

Мономорфная желудочковая экстрасистолия у пациентов без структурных изменений сердца: клиничко-прогностическое значение и оценка эффективности проводимой терапии (клиничко-экспериментальное исследование)

Олесин А.И.¹, Константинова И.В.¹, Тютелева Н.Н.¹, Зуева Ю.С.¹, Иванов В.С.², Козий А.В.³

Цель. Определить индивидуализированный выбор медикаментозной терапии мономорфной желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у пациентов без структурных изменений сердца (ПБСИС) путем оценки предикторов аритмогенной кардиомиопатии (ПАК) и клиничко-прогностического значения ее течения.

Материал и методы. Экспериментальное исследование. На животных проводилось моделирование ЖЭ по механизму ранней постдеполяризации (РПД) (аконитин), re-entry (перекисная или H₂O₂-аритмия). При электрокардиографии (ЭКГ), помимо общепринятых параметров, анализировались также ПАК, как предэктопический интервал, его вариабельность, максимальный индекс внутреннего отклонения ЖЭ, продолжительность комплекса QRS ЖЭ (QRSжэ), QRS синусового ритма (QRSsr), их соотношение (QRSжэ/QRSsr) и т.д. Клиническое исследование. Наблюдалось 343 ПБСИС в возрасте от 16 до 34 лет с ЖЭ IV-V классов (B. Rayn, 1984). По ЭКГ определялись те же параметры, что и при экспериментальных аритмиях. Длительность наблюдения за пациентами составила до 10 лет. Конечной точкой наблюдения явилось выявление или отсутствие патологии кардиоваскулярной системы.

Результаты. Экспериментальное исследование. При моделировании желудочковых аритмий по механизму РПД регистрировалась ранняя (R/T) монотонная ЖЭ, а re-entry — ранняя и поздняя мономорфная ЖЭ. ПАК регистрировались только при моделировании аритмий по механизму re-entry. Клиническое исследование. У ПБСИС ранняя (R/T) монотонная ЖЭ высоко коррелировала с вентрикулярной эктопией, индуцированной по механизму РПД (аконитин) ($r=0,92$). У этих пациентов заболеваний кардиоваскулярной системы не наблюдалось, а наиболее эффективными антиаритмическими препаратами для устранения вентрикулярной эктопии оказались средства I класса. У ПБСИС ранняя и поздняя мономорфная ЖЭ высоко коррелировала с экспериментальной вентрикулярной эктопией, вызванной механизмом re-entry (H₂O₂-аритмия). У этих пациентов в среднем через 7,2±0,5 лет после включения в исследование были выявлены различные клинические формы ишемической болезни сердца, а положительный клинический эффект лечения ЖЭ был достигнут преимущественно при использовании противоаритмических препаратов III класса.

Заключение. У ПБСИС с ранней монотонной ЖЭ, без регистрации ПАК, наиболее эффективными оказались противоаритмические препараты I класса, а у остальных пациентов с ранней и поздней мономорфной ЖЭ и выявленными ПАК — III класса.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, индивидуализация антиаритмической терапии.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²СПб ГБУЗ

Елизаветинская больница, Санкт-Петербург; ³ФГКУ 442 Окружной военный клинический госпиталь МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Олесин А.И.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ORCID: 0000-0001-7827-1052, Константинова И.В. — к.м.н., ORCID: 0000-0003-3350-3088, Тютелева Н.Н. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ORCID: 0000-0002-9083-8944, Зуева Ю.С. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ORCID: 0000-0002-1685-6300, Иванов В.С. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением № 2, ORCID: 0000-0001-5705-7057, Козий А.В. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1426-3579.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olesin58@mail.ru

ЖА — желудочковые аритмии, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖЭ — левожелудочковая экстрасистолия, ЛО — линейное отклонение, МИВОжэ — максимальный индекс внутреннего отклонения желудочковой экстрасистолии, ОШ — отношение шансов, ПАК — предикторы аритмогенной кардиомиопатии, ПБСИС — пациенты без структурных изменений сердца, ПДИкор. ЖЭ — скорректированный предэктопический интервал желудочковой экстрасистолии, ПЖЭ — правожелудочковая экстрасистолия, РПД — ранняя постдеполяризация, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, QRSжэ, QRSsr, QRSжэ/QRSsr. — продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолии, синусового ритма и их соотношение, соответственно, QTsr. — продолжительность интервала QT синусового ритма, H₂O₂-аритмия — перекисная аритмия.

