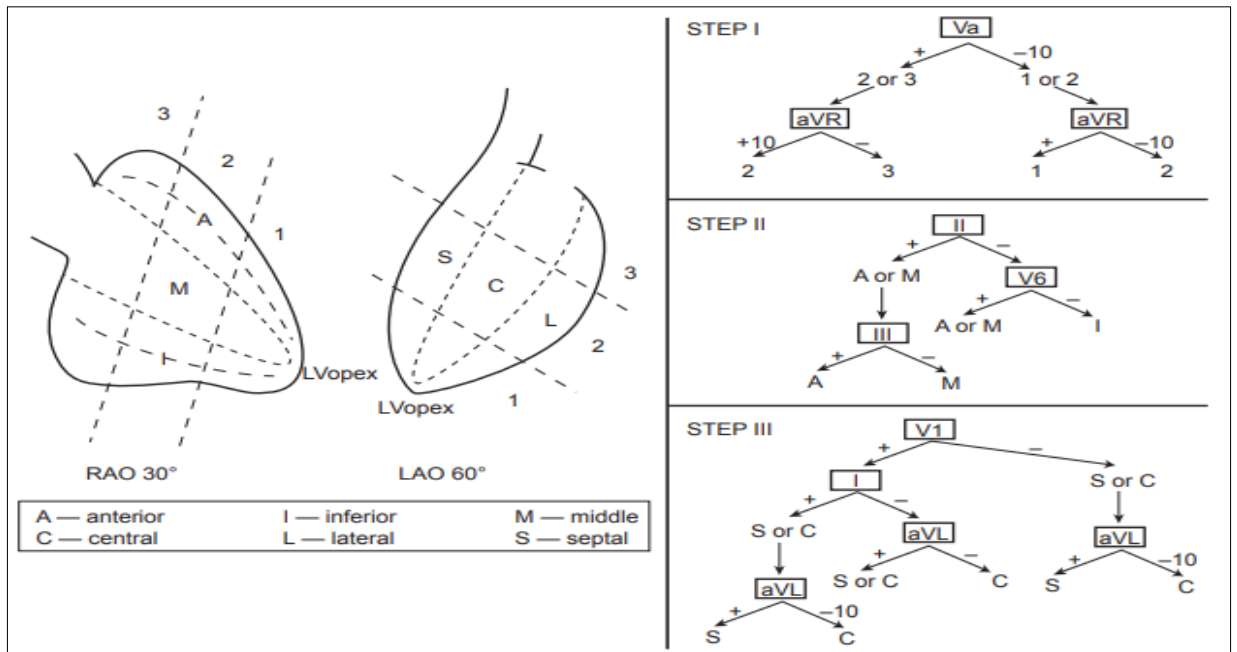


Рис.2 — Алгоритм топической диагностики левожелудочковых аритмий (D. Kuchar et al.; 1989)

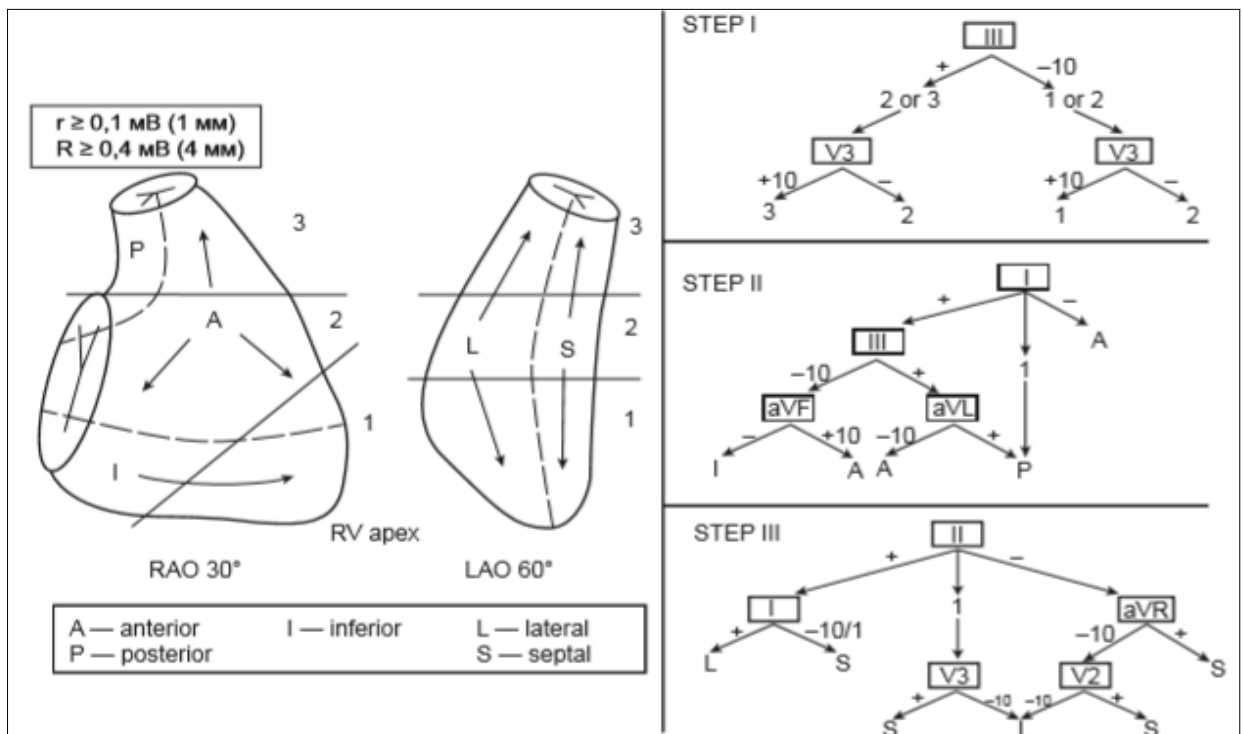
































Рис. 3 — Алгоритм топической диагностики правожелудочковых аритмий (А.Ш. Ревитшвили, Р.Ю. Снегур; 2006)

На рисунке 4 представлены таблицы, для проведения ментального теста Струппа.

A

<i>красный</i>	<i>синий</i>	<i>зелёный</i>	<i>жёлтый</i>	<i>синий</i>
<i>синий</i>	<i>жёлтый</i>	<i>зелёный</i>	<i>синий</i>	<i>красный</i>
<i>красный</i>	<i>синий</i>	<i>жёлтый</i>	<i>красный</i>	<i>синий</i>
<i>зелёный</i>	<i>жёлтый</i>	<i>синий</i>	<i>зелёный</i>	<i>синий</i>
<i>красный</i>	<i>зелёный</i>	<i>синий</i>	<i>красный</i>	<i>жёлтый</i>
<i>зелёный</i>	<i>жёлтый</i>	<i>красный</i>	<i>жёлтый</i>	<i>синий</i>

B

C

Зелёный	Красный	Синий	Жёлтый	Зелёный
Красный	Синий	Жёлтый	Зелёный	Красный
Красный	Синий	Синий	Зелёный	Жёлтый
Зелёный	Красный	Синий	Жёлтый	Зелёный
Красный	Синий	Жёлтый	Зелёный	Красный
Красный	Синий	Синий	Зелёный	Жёлтый
Зелёный	Красный	Синий	Жёлтый	Зелёный
Красный	Синий	Жёлтый	Зелёный	Красный

Рис.4 — Набор таблиц для проведения ментального теста Струппа

ГЛАВА 3. Результаты исследования

3.1 Клинические и демографические показатели пациентов в зависимости от связи желудочковых аритмий с транзиторной ишемией миокарда

Все обследованные в соответствии с дизайном исследования (рис.1) пациенты по результатам суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочных проб были распределены в две группы.

Клинико-демографические показатели в соответствии с данными анамнеза и жалобами представлены в таблице 2.

Таблица — 2 Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от характера желудочковых аритмий

Показатели	I группа N=27	II группа N=48	p
Мужчины %, (N)	70,4 (19)	62,5 (30)	-
Возраст (min-max), (лет)	66,4 (48-85)	66,5 (46-83)	0,9
Давность ИБС (25-75%), (лет)	5 (1-14)	8 (3-14,5)	0,02
Давность ИМ (25-75%), (лет)	1 (0-2,5)	2,5 (1-7,5)	0,04
Давность ЖА (25-75%), (лет)	3 (0,1-7)	6,7 (0,9-15,3)	0,04
Фракция выброса ЛЖ (по Simpson) %, (min-max)	57,5 (42-77)	55,4 (40-67)	0,3
Стенокардия напряжения I ФК %, (N)	7,4 (2)	6,3 (3)	0,2
Стенокардия напряжения II ФК %, (N)	46,7 (13)	48,6 (23)	0,4
Стенокардия напряжения III ФК %, (N)	34,4 (9)	11,3 (5)	0,5
Вазоспастическая форма %, (N)	11,1 (3)	0	-
Безболевая ишемия %, (N)	25,9 (7)	12,5 (6)	0,6
Артериальная гипертензия %, (N)	70,5 (19)	75,7 (36)	0,4
Дис-/гиперхолестеринемия %, (N)	81,9 (22)	78,8 (38)	0,6
Курение %, (N)	25,9 (7)	22,9 (11)	0,05
ХСН I ФК (по NYHA) %, (N)	30,3 (8)	24,3 (12)	0,3
ХСН II ФК (по NYHA) %, (N)	60,4 (16)	72,3 (35)	0,5
ХСН III ФК (по NYHA) %, (N)	4,4 (1)	5,4 (3)	0,2

Диастолическая дисфункция %, (N)	88,9 (24)	95,8 (46)	0,005
ПИКС %, (N)	25,9 (7)	68,8 (33)	0,009

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЖА — желудочковые аритмии, ЛЖ — левый желудочек, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

I группу составили 27 (36%) пациентов, из которых 19 (70,4%) мужчин, 8 (29,6%) женщин с предполагаемым ишемическим характером ЖА.

А именно, пациенты, у которых воспроизводимые ЖА появлялись и/или нарастали по количеству и/или комплексности во время достоверных ишемических эпизодов в ходе нагрузки или/и в раннем ВП (1-я минута), т.е. прогрессировали, а при проведении парной фармакологической пробы с Ng исчезали и/или уменьшались по количеству и/или комплексности. Под прогрессированием ЖА принималось появление парных ЖЭК, УИР, ЖТ, а также увеличение количества комплексов в цепи УИР/ЖТ.

Достоверность ишемических эпизодов оценивалась по клиническим и/или ЭКГ — критериям ишемии миокарда: ангинозная боль, ишемическая депрессия сегмента ST. В тех случаях, когда неустойчивая ЖТ была единственным критерием прекращения нагрузочной пробы и воспроизводима, выполнялся парный тест с Ng. При купировании нагрузочной ЖТ Ng выполнялась стресс ЭхоКГ, положительный результат которой подтверждал наличие связи ЖА с ТИМ.

При ХМ нарушения ритма носили дневной характер распределения у всех пациентов I группы.

Таким образом, учитывая четкую временную связь воспроизводимых ЖА с доказанной ТИМ, положительный ААЭ Ng, нарушения ритма в данной группе были расценены как аритмии ишемического генеза.

Во II группу вошли 48 (64%) человек: 30 (62,5%) мужчин, 18 (37,5%) женщин, имевшие как положительный результат, так и отрицательный результат ТТ, у которых аритмии не были связаны с миокардиальной ишемией (при ее наличии).

Значительно отличалось «поведение» ЖА при проведении теста с ФН:

- аритмии по уменьшались количеству и/или комплексности;
- полностью нивелировались;
- сохранялись без динамики на протяжении всей пробы.

Во время проведения ХМ отмечался преимущественно смешанный тип распределения ЖНР. Так как в данной группе пациентов не было выявлено связи аритмий с ишемией миокарда или было доказано отсутствие ТИМ (а именно, у части пациентов с ПИКС), мы предположили неишемический генез этих НР.

Оценка воспроизводимости ЖА проводилась путем анализа результатов проб с ФН, выполненных с интервалом в одни сутки, при соблюдении всех условий: в те же часы и том же помещении, на одном приборе, до приема препаратов.

Как следует из таблицы 2, больные в группах были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии. В обеих группах преобладали мужчины. Также группы были сопоставимы по наличию сопутствующей патологии (дислипидемии/гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии), ФК ХСН (II по NYHA).

Во II группе, по сравнению с I, преобладали пациенты с ПИКС, давность перенесенного ИМ у них также была больше и составила от 3-х до 14,5 лет (в среднем 8 лет), в то время как в I — от 1 до 14 лет (в среднем 5 лет). Также менее продолжительным был аритмологический анамнез у пациентов I группы — от 1 месяца до 7 лет, во II — от 11 месяцев до 15,3 лет. В обеих группах преобладали пациенты со СН II ФК.

3.2 Клинико-электрокардиографический анализ желудочковых аритмий по результатам холтеровского мониторирования

Пациенты обеих групп примерно одинаково часто описывали жалобы, связанные с ЖА, что детализировано в таблице 3.

Таблица 3 — Клиническая характеристика желудочковых аритмий до лечения

Показатель	I группа (N=27)	II группа (N=48)
Синкопе, N (%)	0	0
Пресинкопе, N (%)	0	1 (2,1)
Перебои в работе сердца, N (%)	2 (7,4)	1 (2,1)
Ощущения сердцебиения, N (%)	0	2 (4,2)
Сочетание ощущений перебоев в работе сердца и сердцебиения, N (%)	11 (40,7)	22 (45,8)

Из таблицы 3, следует что у 14 (51,9%) пациентов I группы и 24 (50%) II жалоб, обусловленных ЖА, не было. Синкопальные состояния в анамнезе все пациенты отрицали.

В I группе (с ишемическими ЖА) по результатам ХМ у всех 27 пациентов были зарегистрированы одиночные и парные ЖЭК. Из них:

- одиночные мономорфные ЖЭК — у 12 (44,4%) человек;
- одиночные полиморфные ЖЭК — у 15 (55,6%). При этом у 13 (48,2 %) из 15 человек с одиночными полиморфными ЖЭК количественно преобладала одна морфология желудочковой эктопии, которая была расценена, как ишемическая;
- парные мономорфные ЖЭК — у 13 (48,2%) человек;
- парные полиморфные ЖЭК — только у 6 (22,2%), что достоверно реже, чем мономорфные ($p < 0,01$ по критерию Манна-Уитни).

Помимо одиночных и парных ЖЭК в I группе фиксировалась неустойчивая ЖТ и эпизоды УИР у 14 (51,9%) и 8 (29,6%) пациентов соответственно. Среди них преобладали мономорфные — у 12 (44,4%) и только у 2-х человек (7,4%) дополнительно регистрировались ЖЭК другой морфологии.

Во II группе (с неишемическими ЖА) среднесуточное количество одиночных ЖЭК было значимо выше, чем в I — 7865:1476, соответственно. Примечательно, что по типу распределения в течение суток во II группе преобладал смешанный тип, в то время как в I группе — ЖА были преимущественно дневные.

У пациентов II группы так же часто, как и в I (48—100%), были зарегистрированы одиночные и парные ЖЭК. Однако в отличие от I группы, во II достоверно чаще встречались полиморфные ЖЭК — у 32 (66,7%) пациентов, как с дневным, так и ночным типом распределения ($p=0,003$).

Неустойчивые ЖТ и/или эпизоды УИР зафиксированы у всех пациентов II группы — 48 (100%), что значительно чаще, чем в I ($p=0,04$). Среди них преобладали эпизоды полиморфных ЖТ и полиморфных УИР (30 — 62,5% и 19 — 39,6%, соответственно). Все эти данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Количественные и качественные электрокардиографические характеристики желудочковых аритмий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы до лечения

Показатель	I группа (N =27)			II группа (N = 48)		
	медиана	Min	max	медиана	min	max
ЧСС средняя в 1 мин	64	61	69	66	53	70
ЧСС дневная в 1 мин	69	66	75	71	66,5	75,5
ЧСС на фоне ФН в 1 мин	88	85	95	85	80	93
ЧСС ночная в 1 мин	56	53	59	58	54	64
Одиночные ЖЭК, всего	1476	202	3601	7865,5	2627,5	18500
Одиночные ЖЭК дневные, в час	102	20	199	465	141	938
Одиночные ЖЭК на фоне ФН	12	4	23	5,5	1	48
Одиночные ЖЭК ночные, в час	4,5	0	7	161	54	525

Парные ЖЭК, всего	21	2	106	70,5	11,5	256
Парные ЖЭК дневные, в час	16	1	106	44	6	223,5
Парные ЖЭК на фоне ФН	3	0	5	0	0	0
Парные ЖЭК ночные, в час	0	0	0	10	1,5	51
УИР, всего	17	0	57	4,92	0	16
УИР дневные	4,44	0	12	4,21	0	10
УИР на фоне ФН	1	0	5	0	0	0
УИР ночные	0	0	0	2,85	0	5
УИР, ЧСЖ в 1 мин	95	89	100	95	84	99
УИР, сек	1	2	3	3	2	5
ЖТ, всего	22,3	1	106	17	0	75,5
ЖТ дневные	15,81	2	106	7,3	0	19
ЖТ на фоне ФН	2,43	0	4	1	0	3,2
ЖТ ночные	0	0	0	7,9	0	49
ЖТ, ЧСЖ в 1 мин	159	137	182	140	123	165
ЖТ, сек	3	1,5	4	5	1,5	27

Примечания: ЧСС — частота сердечных сокращений, ФН — физическая нагрузка, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс, УИР — ускоренный идиовентрикулярный ритм, ЧСЖ — частота сокращений желудочков, ЖТ — желудочковая тахикардия.

По всем показателям синусового ритма различия между группами оказалось статистически незначимым ($p > 0,10$ по критерию Манна-Уитни).

Устойчивой ЖТ не было зарегистрировано ни у одного из больных.

У 22 (81,5%) пациентов I и у 35 (72,9%) II группы, то есть у большинства, ЖНР имели признаки классической парасистолии (колебания предэктопических интервалов больше 100 мсек (что отражено в таблице 5), сливные комплексы (в I

группе — 21 (77,8%), во II — 35 (72,9%)), наличие общего делителя (в I группе — 22 (81,5%), во II — 35 (72,9%)).

Таблица 5 — Сравнительная характеристика желудочковых аритмий по данным суточного мониторирования электрокардиограммы

Показатель	I группа (N=27)			II группа (N=48)		
	медиана	min	max	медиана	min	max
Проанализировано ЖЭК, за сутки	1476	2	3601	7865,5	2627,5	18500
Предэктопический RR- интервал ЖЭК, мсек	420	390,5	627	570	358,5	1044

Примечания: ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс.

И только у 5-ти (18,5%) пациентов I группы и у 13 (27,9%) — II признаков желудочковой парасистолии не было.

3.3 Клинико-электрокардиографические показатели по данным нагрузочных тестов

Как было указано ранее, в основу разделения пациентов по группам приняты результаты пробы с ФН, а именно — характер поведения ЖА во время теста и взаимосвязь нарушений ритма с признаками ТИМ (при ее наличии). I группу составили пациенты с ЖА, которые были связаны с ТИМ, II — с ЖА не связанными с ТИМ.

При анализе поведения ЖА в I группе было выявлено:

- ЖА появились и прогрессировали по количеству и/или комплексности у 24 (88,9%) человек;
- ЖА нарастали по количеству и/или комплексности относительно претеста у 3 (11,1%).

У 24 (88,9%) пациентов I группы проба была положительной по достоверным ЭКГ и/или клиническим критериям ишемии миокарда (ангинозная боль, ишемическая депрессия сегмента ST).

У 3-х (11,1%) пациентов неустойчивая ЖТ была единственным критерием прекращения нагрузочной пробы, то есть без клинических и электрокардиографических паттернов ишемии миокарда. По диагностическим критериям такая проба расценивалась как сомнительная. Обоснованием считать эту ЖТ ишемической были результаты:

- положительная проба с Ng;
- положительный стресс ЭхоКГ тест.

Во II группе, куда вошли 48 (64%) пациентов (среди них 19 (39,6%) с положительным результатом ТТ и 29 (60,4%) — с отрицательным) ЖА не имели связи с проявлениями транзиторной ишемией при ее наличии в отличие от пациентов I группы.

Кроме того, во II группе наблюдалась большая вариативность поведения ЖА на фоне ФН:

- так, у 13 (27,1%) человек ЖА появлялись и прогрессировали по количеству и/или комплексности. Из них: у 7-ми пациентов проба с ФН была положительной, у 6-ти — отрицательной. Следует отметить, что отрицательный результат ТТ был подтвержден отрицательной стресс ЭхоКГ пробой. Характерно, что у всех 13-ти больных и проба с Ng была отрицательной — на 2-м нагрузочном тесте на фоне принятого нитрата короткого действия ЖНР либо сохранялись без динамики, либо отмечалось нарастание эктопической активности по количеству и/или комплексности;
- у 11 (22,9%) человек ЖА значительно уменьшались по количеству и/или комплексности, среди них проба была положительной у 6;
- у 16 (33,3%) человек ЖА исчезали (из них также у 6-х проба была положительной);

- у 8 (16,7%) пациентов ЖА оставались без изменений (как по количеству, так и по комплексности ЖЭК) в течение всего теста при этом проба была отрицательной (при субмаксимальной ЧСС).

Группы значительно различались по комплексности ЖА во время нагрузочных тестов. Так в I группе регистрировались как одиночные ЖЭК — у 7 (22,2%) пациентов; так и парные ЖЭК — 7 (22,2%); неустойчивая ЖТ/эпизоды УИР — 8 (29,6%); а также сочетание одиночных и парных ЖЭК — у 5 (18,5%) пациентов.

У пациентов II группы регистрировались только одиночные ЖЭК — у 23 (47,9%) и парные ЖЭК — у 2 (4,2%) при одинаковой толерантности к ФН (таблица 6).

Таким образом, в I группе на фоне ФН комплексность ЖА была выше, чем во II. По системе градаций ЖА, предложенной М. Ryan (1975 г), в I группе градации ЖА были выше.

Таблица 6 — Характеристика клинико-функциональных показателей во время нагрузочной пробы

Показатель	I группа (N=27)	II группа (N=48)
ЧСС в претесте	67,26±9,23	71,31±11,44
АД систолическое в претесте, мм рт. ст.	121,48±12,62	123,40±16,03
АД диастолическое в претесте, мм рт. ст.	75,59±6,64	77,96±9,21
Продолжительность ФН, мин	5,18±2,07	5,20±2,10
Достигнутая ЧСС (% от max ЧСС)	84,14±10,33	83,04±9,61
АД систолическое максимальное, мм рт. ст.	169,26±19,15	169,98±23,11
АД диастолическое максимальное, мм рт. ст.	86,85±9,21	87,65±7,14
Показатель аэробной работоспособности миокарда, METs	7,45±0,3	7,29±2,28
Толерантность к ФН низкая, N (%)	6 (22,2)	10 (20,8)
Толерантность к ФН ниже средней, N (%)	4 (10,4)	5 (14,8)
Толерантность к ФН средняя, N (%)	8 (29,6)	18 (37,5)

Толерантность к ФН выше средней, N (%)	2 (7,4)	7 (14,6)
Толерантность к ФН высокая, N (%)	7 (25,4)	8 (16,7)
Ангинозный синдром/эквиваленты стенокардии, N (%)	19 (70,4)	19 (39,6)
Ишемическая депрессия ST, N (%)	17 (62,9)	15 (31,3)
Двойное произведение	224,26±58,58	210,60±51,76
Индекс Дюка		
< -10, N (%)	6 (22,2)	9 (18,8)
-10 - +4, N (%)	17 (62,9)	25 (52,1)
> + 5, N (%)	4 (14,8)	10 (20,8)

Примечания: ЧСС — частота сердечных сокращений, АД — артериальное давление, ФН — физическая нагрузка.

Из таблицы 6 следует, что группы были сопоставимы по ЧСС, АД, как исходных показателей, так и достигнутых на пике ФН; не было существенных различий по времени продолжительности пробы и достигнутой ЧСС (в % от максимальной), показателю аэробной активности миокарда. В обеих группах преобладали пациенты со средней толерантностью к ФН (29,6% — в I и 37,5% — во II), а согласно рассчитанного индекса Дюка так же преобладали пациенты среднего риска развития ИМ и выживаемости.

При детальном анализе обращает на себя внимание, что в I группе было больше пациентов с высокой толерантностью к ФН (25,4% против 16,7% во II; $p=0,001$). Вероятно, это связано с тем, что пациенты с ишемическими ЖА и более высоким риском развития ИМ (то есть с высокой претестовой вероятностью, низкой толерантностью к ФН) быстрее подвергались РМ и могли не попасть в наше исследование.

Интересным так же представляется факт, что если рассматривать толерантность к ФН отдельно в группах, то было выявлено, что во II группе было преобладали пациенты с толерантностью к ФН выше средней ($p<0,05$). Вероятно, это также можно связано с особенностями выборки в нашем исследовании, а именно тем,

что во II группу вошли 29 (60,4%) пациентов с ПИКС и отрицательным результатом пробы с ФН.

Среди клинических проявлений:

- у 17 (62,9%) пациентов I группы СН в сочетании с появлением и нарастанием ЖА (как по количеству, так и по комплексности), а также с горизонтальной/косонисходящей депрессией сегмента ST 1 мм и более лимитировали продолжительность нагрузочной пробы. У 10 (37%) человек ишемические ЖА сочетались со СН, которая лимитировала нагрузку при этом депрессия сегмента ST не достигала 1 мм;
- у 20 (41,7%) человек II группы зарегистрированы аналогичные загрудинные боли и смещение сегмента ST, однако, ЖА на пике нагрузки не регистрировались вовсе.

Суммируя характеристики ЖА различного генеза по результатам ХМ и нагрузочных проб, важно отметить, что:

- у пациентов I группы с ЖА, связанными с ТИМ по данным ХМ среднесуточное количество ЖЭК было меньше, чем у пациентов II-ой группы;
- комплексность ЖА за сутки мониторирования в обеих группах была сопоставимой, в то время как на фоне пробы с ФН комплексность ЖА в I группе (ишемического характера) оказалась достоверно выше ($p=0,01$);
- для ЖА, связанных с ТИМ при ХМ более характерен дневной тип распределения с концентрацией аритмий во время физической активности. В то время как во II группе с ЖА не связанными с ТИМ одинаково часто встречались, как днем, так и ночью;
- полиморфизм ЖЭК в большей степени характерен для пациентов II группы, однако встречался и у пациентов I группы.

3.4 Топическая диагностика очага желудочковых аритмий по данным поверхностной электрокардиограммы и неинвазивного электрофизиологического картирования сердца

Определение локализации очага ЖНР с использованием алгоритмов топической диагностики по поверхностной ЭКГ в 12-ти отведениях проводилось у 26 (96,3%) пациентов I группы и у 35 (72,9%) II группы (таблица 7). У одного пациента I и 13 пациентов II группы определение локализации очага ЖА данным методом не могло быть проведено, в связи с обширными рубцовыми полями (по данным ЭхоКГ и МРТ сердца).

Анализ состоял из 2-х этапов: первый — определение принадлежности очага ЖА относительно ПЖ или ЛЖ; второй — расположение эктопического очага внутри соответствующего желудочка сердца.

НЭФК сердца было выполнено 7 пациентам (25,9%) — I группы и 44 (91,7%) — II. При этом анатомия сердца преимущественно оценивалась с помощью МРТ. Только у одного (14,3%) пациента I группы и 11-ти (25%) II визуализация проведена с помощью МСКТ сердца с учетом отсутствия в анамнезе перенесенного ИМ.

Таблица 7 — Топическая диагностика очага желудочковых аритмий

Локализация очага ЖА	I группа (N=27)	II группа (N=48)
ЖА в ЛЖ, N (%)	27 (100)	22(45,8)
ЖА в ПЖ, N (%)	0	26 (54,2)
ЖА на эпикардиальной поверхности, N (%)	1 (3,7)	14 (29,2)
ЖА на эндокардиальной поверхности, N (%)	11 (40,7)	12 (25)
ЖА в области ПИКС, N (%)	0	13 (27,1)
ЖА в ВТЛЖ, N (%)	0	12 (25)
ЖА в ВТПЖ, N (%)	0	14 (29,2)

ЖА в области межжелудочковой перегородки, N (%)	5 (18,5)	3 (6,3)
ЖА в папиллярной мышце, N (%)	1 (3,7)	1 (2,1)

Примечания: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ВТ ЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВТ ПЖ — выносящий тракт правого желудочка.

Из таблицы 7 следует, что у пациентов I группы эктопический очаг локализовался в ЛЖ со стороны эндокардиальной поверхности или в межжелудочковой перегородке. В то время как у пациентов II группы отмечалась большая вариативность расположения очага ЖА: очаг аритмогенеза сопоставимо часто локализовался, как эпи- так и эндокардиально (25% против 29,2%, соответственно), как в левом, так и в правом желудочке (35,4% против 31,5%, соответственно), а также в области ПИКС (27,1%). Это факт особенно примечателен, так как известно, что пароксизмы ЖТ у пациентов с перенесенным ИМ чаще исходят именно из области постинфарктного рубца. Нами были проанализированы ЭКГ характеристики ЖА по данным ХМ у этих 13 пациентов II группы, и было получено, что у большей части из них (10 (76,9%) человек) ЖНР данной морфологии не имели признаков парасистолии, а имели короткие, фиксированные интервалы сцепления, что может косвенно указывать на re-entry механизм. Как отображено в таблице 7, у пациентов I группы (с ишемическими ЖА), в отличие от II группы, не было зафиксировано расположения очага ЖА в области ПИКС.

Результаты топической диагностики показали, что у пациентов с ПИКС локализация очага ЖЭК не всегда совпадает с областью постинфарктного фиброза миокарда. Так, из 40 пациентов обеих групп с ПИКС (из них 7 (25,9%) I и 33 (68,8%) – II) очаг ЖА располагался в зоне рубца только у трети пациентов — 13 (32,5%). В нашем исследовании все эти пациенты входили во II группу с ЖА, не связанными с ТИМ.

3.5 Анализ данных психодиагностики

Роль эмоционального фактора, как триггера ЖА, в том числе у пациентов с ИБС, доказана, поэтому в нашем исследовании согласно выдвинутой нами гипотезе о потенциально различных провоцирующих факторах ЖА у больных со стабильной ИБС для оценки возможного вклада психологического статуса в индукцию ЖНР всем пациентам на момент включения в исследование была проведена психологическая диагностика с использованием ряда валидизированных анкет и набора ментальных проб.

Результаты психологического анкетирования представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Характеристика психологического статуса пациентов со стабильной ишемической болезни сердца и желудочковыми аритмиями

Показатель	I группа (N=27)	II группа (N=48)	p
Личностная тревожность			0,4
Низкий уровень, N (%)	23 (85,2)	27 (56,3)	-
Средний уровень, N (%)	2 (7,4)	7 (14,6)	-
Высокий уровень, N (%)	2 (7,4)	14 (29,2)	-
Ситуативная тревожность			0,03
Низкий уровень, N (%)	7 (25,9)	24 (50,0)	-
Средний уровень, N (%)	10 (37)	10 (20,8)	-
Высокий уровень, N (%)	10 (37)	14 (29,2)	-
Депрессия, N (%)	0	0	
Снижение КЖ из-за аритмии, N (%)	4 (14,8)	28 (58,3)	0,001
Нервно-психическое напряжение			0,02
Легкое, N (%)	21 (77,8)	18 (37,5)	-
Умеренное, N (%)	5 (18,5)	18 (37,5)	-
Выраженное, N (%)	1 (3,7)	12 (25)	-

Примечания: КЖ — качество жизни.

Как показано в таблице 8, уровень личностной тревожности в I группе пациентов был ниже, чем во II, что может отражать особенности личности пациентов II группы. Более высокий уровень ситуативной тревожности (СТ) (средний и высокий) характеризовал пациентов I группы ($p=0,03$), что, вероятно, связано с волнением и переживаниями в связи с предстоящим коронарным вмешательством: КАГ и предстоящей РМ. В то время как более значимое (от умеренно до выраженного) нервно-психическое напряжение (НПН) ($p=0,02$) и снижение КЖ из-за ЖА чаще отмечалось у пациентов II группы ($p=0,001$). У всех пациентов (I и II группы) на момент включения в исследование депрессии не было.

В качестве ментальных тестов, направленных на провокацию ЖА, были использованы методики, положительные результаты которых продемонстрированы в таблице 9.

Таблица 9 — Результаты ментальных тестов пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями

Показатель	I группа (N=27)	II группа (N=48)	p
Тест Струпа, N (%)	8 (29,6)	29 (60,4)	0,002
Арифметический счет, N (%)	1 (3,7)	7 (14,6)	0,2
Проба Вальсальвы, N (%)	0	1 (2,1)	-
Динамометрия, N (%)	0	0	-
Разговор на значимую тему, N (%)	4 (14,8)	25 (52,1)	0,005
Воспроизведение гнева, N (%)	2 (7,4)	11 (22,9)	0,01

Данные таблицы 8 свидетельствуют о наиболее выраженной индукции ЖА при тесте Струпа, разговоре на значимую тему у пациентов II группы ($p<0,05$).

Таким образом, комплексный анализ психологических анкет и результатов ментальных тестов позволил выявить, что у пациентов II группы с ЖА, не связанными с ТИМ в сравнении с I с ЖА, связанными с ТИМ, эмоциональный дисбаланс чаще служил триггерным фактором аритмий. Особенно это было

выражено у пациентов с отрицательным результатом нагрузочных проб и дневным распределением ЖА (в том числе ЖТ и/или УИР) по данным ХМ.

3.6 Результаты коронароангиографии и позитронно-эмиссионной томографии сердца

3.6.1 Результаты коронароангиографии

По результатам нагрузочного тестирования КАГ была выполнена 40 (53,3%) пациентам, из них 21 (77,8%) из I группы и 19 (39,6%) — из II. При отсутствии показаний к ее проведению для уточнения диагноза ИБС и локализации зоны ТИМ выполнялся визуализирующий радионуклидный метод исследования миокарда в покое и при ФН — ПЭТ сердца, у 8 (29,6%) пациентов I группы и 2 (4,2%) II. Детализированное описание атеросклеротического поражения КА, а также степени его выраженности представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Результаты коронароангиографии пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями с положительным результатом нагрузочных проб

Данные КАГ	I группа (N=21)	II группа (N=19)	p
Поражение одной КА, N (%)	12(57,1)	5 (26,3)	0,001
ПКА, N (%)	4 (19,1)	2 (10,5)	-
ПМЖВ, N (%)	6 (28,6)	2 (10,5)	-
ОВ, N (%)	2 (9,5)	1 (5,3)	-
Поражение двух КА, N (%)	5 (23,8)	4 (21,1)	0,03
Ствол левой КА в сочетании с другой КА, N (%)	3 (14,3)	3 (15,8)	-
Многососудистое поражение, N (%)	4 (19,1)	10 (52,6)	0,004

Степень поражения КА, N (%)			
менее 50 %	0	0	
50-70%	2 (9,5)	2 (10,5)	0,2
Более 70%	11 (80,9)	17 (89,5)	0,002

Примечания: КАГ — коронароангиография, КА — коронарная артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая артерия, ОВ — огибающая ветвь. Как следует из таблицы 10:

- в I группе достоверно чаще встречались пациенты с однососудистым поражением преимущественно правой КА, передней межжелудочковой ветви левой КА, а также сочетание стеноза ствола ЛКА и одной из КА;
- во II группе пациенты чаще имели многососудистое поражение.

Группы были сопоставимы по распределению частоты встречаемости гемодинамически значимых стенозов КА ($p=0,02$). Критерием значимого стеноза считали сужение просвета 75% и более.

ПЭТ сердца с 11С-БН была выполнена 10 пациентам: 8 (29,6%) пациентам I группы, из которых 2 (9,5%) со стенозами КА от 50 до 75% по данным предшествующей КАГ, и у двоих (4,2%) пациентов II группы с аналогичными результатами КАГ для уточнения функциональной значимости стенозов КА (наличия стресс-индуцированных дефектов перфузии миокарда и определения ее локализации). В результате получены данные, что у всех пациентов с гемодинамически не значимыми стенозами регистрировались небольшие по площади, индуцированные ФН дефекты перфузии, которые соответствовали бассейну кровоснабжения измененной КА.

Таким образом, мы подтвердили наличие ишемического субстрата для возможности формирования очагов ишемических ЖА у пациентов I группы. Несмотря на наличие у 2-х пациентов II группы стресс-индуцированных дефектов перфузии миокарда, ЖА носили неишемический характер.

Была выявлена прямая связь слабой силы между количеством парных ЖЭК со степенью стеноза ствола ЛКА и передней межжелудочковой КА ($r=0,3$ $r=0,3$, соответственно). Аналогичная корреляция была получена между количеством

ЖТ/УИР и степенью стеноза ствола левой КА ($r=0,4$ $r=0,2$, соответственно). В отношении одиночных ЖА взаимосвязи с поражением КА не обнаружено. Это показывает зависимость количества ЖА высокой комплексности (т.е. более высоких градаций) от степени стенозирования КА — чем больше было количество парных ЖЭК, эпизодов ЖТ/УИР, тем более вероятно поражение ствола левой КА/передней межжелудочковой КА, что, в свою очередь, как доказано, имеет менее благоприятный прогноз. Также установлена корреляционная связь средней силы (прямая) между количеством стенозированных КА, индексом Дюка и выраженностью ишемической депрессии ST (в мм) во время ТТ ($r=0,6$, $r=0,4$, соответственно), что может помочь при косвенной оценке выраженности стенозирования КА по результатам неинвазивных методик.

