

Тахииндуцированная кардиомиопатия: клиникопатогенетические аспекты

Э.Р. Бернгардт, Е.В. Пармон, Т.В. Трешкур, Е.В. Шляхто

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», г. Санкт-Петербург

Резюме

Рассматриваются современные взгляды на тахииндуцированную кардиомиопатию, возникающую вследствие повышения частоты сокращения предсердий или желудочков. Представлены данные экспериментальных и клинических исследований. В работе отражены вопросы патогенеза, клиническое значение, вопросы диагностики и лечения тахииндуцированной кардиомиопатии.

Ключевые слова: Частота сердечных сокращений, тахииндуцированная кардиомиопатия, дилатация левого желудочка, ремоделирование сердца, ионные каналы, бета-адренорецепторы сердца.

Кардиологи нередко встречают тахикардию у людей со здоровым сердцем. До сих пор такие случаи в аритмологии рассматривались в рамках идиопатических нарушений ритма. В поисках предположительной причины аритмии, несмотря на тщательное обследование таких больных, диагноз, как правило, остается неясным. Следует отметить, что при проспективных наблюдениях за такими пациентами даже при выявлении какого-либо заболевания сердечно-сосудистой системы, причинно-следственную связь аритмии с этой патологией нельзя считать доказанной. Таким образом, остается признать, что поиск генеза нарушений ритма с помощью практически всех современных инструментальных методов исследования может ни к чему не привести. Это становится понятным с позиций современных представлений о том, что изменения ионных каналов и соответственно ионных токов могут быть «первичны» [1].

Занимаясь проблемой идиопатических желудочковых тахикардий (ЖТ), М.С. Кушаковский обращал внимание на возможности появления тяжелых гемодинамических расстройств и даже случаев аритмической смерти у пациентов с идиопатическим и ЖТ [2]. Еще в 1913 году Gossage с соавторами описал кардиомиопатию, индуцированную тахикардией у пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) [3]. В 1937 году группа Brill сообщила о случае ФП и сердечной недостаточности (СН), которая исчезла после восстановления синусового ритма [4].

Литературные данные на эту тему свидетельствуют, что аспекты проблемы идиопатических аритмий и кардиомиопатий во многом пересекаются. Попробуем провести доказательство. Так, J. Strain и соавт., при тщательном инструментальном обследовании 18 пациентов с идиопатическими ЖТ никакой патологии сердца обнаружить не удалось. Неожиданными для самих исследователей, при этом, явились результаты биопсии миокарда этих людей: в 50% случаев были выявлены гистологические признаки, наблюдаемые у больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [5]. В одной из наших публикаций, посвященных идиопатическим ЖА, сообщалось, что в 5 (из 8) биоптатах наблюдались изменения миокарда, которые не укладывались в рамки определенной нозологической формы и были интерпретированы как проявления неспецифической кардиомиопатии [6].

Настал момент разобраться: неопределенная, недиагностированная патология сердца приводит к формированию очага аритмогенеза, или первично возникающая аритмия запускает процесс ремоделирования миокарда?

В 1962 году Whipple с соавт. предложил первую экспериментальную модель тахииндуцированной кардиомиопатии (ТКМП), которая стала использоваться в дальнейших исследованиях [7]. ТКМП, возникающая вследствие повышения частоты сокращения предсердий или желудочков, была определена как состояние, характеризующееся дисфункцией миокарда предсердий или желудочков. Необходимо подчеркнуть, что в определении нет указаний на структурное заболевание сердца, а это, в свою очередь, свидетельствует об обратимости СН, первопричиной которой является тахикардия.

В связи с рассматриваемой проблемой нельзя обойти вниманием фундаментальные исследования Ф.З. Меерсона и сотр. по изучению гиперфункции сердца как приспособительной реакции целого организма в частности, при физической работе, высотной гипоксии [8]. Исход гиперфункции по данным авторов определяется не только ее причиной, но и фактором времени. Поэтому в ряде случаев уже стадия компенсаторной гиперфункции еще не гипертрофированного миокарда может закончиться признаками острой СН, хотя в большинстве ситуаций эта стадия существенно растянута во времени. Мы упоминаем результаты этого исследования, которые, как нам кажется, являются предпосылками представлений о механизмах формирования ТКМП.