Рукопись получена 25.10.2023

Рецензия получена 22.04.2024

Принята к публикации 22.05.2024



Для цитирования: Олесин А.И., Константинова И.В., Тютелева Н.Н., Зуева Ю.С., Иванов В.С., Козий А.В. Мономорфная желудочковая экстрасистолия у пациентов без структурных изменений сердца: клиничко-прогностическое значение и оценка эффективности проводимой терапии (клиничко-экспериментальное исследование). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):5663. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5663. EDN OEPFDB

Monomorphic premature ventricular contractions in patients without cardiac structural changes: clinical and prognostic significance and evaluation of therapy effectiveness (clinical and experimental study)

Olesin A.I.¹, Konstantinova I.V.¹, Tyuteleva N.N.¹, Zueva Yu. S.¹, Ivanov V.S.², Koziy A.V.³

Aim. To determine the individualized choice of therapy for monomorphic premature ventricular contractions (PVCs) in patients without structural cardiac changes by assessing the predictors of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) and the clinical and prognostic significance of its course.

Material and methods. *Experimental study.* Animals were used to model PVCs by the mechanism of early post-depolarization (EPD) (aconitine), re-entry (peroxide or

H₂O₂ arrhythmia). In addition to the generally accepted parameters, the following ACMs were analyzed during electrocardiography (ECG): pre-ectopic interval, its variability, maximum index of internal deviation of PVCs, the QRS complex of PVC (QRS_{pvc}), QRS of sinus rhythm (QRS_{sr}), their ratio (QRS_{pvc}/QRS_{sr}), etc. *Clinical study.* A total of 343 patients with class IV-V PVCs aged 16 to 34 years were observed (B. Rayn, 1984). The same parameters were determined by ECG as

in experimental arrhythmias. The follow-up duration was up to 10 years. The end point was the detection or absence of cardiovascular pathology.

Results. *Experimental study.* When modeling ventricular arrhythmias using the EPD mechanism, early (R/T) monotypic PVCs were recorded, and re-entry — early and late monomorphic PVCs. ACM predictors were recorded only when modeling arrhythmia by the re-entry mechanism. *Clinical study.* In patients without structural cardiac changes, early (R/T) monotypic PVC highly correlated with ventricular ectopy induced by the EPD mechanism (aconitine) ($r=0.92$). These patients did not have cardiovascular diseases, and the most effective antiarrhythmic drugs for eliminating ventricular ectopy were class I drugs. In patients without structural cardiac changes, early and late monomorphic PVCs highly correlated with experimental ventricular ectopy caused by the re-entry mechanism (H_2O_2 arrhythmia). In these patients, on average, 7.2 ± 0.5 years after inclusion in the study, various clinical forms of coronary artery disease were detected, and the positive clinical effect of PVC treatment was achieved mainly with the use of class III antiarrhythmic drugs.

Conclusion. In patients with early monotypic ventricular ectopia, without detection of ACM predictors, the most effective were class I antiarrhythmic drugs. In other patients with early and late monomorphic ventricular ectopia and detected ACM predictors, class III agents were found to be effective.

Keywords: premature ventricular contractions, individualization of antiarrhythmic therapy.

Relationships and Activities: none.

¹Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ²Elizabeth Hospital, St. Petersburg; ³442 District Military Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia.

Olesin A. I.* ORCID: 0000-0001-7827-1052, Konstantinova I. V. ORCID: 0000-0003-3350-3088, Tyuteleva N. N. ORCID: 0000-0002-9083-8944, Zueva Yu. S. ORCID: 0000-0002-1685-6300, Ivanov V. S. ORCID: 0000-0001-5705-7057, Kozy A. V. ORCID: 0000-0002-1426-3579.

*Corresponding author:
olesin58@mail.ru

Received: 25.10.2023 **Revision Received:** 22.04.2024 **Accepted:** 22.05.2024

For citation: Olesin A. I., Konstantinova I. V., Tyuteleva N. N., Zueva Yu. S., Ivanov V. S., Kozy A. V. Monomorphic premature ventricular contractions in patients without cardiac structural changes: clinical and prognostic significance and evaluation of therapy effectiveness (clinical and experimental study). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):5663. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5663. EDN OEPFDB

Ключевые моменты

- Для индивидуализации антиаритмической терапии мономорфной вентрикулярной эктопии показана оценка предикторов развития аритмогенной кардиомиопатии (АКМП).
- У пациентов без структурных изменений сердца с монотопной правожелудочковой экстрасистолой и отсутствием регистрации предикторов АКМП заболеваний сердечно-сосудистой системы не наблюдалось, а наиболее эффективными оказались противоаритмические средства I класса.
- Регистрация различных клинических форм ишемической болезни сердца наблюдалась при выявлении мономорфной левожелудочковой экстрасистолы и предикторов АКМП.