3.6.2 Сопоставление локализации очага желудочковой аритмии с зоной кровоснабжения стенозированной коронарной артерии

Принимая во внимание предложенную нами гипотезу о расположении очага аритмогенеза в зоне ишемии миокарда при ишемическом характере ЖА и несовпадении при неишемическом, было проведено сопоставление данных топической диагностики очага ЖА с результатами КАГ и радионуклидного метода оценки перфузии миокарда и были получены следующие результаты, представленные в таблице 11.

Таблица 11 — Сопоставление локализации очага желудочковых аритмий с зоной транзиторной ишемией миокарда/постинфарктным кардиосклерозом

Показатель	I группа (N=27)	II группа (N=48)
Совпадение локализации очага ЖА по ЭКГ и НЭФК сердца, N (%)	7 (25,9)	18 (37, 5)

Совпадение локализации очага ЖА и зоны кровоснабжения стенозированной КА, N (%)	23 (85,2)	5 (10,4)
Совпадение локализации очага ЖА и зоны транзиторной гипо-/акинезии, по данным стресс-ЭхоКГ, N (%)	22 (81,5)	7 (14,5)
Совпадение очага ЖА и зоны постоянной гипо-/акинезии по данным ЭхоКГ, N (%)	0	12 (25)
Совпадение локализации очага ЖА и транзиторной ишемии миокарда по данным ПЭТ сердца, N (%)	7 (25,9)	0

Примечания: НЭФК сердца — неинвазивное электрофизиологическое картирование сердца, ЭхоКГ — эхокардиография, ПЭТ сердца — позитронно-эмиссионная томография сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

Как следует из таблицы 11, у пациентов I группы (с ишемическими ЖА) очаг аритмогенеза располагался в бассейне кровоснабжения стенозированной КА, что подтверждается результатами сопоставления данных топической диагностики, как с результатами КАГ, так и с результатами стресс-ЭхоКГ.

Кроме того, у 7 (87,5%) из 8 человек I группы, которым выполнялась ПЭТ сердца (в том числе двоим пациентам со стенозами КА 50 — 75%), также было выявлено совпадение локализации очага ЖА и дефекта перфузии миокарда. Это обстоятельство позволяет предполагать, что ишемия миокарда может выступать как субстрат, так и триггер ЖА.

Что касается пациентов II группы с неишемическим характером ЖА, как видно из таблицы 11, ни у кого не зарегистрировано совпадения локализации очага аритмогенеза и зоны ишемии миокарда при сопоставлении данных КАГ/ПЭТ сердца с результатами топической диагностики — очаг ЖА располагался не в зоне ишемии (при ее наличии по данным ПЭТ сердца).

Представляет интерес, что при неишемическом характере поведения ЖА у 13 (27,1%) пациентов II группы очаг желудочковой эктопии локализовался в области

постинфарктного рубца, при этом у всех 13 пациентов проба с ФН была отрицательной.

3.7 Характеристика пациентов после реваскуляризации миокарда

3.7.1 Клиническая характеристика больных после реваскуляризации миокарда

Показания к РМ имелись у 36 (5%) больных: 19 — (70,4%) в I группе и 17 (35,4%) — во II. Метод ангиопластики со стентированием КА был применен у 15 (55,6%) пациентов I группы и 10 (21,3%) — II. КШ с использованием как аутоартериальных, так и аутовенозных шунтов было проведено у 4 (21,1%) человек I группы и 7 (41,2%) — II ($p > 0,05$). Отсутствие стеноза в месте стентирования КА более 10%, а также признаков диссекции и тромбоза сосуда было принято за ангиографически успешный результат, проведенного вмешательства.

В соответствии с клиническими данными, особенностями строения коронарного русла и спецификой его атеросклеротического поражения, а также техническими особенностями проведения, РМ в полном объеме была достигнута у 14 человек (73,7%) I и 13 (76,5%) — II группы.

В таблице 12 представлена клинико-функциональная характеристика пациентов и вид оперативного лечения.

Таблица 12 — Характеристика пациентов, после реваскуляризации миокарда

Показатели	I группа (N=19)		II группа (N=17)		p
	ЧКВ (N=15)	КШ (N=4)	ЧКВ (N=10)	КШ (N=7)	
Мужчины/женщины,(81/19	75/25	80/20	79/21	-

%)					
Возраст, лет (m±SD)	56±5,3	66±3,4	64±9,18	69±4,9	-
ИМ в анамнезе, N (%)	7 (46,7)	3 (75)	5 (50%)	6 (85,7)	-
Давность ИМ, годы (m±SD)	2,01±1,1	6,4±1,8	5,43±1,8	7,68±2,07	-
Давность ЖА, годы (m±SD)	2,1±0,8	3,4±1,2	3,24±1,07	6,09±2,54	0,002
Стенокардия напряжения					
I ФК, N (%)	1 (6,7)	0	0	0	
II ФК, N (%)	10 (66,7)	2 (50)	6 (60)	2 (28,6)	-
III ФК, N (%)	4 (26,7)	2 (50)	4 (40)	5 (71,4)	-
ХСН					
I ФК, N (%)	4 (26,7)	0	3 (30)	1 (14,3)	-
II ФК, N (%)	11 (73,3)	3 (75)	7 (70)	4 (57,1)	-
III ФК, N (%)	0	1 (25)	0	2(28,6)	-
Гипертоническая болезнь, N (%)	12 (80)	3 (75)	8 (80)	7 (100)	-
Курение, N (%)	10 (66,7)	4 (100)	8 (80)	6 (85,7)	-
Целевой уровень ХС, N (%)	3 (20)	0	3 (30)	2 (28,6)	-
ФВ ЛЖ (по Simpson, %), (m±SD)	57,34±6,2	49,57±3,31	52,46±3,27	48,68±2,04	-

Примечания: ИМ — инфаркт миокарда, ЖА — желудочковые аритмии, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Как показано в таблице 12, группы были сопоставимы по частоте выполнения как ЧКВ, так и КШ у мужчин и женщин. Такие сопутствующие факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений как гипертоническая болезнь,

курение, дис-/гиперхолестеринемия (с отсутствием достижения целевого уровня липидного профиля) одинаково часто регистрировались в обеих группах.

Из таблицы 12 также следует, что в I группе пациентов с ишемическими ЖА достоверно чаще выполнялось ЧКВ ($p=0,03$). ЧКВ в I группе перенесли мужчины более молодого возраста, чем перенесшие КШ ($56\pm 5,3$ лет против $66\pm 3,4$ лет, соответственно). ИМ в анамнезе был зафиксирован с одинаковой частотой в обеих группах ($52,6\%$ — в I против $64,7\%$ — во II). При этом пациенты с ПИКС чаще подвергались КШ как в I, так и во II группах (75% против $85,7\%$, соответственно). Длительность анамнеза, перенесенного ИМ, у пациентов I группы, подвергшихся ЧКВ, была достоверно короче, чем у пациентов той же группы с операцией КШ ($2,01\pm 1,1$ лет против $6,4\pm 1,8$ лет, соответственно) а также у всех пациентов II группы ($5,43\pm 1,8$ лет и $7,68\pm 2,07$ лет, соответственно). Длительность аритмологического анамнеза в I группе была достоверно короче, чем во II группе ($p=0,002$). Среди направленных на РМ, в обеих группах преобладали больные со II-м ФК СН и ХСН.

Обращает на себя внимание, что у больных с последующим КШ систолическая функция ЛЖ до операции в обеих группах была ниже, чем у пациентов с ЧКВ ($p=0,03$ в I группе и $p=0,005$ во II).

При детальном анализе характеристик ЖА в обеих группах пациентов, подвергшихся операции, до РМ по результатам суточного мониторирования ЭКГ было выявлено, что среднесуточное количество ЖА у пациентов II группы было выше, чем I, в то время как комплексность ЖА была сопоставима в I и II группах. В обеих группах преобладали пациенты с ЖТ и УИР во время ХМ. Однако при оценке комплексности ЖА в ходе нагрузочных проб было выявлено, что у пациентов I группы, которым была показана РМ как продолжительность эпизодов (т.е. комплексность), так и ЧСЖ в ЖТ/УИР была достоверно выше чем у пациентов II группы ($p=0,02$), это свидетельствует о более высоких градациях ЖНР (по комплексности и ЧСЖ) в I группе.

3.7.2 Данные позитронно-эмиссионной томографии сердца у пациентов с незначимыми стенозами коронарных артерий

Учитывая положительный характер нагрузочных проб (ТТ, стресс-ЭхоКГ, а также наличие стенозов КА до 75% по данным КАГ 10 (13,3%) пациентам была выполнена ПЭТ сердца с ФН с 11С-БН с целью объективизации наличия и локализации стресс-индуцированной ишемии миокарда, как проявления функциональной значимости стенозов КА. Из них:

- 8 (29,6%) пациентов I группы с ишемическими ЖА: 5 человек со СН II ФК, 3 — с безболевогой ишемией миокарда. ПИКС в анамнезе был у 3-х человек;
- 2 (4,2%) пациента — II группы.

У пациентов I группы были выявлены обратимые стресс-индуцированные нарушения коронарного кровотока. На ранних изображениях зоны гипоперфузированного миокарда характеризовались уменьшением захвата 11С-БН в сравнении с интактной сердечной мышцей, что отражало снижение в них метаболизма. На отсроченных изображениях в области стресс-индуцированной гипоперфузии фиксировалось значимое уменьшение выведения радиоактивной метки. Этот факт является отображением накопления продуктов распада меченой ЖК в зоне транзиторной миокардиальной ишемии. У 3-х из них, кроме того, имелись и стабильные дефекты перфузии, вследствие перенесенного ИМ в анамнезе. Сопоставление зон гипоперфузии миокарда по данным ПЭТ сердца с локализацией очага аритмогенеза показало их совпадение. Этот факт служит подтверждающим аргументом о наличии нарушений метаболизма в области стресс-индуцированной ишемии сердечной мышцы, которая служит и субстратом, и провоцирующим фактором ЖА ишемического характера. Кроме того, обращало на себя внимание, что у 3-х пациентов I группы появление одиночных ЖЭК во время ФН при выполнении ПЭТ сердца опережало ангинозные боли и развитие ишемической депрессии ST. У 2-х из них на пике нагрузочного теста регистрировались парные ЖЭК и неустойчивая ЖТ, что заставляло прекращать пробу с ФН.

У 2-х пациентов II группы с ПИКС по данным КАГ было выявлено гемодинамически незначимое стенозирование КА. Учитывая эти результаты, им так же, как и пациентам I группы, было выполнено визуализирующее радионуклидное исследование сердца для уточнения функциональной значимости стенозов КА. Однако сопоставление топографии зоны ранней активации и постинфарктного фиброза, а также бассейна кровоснабжения стенозированных КА (по данным КАГ) у пациентов II группы с неишемическими ЖА в обоих случаях наблюдения совпадения не дало.

С учетом данных КАГ и ПЭТ сердца у этих пациентов отсутствовали показания к РМ, им была скорректирована и продолжена медикаментозная терапия.

3.8 Динамика желудочковых аритмий после реваскуляризации миокарда

ААЭ проведенной РМ оценивался по изучению динамики количества и комплексности ЖА в сравнении с исходными данными (спустя 12 месяцев после операции). Критерии ААЭ описаны в главе материалы и методы.

Распределение пациентов обеих групп по наличию (полного/неполного) и отсутствию ААЭ представлено на рисунке 5.

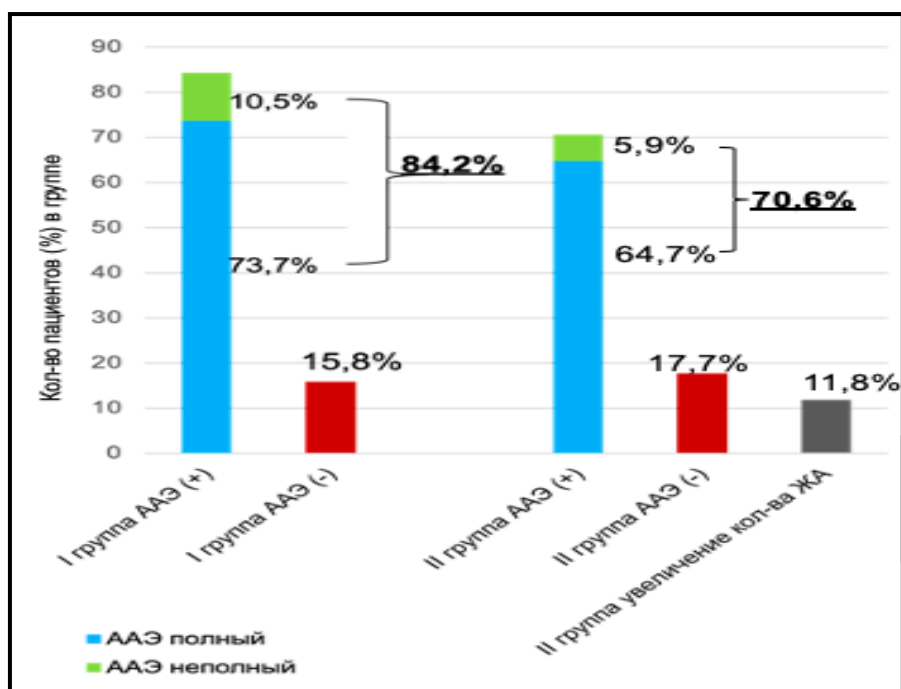


Рис. 5 — Антиаритмический эффект реваскуляризации миокарда

Как показано на рисунке 5, после РМ в равной степени отмечалось уменьшение количества и понижение комплексности ЖА в обеих группах. Полный ААЭ чаще был в I группе в сравнении со II, что, однако, не имело статистической достоверности ($p > 0,05$). Сопоставимо часто наблюдалось отсутствие ААЭ в обеих группах (15,8% в I против 17,7% во II; $p = 0,003$).

Кроме того, было зафиксировано увеличение желудочковой эктопической активности (как по количеству, так и по комплексности) у 2 (11,8%) пациентов во II группе с неишемическими ЖА. При детальном рассмотрении результатов ХМ и ТТ этих пациентов, было выявлено, что в послеоперационном периоде у них появились ЖЭК новой морфологии также неишемического характера, очаг которых локализовался не в зоне кровоснабжения реваскуляризированной КА, что заставило провести поиск возможного триггерного фактора этих ЖА.

При более подробном анализе количественных характеристик по отдельным видам ЖА (одиночные ЖЭК, парные ЖЭК, ЖТ/УИР) была выявлена динамика, представленная на рисунках 6 и 7.

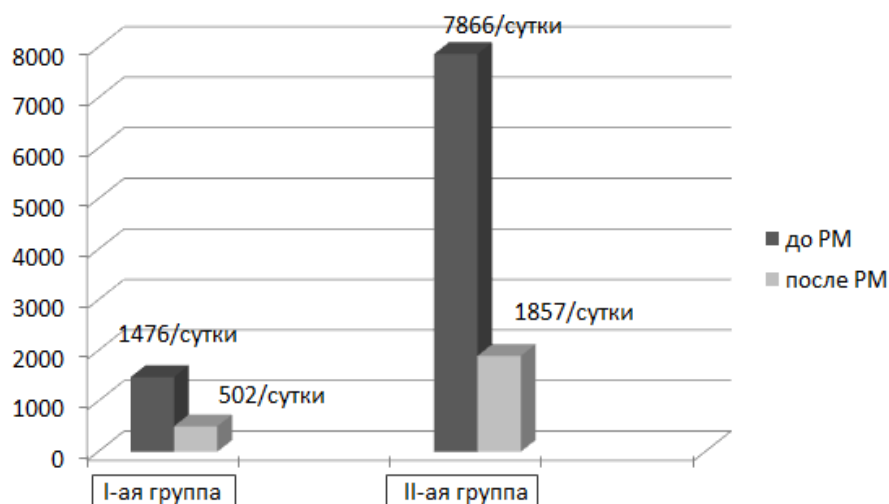


Рис. 6 — Динамика количества одиночных желудочковых эктопических комплексов до и после реваскуляризации миокарда

Как следует из рисунка 6, достоверно снизилось количество одиночных ЖЭК за сутки спустя 12 месяцев после РМ как в I группе от 1476 до 502 ЖЭК/сутки — на 65,9% ($p=0,003$), так и во II от 7866 до 1857 ЖЭК/сутки — на 75,9% ($p=0,005$).

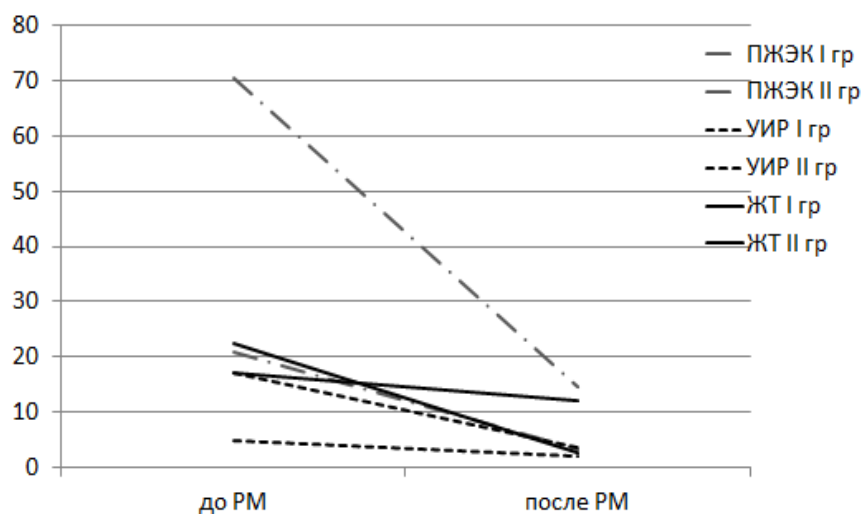


Рис. 7 — Динамика желудочковых аритмий высокой комплексности до и после реваскуляризации миокарда

Что касается ЖА «высокой комплексности» то из рисунка 7 следует, что среднесуточное количество парных ЖЭК достоверно более выражено снизилось в I группе (85,2%) в сравнении со II группой ЖА (79%) — 3,1 в сутки против 14,7 в сутки ($p=0,003$). Количество эпизодов УИР/ЖТ за сутки, также уменьшилось в обеих группах. Причем более значимо в I группе — на 97,3% ($p=0,03$), в то время

как во II группе только на 30% (2,7/сутки против 11,9/сутки, соответственно). Таким образом, во II группе была достигнута лишь тенденция к их снижению ($p=0,1$).

При комплексном анализе ААЭ а также степени его выраженности была выявлена прямая связь средней силы с генезом ЖА и полнотой РМ ($r=0,5$, $r=0,4$, соответственно). Кроме того, только у пациентов I группы с ЖТ ишемического генеза и полным ААЭ отмечалась корреляция средней силы ($r=0,5$) с полнотой РМ. Связи между наличием ААЭ и способом РМ не было выявлено в обеих группах. Таким образом, наличие и полнота ААЭ зависят главным образом от генеза ЖА и полноты РМ и совпадения очага аритмогенеза с бассейном реваскуляризированной КА. Обращает на себя внимание, что при детальном анализе пациентов I и II групп, которые подвергались КШ, было выявлено, что среди пациентов с аутоартериальным шунтированием количество пациентов с ААЭ (в том числе с полным) выше, чем при аутовенозном шунтировании. Однако количество наблюдений не позволяет сделать статистически обоснованный вывод, и данное наблюдение будет продолжено.

Анализ влияния различных факторов на наличие и полноту ААЭ РМ отдельно по группам показал, что в I группе пациентов с ЖА ишемического характера ААЭ был выше среди пациентов, у которых совпадала локализация очага аритмогенеза с бассейном кровоснабжения реваскуляризированной КА (16 — 83,7%), в то время как среди пациентов II группы с неишемическими ЖА аналогичной связи не было выявлено. Примечательно, что ААЭ (от неполного до полного) оперативного лечения во II группе пациентов наблюдался только среди пациентов, у которых очаг ЖА локализовался в ЛЖ (11 — 64,7%).

3.9 Оценка антиаритмического эффекта этилметилгидроксипиридинасукцината

8-ми пациентам (29,6%) I группы, которым РМ на момент включения в исследование не была показана, после подтверждения стресс-индуцированного

дефекта перфузии миокарда по данным ПЭТ сердца медикаментозная терапия ИБС была дополнена препаратом ЭС. Как было отмечено выше, ишемический характер ЖА у этих пациентов подтверждался не только клиническими данными и результатами ТТ/стрессЭхо-КГ, но и совпадением очага ЖА и индуцированных ФН дефектов перфузии миокарда по итогам топической диагностики.

Группу контроля составили 20 (41,7%) пациентов II группы с ЖА, не связанными с ТИМ, в том числе 2-е пациентов с подтвержденными по ПЭТ миокарда стресс-индуцированными дефектами перфузии, которые не совпадали с локализацией очага ЖА.

В I группе больных по данным ТТ и ХМ достоверно снизилось количество и уменьшилась комплексность ЖА ($p=0,003$), в то время, как во II группе достоверной динамики ЖА не отмечалось ($p=0,5$), что отражено на рисунке 8.

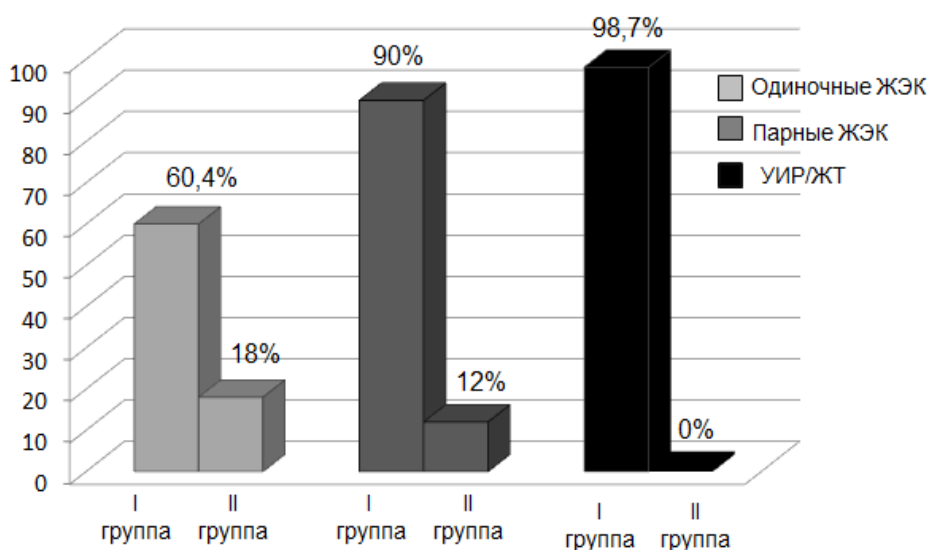


Рис. 8 — Снижение количества и комплексности желудочковых аритмий (%) после лечения этилметилгидроксипиридинасукцинатом

В I группе, согласно результатам, контрольной ПЭТ сердца в участках миокарда со стресс-индуцированной гипоперфузией исходно был зафиксирован прирост процента выведения ^{11}C -БН, что отражало факт улучшения энергетического метаболизма в кардиомиоцитах на фоне лечения ЭС, что продемонстрировано на рисунке 9.

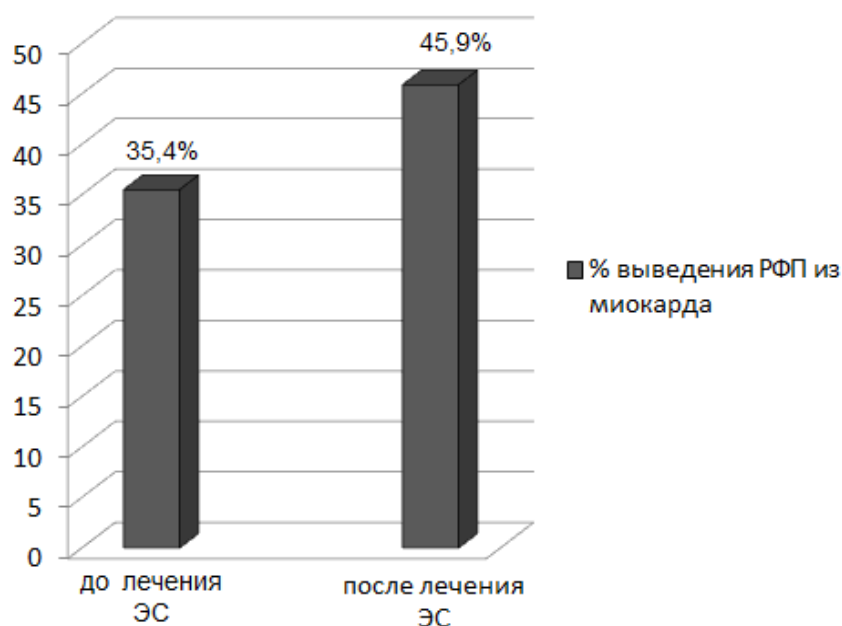


Рис.9 — Влияние ЭС на динамику выведения радиофармпрепарата из миокарда по данным ПЭТ сердца

У 5 из этих пациентов увеличение процента выведения ^{11}C -БН из миокарда достигало значений, аналогичных интактному миокарду, в котором не отмечалось достоверных изменений в приросте выведения радиофармпрепарата. Аккумуляция и выведение ^{11}C -БН в области постинфарктного фиброза остались без динамики.

Представленные результаты ПЭТ сердца и сопоставление их с локализацией очага ЖА подтвердили гипотезу о том, что субстратом ишемических ЖА может являться область миокарда с нарушениями метаболизма ишемического характера и улучшение метаболизма приводит к ААЭ.

3.10 Оценка психологического статуса

3.10.1 Оценка психологического статуса пациентов с неишемическими желудочковыми аритмиями

21 пациенту с неишемическими ЖА, у которых отсутствовал ААЭ спустя 12 месяцев от РМ — 5 (23,8%) человек, а также пациентам, которым оперативное

лечение ИБС не проводилось — 16 (76,2%) человек, поиск возможного провоцирующего фактора ЖА был продолжен. Из них полный антиангинальный эффект проведенного хирургического лечения был достигнут у 2-х пациентов.

Пациентам, у которых после РМ сохранялись ЖА была повторно выполнена психологическая диагностика. Результаты оценки психологического статуса пациентов II группы отражены в таблице 13.

Таблица 13 — Характеристика психологического статуса пациентов II группы

Показатель	РМ проводилась (N=5)	РМ не проводилась (N=16)
Личностная тревожность		
Низкий уровень, N (%)	0	1 (6,3)
Средний уровень, N (%)	2 (40)	7 (43,8)
Высокий уровень, N (%)	3 (60)	8 (50)
Ситуативная тревожность		
Низкий уровень, N (%)	2 (40)	2 (12,5)
Средний уровень, N (%)	3 (60)	5 (31,3)
Высокий уровень, N (%)	0	9 (56,3)
Депрессия, N (%)	0	0
Снижение КЖ из-за аритмии, N (%)	4 (80)	12 (75)
Нервно-психическое напряжение		
Легкое, N (%)	0	2 (12,5)
Умеренное, N (%)	2 (40)	9 (56,4)
Выраженное, N (%)	3 (60)	5 (31,3)
Тест Струпа, N (%)	1 (20)	5 (31,3)
Арифметический счет, N (%)	0	2 (12,5)
Проба Вальсальвы, N (%)	0	0
Динамометрия, N (%)	0	0
Разговор на значимую тему, N (%)	4 (80)	12 (75)
Воспроизведение гнева, N (%)	1 (20)	3 (18,8)

Примечания: КЖ — качество жизни.

Как следует из таблицы 13, для пациентов II группы с неишемическими ЖА характерен высокий уровень как личностной, так и СТ, НПН чаще от умеренного до выраженного, КЖ из-за ЖА снижено в среднем на 47,8% вне зависимости от факта перенесенной операции. Во время проведения ментальных проб, более часто ЖА индуцировались во время разговора на значимую тему ($p=0,03$).

При сравнении психологического статуса больных, перенесших РМ пациенты I группы с ЖА, связанными с ТИМ имели менее выраженное отклонение психологического статуса, по сравнению с пациентами II группы с неишемическими ЖА. Исключение составляла только СТ, которая была диагностирована у 2-х из 3-х прооперированных пациентов.

3.10.2 Оценка антиаритмического эффекта пациентов с неишемическими желудочковыми аритмиями после индивидуализированной психокоррекции

Во II группе 21 (43,8%) пациенту с неишемическими ЖА с учетом результатов психодиагностики индивидуализированная психокорректирующая терапия проводилась с участием психотерапевта. ААЭ психотерапии был оценен спустя 4,1 месяца (min — 2,3; max — 6,1) по результатам контрольных ХМ, набора ментальных тестов. Повторное психологическое анкетирование проводилось с целью оценки психологического статуса пациентов после проведенного лечения.

Результаты представлены на рисунке 10.

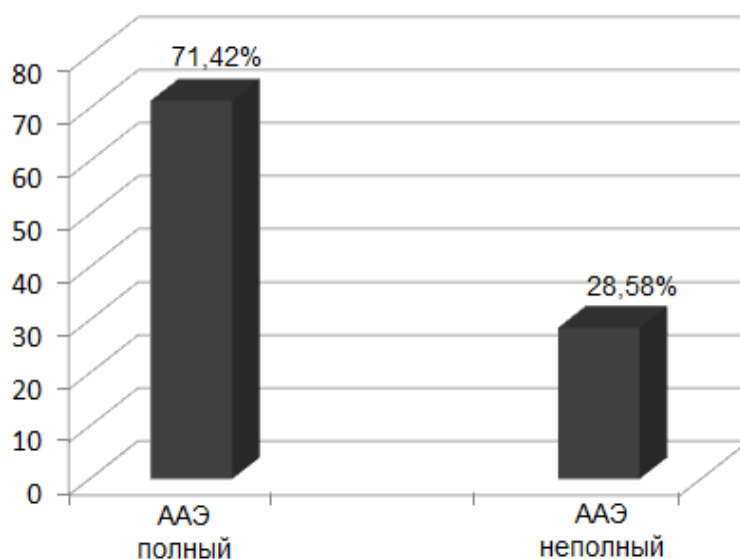


Рис.10 — Антиаритмический эффект индивидуализированной психотерапии у пациентов с неишемическими ЖА

Как следует из рисунка 10 у пациентов с неишемическими психогенными ЖА, отмечалось значимое снижение ЖА (как по количеству, так и по комплексности) с достижением ААЭ. Была проведена оценка связи между наличием и выраженностью ААЭ психотерапии и локализацией ЖА. Результаты анализа представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Антиаритмический эффект психотерапии в зависимости от локализации очага желудочковых аритмий

Локализация очага ЖА	ААЭ полный	ААЭ неполный	Pearson Chi-square (p)
ЖА в ЛЖ, N (%)	7 (46,7)	4 (66,7)	0,3
ЖА в ПЖ, N (%)	8 (53,3)	2 (33,3)	0,04
ЖА на эпикардиальной поверхности, N (%)	6 (40)	1 (16,7)	0,9
ЖА на эндокардиальной поверхности, N (%)	5 (33,3)	2 (33,3)	0,7
ЖА в области ПИКС, N (%)	2 (13,3)	0	0,1
ЖА в ВТЛЖ, N (%)	3 (20,0)	1 (16,7)	0,8
ЖА в ВТПЖ, N (%)	8 (53,3)	2 (33,3)	0,003

ЖА в области межжелудочковой перегородки, N (%)	1 (6,7)	0	0,5
ЖА в папиллярной мышце, N (%)	0	0	

Примечания: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ВТ ЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВТ ПЖ — выносящий тракт правого желудочка.

Как следует из таблицы 14, полный ААЭ психотерапии чаще наблюдался при расположении ЖА в ПЖ (ВТ ПЖ, не зависел от локализации очага на эпи- или эндокардиальной поверхности, а также от положения в тех или иных структурах ЛЖ. При оценке электрокардиографических показателей этих ЖЭК были выявлены признаки парасистолии (выраженное колебание предэктопических интервалов, наличие сливных комплексов и общего делителя).

Вклад психогенного фактор, как мощнейшего модулирующего предиктора аритмогенеза показательно демонстрирует клинический пример №1.

Пациент 59 лет 13.07.2015 обратился с жалобами на ощущения перебоев в работе сердца, сердцебиения, беспокоящие, как на фоне физической активности, так и в покое, которые появились спустя 2,5 года после РМ. Из анамнеза заболевания известно, что 3 года назад перенес ИМ нижней стенки ЛЖ без предшествующей СН, КАГ со стентированием правой КА (стеноз средней трети до 85%). Постоянно получал: метопролола сукцинат 50 мг, вальсартан 160 мг, клопидогрель 75 мг, розувостатин 10 мг.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД = 16 в 1 мин. Тоны сердца ясные. АД сидя = 130/85 мм рт. ст. Пульс 68 в 1 мин, аритмичный, за счет одиночных экстрасистол. Отеки ног отсутствуют.

Результаты обследования на момент обращения. ЭКГ (от 13.07.2015) — синусовая тахикардия с ЧСС 94 в 1 мин. АВ блокада I степени (PQ=260 мсек). Одиночный ЖЭК. Рубцовые изменения нижней стенки ЛЖ в виде патологического зубца Q в отведениях II, III, aVF. В сравнении с ЭКГ от июля 2012 г. — без динамики.

Липидограмма (07.07.2015) — общий холестерин 3,35 ммоль/л, липоптотеины высокой плотности (ЛПВП) 0,81 ммоль/л, липопротеины низкой плотности

(ЛПНП) 1,72 ммоль/л, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) 1,05 ммоль/л, триглицериды 2,29 ммоль/л.

ЭхоКГ (13.07.2015) — стенки ЛЖ не утолщены, масса миокарда не повышена. Глобальная и локальная систолическая функция ЛЖ не нарушена. ФВ ЛЖ 58% (по по Simpson). Диастолическая дисфункция ЛЖ по типу нарушения релаксации. ХМ (03.07.2015) — синусовый ритм с ЧСС от 46 до 102 (средняя 64) в 1 мин. Мономорфные ЖЭК с дневным типом распределения (рисунок 11,12).

Название	всего	за 1000	в час	RR (мс)			Длина (компл.)			ЧСС (уд/мин)		Продолжительность	
				мин.	макс.	средн.	от	до	средн.	мин.	макс.	минимум	максимум
Синусовый ритм													
---- Одиночные желудочковые экстрасистолы													
всё измер.	9789	105	411	370	1206	473							
бодр.	8862	142	615	370	1206	470							
сон	927	30	98	409	1165	494							
физическая	417	169		370	584	446							
---- Парные желудочковые мономорфные экстрасистолы													
всё измер.	45	0	2	374	1226	461							
бодр.	42	1	3	374	1226	460							
сон	3	0	0	424	541	471							
физическая	2	1		377	498	431							
---- Групповые желудочковые мономорфные экстрасистолы с высокой ЧСС (пароксизмы тахикардии)													
всё измер.	8	0	0	276	510	425	3	3	3	136	178	1с	
бодр.	8	0	1	276	510	425	3	3	3	136	178	1с	

Рис.11 — Фрагмент заключения холтеровского мониторинга на момент обращения пациента. Статистика нарушений ритма сердца
Объяснения в тексте.