Итак, ТКМП является частотно-зависимым состоянием, возникающим при высокой частоте сердечных сокращений, которая сопровождается тахикардией [9–11]. При этом ТКМП может проявиться в диапазоне от одного месяца до нескольких лет от момента возникновения нарушений ритма сердца. В Таблице 1 указаны только основные виды аритмий, способные вызвать ТКМП [12–20]. У пациентов с ФП может быть как предсердная, так и желудочковая ТКМП. Было выявлено, что изменения в сердечной мышце происходят уже в течение первых 24 часов, а степень дисфункции миокарда напрямую коррелирует с продолжительностью и частотой тахикардии [21]. Эти составляющие, как показал Wijffels с соавторами, во многом определяют клинический успех

ТАХИАРИТМИ ПРИВОДЯЩИЕ К ТКМП

Суправентрикулярные тахикардии	фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, предсердная тахикардия, узловая реципрокная тахикардия, стимуляция предсердий с высокой частотой
Желудочковые тахикардии	желудочковая экстрасистолия, тахикардия выходного тракта правого желудочка, идиопатическая желудочковая тахикардия, стимуляция желудочков с высокой частотой
Внекардиальные причины	тиреотоксикоз, глюкагонома

восстановления и поддержания синусового ритма у пациентов [22].

МЕХАНИЗМЫ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Дисфункция миокарда предсердий и желудочков может иметь макроскопические, микроскопические, а также электрические признаки. Ниже они будут описаны более детально.

Нарушения геометрии и функции желудочков

Частота и продолжительность тахикардии — главные определяющие появления, прогрессирования и обратимости ТКМП. В экспериментальных моделях дисфункция желудочков на фоне высокой частоты сокращений желудочков формируется довольно рано, и она более выражена при хронической ЖТ и хронической суправентрикулярной тахикардии (СВТ) [23]. Дисфункция желудочков наблюдается у пациентов с длительной кардиостимуляцией; у пациентов с желудочковой она выражена больше, чем у пациентов с последовательной двухкамерной или предсердной стимуляцией [24]. Постоянная однокамерная желудочковая стимуляция, сравнимая с ЖТ, приводит к увеличению площади левого желудочка (ЛЖ), митральной регургитации (МР), увеличению конечно-диастолического давления, уменьшению толщины стенки ЛЖ, а также снижению фракции выброса (ФВ) [25]. Эти изменения объясняются, в основном, аномальной активацией желудочков или наличием исходной дисфункции миокарда. Интермитирующая стимуляция желудочков вызывает меньшее повреждение, чем постоянная [26]. Частота желудочков является наибольшей детерминантой появления и прогрессирования ТКМП. МР усугубляется вследствие расширения митрального кольца и изменения геометрии ЛЖ, что вероятно, способствует его дальнейшей дилатации и формированию порочного круга [27]. В результате нарушений гемодинамики снижается ФВ, увеличивается давление наполнения, давление заклинивания легочных капилляров и возникает дилатация предсердий. Обратимость кардиомиопатии в результате лечения СВТ или ЖТ — важная характеристика ТКМП. Однако восстановление может быть неполным или вообще не произойти. В большинстве исследований оценка функции ЛЖ производится на основании его сократительной способности, которая возвращается к норме значительно быстрее, чем микроскопическая картина, о которой упоминается лишь в единичных работах. Tomita с соавторами сообщает о случае эктопической предсердной тахикардии, приведшей к ДКМП [28]. Предсердная тахикардия была купирована с помощью радиочастотной катетерной абляции (РЧА). Через год после РЧА, несмотря на то, что функция сердца

вернулась к исходной, при этом гистологически были выявлены участки фиброза миокарда. Группа под руководством Spinale, проводя серию эхокардиографических исследований, выявили, что на протяжении периода тахикардии конечный диастолический объем ЛЖ и напряжение его стенки увеличивались, а ФВ ЛЖ снижалась [29]. После прекращения стимуляции ФВ ЛЖ улучшалась в течение первой недели, а еще неделю спустя наблюдалось 26% увеличение массы ЛЖ, его хроническая дилатация, снижение количества миоцитов и скорости их сокращения. Таким образом, несмотря на окончание тахикардии, ТКМП продолжала прогрессировать в хроническую дилатацию ЛЖ со снижением сократительной функции миоцитов. Был сделан вывод, что улучшение насосной функции ЛЖ в раннем восстановительном периоде после искусственной тахикардии было, вероятно, опосредовано гипертрофией ЛЖ и последующим снижением напряжения стенки ЛЖ. Предполагается, что механизмы, ответственные за развитие ТКМП и запущенные в результате тахикардии, могут продолжаться, несмотря на восстановление ритма. Генетически обусловленное повышение экспрессии мРНК, возможно, приводит к развитию определенной памяти сердца, которая переключается на формирование компенсаторной ГЛЖ и не может пойти вспять после восстановления нормального синусового ритма. В свою очередь повышение массы ЛЖ в результате компенсаторной гипертрофии приводит к несоответствию между обеспечением и потребностью в миокардиальном кровотоке и кислороде, что еще больше способствует прогрессированию заболевания на микроскопическом уровне, в то время как клинические данные свидетельствуют об улучшении.