В настоящее время известно, что, несмотря на доброкачественное течение мономорфной желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) у пациентов без структурных изменений сердца (ПБСИС), частые внеочередные вентрикулярные комплексы могут вызвать развитие депрессии сократительной функции сердца [1, 2]. У ПБСИС для оценки риска развития дисфункции левого желудочка, помимо определения количества ЖЭ, используются такие электрокардиографические (ЭКГ) предикторы аритмогенной кардиомиопатии (ПАК), как продолжительность комплекса QRS ЖЭ (QRSжэ) и синусового ритма (QRSr.), их соотношения (QRSжэ/QRSr.), определение максимального индекса внутреннего отклонения ЖЭ

Key messages

- For individualization of antiarrhythmic therapy for monomorphic ventricular ectopia, arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) predictors should be analyzed.
- In patients without cardiac structural changes with monomorphic right ventricular extrasystole and no recorded ACM predictors, cardiovascular diseases were not observed, and class I antiarrhythmic drugs were the most effective.
- Registration of various clinical forms of coronary artery disease was observed when monomorphic left ventricular extrasystole and ACM predictors were detected.

(МИВОжэ), скорректированного предэктопического интервала вентрикулярной эктопии (ПДИкор.ЖЭ), его варибельности путем оценки линейного отклонения (ЛО) ПДИкор.ЖЭ, а также выявление интерполированных вентрикулярных эктопий, ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных желудочковых сокращений и т.д. [1-3].

Наиболее обоснованной терапией ЖЭ, в т.ч. мономорфной, у ПБСИС является лечение вентрикулярных эктопий в зависимости от механизма развития и клинико-прогностического варианта ее течения. Известны различные методы навигационного картирования сердца, обычно позволяющие определить источник внеочередных желудочковых комплексов, например, из выходного отдела правого, левого желудочков или другой локализации [1, 3]. Однако

их использование каждому ПБСИС в клинической практике практически невозможно [1-3]. Кроме того, применение этих методов у ПБСИС не всегда позволяет достаточно точно дифференцировать механизмы развития ЖЭ, например, между триггерной активностью и re-entry [1, 3-5].

С другой стороны, можно предположить, что частота регистрации ПАК зависит от механизма развития мономорфной ЖЭ. Реализацию этого гипотетического положения можно осуществить в эксперименте на животных при моделировании желудочковых аритмий (ЖА) в зависимости от механизма их развития. В основе этого предположения лежит следующий факт: основные ионные токи, ответственные за потенциал действия предсердий и желудочков грызунов (крыс), собак и человека, сопоставимы между собой [6]. Поэтому основные ЭКГ-параметры синусового ритма и мономорфных ЖА, такие как продолжительность QRSжэ, QRScp., их соотношение, МИВОжэ, интервал QT синусового ритма (QTср.), ПДИкор.ЖЭ у этих животных, с учетом их коррекции по частоте сердечных сокращений, сходны с аналогичными показателями человека [6]. В доступной нам литературе не было обнаружено сведений о возможности использования ПАК у ПБСИС с мономорфной ЖЭ для индивидуализированного выбора медикаментозной терапии преждевременных желудочковых комплексов с позиций оценки клинко-прогностического значения ее течения.

Цель исследования — индивидуализированный выбор медикаментозной терапии мономорфной ЖЭ у ПБСИС путем оценки ПАК и клинко-прогностического значения ее течения.

Материал и методы

Экспериментальное исследование. Ранее проведенные исследования показали, что в эксперименте на крысах индуцировалась мономорфная ЖЭ по механизму ранней постдеполяризации (РПД) путем использования аконитина и на собаках — re-entry с помощью перекиси водорода (H_2O_2 -аритмия) [4, 7, 8]. Моделирование экспериментальных аритмий было выполнено на кафедре фармакологии совместно с Лукиным В.А. и Голубом Я.В. Проведены опыты на 16 крысах линии Wistar (самцы и самки, масса тела 180-240 г) и 24 беспородных собаках массой 5,5-12,3 кг (в среднем $9,2 \pm 1,3$ кг). Аконитиновая модель аритмии индуцировалась на наркотизированных крысах. Аконитин гидробромид вводился внутривенно болюсно в стартовой дозе 3 мкг/кг, соответственно. При отсутствии регистрации аритмии последовательно через каждую минуту вводили 2 мкг/кг до появления мономорфной ЖЭ [4, 5]. Моделирование ЖА проводилось на собаках после удаления перикарда под гексеналовым наркозом путем инъекции в миокард желудочка 0,03% раствора H_2O_2 [4, 5, 8, 9]. Верификация арит-

мии по механизму re-entry осуществлялась при эпикардальном многоканальном картировании распространения электрических потенциалов сердца в области введения аритмогена (система EcoFlexMEA36 с программным приложением Cardio2D, Multichannel systems, Германия) [4, 8, 9].