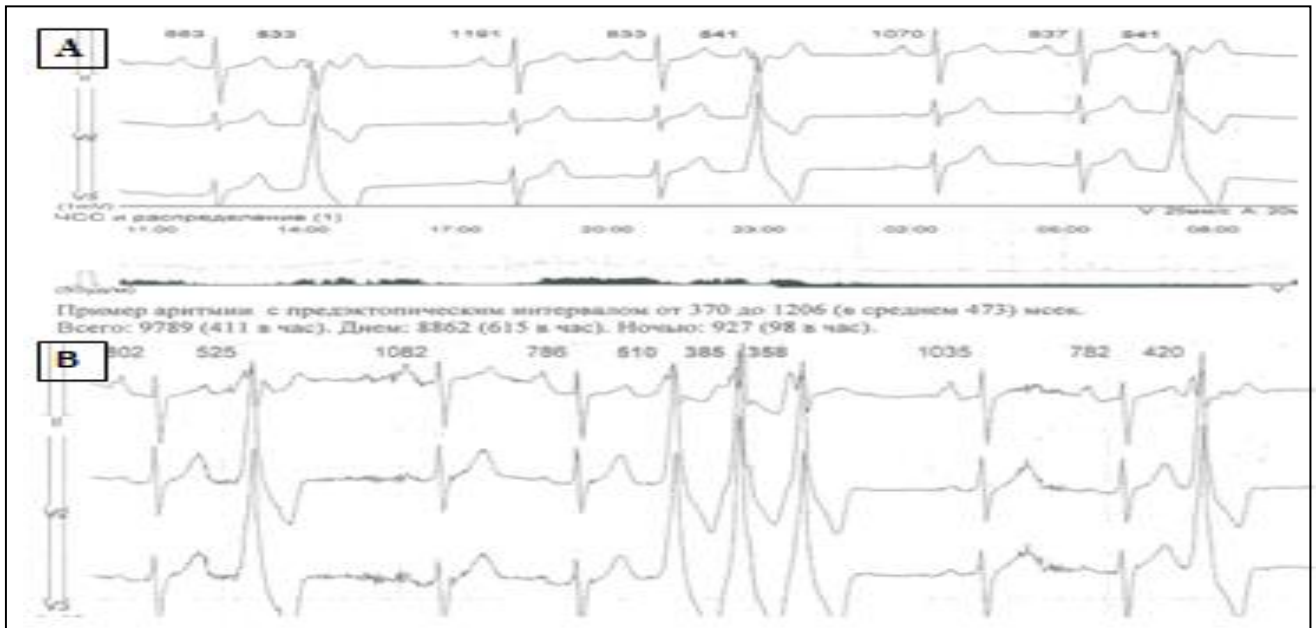
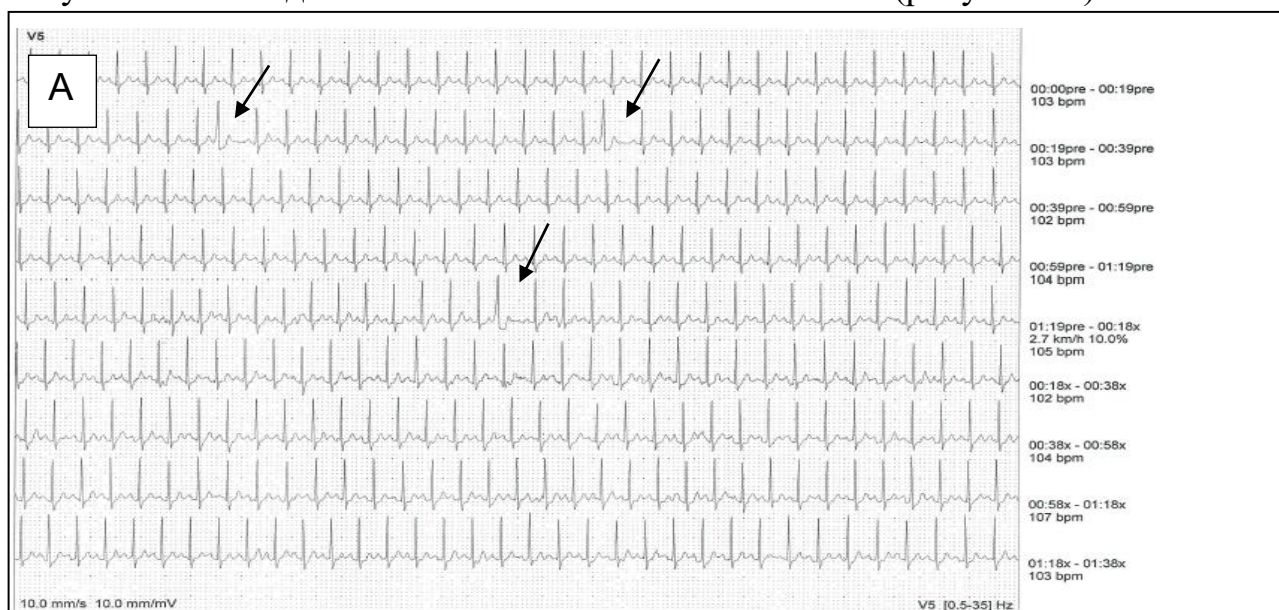


Рис. 12 — Фрагмент заключения холтеровского мониторинга на момент обращения пациента

Примечание: фрагмент А — запись ЭКГ в отведениях II, V2, V5, пример одиночных желудочковых эктопических комплексов с дневным типом распределения; фрагмент В — запись ЭКГ в отведениях II, V2, V5, пример неустойчивой мономорфной ЖТ.

С целью определения характера ЖА во время ФН, оценки толерантности и уточнения наличия ТИМ был выполнен ТТ. Проба проведена на фоне отмены метопролола сукцината. Нагрузка была прекращена в связи с достижением запланированной ЧСС (127 в 1 мин, что составляет 78 % от максимальной). Толерантность к ФН — высокая (10 METs). Жалоб на протяжении всего теста пациент не предъявлял. Достоверных ишемических изменений не было. В претесте регистрировались одиночные ЖЭК. С первых мин нагрузки количество ЖА уменьшилось до полного исчезновения на пике ФН (рисунок 13).



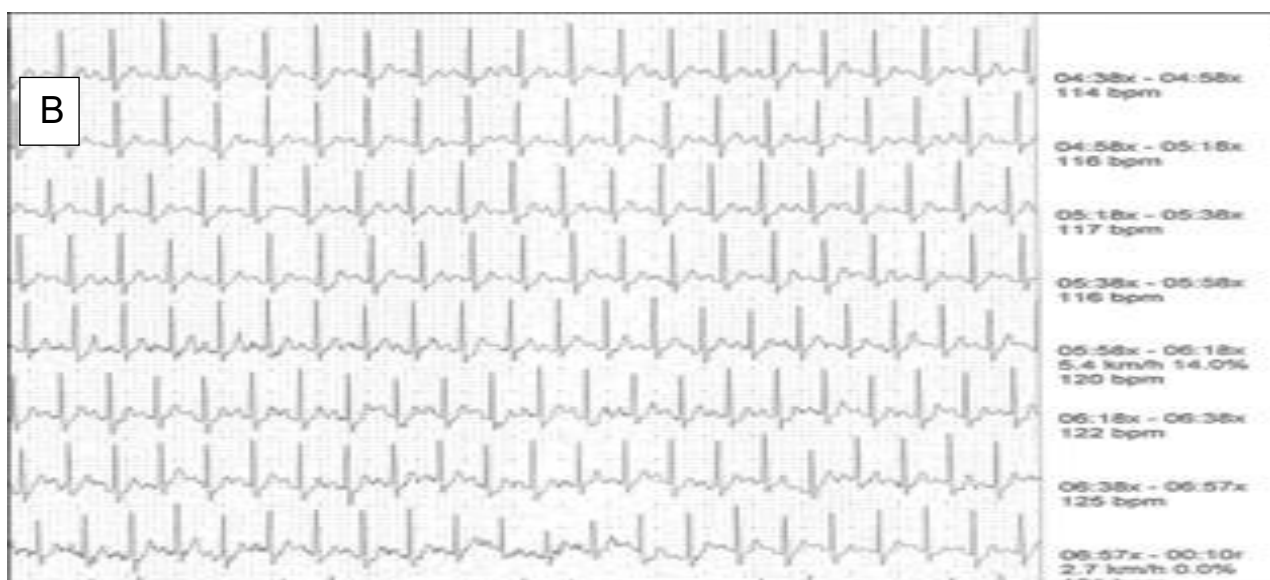
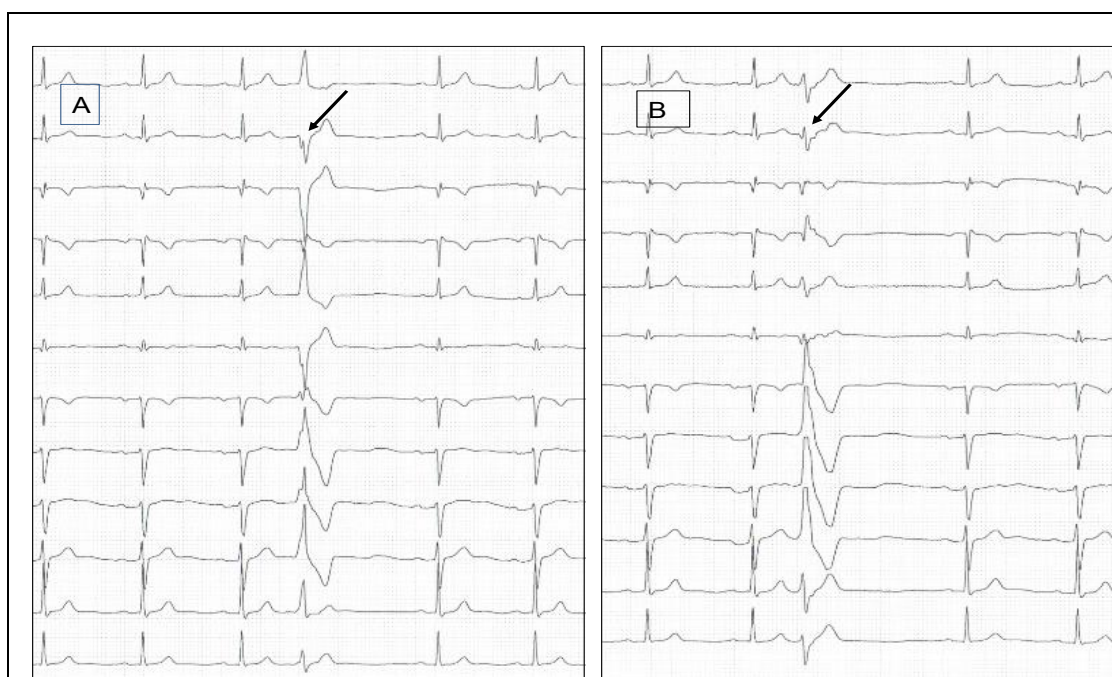


Рис.13 — Фрагменты электрокардиограммы во время тредмил теста

Примечание: фрагмент А — непрерывная запись ЭКГ в отведении V5 в претесте, стрелками отмечены одиночные мономорфные ЖЭК; фрагмент В — непрерывная запись ЭКГ в отведении V5 на пике нагрузки, начало первой мин ВП.

Отрицательный результат ТТ и неишемический характер ЖА продублирован отрицательным результатом стресс-ЭхоКГ.

Для уточнения локализации очага аритмогенеза выполнена топическая диагностика с применением НЭФКС. Во время исследования было зарегистрировано 2 морфологии ЖЭК — указаны стрелками на рисунке 14.



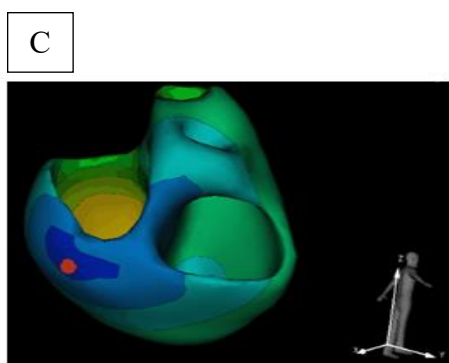


Рис. 14 — Результаты неинвазивного электрофизиологического картирования сердца

Примечание: фрагменты А, В — ЭКГ в 12-ти отведениях, примеры 2-х типов морфологии ЖЭК (отмечены стрелками); фрагмент С — электрофизиологическая модель зоны ранней активации ЖЭК (отмечена стрелкой).

Несмотря на явный полиморфизм 2-х ЖЭК было установлено, что они имеют единую раннюю зону активации ЖЭК — задне-базальная область ЛЖ со стороны эндокарда, что соответствует расположению ПИКС по данным МРТ сердца (рисунок 15). Образование 2-х морфологий вероятно связано с различным интрамиокардиальным проведением («диастолическим коридором»).

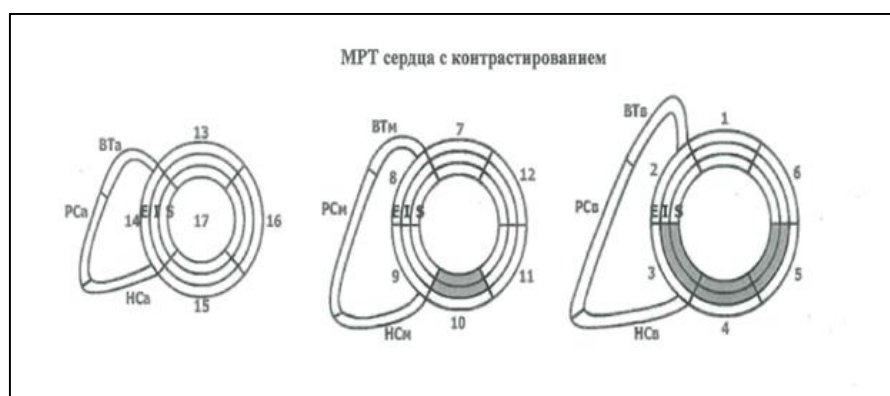


Рис. 15 — Заключение магнито-резонансной томографии сердца с контрастированием

Примечание: объяснение в тексте.

Как видно на рисунке 15 на серии отсроченных постконтрастных магнито-резонансных томограмм сердца в базальных отделах задней стенки ЛЖ и задне-септальной области, а также в базальных и срединных сегментах нижней стенки

ЛЖ определяется патологическая субэндокардиальная задержка контрастного препарата, занимающая более 50% толщины миокарда — МР картина постишемических изменений в миокарде ЛЖ. Таким образом, был установлен неишемический характер ЖА, что заставило продолжить поиск триггера этих аритмии, поэтому обследование было дополнено психодиагностикой. Анкетирование показало высокий уровень ЛТ, средний уровень СТ, среднее НПН, снижение КЖ из-за аритмий на 32%. Среди МП, единственным информативным тестом был «разговор на значимую тему» (рисунок 16).

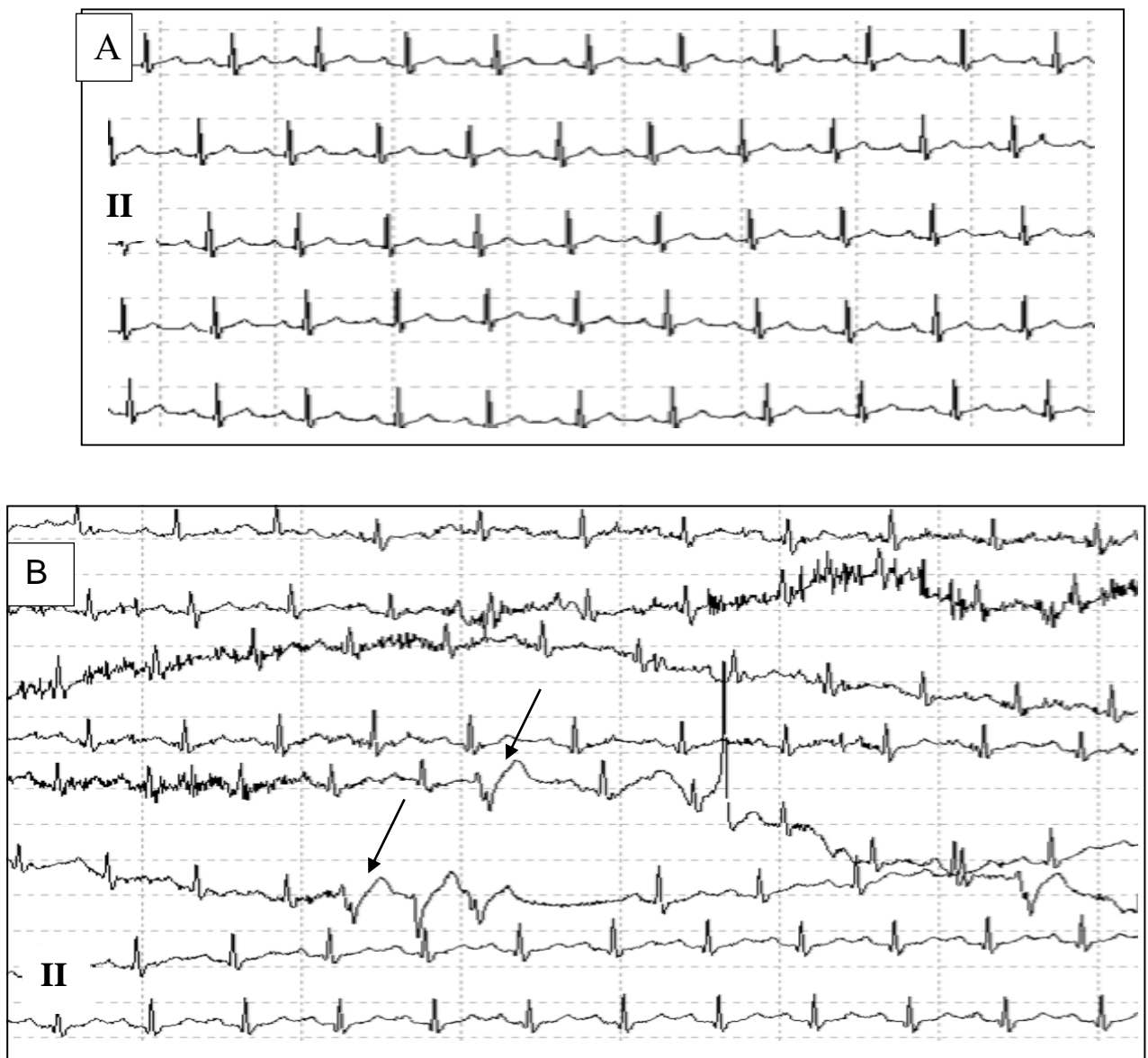


Рис.16 — Фрагменты электрокардиограммы при проведении ментальной пробы — «разговор на значимую тему»

Примечание: фрагмент А — непрерывная запись ЭКГ во II отведении в претесте, состояние покоя; фрагмент В — непрерывная запись ЭКГ во II отведении во время ментальной пробы.

Как видно на рисунке 16 в претесте (фрагмент А), то есть во время релаксации ЖА не регистрировались. В процессе беседы с пациентом на значимую для него тему появились одиночные мономорфные ЖЭК и неустойчивая ЖТ (отмечены стрелками) той же морфологии, что и при ХМ. По окончании теста и переходе в состояние релаксации ЖА не регистрировались.

Полученные результаты послужили показанием к консультации психотерапевта для подбора индивидуальной психокорректирующей терапии. Спустя 5 месяцев индивидуальной психотерапии был получен полный ААЭ, что продемонстрировано на рисунке 17.

Название	всего	за	в	RR (мс)			Длина (компл.)			ЧСС (уд/мин)		Продолжительность	
				мин.	макс.	средн.	от	до	средн.	мин.	макс.	минимум	максимум
Синусовый ритм													
---- Одиночные желудочковые экстрасистолы 1-го типа													
всё измер.	1814	19	78	340	600	425							
бодр.	1804	24	114	340	596	424							
сон	10	0	1	404	600	494							
физическая	6	9		388	476	414							
«вегетатив	1	14		400	400	400							
---- Одиночные желудочковые экстрасистолы 2-го типа													
всё измер.	26	0	1	376	688	499							
бодр.	19	0	1	376	688	500							
сон	7	0	1	464	572	497							

Рис. 17 — Фрагмент заключения холтеровского мониторирования после психотерапии — статистика нарушений ритма сердца

Как видно из рисунка 17 количество одиночных ЖЭК уменьшилось на 81,2%, парные ЖЭК и ЖТ не зарегистрированы. Во время МП не регистрировались ЖА. Результаты контрольного анкетирования показали снижение как личностной, так и СТ, а также НПН до низкого уровня. ЖА перестали влиять на КЖ.

3.11 Алгоритм индивидуализированного ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями

На основании вышеизложенных результатов предложена возможная схема обследования и лечения пациентов со стабильными формами ИБС с нормальной

систолической функцией ЛЖ и ЖА (рисунок 18). Пояснения к схеме изложены в нижерасположенном тексте.

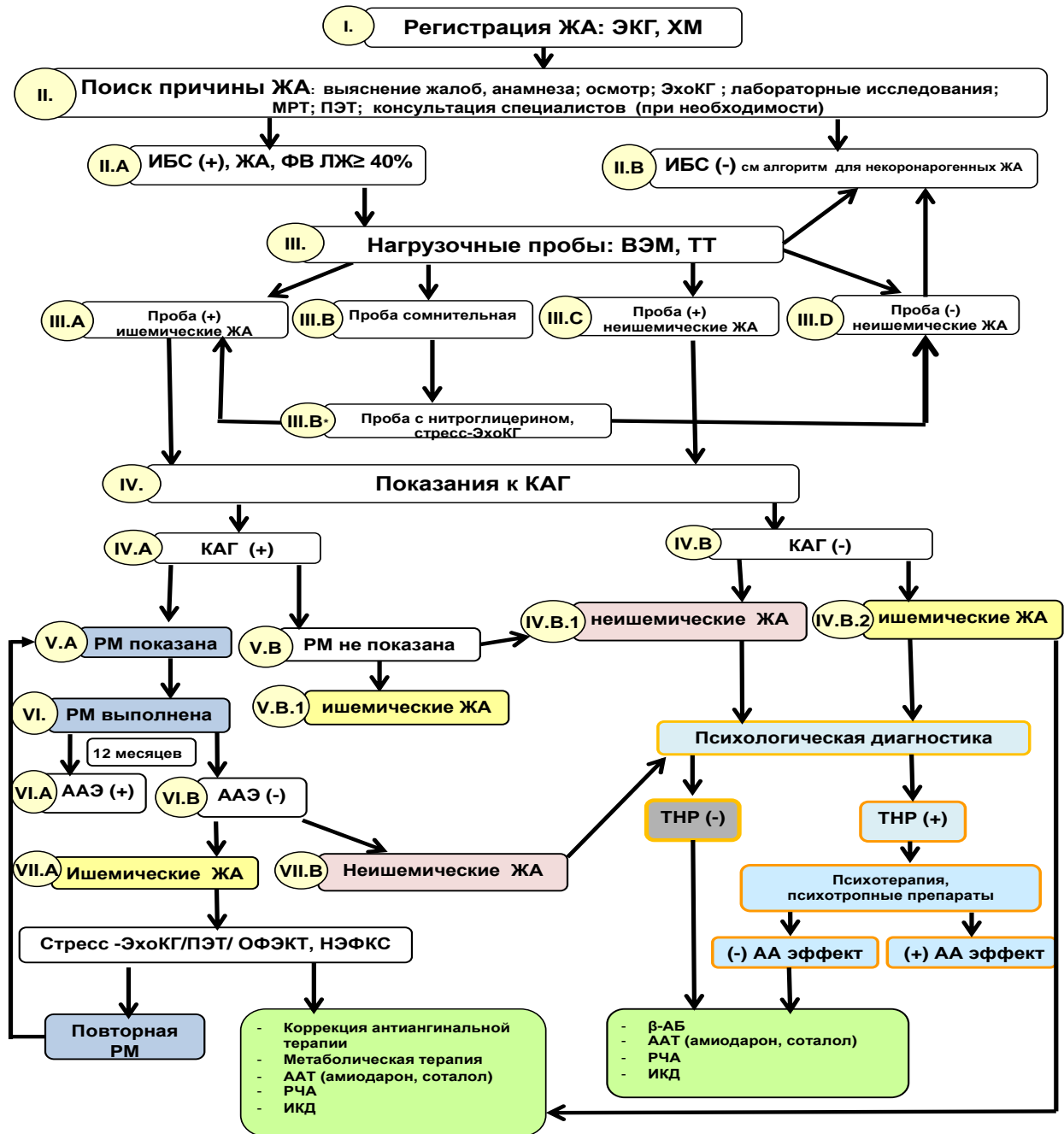


Рис. 18 — Алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, сохранной фракцией выброса левого желудочка и желудочковыми аритмиями

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖА — желудочковые аритмии, ЭКГ — электрокардиография, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭхоКГ — эхокардиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого

желудочка, (+) — наличие, (–) — отсутствие, ВЭМ — велоэргометрия, ТТ — тредмил тест, КАГ — коронароангиография, РМ — реваскуляризация миокарда, ААЭ — антиаритмический эффект, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная томография, НЭФКС — неинвазивное электрофизиологическое картирование сердца, ТНР — тревожно-невротическое расстройство, β -АБ — β -адреноблокаторы, РЧА — радиочастотная абляция, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Цифрами обозначены этапы обследования и лечения.

Пункт I — регистрация ЖА. Жалобы пациента, характерные для аритмий (вплоть до предобморочных и обморочных состояний) обуславливают необходимость в регистрации ЭКГ. Так как, пациент может субъективно не ощущать, то ХМ проведено всем пациентам.

Пункт II — поиск причины аритмии. После регистрации ЖА был проведен поиск заболевания/состояния, послужившим причиной аритмии. На исключение патологии сердца (в частности ИБС) было обращено первостепенное внимание. Объем последующих исследований складывался на основании анамнеза, субъективных жалоб. Обследование обязательно включало спектр лабораторных исследований (оценка липидного и углеводного обмена, уровня K^+ и Ca^{2+} , гормонов щитовидной железы), трансторакальную ЭхоКГ, тесты с ФН.

Согласно проведенному обследованию, пациент распределялся в группу II.A или II.B: II.A — пациенты (N=75) со стабильными формами ИБС и ЖА; II.B — пациенты, с исключенным диагнозом ИБС.

Пункт III — нагрузочные пробы.

Всем пациентам с ЖА и ИБС был выполнен ТТ для: оценки «поведения» аритмий во время теста; установления связи аритмий с достоверными общепринятыми признаками ишемии.

Результаты пробы с ФН были разнообразными:

Пункт III.A — результат пробы положительный, ЖА связаны с ишемией миокарда. В случаях, когда аритмии появлялись и прогрессировали на фоне

критериев стресс-индуцированной миокардиальной ишемии они были отнесены к аритмиям, связанным с ТИМ — ишемическим.

Демонстрацией дополнительных задач пробы с ФН у пациентов с ЖА может служить клинический случай №2 пациента 58 лет, у которого во время профилактического осмотра на ЭКГ (вариант нормы) были выявлены одиночные мономорфные ЖЭК. Жалоб мужчина не предъявлял.

ХМ (24.11.2017) — синусовый ритм с ЧСС от 59 до 121 в 1 мин. 207 одиночных полиморфных ЖЭК с преобладанием одной морфологии и дневным типом распределения. Обращало на себя внимание концентрация ЖЭК во время физической активности.

С учетом возраста, мужского пола, курения, гипер- и дислипидемии (липидограмма 04.12.2017 – общий холестерин 7,08 ммоль/л, триглицериды 3,18 ммоль/л, ЛПВП 1,17 ммоль/л, ЛПОНП 1,46 ммоль/л, ЛПНП 4,45 ммоль/л), был направлен на стресс-ЭхоКГ для исключения ИБС. Кроме того, представляла интерес закономерность появления одной морфологии ЖЭК (несмотря на их малочисленность – 207 и одиночный характер) на фоне ФН во время суточного мониторирования ЭКГ.

Стресс-ЭхоКГ (12.12.2017) — достигнута нагрузка 10 METs. Проба прекращена в связи с достижением субмаксимальной ЧСС (90%). При этом на пике ФН зафиксировано появление одиночных и парных мономорфных ЖЭК, идентичных по морфологии с теми, что преобладали во время ХМ и регистрировались преимущественно на фоне физической активности. Никаких жалоб пациент не предъявлял. С первой мин (32 с) ВП зарегистрирована неустойчивая мономорфная ЖТ с ЧСЖ 246 в 1 мин (продолжительностью 27 сек) — рисунок 19, 20.



Рис. 19 — Фрагмент электрокардиограммы в 12-ти отведениях — первая мин (32 с) восстановительного периода стресс-эхокардиографии
Примечание: начало ЖТ на ЭКГ в 12 отведениях (отмечено стрелками), фрагмент А — стандартные отведения, фрагмент В — грудные отведения.

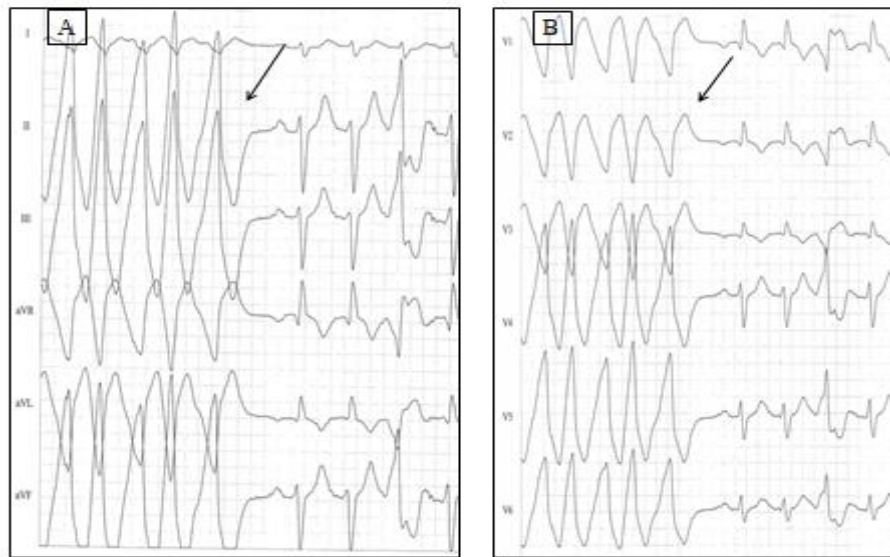


Рис.20 — Фрагмент электрокардиограммы в 12-ти отведениях — конец 1-ой мин восстановительного периода стресс-эхокардиографии
Примечание: окончание неустойчивой ЖТ в 12 отведениях (отмечено стрелками), фрагмент А — стандартные отведения, фрагмент В — грудные отведения.
Проба положительная по эхокардиографическим критериям — появилась дискинезия верхушки, дистальных отделов межжелудочковой перегородки, акинезия дистального, срединного сегментов передней стенки ЛЖ.

Пациент был экстренно госпитализирован для выполнения КАГ, на которой были диагностированы диффузные изменения в проксимальной трети ПМЖА с максимальным стенозированием до 80%, стеноз правой КА до 60 %. Во время беседы с пациентом после РМ, он проанализировал, что интенсивность нагрузки во время пробы была выше привычного уровня в быту. Таким образом нами был вовремя диагностирован пациент высокого риска ВАС, при кажущейся, на первой взгляд, благополучной клинической картине, то есть: отсутствии анамнеза ИБС, типичных жалоб, нормальной ФВЛЖ. Тщательный анализ поведения ЖА на фоне ФН позволил нам своевременно направить пациента на РМ.

Пункт III.B — результат пробы аритмологический сомнительный.

При регистрации нагрузочных аритмий, которые были единственным критерием прекращения ТТ с целью уточнения их характера использовался запатентованный «Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ИБС» — пункт III.B*.

В качестве демонстрации предлагается случай №3 пациента 63 лет, который обратился к врачу по поводу появившейся на фоне физической активности одышки, а также ощущений перебоев в работе сердца и сердцебиений. Во время ХМ зарегистрированы ЖЭК высоких градаций (4b по Ryan) — рисунок 21.

Название	всего	за 1000	в час	RR (мс)			Длина (компл.)			ЧСС (уд/мин)		Продолжительность		
				мин.	макс.	средн.	от	до	средн.	мин.	макс.	минимум	максимум	
Синусовый ритм														
---- Одиночные желудочковые экстрасистолы 1-го типа														
всё измер.	2303	21	96	335	696	452								
бодр.	1810	22	115	335	599	445								
сон	493	16	60	401	696	478								
физическая	23	35		346	494	371								
---- Одиночные желудочковые экстрасистолы 2-го типа														
всё измер.	274	2	11	284	599	379								
бодр.	236	3	15	284	599	378								
сон	38	1	5	346	479	388								
физическая	55	84		342	451	373								
---- Одиночные желудочковые экстрасистолы 3-го типа														
всё измер.	176	2	7	331	1214	428								
бодр.	130	2	8	331	708	410								
сон	46	1	6	405	1214	478								
---- Одиночные желудочковые экстрасистолы 4-го типа														
всё измер.	1	0	0	401	401	401								
бодр.	1	0	0	401	401	401								
---- Одиночные желудочковые экстрасистолы 5-го типа														
всё измер.	1	0	0	459	459	459								
бодр.	1	0	0	459	459	459								
---- Парные желудочковые полиморфные экстрасистолы														
всё измер.	99	1	4	350	619	426								
бодр.	88	1	6	350	619	421								
сон	11	0	1	377	525	469								
физическая	7	11		350	475	388								

Рис.21 — Фрагмент заключения холтеровского мониторирования на момент обращения. Статистика нарушений ритма сердца

Примечание: Объяснения в тексте.

С учетом жалоб пациента, факторов риска (мужской пол, возраст, наличие дислипидемии) для исключения ИБС была проведена проба с ФН. Проба была прекращена в связи с достижением субмаксимальной ЧСС = 123 в 1 мин (77%) при 7 METs. На пике выполненной ФН зарегистрированы одиночные и парные полиморфные ЖЭК (рисунок 22, фрагмент А). Повторный ТТ был полностью воспроизводим (в том числе по ЖА), что послужило показанием к проведению пробы с Ng (рисунок 22, фрагмент В).

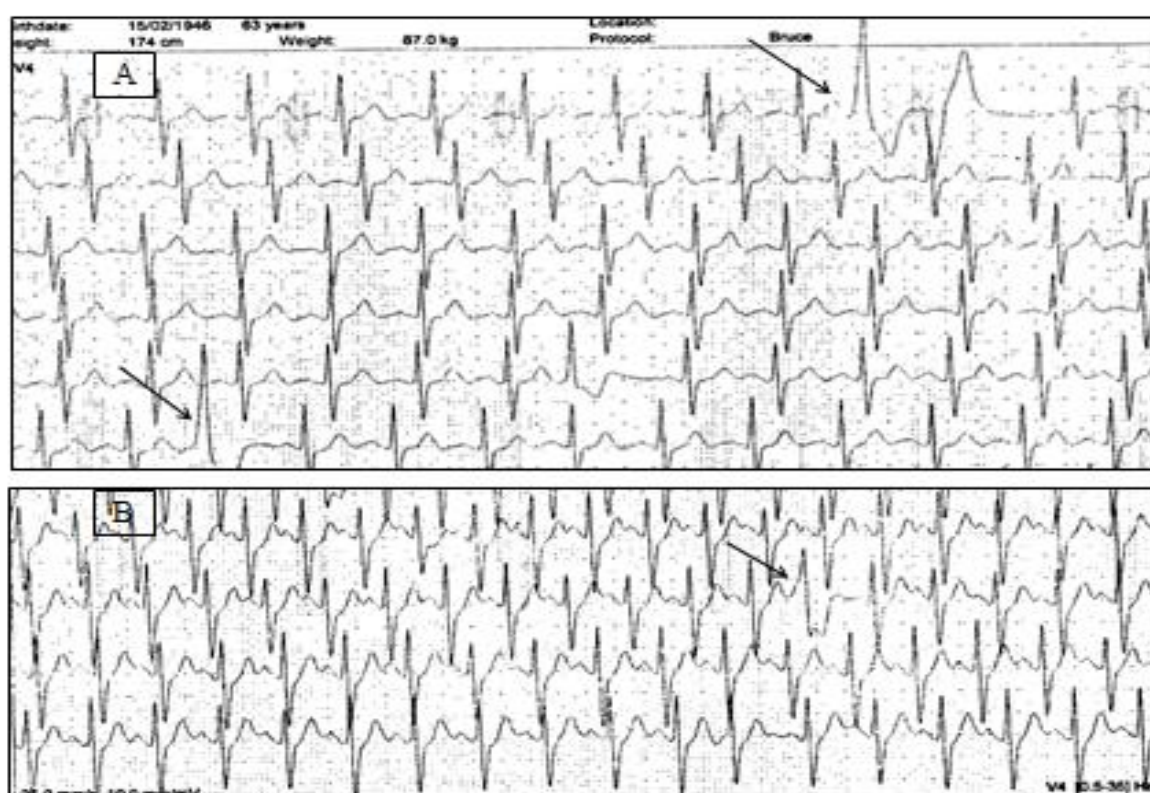


Рис. 22 — Пример электрокардиограммы в момент проведения пробы с физической нагрузкой

Примечание: фрагмент А — непрерывная запись ЭКГ в отведении V4 во время первого ТТ. Фрагмент В — непрерывная запись ЭКГ в отведении V4 во время пробы с Ng. Стрелками отмечены ЖЭК. Объяснения в тексте.

Результаты фармакологической пробы с Ng показали значительное уменьшение ЖА, как по количеству, так и по комплексности (зарегистрирован единичный одиночный ЖЭК — отмечен стрелкой), что наряду с повышением толерантности

к ФН (достигнуто 8,9 METs) свидетельствовало об ишемическом характере ЖА — рисунок 22, фрагмент В. Пациенту выполнена стресс-ЭхоКГ, на которой не было зафиксировано признаков стресс-индуцированной ишемии миокарда. На диагностической КАГ выявили стеноз средней трети ПМЖА левой КА до 35-40%, в связи с чем для уточнения наличия и визуализации области стресс-индуцированного нарушения перфузии миокарда выполнена ПЭТ сердца с ^{11}C - $\langle\text{БН}$. Результаты визуализирующей методики продемонстрировали наличие нарушений перфузии миокарда в сегменте, который соответствовал бассейну кровоснабжения стенозированной КА.

Спустя 6 лет у пациента появилась СН II ФК, а на повторной КАГ обнаружен локальный стеноз средней трети ПМЖА левой КА до 75%, локальный стеноз на границе средней и дистальной трети ПМЖА до 70%. При этом во время ХМ регистрировалась мономорфная ЖТ, с морфологией идентичной той, что была при пробе с ФН при первом визите 6 лет назад. Таким образом было продемонстрировано, что аритмии могут быть манифестом ИБС задолго до появления первых клинических характерных жалоб, а нагрузочный тест с Ng имеет раннюю информативность.

Пункт III.C — результат пробы положительный, но ЖА не связаны с ишемией миокарда.

На фоне общепризнанных критериев положительной нагрузочной пробы ЖА были не связаны со стресс-индуцированной ишемией миокарда, а именно:

- 1) уменьшались количественная характеристика и/или их комплексность;
- 2) нивелировались;
- 3) динамики не отмечалось.

Один из вариантов отображает клинический пример №4 пациента 78 лет с ПИКС, который обратился с жалобами на загрудинные боли и одышку при ходьбе на 200 м и более, купировавшейся при остановке или приемом Ng. Также отмечал ощущения перебоев в работе сердце, преимущественно днем, как на фоне физического или эмоционального напряжения, так и в покое.

По результатам ХМ зарегистрировано 12870 одиночных полиморфных ЖЭК с преобладанием одной морфологии (11974) и дневным типом распределения. 107 парных моно- и полиморфных ЖЭК, 17 эпизодов неустойчивой ЖТ в часы бодрствования.

Учитывая анамнез и жалобы пациента был выполнен ТТ — рисунок 24.