Нарушения структуры и функции кардиомиоцитов

Как уже упоминалось, одним из ответов сердца на хроническую стимуляцию является повышение массы миокарда. Jovanovic и соавт., используя лазерную конфокальную микроскопию, обратили внимание на повышенное число клеток в продольных и поперечных срезах миокарда [30]. Как оказалось, СН и увеличение желудочков ассоциированы с возвращением взрослых кардиомиоцитов на стадию, когда они могут делиться и пролиферировать. Гиперплазия, как механизм увеличения камер сердца, возникает в ответ на хроническую стимуляцию. При этом ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) ускоряют восстановление миокардиальной дисфункции.

Другие механизмы формирования ТКМП включают изменения структуры капилляров, их распределение, увеличение расстояния капилляр-миоцит в миокарде ЛЖ.

Эти нарушения могут ухудшить миокардиальный кровоток, ограничить доставку кислорода, и, соответственно, ускорить миокардиальное повреждение и возникновение дисфункции ЛЖ [31]. Известно, что снижение миокардиального кровотока, наблюдаемое в гибернирующем миокарде, приводит к возникновению ишемии. Восстановление кровотока позволяет спасти гибернирующий миокард. Похожий элемент гибернации может существовать и при ТКМП, что частично объясняет положительную динамику после купирования тахикардии.

Одно из патологических изменений, лежащих в основе дисфункции ЛЖ при ТКМП — это нарушение сократимости, происходящее вследствие изменения в геометрической ориентации и повреждения клеточной мембраны [32]. Повышенный симпатический тонус и возможная down-регуляция β -адренергических рецепторов в сердце, сниженные трансдукция β -рецепторов и активность аденилатциклазы тоже может способствовать дисфункции ЛЖ [33]. Это напоминает другие наблюдения, сделанные при СН. Spinale и соавторы изучали сократительную функцию и β -адренергическую реактивность в изолированных миоцитах свиней, подвергнувшихся 3-недельной стимуляции СВТ [34], в сравнении с контрольной группой. Это исследование выявило снижение плотности G_s , повышение плотности G_i , и увеличение содержания G_i в мРНК. В ряде публикаций сообщается о снижении уровня мРНК в белках цитоскелета и изменении его архитектуры [35], уменьшении Т-тубул и изменении плотности поверхностных и Т-тубулярных белков сарколеммы в результате ремоделирования, способствующего нарушению электромеханического сопряжения при СН [36]. Также было выявлено снижение тубулин-мРНК и уровня свободного и полимеризованного тубулина в моделях ТКМП у собак [37]. Heinke с соавторами стимулировал сердца собак в течение 4 недель с частотой 245 в минуту, а затем 190 стимулов в минуту, и изучал особенности белков из стимулированного миокарда ЛЖ по сравнению с контрольной группой [38]. Концентрация десмина была снижена, а его фрагментов повышена. Это свидетельствует об изменениях миокардиальных белков, которые в стимуляционной модели СН приводят к изменению энергетической продукции митохондрий и нарушению активации кальцием цитоскелета. В исследовании Heinke с соавторами в стимуляционной модели СН показана роль апоптоза в миокарде желудочков и предсердий [39]. В миокарде стимулированных сердец было значительно больше ядер желудочковых и предсердных миоцитов, подвергшихся апоптозу, снижение уровня Bcl-2 (ингибитор апоптоза), повышение Fas и Fas-L, а также повышение caspase-2 and caspase-3. В свою очередь, Л.А. Бокерия с соавт. было обнаружено наличие апоптотической дегенерации в биопсийном материале у пациентов с идиопатическими ЖТ [40].

Нарушения в нейрогуморальной регуляции

Нейрогуморальные изменения при ТКМП главным образом касаются активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с изменениями в регуляции натрия и повышением уровня предсердного натрийуретического пептида (ANP) и напоминают аналогичные изменения при СН. Повышение уровней ангиотензина II и альдостерона, как было показано в случаях СН, может способ-

ствовать прогрессированию миокардиального фиброза, который встречается даже в отсутствии гипертрофии ЛЖ [41]. Есть сведения, что происходит активация локальной и циркулирующей ангиотензин-альдостероновой системы. Именно поэтому рано начавшаяся терапия ингибиторами АПФ или блокаторами ангиотензиновых рецепторов останавливает патологический процесс и способствует его обратному развитию.