На ЭКГ, при регистрации внеочередных желудочковых комплексов, вызванных в эксперименте, проводилось сопоставление продолжительности ПДИ ЖЭ к QTср., определялось ЛО ПДИкор.ЖЭ отдельно для лево- и правожелудочковой экстрасистолы (ЛЖЭ и ПЖЭ), продолжительность комплекса QRSжэ и QRScp., их соотношение, МИВОжэ, определяемый как отношение наибольшего временного интервала от начала до вершины максимального зубца R или S внеочередного желудочкового комплекса к продолжительности QRSжэ [1, 6, 9]. За патологические величины МИВОжэ и соотношения QRSжэ/QRScp. принимались значения $\geq 0,5$ ед. и $\geq 1,5$ ед., соответственно [1, 10]. Монотопная вентрикулярная эктопия определялась при ЛО ПДИкор.ЖЭ < 10 мс [7, 8, 11]. ЭКГ показатели синусового ритма и экспериментальных ЖА сопоставлялись с аналогичными параметрами человека [6].

Клиническое исследование. Наблюдалось 343 ПБСИС с мономорфной ЖЭ IV-V классов по классификации M. Raup (1984) [1] в возрасте от 16 до 34 лет (в среднем $21,2 \pm 0,2$ лет). Критериями включения являлись: регистрация синусового ритма, наличие субъективного ощущения аритмии, фракции выброса левого желудочка $\geq 54\%$, хронической сердечной недостаточности I-II класса по NYHA [1, 7, 11], информированного согласия пациента на проведение исследования и лечения путем использования вначале медикаментозной противоаритмической терапии ЖА, а при ее неэффективности — проведение хирургических методов, в частности, радиочастотной катетерной абляции [7, 11].

Отсутствие структурных изменений сердца устанавливали после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний, дисэлектролитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (диуретиков, оральных контрацептивов, злоупотребления алкоголем и т.д.), самостоятельно или опосредованно приводящих к развитию ЖЭ [1, 11].

Следует отметить, что исключались ПБСИС с ЖА, отказывающиеся принимать антиаритмические препараты и использовать хирургические методы лечения, включающие радиочастотную катетерную абляцию этих аритмий [7, 11].

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили мониторинг ЭКГ в течение 24-72 ч и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) аппаратом Hitachi EUB-5500 по общепринятым методикам. Расчет гемодинамических показате-

Таблица 1

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

Показатели	Аконитиновая аритмия, n=16	Перекисная аритмия, n=24
ПДИ ЖЭ/QTср., ед.	1,11±0,02 (1,03-1,18)	1,78±0,17 (1,14-2,28)*
ЛО ПДИкор.ЖЭ, мс	1,71±0,03 (1,64-1,83)	39,33±3,17 (24,82-54,93)*
МИВОжэ, ед.	0,29±0,02 (0,25-0,34)	0,66±0,02 (0,58-0,72)*
QRSжэ/QRScp., ед.	1,36±0,03 (1,25-1,44)	1,91±0,09 (1,56-2,23)*

Примечание: * — достоверное различие показателей в сравнении с ЖЭ, вызванной аконитином (при $p < 0,05$).

Сокращения: ЛО — линейное отклонение, МИВОжэ — максимальный индекс внутреннего отклонения желудочковой экстрасистолии, ПДИ ЖЭ — предэктопический интервал желудочковой экстрасистолии, ПДИкор.ЖЭ — скорректированный предэктопический интервал желудочковой экстрасистолии, QTср. — продолжительность интервала QT синусового ритма, QRSжэ, QRScp., QRSжэ/QRScp. — продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолии, синусового ритма и их соотношение, соответственно.

телей, фракции выброса левого желудочка, а также определение топической локализации преждевременных желудочковых комплексов описаны ранее [9, 10]. Определялись те же ЭКГ параметры синусового ритма и внеочередных желудочковых комплексов, как и при экспериментальном исследовании.

Выбор антиаритмической терапии ЖА проводился по данным суточного мониторирования ЭКГ, в т.ч. на основании выделения потенциально эффективных противоаритмических средств I-III классов, используемых в среднетерапевтических дозах [11]. Вначале применялись препараты II класса, а при их неэффективности — средства I или III классов, причем в последнюю очередь применялся амиодарон. Характер терапии и дозы антиаритмических препаратов описаны ранее [7, 11]. До и после применения противоаритмической терапии проводилось 24-72 ч мониторирование ЭКГ, причем критерием положительного эффекта являлось уменьшение числа ЖА на $\geq 75\%$ в сравнении с их исходным количеством [1, 2]. Среди выявленных потенциально эффективных антиаритмических средств, для длительного применения использовался тот препарат, при котором наблюдалось максимальное подавление внеочередных желудочковых комплексов [11]. При отсутствии эффекта моно- и комбинированной антиаритмической терапии, например, при сочетании средств I класса сочетался со II или III, методом выбора лечения ЖЭ, при наличии показаний, являлось использование радиочастотной катетерной абляции [1-3].

Продолжительность наблюдения пациентов после включения в исследование составила 10 лет. Конечной точкой наблюдения явилось выявление или отсутствие патологии сердечно-сосудистой системы. Все исследования, включая оценку состояния пациентов и регистрацию ЭКГ, проводили 1 раз в месяц, суточное мониторирование ЭКГ — не реже 1 раза в 3-4 мес.