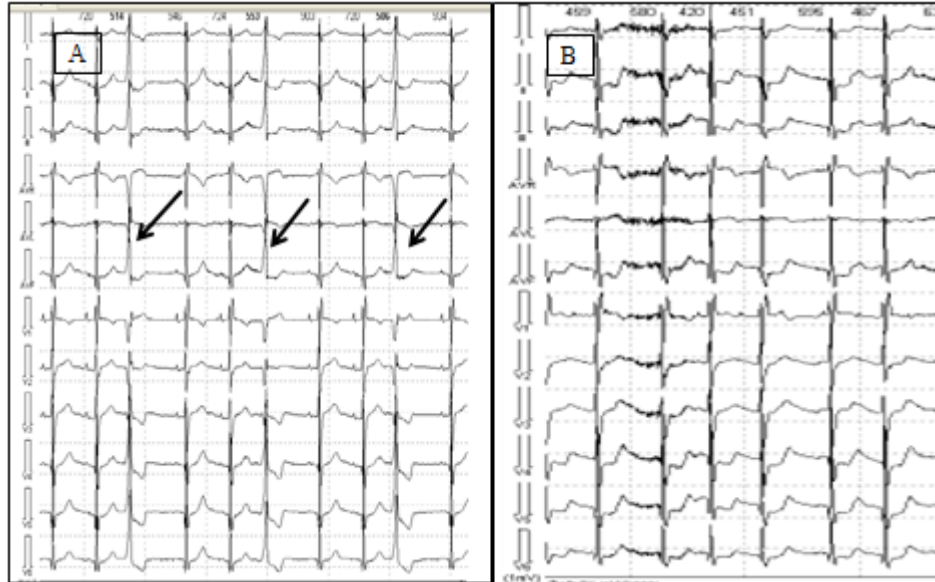


Рис. 24 — Пример электрокардиограммы в момент выполнения тредмил теста

Примечание: Объяснение в тексте.

Как видно из рисунка 24 (фрагмент А), в покое регистрировалась желудочковая аллоритмия по типу тригеминии. С первых мин нагрузки ЖЭК исчезли. Проба положительная по ЭКГ и клиническим критериям, однако ЖЭК не регистрировались на протяжении всей нагрузки и возобновились только на 4 мин ВП. Таким образом, несмотря на положительный результат ТТ, был диагностирован неишемический характер ЖА. Пациент был направлен на плановую КАГ и РМ с последующей оценкой ААЭ выполненной хирургической коррекции миокардиальной ишемии.

Пункт III.D — проба отрицательная, ЖА неишемические.

При получении отрицательного варианта пробы с ФН и любого из вариантов динамики неишемических ЖА (описанных в пункте III.C) поиск триггерного фактора аритмий был продолжен.

В качестве клинического примера №5 предлагается случай пациентки 67 лет с ПИКС (ИМ от 2011 г), с сохранной ФВ ЛЖ (54% по Simpson).

В анамнезе — коронарная ангиопластика со стентированием правой КА (2012 г), повторная плановая РМ в виде операции АКШ ПМЖА (2015 г).

Спустя 19 месяцев после РМ пациентка обратилась с жалобами на одышку при подъеме на 3 этаж, ощущения перебоев в работе сердца, сердцебиения, которые беспокоят как днем, так и ночью.

Из анамнеза известно, что ЖНР были зарегистрированы около 10 — 15 лет назад до дебюта ИБС, которая в то время была исключена по результатам ВЭМ (со слов пациентки, протокол исследования не сохранился).

На ЭКГ (06.02.2017 г.) — синусовый ритм с ЧСС 63 в 1 мин. Одиночные мономорфные ЖЭК. Признаки гипертрофии ЛЖ.

ХМ (13.03.2001 г.) — одиночные полиморфные ЖЭК в количестве 14761 за сутки исследования с преобладанием одной морфологии (13894) со смешанным типом распределения. До обращения в НИЛ подбиралась ААТ: амиодарон был отменен из-за развития кордарониндуцированного гипертиреоза, β -АБ — без эффекта.

Во время ХМ в НИЛ (30.12.2016 г.) были зарегистрированы ЖА, которые по количественным и качественным характеристикам относятся к «высоким градациям» — 5 градации по Ryan (рисунок 25).

Статистика нарушений ритма сердца

Название	всего	за 1000	в час	RR (мс)			Длина (компл.)			ЧСС (уд/мин)		Продолжительность		
				мин	макс	средн	от	до	средн	мин	макс	минимум	максимум	
--- Одиночные желудочковые парасистолы 1-го типа														
все измер.	27148	224	1147	374	805	507								
бодр.	17214	178	1102	374	778	504								
сон	9934	233	1234	428	805	511								
физическая	7	14		455	572	506								
--- Одиночные желудочковые парасистолы 2-го типа														
все измер.	1695	14	72	444	844	571								
бодр.	1670	17	107	444	798	569								
сон	25	1	3	634	844	704								
физическая	4	8		537	584	552								
--- Парные желудочковые мономорфные парасистолы 1-го типа														
все измер.	19	0	1	436	584	491								
бодр.	19	0	1	436	584	491								
--- Парные желудочковые полиморфные экстрасистолы														
все измер.	29	0	1	370	685	491								
бодр.	14	0	1	370	685	479								
сон	15	0	2	467	619	502								
--- Эпизод неустойчивого желудочкового полиморфного ускоренного ритма														
все измер.	1	0	0	447	840	579	4	4	4	96	96	2с	2с	
бодр.	1	0	0	447	840	579	4	4	4	96	96	2с	2с	

Рис.25 — Фрагмент заключения холтеровского мониторирования на момент обращения. Статистика нарушений ритма сердца

Примечание: Объяснение в тексте.

При оценке морфологии ЖЭК по ЭКГ от 2001 г. (до ИМ), 2015 г (после ИМ), ЭКГ и ХМ на момент текущего обращения (2016 г.) установлено, что ЖЭК прежней морфологии.

Принимая во внимание анамнез пациентки и жалобы на одышку, ЖА «высоких градаций» выполнен ТТ (рисунок 26).

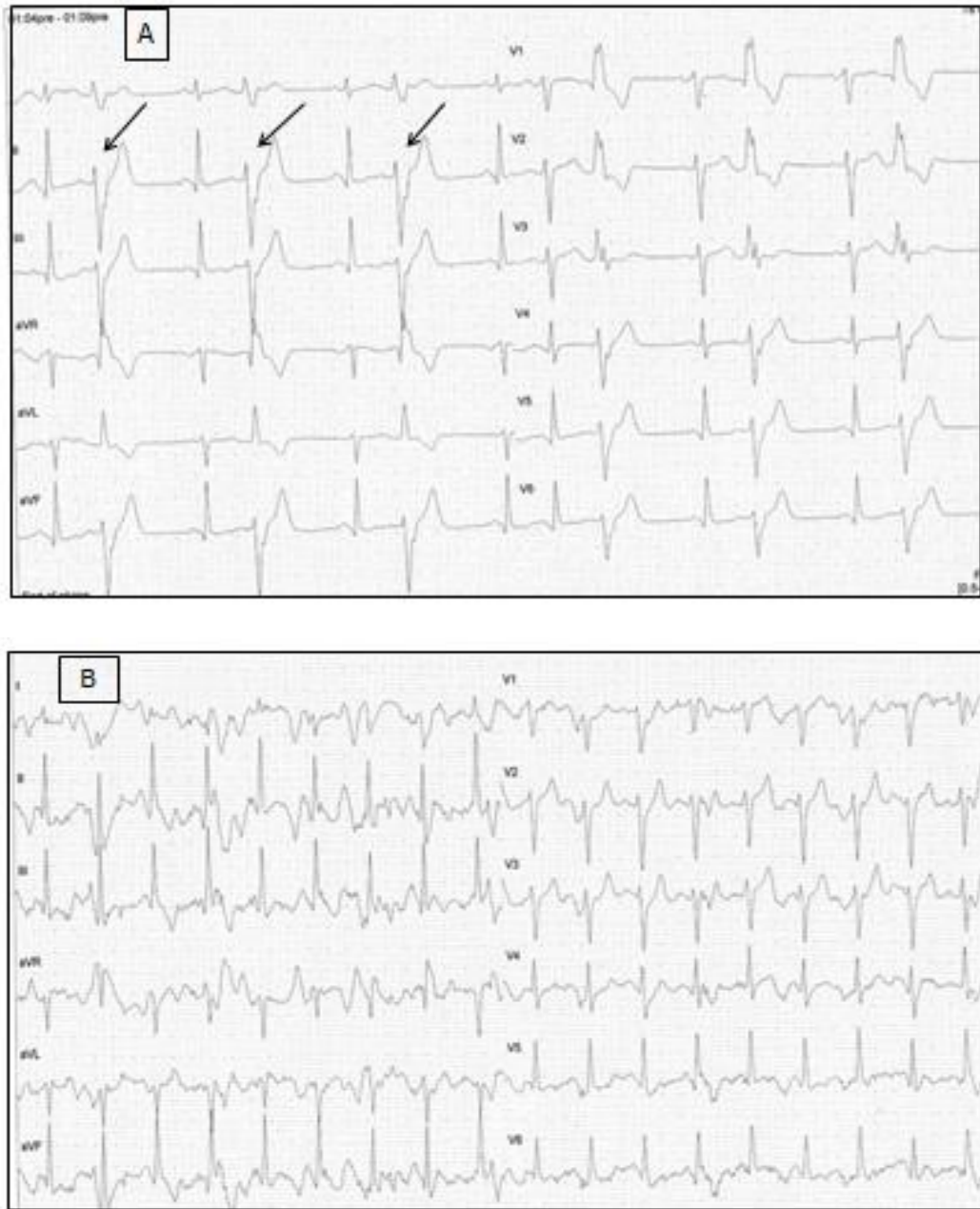


Рис. 26 — Фрагмент электрокардиограммы в момент выполнения тредмил теста

Примечание: фрагмент А — ЭКГ в 12 отведениях до нагрузки; фрагмент В — ЭКГ в 12 отведениях на пике теста.

Как видно на рисунке 26, фрагмент А — в покое регистрировалась желудочковая бигеминия (ЖЭК указаны стрелками). С первой мин ФН отмечалось резкое уменьшения количества ЖЭК, вплоть до полного их исчезновения на пике ТТ с достижением субмаксимальной ЧСС (86,3%) — рисунок 26, фрагмент В.

Таким образом, проба — отрицательная, ЖА на высоте нагрузочного теста исчезли, следовательно, аритмии неишемического характера.

В таких случаях, поиск причины ЖА был продолжен. Дальнейшая судьба пациентки будет освещена ниже в разделе, посвященном РЧА очага ЖЭК.

Визализирующие методы диагностики также были проведены всем пациентам для точности верификации стресс-индуцированной ишемии миокарда.

Пункт IV — определение показаний к КАГ.

Показания к КАГ основывались на общепризнанных критериях по результатам тестов с ФН: **IV.A** — КАГ показана; **IV.B** — КАГ не показана.

Пункт V — РМ: **V.A** — РМ показана; **VI.A** — оценка ААЭ выполненной РМ.

ААЭ проведенного оперативного лечения ИБС оценивался спустя 12 месяцев после РМ. В случаях, когда ЖА не регистрировались по результатам контрольных ХМ и нагрузочных проб было расценено наличие ААЭ (от неполного до полного — **пункт VI.A**) в соответствии с критериями, описанными в главе материалы и методы исследования. Если ЖА сохранялись, было установлено отсутствие ААЭ проведенного лечения (**пункт VI.B**).

Демонстрацией наличия ААЭ РМ может быть продолжение рассмотрения клинического случая №3. Повторное обращение пациента через 6 лет после выявления ЖА ишемического генеза, у которого на момент первого обращения (6 лет назад) отсутствовали показания к РМ. Причина настоящего обращения — появление СН II ФК.

Во время ХМ регистрировалась та же по морфологии неустойчивая мономорфная ЖТ, что и при пробе с ФН на момент первого обращения к врачу.

На повторной КАГ обнаружен локальный стеноз средней трети ПМЖА до 75%, локальный стеноз на границе средней и дистальной трети ПМЖА до 70%.

Выполнена одномоментная ангиопластика со стентированием ПМЖА с достижением оптимального ангиографического результата.

На контрольном ХМ через 12 месяцев после оперативного лечения ИБС было зарегистрировано снижение количества: одиночных ЖЭК на 85,8%; парные ЖЭК и УИР — не зарегистрированы (рисунок 27).

Название	всего	за 1000	в час	RR (мс)			Длина (компл.)			ЧСС (уд/мин)		Продолжительность	
				мин.	макс.	средн.	от	до	средн.	мин.	макс.	минимум	максимум
Синусовый ритм													
---- Одиночные желудочковые парасистолы 1-го типа													
всё измер.	531	6	22	484	996	547							
бодр.	487	7	28	484	996	548							
сон	44	2	7	504	644	535							
---- Одиночные желудочковые экстрасистолы 2-го типа													
всё измер.	3	0	0	540	596	573							
бодр.	1	0	0	584	584	584							
сон	2	0	0	540	596	568							
---- Одиночные желудочковые экстрасистолы 3-го типа													
всё измер.	2	0	0	808	828	818							
бодр.	2	0	0	808	828	818							

Рис. 27 — Фрагмент заключения холтеровского мониторирования после полной реваскуляризации миокарда. Статистика нарушений ритма сердца
Примечание: Объяснение в тексте.

Контрольный ТТ и стресс-ЭхоКГ отрицательные, ЖА не индуцировались.

Таким образом, был получен полный ААЭ от устранения субстрата ишемических ЖА после выполненной РМ.

Пункт VI.B — при отсутствии ААЭ после хирургической коррекции ишемии миокарда у пациентов с ЖА, которые были связаны с ней возможной причины могли служить:

- неполная РМ;
- присоединение вазоспастического компонента в КА;
- нарушения в микроциркуляторном русле сердечной мышцы;
- нарушения метаболизма кардиомиоцитов.

В случаях наличия любой из этих причин сохраняется анатомический субстрат ЖА, связанных с ишемией миокарда — миокардиальная ишемия.

При обсуждении возможности повторной РМ учитывалась топография очага аритмогенеза. При сопоставлении его локализации со стенозами КА, можно прогнозировать ААЭ повторной операции.

Демонстрацией может служить клинический случай №6 пациента 65 лет с ишемическими ЖА, которые сохранялись после неполной РМ. Пациент обратился с жалобами на дискомфорт в грудной клетке без четкой локализации, появление одышки, длительностью от нескольких секунд до 5-7 мин, которые появлялись при подъеме на 4-5 этаж или ускорении шага при ходьбе. Нитраты не принимал, ощущения купировались самостоятельно при остановке или замедлении шага.

Анамнез заболевания: в 2015 году (за 1 год до настоящего обращения) обследовался в связи с появлением одышки на фоне ФН. По результатам обследования была диагностирована ИБС (клинический эквивалент в виде одышки), выполнена плановая КАГ с одномоментной ангиопластикой со стентированием правой КА и маргинальной КА стентами без лекарственного покрытия. Реваскуляризация неполная, так как диагональная КА со стенозом 85% не была прооперирована в связи с малым ее диаметром — 2 мм.

Из представленных документов известно, что до РМ по данным ХМ регистрировались ЖА высоких градаций (4в градации по Ryan) — рисунок 28.

Название	всего	за		RR (мс)			Длина (компл.)		
		1000	час	мин.	макс.	средн.	от	до	средн
Синусовый ритм									
---- Одночные желудочковые экстрасистолы 1-го типа									
всё измер.	2907	27	121	352	936	426			
бодр.	2692	35	179	352	688	421			
сон	215	6	24	412	936	494			
физическая	43	103		372	464	409			
---- Одночные желудочковые экстрасистолы 2-го типа									
всё измер.	70	1	3	432	628	501			
бодр.	62	1	4	432	628	500			
сон	8	0	1	436	572	508			
---- Одночные желудочковые экстрасистолы 3-го типа									
всё измер.	27	0	1	396	456	417			
бодр.	22	0	1	396	456	413			
сон	5	0	1	432	440	435			
---- Парные желудочковые мономорфные экстрасистолы									
всё измер.	2	0	0	376	668	455			
бодр.	2	0	0	376	668	455			

Рис. 28 — Фрагмент заключения холтеровского мониторирования до реваскуляризации миокарда. Статистика нарушений ритма сердца

Примечание: Объяснение в тексте.

ЭКГ (19.09.2016) — синусовый ритм с ЧСС 59 в 1 мин. Признаки гипертрофии ЛЖ. В сравнении с предыдущими ЭКГ — без динамики.

ХМ (19.09.2016 — через 1 год после РМ) — сохранялись ЖА высоких градаций (рисунок 29).

Название	всего	за 100	в час	RR (мс)			Длина (компл.)			ЧСС (уд /мин)		Продолжительность	
				мин.	макс.	средн.	от	до	средн	мин.	макс.	минимум	максимум
Синусовый ритм													
---- Одночные желудочковые экстрасистолы 1-го типа													
всё измер.	3594	48	182	392	792	473							
бодр.	3588	72	304	392	792	473							
сон	6	0	1	440	716	556							
физическая	73	106		412	740	548							
---- Одночные желудочковые экстрасистолы 2-го типа													
всё измер.	7	0	0	452	492	475							
бодр.	5	0	0	452	484	470							
сон	2	0	0	484	492	488							
---- Парные желудочковые мономорфные экстрасистолы													
всё измер.	6	0	0	356	1668	523							
бодр.	6	0	1	356	1668	523							

Рис. 29 — Фрагмент заключения холтеровского мониторирования после неполной реваскуляризации миокарда. Статистика нарушений ритма сердца

Примечание: Объяснение в тексте.

Результаты стресс-ЭхоКГ (27.10.2016) показали стресс-индуцированную гипокинезию дистального сегмента межжелудочковой перегородки. В течение всей нагрузки регистрировались одиночные мономорфные ЖЭК.

Для уточнения генеза ЖА была выполнена повторная нагрузочная проба — рисунок 30.

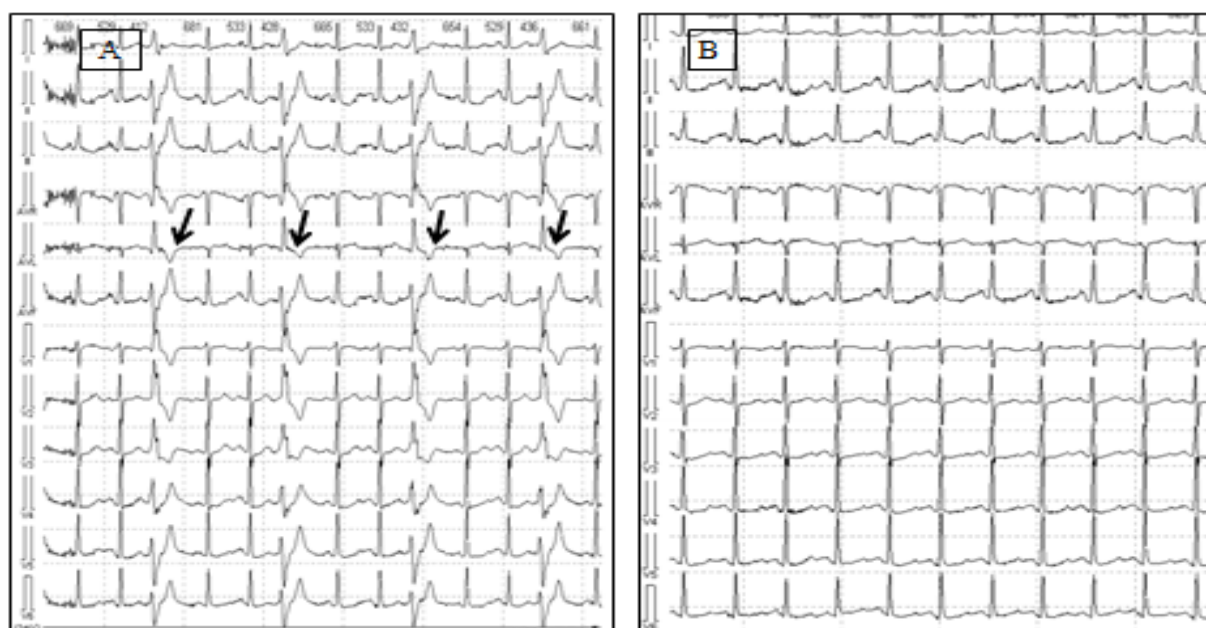


Рис. 30 — Фрагменты электрокардиограммы во время выполнения

третий тест

Примечания: фрагмент А — запись ЭКГ в 12 отведениях на пике нагрузочной пробы, стрелками показаны ЖЭК; фрагмент В — запись ЭКГ в 12 отведениях на пике пробы с Ng. Объяснение в тексте.

В претесте нарушения ритма не регистрировались.

Как показано на фрагменте А рисунка 30 — на пике ФН зарегистрирована желудочковая тригеминия (стрелками отмечены одиночные ЖЭК), пациент отметил появление дискомфорта за грудиной, который, однако, не заставил бы его остановиться при обычной бытовой нагрузке. С учетом достижения субмаксимальной ЧСС (75,3%) пробу было решено завершить. ЖА исчезли на 1 мин ВП. Результат проб был расценен как сомнительный, что послужило показанием к выполнению ТТ с Ng.

Фрагмент В на рисунке 30 демонстрирует ЭКГ на пике фармакологической пробы с Ng. Исчезновение ЖА на фоне приема Ng позволило предположить их ишемический характер.

Учитывая анамнез, жалобы пациента, наличие факторов риска развития ССО коллегиально было принято решение о проведении повторной КАГ с возможной одномоментной РМ.

Для уточнения локализации очага ЖА и прогнозирования ААЭ от оперативного лечения ИБС было выполнено НЭФКС (рисунок 31). По алгоритмам топической диагностики по поверхностной ЭКГ было получено, что очаг аритмогенеза располагался в области нижней стенки ЛЖ, базальной ее части.

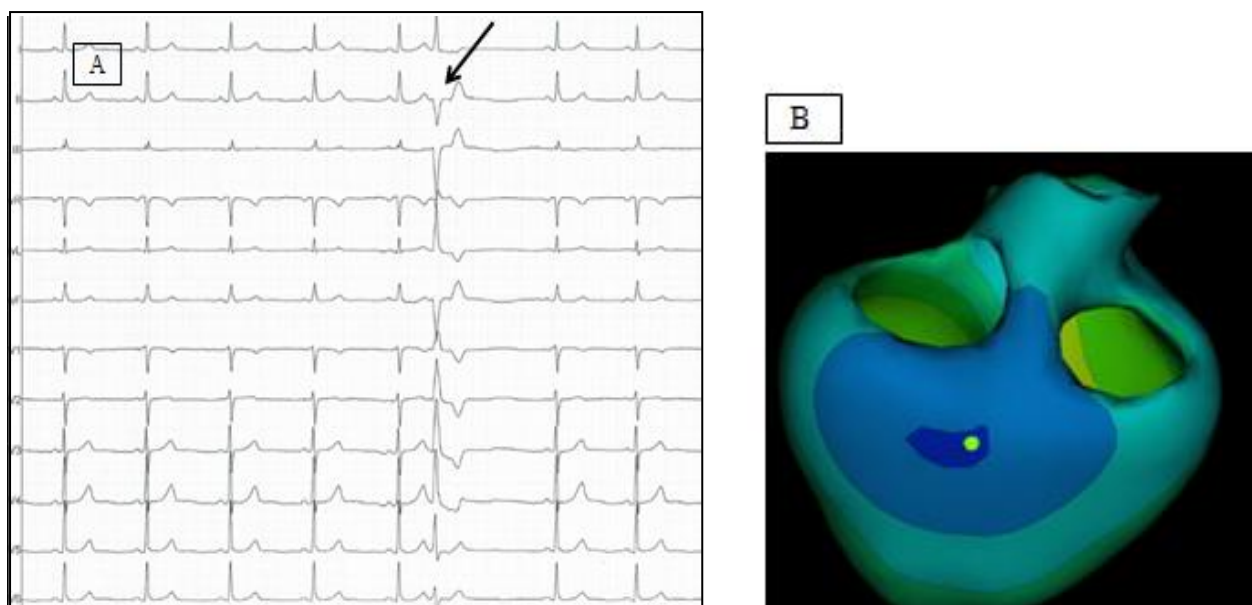


Рис. 31 — Фрагмент заключения неинвазивного электрофизиологического картирования сердца

Примечание: фрагмент А — запись ЭКГ в 2-ти отведениях на которой зафиксирована морфология ишемического ЖЭК (указан стрелкой), фрагмент В — электрофизиологическая модель зоны ранней активации ЖЭК (указана стрелкой).
Объяснение в тексте.

По результатам НЭФК выявлена ранняя зона активации желудочковой эктопии в области базальной части нижней стенки ЛЖ ближе к межжелудочковой перегородке со стороны эпикарда, что совпадало с результатами топической диагностики по поверхностной ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях.

Выполнена КАГ, в том числе с оценкой фракционного резерва кровотока. Стенты без значимого рестеноза/тромбоза. Периферия удовлетворительная. На фоне внутрикоронарного введения Ng (100 мкг) и аденозинтрифосфата (болюсно 6500 мк) сохранялось стенозирование диагональной КА 85%, в других КА гемодинамически значимых стенозов не выявлено. При сопоставлении результатов НЭФКС и КАГ было получено совпадение локализации очага ишемических ЖА и бассейна кровоснабжения нереваскуляризированной КА.

Таким образом, клинический пример иллюстрирует, что такая качественная характеристика ЖЭК, как локализация позволит проводить анализ ААЭ при планировании РМ у пациентов с ишемическим характером ЖА.

У пациента было доказано совпадение зоны локализации очага ЖЭК с областью кровоснабжения стенозированной КА, по результатам нагрузочных тестов аритмии носили ишемический характер, однако, возможности повторной РМ ограничены ввиду анатомического строения коронарного русла, поэтому пациенту была подобрана консервативная терапия ИБС, с оптимизацией препаратом, улучшающим метаболизм в кардиомиоцитах и достижением полного ААЭ (рисунок 32).

Название	всего	за 1000	в час	RR (мс)			Длина (компл.)			ЧСС (уд/мин)		Продолжительность		
				мин.	макс.	средн.	от	до	средн	мин.	макс.	минимум	максимум	
Синусовый ритм														
--- Одиночные желудочковые полиморфные экстрасистолы														
всё измер.	555	6	24	339	599	434								
бодр.	542	8	36	339	599	433								
сон	13	0	2	401	537	482								
физическая	33	23		339	529	417								
---- Парные желудочковые мономорфные экстрасистолы														
всё измер.	1	0	0	331	412	372								
бодр.	1	0	0	331	412	372								

Рис. 32 — Фрагмент заключения холтеровского мониторирования. Статистика нарушений ритма сердца

Как следует из рисунка 32 количество одиночных ЖЭК уменьшилось на 84,6% %, парных на 83,3 %, ЖТ/УИР не зарегистрировано.

Во время контрольной нагрузочной пробы ЖА не индуцировались.

Клинический случай демонстрирует, что хирургическая или медикаментозная коррекция ишемизированного миокарда посредством воздействия (устранения/уменьшения) на субстрат ишемических ЖА может иметь ААЭ.

Однако, РМ показана не всем пациентам с ИБС и в тех случаях, когда хирургическое лечение не может быть выполнено, мы анализировали возможности консервативного лечения пациентов со стабильной ИБС и сопутствующими ЖА. Так нам представляется важным отдельно рассмотреть возможности медикаментозного лечения пациентов с ишемическими и неишемическими ЖА.

Пункты IV.B и V.B — не показаны КАГ или РМ. В случаях отсутствия показаний к РМ индивидуальная ААТ определялась в соответствии с

установленным генезом ЖА — ишемический (IV.B.2; V.B.1) или неишемический (IV.B.1).

Пункт IV.B.1 — ЖА, не связанные со стресс-индуцированной ишемией миокарда. Причины развития аритмий, которые не имеют связи с ТИМ, у пациентов со стабильной ИБС следующие:

- дисфункция ВНС;
- отклонения психологического статуса;
- ЖА, фиксирующиеся задолго до дебюта ИБС и связанные с другими причинами.

Дисфункция ВНС.

У пациентов со стабильными формами ИБС выделяют также нагрузочные аритмии, но от ишемических ЖА их отличает ответ на нагрузочный тест с Ng. При этом стресс-индуцированные аритмии могут сохраняться или даже прогрессировать после приема препарата, что определяется гиперсимпатикотонией. С другой стороны, существуют вагусные ЖА, для которых характерно распределение в периоды покоя. Они уменьшаются и даже исчезают во время нагрузочного теста и индуцируются снова в позднем ВП. Во время ХМ вагусзависимые ЖА имеют закономерное распределение — в периоды отдыха (сон/покой), после приема пищи, при наклонах тела вперед. Это связано с изменениями в балансе ВНС — преобладании влияний парасимпатического отдела.

Клинической иллюстрацией является наблюдение за пациентом 47 лет с жалобами на одышку и перебои в работе сердца на фоне физической активности.

В претесте ЖА не регистрировались — рисунок 33, фрагмент А. Единственным критерием прекращения нагрузочной пробы послужила неустойчивая мономорфная ЖТ — рисунок 33, фрагмент В.

Получение воспроизводимой аналогичной по морфологии нагрузочной ЖТ послужило показанием для проведения фармакологической пробы с Ng. Однако в отличие от предыдущего клинического случая и варианта ответа на прием

нитрата у этого пациента было зарегистрировано увеличение комплексности ЖА — рисунок 33, фрагмент С.

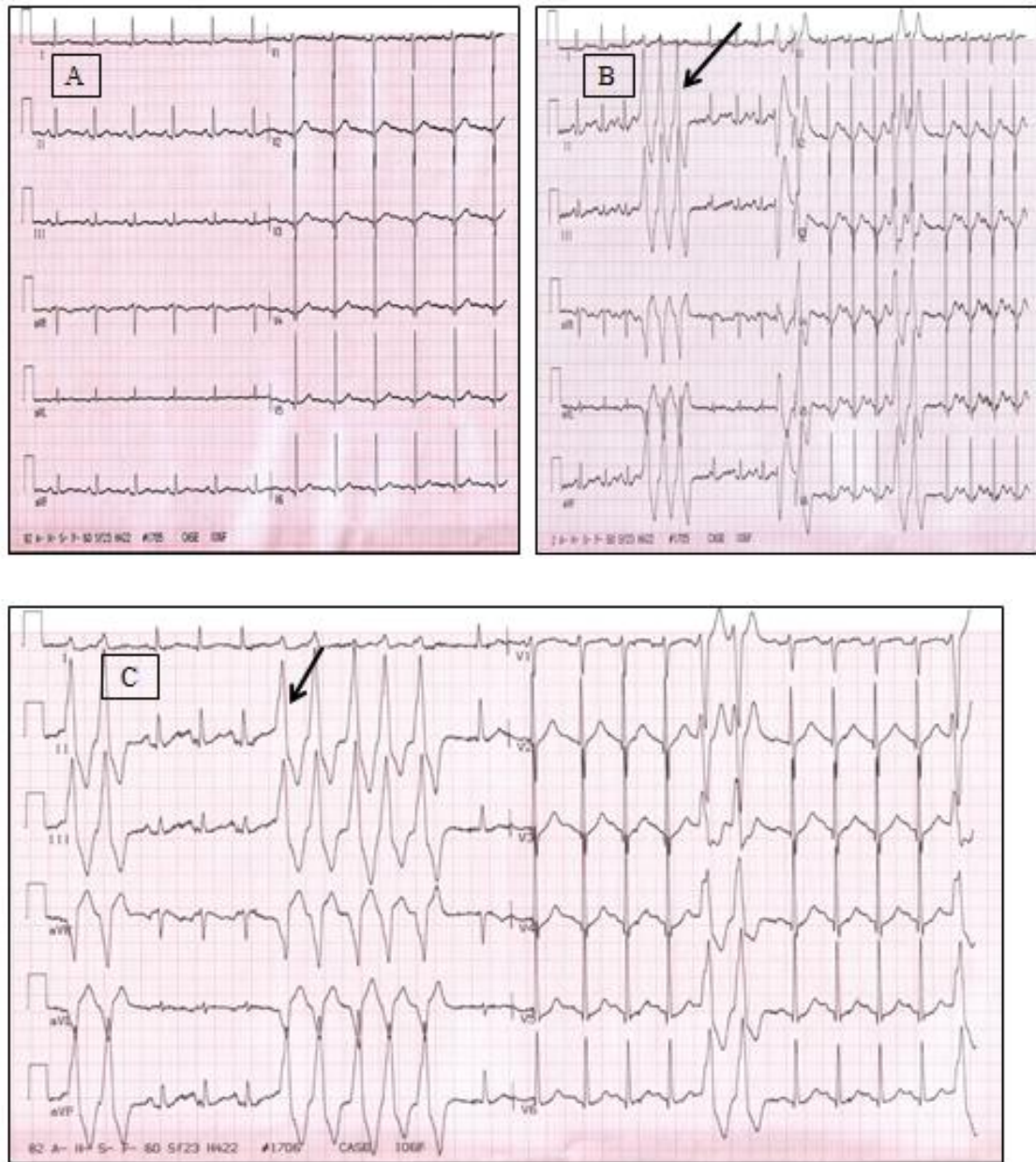


Рис. 33 — Фрагменты электрокардиограммы во время проведения пробы с физической нагрузкой

Примечание: изменения в визуализации ЭКГ на фрагментах А, В, С связаны с различным масштабированием.

Таким образом, ишемический генез ЖА был исключен, пациент продолжил обследование для уточнения возможной причины ЖНР.

Расстройства психологического статуса.

Вклад психогенного фактора в индукцию ЖА, не связанных со стресс-индуцированной ишемией миокарда, может быть установлен с использованием методов ПД.

Демонстративным является клинический случай №6 пациента 69 лет с ИБС, КАГ с одномоментной ангиопластикой со стентированием ПМЖА и огибающей КА в 2009 г с достижением полной РМ в анамнезе. Спустя 5 лет после ЧКВ стал отмечать появившиеся ощущения перебоев в работе сердца, сердцебиения.

ЭКГ (03.04.2014) — синусовый ритм с ЧСС 70 в 1 мин. Частые одиночные и парные полиморфные ЖЭК, которых не было ни на одной из представленных для сравнения ЭКГ с 2009 по 2014 г.

По результатам ХМ (24.04.2014) были диагностированы ЖА высоких градаций с дневным типом распределения (рисунок 34)

Название	всего	за 1000	в час	RR (мс)			Длина (компл.)			ЧСС (уд/мин)		Продолжительность	
				мин.	макс.	средн.	от	до	средн.	мин.	макс.	минимум	максимум
Синусовый ритм													
--- Одиночные желудочковые полиморфные экстрасистолы													
все измер.	19737	197	834	233	1331	482							
бодр.	19324	221	1074	233	1331	481							
сон	413	23	73	416	1062	518							
физическая	306	193		346	642	456							
---- Парные желудочковые мономорфные экстрасистолы													
все измер.	13	0	1	284	607	425							
бодр.	13	0	1	284	607	425							
физическая	1	1		350	432	391							
---- Парные желудочковые полиморфные экстрасистолы													
все измер.	242	2	10	358	1362	505							
бодр.	236	3	13	358	1362	504							
сон	6	0	1	455	946	535							
физическая	16	10		358	591	471							
---- Эпизоды неустойчивого желудочкового полиморфного ускоренного ритма													
все измер.	11	0	0	424	1237	642	3	3	3	70	95	1 с	2 с
бодр.	11	0	1	424	1237	642	3	3	3	70	95	1 с	2 с
физическая	1	1		525	864	734	3	3	3	72	72	2 с	2 с
---- Пароксизмы неустойчивой желудочковой полиморфной тахикардии													
все измер.	7	0	0	237	661	468	3	5	4	115	148	1 с	2 с
бодр.	7	0	0	237	661	468	3	5	4	115	148	1 с	2 с

Рис. 34 — Фрагмент заключения холтеровского мониторирования на момент обращения. Статистика нарушений ритма сердца ТТ (30.04.2014) — достигнуто 78,9 % от субмаксимальной ЧСС. Толерантность к ФН высокая (10,1 METs). Жалоб не было. В течение всей пробы (претест, пик ФН, ВП) регистрировались одиночные и парные ЖЭК без четкой динамики, однако было замечено, что ЖЭК учащались во время беседы с пациентом в претесте и позднем ВП (рисунок 35).