При ТКМП замечено снижение барорефлекторной чувствительности. Однако быстрое её восстановление в течение фазы выздоровления, является, скорее, результатом функционального, чем структурного изменения [42]. В экспериментальных моделях наблюдается повышение уровней норэпинефрина, ренина и альдостерона, снижение плотности зон захвата норэпинефрина в сердце [43]. Все эти компенсаторные изменения — возможные мишени для терапевтического воздействия.

Обсуждается роль эндотелина-1 (ET-1) и увеличение его уровня по мере прогрессирования ТКМП. ET-1 вызывает изменения в митохондриях, характеризующиеся снижением уровня дыхательных ферментов III и V в звеньях дыхательной цепи. В моделях ТКМП у животных Dupuis с соавторами продемонстрировали снижение выведения ET-1 через легочное сосудистое русло вследствие уменьшения аффинности к рецепторам ET-A и ET-B [44]. Использование блокаторов рецепторов ET-1A способствует обратному развитию этих процессов [45].

Изменения в миокардиальном экстрацеллюлярном матриксе.

Изменение миокардиального ЭМ, поддерживающего клеточную организацию, это еще один патологический процесс, который приводит к повышенной жесткости ЛЖ и ухудшению его сократимости. Spinale с соавторами [46], изучая изменения составляющих ЭМ во время прогрессирования и регрессии ТКМП, убедились, что во время тахикардии концентрация коллагена, адгезия миоцитов к компонентам основной мембраны была снижена, а концентрация хондроитинсульфата повышена. Все эти изменения возвращались к норме после прекращения тахикардии в начале восстановительного периода. Moe и Armstrong [47] сообщали, что наблюдаемые изменения ЭМ — результат активации металлопротеиназ местного матрикса, способствующего разрушению матричных белков. Это в свою очередь предполагает, что изменения ЭМ являются сопутствующими и, возможно, обеспечивают динамику фонового процесса развития и прогрессирования систолической и диастолической дисфункции ЛЖ при ТКМП. Было отмечено, что белки ЭМ также взаимодействуют с нейрогуморальной системой миокарда через семейство G белков, известных как Rho-семейство. Thorburn с соавторами [48] сообщил, что Rho-белки влияют на экспрессию гена ANP.

При ДКМП систолическое повреждение сопровождается диастолическая дисфункция, что, скорее всего, связано с изменениями в тайтин белке. Тайтин — это структурный белок миокарда, ответственный за жесткость миокарда и его эффективное диастолическое расслабление. В миокарде существуют два изоформа тайтина с различными характеристиками жесткости: жесткий N2B и более податливый N2BA. Предположение, что

измененная экспрессия изобелков тайтина является механизмом диастолической дисфункции при этом состоянии, подтвердилось как в экспериментальной модели, так и у человека [49, 50]. Известно, что в развитие систолической и диастолической дисфункции вносит вклад снижение доступности АТФ, а уменьшение активности АТФазы в саркоплазматическом ретикулуме приводит к ухудшению захвата и высвобождения Ca^{2+} [51].

Роль оксидативного стресса и воспаления

Нарушения, связанные с оксидативным стрессом при развитии ТКМП, во многом определяются дисбалансом между про- и антиоксидантными системами, такими, как ксантинооксидазы (прооксидантный фермент) и синтазой оксида азота (кардиопротективный антиоксидантный фермент). В модели на собаках Saavedra с соавторами [52] показали, что эти сигнальные системы участвуют в регуляции эффективной сократимости миокарда, и что ир-регуляция ксантинооксидазы ответственна за механо-энергетические разобщения при СН.

Qin с соавторами [53] на модели СН кролика наблюдали, что частая стимуляция сердца повышала норэпинефрин плазмы, вызывала сердечный оксидативный стресс и апоптоз миоцитов, снижала Bcl-2 и Bcl-2/Bax индекс (характеризующий апоптоз) и фракционированное укорочение ЛЖ и dP/dt . Лечение селегелином (ингибитор моноаминоксидазы, который используется в лечении болезни Паркинсона и обладает антиоксидантным и антиапоптотическим действием) купировало все наблюдаемые изменения. Авторы высказали мысль, что селегелин действует на апоптоз миоцитов путем снижения оксидативного стресса и восстановления баланса между апоптотическими и антиапоптотическими белками. Отмечалось, что с развитием компенсаторной гипертрофии желудочков в сердцах животных наблюдалось пропорциональное с нарастанием оксидативного стресса повышение антиоксидантных миокардиальных белков. Существует вероятность, что увеличение свободно-радикального повреждения ассоциируется с прогрессированием застойной СН и это может быть важной составляющей прогноза, хотя данные, касающиеся людей, ограничены.