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ошибка средних величин ($M \pm m$), 95% доверительного интер-

вала средних величин, критерии "t" Стьюдента, χ^2 . Выявление $p < 0,05$ являлось статистически значимым. Оценка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Гаусса, использовалась линейная парная и ранговая корреляции (r) Пирсона и Спирмена, соответственно, а также сопоставление количественных и качественных бинарных переменных оценивалось с помощью метода логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ).

Результаты

Экспериментальное исследование. При моделировании аконитиновой аритмии регистрировалась ранняя (R/T) монотопная ЛЖЭ и ПЖЭ без ПАК, при перекисной — ранняя и поздняя мономорфная ЖЭ. Развитие неустойчивой ЖТ наблюдалось у всех животных при моделировании аконитиновой аритмии, у 11 (45,83%) из 24 собак с перекисной аритмией. При индуцировании ЖЭ по механизму re-entry (H_2O_2 -аритмия) все изучаемые показатели были достоверно больше в сравнении с вентрикулярной эктопией, вызванной механизмом РПД (табл. 1).

Клиническое исследование. У ПБСИС, включенных в исследование, количество преждевременных желудочковых сокращений за сутки наблюдения составило от 6157 до 37254 (в среднем 19706 ± 656 ЖЭ в сутки), причем у 292 (85,13%) — было выявлено $\geq 15\%$ ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов, а у 56 (16,33%) — пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии.

Все пациенты были распределены на две группы. В I группу вошло 298 (86,88%) пациентов без регистрации заболеваний сердечно-сосудистой системы, а остальные пациенты с развитием через 5-10 лет (в среднем $7,2 \pm 0,5$ лет) после включения в исследование различных клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС) были включены во II группу. 11 (26,83%) пациентов этой группы перенесли инфаркт миокарда, а у остальных — диагноз был вери-

Таблица 2

**ЭКГ показатели ЖЭ у пациентов I и II группы
(M±m, в скобках — 95% доверительного интервала средних величин)**

Показатели	Группы пациентов	I группа, n=298	II группа, n=45
ПДИ ЖЭ/QTср., ед.		1,27±0,01 (1,18-1,36)	1,79±0,007 (1,23-2,19)*
ЛО ПДИкор.ЖЭ, мс		9,02±0,08 (8,11-9,87)	85,37±6,61 (42-128)*
МИВОжэ, ед.		0,35±0,01 (0,24-0,49)	0,78±0,02 (0,56-0,69)*
Продолжительность комплекса QRSжэ, мс		134±1 (125-148)	185±5 (157-211)*
QRSжэ/QRScp., ед.		1,32±0,01 (1,25-1,48)	1,95±0,05 (1,62-2,21)*

Примечание: * — достоверное различие показателей I группой (при $p<0,05$).

Сокращения: ЛО — линейное отклонение, МИВОжэ — максимальный индекс внутреннего отклонения желудочковой экстрасистолии, ПДИ ЖЭ — предэктопический интервал желудочковой экстрасистолии, ПДИкор.ЖЭ — скорректированный предэктопический интервал желудочковой экстрасистолии, QTср. — продолжительность интервала QT синусового ритма, QRSжэ, QRScp., QRSжэ/QRScp. — продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолии, синусового ритма и их соотношение, соответственно.

Таблица 3

Характеристика ЖЭ и эффективность противоаритмической терапии у пациентов I и II группы

Показатели	Группы пациентов	I группа, n=298	II группа, n=45
Количество ЖЭ от 6000 до 15000/сут.		44 (14,77%)	7 (15,56%)
Количество ЖЭ >15000/сут.		254 (85,23%)	38 (84,44%)
ЛЖЭ		6 (2,01%)	43 (95,56%)*
ПЖЭ		292 (97,99%)	2 (4,44%)*
Препараты II класса		4 (1,34%)	3 (6,67%)
Этализин		219 (73,49%)	—
Пропафенон		19 (6,38%)	—
Аллапинин		54 (18,12%)	—
Соталол		2 (0,67%)	38 (84,44%)*
Амиодарон		—	4 (8,89%)

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

Сокращения: ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЛЖЭ — левожелудочковая экстрасистолия, ПЖЭ — правожелудочковая экстрасистолия.

фицирован с помощью коронарной ангиографии (был выявлен клинически значимый стеноз коронарных артерий после проведения стресс-тестов, таких как стресс-ЭхоКГ или стресс-сцинтиграфия с технием-99). У 38 (12,75%) пациентов I группы через 1-4 года (в среднем $2,4\pm0,1$ лет) после включения в исследование была выявлена патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищеводного отдела диафрагмы).