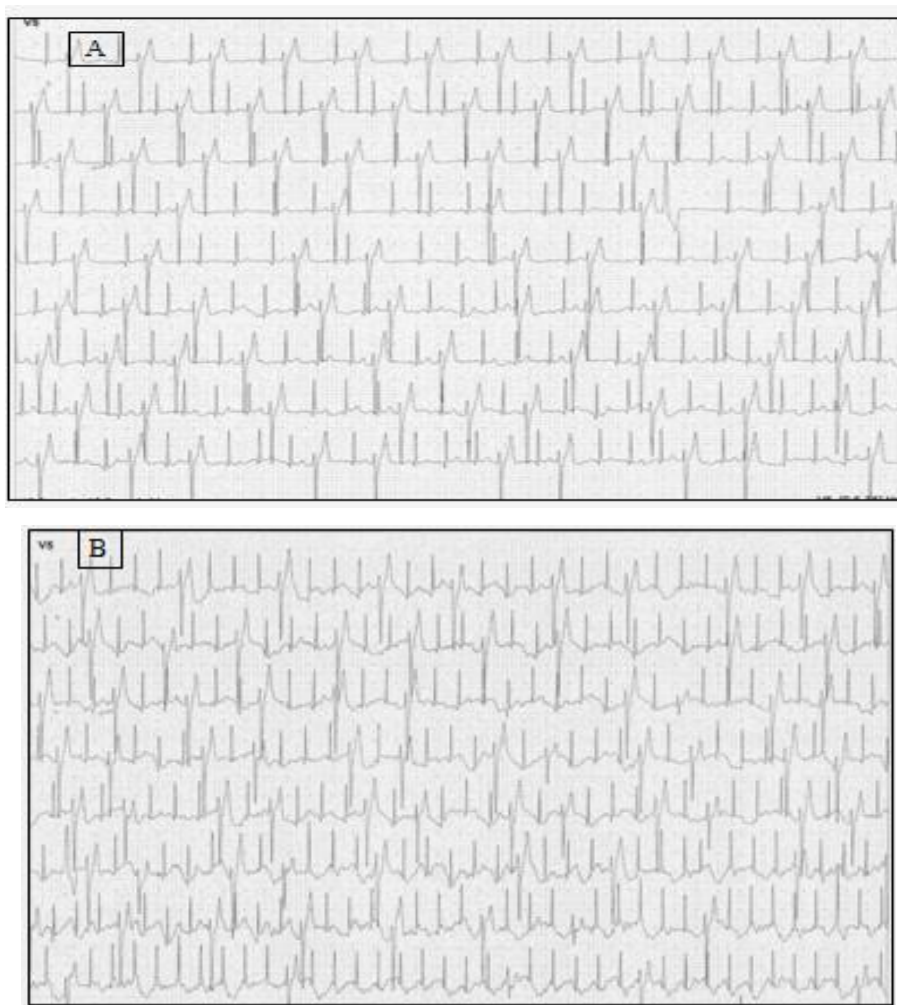


Рис. 35 — Фрагменты электрокардиограммы в момент выполнения тредмил теста

Примечание: фрагмент А — непрерывная запись ЭКГ в отведении V5 в претесте; фрагмент В — непрерывная запись ЭКГ в отведении V5 на пике нагрузки.

Проба отрицательная, ЖА носили неишемический характер.

По результатам НЭФК было показано, что ранняя зона активации желудочковой эктопии в области ВТ ПЖ на эпикардиальной поверхности.

Анализируя «поведение» ЖА во время ТТ в моменты разговора с пациентом, а также анамнез жизни (смерть близкого человека 3 года назад, что совпадало по времени с первыми ощущениями на перебои и сердцебиение), поиск причины ЖА был дополнен психодиагностикой. Во время проведения МП установлен значимый вклад психогенного фактора в индукцию этих аритмий, что продемонстрировано на рисунке 36.

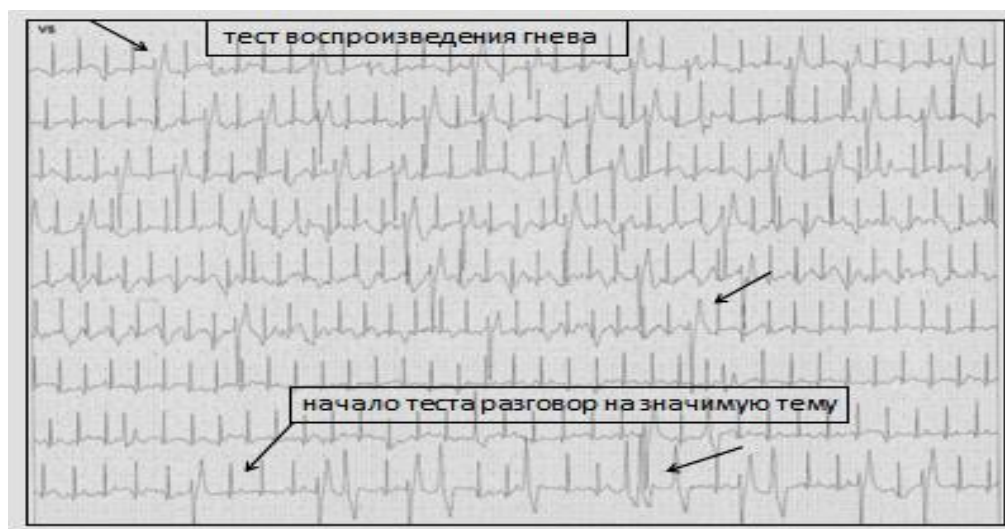


Рис. 36 — Фрагмент электрокардиограммы во время проведения ментальных проб — «воспроизведение гнева» и «разговор на значимую тему»

Примечание: непрерывная запись ЭКГ в отведении V5. Первые две стрелки — начало и конец теста «воспроизведения гнева». Третья стрелка указывает на начало теста «разговор на значимую тему», во время которой было зарегистрировано увеличение комплексности ЖА — появление парных ЖЭК, неустойчивой ЖТ.

Рисунок 36 демонстрирует, что во время проведения теста «воспроизведение гнева», «разговор на значимую тему» отмечено значимое увеличение количества одиночных ЖЭК; после окончания теста количество ЖЭК уменьшилось, что подтверждает значимый вклад психогенного фактора в индукцию этих ЖА.

Психологическое анкетирование выявило у пациента: высокий уровень ЛТ; высокий уровень СТ; очень выраженное НПН; снижение КЖ из-за ЖА на 36%.

Пациенту была проведена индивидуализированная комбинированная психокоррекция — психотерапия в сочетании с приемом анксиолитического препарата (тетраметилтетраазабициклооктандион) в среднесуточной дозе с достижением полного ААЭ (рисунок 37).

Название	всего	за 1000	в час	RR (мс)			Длина (компл.)		
				мин.	макс.	средн.	от	до	средн
Синусовый ритм									
--- Одноочные желудочковые парасистолы 1-го типа									
всё измер.	676	8	29	377	1187	489			
бодр.	541	7	34	377	786	479			
сон	135	6	19	482	1187	528			
физическая	21	16		420	673	549			
--- Одноочные желудочковые парасистолы 2-го типа									
всё измер.	203	2	9	397	1311	537			
бодр.	198	3	12	397	825	529			
сон	5	0	1	467	1311	833			
физическая	3	2		459	479	471			
--- Одноочные желудочковые парасистолы 3-го типа									
всё измер.	521	6	22	292	1070	539			
бодр.	241	3	15	292	918	506			
сон	280	13	39	397	1070	568			
физическая	5	4		381	498	454			
--- Одноочные желудочковые парасистолы 4-го типа									
всё измер.	48	1	2	463	1113	654			
бодр.	18	0	1	471	899	602			
сон	30	1	4	463	1113	685			
--- Парные желудочковые полиморфные экстрасистолы									
всё измер.	19	0	1	366	681	481			
бодр.	17	0	1	366	681	480			
сон	1	0	0	440	549	494			
физическая	1	1		537	619	578			

Рис. 37 — Фрагмент заключение холтеровского мониторирования после проведенной психокоррекции. Статистика нарушений ритма сердца. Из рисунка 37 следует, что количество одиночных ЖЭК уменьшилось на 92,7%, парных — на 92,6%, ЖТ/УИР — на 100%.

ЖА также не индуцировались во время контрольных МП.

Повторное психологическое анкетирование после 6 мес лечения показало снижение ЛТ до среднего уровня, СТ и НПН уменьшились до низкого уровня. Улучшилось КЖ, которое исходно было снижено из-за ЖА.

Клинический случай иллюстрирует, что при установленном вкладе психоэмоционального напряжения в аритмогенез у пациента со стабильной ИБС дополнение терапии индивидуально подобранным психокорректирующим лечением может иметь ААЭ.

У 2 (4,2%) пациентов II группы с неишемическим характером ЖА при тщательном сборе анамнеза было установлено, что аритмии регистрировались задолго до дебюта ИБС. В одном случае была выполнена РЧА очага ЖА с достижением полного ААЭ.

В I группе у 2 человек (7,4%) ЖА носили ишемический характер (подтвержденный результатами пробы с Ng и данными ПЭТ миокарда) и были первыми проявлениями ишемии миокарда, предвосхищая СН или её эквиваленты.

Рекомендованные, актуальные возможности в лечении пациентов с ЖА при стабильной ИБС включают:

- РМ;
- Стандартное медикаментозное лечение ИБС, коррекцию факторов риска, применение препарат антиишемического действия, препаратов, улучшающих прогноз;
- ААТ;
- РЧА очага ЖА;
- Имплантация КД.

Важность персонализированного подхода к выбору метода лечения обусловила разработку поэтапного подхода, структурированного в виде алгоритма, в котором учитываются нюансы патогенеза ЖА.

Дополнения медикаментозной терапии ЭС, ААП или обсуждение РЧА очага ЖА обсуждались на фоне оптимально подобранной терапии ИБС.

ААП были назначены 8 (10,7%) пациентам. В I группе с ишемическими ЖА соталол принимали 2 (7,4%) пациента, амиодарон не принимал ни один пациент. Во II группе с неишемическими ЖА соталол принимали также 2 (4,2%), амиодарон 4 (8,3%) пациента.

Амиодарон и соталол назначались только пациентам с пароксизмами ЖТ в сочетании с β -АБ, спустя 12 мес после РМ при наличии жалоб на перебои, сердцебиения, из-за которых сильно снижалось КЖ.

РЧА была выполнена 9 (18,8%) пациентам и только из II группы с ЖА, несвязанными с ТИМ.

Вопрос о хирургическом устранении очага ЖА обсуждался нами при отсутствии ААЭ от медикаментозной терапии (включая ААТ) или отказе пациента от их приема. Нами так же принималось во внимание, что РЧА является предпочтительным методом лечения ЖА у пациентов с ПИКС, у которых проба с ФН отрицательная, а ЖА носят неишемический характер (с преобладанием одной морфологии) и во время ХМ регистрируются равномерно в течение суток [83].

ААЭ после РЧА очага ЖА был достигнут у 5 пациентов (55,6%). При этом максимальный ААЭ был достигнут по уменьшению количества одиночных ЖЭК, что показано на рисунке 38.

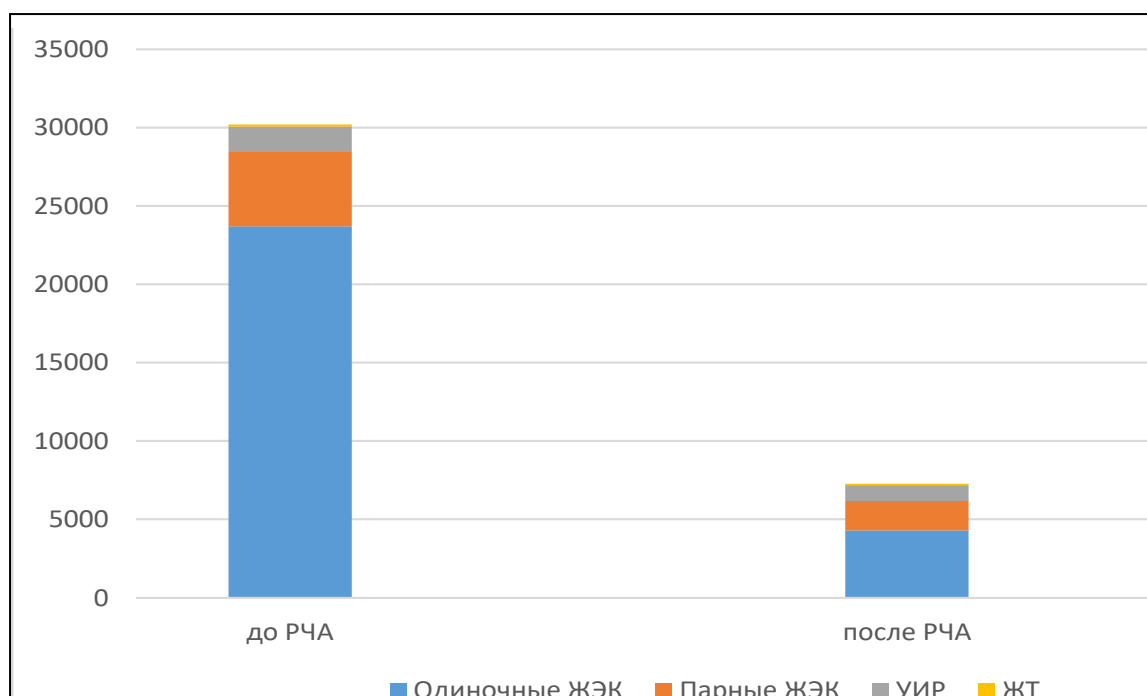


Рис. 38 — Динамика количества желудочковых аритмий после радиочастотной аблации очага аритмогенеза

Примечание: РЧА — радиочастотная аблация, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс, УИР — ускоренный идиовентрикулярный ритм, ЖТ — желудочковая тахикардия.

Так, рисунок 38 демонстрирует, что наиболее значительно уменьшилось количество одиночных ЖЭК от 23690 до 4293 ($p=0,03$). При анализе топографии очага ЖЭК было выявлено, что у 3-х из 5-ти пациентов очаг ЖА локализовался в ВТ ПЖ, у одного — в ВТ ЛЖ, еще у одного — в области ПИКС ЛЖ.

В меньшей степени ААЭ был достигнут по снижению количеству парных ЖЭК с 480 до 188 за сутки ($p=0,17$); УИР — с 157 до 59 ($p=0,44$), ЖТ — с 41 до 30 ($p=0,12$).

Демонстрацией успешного хирургического лечения ЖА служит продолжение клинического примера №5 пациентки 67 лет с ПИКС и неишемическими ЖА.

С учетом преобладания одной морфологии ЖЭК, отсутствием ААЭ от медикаментозного лечения (а также кордарониндуцированным гипотиреозом) в анамнезе, в качестве альтернативного метода лечения выбрана РЧА очага ЖЭК с предварительной плановой диагностической коронарошунтографией (КШГ).

Для уточнения локализации очага ЖЭК выполнено НЭФКС (04.07.2016) — зона ранней активации желудочковой эктопии определяется в задне-нижней области

ЛЖ со стороны эндокардиальной поверхности (рисунок 39), что совпадает с областью ПИКС по данным МРТ сердца с контрастированием гадовистом (МР-признаки постинфарктного фиброза в области задней стенки ЛЖ).



Рис. 39 — Фрагмент заключения НЭФКС

Примечание: ЭКГ в 12 отведениях, стрелками обозначены ЖЭК.

КШГ (01.02.2017) — нормально функционирующий шунт ПМЖВ, стенты правой КА и огибающей КА без значимого рестеноза/тромбоза.

РЧА очага ЖЭК в условиях навигационного картирования Carto (02.02.2017) — зона ранней активации в нижнелатеральной области ЛЖ, что совпадает с результатами НЭФКС.

На контрольном ХМ (03.09.2017) зарегистрированы только одиночные полиморфные ЖЭК 232 за сутки наблюдения (рисунок 40).



Рис. 40 — Фрагмент электрокардиограммы во время ХМ

Примечание: одномоментная запись ЭКГ в 12 отведениях, стрелкой отмечен одиночный ЖЭК.

Количество одиночных ЖЭК уменьшилось на 98 % (с 28843 исходно), парные ЖЭК, ЖТ/УИР не зарегистрированы.

Клинический пример демонстрирует успех в достижении ААЭ у пациентов с неишемическими ЖА.

Среди возможных причин отсутствия ААЭ проведенной РЧА очага ЖЭК можно отметить, что у 3-х (75%) из 4-х пациентов отмечался выраженный вклад психогенного фактора в индукцию ЖА, в то время как у пациентов с достижением ААЭ не было выявлено аналогичной связи. Однако количество наблюдений не позволяют сделать статистически достоверный вывод и разработка данной гипотезы будет продолжена.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Показаний к имплантации КД не было ни у одного пациента.

ГЛАВА 4. Обсуждение результатов

Несмотря на достигнутый прогресс в профилактике и лечении ИБС, по-прежнему занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности (до 31%) среди всех ССЗ [24-26]. В РФ смертность от ССЗ составляет 57,1%, на долю ИБС приходится 28,9%, т.е. более половины всех случаев. От осложнений ИБС в нашей стране ежегодно погибают 385,6 человек на 100 тысяч населения, что в 4 раза больше в сравнении со смертностью по той же причине на территории Евросоюза, составляющая 95,9 человек на 100 тысяч населения в год. Учитывая высокую распространенность ИБС, большую частоту инвалидизации и летальных исходов населения от этой болезни, продолжается изучение, как ее возможных причин, так и осложнений, среди которых особое место занимает ВАС, как наиболее опасное и трудно предсказуемое событие [27,28]. Еще в 1971 В. Lown и М. Wolf в клинической работе при наблюдении за пациентами с острым коронарным синдромом убедительно проследили цепочку развития ВАС: регистрация ЖЭК, которые трансформировались в ЖТ и в последующем в ФЖ. На основании результатов ряда авторитетных работ длительное время наличие ЖА у пациента с ИБС априори расценивалось, как потенциальная угроза развития ВАС [11,29]. В связи с этими представлениями было инициировано множество исследований, в которых путем медикаментозного подавления желудочковой эктопической активности полагали достичь успеха в предотвращении ВАС [7-10]. Однако результаты ряда многоцентровых рандомизированных исследований с включением тысяч пациентов с ИБС при подавлении желудочковой эктопической активности ААП не продемонстрировали ожидаемого снижения частоты ВАС [9,10]. А в исследованиях CAST, CAST II, несмотря на устранение ЖЭК, даже было получено увеличение частоты ВСС, в связи с чем эти исследования были досрочно прекращены [7,8]. В настоящее время среди медикаментозного лечения ЖА определенность в отношении улучшения прогноза внезапной смерти у пациентов с ИБС достигнута только для β -АБ и только у пациентов, перенесших ИМ [52-54]. Анализ результатов вышеописанных исследований показал, что факт наличия ЖА у пациентов с ИБС

сам по себе еще не может быть однозначно рассмотрен, как потенциальная угроза развития ВАС.

Попытки разобраться в прогностическом значении ЖА привели к ряду разработанных ЭКГ классификаций, в которых предлагалось разграничивать ЖА по классам преимущественно с учетом их количественных и качественных характеристик (комплексность, частоты сокращения желудочков (ЧСЖ) в эпизодах ЖТ/УИР) [11-14]. Ни в одной из предложенных систем градаций не учитывались такие клиничко-физиологические факторы как: связь ЖА со стенокардией (или её эквивалентами), ишемическими изменениями на ЭКГ, физической нагрузкой, сном, приемом пищи, эмоциональным напряжением и др.

Так, к примеру, рядом авторов было показано, что триада сочетания: острая ишемия миокарда — гиперсимпатикотония — ЖА повышают риск развития ВАС [39,262,271-267]. По-прежнему, большинство многочисленных экспериментальных работ преимущественно сосредоточены на изучении механизмов развития острой ишемии миокарда и разработке вариантов предотвращения и устранения ИМ, а также образования рубцов для улучшения выживания сердечной ткани. Только относительно ограниченное количество исследований посвящено изучению остро развивающегося аритмогенного риска при острой ишемии миокарда и это несмотря на тот факт, что существует настоятельная потребность в быстром действенном антиаритмическом лечении у пациентов с остро развивающейся ишемией миокарда [267].

Среди других факторов, кроме ЖЭК рассматривались ФВ ЛЖ, а также такие проявления ЭНМ, как турбулентность и вариабельность сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков, альтернация зубца Т. В последние годы к ним добавились фрагментация комплекса QRS (как желудочкового эктопического, так и собственного, синусового ритма). Однако, ни один из них убедительно не показал свою отрицательную прогностическую роль и к 2019 г, согласно рекомендациям ЕОК по профилактике ВСС и ведению пациентов с ЖА, все эти показатели могут рассматриваться как возможные предикторы фатальных аритмических событий только в совокупности [51-53]. Однозначность достигнута по таким

общепризнанными предикторам, ухудшающим прогноз: ИМ в анамнезе, зафиксированный факт ВСС или осатновки кровообращения, пароксизм устойчивой гемодинамическизначимой ЖТ, обморок, снижение насосной функции ЛЖ [52-54].

В настоящее время ведущая роль в прогнозировании ВСС отведена ФВ ЛЖ [52,54].

Так, в многочисленных исследованиях было доказано, что снижение сократительной способности ЛЖ менее 35%, является мощнейшим предиктором внезапных сердечных катастроф [43,44]. Тактика ведения пациентов со сниженной сократительной способностью ЛЖ детально изложена в многочисленных литературных источниках и регламентирована в актуальных рекомендациях [52-54].

Однако наряду с этими данными в ряде крупных работ было показано, что ЖТ/ФЖ часто возникают и при умеренно сниженной и даже сохранной ФВ ЛЖ [46-48]. По данным крупных исследований было установлено, что именно на пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ приходится большая часть случаев ВСС — от 51 до 70% [47,48].

Увлеченность гемодинамическими маркерами оставила без должного внимания другие показатели, о которых уже упоминалось выше — фоновая ситуация при которой регистрируются ЖА, связь аритмий с ишемией миокарда, дисбалансом ВНС, эмоциями и др. Так как их изучению посвящены работы отдельных групп исследователей, то к началу 2020 г все эти данные оказались разрозненными, что не позволяет составить полноценную картину пациента с сочетанием ИБС и ЖА [268].

В экспериментальной работе S.Kimura и соавт. было показано, что характеристики потенциала покоя и потенциала действия (ПД) при ишемии изменяются как в постинфарктной зоне, так и в интактном миокарде. Такие неоднородные изменения приводя к электрофизиологической нестабильности сердечной мышцы и развитию ЖА [95]. Оценивая записи мониторинга ЭКГ с документированной ЖТ/ФЖ у пациентов ИБС они не всегда регистрировались на фоне ишемии миокарда. Частота развития угрожающих жизни ЖА на фоне ишемических изменений на ЭКГ по данным разных авторов значительно варьирует [14,15]. От 12,6% случаев по результатам работ Bayers de Luna с соавт. до 52% по представлениям Repine CJ с соавт. [16,17]. Изучение результатов ХМ, данных анамнеза и ЭхоКГ позволили

некоторым исследователям сделать вывод, что при наличии рубцовых изменений ЖЭК являются частым триггером развития ЖТ [268].

Согласно полученным нами данным важно учитывать не только наличие перенесенного ИМ, значение ФВ ЛЖ, качественные и количественные характеристики ЖА, но и связь ишемических изменений ЭКГ (депрессии/элевации ST) с появлением ЖА, что является более важным критерием.

Неоднозначность и разнородность данных литературы и наш собственный опыт послужили причиной инициации этой работы [269,270]. Рядом авторов было показано, что именно взаимодействие триггерного фактора и аритмогенного субстрата — необходимые составляющие для развития ЭНМ и ВАС [2,57,269]. Субстратом ЖНР в группе пациентов, участвующих в нашем исследовании, являются изменения миокарда, характерные для стабильной ИБС [70,82,87,115,120,205,207,271]. Среди возможных модулирующих факторов аритмогенеза можно выделить такие как: ишемию миокарда, активацию симпатического отдела ВНС или дисбаланс ВНС, вазоспастические явления, нарушения психоэмоционального фона, изменения в микроциркуляторном русле, нарушения метаболизма в кардиомиоцитах [2,82,99,115,120,125,126].

Именно тщательный поиск возможного провоцирующего факторов ЖНР был положен в основу запланированной работы. Установление триггера ЖА у каждого конкретного пациента со стабильной ИБС позволило разработать индивидуализированный подход к дальнейшему ведению пациентов.

Была выбрана самая многочисленная и, что парадоксально, одновременно наименее изученная когорта — пациенты со стабильными формами ИБС, нормальной/слегка сниженной ФВ ЛЖ и ЖА так называемых высоких градаций (т.е. III-V по Ryan), которые зарегистрированы во время ХМ или во время пробы с ФН.

У всех пациентов данной группы стабильная ИБС была представлена следующими формами: СН I-III ФК, безболевого ишемией миокарда и ПИКС.

Исходно все пациенты с учетом результатов пробы с ФН и отчасти мониторинга ЭКГ были разделены на 2 группы, в основу деления которых было

положено наличие четкой связи ЖА с достоверными клиническими и/или ЭКГ проявлениями ТИМ.

Таким образом, I группу составили пациенты с ЖА ишемического характера, которые характеризовались тем, что ЖЭК появлялись и/или нарастали (прогрессировали) по количеству и/или комплексности во время достоверных клинических и ЭКГ критериев ишемии миокарда в ходе нагрузки или/и в раннем ВП (1-я мин), а при проведении фармакологической пробы с Ng исчезали и/или уменьшались по количеству и/или комплексности.

Проба с Ng проводилась всем пациентам с ишемическими ЖА, но особенно важное значение она имела у пациентов, у которых единственным критерием прекращения нагрузочной пробы была неустойчивая ЖТ. Им мы выполняли пробу с Ng (после проверки на воспроизводимость результатов). Исчезновение или уменьшение количества и комплексности ЖА (наряду с повышением толерантности к ФН) интерпретировался как положительный ответ, а ЖНР трактовались, как ишемические.

Как уже указывалось ранее, под прогрессированием ЖА мы имели в виду появление парных ЖЭК, УИР, ЖТ, если в претесте регистрировались только одиночные ЖЭК, а также увеличение количества комплексов в цепи УИР/ЖТ.

Положительный ААЭ Ng был оценен нами в пользу ишемического происхождения этих ЖА, так как в ряде экспериментальных работ было показано, что Ng обладает ААЭ при острой ишемии миокарда, что связано с высвобождением кальцитонина, активацией протеинкиназы С и митохондриальных К-каналов [272]. Аналогичные результаты были получены в эксперименте Hitoshi Yui и соавторов [273] продемонстрировавших, что частота возникновения ЖА, вызванных острой ишемией миокарда и последующей реперфузией, достоверно снижалась на фоне приема Ng.

ААЭ Ng также был продемонстрирован в ряде клинических работ, которые показали эффективность нитратов короткого действия в подавлении желудочковой эктопической активности при острой ишемии миокарда [40,41 274]. Изучался аналогичный эффект и при применении Ng у пациентов со стабильной ИБС и ЖА,

которые появлялись во время тестов с ФН. Так А. Margonato с соавторами [275]. было продемонстрировано, что у пациентов с ИБС, у которых во время ФН устойчиво (не в одном тесте/неоднократно) развивались ЖНР (вплоть до ЖТ) после применения Ng одновременно с увеличением толерантности к ФН, уменьшением клинических проявлений СН отмечалось значимое уменьшение ЖА как по количеству, так и по комплексности, вплоть до их полного подавления. При этом в группе контроля, получавших плацебо, аналогичного ААЭ не отмечалось. Авторами были сделаны выводы, что подавление Ng нагрузочных ЖА, возникающих во время ишемии миокарда, является показателем их ишемического происхождения. А последующее наблюдение за данными пациентами показало сохранение ААЭ от приема пероральных нитратов [41,274;275]. Кроме того, есть сообщения, что Ng значимо повышает порог ФЖ только при ишемии миокарда, не имея аналогичного эффекта при нормальном кровотоке в КА. Ng обладает наиболее выраженным ААЭ среди других антиангинальных препаратов при лечении ишемических ЖА, увеличивает порог для развития ФЖ только на фоне острой ишемии [37,39-41].

В случаях нагрузочной ЖТ, которая купировалась Ng, таким пациентам дополнительно, выполнялась стресс ЭхоКГ, положительный результат которой еще раз подтверждал наличие ТИМ и связь ЖА с ней.

Таким образом, у всех пациентов I группы проба с ФН была положительной и ЖА имели ишемический характер, то есть:

- наличие четкой временной связи воспроизводимых ЖА с доказанной транзиторной ишемией миокарда,
- положительный ААЭ от приема Ng.

II группу составили пациенты, у которых наблюдались более разнообразные варианты, как результатов пробы с ФН, так и поведения ЖА во время этих проб.

Разнообразие динамики ЖА заключалось в том, что:

- II.a ЖА появлялись и прогрессировали по количеству и/или комплексности, но при этом у всех пациентов проба с Ng была отрицательной. То есть во время пробы с Ng аритмии либо сохранялись без динамики, либо отмечалось нарастание эктопической активности по количеству и/или комплексности. ЖА,

прогрессирующие во время ФН, более вероятно, имели гиперсимпатикотонический характер на фоне увеличения выброса катехоламинов, что отражается в учащении ЧСС, повышении АД, развитии тканевого ацидоза и гипоксии. Имеются литературные данные об экспериментальном подтверждении, что на фоне ишемии миокарда аритмогенезу способствует стимуляция симпатического отдела ВНС, а гиперпарасимпатикотония, наоборот, оказывает протективный ААЭ [276]. Отрицательный результат нагрузочного ЭКГ-теста и пробы с Ng, был также подтвержден отрицательной стресс Эхо-КГ пробой.

- II.в ЖА значительно уменьшались по количеству и/или комплексности, вплоть до полного исчезновения при ФН, в том числе у пациентов с положительным результатом нагрузочной пробы, что указывало на отсутствие связи нарушений ритма и ишемических изменений и еще раз подтверждало представление о том, что у пациентов со стабильной ИБС ЖА могут носить, как ишемический, так и не ишемический характер.

- II.с ЖА оставались без изменений (как по количеству, так и по комплексности) в течение всего теста. У всех пациентов при этом проба была отрицательной (с достижением субмаксимальной ЧСС).

Таким образом, всех пациентов во II группе объединяло, что ЖА были не связаны со стресс-индуцированной ишемией миокарда.

Примечательно, что в I группе на фоне пробы с ФН комплексность ЖА была выше, чем во II и, соответственно, по системе градаций ЖА, предложенной М. Ryan (1975 г) для пациентов со стабильными формами ИБС, в I группе аритмии были более высоких градаций. Вероятно, этот факт объясняется тем, что во время проведения пробы с ФН, активировался триггерный фактор ишемических ЖА — индуцировалась ТИМ, что приводило к развитию ЭНМ и формированию очага аритмогенеза.

Обе группы (I и II) были сопоставимы по ЧСС, АД — как исходных показателей, так и достигнутых на пике ФН; существенных различий по времени продолжительности пробы и достигнутой ЧСС (в % от максимальной), показателю аэробной активности миокарда не было получено. В обеих группах преобладали пациенты со средней

толерантностью к ФН и средним риском развития ИМ и выживаемости, согласно рассчитанному индексу Дюка.

Кроме того, в I группе с ЖА, связанными с ТИМ, было больше пациентов с высокой толерантностью к ФН в сравнении со II с неишемическими ЖА. Это вероятно, было связано с тем обстоятельством, что пациенты с ишемическими ЖА и высоким риском развития ИМ (высокой претестовой вероятностью стенозирования КА, низкой толерантностью к ФН), подверглись госпитализации и РМ в первую очередь и не попали в наше исследование, которое проводилось в основном на амбулаторном этапе.

В обеих группах у всех пациентов регистрировались одиночные и парные ЖЭК, в то время как неустойчивые ЖТ и/или эпизоды УИР достоверно преобладали у пациентов II группы.

Эпизодов устойчивой ЖТ/УИР не было зафиксировано ни в одном случае наблюдения. Во II группе с неишемическими ЖА в отличие от I группы достоверно чаще встречались полиморфные ЖА. Возможно, это было связано с преобладанием во II группе пациентов с ПИКС, который, как известно, может служить дополнительным субстратом для образования большего количества очагов аритмогенеза на границе гибернирующего миокарда и рубца, что было подтверждено и результатами топической диагностики очагов аритмогенеза, полученными в нашем исследовании [271]. Известно, что это зона с наибольшей разницей потенциала действия, что может способствовать развитию ЭНМ [275]. Полиморфизм ЖЭК, более характерный именно для пациентов II группы, перенесших ИМ, вероятно, мог быть обусловлен и более выраженным диастолическим коридором (разным интрамиокардиальным проведением) распространения импульса по миокарду в условиях наличия рубцовых полей [277].

Проведенный многофакторный анализ выявил связь мономорфного характера ЖА у пациентов I группы и его локализацией в бассейне стенозированной КА (при сопоставлении данных топической диагностики и результатов инвазивной КАГ) у пациентов с однососудистым поражением. В то время как полиморфные ЖЭК в I группе пациентов с ишемическими ЖА были при многососудистом поражении или

при сочетании одного очага ЖА с доказанным ишемическим характером и одним-двумя очагами ЖА, которые не имели связи с ТИМ, регистрировались в единичном количестве и, как правило, не имели установленного триггерного фактора.

По распределению динамики ЖА в течении суток во время ХМ в I группе преобладал дневной тип распределения ЖА. Вероятно, это могло быть связано с увеличением физической активности пациента, которая служила провоцирующим фактором развития ТИМ и, таким образом, индукции ишемических ЖА. В то время как во II группе с неишемическими аритмиями преимущественно регистрировался смешанный тип их распределения. Так, аритмии регистрировались, как на фоне ФН, так и в покое, во время сна, эмоционального напряжения или сразу после приема пищи/выкуривания сигареты и др. У части пациентов при дальнейшем обследовании был установлен значимый вклад в индукцию ЖА одного из таких факторов как психогенный, дисбаланс ВНС и др.

В обеих группах преобладал парасистолический характера ЖНР (колебания предэктопических интервалов больше 100 мсек, сливные комплексы, наличие общего делителя), что может быть проявлением как триггерной активности, так и патологического автоматизма.

Известна способность ТИМ выступать одновременно как в качестве триггерного фактора ЖА, так и в качестве электрофизиологического субстрата – активация механизма повышенного автоматизма [278].

Эти данные перекликаются с полученными в нашем исследовании результатами топической диагностики ЖНР, где было показано совпадение очага аритмогенеза ишемических ЖА и зоны кровоснабжения стенозированной КА. Только в одной из работ доступных нам мы встретили перекликающиеся с нашими данными результаты [279]. Автором также было продемонстрировано, что очаг ишемических ЖА локализован в бассейне стенозированной КА, что согласуется с нашими представлениями.

Среди других возможных причин ЖА в I группе можно предполагать, разнообразные сочетания нарушений возбудимости и проводимости сердечной мышцы: стресс, дисбаланс вегетативной регуляции сердечной деятельности,

гиперкатехоламинемия и др.; гипертрофией миокарда; дисметаболическими изменениями (внеклеточный ацидоз, гиперкалиемия) [280,281]. В литературе показано, что в основе развития ЖА при острой ишемии миокарда лежит механизм кругового движения импульса, то есть образованию локального круга циркуляции возбуждения — петли re-entry, чему способствует наличие фиброзного очага в миокарде что создает условия для десинхронизации импульса. Кроме того, петля re-entry может охватывать и значительную часть проводящей системы желудочков, когда возбуждение распространяется антероградно по одной, а ретроградно — по другой ветви пучка Гиса. Развитию ЖТ на фоне острой ишемии миокарда также способствует усиление автоматизма или мембранных осцилляций в клетках Пуркинье и в клетках сократительного миокарда. Было показано, что одновременно может образовываться две и более петель re-entry и, таким образом, функционирование нескольких очагов автоматизма, то есть происходит разобщение миокарда на мелкие «независимые» участки с образованием полиморфных ЖТ [282].

Во II группе по данным топической диагностики было получено, что очаг аритмогенеза среди 13 пациентов без признаков классической парасистолии чаще локализовался на границе жизнеспособного миокарда и рубцовой зоны, которая, вероятно, представлена гибернирующим миокардом. Также обращало внимание, что у этих 13-ти пациентов II группы ЖА высокой комплексности (парные ЖЭК, ЖТ, УИР) во время суточного мониторирования ЭКГ чаще регистрировались в утренние часы в момент пробуждения, что может быть проявлением дисбаланса ВНС, который в свою очередь способствует электрической негомogeneity сердечной мышцы и аритмогенезу. Циркадность, свойственная ряду ЖНР показана в ряде работ: аритмии преимущественно регистрируются в ранние утренние часы, что перекликается с фактом более высокой частотой ВСС в утренние часы в сравнении с остальными сутками [283,284].

В литературе, по прежнему, дискутабельна степень опасности ЖНР в зависимости от их расположения в сердечном цикле. Есть мнения, что «ранние R на T» эктопические импульсы возникая в фазу относительной рефрактерности

кардиомиоцитов, т.е. в момент, когда ПД еще не завершен (от -30 до -70 мВ), попадают в уязвимый период сердечного цикла и таким образом способны провоцировать полиморфную ЖТ и ФЖ [87,285-287]. Основным условием для появления такой ранней триггерной активности является наличие в миокарде участков дисперсии рефрактерности — разной величины трансмембранного потенциала между смежными участками в период реполяризации. К предрасполагающим факторам их появления относят прежде всего ишемию миокарда, а также выраженную брадикардию, гипокалиемию, гипомагниемию [288,289]. По мнению других авторов, опасность представляют поздние ЖЭК, так как потенциал действия эктопического импульса возникает после окончания потенциала действия основного (собственного) QRS-комплекса, приводя к развитию ЖА высокой комплексности. Полагают, что основным условием для появления таких поздних осцилляций является перегруженный ионами Ca^{2+} гиперполяризованный миокард, а это возникает при избыточном влиянии на него катехоламинов, так, например, возникают тахизависимые ЖЭК при ФН или при стрессе (остром/хроническом) в том числе у пациентов со стабильной ИБС [290-292]. По мнению других исследователей, наибольшую опасность представляет независимый очага аритмогенеза с большой частотой продукции импульсов, не зависящий от синусового ритма. Такие характеристики позволяют эктопическому импульсу попасть в уязвимый период желудочков с большей вероятностью. Напомним, что у 76% (57) человек были получены признаки желудочковой парасистолии. При этом в 10,7 % (8 человек только из I группы с ишемическими ЖА) случаев имело место нарастание желудочковой эктопической активности (до ЖТ) во время ФН. В опубликованных ранее работах уже было продемонстрировано, что ишемия миокарда в сочетании с гиперсимпатикотонией уменьшают порог развития ФЖ [84]. Разнородные результаты и неоднозначные мнения исследователей не позволяют сделать достоверные выводы о прогностическом значении механизма развития ЖА (триггерный, автоматизм, re-entry).

