

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА (АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ)

НИИК МЗ РФ им. акад. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Анализируются современные представления об «идиопатических» желудочковых нарушениях ритма сердца, рассматриваются их возможные причины, патогенетические механизмы (re-entry, анормальный автоматизм, триггерная активность), пусковые факторы, подходы к консервативному и хирургическому лечению, прогностическое значение и стратификация риска.

Ключевые слова: «идиопатические» желудочковые нарушения ритма сердца, желудочковая тахикардия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, синдром Бругада

Modern conceptions of ideopathic ventricular arrhythmias analised. There possible causes of ideopathic ventricular arrhythmias, pathogenetic mechanisms (re-entry, abnormal automatism, trygger activity), starting factors, approach to drug and surgical treatment, prognostic value and stratification of risk is considered.

Key words: ideopathic ventricular arrhythmias, ventricular tachycardia, arrhythmogenic right ventriculare displasia, Brugada syndrome

Прошло 10 лет с тех пор, как профессор М.С.Кушаковский опубликовал первые в отечественной литературе обзоры по проблеме, не только не потерявшей сегодня своей актуальности, но ставшей одной из ключевых в кардиологии [1, 2]. В то время, в 80-90-х годов, имелись весьма немногочисленные сообщения о желудочковых нарушениях ритма (ЖНР), возникающих у людей со здоровым сердцем. М.С.Кушаковский сумел обобщить эти наблюдения, выработав единое представление о сущности так называемых «идиопатических» желудочковых аритмий и, что самое главное, выразить свое отношение к ним. Прежде всего, оно касалось тезиса о том, что идиопатические («беспричинные») ЖНР – это проявления первичной электрической болезни сердца. Кроме того, характеристика отдельных форм идиопатической желудочковой тахикардии (ЖТ), предложенная им, и которой мы продолжаем пользоваться, отличается своей конкретностью и клиническим подходом.

Действительно, в практике клинициста часто приходится встречаться с ситуациями, когда какие-либо изменения сердца не удается определить даже после тщательного обследования пациента. Врачу в таких случаях ничего не остается, как признать аритмию «идиопатической», то есть «неясной этиологии» [1, 2]. Классическим остается определение «идиопатических» нарушений ритма, под которым подразумеваются аритмии с не выявленной структурной патологией сердца [3, 4].

Дополнительные трудности связаны с тем, что эта группа пациентов является крайне разнородной (по различным критериям, включая возраст, сопутствующую патологию и др.). Неоднозначны и подходы к ведению таких больных. Считается, что «идиопатические» ЖНР, встречаясь у совершенно здоровых людей вполне безобидны, поэтому сформировалось мнение, что такая аритмия не имеет самостоятельной прогностической значимости и ее можно отнести к разряду неопасной [5-10].

В то же время, аритмии даже у пациентов без явной патологии миокарда могут субъективно плохо переноситься, ухудшают качество жизни, отрицательно воздействуют на гемодинамику и течение сопутствующих за-

болеваний [3, 11-14]. Кроме прочего, следует подчеркнуть, что ЖНР сами могут вызвать ремоделирование миокарда [15]. Так, в последние годы стали выделять аритмогенную кардиомиопатию, обусловленную вторичным изменением гемодинамики и функции миокарда в результате устойчивых нарушений сердечного ритма [16], что может потребовать назначение антиаритмической терапии, а иногда и имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. Заслуживают внимания результаты проспективных наблюдений, где было показано, что у пациентов с идиопатическими ЖНР увеличивается частота возникновения инфарктов миокарда и внезапной смерти (ВС) [17-22]. Этими сведениями мы подчеркиваем противоречивость мнений в отношении «идиопатических» нарушений ритма, хотя в изучении данной проблемы, особенно в последние годы наметился явный прогресс.

ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ЖНР, ИХ МЕСТО В СОВРЕМЕННОЙ РИСК- СТРАТИФИКАЦИИ АРИТМИЙ

В целом, несовершенство существующих риск-стратификаций и отсутствие единого мнения в отношении прогноза пациентов с «идиопатическими» ЖНР в настоящее время не позволяет выделить лиц с неблагоприятным течением, нуждающихся в постоянном контроле и активной терапии.

Наибольшей проблемой для клинициста являются, конечно, не единичные преждевременные желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК), а значительно более частые (более 30 в час), парные, пароксизмы неустойчивой и устойчивой ЖТ, а также фибрилляция желудочков (ФЖ), то есть те аритмии, которые по классификации В. Lown и М. Wolf (1971, 1983) были отнесены к ЖНР высоких градаций [23, 24]. Эта риск-стратификация, изначально созданная для оценки прогноза пациентов с ЖНР в остром периоде инфаркта миокарда, в последующем была распространена на желудочковые аритмии и при других заболеваниях. В данной классификации количественным и морфологическим характеристикам ЖНР были присвоены определенные градации, с увеличени-

ем которых возрастал риск возникновения ФЖ и ВС. Впоследствии, стало очевидно, что у лиц с некоронарогенными ЖНР, к которым относятся и идиопатические формы ЖНР система градаций может быть использована лишь для описательной характеристики аритмии.

В плане оценки прогноза пациентов с ЖНР наибольшую популярность в настоящее время получила классификация ЖНР, предложенная в 1984 году J.T.Bigger, которая предполагает не только проведение анализа желудочковой эктопической активности, но и оценку клинической ситуации, а также учитывает наличие или отсутствие органического поражения миокарда [7]. В соответствии с этим данная риск-стратификация подразделяет ЖНР на неопасные, потенциально опасные и опасные для жизни аритмии. Все формы гемодинамически незначимых ЖНР при отсутствии органического поражения миокарда отнесены к неопасным и прогноз таких пациентов считается благоприятным.

Дальнейшие исследования также продемонстрировали доброкачественное течение идиопатических ЖНР. Так, в одном из них, у половины из 61 пациента с идиопатическими правожелудочковыми экстрасистолами через 2 года наблюдения аритмия при суточном мониторингировании ЭКГ не определялась, а главное, не было зарегистрировано ни одного случая ВС [10]. Еще одно, уже десятилетнее наблюдение за 192 пациентами с неустойчивой ЖТ (независимо от длительности и количества эпизодов тахикардии) показало, что ни у кого из них в последующем не было замечено перехода в устойчивую (более 30 сек, сопровождающуюся нарушениями гемодинамики) ЖТ [8].

По данным A.Buxton и соавт. (1983) из 30 пациентов с идиопатической правожелудочковой тахикардией за 30 месяцев наблюдения никто не умер, не было остановок сердца, и ни у кого из них не появились другие признаки заболеваний сердца [6]. У 98 детей с идиопатической ЖТ в течение 47 месяцев также был хороший прогноз [25]. Подобные данные получены Kennedy et al. (1976) при наблюдении 65 пациентов с ЖНР (в среднем в течение 7,5 лет) [2].

Притом, что аритмии могут приводить к развитию дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), в литературе описаны лишь единичные случаи ее развития на фоне идиопатических нарушений ритма [26, 27]. Так, по данным Gaita F. и соавт. (2001) у пациентов с идиопатическими правожелудочковыми ЖЭК через 2 года динамического наблюдения за ЭХОКГ не выявлено изменений в правом желудочке [10]. По всей вероятности, эти наблюдения объяснимы тем, что ЖНР не явились ранней манифестацией скрытой серьезной кардиомиопатии [28]. Таким образом, приведенные выше литературные данные свидетельствовали о благоприятном отдаленном прогнозе пациентов с идиопатическими ЖНР.

В то же время, заслуживают внимания и другие факты. Так, в 1992 году были опубликованы результаты проспективного Framingham исследования, из которых следует, что у мужчин с ЖНР высоких градаций, хотя и без признаков заболевания сердца, в последующем отмечено двукратное увеличение частоты возникновения инфарктов миокарда и ВС [19]. Тем самым, подчеркивалось, что идиопатическая желудочковая экстрасистолия

не столь безобидна и может быть ранним признаком заболевания сердца. В литературе приводятся случаи развития аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ) через 15 лет от начала появления у больных желудочковой экстрасистолии без видимой патологии миокарда [29]. Это позволило предположить, что «идиопатические» ЖНР могут быть предвестником АДПЖ.

Leenhard и соавт. (1995) наблюдали группу из 21 пациента (дети и взрослые) с полиморфной катехоламинчувствительной ЖТ, возникающей на фоне физической нагрузки (ФН) или психоэмоционального стресса, из которой 10 пациентов умерли внезапно в среднем возрасте 19,5 лет [30]. В результате другого исследования, включающего уже 10-летний период наблюдения за 18 пациентами с однажды зарегистрированной идиопатической ФЖ было описано два случая ВС (11%), притом, что у остальных ФЖ не рецидивировала [21]. Подобные результаты по идиопатической ФЖ получили и другие исследователи [22]. Справедливо заметить, что большее количество негативных исходов описано у пациентов с полиморфными формами ЖНР и ФЖ, которые, вероятно, составят особую группу среди пациентов с аритмиями неясной этиологии.