Воспаление — другой участник патогенеза развития ТКМП. В работе Мое с соавт. было показано, что экспериментальная стимуляция сердца у собак вызывает повышение моноцитарной инфильтрации миокарда, экспрессию моноцитарного хемоаттрактивного белка-1 [54].

Предсердная тахиндуцированная кардиомиопатия

Фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий как электрически, так и механически. Предсердное отражение желудочковых изменений, как результат непрерывной тахикардии, называется предсердной тахиндуцированной кардиомиопатией. Механическое ремоделирование, лежащее в основе поддержания ФП, — это последовательность дилатации предсердия и нарушения его сократительной способности. Сократительная дисфункция предсердий происходит не за счет β -адренергической десенсibilизации или изменений саркоплазматического ретикулума, как при желудочковой дисфункции, а за счет down-регуляции или изменения работы L-типа Ca^{2+} -каналов и повышения экстружии

Ca^{2+} через Na^+/Ca^{2+} -обменник [55]. Исследования, сравнивающие предсердные и желудочковые клеточные изменения, показали, что в предсердиях наблюдается более быстрое нарастание концентрации ангиотензина II, больший клеточный апоптоз, клеточная воспалительная инфильтрация и гибель клеток, а повышенный уровень трансформирующего β -фактора роста способствует более выраженным фибротическим изменениям [56]. Поэтому необходимо более активно изучать предсердные изменения, а ингибиторы АПФ должны как можно раньше включаться в терапию. Важно всегда помнить о возможности неполной обратимости фиброза как фактора, располагающего к возврату аритмии или формированию предсердной аритмии *de novo*. Cha с коллегами изучали механизмы обратимости в предсердной ткани, связанные с ионным и структурным ремоделированием [57]. Они обнаружили полное восстановление ионного ремоделирования, при неизменности структурного.

Клиническая оценка и ведение пациентов

ТКМП — это диагноз исключения, он всегда должен обсуждаться у пациентов, у которых нет очевидного объяснения дисфункции ЛЖ, особенно при документированной тахикардии.

Особые сложности возникают при дифференциальной диагностике с ДКМП, так как до настоящего времени не разработаны четкие диагностические критерии ТКМП. Главным образом не существует как определенной частоты, выше которой возникает кардиомиопатия, так и продолжительности тахикардии. Во всех случаях при подозрении на ТКМП рекомендовано оценивать функцию ЛЖ после окончания пароксизма эпизода тахикардии и в динамике. Считается, что риск развития ТКМП при ЖТ выше, чем при СВТ. В экспериментах на животных ТКМП развивалась в течение 24 часов после быстрой стимуляции желудочков, а процесс восстановления начинался через 48 часов и возвращался к норме спустя 1–2 недели, но не всегда полностью [58]. ФП — это классическая СВТ, которая ассоциируется с ТКМП. ФП приводит к СН (если частота желудочков не контролируется), а СН порождает ФП, замыкая, таким образом, порочный круг. Конверсия ФП в синусовый ритм или паллиативный контроль частоты сокращений желудочков связаны с улучшением течения ТКМП.

В отсутствие единого мнения в отношении преимущества контроля ритма над контролем его частоты, необходимо взвесить риски и преимущества в каждом конкретном случае. Плохая выживаемость пациентов с постоянной дисфункцией ЛЖ говорит о важности оптимальной медикаментозной терапии. Для контроля частоты существует большое количество средств, при этом препарат или комбинацию препаратов необходимо подбирать индивидуально. Большинство СВТ и идиопатических ЖТ сегодня купируются РЧА с впечатляющей эффективностью, достигающей 95%. Сообщалось, что РЧА других тахикардий приводит к улучшению течения кардиомиопатии [15–19, 59].

В лечении кардиомиопатии, по-видимому, могут использоваться и другие средства. Так, при применении пробуккола для борьбы с оксидативным стрессом в моделях ТКМП у собак [60] отмечались благоприятные нейрогуморальные эффекты. Стандартная на сегодня

нишний день терапия СН, включающая ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензин II-рецепторов, сердечные гликозиды, диуретики и β-блокаторы, может использоваться для лечения ТКМП. Блокаторы ангиотензин II-рецепторов должны также применяться адьювантно или вместо ингибиторов АПФ. Определенную роль играет дополнительное использование кардиопротективных агентов. Карведилол — один из β-блокаторов с выраженной антиоксидантной и антиапоптотической активностью, продемонстрированной в экспериментальных исследованиях [61,62], также обладает наряду с этим противовоспалительным действием [63]. Недавнее пилотное исследование Chin с соавт. [64] показало, что β-блокаторы, а не ингибиторы АПФ, снижают перекисидацию липидов у пациентов с застойной СН, а карведилол может иметь преимущество перед другими β-блокаторами в введении пациентов с СН.