При анализе результатов топической диагностики очага ЖА по данным поверхностной ЭКГ в 12-ти отведениях и НЭФКС было установлено, что у

пациентов I группы с ишемическими аритмиями эктопический очаг локализовался только в ЛЖ и чаще со стороны эпикардиальной поверхности реже в межжелудочковой перегородке. У пациентов II группы с неишемическими ЖА очаг аритмогенеза одинаково часто локализовался в ЛЖ и ПЖ, как на эпи- так и на эндокардиальной поверхностях. Кроме того, у пациентов II группы было отмечено совпадение области расположения аритмогенного очага с зоной ПИКС. Это особенно обращало на себя внимание, так как известно, что ЖТ у пациентов с перенесенным ИМ часто исходят именно из области постинфарктного рубца [271]. Таким образом, результаты топической диагностики ЖА показали, что у пациентов с ПИКС локализация очага ЖЭК не всегда совпадает с областью постинфарктного фиброза миокарда — совпадение было получено только у 27% пациентов II группы с неишемическими ЖА.

В литературе подробно описано участие ВНС в развитие ЖА у больных с ИБС [293-295]. Данные аутопсии с гистологическим исследованием миокарда, внезапно умерших пациентов продемонстрировали, значительные очаги истощения в адренергических сплетениях катехоламинов [296]. Остро развивающаяся ишемия в передней стенке ЛЖ способствует гиперсимпатикотонии, в то время как развитие острой сосудистой катастрофы в нижней стенке чаще активирует парасимпатическое звено. Эти проявления дисбаланса ВНС обусловлены строением иннервации сердца: большей плотностью афферентных окончаний парасимпатических волокон в области нижней стенки ЛЖ и симпатических — в передней стенке [297,298]. Гиперпродукция норадреналина при развитии ишемии и гиперсимпатикотонии обуславливают нейрональную дисфункцию сердца при развитии ССЗ. В зависимости от длительности существования и выраженности ССЗ развивается функциональное или анатомическое повреждение симпатических афферентных окончаний. Продолжительное повышение активности симпатического звена ВНС может обуславливать гипертрофию миокарда, способствовать развитию ишемизированных и фиброзированных полей, очаги патологического аритмогенеза, апоптоз кардиомиоцитов [109, 299-302]. Острая ишемия в сердечной мышце сопровождается увеличением концентрация катехоламинов в 1000 раз, с

одновременным замедлением обратного захвата норадреналина кардиомиоцитами симпатическими синапсами — развивается кардиотоксический эффект [303-306]. В остром периоде ИМ дисбаланс в симпатической иннервации сердца характерен как для зоны острой ишемии, так и для граничащих с ней, участков миокарда, что было объективизировано результатами радионуклидного анализа ВНС [307-309]. Известна более высокая чувствительность к ишемии симпатических окончаний в сравнении с клетками миокарда [305,310,311]. Вероятно, восстановление коронарного кровотока приводит к устранению дисбаланса в симпатическом отделе ВНС сердца, чем можно объяснить достижение ААЭ у части пациентов с неишемическим характером ЖА после РМ.

Обобщая литературные данные и результаты собственного исследования, важно отметить следующие характеристики ишемических и неишемических ЖА, полученные по результатам ХМ, нагрузочных проб, топической диагностики:

- У пациентов с ЖА, связанными с ТИМ, по данным ХМ среднесуточное количество ЖА было меньше, чем у пациентов с неишемическими аритмиями, в то время как комплексность ЖА за сутки мониторинга в обеих группах была сопоставимой, в обеих группах преобладали пациенты с ЖТ и УИР
- Однако на фоне пробы с ФН у пациентов I группы комплексность ЖА, а также продолжительность эпизодов и ЧСЖ в ЖТ/УИР была выше, чем у пациентов II группы с ЖА, не имеющими связи с ТИМ ($p=0,02$). Вероятно, увеличение комплексности ЖА в I группе связано с активацией триггерного фактора, а именно с ТИМ. То есть проба с ФН является мощным инструментом в диагностике ишемического характера ЖА.
- Для ишемических ЖА при ХМ более характерен дневной тип распределения с концентрацией аритмий во время физической активности. Согласно данным литературы, исключение по циркадной динамике ЖА в этой группе могут составлять только ЖНР, которые могут регистрироваться на фоне вазоспастических явлений (как днем, так и ночью, а также в ранние утренние часы). Начиная с экспериментальной работы М. Prinzmetal с соавт., было показано, что при неустойчивой окклюзии крупных эпикардальных КА успешно воспроизводятся

клинические и ЭКГ-признаки ишемии, включая ЖА. При ослаблении лигатуры изменения исчезали, при затягивании возобновлялись вновь. Это дало основание предположить, что гипертонус пораженного сосуда может служить причиной ишемии и возникающих на ее фоне воспроизводимых ЖА. Позднее эта гипотеза была убедительно подтверждена в ряде клинических работ [312,313]. Во II группе ЖА неишемического генеза одинаково часто встречались как днем, так и ночью.

- Среди ЖА, не связанных с ТИМ, чаще регистрировались полиморфные ЖЭК, что может быть в большей степени связано с наличием фиброзных изменений различного генеза в миокарде, которые, в свою очередь, могут способствовать не только образованию нескольких эктопических очагов, но и обуславливать различное проведение импульса по желудочкам из одного очага, так называемый плейоморфизм ЖЭК [277].

Таким образом, в первую очередь важно учитывать наличие связи ЖА с клиническими и электрокардиографическими критериями ишемии миокарда (в том числе сложные для диагностики случаи аритмического — сомнительного результата пробы с ФН). Эта характеристика ЖА, на которую обращается недостаточное внимание в литературе, крайне важна и может значимо влиять как на выбор правильной тактики лечения пациентов, так и на более тщательное выявление пациентов высокого риска развития ВАС.

При определении неишемического характера ЖА важно было продолжить поиск возможных модулирующих факторов. При получении отрицательного результата пробы с ФН мы сочли полезным определение психологического статуса пациента с ЖА. Изучению влияния эмоционального фона на аритмогенез, в том числе среди пациентов с ИБС, посвящено ряд работ. Patrick T. и соавт. опубликовали наблюдение клинического случая пациента с ИБС и доказанными психогенными ЖА [121]. Нарастание эмоционального напряжения в современном обществе еще больше потенцировало высокий интерес к изучению влияния психологического стресса на аритмогенез [140]. Показано, что стресс может способствовать индукции ЖА у пациентов как с остро развивающейся ишемией миокарда, так и при стабильных формах ИБС, что подробно будет описано ниже.

Учитывая литературные данные, психодиагностика на момент включения была проведена всем пациентам. Согласно выдвинутой гипотезе о возможности существования различных модулирующих факторов аритмогенеза, предполагалось учитывать особенности психологического статуса для разработки индивидуализированного подхода к лечению ЖА.

Результаты психологического анкетирования продемонстрировали, что у пациентов I группы с ишемическими ЖА уровень ЛТ был ниже, чем во II с неишемическими ЖА. Возможно, эти данные отражают особенности личности пациентов II группы, так называемую личность типа "D" — «distressed personality». Для такого типа личности характерно негативное отношение к любым жизненным ситуациям, а также такие характерные для этих пациентов состояния как депрессия, тревога, гнев, социальное ингибирование, которые сами по себе являются весомыми предикторами развития и прогрессирования ИБС, что продемонстрировано не только в работах отдельных авторов, но и утверждено во всех без исключения актуальных на данный момент рекомендациях по кардиологии [182,187,314]. Особенностью пациентов с личностью типа "D" во II группе является более выраженное НПН.

В тоже время для пациентов I группы с ишемическими ЖА был характерен более высокий уровень СТ (средний и высокий) в сравнении с пациентами II группы. Этот факт, вероятно, мог быть связан с волнением и переживаниями по поводу предстоящего коронарного вмешательства: КАГ и возможной РМ. В этой связи следует напомнить о специфике выборки пациентов I группы. Все эти пациенты имели сравнительно короткий анамнез как ИБС, так и ЖА, и как правило, имели первое обращение за медицинской помощью по этому вопросу. В беседе было выяснено, что их пугает неопределенность в прогнозах как самого заболевания, так и возможных исходов лечения.

В качестве провокации ЖА были использованы МП по общепризнанным методикам, результаты которых продемонстрировали индукцию ЖА на фоне теста Струпа и при разговоре на "значимую тему" достоверно чаще среди пациентов II группы ($p < 0,05$), что также можно объяснить особенностями личности пациентов данной группы. Тест "воспроизведение гнева" реже вызывал индукцию ЖА,

вероятно потому, что пациентам не всегда удавалось воспроизвести эмоциональное состояние гнева.

Таким образом, комплексный анализ результатов психологического анкетирования и ментальных тестов позволил выявить, что у пациентов II группы (с неишемическими ЖА) в сравнении с I, более выражен эмоциональный дисбаланс и НПН, что само по себе может быть одним из мощных модулирующих факторов ЖА. У части пациентов выраженный вклад психогенного фактора в аритмогенез можно было заподозрить уже на этапе ХМ: обращал на себя внимание дневной тип распределения ЖА и прогрессирование их числа и/или комплексности на фоне эмоционального напряжения при сопоставлении данных мониторинга и записей дневника пациента.

Следующим, этапом в ведении пациента с ИБС было выполнение инвазивной КАГ. Как уже было указано по результатам нагрузочных тестов КАГ выполнена 21 (77,8%) пациенту I группы и 19 (39,6%) — II.

Клиническая картина в обеих группах была сопоставима (преобладали пациенты со СН II ФК). Однако по результатам выполненной КАГ в I группе преобладали пациенты с однососудистым поражением, во II группе — с многососудистым поражением КА, то есть имели более тяжелое поражение коронарного русла. Вероятно, это можно объяснить тем фактом, что у пациентов II группы был достоверно более длительный анамнез ИБС.

Тем не менее известно, что именно ЖА ишемического генеза представляют большую прогностическую опасность [168]. Это говорит о том, что ишемию миокарда важно рассматривать, как самый опасный триггер жизнеугрожающих аритмий.

Пациентам с пограничными стенозами КА (от 50 до 75% по данным инвазивной КАГ) — суммарно 10 человек из обеих групп для уточнения функциональной значимости стенозов КА обследование дополнено ПЭТ сердца с 11С-БН. Из них 8 (29,6%) пациентов были из I группы с ишемическими ЖА и 2 (4,2%) из II группы с неишемическими ЖА и положительным результатом стресс-ЭхоКГ. У всех 10-ти пациентов регистрировались небольшие по площади, нагрузочные дефекты

перфузии миокарда, которые соответствовали бассейну кровоснабжения стенозированной КА. Таким образом, удалось объективизировать зону ТИМ. При сопоставлении результатов топической диагностики ЖА с локализацией стресс-индуцированного дефекта перфузии было получено их совпадение у всех пациентов с ишемическими ЖА, что еще раз подтверждает нашу гипотезу о непосредственном вкладе ТИМ в аритмогенез ишемических аритмий.

У пациентов II группы, несмотря на наличие объективизированной ТИМ при сопоставлении расположения очага аритмогенеза с областью ишемии не было получено их совпадения. Этот факт может служить аргументом в пользу выдвинутого предположения, что у пациентов с ИБС могут быть аритмии, как связанные с ТИМ, так и не имеющие таковой связи.

У 13 пациентов II группы с неишемическим характером ЖА и отрицательным результатом нагрузочной пробы, с документированным ПИКЭС очаг желудочковой эктопии совпадал с областью постинфарктного рубца.

Таким образом, совпадение локализации очага аритмогенеза с областью ТИМ, наличие связи ЖА с достоверными критериями ишемии миокарда (в том числе при проведении пробы с Ng) подтверждают ишемический характер этих аритмий.

Возникающая острая ишемия миокарда при этом может выступать и как субстрат и как мощный модулирующий фактор этих нарушений ритма, поэтому патогенетическое лечение таких ЖА должно рассматриваться главным образом с позиции устранения (уменьшения) миокардиальной ишемии хирургическими или медикаментозными способами.

Отсутствие связи ЖА с достоверными клиническими и электрокардиографическими критериями ишемии миокарда во время нагрузочного теста, отрицательный результат пробы с Ng, несовпадение локализации эктопического очага с ТИМ косвенно подтверждают еще одну разрабатываемую нами гипотезу о наличии у пациентов со стабильной ИБС не только ишемических, но и неишемических ЖА.

Следующим этапом в схеме ведения пациентов с ИБС независимо от характера ЖА было обсуждение показаний к РМ, которые определялись всем пациентам по

результатам проведенного обследования (в том числе с учетом индекса шкалы SYNTAX Score, SYNTAX Score II) [233].

Представляется, что одним из весомых аргументов в пользу более ранней РМ у пациентов I группы с ишемическими ЖА, могут выступать результаты работ, в которых показана высокая частота ВАС именно при ишемическом характере ЖА — 23% [168].

Показания к РМ были определены у 36 (48%) пациентов: 19 (70,4%) пациентам с ишемическими ЖА и 17 (35,4%) — с неишемическими ЖА.

Результаты проведенного корреляционного анализа показали наличие связи между количеством ЖА высокой комплексности (т.е. более высоких градаций) и стенозом крупных КА. В ряде крупных исследований было убедительно продемонстрировано, что прогноз при поражении ствола левой КА/ПМЖА менее благоприятен. Таким образом, вероятно выявление ишемических парных ЖА, ЖТ, УИР может косвенно отражать поражение крупных КА. [233,315-317].

Еще в 70-х годах XX-го века было показано, что при поражении ствола левой КА более 50% пациентов следует относить к категории высокого риска развития ВСС. Было установлено, что внезапная смерть в группе пациентов со стенозами ствола возникает в 3–4 раза чаще по сравнению с поражением других КА, а Gotsman M.S. даже назвал в своей работе ствол левой КА — артерией внезапной смерти [318,319].

Однако не стоит забывать, о возможности развития клинической ситуации, при которой отсутствуют клинические проявления ишемии миокарда и первоначальная претестовая оценка вероятности стенозирования КА не велика, но имеются ЖА. Так было показано, что развитие ИМ у пациентов с поражением ствола левой КА может быть «первым и последним» проявлением ИБС, так как он часто осложняется кардиогенным шоком, ЖНР, в том числе ФЖ [328]. В этих случаях необходимо проведение различных неинвазивных стресс-тестов [186,187].

Похожие данные продемонстрированы и в отношении другой КА — огибающей ветви левой КА. Так было показано, что ЖА (ЖТ с трансформацией в ФЖ) могут быть первым, единственным и, при отсутствии незамедлительной помощи, последним проявлением сосудистой катастрофы в этой КА [320-323].

Вероятно, результаты неинвазивных методик могут быть полезны для планирования дальнейшей тактики, в том числе — вида РМ. Так установленная связь высокого значения индекса Дюка, более выраженной депрессии ST с более выраженными стенозами КА (по данным КАГ) может быть полезной для косвенной оценки выраженности стенозирования КА. Аналогичные результаты были продемонстрированы Кириченко А.А. и соавторами [324], которые также показали, что глубина депрессии ST, возникающей во время ишемии, ее распространенность позволяет оценивать тяжесть гемодинамических расстройств при развитии ангинозного приступа и прогнозировать ВСС. Такое разделение пациентов по риску коронарных инцидентов и смерти служит основой для выбора консервативного или хирургического методов лечения [324].

Что касается РМ в I группе пациентов, то с учетом данных КАГ (преобладанием пациентов с однососудистым поражением КА) ведущим методом реваскуляризации была выбрана ангиопластика со стентированием КА — 55,6% (15) пациентов.

В то время как во II группе более часто использовался метод КШ — 41,2% (7) пациентов, так как в этой группе, были преимущественно пациенты с многососудистым поражением КА.

Пациенты с ПИКС чаще подвергались именно КШ как в I, так и во II группах. ФВ ЛЖ до РМ у них была ниже, чем у пациентов, подвергшихся ЧКВ. После РМ отмечалась тенденция к повышению сократительной способности ЛЖ.

РМ в полном объеме была достигнута одинаково часто как у пациентов I группы — 14 (73,7%), так и II — 13 (76,5%). Полнота восстановления коронарного кровотока зависит от: длительности существования и клинической выраженности ИБС, особенностей строения коронарного русла, специфики его атеросклеротического поражения, а также технических нюансов проведения оперативного вмешательства. В настоящее время само понятие "полная/неполная РМ" достаточно разнятся. Zimarino и соавторы предложили 3 наиболее современных и всеобъемлющих объяснения этого понятия [325].

Что касается сравнения полной и неполной РМ при операции КШ и с операцией ЧКВ, то к настоящему моменту результаты исследований неоднозначны, показаны

как преимущества полной РМ, так и ее недостатки. В исследовании SYNTAX по результатам многофакторного анализа, было показано, что неполная РМ является независимым фактором нежелательных событий в течение 2-х лет ($p=0,002$). Аналогичные результаты были получены в исследовании Valenti и соавт., где было показано, летальность в течение 2-х лет была ниже среди больных с реваскуляризированной хронической окклюзией КА в сравнении с теми пациентами, кому окклюзию при ЧКВ устранить не удалось. Выживаемость также в целом была выше в группе с полной РМ по сравнению с группой с неполной [326].

Именно поэтому отдельного внимания заслуживает оценка ААЭ через 12 месяцев после проведенной РМ на основании результатов контрольного ХМ и нагрузочных тестов. Эта временная точка была выбрана нами так, как доказано, что устойчивый эффект от РМ развивается к 6 месяцу после перенесенной операции. Однако в период между 6 и 9 месяцев после РМ наиболее часто развиваются рестенозы КА, особенно это характерно для ЧКВ. Кроме того, не ранее чем по прошествии 6 месяцев отмечается достоверное улучшение сократительной способности ЛЖ, оставаясь без значимой динамики в более отдаленном периоде. Кроме того, временная точка оценка ААЭ реваскуляризации на рубеже 12 месяцев была выбрана и с учетом доказанного факта, что в отдаленном периоде у части пациентов отмечается большее развитие сети коллатералей и перетоков по сравнению с дооперационными данными по результатам контрольных коронарошунтографий [327].

Таким образом, в работе была выбрана временная точка 12 месяцев после хирургической коррекции ишемии, как наиболее стабильный отдаленный период, в котором анатомические и электрофизиологические свойства миокарда становятся более постоянными. Критерии наличия/отсутствия ААЭ, а также полноты его выраженности детализированы ранее в главе материалы и методы.

РМ была успешна в достижении ААЭ как в I, так и во II группах. ААЭ (разной степени выраженности от полного до неполного) чаще был отмечен у пациентов с ишемическими ЖА — 84,2%, против 70,6% — при неишемических ЖА.

Полный ААЭ чаще был достигнут в I группе с ишемическими ЖА.

Неполный ААЭ или его отсутствие сопоставимо часто зарегистрированы как в I группе с ишемическими ЖА (10,5%, 15,8% — соответственно), так и во II группе с неишемическими ЖА (5,9%, 17,7% — соответственно).

Только во II группе с неишемическими ЖА после РМ у 11,8% пациентов отмечалось увеличение желудочковой эктопической активности. Анализ данных ХМ, нагрузочных тестов и топической диагностики ЖА у этих пациентов показал, что несмотря на достижение полной РМ в послеоперационном периоде у них регистрировались ЖЭК новой морфологии также неишемического характера. Поиск модулирующего фактора этих аритмий был продолжен, однако, достоверного триггера не было установлено. Возможно, причиной возникновения новых очагов могло быть прогрессирование ИБС. Наблюдение за пациентом и поиск вероятной причины неоаритмогенеза продолжен [328].

Объяснением более выраженного ААЭ по количеству одиночных ЖЭК во II группе с неишемическими ЖА и многососудистым поражением КА, в сравнении с I группой с ишемическими ЖА и преобладанием однососудистого поражения КА, вероятно может служить как полнота РМ, так и ее вид. А именно, несмотря на сопоставимую частоту полного/неполного эффекта РМ между группами, во II группе пациентов с 3х сосудистым поражением КА преобладал метод КШ. При этом лучший ААЭ отмечался у пациентов II группы, которым при КШ использовались аутоартериальные шунты, нежели аутовенозные. Однако количество наблюдений не позволяет сделать статистически обоснованный вывод, и данное исследование будет продолжено.

Что касается количества ЖА "высоких градаций" (парных ЖЭК, эпизодов УИР/ЖТ), их среднесуточное количество достоверно более значимо снизилось в I группе с ишемическими ЖА в сравнении со II группой с неишемическими ЖА. Во II группе была достигнута только тенденция к их снижению.

Таким образом, ААЭ в I группе с ишемическими ЖА был выше — особенно в отношении ЖА высокой комплексности. Вероятно, это обусловлено тем, что устранение зоны ТИМ, в которой, располагался очаг ишемических ЖА,

способствовало нормализации электрофизиологических свойств этой области, что проявлялось в наличии ААЭ.

У ряда пациентов II группы с неишемическими ЖА устранение ТИМ не имело ААЭ так как у них сохранялись другие, выявленные до операции, триггерные факторы неишемических ЖА.

В подгруппе из 10 (13,3%) пациентов (обеих групп) с положительными нагрузочными пробами, наличием стенозов КА менее 75%, отсутствием показаний к РМ, для уточнения функциональной значимости поражения КА была выполнена ПЭТ сердца с 11С-БН.

Результаты визуализирующей оценки перфузии сердца показали у трети пациентов I группы с ЖА, связанными с ТИМ, обратимые стресс-индуцированные зоны нарушения коронарного кровотока. Снижение захвата РФП при транзиторной ишемии было проявлением замедления обменных процессов в ишемизированных кардиомиоцитах. Наше предположение о том, что ишемические ЖА могут быть проявлением нарушений метаболизма ишемического генеза были подтверждены совпадением локализации аритмогенного очага в зоне дефекта стресс-индуцированной перфузии.

Кроме того, интересен факт появления у 3-х пациентов I группы с одиночными ЖЭК во время ФН при выполнении ПЭТ сердца до ангинозных болей и развития ишемической депрессии ST. У 2 из них на пике нагрузочного теста регистрировались парные ЖЭК и неустойчивая ЖТ.

У оставшихся 2 (4,2%) пациентов (оба из II группы с неишемическими ЖА и ПИКС) по данным КАГ выявлено незначимое стенозирование КА. Учитывая эти результаты, им было выполнено визуализирующее радионуклидное исследование сердца для оценки функциональной значимости КАГ и жизнеспособности миокарда, однако при сопоставлении локализации очага ЖА с зоной кровоснабжения стенозированных КА (по результатам предшествующей КАГ и данных ПЭТ сердца) не было совпадения.

Всем этим пациентам была скорректирована и продолжена медикаментозная терапия, в том числе, добавлен препарат улучшающий метаболизм кардиомиоцитов.

В качестве направления субстратного лечения неоднократно предпринимались попытки дополнить медикаментозную терапию препаратами метаболического ряда. К препаратам с кардиоцитопротективным действием на метаболизм относят ЭС, который доказал АА активность в острой стадии ИМ [17-18]. Основываясь на этих представлениях, была разработана гипотеза, согласно которой развитие ЖА ишемического характера опосредовано дисметаболическими нарушениями ишемического типа и соответственно при их устранении на фоне восстановления электрофизиологических свойств, можно ожидать ААЭ. В то время как при неишемическом характере ЖА достижения ААЭ не прогнозировалось.

Ишемический и неишемический генез ЖА определялся по характерным признакам, описанным выше. В том числе дополнительно учитывалось совпадение расположения очага ЖА в области ишемии миокарда (при ее наличии). 16-ми пациентам (29,6%) I группы с ишемическими ЖА, которым РМ не была показана, после подтверждения наличия стресс-индуцированного дефекта перфузии миокарда по данным ПЭТ сердца, медикаментозная терапия ИБС была дополнена препаратом ЭС.

Группу контроля составили 20 (41,7%) пациентов II группы с неишемическими ЖА, как с положительным, так и с отрицательными результатом ТТ, в их числе 2 пациента с подтвержденными по ПЭТ миокарда стресс-индуцированными дефектами перфузии, которые не совпадали с локализацией очага ЖА.

Таким образом, перед назначением ЭС был проведен тщательный отбор пациентов с прогнозированием ААЭ.

Спустя 2 месяца приема ЭС по данным контрольных исследований (ТТ и ХМ) в I группе больных с ишемическими ЖА отмечался ААЭ — количество и комплексность ЖА уменьшилась ($p < 0,05$), в то время, как во II контрольной группе с неишемическими ЖА ААЭ не зарегистрировано.

Дополнительным аргументом в пользу подтверждения выдвинутой рабочей гипотезы послужили данные контрольной ПЭТ сердца, которые продемонстрировали значимое увеличение выведения радиоактивной метки из зоны ишемии. Эти результаты объективизировали улучшение энергетического

метаболизма в индуцированных зонах ишемии и гипоксии на фоне терапии ЭС. В качестве еще одного, возможно, косвенного доказательства можно рассматривать отсутствие ААЭ у пациентов II группы с неишемическими ЖА, так как исходно у них отсутствовала «точка антиаритмического приложения» (то есть аритмии располагались не в зоне ТИМ) и, как следствие — ААЭ достигнуто не было.

При доказанном ишемическом генезе ЖА в качестве дополнительного "антиаритмического инструмента" патогенетического направления в лечении этих нарушений ритма имеет смысл рассмотреть присоединение к оптимальной медикаментозной терапии препаратов метаболического ряда. Это особенно актуально, учитывая, что рядом авторов, было доказано — ишемические ЖА могут быть самым ранним и единственным клиническим эквивалентом ишемии, а само наличие ишемических ЖНР повышает вероятность развития ВАС до 23% [168,227,228].

Представляется значимым, что в клинической практике при выявлении пациентов с ЖА, связанными с ТИМ, и отсутствием показаний к РМ имеется дополнительная возможность патогенетического воздействия на ишемизированный миокард и соответственно в достижении ААЭ. Назначение средств, оказывающих кардиопротекторное действие, вероятно позволит увеличить эффективность и безопасность ААП, избежать их кардиальных и экстракардиальных осложнений.

При рассмотрении вопроса о причинах наличия ААЭ после РМ во II группе пациентов с неишемическими ЖА и отсутствия такового эффекта при дополнении медикаментозной терапии метаболическим препаратом у них же можно предположить, что ААЭ при неишемических ЖА после РМ вызван более значимым улучшением (вплоть до нормализации) метаболических процессов в миокарде как непосредственно в зоне ишемии, так и в области станирующего/гибернирующего миокарда. Устранение гемодинамически значимых стенозов КА, восстановление питания миокарда посредством шунтов, вероятно, способствует нормализации электрофизиологических свойств не только непосредственно в зоне ишемии, но и в миокарде в целом, что в итоге проявляется и в наличии ААЭ даже при неишемических ЖА.

Отсутствие ААЭ, вероятно, связано как с неполным восстановлением коронарного кровотока, так и с прогрессированием патогенетических звеньев ИБС (включая такие патофизиологические явления, как фибромышечная стенотическая пролиферация после ЧКВ и неоатеросклероз), сохраняющихся зон ишемии и постинфарктных рубцовых полей. Сочетание зон сохраняющейся ишемии и неишемизированного миокарда, а также постинфарктных рубцовых полей создает предпосылки для образования множественных очагов с измененными электрофизиологическими свойствами в любой области сердечной мышцы. Косвенным доказательством этого могут быть результаты топической диагностики ЖНР, которые показали, что большая часть неишемических ЖА локализовалась в ЛЖ, так же, как и область транзиторной стресс-индуцированной ишемии (при ее наличии), но при этом не обнаружено их совпадения (в то время, как у пациентов с ишемическими ЖА очаг локализовался в области ишемии).

В доступной литературе не встретилось аналогичных исследований, поэтому изучение данного вопроса будет продолжено. Проведя анализ полученных результатов и существующие ограничения методов диагностики, можно полагать, что усовершенствование топической диагностики ЖА даст дополнительные возможности. Фармакологическая провокация ишемии, была расценена как неприемлимая ввиду доказанного проаритмогенного эффекта добутамина и дипиридамола, что могло существенно повлиять на результат исследования [329,330]. У пациентов с неишемическими ЖА отсутствие ААЭ от дополнения медикаментозного лечения метаболическим препаратом, вероятно, можно объяснить «субстратным», адресным действием метаболического препарата на ишемизированный миокард, а не на непосредственный триггерный агент неишемических аритмий.

Суммируя вышеописанное, хочется еще раз отметить, что первым шагом в лечении пациента с ИБС и ЖА является определение показаний к РМ вне зависимости от генеза нарушений ритма. Можно ожидать ААЭ от проведенного хирургического лечения ИБС, как при ишемических ЖА, так и при неишемических.

У пациентов с ишемическими аритмиями ААЭ более выражен (особенно в случаях расположения ЖА в области кровоснабжения реваскуляризированной КА).

В случаях сохранения ЖА после РМ может быть полезно повторное установление/уточнение характера ЖА (ишемический, неишемический), что вероятно позволит более детально рассмотреть возможные причины их сохранения. Среди причин сохранения ишемических ЖА рассматриваются:

- неполная РМ;
- наличие вазоспастического компонента;
- нарушения на уровне микроциркуляторного русла в миокарде;
- нарушения метаболизма кардиомиоцитов по ишемическому типу.

Неполная РМ и нарушения метаболизма, были проанализированы, как потенциальные причины сохранения ишемических ЖА. Для диагностики сохраняющегося субстрата — ТИМ, кроме ХМ и нагрузочных тестов, могут быть полезны такие методы как: ПЭТ миокарда, однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца, КАГ с определением фракционного резерва кровотока, НЭФК сердца.

Использование визуализирующих методик с оценкой метаболических изменений в миокарде позволит объективизировать наличие области ишемии миокарда, а сопоставление ее локализации с данными топической диагностики ЖА (в частности, НЭФК сердца) может быть полезно при планировании возможности повторной РМ.

При отсутствии показаний к повторной РМ, в качестве возможного патогенетического компонента лечения может быть рассмотрено дополнение оптимальной медикаментозной терапии препаратами метаболического ряда.

В случаях сохранения ЖА неишемического характера после РМ поиск возможных модулирующих аритмогенез факторов может быть дополнен:

- оценкой психологического статуса пациента;
- топической диагностикой очага ЖА;
- исключением эндокринной патологии;

- верификацией дисметаболических (неишемических), дисэлектролитных, гормональных нарушений;
- выявление ЖА неишемического характера без установленного провоцирующего фактора, которые существовали задолго до дебюта ИБС.

Так как психологический стресс с уверенностью называют «болезнью XXI века», то в настоящее время оценка психологического статуса занимает устойчивые позиции во всех рекомендациях, посвященных ССЗ, в частности при ИБС, а также у пациентов с ЖА [181]. Доказано, что как физиологический, так и психологический стрессы, способствуют выработке моноцитами медиаторов воспаления, которые в свою очередь, провоцируют или усугубляют сосудистое воспаление, дисфункцию эндотелия и повышают риск развития атерогенных ССЗ [331,332]. Во время эмоционального стресса (как острого, так и хронического) повышается активность симпатического звена ВНС, что вызывает учащение сердечных сокращений и низкочастотных показателей вариабельности сердечного ритма, развивается альтернация зубца Т. Такие проявления ЭНМ в свою очередь способствуют генерации очага желудочкового аритмогенеза, снижению порога развития ЖТ даже при отсутствии ишемии миокарда [333]. На основании литературных данных было выдвинуто предложение включить оценку психологического статуса пациентов со стабильной ИБС и ЖА в перечень обследований, направленных на установление триггерного фактора аритмогенеза.

У всех пациентов из обеих групп при отсутствии ААЭ от РМ по истечении 12 месяцев при отсутствии показаний к ней поиск возможного провоцирующего фактора ЖА был продолжен.

На основании результатов психологического анкетирования «психологический портрет» пациента со стабильной ИБС и ЖА можно представить следующим образом:

- для пациентов I группы с ишемическими ЖА более характерна СТ, что, вероятно, связано со страхами, обусловленными болезнью, предстоящим лечением (в том числе операцией), ограничениями и изменениями образа жизни, неясными перспективами будущего. Пациенты I группы с ишемическими ЖА психотерапии

не подвергались. Они были направлены на патогенетическое лечение ЖА — устранение ишемии миокарда;

- для пациентов II группы с ЖА, не связанными с ТИМ, типичным является как СТ, так и ЛТ (с преобладанием личностной, как черты характера). Это подтверждалось результатами МП, среди которых наиболее информативным был «разговор на значимую тему» (как правило, «разговор о болезни»). То есть у пациентов II группы разговор о болезни вызывал появление/учащение ЖА чаще, чем у пациентов I группы;
- кроме того, во II группе пациенты чаще отмечали снижение КЖ в связи с ЖА. Снижение КЖ в среднем составило 47,8%.

Все (21 – 43,8%) пациенты II группы с неишемическими ЖА с учетом установленного вклада психогенного фактора в индукцию ЖА были направлены к психотерапевту для подбора индивидуализированной психокорректирующей терапии: которая включала как изолированную психотерапию или назначение медикаментозных препаратов, так и комбинированную психокоррекцию. Сроки психотерапевтического лечения также были индивидуальны — от 2,3 до 6,1 месяца (mediana — 4,1 месяц).

Оценка ААЭ проведенного лечения показала, что степень его выраженности была различной (от полного — 71,4%, до неполного — 28,6%). Из возможных причин неполного ААЭ психотерапии представляется несколько возможных обстоятельств: 1) недостаточное достижение контакта врач-психотерапевт-пациент, 2) недостаточное время лечения, 3) пациент не был заинтересован в устранении аритмий.

Выраженность ААЭ психотерапии при расположении очага аритмогенеза в ВТ ПЖ была выше. Все случаи неполного ААЭ были при левожелудочковой локализации очага, вне зависимости от положения внутри ЛЖ, на эпи- или эндокардиальной поверхности. Работ, посвященных изучению локализации очага психогенных ЖА в доступной нам литературе не встретилось. Аритмии, локализованные в ВТ ПЖ наиболее часто трактуются исследователями, как идиопатические и доброкачественные, успешно подвергающиеся лечению. При такой локализации

существует анатомический субстрат аритмогенеза — соединение гистологически разнородных структур. Вероятно, что такие ЖА могут быть и у пациентов со стабильной ИБС. Анализ топографических характеристик ЖА может быть целесообразен для подбора патогенетического АА лечения.

Отдельный интерес представляют 2 клинических случая из II группы с неишемическими ЖА, когда очаг аритмогенеза располагался в области ПИКС, при этом ААЭ отсутствовал даже после полной РМ. Пациентам были определены показания к психотерапии, которая продемонстрировала полный ААЭ.

Таким образом, включение психологической диагностики в перечень обследований у пациентов со стабильной ИБС и ЖА может помочь в определении вклада психологического триггера в индукцию ЖА с последующим подбором патогенетического лечения этих аритмий. Это обстоятельство представляется особенно важным, так как позволит избежать необоснованного назначения ААП.

В свою очередь накопленные знания о влиянии стресса на аритмогенез и опыт по применению психотерапевтических возможностей для их устранения добавляют рабочих инструментов в лечение пациентов с ИБС и ЖА [155,334].

У пациентов со стабильными формами ИБС и психогенными ЖА, у которых фиксирован интервал сцепления и локализованных в ЛЖ, особенно, в области постинфарктного фиброза вероятно, обследование может быть дополнено ЭФИ сердца для уточнения индукции ЖТ.

Хирургическое лечение аритмий у пациентов со стабильной ИБС.

РЧА очага ЖА.

Известно, что одним из способов лечения ЖА у пациентов со стабильной ИБС может быть РЧА очага ЖЭК. Возможности хирургического устранения очага ЖА подробно изложены в актуальных рекомендациях [52-54].

РЧА была выполнена только пациентам из II группы с неишемическими ЖА — 9 (18,8%). ААЭ после РЧА был достигнут у 5-ти пациентов (55,6%). ААЭ наблюдался при локализации очага ЖА у 4-х (80%) пациентов в ВТ ПЖ (3 пациента) или ЛЖ (1 пациент), в одном случае – в области ПИКС ЛЖ. Среди пациентов с отсутствием

ААЭ (4 человека) от выполненной РЧА очага ЖА у 3-х (75%) была установлена психогенная природа этих ЖА. У пациентов с достижением ААЭ от РЧА не наблюдалось вклада психогенного фактора в индукцию ЖА. В единичных работах исследователям удалось получить хороший ААЭ с помощью назначения психотерапевтических препаратов/методов у пациентов с отсутствием ААЭ после выполненной РЧА [156,335]. Однако немногочисленное количество наблюдений не позволяют сделать статистически достоверное заключение, и разработка данной гипотезы будет продолжена.

Выводы

1. У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца регистрируются желудочковые аритмии, как связанные с транзиторной ишемией миокарда, так и не имеющие такой связи.
2. Среди больных со стабильными формами ишемической болезни сердца и нагрузочными желудочковыми аритмиями высокой комплексности чаще встречаются аритмии, связанные с транзиторной ишемией миокарда, которая выступает и как субстрат, и как провоцирующий фактор.
3. Количество и комплексность желудочковых аритмий, связанных с транзиторной ишемией миокарда, коррелирует с длительностью анамнеза ишемической болезни сердца, выраженностью и продолжительностью ишемических изменений сегмента ST, индексом Дюка и поражением крупных коронарных артерий.
4. При сопоставлении результатов неинвазивной топической диагностики (алгоритмы по поверхностной электрокардиограмме и неинвазивное электрофизиологическое картирование сердца) с зонами кровоснабжения стенозированных коронарных артерий и/или областями транзиторной ишемии миокарда показало, что в отличие от желудочковых аритмий, связанных с транзиторной ишемией миокарда, расположение эктопического центра неишемических аритмий более вариативно и преимущественно вне зоны транзиторной ишемии миокарда.