ВОЗМОЖНАЯ ЭТИОЛОГИЯ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ЖНР

Продолжая рассуждения, мы считаем, что в литературе накопилось достаточное количество доказательств, ставящих под сомнение существование идиопатических ЖНР в целом. Как уже было замечено, пациенты с идиопатическими аритмиями представляют довольно разнородную группу, и, что самое главное, весьма неоднозначную по прогнозу. Возможно, это обусловлено тем, что в основе таких ЖНР лежат различные причины и механизмы возникновения аритмий. Совершенно очевидно, что патология сердца, которая может рассматриваться как основа для возникновения аритмии, различна, поэтому, так важен поиск истинной причины ЖНР.

Прежде всего, следует отметить, что частота встречаемости у здоровых лиц одиночных мономорфных ЖЭК свыше 10 в час составляет 1-4%, полиморфных – 10-30%, парных – 4-60%, эпизодов ЖТ – до 4%. Есть сообщения о существовании даже «идиопатической» ФЖ, составляющей 4-10% от всех случаев ФЖ [32]. Тем не менее, большинство исследователей отмечают, что чаще ЖНР встречаются у лиц старших возрастных групп [12, 19, 31].

Кроме того, необходимо добавить, что, безусловно, мономорфные ЖНР высоких градаций встречаются даже у совершенно здоровых людей [12, 19]. Эти аритмии, не связанные с патологией сердечно-сосудистой системы, некоторые авторы относят к «функциональным» нарушениям ритма [3]. Такое понятие действительно существует, хотя до сих пор не получено достаточно убедительного ответа на вопрос, в чем собственно состоит разница между «идиопатическими» и «функциональными» нарушениями ритма, ибо и те и другие, по сути «беспричинные» аритмии, наблюдаются у людей со «здоровым» сердцем.

Судя по литературным данным, основными заболеваниями сердца, которые могут повлечь за собой так называемые «идиопатические» ЖНР, являются [3, 28, 35]:

1. АДПЖ
2. Синдром удлинённого интервала QT
3. Синдром Бругада
4. Миокардиты
5. Кардиомиопатии
6. Локализованные опухоли и кисты
7. Местные биохимические/метаболические/нервные изменения
8. «Спящая» ишемия

Особое внимание хочется уделить недавно открытому синдрому Бругада, который представляет собой комплекс клинических и ЭКГ находок, а именно: полиморфная ЖТ (иногда с трансформацией в ФЖ), приводящая к синкопе и (или) внезапной смерти, полная блокада правой ножки пучка Гиса с элевацией сегмента ST-T и отрицательными зубцами Т в правых грудных отведениях [22, 33, 34]. Первоначально синдром был описан у представителей желтой расы, хотя в последнее время его находят и в других популяциях. В основе причины рассматривают мутации генов ионных каналов, а также не исключается возможность того, что синдром Бругада может быть частным проявлением АДПЖ [36].

Перечислив главные и наиболее серьезные причины, необходимо особо подчеркнуть, что диагноз «идиопатические нарушения ритма» – это, прежде всего диагноз исключения. Поэтому, необходим как тщательный сбор анамнеза, так и использование комплекса инструментальных методов исследования. В отношении анамнеза, крайне важно обратить внимание на наличие семейных наследственных аномалий, исключить возможные сопутствующие заболевания, перенесенные инфекционные болезни, лекарственные и токсические воздействия, а также психотравмирующие ситуации, которые могли способствовать возникновению нарушений ритма.

Однако возможные механизмы, лежащие в основе развития аритмии в неишемизированном интактном миокарде остаются недостаточно изученными. Тем не менее, шаг за шагом открывается сущность возникновения ЖНР на клеточном уровне. Недавние исследования продемонстрировали, что основой для возникновения некоронарогенных ЖНР служит ремоделирование миокарда, отражающее измененную структуру и функцию ионных каналов, межклеточных соединений, миоцитов, тканевой архитектуры, изменения активности автономной нервной системы.

Активное изучение молекулярной биологии и генетики ионных каналов, добавило информацию о взаимосвязях между структурой белков и электрофизиологической функцией клетки [37]. Оказалось, что воспроизвести потенциал действия всей клетки можно путем изменения состояния белка ионного канала, и, следовательно, генетические мутации и ремоделирование даже одного белка ионного канала могут привести к аритмогенным последствиям на всем клеточном уровне [38].

Изменения продолжительности и распространения потенциала действия клетки способствуют возникновению постдеполяризаций, формированию петли re-entry, триггерной или автоматической активности [15, 39]. Проведение импульса может стать прерывистым и неоднородным по целому ряду причин. Это происходит в тка-

нях с изменившейся формой и размером клеток (на фоне фиброза, гипертрофии или апоптоза) [40], структурными межклеточными деформациями, изменениями ориентации мышечных волокон и увеличением интерстициального коллагена (при кардиомиопатиях) [41], ионной гетерогенностью или макроскопическими изменениями (как при АДПЖ) и инфильтрацией при инфекционных процессах [42]. Такое неправильное проведение потенциала действия повышает дисперсию реполяризации, изменяет рефрактерность и электрический градиент, что приводит к негомогенности внутрижелудочкового проведения в целом, способствует формированию и поддержанию очага аритмогенеза [15, 40].

Как было убедительно показано в клинических и экспериментальных исследованиях, существует явная взаимосвязь между возникновением ЖНР и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [40, 43–45]. Электрофизиологические изменения при гипертензии приводят к ремоделированию сердца – формированию ГЛЖ, что в свою очередь стимулирует образование фиброзной ткани. В совокупности с нейроэндокринной активацией, механо-электрическими реакциями и нарушениями ионного гомеостаза, эти факторы являются пусковыми моментами в аритмогенезе. Гипертрофированный миокард очень чувствителен к электрофизиологическим эффектам стимуляции адренорецепторов, чем объясняется симпатозависимый характер многих аритмий [46]. Исходя из вышеизложенного, необходимо учитывать, что у лиц средних и старших возрастных групп довольно часто встречающаяся гипертрофия миокарда на фоне гипертонической болезни может послужить субстратом аритмогенеза. Помимо этого, было показано, что гипертрофия миокарда является субстратом для возникновения ЖНР не только при гипертрофической кардиомиопатии и гипертонической болезни [40, 47, 48], а также и при миокардите, где под действием вируса происходит не только гибель кардиомиоцитов и ускорение апоптоза [49, 50], но и активизация фагоцитарной функции лейкоцитов и макрофагов с выделением цитокина TNF α [51], обладающего способностью стимулировать гипертрофию кардиомиоцитов. Кроме того, при миокардите в биоптатах обнаруживается повышенный уровень ангиотензина и ангиотензин II-превращающего фермента, стимулирующего развитие коллагена [52], что также может способствовать формированию гипертрофии. Поэтому необходимо иметь в виду, что и субклиническое течение миокардита может послужить причиной возникновения аритмии.

Таким образом, как сложные, генетически детерминированные процессы, так и минимальные изменения в неишемизированном миокарде приводят к формированию очага аритмогенеза, что, в целом, ставит под сомнение существование истинно идиопатических форм желудочковой аритмии.

ПАТОГЕНЕЗИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ АРИТМИИ

Хотя патогенез ЖНР изучен еще недостаточно, электрофизиологическое исследование (ЭФИ) и фармакологический анализ позволяет выделить три основных механизма и, соответственно, три патогенетических варианта

ЖНР: re-entry, аномальный автоматизм и триггерный механизм. Остановимся на некоторых вопросах, которые позволили бы внести ясность в рассматриваемую нами проблему.

I. Re-entry.

Ряд авторов пришли к выводу, что этот механизм также может быть основой для возникновения идиопатической ФЖ и ЖНР при АДПЖ [22, 35]. В желудочках петли re-entry, возникают в тех областях, где нормальная ткань соседствует с участками фиброзной ткани, например при АДПЖ, формируя потенциальные анатомические круги; лишь в немногих случаях (около 6%) импульс совершает круговое движение по большой петле, включающей в себя обе ножки пучка Гиса. Кроме того, есть мнение, что локальная разница между рефрактерными периодами, необходимая для формирования петли re-entry может возникнуть вследствие нарушения распределения симпатических нервных волокон в желудочке [53].

На поверхностной ЭКГ указанием на механизм re-entry служат ЖЭК с фиксированным интервалом сцепления, а во время электрофизиологического исследования (ЭФИ) – воспроизведение эктопических комплексов (в ходе программированной эндокардиальной стимуляции), которые по форме, положению электрической оси QRS и частоте ритма идентичны эктопическим комплексам, возникающим при спонтанных клинических пароксизмах тахикардии [3, 54].