При сопоставлении ЭКГ параметров преждевременных желудочковых комплексов у пациентов и животных было выявлено, что в I группе ЖЭ высоко коррелировала с аналогичными показателями, характерными для экспериментальной вентрикулярной эктопии по механизму РПД (аконитин) ($r=0,92$), во II — re-entry (H_2O_2 -аритмия) ($r=0,96$).

У пациентов I группы регистрировалась ранняя (R/T) монотопная ЖЭ без регистрации ПАК. У пациентов II группы все изучаемые ЭКГ параметры мономорфной ЖЭ были достоверно больше в сравнении с I группой (табл. 2). У пациентов II группы

в сравнении с I достоверно чаще регистрировалась ЛЖЭ и реже — ПЖЭ (табл. 3).

У всех пациентов I группы преимущественно регистрировалась ПЖЭ, а для ее купирования наиболее эффективными оказались противоаритмические препараты I класса, представленные в большинстве случаев этализинном, а в меньшей степени аллапинином и пропафеноном. У пациентов II группы в сравнении с I достоверно чаще наблюдалась ЛЖЭ, и для ее устранения наиболее эффективными оказались противоаритмические препараты III класса (табл. 3).

У 7 (2,35%) пациентов I группы через 1 год (в среднем $14,6\pm0,6$ мес.) после начала терапии в связи с неэффективностью применения препаратов I класса, а также их комбинации с противоаритмическими средствами II или III классов, была проведена радиочастотная катетерная абляция. У этих пациентов по данным клинко-лабораторного обследования и неинвазивных визуализирующих методов исследований, в т.ч. включающих ЭхоКГ, магнитно-резонансную томографию с контрастированием и т.д., структурных изменений сердца выяв-

лено не было. У пациентов I группы использование аллапинина ассоциировалось с высоким риском развития патологии ЖКТ (ОШ 14,4).

Обсуждение

В настоящее время известно, что у 3-5% ПБСИС регистрируется частая мономорфная ЖЭ [1]. Согласно классификации В. Bigger (1984), у этой категории пациентов наблюдается доброкачественное течение ЖА [1]. У ПБСИС основанием для проведения антиаритмической терапии мономорфной ЖЭ является наличие субъективного ощущения эктопии, выявление $\geq 15\%$ внеочередных желудочковых сокращений от общего количества желудочковых комплексов, причем для оценки ее эффективности, как правило, используются данные мониторингирования ЭКГ в течение 24-72 ч [1-3]. У этих пациентов, при отсутствии положительного результата использования медикаментозной противоаритмической терапии ЖА, а также при отказе больного принимать антиаритмические препараты, методом выбора устранения эктопий является радиочастотная катетерная абляция [1-3].

Теоретически можно предположить, что наличие ПАК зависит от механизма развития внеочередных желудочковых комплексов. Поэтому использование этих предикторов у ПБСИС с позиций оценки возможных механизмов развития мономорфной ЖЭ и клинко-прогностического варианта ее течения для индивидуализированного выбора медикаментозной терапии преждевременных желудочковых комплексов является актуальной проблемой кардиологии.

В эксперименте мономорфные ЖЭ моделировались по механизму РПД и re-entry моделировались с помощью аконитина и перекиси водорода, соответственно [4, 5, 7].

По эффективности купирования и/или предупреждения развития экспериментальных аритмий судят о классе антиаритмической активности препарата. Например, если используемое средство эффективно при аконитиновой аритмии, то его относят к I классу, перекисной (re-entry) аритмии — к III, реже I и II классам противоаритмической активности [4, 5].

При моделировании аконитиновой аритмии регистрировалась ранняя (R/T) монотопная, при H_2O_2 -аритмии — ранняя и поздняя мономорфная ЖЭ. ПАК не регистрировались только при индуцировании аритмии по механизму РПД.

Наблюдалось 343 ПБСИС в возрасте от 16 до 34 лет (в среднем $21,2 \pm 0,2$ лет) с мономорфной ЖЭ IV-V классов по классификации М. Rayn (1984) [1], субъективным ощущением аритмии, фракцией выброса левого желудочка $\geq 54\%$. При включении в исследование у 85,13% из обследованных пациентов за сутки наблюдения было выявлено $>15\%$ мономорфных ЖЭ от общего количества желудочковых комп-

лексов, у остальных — от 6% до 15%. У 16,33% пациентов были зарегистрированы эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. Продолжительность наблюдения пациентов после включения в исследование составила 10 лет. Конечной точкой наблюдения явилось выявление или отсутствие патологии сердечно-сосудистой системы.

Согласно полученным данным, при сопоставлении ЭКГ-параметров преждевременных желудочковых комплексов у пациентов и животных было выявлено, что ранняя (R/T) монотопная вентрикулярная эктопия без регистрации ПАК высоко коррелировала с преждевременными желудочковыми комплексами, индуцированными по механизму РПД (аконитин) ($r=0,92$), а ранняя и поздняя мономорфная ЖЭ с выявленными ПАК — re-entry (H_2O_2 -аритмия) ($r=0,96$).