5. Антиаритмический эффект реваскуляризации миокарда максимален у пациентов с желудочковыми аритмиями высокой комплексности, которые связаны с транзиторной ишемией миокарда и зависит от локализации эктопического очага, полноты хирургической коррекции ишемии миокарда.
6. Выявлен антиаритмический эффект при дополнении оптимальной медикаментозной терапии препаратом, улучшающим метаболизм, только у пациентов с желудочковыми аритмиями, связанными с транзиторной ишемией миокарда.
7. Комплекс ментальных проб, включающий тесты Струпа, возврат гнева, арифметический счет, разговор о болезни индуцируют только желудочковые аритмии, не связанные с транзиторной ишемией миокарда.

Практические рекомендации

Для выбора индивидуализированной терапии больных стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с желудочковыми аритмиями рекомендован разработанный алгоритм ведения пациентов.

Дополнение этилметилгидроксипиридинасукцината к оптимальной медикаментозной терапии ишемической болезни сердца для достижения антиаритмического эффекта целесообразно только у пациентов с желудочковыми аритмиями, которые связаны с транзиторной ишемией миокарда.

Определение локализации очага желудочковых аритмий, связанных с транзиторной ишемией миокарда, с использованием алгоритмов поверхностной ЭКГ и неинвазивного электрофизиологического картирования сердца может быть полезно при рассмотрении показаний к реваскуляризации миокарда (в том числе повторной) и прогнозировании ее антиаритмического эффекта.

Применение психодиагностики может быть рекомендовано для оценки влияния психоэмоционального фактора на аритмогенез, что позволит избежать неоправданного назначения антиаритмических препаратов или хирургических методов лечения аритмий.

Пациентам с психогенным характером желудочковых нарушений ритма для достижения антиаритмического эффекта рационально использовать психотерапию и/или психофармакологические препараты.

У больных стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями высоких градаций необходимо динамическое наблюдение, которое может рассматриваться в рамках первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Список сокращений

- ААП — антиаритмические препараты
ААТ — антиаритмическое лечение
ААЭ — антиаритмический эффект
АД — артериальное давление
АКШ — аортокоронарное шунтирование
АТФ — аденозинтрифосфат
 β -АБ — β -адреноблокатор
БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВАС — внезапная аритмическая смерть
ВНС — вегетативная нервная система
ВОЗ — всемирная организация здравоохранения
ВП — восстановительный период
ВСС — внезапная сердечная смерть
ДП — двойное произведение
ЖА — желудочковые аритмии
ЖК — жирные кислоты
ЖНР — желудочковые нарушения ритма
ЖТ — желудочковая тахикардия
ЖЭК — желудочковые эктопические комплексы
ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
 K^+ — калий
 Ca^{2+} — кальций
КАГ — коронароангиография
КА — коронарная артерия
КД — кардиовертер-дефибриллятор
КЖ — качество жизни

КШ — коронарное шунтирование
ЛЖ — левый желудочек
ЛТ — личностная тревожность
МП — ментальные пробы
МТС — ментальный тест Струпа
Na⁺ — натрий
НИЛ — научно-исследовательская лаборатория
НР — нарушения ритма
Ng — нитроглицерин
НЭФК — неинвазивное электрофизиологическое картирование
NO — оксида азота
ПД — психологическая диагностика
ПИКС — постинфарктный кардиосклероз
ПЖ — правый желудочек
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РМ — реваскуляризация миокарда
РФ — Российская Федерация
РЧА — радиочастотная катетерная абляция
11-СБН — 11С-бутират натрия
СН — стенокардия напряжения
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССС — сердечно-сосудистая система
СТ — ситуативная тревожность
стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография
ТИМ — транзиторная ишемия миокарда
ТНР — тревожные невротические расстройства
ТНФ — толерантность к физической нагрузке
ТТ — тредмил тест
УИР — ускоренный идиовентрикулярный ритм
ФВ — фракция выброса

ФЖ — фибрилляция желудочков

ФК — функциональный класс

ФН — физическая нагрузка

ХМ — холтеровское мониторирование

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

ЧКВ — чрезкожное-коронарное вмешательство

ЧСЖ — частота сокращения желудочков

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиограмма, электрокардиография, электрокардиографический

ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда

ЭС — этилметилгидроксипиридинасукцинат

ЭФИ — электрофизиологическое исследование

ЭхоКГ — эхокардиография

Список литературы

1. Бойцов, С. А. Высокая смертность от ИБС в Российской Федерации: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС — РЕЗОНАНС) / С.А. Бойцов, Н.Н. Никулина, С.С. Якушин и др. // Сердце. – 2010. – Том. 9. – № 1. – С.19–25.
2. Шляхто, Е.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактики внезапной сердечной смерти 2012 / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков и др. // Клиническая практика. – 2012. – Том. 3. – № 4. – С. 1–94.
3. Бокерия, О.Л. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца / О.Л. Бокерия, М.Б. Биниашвили // Анналы аритмологии. – 2013. – Том. 10. – № 2. – С.69–79.
4. Бойцов, С.А. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения / С.А. Бойцов, И.В. Самородская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Том. 2. – № 13. – С.4–11.
5. Бойцов, С.А. Оценка возможности сравнения показателей смертности от болезней системы кровообращения в России и США / С.А. Бойцов, Е.М. Андреев, И.В. Самородская // Кардиология. – 2017. – Том. 57. – № 1. – С.5–16.
6. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова и др.// Российский кардиологический журнал. – 2018. – Том 6. – С. 7–122.
7. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction / New England J of Medicine. – 1989. – Vol. 321. – P. 406–412.
8. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial-II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial-II / New England J of Medicine. – 1992. – Vol. 327. – P. 227–233.

9. Buxton, A.E. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators / A.E. Buxton, K.L. Lee, L. DiCarlo et al // *New England J of Medicine*. – 1999. – Vol. 341. – P. 1882–1890.
10. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials / *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 1417–1424.
11. Lown, B. Approaches to Sudden Death from Coronary Heart Disease / B. Lown, M. Wolf // *Circulation*. – 1971. – Vol. 44. №1. – P.130–142.
12. Ryan, M. Comparison of ventricular ectopic activiti during 24-hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease / M. Ryan, B. Lown, H. Horn // *New England J of Medicine*. – 1975. – Vol. 292. – P. 224–229.
13. Bigger, J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death / J.T. Bigger // *Am J Cardiol*. – 1984. – Vol. 54. – P. 3–8.
14. Myerburg, R.J. Origins classification and significance of ventricular arrhythmias. In: Spooner PM, Rosen MR, eds. *Foundations of Cardiac Arrhythmias* / R.J. Myerburg, H.V. Huikuri, A. Castellanos // New York -Basel: Marcel Dekker Inc. – 2001. – P. 547–569.
15. Carnendran, L. Does an open infarct-related artery after myocardial inferction improve electrical stability? / L. Carnendran, J.S. Steinberg // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2000. – Vol. 42. – №6. – P.439–454.
16. Soholm, H. Repeated echocardiography after first ever ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention — is it necessary? / H. Soholm, J. Lonborg, M.J. Andersen et al. // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. – 2014. – Vol. 4. –№6. – P. 1–9.
17. Бокерия, Л.А. Внезапная сердечная смерть. / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревишвили, Н.М. Неминуций. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, – 2011. – 266 с.
18. Номоконова, Е.А. Результаты работы программы управления регистром больных хронической ишемической болезнью сердца / Е.А. Номоконова, В.А. Елыкомов,

- А.А. Ефремушкина, К.В. Недосеко // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Том. 3. – С. 30–35.
19. Концевая, А.В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А.В. Концевая, О.М. Драпкина, Ю.А. Баланова и др. // РФК. – 2018. – Том. 14. – №2. – С. 156–166.
20. Драпкина, О.М. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006—2016 гг. / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.А. Старинская, С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2018. – Том. 21. – №4. – С. 4–12.
21. Бунова, С.С. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012 гг.) / С.С. Бунова, Е.В. Усачева, О.В. Замахина // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – Том. 40. – №6. – С. 3–21.
22. Сайгитов, Р.Т. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России / Р.Т. Сайгитов, А.А. Чулок // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Том. 70. – №3. – С. 286–299.
23. Максимов, С.А. Возрастно-половые аспекты среднесрочных исходов, связанных с ишемической болезнью сердца, в открытой популяции (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) / С.А. Максимов, Е.В. Индукаева, Я.В. Данильченко и др. // Медицина в Кузбассе. – 2016. – Том. 1. – С. 21–27.
24. ВОЗ. Информационный бюллетень. Интегрированная помощь. Июль 2017 [Электронный ресурс]. – Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения», 2017. – №4 – <http://vestnik.mednet.ru/content/view/853/30/>.
25. Benjamin, E.J. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association / Benjamin E.J., Vlaho M.J., Chiuve S. et al. // Circulation. – 2017. – 135(10). – 146–603 p.
26. Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними. План действий на 2013-2020 гг. // ВОЗ. [Электронный ресурс] – Режим

доступа: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/5/9789244506233_rus .pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/5/9789244506233_rus.pdf) (дата обращения: 15.12.2017)

27. Kannel, W.B. Sudden coronary death: the Framingham study / W.B. Kannel, H.E. Thomas, Jr. *Ann // N Y Acad Sci.* – 1982. – Vol. 382. – №3. – P. 21–27.
28. Zheng, Z.J. Sudden cardiac death in the united States, 1989 to 1998 / Z.J. Zheng, J.B. Croft // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – №18. – P. 2158–2163.
29. Bayers de Luna, A.B. Curriculum in Cardiology: Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data 157 cases / A.B. Bayers de Luna, P. Coumel, J.F. Leclercq // *Am. Heart J.* – 1989. – Vol. 117. – P. 151–159.
30. Bauters, C. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR Study) / C. Bauters, M. Deneve, O. Tricot et al. // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 113. – P. 1142–1145.
31. Михайлова, Г.А. Желудочковые нарушения ритма сердца: вопросы диагностики и лечения / Г.А. Михайлова, С.П. Голицын // *Кардиология.* – 1988. – Vol. 2. – С. 111–118.
32. Viskin, S. Polymorphic ventricular tachyarryhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy / S. Viskin, B. Belhassen // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – Vol. 41. – P. 17–34.
33. Bethge, K. Classification of arrhythmias / Bethge K. // *Journal of cardiovascular Pharmacology.* – 1991. – Vol. 17 – №6. – P. 13–19.
34. Maggioni, A.P. Prevalence and Prognostic Significance of Ventricular Arrhythmias After Acute Myocardial Infarction in the Fibrinolytic Era. GISSI-2 Results / A.P. Maggioni, G. Zuanetti, M.G. Franzosi et al. // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87 – №2. – P.312–322.
35. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – Москва: МЕДпресс-информ, 2003. – 69 с.
36. Jouven, X. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations / X. Jouven, M. Zureik, M. Desnos et al. // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 3. – P. 43826–43833.

37. Мазур, Н.А. Внезапная смерть больных ИБС / Н.А. Мазур. – М.: Медицина, 1985. – 192 с.
38. Дощицын, В.Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии / В.Л. Дощицын // Российский кардиологический журнал. – 1999. – Том. 1. – С. 46–51.
39. Трешкур, Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий / Т.В. Трешкур // Вестник аритмологии. – 2002. – № 30. – С. 31–38.
40. Bussmann, W.D. Effects of intravenous nitroglycerin on ventricular ectopic beats in acute myocardial infarction / W.D. Bussmann, K. Neumann, M. Kaltenbach // Am Heart J. – 1984. – Vol. 107. – №5. – P. 940–944.
41. Knoebel, S.B. Nitroglycerin and premature ventricular complexes in myocardial infarction / S.B. Knoebel, S. Rasmussen, R.J. Noble, M.J. Mihalick // Br Heart J. – 1975. – Vol. 37. – P. 1064–1068.
42. Bristow, M.R. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure / M.R. Bristow, L.A. Saxon, J. Boehmer et al. // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2140–2150.
43. Moss, A.J. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators / A.J. Moss, W.J. Hall, D.S. Cannom et al. // N Engl J Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1933–1940.
44. Sigh, J. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II) / J. Sigh, W. Hall, S. McNitt et al. // JACC. – 2005. – Vol. 46. – P. 1712–1720.
45. Cleland, J.G. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure / Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1539–1549.

46. Gorgels, A.P. Out-of hospital cardiac arrest — the relevance of heart failure. The Maasricht Circulatory Arrest Registry / A.P. Gorgels, C. Gijssbers, J. Vreede-Swagemakers et al. // *Eur Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 1204–1209.
47. Stecker, E.C. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study / E.C. Stecker, C. Vickers, J. Waltz et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1161–1166.
48. Makikallio, T.H. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era / T.H. Makikallio, P. Barthel, R. Schneider et al. // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 762–769.
49. Ikeda, T. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study / T. Ikeda, H. Yoshino, K. Sugi et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2268–2274.
50. Goldberger, J.J. Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death: identifying the roadblocks / J.J. Goldberger, A.E. Buxton, M. Cain et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 2423–2430.
51. Gatzoulis, K.A. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study / K.A. Gatzoulis, D. Tsiachris, P. Arsenos et al. // *European Heart Journal.* – 2019. – Vol. 40. – P. 2940–2949.
52. Priori, S.G. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // S.G. Priori, C. Blomström-Lundqvist, A. Mazzanti et al. // *European Heart Journal.* – 2015. – Vol. 35. – № 41. – P. 2793–28671.
53. Al-Khatib, S.M. 2017 AHA / ACC / HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / S.M. Al-

- Khatib, W.G. Stevenson, M.J. Ackerman et al. // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138. – №13. – P. 272–391.
54. Ревишвили, А.Ш. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи / А.Ш. Ревишвили, Н.М. Неминущий, Р.Е. Баталов и др. // *Вестник аритмологии*. – 2017. – №89. – С. 2–104.
55. Bardy, G.H. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure/ G.H. Bardy, K.L. Lee, D.B. Mark et al. // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 20. – №352(3). – P. 225–37.
56. Bilchik, K.C. Prediction of mortality in clinical practice for Medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death / K.C. Bilchik, G.J. Stukenborg, S. Kamath et al. // *J ACC*. – 2012. – Vol. 60. – P. 1647–1655.
57. Яловец, А.А. Нарушения ритма сердца при коронарной недостаточности и их связь с ишемией миокарда / А.А. Яловец, В.С. Никифоров, В.Ю. Филиппов и др. // *Вестник аритмологии: приложение*. – 2004. – №35. – С. 81–82.
58. Цветкова, М.В. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М.В. Цветкова, В.Н. Хирманов, Н.Н. Зыбина // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – Том. 16. – №1. – С. 93–103.
59. Leaf, A. Prevention of cardiac sudden death by N-3 fatty acids: A review of the evidence / A. Leaf, J.X. Kang // *J. Internal Med*. – 1996. – Vol. 42. – №30. – P. 195–207.
60. Бельченко, Д.И. О механизме внезапной смерти от ишемической болезни сердца / Д.И. Бельченко, Н.В. Сопка, В.С. Челноков // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 1985. – Том 4. – С. 9–12.
61. Ogawa, K. Myocardial norepinephrine and cyclic AMP concentratin following myocardial ischemia – Relation to ventricular fibrillation and sudden death / K. Ogawa, M. Ban, H. Kanayama, M. Ukai // *Jap. Circul. J*. – 1983. – Vol. 47. – №5. – P. 608–613.

62. Шляхто, Е.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание) / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков и др. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2018. – 247 с.
63. Tatli, E. Arrhythmias following Revascularization Procedures in the Course of Acute Myocardial Infarction: Are They Indicators of Reperfusion or Ongoing Ischemia? [Электронный ресурс] / E. Tatli, G. Alicik, A. Buturak et al. // *Scientific World Journal*. – 2013. – Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2013/160380/>.
64. Tritto, M. Right ventricular free-wall scar: an exceptional source of post-infarction ventricular tachycardia. A case report / M. Tritto, E. Renzullo, D. Zagari et al. // *Eur Heart J Case Rep*. – 2019. – Vol. 3. – №2. – P. 67.
65. Schmidt, A. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction / A. Schmidt, G.F. Azevedo, A. Cheng et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 2006–14.
66. Mehta, D. Sudden death in coronary artery disease: acute ischemia versus myocardial substrate / D. Mehta, J. Curwin, J.A. Gomes, V. Fuster // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 3215–3223.
67. Елькин, Ю.Е. Базовые механизмы аритмий сердца / Ю.Е. Елькин, А.В. Москаленко. – М.: Медпрактика-М, 2009. – 45–74 с.
68. Myerburg, R.J. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease / R.J. Myerburg, M.J. Junttila // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1043–1052.
69. Nguyen, T.P. Cardiac Fibrosis and Arrhythmogenesis: The Road to Repair is Paved with Perils / T.P. Nguyen, Z. Qu, J.N. Weiss // *J Mol Cell Cardiol*. – 2014. – Vol. 70. – P. 83–91.
70. Aldhoon, B. Nonischemic cardiomyopathy substrate and ventricular tachycardia in the setting of coronary artery disease / B. Aldhoon, W.S. Tzou, M.P. Riley et al. // *Heart Rhythm*. – 2013. – Vol. 10. – №11. – P. 1622–1627.
71. Marcus, F.I. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria / F.I. Marcus, W.J. McKenna, D. Sherrill et al. // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31. – P. 806–814.

72. Krittayaphong, R. Electrocardiographic predictors of long-term outcomes after radiofrequency ablation in patients with right-ventricular outflow tract tachycardia / R. Krittayaphong, C. Sriratanasathavorn, C. Dumavibhat et al. // *Europace*. – 2006. – Vol. 8. – P. 601–606.
73. Merino, J.L. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia from right ventricle late after myocardial infarction / J.L. Merino, J. Almendral, J.P. Villacastín et al. // *Am J Cardiol*. – 1996. – Vol. 77. – P. 1261–63.
74. Menx, V. Right ventricular radiofrequency ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction / V. Menx, V. Duthnih, D.J. Callans, D. Schwartzman et al. // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 1997. – Vol. 20. – P. 1727–31.
75. Shalghanov, T.N. Coexistence of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and coronary artery disease in a patient with ventricular tachycardia: a highly unusual combination / T.N. Shalghanov, M.K. Stoyanov, K.Z. Genova // *Heart Asia*. – 2013. – Vol. 5. – №1. – P. 49–51.
76. Yamada, T. Demonstration of a right ventricular substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction / T. Yamada, H. Doppalapudi, H.T. McEderry, V.T. Plumb, G.N. Kay // *Europace*. – 2011. – Vol. 13. – №1. – P.133–135.
77. Yokokawa, M. Value of right ventricular mapping in patients with postinfarction ventricular tachycardia / Yokokawa M., Good E., Crawford T. et al. // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9. – 938 – 942 p.
78. Tritto, M. Right ventricular free-wall scar: an exceptional source of post-infarction ventricular tachycardia. A case report / M. Tritto, E. Renzullo, E. Zagari, P. Moretti // *Eur Heart J Case Rep*. – 2019. – Vol. 3. – №2. – P. 67
79. Ulus, T. The onset mechanism of ventricular tachycardia International / T. Ulus, G. Kudaiberdieva, B. Gorenek // *J of Cardiology*. – 2013. – Vol. 167. – P. 619–623.
80. Taylor, E. Analysis of the pattern of initiation of sustained ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators / E. Taylor, R. Berger, J.D. Hummel et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2000. – Vol. 11. – P. 719.

81. Gorenek, B. Initiation of monomorphic ventricular tachycardia: electrophysiological, clinical features, and drug therapy in patients with implantable defibrillators / B. Gorenek, G. Kudaiberdieva, A. Birdane et al. // *J Electrocardiol.* – 2003. – Vol. 36. – P. 213–218.
82. Kafka, W. Exercise testing in the assessment of ventricular arrhythmias / W. Kafka, H. Petri, W. Rudolph // *Herz.* – 1982. – Vol. 7. – P. 140–149.
83. 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.
84. Кушаковский, М.С. Желудочковая парасистолия как фактор риска развития угрожающих аритмий у больных ишемической болезнью сердца / М.С. Кушаковский, Т.В. Трешкур // *Материалы 1-ой Северо-западной конференции по проблеме внезапной смерти.* – 1996. – С. 84.
85. Bastiaenen, R. The Ventricular Ectopic QRS Interval: A Potential Marker for Ventricular Arrhythmia in Ischemic Heart Disease / R. Bastiaenen, H. Gonna, N. Chandra et al. // *JACC: Clinical Electrophysiology.* – 2016. – Vol. 2. – №5. – P. 587–595.
86. Трешкур, Т.В. Ускоренные идиовентрикулярные ритмы: клинико-электрокардиографические особенности, систематизация по ЭКГ-характеристикам, дифференцирование с другими нарушениями ритма и аномалиями проводимости / Т.В. Трешкур. – М.: МИА, 2017. – 120 с.
87. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца / М.С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 2007. – 672 с.
88. Бондар, К.Ю. Особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий у женщин со стабильными формами ишемической болезни сердца, сопровождающейся нарушениями перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты / К.Ю. Бондар, О.Л. Белая, З.В. Куроптева, Л.М. Байдер, Т.В. Сморкалова, Ю.В. Кузнецова // *Российский национальный конгресс кардиологов 2016. Материалы конгресса.* – 2016. – С. 265.
89. Friedman, P.L. Value of the intracoronary electrocardiogram to monitor myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty / P.L. Friedman, T.L.

- Shook, J.M. Kirshenbaum, A.P. Selwyn, P. Ganz // *Therapy and prevention. Angioplasty.* – 1986. – Vol. 74. – №2. – P. 330–340.
90. Олесова, В.М. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия / В.М. Олесова, О.Ю. Маркатюк, Ю.Ю. Юрова и др // *Кардиология.* – 2013. – Том. 53. – №1. – С. 66–71.
91. Михин, В.П. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на аритмическую активность миокарда и показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с нестабильной стенокардией / В.П. Михин, А.И. Швейнов, А.В. Харченко // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* – 2017. – Том. 5. – №15. – С. 11–16.
92. Асташкин, Е.И. Коррекция энергетического обмена в миокарде — новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Асташкин // *Сердце и метаболизм.* – 2008. – Том. 21. – С. 1–3.
93. Horowitz, J. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment / J. Horowitz, M. Frenneaux // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – №8. – P. 634–641.
94. Маколкин, В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции. Форум / В.И. Маколкин // *Ишемическая болезнь сердца.* – 2000. – Том. 2. – С. 2.
95. Kimura, S. Cellular electrophysiological changes during ischemia in isolated, coronary-perfused cat ventricle with healed myocardial infarction / S. Kimura, A.L. Bassett, J.S. Cameron et al. // *Circulation.* – 1988. – Vol. 78. – P. 401–406.
96. Fukurawa, T. Arrhythmogenic effects of graded coronary blood flow reduction superimposed on prior myocardial infarction in dogs / T. Fukurawa, K. Moroe, H.N. Mayrovitz et al. // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84. – P. 368–377.
97. David, J. Callans On the Nature of Ventricular Tachycardia in Coronary Heart Disease / J. David // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P.1881–1883.
98. Mehta, D. Sudden Death in Coronary Artery Disease Acute Ischemia Versus Myocardial Substrate / D. Mehta, J. Curwin, J.A. Gomes et al. // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 3215–322.

99. Pepine, C.J. Sudden death during ambulatory electrocardiographic monitoring / C.J. Pepine, J. Morganroth, J.T. McDonald et al. // *Am J Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 785–788.
100. Rubart, M. Mechanisms of sudden cardiac death / M. Rubart, D.P. Zipes // *J Clin Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 2305–2315.
101. George, A. L. Jr. Molecular and genetic basis of sudden cardiac death / A.L.Jr. George // *J Clin Invest.* – 2013. – Vol. 123. – P. 75–83.
102. Голухова, Е.З. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике / Е.З. Голухова, О.И. Громова, Н.И. Булаева, Л.А. Бокерия // *Кардиология.* – 2017. – Том. 57 – №12. – С. 73–81.
103. Myerburg, R.J. Sudden cardiac death. In: Zipes DP, ed. *Cardiac Electrophysiology: from Cell to Bedside.* 4th ed. Philadelphia / R.J. Myerburg, A. Interian, J. Simmons, A. Castellanos. – WB Saunders, 2004. – 720–731 p.
104. Myerlurg, R.J. Pathophysiology of sudden cardiac death / R.J. Myerlurg, M. Kessler, A. Castellanos // *PACE.* – 1991. – Vol. 14. – P. 935–943.
105. Inoue, H. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic / H. Inoue, D.P. Zipes // *Circulation.* – 1987. – Vol. 75. – P. 877–811.
106. Turki, J. Myocardial signaling defects and impaired cardiac function of a human b2-adrenergic receptor polymorphism expressed in transgenic mice / J. Turki, J.N. Lorenz, S.A. Green et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93. – P.10483–88.
107. Барабанов, С.В. Физиология сердца / С.В. Барабанов, В.И. Евлахов, А.П. Пуговкин., Т.Л. Рудакова, Л.Н. Шалковская. – СпецЛит.: Санкт-Петербург, 2001. – 143 с.
108. Ноздрачев, А.Д. Общий курс физиологии человека и животных: В 2-х кн. Книга Первая. Физиология нервной, мышечной и сенсорной систем. / А.Д. Ноздрачев, Ю.И. Баженов, И.А. Баранникова. – М.: Высшая школа, 1991. – 509 с.
109. Schwartz, P.J. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An

- experimental preparation for sudden cardiac death / P.J. Schwartz, G.E. Billman, H.L. Stone // *Circulation*. – 1984. – Vol. 69. – P.790–800.
110. Levy, M.N. Effect of enhanced contractility on the left ventricular response to vagus nerve stimulation in dogs / M.N. Levy, H. Zieske // *Circ Res*. – 1969. – Vol. 24. – №3. – P.303–311.
111. Levy, MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart / M.N. Levy // *Circ Res*. – 1971. – Vol. 29. – №5. – P. 437–445.
112. [Zipes](#), D.P. Sudden Cardiac Death / [D.P. Zipes](#), [H.J. Wellens](#) // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – №21. – P. 2334–2351.
113. Schwartz, P.J. Autonomic Mechanisms and Sudden Death. New Insights From Analysis of Baroreceptor Reflexes in Conscious Dogs With and Without a Myocardial Infarction / P.J.Schwartz, E. Vanoli, M. Stramba-Badiale et al. // *Circulation*. – 1988. – Vol. 78. – №4. – P. 969–79.
114. Vanoli, E. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction / E. Vanoli, G.M. De Ferrari, M. Stramba-Badiale et al. // *Circulation Research*. – 1991. – Vol. 68. – P. 1471–1481.
115. 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.
116. Brack, K.E. Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation—tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure / K.E. [Brack](#), [J. Winter](#), [N.G. Ng](#) // *Heart Failure Reviews*. – 2013. – Vol. 18. –P. 389–408.
117. Brack, K.E. Vagus nerve stimulation protects against ventricular fibrillation independent of muscarinic receptor activation / K.E. Brack, J.H. Coote, N.G. Ng // *Cardiovascular Research*. – 2011. – Vol. 91. – №3. – P. 437–446.
118. Трешкур, Т.В. Случай идиопатической фибрилляции желудочков, индуцированный вагусной активностью / Т.В. Трешкур, С.Т. Капанадзе, Д.С. Лебедев и др. // *Вестник аритмологии*. – 2000. – № 20. – С. 76–79.

119. Kalla, M. Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia / M. Kalla, N. Herring, D.J. Paterson // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. – 2016 – Vol. 199. – P. 29–37.
120. Капанадзе, С.Т. Участие вегетативной нервной системы в генезе неишемических желудочковых аритмий и возможности их медикаментозной коррекции: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.06 / Капанадзе С.Т. – СПб., 1998. – 1–19 с.
121. Donlon, P.T. Emotional stress as a factor in ventricular arrhythmias / P.T. Donlon, A. Meadow, E. Amsterdam // *Psychosomatics*. – 1979. – Vol. 20. – №4. – P. 237–240.
122. Lampert, R. Anger and ventricular arrhythmias / R. Lampert // *Curr. Opin. Cardiol*. – 2010. – Vol. 25. – №1. – P. 46–52.
123. Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология нервной системы / Г.Н. Крыжановский. – М.: Руководство, 1996. – 352 с.
124. Taggart, P. Anger, emotion, and arrhythmias: from brain to heart [Электронный ресурс] / P. Taggart, M.R. Boyett, S.J. Logantha // *Front Physiol*. 2011. – Vol. 2. – P. 1–11 – Режим доступа: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2011.00067>.
125. Vega, C. Mental stress can induce cardiac instability / Vega C., Barclay L. // *CME Released*. - 03/22/2004. - Valid for credit through 03/22/2005.
126. Оганов, Р.Г. Болезни сердца: руководство для врачей / Р.Г. Оганов. – М.: Литтерра, 2006. – 118 с.
127. Чазов, Е.И. Руководство по кардиологии / Е.И. Чазов. – М.: МИА, 2014. – 2900 с.
128. Евсюков, А.А. Оптимизация ведения больных ишемической болезнью сердца с депрессивными расстройствами на амбулаторном этапе: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / Евсюков А.А. – Красноярск, 2010. – 18 с.
129. Сидоров, П.И. Ментальная медицина: руководство для врачей / П.И. Сидоров, И.А. Новикова. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 728 с.
130. Mauck, H.P. Experimental neurogenic arrhythmias / H.P. Mauck, E.C. Hoff // *Bull N Y Acad Med*. – 1967. – Vol. 43. – №12. – P. 1097–1105.

131. Trichopoulos, D. Psychological stress and fatal heart attack: the Athens (1981) earthquake natural experiment / D. Trichopoulos, K. Katsoutanni, X. Zavitsanos et al. // *Lancet*. – 1983. – Vol. 1. – P. 44–443.
132. Blumenthal, J.A. Mental stress-induced ischemia in the laboratory and ambulatory ischemia during daily life / J.A. Blumenthal, W. Jiang, R.A. Waugh et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 2102–08.
133. Mittleman, M.A. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger / M.A. Mittleman, M. Maclure, J.B. Sherwood et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1720–1725.
134. Lampert, R. Destabilizing Effects of Mental Stress on Ventricular Arrhythmias in Patients with Implantable Cardioverter-Defibrillators / R. Lampert, D. Jain, M.M. Burg et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 158–164.
135. Dimsdale, J.E. Psychological Stress and Cardiovascular Disease / J.E. Dimsdale // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 51. – №13. – P. 1237–46.
136. Караськова, Е.А. Тревожные расстройства в генезе нарушений ритма сердца и организация психотерапии в аритмологических центрах / Е.А. Караськова, В.Ю. Завьялов // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2006. – Том. 4. – С. 79–87.
137. Беленков, Ю.Н. Кардиология: национальное руководство / Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 1232–1238 с.
138. Сидоров, П.И. Синергетическая биопсихосоциодуховная концепция ментальной эпидемии ишемической болезни сердца // П.И. Сидоров, Е.П. Совершаева // *Экология человека*. – 2015. – Том. 9. – С. 27–37.
139. Critchley, H.D. Mental stress and sudden cardiac death / H.D. Critchley, P. Taggart, P.M. Sutton et al. // *Brain*. – 2005. – Vol. 128. – №1. – 75–130 p.
140. Ziegelstein, R.C. Acute emotional stress and cardiac arrhythmias / R.C. Ziegelstein // *JAMA*. – 2007. – Vol. 298. – №3. – P. 324–329.

141. Алехин, А.Н. Психологические проблемы в аритмологии (на модели фибрилляции предсердий) / А.Н. Алехин, Е.А. Трифонова, Д.С. Лебедев, Е.Н. Михайлов // Вестник аритмологии. – 2011. – №63. – С. 45–54.
142. Magri, D. Effect of acute mental stress on heart rate and QT Variability in Postmyocardial infarction patients [Электронный ресурс] / D. Magri, G. Piccirillo, R. Quaglione et al. // ISRN Cardiol. – 2012. – Режим доступа: [//www.hindawi.com/journals/isrn/2012/912672](http://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/912672).
143. Rozanski, A. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology / A. Rozanski, J.A. Blumenthal, K.W. Davidson, P.G. Saab, L. Kabzansky // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45. – №5. – P. 637–651.
144. Hemingway, H. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies / H. Hemingway, M. Marmot // British Medical Journal. – 1999. – Vol. 318. – P. 1460–67.
145. Podrid, P.J. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmias / P.J. Podrid, T. Fuchs, R. Candinas // Circulation. 1990. – Vol. 82. – P. 103–110.
146. Verrier, R.L. Central nervous system and behavioral factors in vagal control of cardiac arrhythmogenesis. In: Levy M.M., Schwartz P.J., eds. Vagal control of the heart / R.L. Verrier, L.W. Dickerson // Armonk (NY): Futura. – 1997. – Vol. 164. – P. 557–577.
147. Watkins, L.L. Anxiety and vagal control of heart rate / L.L. Watkins, P. Grossman, R. Krishman, A. Sherwood // Psychosomatic Medicine. 2000. – Vol. 60. – №4. – P. 498–502.
148. Redmond, D.E. New old evidence for the involvement of brain norepinephrine system in anxiety / D.E. Redmond // Phenomenology and treatment of Anxiety. Ed. Fann W.E. Jamaica, NY: Spectrum Press. – 1994. – Vol. 34. – P. 256–267.
149. Sgoutas Emch, S.A. / The effects of an acute psychological stressor on cardiovascular, endocrine, and cellular immune response: a prospective study of

- individuals high and low in heart rate reactivity / S.A. Sgoutas Emch, J.T. Cacioppo, B.N. Uchino et al. // *Psychophysiology*. – 1994. – Vol. 31. – P. 264–271.
150. Merchant, E.E. Takotsubo cardiomyopathy: a case series and review of the literature / E.E. Merchant, S.W. Johnson, P. Nguyen et al. // *West JEM*. – 2008. – Vol. 9. – P. 104.
151. Skinner, J.E. Blocked of a frontocortical brainstem pathway prevents ventricular fibrillation of the ischemic heart in pigs / J.E. Skinner, J.C. Reed // *Am. J. Physiology*. – 1981. – Vol. 240. – P. 156–163.
152. Verrier, R.L. Autonomic nervous system and coronary blood flow changes related to emotional activation and sleep / R.L. Verrier, L.W. Dickerson // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83. – №2. – P. 1181–1189.
153. Chi, J.S. Cardiovascular mortality in New York City after September 11, 2001 / J.S. Chi, M.T. Spearman, S.C. Kandefer // *Am. J. Cardiol*. – 2003. – Vol. 92. – №7. – P. 857–861.
154. Steinberg, J.S. Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Centre attack / J.S. Steinberg, A. Arshad, M. Kowalski et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2004. – Vol. 44. – №6. – P. 1261–64.
155. Lampert, R. Emotional and Physical Precipitants of Ventricular Arrhythmia / R. Lampert, T. Joska, M.M. Burg, W.P. Batsford, C.A. McPherson, D. Jain // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1800–05.
156. Lampert, R. Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverterdefibrillators / R. Lampert, D. Jain, M. Burg et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 158–164.
157. Lampert, R. Circadian variation of sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators / R. Lampert, L. Rossenfield, W. Batsford et al. // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 241–247.
158. Шляхто, Е.В. Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями / Е.В. Шляхто, Т.В. Трешкур, Т.Э. Тулинцева и др. // *Терапевтический архив*. – 2015. – Том. 5. – С. 106–112.

159. Рыньгач, Е.А. Алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями высоких градаций / Е.А. Рыньгач, Т.В. Трешкур, А.А. Татарина, Е.В. Шляхто // *Терапевтический архив*. – 2017. – Том. 89. – №1. – С. 94–102.
160. Podrid, P.J. Exercise stress testing for exposure of arrhythmia / P.J. Podrid, T.B. Graboys, S. Lampert, C.M. Blatt // *Circulation*. – 1987. – Vol. 75. – P. 60–65.
161. Sung, R.J. Electrophysiologic Mechanism of Exercise-Induced Sustained Ventricular Tachycardia / R.J. Sung, E.N. Shen, F. Morady et al. // *Am. J. Cardiology*. – 1983. – Vol. 51. – №3. – P. 525–530.
162. Lerman, B.B. Response of nonreentrant catecholamine-mediated ventricular tachycardia to endogenous adenosine and acetylcholine: evidence for myocardial receptor-mediated effects / B.B. Lerman // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. – P. 382–390.
163. Woelfel, A. Reproducibility and treatment of exercise-induced ventricular tachycardia / A. Woelfel, J.R. Foster, R.J. Simpson et al. // *Am. J. Cardiol*. – 1984. – Vol. 53. – P. 751–756.
164. Dadkhah, S. Exercise Induced Non-Sustained Ventricular Tachycardia and Indication for Invasive Management / S. Dadkhah, S. Dowlatshahi, K. Sharain // *Clin Med Insights Cardiol*. – 2011. – Vol. 5. – P. 121–126.
165. 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. – №2. – P. 95–100.
166. Califf, R.M. Prognostic value of ventricular arrhythmias associated with treadmill exercise testing patients studied with cardiac catheterization for suspected ischemic heart disease / R.M. Califf, R.A. McKinnis, J.F. McNeer // *J. Am. Coll. Cardiology*. – 1983. – Vol. 3. – P. 1060.
167. Beckerman, J. Exercise test-induced arrhythmias / J. Beckerman, T. Wu, S. Jones, V.F. Froelicher // *Prog. Cardiovasc. Dis*. – 2005. – Vol. 47. – P. 285–305.