II. Аномальный автоматизм.

Описано, что патологический автоматизм может лежать в основе некоторых идиопатических парасистолических ЖНР. Рядом исследователей предполагается участие этого механизма в формировании ЖНР при АДПЖ [35, 55]. Такие ЖНР индуцируются не программированной электрической стимуляцией желудочков, а внутривенным (в/в) введением катехоламинов (изопропилнорадреналин) и с помощью физической нагрузки (ФН), поэтому их называют «чувствительные к катехоламинам» (catecholamine-sensitive) или индуцированные нагрузкой (exercise-induced) [56]. Кроме прочего, они купируются при прекращении в/в вливания изопропилнорадреналина или под воздействием обзидана. Еще одним из доказательств патологического автоматизма (спонтанной диастолической деполяризации) являются признаки желудочковой парасистолии на поверхностной электрокардиограмме [3, 57-59].

III. Триггерные.

Задержанные постдеполяризации также могут быть причиной идиопатических ЖНР. Кроме того, признаки триггерного механизма аритмий выявляются при ЭФИ после перенесенного миокардита, который может носить субклиническое течение [3]. ЖНР, связанные с данным механизмом, индуцируются как в ходе программированной электрической стимуляции так и с помощью изопропилнорадреналина, а купируются верапамилом. Имеется сходство триггерной активности с автоматизмом, которое состоит в том, что из-за вхождения положительных ионов внутрь клетки может генерироваться новый потенциал действия, поэтому многие специалисты классифицируют триггерную активность как разновидность автоматизма [53].

Следовательно, мы видим, что идиопатическим нарушениям ритма могут быть присущи все известные механизмы патогенеза ЖНР, что еще раз подчеркивает разнородность этой группы, и указывает на различные причины, лежащие в основе этих аритмий.

ПУСКОВЫЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ИНДУКЦИИ АРИТМИИ

В литературе в течение длительного времени продолжает обсуждаться вопрос о роли сопутствующих заболеваний, дисбаланса вегетативной нервной системы (ВНС) и изменений психоэмоционального фона, участие которых в возникновении ЖНР некоронарогенного генеза несомненно, но до конца их значение все еще не определено [60-63].

Так как чаще всего ЖНР носят непостоянный характер, необходимы дополнительные пусковые механизмы, которые воздействуют на аритмогенный субстрат и приводят к его функционированию и индукции аритмии. К таким механизмам при некоронарогенных аритмиях обычно относят нарушения кислотно-основного и электрического равновесия, проаритмогенное действие препаратов и нарушение симпатовагального баланса [64-66].

В частности, показана роль дисбаланса ВНС как одного из ведущих патофизиологических механизмов развития аритмий, приводящего к выраженной электрической нестабильности миокарда [16, 67, 68]. Возникновению дисбаланса ВНС способствуют анатомические особенности иннервации сердца и изменения в миокарде. Морфо-функциональные исследования показали, что симпатические нервные окончания в желудочках расположены только в поверхностном эпикарде, причем их большая часть расположена в правом желудочке за исключением участка его выходного отдела, где помимо эпикарда, они находятся и собственно в миокарде [69]. Так как симпатические нервные стволы есть в субэпикарде, то они в первую очередь могут быть затронуты на ранних стадиях диффузного поражения миокарда, как, например, при АДПЖ [70]. Кроме того, возможно, апоптоз, имеющийся при различных заболеваниях миокарда, затрагивает ганглии и нервные волокна [35], что, в свою очередь, может стать причиной возникновения дисбаланса ВНС. Безусловно, играет роль и генетическая детерминированность автономной нервной системы [71-74], что было описано выше.

Неравномерное распределение нервных окончаний приводит к негетерогенному выбросу норадреналина даже в физиологических условиях, а присоединение структурных нарушений в миокарде (фиброз, жировая инфильтрация, возрастные изменения ткани миокарда и др.) еще больше усугубляет эту негетерогенность. Плотность адренергических сплетений сердца остается стабильной до 35-40 лет, затем начинается их инволюция. После 60-65 лет катехоламины в адренергических нервных окончаниях гистохимическими методами не определяются, а холинэргическая иннервация остается сохранной [16]. Возможно, поэтому денервированные ткани проявляют гиперчувствительность к адренергическим воздействиям [69], и, таким образом, чувствительность миокарда к экзогенным влияниям находится в обратной зависимости от его адренергической иннервации, что является еще

одним фактором, провоцирующим ЖНР. Гиперсимпатикотония приводит к увеличению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , активируя медленные Са-каналы, в результате чего, даже при отсутствии структурных нарушений в сердце, у пожилых могут возникнуть сложные триггерные ЖНР [3].

Укоренилось мнение, что парасимпатическая нервная система, ингибируя отрицательные адренергические влияния на сердце, играет протекторную роль в возникновении ЖНР и в прогнозе ВС [75-78]. Но в дальнейшем было продемонстрировано, что повреждение сердца вызывает также и парасимпатическую денервацию желудочков, что приводит, в целом, к электрической неомогенности миокарда [79] и возникновению ЖНР. Выяснилось, что при наличии повышенной фоновой симпатической активности вагусный ответ, выражающийся в снижении частоты сердечных сокращений увеличивается в большей степени, чем при неизменном балансе. Соответственно адренергические влияния на сердце на фоне усиления вагусной активности тоже усиливаются [80].

Таким образом, одновременное увеличение тонуса обоих отделов ВНС может приводить к более выраженной электрической неомогенности миокарда и возникновению ЖНР в раннем восстановительном периоде сразу после ФН [63, 86]. Появились даже сообщения о том, что усиление парасимпатического тонуса способно создать условия для развития ФЖ у больных с синдромом Бругада [63] и для возникновения прогностически неблагоприятных ЖНР [16, 62]. В литературе приводятся два случая ФЖ, возникшей после приема в-адреноблокаторов [82]. Тем самым, ставится под сомнение распространенный взгляд о протекторной роли вагуса в аритмогенезе, так как есть доказательства его непосредственного вклада в развитие фатальных аритмий.

Значение психоэмоционального фактора в индукции ЖНР довольно редко обсуждается в литературе. В то же время существует мнение о причинно-следственной связи аритмии с неврозами, психопатиями или с вегетативной дистонией [60]. Стрессовые ситуации, к примеру физические или эмоциональные нагрузки, в 20-30% случаев предшествуют угрожающим жизни ЖНР [3]. Аритмогенные механизмы стресса до сих пор полностью не объяснены. Известно, что ответ на стрессовую ситуацию во многом определяется личностными особенностями пациента, а также индивидуальными особенностями ВНС, являющейся связующим звеном между центральной нервной системой и сердцем [16, 83, 84]. Возможно, что при стрессе стимуляция симпатoadреналовой системы приводит как к прямому воздействию катехоламинов на миокард, так и к опосредованному – через гипокалиемию – явления, получившего название «стресс-гипокалиемию» [3].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИЧИНЫ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ЖНР

Как уже упоминалось, при обследовании пациентов с неясной этиологией аритмии, прежде всего, необходимо исключить возможный дисбаланс ВНС и причины его возникновения, патологию центральной нервной системы, электролитного состава крови, патологические

рефлекторные воздействия, например, со стороны желудочно-кишечного тракта, наличие хронических интоксикаций и аритмогенных влияний препаратов, а также особых диет, сопровождающихся нарушениями электролитного баланса [3].

Интерпретация ЭКГ занимает важное место в диагностике кардиологической патологии.

При аритмогенной дисплазии правого желудочка могут наблюдаться инвертированные зубцы Т в отведениях V1-V2, увеличение продолжительности QRS свыше 110 мс (при этом продолжительность комплекса QRS в правых грудных отведениях может превышать продолжительность комплексов в левых грудных отведениях), волна «эпсилон» на сегменте ST в отведении V1, отклонение электрической оси сердца вправо или полная блокада правой ножки пучка Гиса.

При синдроме удлинённого интервала QT увеличение QT может также носить преходящий характер. Поэтому необходимо учитывать колебания скорректированного QT в течение суток, а также во время пробы с физической нагрузкой.

Нельзя упускать из виду своеобразие ЭКГ-признаков синдрома Бругада: полная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с необычной элевацией сегмента ST-T в правых грудных отведениях.

Во всех случаях оценки ЭКГ необходимо помнить, что возможные изменения могут носить преходящий, непостоянный характер, что еще более усложняет диагностику заболевания миокарда. Весьма важно, что нормальная ЭКГ, снятая однократно и в состоянии покоя не может полностью исключить скрытую патологию. Кроме того, как оказалось, со временем изменения, характерные для АДПЖ появляются в 100% случаев, как это было показано в работе J.Rubio et al., 2002, где была проанализирована ЭКГ пациентов с доказанной с помощью вентрикулографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) АДПЖ. Так, при первом исследовании изменения на ЭКГ ни у кого из пациентов не наблюдались, спустя 6-12 лет они выявлялись уже у 48% пациентов, через 12-18 лет – у 75%, а при наблюдении свыше 18 лет – уже у 100% пациентов [85].