Заключение

Таким образом, многочисленные литературные данные, а также, безусловно, и собственный опыт заставляют посмотреть на сложную проблему ТКМП несколько с иной стороны. Поиск причины тахикардии не должен сводиться только к выявлению какого-либо заболевания сердца и уводить нас от поиска истины, т.е. возможности первичности самой аритмии. Кроме того, нельзя медлить с её лечением во избежание необратимых последствий. Исследование больного и лечение его нарушений ритма должны быть параллельными процессами.

Диагноз идиопатической аритмии также как и ТКМП, прежде всего, диагноз исключения. Разграничить два этих сложных процесса или объединить? Об этом необходимо думать сегодня.

Литература

1. Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы). Вестник Аритмологии 2003; 31:60–69.
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб., ИКФ «Фоллиант»; 1998, 640с.
3. Gossage AM, Braxton Hicks JA. On auricular fibrillation. QJM 1913; 6:435–440.
4. Brill IC. Auricular fibrillation with congestive failure and no other evidence of organic heart disease. Am Heart J 1937; 13:175–182.
5. Strain JE, Grose RM, Factor SM, Fisher JD. Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease. Circulation. 1983;68(6):1171–81.
6. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. и др. Идиопатические желудочковые нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения. Вестник Аритмологии 2004; 33:5–11
7. Whipple GH, Sheffield LT, Woodman EG, Theophilis C, Friedman S. Reversible congestive heart failure due to chronic rapid stimulation of the normal heart. Proc N Engl Cardiovasc Soc 1962; 20:39–40.
8. Месерсон Ф.З. Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца. М., Медицина; 1968., 388с.
9. Ravens U, Davia K, Davies CH, O’Gara P, Drake-Holland AJ, Hynd JW, et al. Tachycardia-induced failure alters contractile properties of canine ventricular myocytes. Cardiovasc Res 1996; 32(3):613–621.
10. Quiniou G, Chevalier JM, Barbou F, Bire F, Clementy J. Tachycardia-induced cardiomyopathy, unusual and reversible cause of left ventricular dysfunction: Report of 9 cases. Ann Cardiol Angiol (Paris) 2000; 49(5):301–308.

11. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: A review of animal models and clinical studies. J Am Coll Cardiol 1997; 29(4):709–715.
12. McGuire MA, Lau KC, Davis LM, Knight P, Uther JB, Ross DL. Permanent junctional reciprocating tachycardia misdiagnosed as ‘cardiomyopathy’. Aust N Z J Med 1991; 21(2):239–241.
13. Yu YH, Bilezikian JP. Tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to thyrotoxicosis: A young man with previously unrecognized Graves’ disease. Thyroid 2000; 10(10):923–927.
14. Chang-Chretien K, Chew JT, Judge DP. Reversible dilated cardiomyopathy associated with glucagonoma. Heart 2004; 90(7):e44.
15. Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: A potentially reversible cause of heart failure. J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11(3):328–329.
16. Singh B, Sudan D, Kaul U. Radiofrequency ablation for bundle branch reentrant tachycardia in a patient with aortic valve replacement and left ventricular dysfunction. Indian Heart J 1998; 50(5):551–553.
17. Vijgen J, Hill P, Biblo LA, Carlson MD. Tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to right ventricular outflow tract ventricular tachycardia: Improvement of left ventricular systolic function after radiofrequency catheter ablation of the arrhythmia. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8(4):445–450.
18. Singh B, Kaul U, Talwar KK, Wasir HS. Reversibility of “tachycardia-induced cardiomyopathy” following the cure of idiopathic left ventricular tachycardia using radiofrequency energy. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19(9):1391–1392.
19. Ott P, Kelly PA, Mann DE, Damle RS, Reiter MJ, Lindefeld J. Tachycardia-induced cardiomyopathy in a cardiac transplant recipient: Treatment with radiofrequency catheter ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 1995; 6(5):391–395.
20. Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, Lanoce V, Ferraro N, Muhammad A, Reichek N. Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: Cardiac effects. Circulation 1987; 75(4):857–867.
21. Fuenmayor AJ, Fuenmayor AM. Tachycardiomyopathy in patients with and without subacute cardiac pathology. Experiences at the Cardiovascular Center of Merida, Venezuela. Arch Inst Cardiol Mex 1998; 68(6):515–520.
22. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 1; 92(7):1954–1968.
23. Zupan I, Rakovec P, Budihna N, Brecejlj A, Kozelj M. Tachycardia-induced cardiomyopathy in dogs: relation between chronic supraventricular and chronic ventricular tachycardia. Int J Cardiol 1996; 56(1):75–81.
24. Thackray SD, Witte KK, Nikitin NP, Clark AL, Kaye GC, Cleland JG. The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a typical regional pacemaker population. Eur Heart J 2003; 24(12):1143–1152.
25. Byrne MJ, Raman JS, Alferness CA, Esler MD, Kaye DM, Power JM. An ovine model of tachycardia-induced degenerative dilated cardiomyopathy and heart failure with prolonged onset. J Card Fail 2002; 8(2):108–115.
26. Moe GW, Howard RJ, Grima EA, Armstrong PW. How does intermittent pacing modify the response to rapid ventricular pacing in experimental heart failure? J Card Fail 1995; 1(3):223–228.
27. Timek TA, Dagum P, Lai DT, Liang D, Daughters GT, Tibayan F, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy in the ovine heart: Mitral annular dynamic three-dimensional geometry. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125(2):315–324.
28. Tomita M, Ikeguchi S, Kagawa K, Noda T, Nishigaki K, Furuta S, Gotoh K, Fujiwara H. Serial histopathologic myocardial findings in a patient with ectopic atrial tachycardia-induced cardiomyopathy. J Cardiol 1997; 29(1):37–42.
29. Spinale FG, Holzgrefe HH, Mukherjee R, Arthur SR, Child MJ, Powell JR. LV and myocyte structure and function after early

recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1995; 268(2 Pt 2):H836–H847.

30. Jovanovic S, Grantham AJ, Tarara JE, Burnett JC Jr, Jovanovic A, Terzic A. Increased number of cardiomyocytes in cross-sections from tachycardia-induced cardiomyopathic hearts. *Int J Mol Med* 1999; 3(2):153–155.

31. Spinale FG, Grine RC, Tempel GE, Crawford FA, Zile MR. Alterations in the myocardial capillary vasculature accompany tachycardia-induced cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 1992; 87(1):65–79.

32. Zellner JL, Spinale FG, Eble DM, Hewett KW, Crawford FA Jr. Alterations in myocyte shape and basement membrane attachment with tachycardia-induced heart failure. *Circ Res* 1991; 69(3):590–600.

33. Tanaka R, Fulbright BM, Mukherjee R, Burchell SA, Crawford FA, Zile MR, et al. The cellular basis for the blunted response to betaadrenergic stimulation in supraventricular tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25(10):1215–1233.

34. Spinale FG, Tempel GE, Mukherjee R, Eble DM, Brown R, Vacchiano CA, et al. Cellular and molecular alterations in the beta adrenergic system with cardiomyopathy induced by tachycardia. *Cardiovasc Res* 1994; 28(8):1243–1250.

35. Eble DM, Spinale FG. Contractile and cytoskeletal content, structure, and mRNA levels with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1995; 268(6 Pt 2):H2426–H2439.

36. Balijepalli RC, Lokuta AJ, Maertz NA, Buck JM, Haworth RA, Valdivia HH, et al. Depletion of T-tubules and specific subcellular changes in sarcolemmal proteins in tachycardia-induced heart failure. *Cardiovasc Res* 2003; 59(1):67–77.

37. Takahashi M, Tsutsui H, Kinugawa S, Igarashi-Saito K, Yamamoto S, Yamamoto M, et al. Role of microtubules in the contractile dysfunction of myocytes from tachycardia-induced dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30(5):1047–1057.

38. Heinke MY, Wheeler CH, Yan JX, Amin V, Chang D, Einstein R, et al. Changes in myocardial protein expression in pacing-induced canine heart failure. *Electrophoresis* 1999; 20(10):2086–2093.

39. Heinke MY, Yao M, Chang D, Einstein R, dos Remedios CG. Apoptosis of ventricular and atrial myocytes from pacing-induced canine heart failure. *Cardiovasc Res* 2001; 49(1):127–134.

40. Бокерия Л.А., Бескровнова Н.П., Цыленкова В.Г. и др. Возможная роль апоптоза в возникновении аритмий у больных с пароксизмальными тахикардиями. *Кардиология* 1995; 35:52–56.

41. Brilla CG. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz* 2000; 25:299–306.

42. Grima EA, Moe GW, Howard RJ, Armstrong PW. Recovery of attenuated baroreflex sensitivity in conscious dogs after reversal of pacing induced heart failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28(3):384–390.

43. Shite J, Qin F, Mao W, Kawai H, Stevens SY, Liang C. Antioxidant vitamins attenuate oxidative stress and cardiac dysfunction in tachycardia-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(6):1734–1740.