Результаты исследования показали, что у 86,88% ПБСИС при выявлении мономорфной ЖЭ (ранней монотопной ПЖЭ и ЛЖЭ) без регистрации ПАК развития заболеваний сердечно-сосудистой системы не наблюдалось. Согласно полученным результатам, положительный клинический результат лечения ранней монотопной вентрикулярной эктопии был выявлен при применении антиаритмических препаратов I класса, представленных преимущественно этазином (73,49%) и в меньшей степени аллапинином (18,12%) и пропафеноном (6,38%).

У ПБСИС возникновение монотопной ЖЭ без последующего развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, вероятно, отражает обратимый характер дисфункции кардиомиоцитов, обусловленных, вероятно, местными метаболическими нарушениями функции сердечной мышцы желудочков [1, 7, 11-14].

У 12,75% пациентов с монотопной ЖЭ через 1-4 года (в среднем $2,4 \pm 0,1$ лет) после включения в исследование была выявлена патология ЖКТ, представленная язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, грыжей пищеводного отдела диафрагмы и т.д.

Возникновение монотопной ЖЭ у ПБСИС с последующим развитием патологии ЖКТ, такой как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищеводного отдела диафрагмы и т.д., связывают с избыточным вагусным висцеро-висцеральным воздействием на сердце со стороны желудка и пищевода в результате наличия функциональной диспепсии, например, при снижении среднесуточных значений pH [1, 2, 15]. Этот факт косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: у этих пациентов положительный клинический эффект лечения ЖЭ отмечался преимущественно при использовании аллапинина, являющегося антиаритмическим средством I класса с ваголитическим действием (ОШ 14,4).

У 2,35% пациентов с ранней монотопной ПЖЭ из-за "ускользания" положительного клинического эффекта применения антиаритмических препаратов I класса в среднем через $14,6 \pm 0,6$ мес. от начала терапии, включая их использование в комбинации со II или III классами противоаритмических средств, была проведена радиочастотная катетерная абляция. Следует отметить, что у этих пациентов по данным неинвазивных методов исследований, в т.ч. включающих ЭхоКГ, магнитно-резонансную томографию с контрастированием и т.д., структурных изменений сердца выявлено не было.

По-видимому, у ПБСИС с субъективно ощущаемыми ЖА, в т.ч. при отказе больного принимать противоаритмические препараты, радиочастотная катетерная абляция может быть методом выбора для устранения вентрикулярных эктопий и являться альтернативой медикаментозной антиаритмической терапии [1-3]. Это положение будет являться предметом дальнейшего изучения.

У 13,12% ПБСИС с ранними и поздними монотопными внеочередными желудочковыми комплексами, преимущественно представленными ЛЖЭ, через 5-10 лет (в среднем $7,2 \pm 0,5$ лет) после включения в исследование были выявлены различные клинические формы ИБС. 26,83% из этих пациентов перенесли инфаркт миокарда, а у остальных — диагноз был верифицирован с помощью коронарной ангиографии (был выявлен клинически значимый стеноз коронарных артерий после проведения стресс-тестов, таких как стресс-ЭхоКГ или стресс-сцинтиграфия с технецием-99).

Увеличение значений МИВОжэ и продолжительности комплекса QRSжэ монотопной ЛЖЭ, вероятно, определяет эпикардальную или интрамуральную ее локализацию, при которой отмечается замедленная деполяризация от эндокарда к эпикарду. Это связывают с микроповреждением эндотелия венечных артерий, формированием в них турбулентного кровотока и ускорением атероматоза, а также развитием мелкоочечных участков фиброза или "немой" ишемии миокарда, не верифицируемых при общепринятых методах исследования, но, вероятно, являющиеся субстратом формирования петли re-entry [1, 3, 13, 14].

С другой стороны, у больных ИБС источником электрической нестабильности, приводящим к развитию ЖА, является область ишемии, периишемическая и/или перинфарктная зоны [1-3]. Потому у этих пациентов возникновение ЖА, в т.ч. ишемического генеза, может быть обусловлено различными механизмами, включая трехмерную циркуляцию волн re-entry [1-3, 12, 13]. Этот факт будет предметом дальнейшего клинико-экспериментального изучения.

Заключение

1. У 86,88% ПБСИС параметры ранней (R/T) монотопной вентрикулярной эктопии, представленные преимущественно ПЖЭ, высоко коррелировали с экспериментальными внеочередными желудочковыми комплексами, индуцированными по механизму РПД (аконитин) ($r=0,92$). У этих пациентов заболеваний сердечно-сосудистой системы не наблюдалось, а для устранения монотопной ЖЭ наиболее эффективными являлись противоаритмические препараты I класса.