Учитывая данные современных исследований, особенно пристальное внимание следует обратить на пациентов с весьма незначительными изменениями на ЭКГ. Так, например, феномен ранней реполяризации желудочков, хоть и не связан напрямую с возникновением ЖНР, но как описано в литературе, он имеет ряд общих черт с синдромом Бругада. Предполагается, что эти синдромы чрезвычайно близки друг другу и высказывается даже гипотеза, что синдром ранней реполяризации желудочков может быть субклиническим вариантом синдрома Бругада [35].

Особое внимание уделяется анализу изменений реполяризации, свидетельствующих о наличии ее неоднородности в миокарде, как проявление имеющегося локального или диффузного фиброза на фоне неишемической кардиомиопатии. В ряде случаев можно выявить альтернацию зубца Т. Полезными в отношении анализа реполяризации могут оказаться измерение дисперсии интервала QT и сигнал-усредненной ЭКГ (поздние потенциалы желудочков).

По результатам ряда других исследователей у 15-25% пациентов с ЖНР также находят и суправентрикулярные нарушения ритма [3, 28, 35]. Данный факт может говорить о том, что имеющиеся определенные сдвиги в автономной регуляции сердца и наличие органических изменений миокарда приводит к формированию очагов аритмогенеза в разных участках сердца (как в желудочках, так и в предсердиях).

Мы полагаем, что при изучении особенностей ЭКГ достаточное внимание необходимо отвести анализу желудочковых эктопических комплексов.

Так, векторный анализ эктопических комплексов помогает определить зону происхождения аритмии. В отношении неишемических ЖНР векторные критерии топической диагностики ЖНР (векторное правило Розенбаума) оказываются достаточно надежными (до 90%) в отличие от ишемических форм ЖНР [3, 86, 87] и позволяют четко определить локализацию аритмогенного очага. В последнее время, в связи с развитием электрофизиологии, идиопатические ЖНР четко разделяют на право- и левожелудочковые. Идиопатические ЖНР в большинстве случаев (70%) имеют правожелудочковое происхождение, подтвержденное данными ЭКГ, анализом ЭФИ и радиочастотной катетерной абляции (РЧКА). Самым распространенным вариантом являются аритмии из области выходного тракта правого желудочка⁸⁸. В то же время, очаг аритмогенеза идиопатических ФЖ может располагаться также и в выходном отделе и передней стенке правого желудочка, и такая заинтересованность правого желудочка, в свою очередь, не исключает возможность субклинического проявления АДПЖ [34, 63].

Более редко встречаются идиопатические ЖНР, происходящие из левого желудочка, одной из разновидностей которых является ЖТ, возникающая в области разветвления левой ножки пучка Гиса, а второй – ЖТ из области выходного тракта левого желудочка, имеющая конфигурацию блокады правой ножки пучка Гиса с вертикальной осью сердца [35]. В такой ситуации, безусловно, в первую очередь надо обратить внимание на наличие гипертрофии левого желудочка как возможной причины ЖНР.

При анализе желудочковой эктопии следует ориентироваться на признаки, позволяющие дифференцировать пара- и экстрасистолию (фиксированность интервала сцепления, наличие сливных комплексов и правило общего делителя).

Постоянно продолжается поиск новых критериев ЭКГ, помогающих диагностике различных нозологий. Так, в последнее время появились возможные критерии АДПЖ по комплексам ЖТ, такие как глубокие зубцы S в I, AVL- отведениях, зубу R в I отведении и продолжительность QRS в V1-V2 более 140 мс [89].

В качестве дополнительного метода обследования пациентов с ЖНР неясной этиологии является исследование variability сердечного ритма и циркадной динамики аритмии в течение суток для определения характера вегетативных влияний на сердце. Кроме того, относительно новым является показатель т.н. «турбулентности сердца», о его наличии свидетельствует увеличение и последующее снижение ЧСС после эпизода ЖНР. Это в свою очередь позволяет судить об измененном

ответе автономной нервной системы и, даже, возможно, повышенном риске ВС [118].

Проба с ФН необходима при обследовании пациентов с ЖНР неясной этиологии как для исключения возможной ишемии миокарда, так и для выяснения связи аритмии с преобладанием тонуса того или иного отдела вегетативной нервной системы. Считается, что на пике пробы, в основном, провоцируются аритмии, связанные с АДПЖ, а аритмии обусловленные удлинением QT чаще возникают в восстановительном периоде [90]. Кроме того, при удлинении QT сразу после нагрузки может наблюдаться измененная адаптация QTc [91]. Проба с ФН также может спровоцировать появление альтернации зубца T [119], которая, как было описано выше, указывает на наличие неспецифической кардиомиопатии.

Иногда полезными в интерпретации диагноза оказываются лекарственные тесты. Для исключения коронарораспазма как возможной причины «идиопатических нарушений ритма» рекомендуют проводить пробы с эргоновин³⁶, хотя чаще такая взаимосвязь отсутствует [22]. В последнее время, появились новые диагностические возможности для исключения синдрома Бругада с неизменной ЭКГ, такие как провокационные тесты с антиаритмическими препаратами Ic класса, блокирующими Na-каналы (например, аймалин или прокаинамид) [33, 92].

Следует подчеркнуть, что по современным критериям, нормальные показатели эхокардиографии (ЭХОКГ) не исключают наличие АДПЖ [36], поэтому небольшие изменения при ЭХОКГ, тоже следует должным образом интерпретировать. При этом гипердиагностика также недопустима, так как небольшие изменения могут быть выявлены и у практически здоровых людей.

Особую группу составляют пациенты с часто встречающимся пролапсом митрального клапана (ПМК), значение которого в генезе ЖНР при отсутствии митральной регургитации и миксоматозного поражения клапана еще до конца не определено [3, 93, 94]. Причины ЖНР при ПМК остаются не ясными. Среди наиболее вероятных механизмов называют избыточное натяжение папиллярных мышц из-за пролабирования створок и возникающий при этом коронарораспasm, а также изменение проведения импульсов через AV-соединение [3, 94]. Рассматривая ПМК как частное проявление соединительнотканной дисплазии, есть все основания полагать, что у лиц с ПМК существенно выше вероятность аномального развития скрытых добавочных путей и мышечных мостиков, способных привести к локальной ишемии и электрической нестабильности миокарда и, как следствие, – к появлению ЖНР. Однако по другим литературным данным, ПМК, не сопровождающийся регургитацией или изменениями створок митрального клапана, считают случайной находкой и предлагают использовать в таких случаях термин «феномен ПМК» [94-96].

Диагностическая ценность ЭФИ по отношению к идиопатическим ЖНР продолжает обсуждаться. Так, например, при доказанных эпизодах идиопатической ФЖ, ЭФИ позволяет их индуцировать только в половине случаев [22]. Главная ценность эндокардиального ЭФИ в установлении точной локализации очага аритмогенеза, что в свою очередь необходимо для последующего осу-

ществления процедуры радиочастотной катетерной абляции (РЧКА). Кроме того, некоторые исследователи используют данную методику для проверки правильности подбора антиаритмической терапии по результатам воспроизводимости нарушений ритма в ходе исследования.

При критическом возрасте пациента можно исключить ИБС иногда только при проведении коронарографии. Существует даже предложение выполнять коронарографию всем пациентам, перенесшим ВС на фоне ЖНР, вне зависимости от возраста [36]. Если рассматривать вазоспазм как возможную причину появления ЖНР у лиц с неизмененными артериями, то, как показали работы Peters and al., 1992, он не играет большой роли и ишемическая болезнь как причина ЖНР у таких пациентов может быть исключена [92].

Вентрикулография позволяет обнаружить ряд изменений, которые не способна выявить ЭХОКГ, как, например, микроаневризмы (менее 1 см), что может быть указанием на наличие АДПЖ. При радиоизотопной ангиографии возможно определить аномальную сократимость правого желудочка, что также не исключает АДПЖ и даже ранних стадий ДКМП, при которых на ЭХОКГ еще не удастся увидеть небольшие увеличения полостей [36, 97].

Метод позитронно-эмиссионной томографии бывает необходим для выявления поражения автономной нервной системы сердца путем изучения захвата пресинаптическими нейронами аналога норэпинефрина – ¹²³MIBG. К примеру, при синдроме Бругада имеют место дефекты автономной нервной системы [98] и позитронно-эмиссионная томография может оказаться очень полезной для обследования пациентов с идиопатическими ЖНР.