44. Dupuis J, Moe GW, Cernacek P. Reduced pulmonary metabolism of endothelin-1 in canine tachycardia-induced heart failure. *Cardiovasc Res* 1998; 39(3):609–616.

45. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ, Moe GW. Selective endothelin receptor blockade reverses mitochondrial dysfunction in canine heart failure. *J Card Fail* 2002; 8(5):326–332.

46. Spinale FG, Zellner JL, Johnson WS, Eble DM, Munyer PD. Cellular and extracellular remodeling with the development and recovery from tachycardia-induced cardiomyopathy: Changes in fibrillar collagen, myocyte adhesion capacity and proteoglycans. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28(8):1591–1608.

47. Moe GW, Armstrong P. Pacing-induced heart failure: A model to study the mechanism of disease progression and novel therapy in heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 42(3):591–599.

48. Thorburn J, Xu S, Thorburn A. MAP kinase- and Rho-dependent signals interact to regulate gene expression but not actin morphology in cardiac muscle cells. *EMBO J* 1997; 16(8):1888–1900.

49. Wu Y, Bell SP, Trombitas K, Witt CC, Labeit S, LeWinter MM, Granzier H. Changes in titin isoform expression in pacing-induced cardiac failure give rise to increased passive muscle stiffness. *Circulation* 2002; 106(11):1384–1389.

50. Ncagoe C, Kulke M, del Monte F, Gwathmey JK, de Tombe PP, Hajjar RJ, Linke WA. Titin isoform switch in ischemic human heart disease. *Circulation* 2002; 106(11):1333–1341.

51. Sen L, Cui G, Fonarow GC, Laks H. Differences in mechanisms of SR dysfunction in ischemic vs. idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279(2):H709–H718.

52. Saavedra WF, Paolucci N, St John ME, Skaf MW, Stewart GC, Xie JS, et al. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res* 2002; 90(3):297–304.

53. Lass A, Sussenbacher A, Wolkart G, Mayer B, Brunner F. Functional and analytical evidence for scavenging of oxygen radicals by L-arginine. *Mol Pharmacol* 2002; 61(5):1081–1088.

54. Qin F, Shite J, Mao W, Liang CS. Selegiline attenuates cardiac oxidative stress and apoptosis in heart failure: Association with improvement of cardiac function. *Eur J Pharmacol* 2003; 461(2–3):149–158.

55. Moe GW, Naik G, Konig A, Lu X, Feng Q. Early and persistent activation of myocardial apoptosis, bax and caspases: Insights into mechanisms of progression of heart failure. *Pathophysiology* 2002; 8(3):183–192.

56. Schotten U, Greiser M, Benke D, Buerkel K, Ehrenteidt B, Stellbrink C, et al. Atrial fibrillation-induced atrial contractile dysfunction: A tachycardiomyopathy of a different sort. *Cardiovasc Res* 2002; 53(1):192–201.

57. Hanna N, Cardin S, Leung TK, Nattel S. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2004; 63(2):236–244.

58. Cha TJ, Ehrlich JR, Zhang L, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dissociation between ionic remodeling and ability to sustain atrial fibrillation during recovery from experimental congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109(3):412–418.

59. Khasnis A, Jongnarangsin K, Abela G et al. Tachycardia-Induced Cardiomyopathy: A Review of Literature. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(7):710–721.

60. Kim YH, Goldberger J, Kadish A. Treatment of ventricular tachycardia-induced cardiomyopathy by transcatheter radiofrequency ablation. *Heart* 1996; 76(6):550–552.

61. Nakamura R, Egashira K, Machida Y, Hayashidani S, Takeya M, Utsumi H, et al. Probuocol attenuates left ventricular dysfunction and remodeling in tachycardia-induced heart failure: Roles of oxidative stress and inflammation. *Circulation* 2002; 106(3):362–367.

62. Suzuki Y, Tanaka M, Sohmiya M, Yoshida T, Okamoto K. Antioxidant properties of carvedilol: Inhibition of lipid peroxidation, protein oxidation and superoxide generation. *Neurol Res* 2003; 25(7):749–753.

63. Zhang S, Sun Z, Liu L, Hasichaonu. Carvedilol attenuates CPB-induced apoptosis in dog heart: Regulation of Fas/FasL and caspase-3 pathway. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116(5):761–766.

64. Yuan Z, Shioji K, Kihara Y, Takenaka H, Onozawa Y, Kishimoto C, et al. Cardioprotective effects of carvedilol on acute autoimmune myocarditis: Anti-inflammatory effects associated with antioxidant property. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(1):H83–H90.

65. Chin BS, Langford NJ, Nuttall SL, Gibbs CR, Blann AD, Lip GY. Anti-oxidative properties of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(2):171–174.