2. У 13,12% ПБСИС ранняя и поздняя монотопная ЛЖЭ высоко коррелировала с экспериментальной вентрикулярной эктопией, вызванной механизмом re-entry (H_2O_2 -аритмия) ($r=0,96$). У этих пациентов в среднем через $7,2 \pm 0,5$ лет после включения в исследование были выявлены различные клинические формы ИБС, а положительный эффект лечения ЛЖЭ был достигнут преимущественно при использовании противоаритмических препаратов III класса.

3. У 19,44% пациентов с монотопными внеочередными желудочковыми комплексами в среднем через $2,4 \pm 0,1$ года после включения в исследование была выявлена патология ЖКТ, представленная язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, грыжей пищевода отдела диафрагмы и т.д. У этих пациентов положительный клинический результат лечения монотопной ЖЭ ассоциировался с использованием аллапинина (ОШ 14,4).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Latchamsetty R, Bogun F. Premature Ventricular Complex-Induced Cardiomyopathy. JACC Clin Electrophysiol. 2019;5(5):537-50. doi:10.1016/j.jacep.2019.03.013.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Europ. Heart J. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
- Lavallaz JF, Mézier J, Mertz L, et al. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. J. Interv. Card. Electrophysiol. 2023;66(5):1145-63. doi:10.1007/s10840-022-01421.
- Management for conducting preclinical studies of drugs. Part. 1/ A.N. Mironov, edit. Moscow: Grif & K, 2012. 944 s. (In Russ.) Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Том. Часть 1. отв. ред. А. Н. Миронов. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
- Ripplinger CM, Glukhov AV, Kay MW, et al. Guidelines for assessment of cardiac electrophysiology and arrhythmias in small animals. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2022; 323(6):H1137-H1166. doi:10.1152/ajpheart.00439.2022.
- Joukar S. A comparative review on heart ion channels, action potentials and electrocardiogram in rodents and human: extrapolation of experimental insights to clinic. Lab. Anim. Res. 2021;37(1):25-33. doi:10.1186/s42826-021-00102-3.
- Olesin AI, Koziy AV, Semenova EV, et al. Clinical assessment of life-threatening ventricular arrhythmia predictor in patients with ventricular extrasystolia and no morphological heart pathology (a prospective study). Russian Journal of Cardiology. 2010;(1):5-12. (In Russ.) Олесин А. И., Козий А. В., Семенова Е. В. и др. Клиническая оценка определения предикторов развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов

- с желудочковой экстрасистолой без структурных изменений сердца (проспективное исследование). Российский кардиологический журнал. 2010;(1):5-12. EDN: JXFVWS.
8. Olesin AI, Konovalova OA, Koziy AV, et al. Ventricular extrasystolia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: assessing the risk of life-threatening ventricular arrhythmias (clinico-experimental study). Russian Journal of Cardiology. 2009;(1):24-31. (In Russ.) Олесин А.И., Коновалова О.А., Козий А.В. и др. Желудочковая экстрасистолия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента оценка риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (клинико-экспериментальное исследование). Российский кардиологический журнал. 2009; (1):24-31. EDN: JJWTWEX.
 9. Issa ZF, Miller JM, Zipes D. Conventional Intracardiac Mapping Techniques/ In book Clinical Arrhythmology and Electrophysiology (3 Edition): A Companion to Braunwald's Heart Disease, Elsevier Health Sciences, 2019. P. 125-54. doi:10.1016/B978-0-323-52356-1.00005-0.
 10. Yamada T. Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2019;30(11):2603-17. doi:10.1111/jce.14152.
 11. Olesin AI, Konstantinova IV, Zueva YuS, Koziy AV. Identification of potentially effective antiarrhythmic drugs to individualize premature ventricular contraction therapy in patients without structural cardiac changes. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3697. (In Russ.) Олесин А.И., Константинова И.В., Зуева Ю.С., Козий А.В. Возможность выявления потенциально эффективных противоаритмических препаратов для индивидуализации терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3697. doi:10.15829/1560-4071-2020-3697.
 12. Callans DJ. Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations. 6 ed. Lippincott Williams Wilkins, 2020. 850 p.
 13. Muser D, Tritto M, Mariani MV, et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. Diagnostics. 2021;11(10):1840. doi:10.3390/diagnostics11101840.
 14. Gorenek B, Fisher JD, Kudaiberdieva G, et al. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. J. Intervent. Card. Electrophysiol. 2020;57(1):5-26. doi:10.1007/s10840-019-00655-3.
 15. Eremina EYu, Zvereva SI, Kozlova LS. Parameters of heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9):10-7. (In Russ.) Еремина Е.Ю., Зверева С.И., Козлова Л.С. Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9):10-7. doi:10.31146/1682-8658-ecg-157-9-10-17.