С помощью магнитно-резонансной томографии миокарда (МРТ) был продемонстрирован высокий процент обнаружения структурных и функциональных изменений, указывающих на вероятность наличия АДПЖ при «идиопатической» ЖТ (участки жировой дисплазии миокарда). В то же время есть данные о недостатках этого метода. Так у пациентов с «идиопатической» ЖТ с одной стороны на фоне измененной поверхностной и нормальной сигнал усредненной ЭКГ все же не удается выявить отклонений от нормы [99], а, с другой стороны, даже и выявленная с помощью этого метода жировая ткань может присутствовать в миокарде и в норме.

Эндомиокардиальная биопсия с гистологическим, цитохимическим, иммуногистохимическим и вирусологическим исследованием биоптатов является современным приоритетным методом в диагностическом поиске при идиопатических ЖНР. На сегодняшний день нет общепринятых показаний к биопсии миокарда, однако наиболее оптимальным считается выполнение биопсии у больных с частыми желудочковыми тахикардиями, плохо поддающимися медикаментозной коррекции, в случаях, когда этиология аритмии остается неясной [35].

На современном уровне знаний идиопатические ЖНР уже не должны рассматриваться только как случайность. Данные биопсии из правого желудочка у пациентов с идиопатической ЖТ показывают широкий спектр находок от нормального состояния миокарда до тех изменений, которые находят при неспецифических

поражениях миокарда, таких как гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный и периваскулярный фиброз, признаки миокардита, патология сосудов небольшого диаметра [28, 100–102]. В некоторых исследованиях при таких аритмиях была обнаружена апоптотическая дегенерация в отдельных аритмогенных зонах миокарда правого желудочка [35, 70, 103, 104]. Хотя эти неспецифические находки не всегда позволяют точно определить причинно-следственную связь ЖНР, они указывают на происходящее ремоделирование миокарда.

Много внимания уделяется вирусологическому исследованию биоптата. Роль вирусов в этиопатогенезе АДПЖ еще предстоит уточнить, однако, считается, что в миокарде пациентов со спорадической АДПЖ кардиотропные вирусы (цитомегаловирусы, адено-, энтеро-, парвовирусы) обнаруживаются гораздо чаще, чем у здоровых людей, и пока неясно, вызывают ли патологию сами вирусы, либо пораженный миокард становится более восприимчивым к вирусной инфекции [120].

Однако для установления точного диагноза метод эндомиокардиальной биопсии не лишен недостатков. Порою, биопсия помогает обнаружить патологию миокарда, но не всегда позволяет уточнить диагноз. Морфологическая интерпретация биоптата при различной кардиальной патологии еще изучается. Например, на основании обнаруженной гипертрофии кардиомиоцитов можно заподозрить не только признаки гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии, но и наличие компенсаторно-гипертрофированного миокарда, расположенного вокруг зон жировой или фиброзной дисплазии при АДПЖ [35]. Следует также отметить, что немаловажно, откуда взят биоптат и соответствует ли он зоне аритмогенного очага [42]. В тоже время описано, что в некоторых случаях зона аритмогенеза, выявленная при ЭФИ также не всегда соответствует зоне полученных гистологических изменений [36].

Тем не менее, метод эндомиокардиальной биопсии является очень перспективным, хотя, и весьма дорогостоящим. В наших условиях забор биоптата возможен лишь при проведении эндокардиального ЭФИ и/или процедуры катетерной абляции в условиях кардиохирургического отделения.

Генетические исследования открывают новую эру в медицине в целом. Крайне интересным и полезным является генетическое обследование пациентов с идиопатической аритмией, особенно если она носит семейный характер. Так, например, при LQT3 варианте наследственного синдрома удлиненного интервала QT вовлекаются SCN5A ген и Na⁺ каналы, а при LQ2 варианте – HERG-ген и быстрые K⁺ каналы [38], при умеренной гипертрофии левого желудочка изменяется состояние Na-Ca и K-АТФ каналов [40], при синдроме Бругада имеются генетические дефекты Na-каналов [33, 38, 40]. В настоящее время находят мутации генов, кодирующих определенные ионные каналы и при катехоламинергической полиморфной ЖТ [106]. Генетически детерминируются и молекулы, отвечающие за внутриклеточный сигналинг (киназы, фосфокиназы и белки, вовлекаемые во внутриклеточный кальциевый гомеостаз), и те субстанции, которые отвечают за взаимодействие клетки и внеклеточных структур (адренергические и гормональные рецеп-

торы, компоненты цитоскелета, межклеточные соединения, опорные белки-коннексины [15, 107, 108], из чего можно сделать вывод, что даже минимальные генетические дефекты могут быть причиной возникновения аритмии.

Важность длительного проспективного наблюдения невозможно переоценить. Какие бы методы мы не использовали в диагностике, часто бывает, что различные находки, полученные в ходе детального обследования пациента, не укладываются в определенную нозологию, однако не обратить на них внимания нельзя. В таких случаях только время может помочь в понимании истинного процесса, лежащего в основе аритмии. Поэтому рекомендуется проведение съездов ЭКГ и холтеровского мониторинга ЭКГ каждый год [36], а пациентам с идиопатической ФЖ рекомендуется даже ежемесячное обследование или опрос по телефону [22]. Скорее всего, именно органические изменения миокарда являются субстратом для возникновения ЖНР, а нарушения ритма зачастую могут предшествовать, опережать показатели неинвазивных методик.

Несмотря на то, что большинство идиопатических случаев ЖНР на раннем этапе заболевания имеют неуточненную природу, вероятнее всего они возникают на фоне недиагностированных заболеваний миокарда, таких как ранние стадии АДПЖ или очаговой кардиомиопатии, аритмогенный вариант латентного или хронического малосимптомного миокардита, локальные опухоли, очаговый фиброз, изменения автономной нервной системы, «спящая» ишемия [36]. Так, в развитии АДПЖ выделяют стадию скрытого длительного периода заболевания, когда структурные изменения правого желудочка незначительны и ЖНР могут проявляться лишь на высоте физической нагрузки [35, 109]. Кроме того, некоторые исследователи пришли к выводу, что причиной т.н. «идиопатической» ЖТ может быть не диагностируемая обычными клиническими методами кардиомиопатия [35, 110]. Результаты других исследований, показали, что у практически здоровых лиц, имеющих сложные ЖА, были выявлены различные органические изменения в сердце [111], поэтому особенно пристально надо наблюдать за теми пациентами, у которых нашли какие-либо, даже минимальные, изменения в миокарде.

Таким образом, имеющиеся в арсенале практических врачей методы не всегда позволяют выявить морфологический субстрат аритмии, послуживший электрофизиологической аномалией, поэтому необходим комплексный подход и длительное проспективное наблюдение, необходимо всегда иметь в виду, что случаях идиопатических ЖНР не были исчерпаны все возможности глубокого клинико-инструментального исследования сердца [105].

ТЕРАПИЯ ИДИПАТИЧЕСКИХ ЖНР

Подходы к лечению пациентов с идиопатическими ЖНР в целом не отличаются от подходов к ведению пациентов с выявленной причиной некоронарогенных ЖНР. Исходя из этого, в настоящее время лечение пациентов с идиопатическими ЖНР включает в себя несколько основных моментов [112]:

1. Препятствие прогрессированию структурного заболевания миокарда, лежащего в основе аритмии, терапия

сопутствующих заболеваний;

2. Назначение медикаментозной терапии в случаях плохо переносимых ЖНР;

3. Использование РЧКА;

4. Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов;

Исключение составляют пациенты с синдромом удлиненного QT, где имеются особые подходы к терапии.

Современная антиаритмическая терапия (ААТ) преследует 2 задачи: профилактика ВС у пациентов с опасными ЖНР и купирование плохо переносимых симптомов. У пациентов с нежизнеугрожающими аритмиями, асимптоматическими или сопровождающимися мягкой симптоматикой, применяется психотерапия, а при высоком уровне тревожности используют препараты с симпатолитическим компонентом действия. Необходимо также проводить стабилизацию вегетативного баланса, центральной нервной системы, нормализацию электролитного состава крови, устранение патологических рефлекторных воздействий, хронических интоксикаций и аритмогенных влияний препаратов [3].

Учитывая данные проспективных наблюдений CAST I, CAST II, несмотря на то, что они касались пациентов с ишемическими ЖНР, предпочтение в терапии некоронарогенных ЖНР в настоящий момент отдается более безопасным в плане проаритмогенного эффекта – β-адреноблокаторам, соталолу и амиодарону [112].

Необходимо подчеркнуть, что, препараты могут утрачивать свою антиаритмическую активность, если патологический процесс продолжается на фоне недиагностированных заболеваний сердца и дальнейшего ремоделирования миокарда [15]. Поэтому, при лечении хронических форм ЖНР эффект антиаритмических препаратов, как правило, исчезает после отмены терапии и нарушение ритма рецидивирует [16].