168. Трешкур, Т.В. Велоэргометрия в диагностике и оценке желудочковой парасистолии / Т.В. Трешкур, Л.П. Ермилов, В.М. Тихоненко // Клинич. мед. – 1988. – Том. 8. – С. 84–87.
169. 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. 1136–38.
170. 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.
171. Kienzle, M.C. Effect of direct, reflex and exercise-provoked increases in sympathetic tone on idiopathic ventricular tachycardia / M.C. Kienzle, J.B. Martins, L. Constantin // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – №17. – P.1433–1438.
172. Freeman, J.V. Autonomic Nervous System Interaction With the Cardiovascular System During Exercise / J.V. Freeman, F.E. Dewey, D.M. Hadley et al. // Prog Cardiovasc D. – 2006. – Vol. 48. – №5. – P.342–362.
173. Frolkis, J.P. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death / J.P. Frolkis, C.E. Pothier, E.H. Blackstone, M.S. Lauer // N. Eng J. Med. – 2003. – Vol. 348. – №9. – P.781–790.
174. O’Neill, J.O. Severe frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death in patients with heart failure / J.O. O’Neill, J.B. Young, C.E. Portier, M.S. Lauer // J AM Coll Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P.820–826.
175. Прокудина, М.Н. Критерии диагностики переходящей ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца при проведении стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой / М.Н. Прокудина, А.В. Загatina, Н.Т. Журавская, Б.А. Татарский // Вестник Аритмологии. – 2005. – Том. 38. – С. 29–34.
176. McHenry, P.L. The false positive ST segment response to stress testing: limitations of a technology / P.L. McHenry // ACC Current. J.Rev. – 1993 – May/June – P. 68–70.

177. Терегулов, А.Ю. Дифференцированное лечение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой у больных ишемической болезнью сердца / А.Ю. Терегулов, Ю.Э. Терегулов, В.А. Фадеев, Ю.А. Ширококов, Ф.Р. Чувашаева, Ф.Н. Мухаметшина, М.М. Мангушева, Д.И. Абдулганиева // Практическая Медицина. – 2013. – Том.69. – №1. – С.117–119.
178. Лупанов, В.П. Прогностические индексы и предикторы электрической нестабильности миокарда при пробе с физической нагрузкой у больных ишемической болезнью сердца / В.П. Лупанов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Том.5. – №5. – С. 101–113.
179. Ashley, E.A. Exercise testing and clinical medicine / E.A. Ashley, J. Myers, V. Froelicher // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P.1592–97.
180. Benito, B. Ventricular Tachycardia in Coronary Artery Disease / B. Benito, M.E. Josephson // Revista Espaniola De Cardiologia. – 2012. – Vol. 65. – №10. – P.939–955.
181. Дощин, В.Л. Лечение больных с желудочковыми аритмиями / В.Л. Дощин // Российский медицинский журнал. – 2001. – Том. 18. – С. 736–741.
182. Piepoli, M.F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall et al. // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37 – №29. – P. 2315–2381.
183. Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology / J.Knuuti, W. Wijns, A. Saraste, et al. // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 1. – P. 1–71.
184. Dargie, H.J. Effect CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial / H.J. Dargie // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P.1385–90.
185. 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. – Том. 2. – №12. – С.149–155.

186. Montalescot, G. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem, St. Achenbach et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3003.
187. Fihn, S.D., ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society Thoracic Surgeons / S.D. Fihn, J.M. Gardin, J. Abrams et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol. 24. – P. 44–164.
188. Velazquez, E.J. STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction / E.J. Velazquez, K.L. Lee, M.A. DeJa et al. // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 364. – P.1607–1616.
189. Михин, В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 2. // *Архивъ внутренней медицины*. – 2014. – Том. 2. – №16. – С.33–40.
190. Takagi, Y. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association / Y. Takagi, S. Yasuda, R. Tsunoda et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2011. – Vol. 4. – P.295–302.
191. Yasue, H. Long-term prognosis for patients influential factors / H. Yasue, A. Takizawa, M. Nagao et al. // *Circulation*. – 1988. – Vol. 78. – P. 1–9.
192. Болдуева, С.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром Х). Спорные и нерешенные вопросы: терминология, дефиниции, патогенетические механизмы / С.А. Болдуева, И.А. Леонова // *Сердце*. – 2016. – Том. 15. – №4. – С. 223–234.
193. Болдуева, С.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром Х): клинические проявления, прогноз, диагностика, лечение / С.А.

Болдуева, И.А. Леонова // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2016. – Том. 15. – №5. – С. 307–319.

194. Epstein, A.E. ACC/AHA/ HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons / A.E. Epstein, J.P. DiMarco, K.A. Ellenbogen et al. // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 2085–2162.
195. Bennett, M. Canadian Cardiovascular Society/ Canadian Heart Rhythm Society 2016 implantable cardioverter-defibrillator guidelines / M. Bennett, R. Parkash, P. Nery et al. // Can J Cardiol. – 2017. – Vol. 33. – P. 174–188.
196. Meisel, S.R. Usefulness of implantable cardioverter-defibrillators in refractory variant angina pectoris complicated by ventricular fibrillation in patients with angiographically normal coronary arteries / S.R. Meisel, A. Mazur, I. Chetboun et al. // Am J Cardiol. – 2002. – Vol. 89. – P. 1114–1116.
197. Tan, N.S. Coronary vasospasm-induced polymorphic ventricular tachycardia: a case report and literature review / N.S. Tan, F. Almeahadi, A. Tang // European Heart Journal. – Case Reports. – 2018. – Vol. 2. – P. 1–4.
198. Lanza, G.A. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology and management / G.A. Lanza, I. Crea // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 2317–25.
199. Pauly, D.F. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / D.F. Pauly, B.D. Johnson, R.D. Anderson et al. // Am Heart J. – 2011. – Vol. 162. – №4. – P. 678–684.

200. Fabian, E. Effect of simvastatin on endothelial Function in cardiac syndrome X patients / E. Fabian, A. Varga, E. Picano et al. // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – P. 652–655.
201. Albertsson, P.A. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17beta on exercise-induced angina and ST-segment depression in syndrome X / P.A. Albertsson, H. Emanuelsson, I. Milsom // *Int J Cardiol.* – 1996. – Vol. 54. – P. 13–20.
202. Villano, A. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris / A. Villano, A. Di Franco, R. Nerla et al. // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 112. – №1. – P. 8–13.
203. Balgent, C. Cholesterol Treatment Trialist Collaborators - Efficacy and Safety of Cholesterol lowering Treatment: Prospective Meta-Analysis of Data 9056 Participants in 14 Randomised Trials of Statins / C. Balgent, A. Keech, P.M. Kearney et al. // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1267–1277.
204. Tveit, A. Analysis of pravastatin to prevent recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion / A. Tveit, M. Grundtvig, T. Gundersen // *Amer. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 780–782.
205. Вахляев, В.Д. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца / В.Д. Вахляев, В.А. Недоступ, Д.А. Царегородцев, Ю.М. Мазинг // *Российский медицинский журнал.* – 2000. – Том. 2. – С. 54–56.
206. Rokita, A.G. New Therapeutic Targets in Cardiology: Arrhythmias and CaMKII / A.G. Rokita, M.E. Anderson // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – №17. – P. 2125–39.
207. Гордеев, И.Г. Роль миокардиальной цитопротекции в коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у больных стабильной стенокардией перенесших ТЛАП и стентирование коронарных артерий / И.Г. Гордеев, Е.А. Бекчиу, Е.Е. Ильина // *Российский кардиологический журнал.* – 2006. – Том. 4. – С. 102–106.
208. Вёрткин, А.Л. Мельдоний: эффективная точка применения / А.Л. Вёрткин, Н.О. Ховасова, В.В. Пшеничникова, М.А. Алексеев, А.У. Абдуллаева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2013. – Том. 12. – №2. – С. 94–97.

209. Чернов, Ю.Н. Патологические изменения клеточных мембран при ишемической болезни сердца и возможные пути фармакологической коррекции / Ю.Н. Чернов, М.В. Васин, Г.А. Батищева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1994. – Том. 57. – №4. – С.67–72.
210. Сернов, Л.Н. Дифференциальный индикаторный метод определения размеров зоны некроза и ишемии при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура // Бюлл. эксперимент. биол. мед. – 1989. – Том. 5. – С. 534–35.
211. Сернов, Л.Н. Фармакологическая коррекция регионарного метаболического ацидоза и органические зоны некроза при острой ишемии миокарда: автореф. дисс. докт. мед. наук: 14.00.06 / Сернов Л.Н. – Купавна, 1991. – 1– 30 с.
212. Бершова, Т.В. Состояние клеточного метаболизма у детей с кардиомиопатиями, осложненными аритмиями сердца / Т.В. Бершова, М.И. Баканов, В.И. Сербии, Е.М. Васильева, Н.Н. Грязнухина, И.Л. Михайлова, И.И. Голенищев // Российский педиатрический журнал. – 2000. – Том. 1. – С. 20–23.
213. Галенко-Ярошевский, П.А. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда / П.А. Галенко-Ярошевский, В.В. Гацура. – М.: Медицина, – 2000. – 384 с.
214. Гарькин, Г.Г. Сравнительная оценка кардиопротекторного эффекта обзидана, мексидола, эмоксипина, димефосфона и предуктала при ишемии миокарда автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / Гарькин Г.Г. – Саранск, 2001. – 17 с.
215. Семенова, И.Г. Метаболическая терапия нарушений ритма сердца при хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / Семенова И.Г. – СПб., 2013. – 22 с.
216. Лукьянова, Л.Д. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинат содержащего производного 3-оксипиридина мексидола / Л.Д. Лукьянова, Р.Е. Атабаева, С.Ю. Шепелев // Беллютень эксперим. биологии и медицины. – 1993. – Том. 3. – С. 259–260.

217. Верещагина, В.С. Исследование некоторых аспектов механизма противоаритмического действия димифосфона и мексидола: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.06 / Верещагина В.С. – Купавна, 2002. – 22 с.
218. Котляров, А.А. Метаболическая терапия эмоксипином и предукталом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца / А.А. Котляров, С.М. Чибисов, Л.М. Мосина, Т.Н. Карякина, С.И. Куликов // *Фундаментальные исследования*. – 2009. – Том. 4. – С. 49–56.
219. Ведяшкина, И.А. Влияние эмоксипина, мексидола и цитохрома С на биоэлектрическую активность миокарда при острой ишемии головного мозга: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.25 / Ведяшкина И.А. – Саранск, 1999. – 17 с.
220. Ланкин, В.З. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // *Кардиология*. – 2004. – Том. 2. – С. 72–81.
221. Сыренский, А.В. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения / А.В. Сыренский, М.М. Галагудза, Е.И. Егорова и др. // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. – 2008. – Том. 94. – №10. – С. 1171–80.
222. Михин, В.П. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора / В.П. Михин, Т.Ю. Михайлова, А.В. Харченко, А.В. Прасолов // *Клинические исследования лекарственных средств в России*. – 2003. – №2. – С. 23.
223. Николенко, Т.А. Сравнительная антиаритмическая активность Мексикора и Милдроната у больных ИБС / Т.А. Николенко, В.П. Михин, В.В. Савельева // *Сборник трудов 74-й научной конференции КГМУ и сес. Центр.-чернозем. науч. центра РАМН и отделения РАЕН*. – 2009. – Том. 2. – С. 73–75.
224. Драпкина, О.М. Новые способы оптимизации противоишемической терапии / О.М. Драпкина, Е.И. Козлова // *Российский кардиологический журнал*. – 2010. – Том. 1. – №81. – С. 82–84.

225. Голиков, А.П. Эффективность цитопротектора Мексикор в неотложной кардиологии / А.П. Голиков, В.П. Михин, В.Ю. Полумисков // Терапевтический архив. – 2004. – Том. 76. – №4. – С. 60–65.
226. Николенко, Т.А. Влияние терапии Мексикором на частоту желудочковых аритмий и их характер variability сердечного ритма у больных хронической ишемической болезнью сердца / Т.А. Николенко, В.П. Михин, В.В. Савельева, А.В. Харченко // Научно-практический вестник. Человек и его здоровье. – 2008. – Том. 4. – С. 73–80.
227. Трешкур, Т.В. Роль восстановления коронарного кровотока и оптимизации метаболизма кардиомиоцитов в лечении желудочковых аритмий высоких градаций ишемического генеза / Т.В. Трешкур, А.А. Татарина, Е.В. Пармон и др. // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Том. 4. – №90. – С. 67–74.
228. Трешкур, Т.В. Поиск причины желудочковой тахикардии, индуцированной физической нагрузкой — возможности метаболической терапии / Т.В. Трешкур, А.А. Татарина, Е.А. Рыньгач // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Том. 8. – №5. – С. 394 – 402.
229. Шляхто, Е.В. Возможности метаболической терапии у больных с ишемическими желудочковыми аритмиями / Е.В. Шляхто, Т.В. Трешкур, Е.В. Пармон и др. // Вестник аритмологии. – 2006. – Том. 44. – С. 5–11.
230. Михин, В.П. Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения / В.П. Михин, Т.Ю. Колонутова, В.Г. Шарова // Нижегородский медицинский журнал. – 2006. – Том. 5. – С. 137–143.
231. Dan, G.-A., Martinez-Rubio A., Agewall S. et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular

- Pharmacotherapy (ISCP) / G.A. Dan, A. Martinez-Rubio, S. Agewall et al. // *Europace*. – 2018. – Vol. 20. – P.731–732.
232. Соловьян, А.Н. Антиаритмические препараты: механизмы действия, клинические эффекты, показания к применению / А.Н. Соловьян, Т.В. Михалева // *Український кардіологічний журнал*. – 2019. – Том. 2. – №26. – С. 76–90.
233. Neumann, F.J. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson et al. // *Eur. Heart J*. – 2018. – Vol. 1. – P. 1–96.
234. Serruys, P.W. Arterial Revascularisation Therapies Study Part II: sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions / P.W. Serruys, A.T.L. Ong, M.C. Morice et al. // *EuroIntervention*. – 2005. – Vol. 1. – №2. – P.147–156.
235. Pankaj, J. FREEDOM trial: Have the interventional cardiologists lost their freedom? / J. Pankaj, C. Sarat // *Indian Heart J*. – 2013. – Vol. 65. – №1. – P.114–116.
236. Milojevic, M. Influence of practice patterns on outcome among countries enrolled in the SYNTAX trial: 5-year results between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting / M. Milojevic, S.J. Head, M.J. Mack, F.W. Mohr, M.C. Morice et al. // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2017. – Vol. 52. – №3. – P.445–453.
237. Калугина, Л.С. Реваскуляризация миокарда при многососудистом атеросклеротическом поражении коронарного русла / Л.С. Калугина, И.А. Урванцева // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2016. – Том. 20. – №3. – С.14–19.
238. Holmes, D.R.Jr. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: A report from the Coronary Artery Surgery Study / D.R.Jr. Holmes, K.B. Davis, M.B. Mock, L.D. Fisher, B.J. Gersh, T. Killip, M. Pettinger // *Circulation*. – 1986. – Vol. 73. – P. 1254–63.
239. European Coronary Surgery Study Group European Coronary Surgery Study Group Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris / European Coronary Surgery Study Group // *Lancet*. – 1982. – Vol. 2. – P.173–80.

240. Manolis, A.S. Effects of coronary artery bypass grafting on ventricular arrhythmias: results with electrophysiological testing and long-term follow-up / A.S. Manolis, H. Rastegar, N.A. Ester // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1993. – Vol. 16. – №5. – P.984–991.
241. Niccoli, G. Late (3 Years) Follow-Up of Successful Versus Unsuccessful Revascularization in Chronic Total Coronary Occlusions Treated by Drug Eluting Stent / G. Niccoli, F. De Felice, F. Belloni et al. // *Am J Cardiol.* – 2012. – Vol. 110. – №7. – P.948–953.
242. Geelen, P. Coronary Artery Bypass Grafting and Defibrillator Implantation in Patients With Ventricular Tachyarrhythmias and Ischemic Heart Disease / P. Geelen, J. Primo, F. Wellens, P. Brugada *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1999. – Vol. 22. – №8. – P. 1132–39.
243. Rotman, B. Coronary revascularization: Influence on ventricular arrhythmias / B. Rotman, B. Eber, J. Dusleag, W. Klein // *Clinical Cardiology.* – 1990. – Vol. 13. – №1. – P.11–13.
244. Huikuri, H.V. Ventricular Arrhythmias Induced by Dynamic and Static Exercise in Relation to Coronary Artery Bypass Grafting / H.V. Huikuri, U.R. Korhonen, J.T. Takkenen // *Am J Cardiol.* – 1985. – Vol. 55. №8. – P.948–51.
245. Brugada, J. Coronary Artery Revascularization in Patients With Sustained Ventricular Arrhythmias in the Chronic Phase of a Myocardial Infarction: Effects on the Electrophysiologic Substrate and Outcome / J. Brugada, L. Aguinaga, L. Mont, A. Betriu, J. Mulet, G. Sanz // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – №2. – P. 529–33.
246. Tleyjeh, I.M. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis / I.M. Tleyjeh, A. Abdel-Latif, H. Rahbi et al. // *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – P.1025–35.
247. Murdoch, D.R. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study / D.R. Murdoch, G.R. Corey, B. Hoen et al. // *Arch Intern Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 463–73.

248. Гошка, С.Л. Реполаризация миокарда желудочков при повышении преднагрузки сердца: дис. канд. мед. наук: 03.00.13 / Гошка С.Л. – Сыктывкар, 2009. – 94 с.
249. Piccini, J.P. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction / J.P. Piccini, P.J. Schulte, K.S. Pieper, R.H. Mehta, H.D. White, F. Van de Werf, D. Ardissino, R.M. Califf, C.B. Granger, E.M. Ohman, J.H. Alexander // *Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 39. – P.78–83.
250. Bardy, G.H. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure / G.H. Bardy, K.L. Lee, D.B. Mark, J.E. Poole, D.L. Packer, R. Boineau, M. Domanski, C. Troutman, J. Anderson, G. Johnson, S.E. McNulty, N. Clapp-Channing, L.D. Davidson-Ray, E.S. Fraulo, D.P. Fishbein, R.M. Luceri, J.H. Ip // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – P.225–237.
251. Бокерия, Л.А. Интраоперационная топическая электрокардиографическая диагностика желудочковых аритмий: применение метода стимуляционного картирования сердца / Л.А. Бокерия, Г.В. Мирский, Е.З. Голухова и др. // *Вестник академии медицинских наук СССР.* – 1989. – Том. 3. – С. 50–56.
252. Segal, O.R. A novel algorithm for determining endocardial VT exit site from 12-lead surface ECG characteristics in human, infarct-related ventricular tachycardia / O.R. Segal, A.W. Chow, T. Wong, N. Trevisi, M.D. Lowe, D.W. Davies, P. Della Bella, D.L. Packer, N.S. Peters // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* – 2007. – Vol. 18. – №2. – P.161–168.
253. Kuchar, D.L. Electrocardiographic localization of the site of origin of ventricular tachycardia in patients with prior myocardial infarction / D.L. Kuchar, J.N. Ruskin, H. Garan // *Journal of American College of Cardiology.* – 1989. – Vol. 13. – №4. – P.893–903.
254. Ревешвили, А.Ш. Неинвазивная топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий / А.Ш. Ревешвили, М.В. Носкова, Ф.Г. Рзаев, Е.А. Артюхина // *Вестник аритмологии.* – 2004. – №35. – С. 5–15.

255. Revishvili, A. Validation of the mapping accuracy of a novel non-invasive epicardial and endocardial electrophysiology system / A. Revishvili, E. Wissner, D. Lebedev et al. // *Europace*. – 2015. – Vol. 17. – №8. – P.1282–1288.
256. Чмелевский, М.П. Верификация точности неинвазивного эпи-эндокардиального электрофизиологического картирования сердца при левожелудочковой эпикардиальной стимулированной эктопии / М.П. Чмелевский, С.В. Зубарев, М.А. Буданова, Т.В. Трешкур, Д.С. Лебедев // *Вестник аритмологии*. – 2019. – №95. – С.5–16.
257. Чмелевский, М.П. Неинвазивное электрофизиологическое картирование в диагностике желудочковых аритмий: от научных исследований к клинической практике / М.П. Чмелевский, С.В. Зубарев, М.А. Буданова // *Трансляционная медицина*. – 2015. – №5. – С.91–103.
258. Бизюк, А.П. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ). Методические рекомендации / А.П. Бизюк, Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев. – СПб.: Изд. Психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, 2005. – 23 с.
259. Барканова, О.В. Методики диагностики эмоциональной сферы: психологический практикум. Вып.2. / О.В. Барканова. – Красноярск: Литерапринт, 2009. – 237 с.
260. Балашова, Т.Н. Диагностика аффективных расстройств при алкоголизме / Т.Н. Балашова, Т.Г. Рыбакова. – Л.: ЛНИИ ФК, 1988. – 14 с.
261. Куликов, Л.В. Руководство к методикам диагностики психических состояний, настроений и сферы чувств. Описание методик, инструкции по применению. / Л. В. Куликов. — СПб.: СПГУ, 2003 –14 с.
262. Либис, Р.А. Оценка качества жизни больных с аритмиями / Р.А. Либис, А.Б. Прокофьев, Я.И. Коц // *Кардиология*. – 1998. – Том. 3. – С. 49–51.
263. Steptoe, A. Methodology of mental stress testing in cardiovascular research / A. Steptoe, Y. Sawade, D. Voglele // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83 – №2. – P.14–24.

264. Schmidt, G. Problems relating to the spontaneous variability of ventricular arrhythmia in controlling on antiarrhythmic therapy / G. Schmidt, P. Barthel // *J. Amb. Mon.* – 1991. – №4. – P. 43.
265. EJanse, M.J. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction / M.J. EJanse, A.L. Wit // *Physiol Rev.* – 1989. – Vol. 69. – P.1049–1169.
266. Carmeliet, E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias / E. Carmeliet // *Physiol Rev.* – 1999. – Vol. 79. – P. 917–1017.
267. Sattler, S.M. Ventricular Arrhythmias in First Acute Myocardial Infarction: Epidemiology, Mechanisms, and Interventions in Large Animal Models / S.M. Sattler, L. Skibsbye, D. Linz, A.F. Lubberding, J. Tfelt-Hansen, T. Jespersen // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2019. – Vol. 5. – № 6. – P.158.
268. Rosen, M.R. Does triggered activity have a role in the genesis of cardiac arrhythmias? / M.R. Rosen, R.F. Reeder // *Ann. Intern. Med.* – 1981. – Vol. 94. – P. 794.
269. Treshkur, T. Determination of genesis and localization of ventricular ectopic focus in a patient with coronary artery disease / T. Treshkur, E. Panova, M. Chmelevsky et al. // *Exp Clin Cardiol.* – 2014. – Vol. 20. – №8. – P. 2388–94.
270. Heitzer, T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn et al. *Circulation.* – 2001. – Vol. 104.– P. 263–268.
271. De Bakker, J.M. Reentry as a Cause of Ventricular Tachycardia in Patients With Chronic Ischemic Heart Disease: Electrophysiologic and Anatomic Correlation / J.M. De Bakker, F.J. Van Capelle, M.S. Janse et al. // *Circulation.* – 1988. – Vol. 77. – №3. – P.589–606.
272. Baharvand, B. Delayed antiarrhythmic effect of nitroglycerin in anesthetizedrats: involvementof CGRP, PKC and mK ATP channels / B. Baharvand, M.E. Dehaj, B. Rasouljan, M. Namdari, Y. S hikhani, A.A. Kiani // *J Cardiol.* – 2009. – Vol. 135. – №2. – P.187–192.

273. Yui, H. Comparative Effects of Verapamil, Nicardipine, and Nitroglycerin on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury [Электронный ресурс] / H. Yui, U. Imaizumi, H. Beppu, M. Ito, M. Furuya, H. Arisaka, K-I. Yoshida // *Anesthesiol Res Pract.* – 2011. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3049342>.
274. Трешкур, Т.В. / Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца [Электронный ресурс] / Т.В. Трешкур, Е.В. Пармон, М.М. Демидова, А.В. Березина, И.В. Новикова // Режим доступа: <http://www.freepatent.ru/patents>.
275. Margonato, A. Intravenous nitroglycerin suppresses exercise-induced arrhythmias in patients with ischaemic heart disease: implications for long-term treatment / A. Margonato, F. Bonetti, A. Mailhas, G. Vicedomini, D. Cianflone, L. Chierchia // *European Heart Journal.* – 1991. Vol. 12. – №12. – P.1278–82.
276. Лупанов, В.П. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца, оценке риска осложнений и прогноза / В.П. Лупанов, Э.Ю. Нуралиев, И.В. Сергиенко. – Москва: ПатиСС, 2016. – 63–68 с.
277. Cronin, E.M. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias / E.M. Cronin, F.M. Bogun, Ph. Maury et al. // *Europace.* – 2019. – Vol. (1). – P.1–147.
278. Zipes, D.P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / D.P. Zipes, R.O. Bonow, D.L. Mann. – Elsevier Science, 2011 – 2040 p.
279. Терегулов, А.Ю. Соотношение топографии аритмогенных зон желудочков сердца и локализации стенотического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца / А.Ю. Терегулов // *Практическая медицина.* – 2013. – Том. 1. – С. 138–142.
280. Меерсон, Ф.З. Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца / Ф.З. Меерсон // *Кардиология.* – 1993. – Том. 4. – №5. – С. 58–64.
281. Розенштраух, Л.В. Актуальные аспекты проблемы нарушений сердечного ритма / Л.В. Розенштраух // *Терапевтический архив.* – 1991. – Том. 9. – С. 8.

282. Stevenson, W. Ventricular Tachycardia after Myocardial Infarction: from Arrhythmia Surgery to Catheter Ablation / W. Stevenson // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1995. – Vol. 6. – №10. – P.942–950.
283. Зуховецкая, Е.В. Этиология, патогенез и методы профилактики внезапной аритмической смерти у больных ишемической болезнью сердца / Е.В. Зуховецкая // *Журнал ГрГМУ.* – 2007. – Том. 1. – С. 44–48.
284. Zheng, Z.J. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998 / Z.J. Zheng, J.B. Croft, W.H. Giles et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2158–2163.
285. Luria, D. Congenital electrical diseases “channelopathy” / D. Luria // *Cardiosummit. Moscow.* – 2006. – P.221–225.
286. Мандела, В.Д. Аритмии сердца. В 3 томах. Пер. с англ. / В.Д. Мандела. – М.: Медицина. 1996. – 237 с.
287. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца. Нарушения сердечного ритма и проводимости / М.С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 2014. – 640 с.
288. Rozanski, G. Reflected reentry in nonhomogeneous ventricular muscle as a mechanism of cardiac arrhythmias / G. Rozanski, J. Jafife, G. Moe // *Circulation.* – 1984. – Vol. 69. – P.163–173.
289. Damiano, B.P. Effects of pacing on triggered activity induced by early after depolarization / B.P. Damiano, M.R. Rosen // *Circulation.* – 1984. – Vol. 69. – №5. – P.1013–25.
290. Cranefield, P.F. Action potentials, after potentials and arrhythmias / P.F. Cranefield // *Circ. Res.* – 1977. – Vol. 41. – №4. – P.415–423.
291. Dangman, K.H. The effects of single premature stimuli on automatic and triggered rhythms in isolated canine Purkinje fibers / K.H. Dangman, B.F. Hoffman // *Circulation.* – 1985. – Vol. 71. – №4. – P.813–822.
292. Мешков, А.П. Функциональные (неврогенные) болезни сердца / А.П. Мешков. – Н.Новгород: НГМА, 1999. – 207 с.
293. Bleske, B.E. Evolution and pathophysiology of chronic systolic heart failure / B.E. Bleske // *Pharmacotherapy.* – 2000. – Vol. 20. – №11. – P.349–358.

294. Cao, J.M. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia / J.M. Cao, M.C. Fishblin, J.B. Ham et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – №16. – P.1960–1969.
295. Schauerte, P. Treatment of tachycardic atrial fibrillation by catheter assisted electrical stimulation of the cardiac parasympathetic nervous system / P. Schauerte, B.J. Sherlag // *Z Kardiol*. – 2000. – Vol. 89. – №9. – P.766–773.
296. Бокерия, Л.А. Клинико-функциональные особенности желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца / Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, М.Г. Адамян и др. // *Кардиология*. – 1998. – Том. 10. – С. 17–24.
297. Довгалецкий, П.Я. Применение характеристик вегетативной регуляции сердечного ритма для повышения диагностической эффективности велоэргометрической пробы у больных ишемической болезнью сердца / П.Я. Довгалецкий, В.Н. Гриднев, Е.В. Котельникова, А.А. Моржаков // *Кардиология*. – 1999. – Том. 7. – С. 21–25.
298. Cole, C.R. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality / C.R. Cole, E.H. Blackstone, F.J. Pashkow et al. // *N Engl J Med*. – 1999. – Vol. 341. – №18. – P.1351–1357.
299. Lefrowitz, R.J. Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure / R.J. Lefrowitz, H.A. Rockman, W.J. Koch // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P.1643–1647.
300. Rapacciuolo, A. Important role of endogenous norepinephrine and epinephrine in the development of in vivo pressure-overload cardiac hypertrophy / A. Rapacciuolo, G. Esposito, K. Caron et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2001. – Vol. 38. – P.876–882.
301. Rockman, H.A. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function / H.A. Rockman, W.J. Koch, R.J. Lefrowitz // *Nature*. – 2002. – Vol. 415. – P.206–212.
302. Inobe, Y. Long lasting abnormalities in cardiac sympathetic nervous system in patients with coronary spastic angina: Quantitative analysis with iodine metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy / Y. Inobe, K. Kugiyama, H. Miyagi et al. // *Am Heart J*. – 1997. – Vol. 134. – P.112–118.

303. Харкевич, Д.А. Фармакология. Учебник для ВУЗов / Д.А. Харкевич. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. –131 с.
304. Kobayashi, H. Initial myocardial uptake and myocardial clearance of I metaiodobenzylguanidine in patients with ischemic heart disease of left ventricular dysfunction and dilated cardiomyopathy / H. Kobayashi, M. Momose, K. Kashikura et al. // *Kaku Igaku*. – 1994. – Vol. 31. – №10. – P.1177–83.
305. Nakata, T. Regional cardiac sympathetic nerve dysfunction and diagnostic efficacy of metaiodobenzylguanidine tomography in stable coronary artery disease / T. Nakata, K. Nagao, K. Tsuchihashi et al. // *Am J Cardiol*. – 1996. – Vol. 78. – P.292–297.
306. Ferrans, V.J. Histochemical and electron microscopical studies on the cardiac necroses produced by symphatomimetic agents / V.J. Ferrans, R.G. Hibbs, J.J. Walsh, G.E. Burch // *Ann N Y Acad Sci*. – 1969. – Vol. 156. – P.309–332.
307. Minardo, J.D. Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction of phenol application / J.D. Minardo, M.M. Tuli, B.H. Mock et al. // *Circulation*. – 1988. – Vol. 78. – P. 1008–19.
308. Matdunari, I. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage in determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes / I. Matdunari, U. Schricke, F.M. Bengel et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 2579–2585.
309. Inoue, H. Result of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic / H. Inoue, D.P. Zipes // *Circulation*. – 1987. – Vol. 75. – №4. – P.877–887.
310. Simula, S. Cardiac adrenergic innervation is affected in asymptomatic subjects with very early stage of coronary artery disease / S. Simula, E. Vanninen, L. Viitaten et al. // *J Nucl Med*. – Vol. 2002. – №43. – P. 1–7.
311. Buelow, H.P. Alterations of myocardial presynaptic sympathetic innervation in patients with multi-vessel coronary artery disease but without history of myocardial infarction / H.P. Buelow, F. Stahl, B. Lauer et al. // *Nucl Med Commun*. – 2003. – Vol. 24. – P.233–239.

312. Климовский, С.Д. Острый коронарный синдром вследствие спонтанного коронарного ангиоспазма. Описание клинического случая / С.Д. Климовский, Г.Г. Газарян, М.Д. Кричман, П.Б. Писецкий, А.Г. Колединский, Т.Ш. Мирилашвили // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Том. 13. – №5. – С. 630–636.
313. Tan, N.S. Coronary vasospasm-induced polymorphic ventricular tachycardia: a case report and literature review / Tan N.S., F. Almeahmedi, A.S.L. Tang // *European Heart Journal - Case Reports*. – 2018. – Vol. 2. – P. 1–4.
314. Denollet, J. Age-related differences in the effect of psychological distress on mortality: type D personality in younger versus older patients with cardiac arrhythmias [Электронный ресурс] / Denollet J., Tekle F.B., van der Voort P.H. et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24205502>.
315. DeMots, H. Left main coronary artery disease. Risks of angiography, importance of coexisting disease of other coronary arteries and effects of revascularization / H. DeMots, L.I. Bonchek, J. Rosch, R.P. Anderson, A. Starr, S.H. Rahimtoola // *Am. J. Cardiol.* – 1975. – Vol. 36. – P.136–141.
316. Fajadet, J. Current management of left main coronary artery disease / J. Fajadet, A. Chieffo // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – №1. – P.36–50.
317. Herrick, J. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries / J. Herrick // *JAMA.* – 1912. – Vol. 59. – P. 2015–22.
318. Gotsman, M.S. Obstruction of the left main coronary artery – the artery of sudden death / M.S. Gotsman, B.S. Lewis, A. Bakst // *S. Afr. Med. J.* – 1973. – Vol. 47. – №15. – P. 641–44.
319. Cohen, V. Main left coronary artery disease. Clinical experience from 1964–1974 / V. Cohen, R. Gorlin // *Circulation.* – 1975. – Vol. 52. – P. 275–285.
320. Pryor, D.B. Estimating the likelihood of severe coronary artery disease / D.B. Pryor, L. Shaw, F.E. Harrell, K.L. Lee, M.A. Hlatky, D.B. Mark et al. // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 90. – P.553–562.
321. Wang, P. Image-based device tracking for the co-registration of angiography and intravascular ultrasound images / P. Wang, T. Chen, O. Ecabert, S. Prummer, M.

- Ostermeier, D. Comaniciu // *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* – 2011. – Vol. 14. – №1. – P.161–168.
322. Барбараш, О.Л. Поражение ствола левой коронарной артерии: взгляд кардиолога / О.Л. Барбараш, О.М. Поликутина, Е.В. Тавлуева, Н.А. Барбараш // *Креативная кардиология.* – 2015. – Том. 2. – С. 5–20.
323. White, N. Left Circumflex Artery Occlusions: (Electrically) Silent but Deadly [Электронный ресурс] / N. White, G. Wu, C. Hanowitz // *Cardiology.* – 2017. – Vol. 4. – №2. – Режим доступа: <https://www.emra.org/emresident/article/left-circumflex-artery-occlusions-electrically-silent-but-deadly>.
324. Кириченко, А.А. Тактика лечения стабильной стенокардии / А.А. Кириченко, Е.В. Миронова, Г.П. Гришин, С.В. Иванов // *Российский медицинский журнал.* – 2015. – Том. 5. – С. 251–255.
325. Zimarino, M. Complete myocardial revascularization: between myth and reality/ M. Zimarino, A.M. Cala Ore, R. De Caterina // *Eur Heart J.* –2005. – Vol. 26. – P. 1824–30.
326. Valenti, R. Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion / R. Valenti, A. Migliorini, U. Signorini, R. Vergara, G. Parodi, N. Carrabba, G. Cerisano, D. Antoniucci // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2336–42.
327. Чернявский, А.М. Отдаленные результаты применения метода трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с введением моноклеарной фракции аутологичного костного мозга при лечении хронической ишемической болезни сердца / А.М. Чернявский, А.В. Фомичев, М.А. Чернявский, А.В. Чебан // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2016. – Том. 8. – №2. – С.82–90.
328. Booth, J. SoS Investigators. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS) / J. Booth, T. Clayton, J. Pepper, F. Nugara, M. Flather, U. Sigwart, R.H. Stables // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – №4. – P.381–388.

329. Tisdale, J.E. Electrophysiologic and proarrhythmic effects of intravenous inotropic agents / J.E. Tisdale, R. Parel, C.R. Webb, S. Borzak, B.J. Zarowitz // *Prog Cardiovasc Dis.* – 1995. – Vol. 38. – №2. – P.167–180.
330. Jiamsripong, P. Ventricular Fibrillation in Late Recovery After Dobutamine Stress Echocardiography / P. Jiamsripong, T. Honda, R. McCully, K. Bijoy, F. Mookadam // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 20. – P.12207–12210.
331. Ahlehoff, O. Prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with psoriasis: a cohort study using Danish nationwide registries / O. Ahlehoff, J. Lindhardsen, G.H. Gislason, J.B. Olesen, M. Charlott, L. Skov, C. Torp-Pedersen, P.R. Hansen // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2012. – Vol. 12. – P.79.
332. Pahau, H. Cardiovascular disease is increased prior to onset of rheumatoid arthritis but not osteoarthritis: the population-based Nord-Trondelag health study (HUNT) / H. Pahau, M.A. Brown, S. Paul, R. Thomas, V. Videm // *Arthritis Research and Therapy.* – 2014. – Vol. 16. – №2. – P. 85.
333. Johnson, B. Stress and Cardiac Arrhythmias / B. Johnson, J. Francis // *Indian pacing and electrophysiology journal.* – 2014. – Vol. 14. – №5. – P.230–232.
334. Mittleman, M.A. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger / M.A. Mittleman, M. Maclure, J.B. Sherwood et al. // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1720–25.
335. Skinner, J.E. Blocade of frontocortical-brain stem pathway prevents ventricular fibrillation of ischemic heart / J.E. Skinner, J.C. Reed // *The American Physiological Society.* – 1981. – Vol. 240. – №2. – P.156–163.