Кроме того, есть предположение, что существует некая «готовность» миокарда к индукции ЖНР, которая сохраняется даже после устранения причины, приведшей к аритмии, как было показано в исследовании, изучавшем прогноз пациентов с ЖНР после купирования причины [113]. Следует подчеркнуть, что долгосрочная ААТ, имеющая цель при неопасных аритмиях лишь нивелировать плохо переносимые симптомы, может приводить к различным побочным эффектам и возможной проаритмогенности антиаритмических препаратов. Поэтому в настоящее время ведется поиск новых схем терапии, а также, создание препаратов, взаимодействующих с определенными ионными каналами [40] и становятся актуальными новые радикальные подходы к лечению ЖНР – хирургические, одним из которых является метод радиочастотной катетерной абляции аритмогенного очага.

В целом, эффективность РЧКА по разным данным варьирует от 85% до 100%, чаще всего составляя 90-95% [28, 35, 114]. На сегодняшний день нет общепринятых показаний к проведению РЧКА и специалисты разных центров в значительной степени сами определяют показания к РЧКА, исходя из собственного опыта и числа осложнений [35]. По рекомендации американской кардиологической ассоциации (АСС/АНА) [115], основным показанием к РЧКА при ЖНР считается гемодинамически значимая мономорфная устойчивая ЖТ, рефрактерная

к ААТ или непереносимость ААТ, а также ЖТ, у пациентов, не желающих получать длительную ААТ. Современная общемировая практика позволяет расширить показания к РЧКА, используя ее у больных с идиопатическими ЖЭК, но данный опыт пока представлен лишь в единичных работах [116]. Часто хороший результат наблюдается в группе пациентов без структурного заболевания сердца с одним морфологическим типом ЖНР. РЧКА у пациентов с полиморфными ЖНР носит лишь паллиативный характер, и такая группа пациентов нуждается в дальнейшем приеме антиаритмических препаратов. Однако нельзя не заметить, что РЧКА купирует лишь проявления не уточненного заболевания сердца, которое в последующем может прогрессировать и формировать новые очаги аритмогенеза, тогда отдаленный результат этой процедуры может быть сомнителен.

В последние годы в клиническую практику все шире входит имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов для снижения риска ВС больных со злокачественными формами ЖНР, особенно при наличии идиопатической ФЖ и полиморфной ЖТ.

Таким образом, в связи с противоречивым отношением к проблеме идиопатических ЖНР, важнейшими задачами современной аритмологии является не только изучение истинного происхождения очага аритмогенеза, но и оценка прогностического значения аритмии, определение врачебной тактики и соответствующей патогенетической терапии в каждом конкретном случае.

В ходе анализа проблемы, мы хотели сказать, что существует масса не выявленных причин, лежащие в

основе возникновения идиопатических ЖНР. Такой диагноз должен настораживать клинициста, так как неизвестно, что скрывается за кажущимся благополучием. Обследование должно быть тщательным и комплексным, в большинстве своем длительным, проспективным. А принципы ведения пациентов с идиопатическими ЖНР на сегодняшнем этапе не должны отличаться от принципов ведения пациентов с остальными некоронарогенными ЖНР.

При постановке диагноза «идиопатические нарушения ритма» необходимо учитывать, что, вероятно, не были исчерпаны все возможности при диагностике причины аритмии [117]. Поэтому вместо термина «идиопатические нарушения ритма» вполне уместным может быть употребление термина «электрическая болезнь сердца», что поддерживается как отечественными, так и зарубежными авторами [3, 36, 105].

Мы полагаем, что за последние годы наши представления о проблеме так называемых «идиопатических желудочковых аритмий» существенно расширились. Появилось много новых данных, позволивших ближе подойти к этой противоречивой проблеме. Но неизменными остались слова М.С. Кушаковского, которые так уместно процитировать в заключение нашего обзора. «Врач должен настойчиво и последовательно искать причину желудочковых нарушений ритма, возникающих у «здоровых» людей. И только в неопределенных случаях, если сохраняются сомнения, следует пользоваться термином «аритмия неясной этиологии», продолжая наблюдение за больным и диагностические поиски».

ЛИТЕРАТУРА

1. Klein L.S., Miles W.M., Zipes D.P. Catheter ablation of arrhythmias. Armonk // Futura Publishing.-1994.-Vol.10.-P.256-269.
2. Delacretaz E., Stevenson W.G., Ellsio K.E. et al. Mapping and radiofrequency catheter ablation of the three types of sustained monomorphic ventricular tachycardia in non-ischemic heart disease // J. Cardiovasc. Electrophysiol.- 2000.-Vol.11.-P.11-17.
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца.-2-е изд.-СПб:«Фолиант», 1998.-638с.
4. Belhassen B., Viskin S. Idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol.-1993.-Vol.4.-P.356-368.
5. Kennedy H.L., Underhill S.J. Frequent or complex ventricular ectopy in apparently healthy subjects // Am.J.Cardiol.- 1976.-Vol.38.-P.141-148.
6. Buxton A.E., Waxman H.L., Marchlinski F.E., et al: Right ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characteristics // Circulation.-1983.-Vol.68.-P.917-927.
7. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death // Am. J. Cardiol.-1984.-Vol.54.-P.3D-8D.
8. Gardner R.A., Kruger W.B., Pickard J.S., Celio P.V. Non-sustained ventricular tachycardia in 193 U.S. military aviators: long-term follow-up // Aviat Space Environ Med.- 2000.-Vol.71(8).-P.783-790.
9. Flinders D.C., Roberts S.D. Ventricular arrhythmias. Primary Care // Clinics in Office Practice.-2000.-Vol.27, №3.-P.709-724.
10. Gaita F., Giustetto C., Di Donna P. et al. Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles // J. Am. Coll. Cardiol.- 2001.-Vol.38(2).-P.364-370.
11. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца // Издательство «Медицина», Москва, 1985. Стр.1-192.
12. Кушаковский М.С. Аритмии сердца.-СПб: Гиппократ, 1992.- 543 с.
13. Bayes de Luna A., Coumel P., Leclercq J.F. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases // Am.Heart J.-1989.-Vol.117.-P.151-159
14. Myerlurg R.J., Kessler M., Castellanos A. Pathophysiology of sudden cardiac death // PACE.-1991.-Vol.14.-P.935-943.
15. Members of the Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy: emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias // Cardiovasc. Res.- 2001.-Vol.52.-P.345-360.
16. Школьников М.А. Жизнеугрожающие аритмии у детей.- М.: Нефтяник, 1999.-230с.
17. Deal B.J., Miller S.M., Scagliotti D. et al. Ventricular tachycardia in young population without overt heart disease // Circulation.-1986.- Vol.76.-P.1111-1118.
18. Lemery R., Brugada P., Bella P.D. et al. Nonischemic ventricular tachycardia: Clinical course and long-term follow-up in patients without clinically overt heart disease // Circulation.- 1989.- Vol.79.- P.990-998.
19. Bikkina M., Larson M.G., Levy D. Prognostic implication of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham

- heart study // *Ann. Intern. Med.*- 1992.-Vol.117.-P.990-996.
20. Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I., et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients // *Circulation*-1995.-Vol.91.-P.1512-1519.
21. Mewis C., Kuhlkamp V., Spyridopoulos I. et al. Late outcome of Survivors of Idiopathic Ventricular Fibrillation // *Am. J. Cardiol.*-1998.-Vol.81.-P.999-1003.
22. Tsai C., Chen S., Tai C. et al. Idiopathic ventricular fibrillation: clinical, electrophysiologic characteristics and long-term outcomes // *Intern. J. Cardiol.*-1998.-Vol.64.-P.47-55.
23. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease // *Circulation*.-1971. -Vol.44.- P.130-142.
24. Lown B. Management of patients at high risk of sudden death // *Amer. Heart J.*- 1983. - Vol.103.- P.689-695.
25. Pfammatter J.P., Paul T. and working group on dysrhythmias and electrophysiology of the association for European pediatric cardiology. Idiopathic ventricular tachycardia in infancy and childhood: A multicenter study on clinical profile and outcome // *Eur. Heart Jour.* 1999, V.33, I.7, P.2067-2072.
26. Jaggarao N.S.V., Nanda A.S., Daubert J.P. Ventricular tachycardia induced cardiomyopathy: improvement with radiofrequency ablation // *PACE*.-1996.-Vol. 19, №4(Pt.1).-P.505-508.
27. Chugh S.S., Shen W.K., Luria D.M., Smith H.C. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*-2000.- Vol.11, №3.- P.328-329.
28. Lerman B.B., Stein K.M., Markowitz S.M., Mittal S. et al. Ventricular arrhythmias in normal hearts // *Cardiology Clinics*.- 2000.- Vol.18.- P.265-291.
29. Kuhn A., Kottkamp H., Thiele H. et al. Idiopathic right ventricular tachycardia or arrhythmogenic right ventricular tachycardia? // *Dtsch Med Woch*-2000.-Vol. 25- №22- P. 692-697.
30. Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients // *Circulation*-1995.- Vol. 91.- P. 1512-1519.
31. Шубик Ю.В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца.- СПб: Инкарт, 2001. -215 с.
32. Kasanuki H., Matuda N., Ohnishi S. Increased vagal activity in idiopathic ventricular fibrillation // *Circulation*.- 1998.- Vol. 97.- P. 937-940.
33. Brugada P., Geelen P. On the mechanism of «idiopathic» ventricular fibrillation // *Eur. Heart J.*- 1998.- Vol. 19.- P. 977-988.
34. Viskin S., Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy // *Prog. Cardiovasc. Dis.*- 1998.- Vol. 41.- P. 17-34.
35. Бокерия Л.А., Ревиншвили А.Ш., Ардашев А.В., Кочович Д.З. Желудочковые аритмии.- М.:Медпрактика- 2002.- С.1-272.
36. Consensus Statement for the JSC of the UCARE and of the IVF-US. Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with apparently normal heart // *Am. J. Cardiol.*- 1997.- No95.- P.265-272.
37. Tomaselli G.F., Chimvimonvat N., Nuss H.B. et al. A mutation in the pore of the sodium channel alters gating // *Biophys. J.*- 1995.- Vol. 68.- P. 1814-1827.
38. Clancy C.E., Rudy Y. Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmia // *Nature*.- 1999.- Vol. 400.- P.566-569.
39. Wit A.L., Rosen M.R. Afterdepolarisations and triggered activity. In: Fozzard H., Haber E., Jennings R., editors, *The heart and cardiovascular system*, New York: Raven Press, 1986, P. 1449-1491.
40. Wolk R. Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hypertrophy // *Europace*.-2000.- Vol. 2. -№3.- P. 216-223.
41. Kremers M., Black W., Wells P. Sudden cardiac death: Etiologies, pathogenesis and management // *Dis. Mon.*- 1989.- Vol.35.- P. 381-445.
42. Thiene G., Basso C., Danieli G.A. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy a still unrecognized clinical entity // *Trends Cardiovasc. Med.*- 1997.- Vol. 7.- P. 84-90.
43. Ghali J.K., Kadakia S., Cooper R.S., Liso Y. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease // *J. Am. Coll. Card.*- 1991.- Vol. 17.- P. 1277-1282.
44. Schmieder R.E., Messerli F.H. Determinants of ventricular ectopy in hypertensive cardiac hypertrophy // *Am. Heart J.*- 1992.- Vol. 123.- P. 89-95.
45. Vester E.G., Kuhls S., Ochiulet-Vester J., Vogt M., Strauer B.E. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension // *Eur. Heart J.*-1992.- Vol. 13 (Suppl. D).- P. 70-81.
46. Charpentier F., Baudet S., Le Marec H. Triggered activity as a possible mechanism for arrhythmias in ventricular hypertrophy // *PACE*.- 1991.- Vol. 14.- P. 1735-1741.
47. Kuck K. Arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy // *PACE*.- 1997.- Vol. 20.- P. 2706-2713.
48. Elliott P., Sharma S., Varnava A. et al. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1999.- Vol. 33.- P. 1596-1601.
49. Anversa P., Kajstura J., Olivetti G. Myocyte death in heart failure // *Curr. Opinion Cardiol.*- 1996.- No 11.- P. 245-251.
50. Friman G., Wesslen L., Fohiman S. et al. The epidemiology of infectious myocarditis lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy // *Europ. Heart J.*- 1995.- Vol. 16, suppl. O.- P. 36-42.
51. Bristow M. Tumor Necrosis Factor and Cardiomyopathy // *Circulation*.- 1998.-Vol. 97.- P. 1340-1341.
52. Sharpe N., Doghty R.N. Left ventricular remodelling and improved long-term outcomes in chronic heart failure // *Europ. Heart. J.*- 1998.- Vol. 19, (Suppl. B).- P. B36-B39.
53. Фогорос М. Ричард. Антиаритмические средства. Пер. с англ.-СПб.: «Издательство БИНОМ»- Невский диалект, 1999.- 190с.
54. Schamroth L. The current status of concealed ventricular extrasystoles // *Cardiac electrophysiology and arrhythmias* // Ed. By Zipes S.P., Jalife J.- Orlando, 1985, 475 P.
55. Haissaguerre M., Le Metayer P., Diveriois C. Distinctive response of arrhythmogenic right ventricular disease to high dose isoproterenol // *PACE*.-1990.- Vol. 13.- P. 2119-2125.
56. Vlay S.C. Catecholamine-sensitive ventricular tachycardia // *Amer. Heart J.*-1987.- Vol. 114. №2.- P. 455-461.

57. Ковалева Л.И., Палеев Н.Р., Виноградова Т.С., Никифорова Т.Б. Дифференциальная диагностика парасистолы и экстрасистолы сцепленного типа // Кардиология.- 1984.- №1.- С. 51-56.
58. Castellanos A., Luceri R.M., Moreto F. et al. Annihilation, entrainment, and modulation of ventricular parasystolic rhythms // Am. J. Cardiol.- 1984.- Vol. 54.- P. 317-322.
59. Oreto G., Luzzo F., Satullo G., Schamroth L. Modulated ventricular parasystole as mechanism for concealed bigeminy // Am. J. Cardiol.- 1986.- Vol. 58.- P. 954-958.
60. Вейн А.М., Каменецкая Б.И., Хаспекова Н.Б. и др. Ритм сердца при кардиоваскулярных нарушениях невротического характера // Кардиология.- 1987.- Т. 27, № 9.- С. 85-89.
61. Трешкур Т.В., Капанадзе С.Т. Желудочковые эктопические центры испытывают вегетативные влияния // Вестник аритмологии.- 1998.- Т. 6.- С. 108.
62. Трешкур Т.В., Капанадзе С.Т., Лебедев Д.С. и соавт. Случай идиопатической фибрилляции желудочков, индуцированный вагусной активностью // Вестник аритмологии.- 2000.- Т. 20.- С. 76-79.
63. Kasanuki H., Ohnishi S., Ohtuka M., Matsuda N et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease // Circulation.- 1997.- Vol. 95.- P. 2277-2285.
64. Капанадзе С.Т. Участие вегетативной нервной системы в генезе неишемических желудочковых аритмий и возможности их медикаментозной коррекции // Автореферат дисс...канд. мед. наук.- С-Пб.-1998.- С.1-19.
65. Недоступ А.В. Жизнеугрожающие аритмии: принципы лечения и профилактики // Рус. мед. журн.- 2000.- Репринт.- С. 10-13.
66. Dhala A., Sra J., Blanck Z., Deshpande S.S. et al. Ventricular arrhythmias, electrophysiologic studies, and devices // Cardiology Clinics.-1999.- V. 17, № 1.-P. 189-195.
67. Keefe D.L., Schwarts J., Somberg J.C. The substrate and trigger: the role of myocardial vulnerability in sudden cardiac death // Amer. Heart J.-1987.- Vol. 113, №1.- P. 218-225.
68. Myerlurg R.J., Kessler M., Castellanos A. Pathophysiology of sudden cardiac death // PACE.- 1991.- Vol. 14.- P. 935-943.
69. Inoue H., Zipes D.P. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic // Circulation.- 1987.- Vol. 75.- P.877-811.
70. Corrado D., Basso C., Thiene G., et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study // J. Am. Coll. Cardiol.- 1997.- Vol. 30.- P. 1512-1520.
71. Turki J., Lorenz J.N., Green S.A. et al. Myocardial signaling defects and impaired cardiac function of a human b2-adrenergic receptor polymorphism expressed in transgenic mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1996.- Vol. 93.- P. 10483-10488.
72. Liggett S.B., Wagoner L.E., Craft L.L. et al. The L164G polymorphism of the b2-adrenergic receptor adversely affects the outcome of congestive heart failure // J. Clin. Invest.- 1998.- Vol. 102.- P. 1534-1539.
73. Drysdale C.M., McGraw D.W. et al. Complex promoter and coding region b2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 2000.- Vol. 97.- P. 10483-10488.
74. Kalra P.R., Ponikowski P.P., Anker S.D. Sympathetic activation and malignant ventricular arrhythmias: a molecular link? // Eur. Heart J.- 2002.- Vol. 23.- P. 1078-1080.
75. Lown B., Verrier R.L. Neural activity and ventricular fibrillation // N. Eng. J. Med.-1976.- Vol. 294.- P. 1165-1170.
76. Schwartz P.J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions // Am. Heart J.- 1985.- Vol. 109.- P. 399.
77. Schwartz P.J., DeFerrari G.M. Influence of the autonomic nervous system on sudden cardiac death // Cardiol.- 1987.- Vol. 74.- P. 297-309.
78. Vanoli E., De Ferrari G., Stramba-Badiale M. et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with healed myocardial infarction // Circ. Res.- 1991.- Vol. 68.- P. 1471-1481.
79. Chilson D.A., Peigh P., Mahomed Y., Zipes D.P. Encircling endocardial incision interrupts efferent vagal-induced prolongation of endocardial and epicardial refractoriness in the dog // J. Am. Coll. Cardiol.- 1985.- Vol. 5.- P. 290-296.
80. Kawada T., Sugimachi, Shishido T. et al. Dynamic vagosympathetic interaction augments heart rate response irrespective of stimulation patterns // Am. J. Physiol.- 1997.- Vol. 272.- P. H2180-H2187.
81. Смирнов Г.Б. Нагрузочные пробы в диагностике и прогностической оценке желудочковых аритмий // Диагностика и лечение аритмий и блокад сердца / Под ред. М.С.Кушаковского.-Л., 1986.- С. 19-23.
82. Kasanuki H., Matuda N., Ohnishi S. Increased vagal activity in idiopathic ventricular fibrillation // Circulation.- 1998.- Vol. 97.- P. 937-940.
83. Меерсон Ф.З. Стресс-лимитирующие системы и проблема защиты от аритмий // Кардиология.- 1987.- Т. 27, № 7.- С.5-12.
84. Меерсон Ф.З., Букина Т.Н., Васильев Л.А. Роль профессионального и социального стресса в возникновении неишемических аритмий у пилотов // Кардиология.- 1991.- Т. 31, № 1.- С. 60-62.
85. Rubio J.M., Carbera J.A., Orejas M. Time and age related electrocardiographic changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. AHA 2002 Abstracts on Disk, abstract 2978.
86. Hayashi H., Watabe S., Takami K. et al. Sites of origin of ventricular premature beats in patients with and without cardiovascular disease evaluated by body surface mapping // J. Electrocardiology.- 1988.- Vol. 21.- № 2.- P. 137-146.
87. Niroomand F., Carbucicchio C., Tondo C. et al. Electrophysiological characteristics and outcome in patients with idiopathic right ventricular arrhythmia compared with arrhythmogenic right ventricular dysplasia // Heart.- 2002.- Vol. 87.- P. 41-47.
88. Buxton A.E., Waxman H.L., Marchlinski F.E. et al. Right ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics // Circulation.- 1995.- Vol. 92.- P. 421-429.
89. Venkatachalam K.L., Hammill S.C., Shen W-K. et al., Sensitivity and specificity of 12-lead ECG criteria for distinguishing between arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardias. AHA 2002 Abstracts on Disk, abstract 2690.
90. Wichter T., Kies P., Paul M. Cardiac autonomic dysfunction in patients with nonischemic ventricular tachyarrhythmias. AHA 2002 Abstracts on Disk, abstract 3364.
91. Walker B.D., Krahn A.D., Klein G.J. et al. Burst bicycle exercise potentiates abnormal QT-heart rate and adaptation

- in long QT syndrome (LQTS). AHA 2002 Abstracts on Disk, abstract 2857.
92. Peters S., Reil G.H. Risk factors of cardiac arrest in preventing sudden cardiac death // *Circulation*.- 1992.- Vol. 85 (1 suppl).- P. 1107-1111.
 93. Freed L.A., Levy D., Levine R.A. et al. Prevalence and outcome of mitral valve prolapse // *N. Engl. J. Med.*- 1999.- Vol. 341.- P. 1-7.
 94. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца.- СПб.: ТОО «Политекс-Норд-Вест», 2000.- 115с.
 95. Buxton A.E., Waxman H.L., Marchlinski F.E., et al: Right ventricular tachycardia: Clinical and electrophysiologic characteristics // *Circulation*.- 1983.- Vol. 68.- P. 917-927.
 96. Zuppiroli A., Mori F., Favilli S. et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. Results of a 12-year prospective study. AHA 2002 Abstracts on Disk, abstract 2600.
 97. Chimenti C., Calabrese F., Thiene G. et al. Inflammatory left ventricular microaneurisms as a cause of apparently idiopathic ventricular tachyarrhythmias // *Circulation*.- 2001.- Vol. 104 (2).- P. 168-173.
 98. Shusterman V., Konblit C.A., Usiene I. Autonomic nervous system dysfunction in Brugada syndrome. AHA 2002 Abstracts on Disk, abstract 3451.
 99. Tandri H., Khurram N., Rutberg J. et al. Absence of regional abnormalities in idiopathic ventricular tachycardia by quantitative MRI analysis. AHA 2002 Abstracts on Disk, abstract 3225.
 100. Caruso G., Frassanito F., Serio G. et al. Is adipose tissue a normal component of the myocardium? // *Eur. Heart J.*- 1985.- Vol. 10.- P. 89-91.
 101. Mehta D., Davies M.J., Ward D.E., et al: Ventricular tachycardias of right ventricular origin: Markers of subclinical right ventricular disease // *Am. Heart J.*- 1994.- Vol. 127.- P. 360-366.
 102. La Vecchia L., Ometto R., Bedogni F. et al: Ventricular late potentials, interstitial fibrosis, and right ventricular function in patients with ventricular tachycardia and normal left ventricular function // *Am. J. Cardiol.* 1998.- Vol. 81.- P. 790-792.
 103. Mallat Z., Tedgui A., Fontaliran F. et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *N. Engl. J. Med.*- 1996.- Vol. 335.- P. 1190-1206.
 104. Valente M., Calabrese F., Angelini A. et al. Apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Circulation*.- 1996.- Vol. 94 Suppl 1.- P. 471.
 105. Кушаковский М.С. Идиопатические желудочковые тахикардии (анализ проблемы) // *Вестник аритмологии*.- 1994.- Т.3. № 3.- С. 5-9.
 106. Postma A.V., Denjoy I., Alders M. et al. RYR2 and CASQ2 mutations in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). AHA 2002 Abstracts on Disk, abstract 230.
 107. Gutstein D., Lju F., Chen F.L. et al. Progressive loss of connexin43 in the heart yields a phenotypic shift from ventricular dysfunction to fatal arrhythmias. AHA 2002 Abstracts on Disk, abstract 767.
 108. Nnebe N., Univ W., Betsuyaku T. Enhanced arrhythmia inducibility in mice overexpressing connexin45. AHA 2002 Abstracts on Disk, abstract 1517.
 109. Chinushi M., Aizawa Y., Takahashi K., Kitazawa H., Shibata A. Radiofrequency catheter ablation for idiopathic right ventricular tachycardia with special reference to morphological variation and long term outcome // *Heart*.- 1997.- Vol. 78.- P. 255-261.
 110. Deal B.J., Miller S.M., Scagliotti D. et al. Ventricular tachycardia in young population without overt heart disease // *Circulation*.- 1986.- Vol. 76.- P. 1111-1118.
 111. Конев В.П., Нечаева Г.И., Сиротин А.А. et al. Внезапная смерть: предшествующая судебно-медицинская диагностика // *Конференция по проблемам внезапной смерти*.- Санкт-Петербург.- 1998.- Тезисы.- С. 5-6.
 112. Cannon D.S., Prystowsky E.N. Management of ventricular arrhythmias: detection, drugs and devices // *JAMA*.- 1999.- Vol. 281.- P. 172-179.
 113. Wyse D.G., Friedman P.L., Brodsky M.A., et al. Life-threatening ventricular arrhythmias due to transient or correctable causes: High risk for death in follow-up // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2001.- Vol. 38.- P. 1718-1724.
 114. Лебедев Д.С., Немков А.С., Маринин В.А. и др. Катетерная абляция в лечении желудочковой парасистолы (первый опыт) // *Всероссийская юбилейная науч.-практ. конф., посвященная 100-летию со дня рождения А.Л.Мясникова*. Тез. докл.- СПб., 1999.- С.126.
 115. Zipes et al. Clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1995.- Vol. 26.- P.555-573.
 116. Seidl K., Schumacher B., Hauer B. et al. Radiofrequency catheter ablation of frequent monomorphic ventricular ectopic activity // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*- 1999.- Vol. 10 (7).- P. 924-934.
 117. Wall T.S., Freedman R.A. Ventricular tachycardia in structurally normal hearts // *Current Cardiology Reports*.- 2002.- Vol. 4.- P. 388-395.
 118. Wichterle D., Melenovsky V., Malik M. Mechanisms involved in heart rate turbulence // *Card Electrophysiol Rev.*- 2002.- Vol. 6(3).- P. 262-266.
 119. Magnano A.R., Hollerman S., Ramakrishnan R. Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2002.- Vol. 39 (11).- P.1820-1826.
 120. Towbin J.A., Bowles N.E. Molecular diagnosis of myocardial disease // *Expert Rev Mol Diagn.*-2002.- Vol. 2 (6).- P. 587-602.