

ПОЛИМОРФНАЯ ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА: КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.И. Олесин¹, И.В. Константинова¹, Н.Н. Тютелева¹, Ю.С. Зуева¹, В.С. Иванов², А.В. Козий³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015;

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Елизаветинская больница», ул. Вавиловых, 14, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 195257; ³ Федеральное государственное казенное учреждение «442 Окружной военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, Суворовский пр., 63, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191025

Основные положения

- У пациентов без структурных изменений сердца достоверно чаще регистрировались предикторы аритмогенной кардиомиопатии при выявлении полиморфной левожелудочковой экстрасистолии.
- При обнаружении преимущественно полиморфной правожелудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца патология сердечно-сосудистой системы не выявлялась, в случае полиморфной левожелудочковой эктопии наблюдалось развитие гипертонической болезни и пролапса митрального клапана.

Цель

Индивидуализированный выбор медикаментозной терапии полиморфной желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у пациентов без структурных изменений сердца путем оценки предикторов аритмогенной кардиомиопатии и клинико-прогностического значения ее течения.

Материалы и методы

Проводилось моделирование полиморфной ЖЭ на животных с помощью механизма задержанной постдеполяризации с использованием хлорида бария, строфантина и адреналина. При электрокардиографии помимо общепринятых параметров анализировались такие предикторы аритмогенной кардиомиопатии, как предэктопический интервал, его вариабельность, максимальный индекс внутреннего отклонения ЖЭ, продолжительность комплекса QRS ЖЭ, QRS синусового ритма и их соотношение. Проанализированы 272 пациентов без структурных заболеваний сердца в возрасте от 16 до 34 лет с полиморфной ЖЭ IV–V класса (B. Rayn, 1984). По данным электрокардиографии определялись те же параметры, что и при экспериментальных аритмиях. Длительность наблюдения за пациентами составила до 10 лет. Конечной точкой наблюдения было выявление или отсутствие патологии сердечно-сосудистой системы.

Результаты

У всех животных при моделировании желудочковых аритмий по механизму задержанной постдеполяризации регистрировалась полиморфная ЖЭ. Предикторы аритмогенной кардиомиопатии были выявлены при моделировании аритмии с помощью строфантина и адреналина. В исследовании на людях при отсутствии структурных изменений частота выявления полиморфной ЖЭ без предикторов аритмогенной кардиомиопатии высоко коррелировала с вентрикулярной эктопией, индуцированной хлоридом бария ($r = 0,94$). У 160 (52,82%) пациентов с преимущественно правожелудочковыми преждевременными комплексами патология сердечно-сосудистой системы не регистрировалась, а у 112 (41,18%) с левожелудочковой эктопией и выявленными предикторами аритмогенной кардиомиопатии в среднем через $5,5 \pm 0,14$ года после включения в исследование наблюдалось развитие гипертонической болезни и пролапса митрального клапана. Наиболее эффективными для купирования полиморфной ЖЭ у всех пациентов оказались противоритмические препараты II класса, менее эффективными – III класса.

Заключение

У пациентов без структурных заболеваний сердца развитие сердечно-сосудистых патологий, таких как гипертоническая болезнь и пролапс митрального клапана, наблюдалось преимущественно при выявлении полиморфной левожелудочковой вентрикулярной эктопии в сочетании с предикторами аритмогенной кардиомиопатии.

Ключевые слова

Желудочковая экстрасистолия • Индивидуализация антиаритмической терапии

Поступила в редакцию: 01.08.2024; поступила после доработки: 06.09.2024; принята к печати: 20.10.2024

POLYMORPHIC VENTRICULAR EXTRASYSTOLIA IN PATIENTS WITHOUT STRUCTURAL CHANGES IN THE HEART: CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE AND ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF THE THERAPY (CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY)

A.I. Olesin¹, I.V. Kostantinova¹, N.N. Tutelleva¹, J.S. Zueva¹, V.S. Ivanov², A.V. Kozyr³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov” Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, Russian Federation, 191015; ² St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Elizabeth Hospital”, 14, Vavilovskaya St., St. Petersburg, Russian Federation, 195257; ³ Federal State Budgetary Institution “442 District Military Clinical Hospital” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Suvorovskiy Ave., 63, St. Petersburg, Russian Federation, 191025

Highlights

- In patients without structural changes in the heart, predictors of arrhythmogenic cardiomyopathy were recorded significantly more often when polymorphic left ventricular extrasystole was detected.
- When predominantly polymorphic right ventricular extrasystoles were detected in patients without structural changes in the heart, the pathology of the cardiovascular system was not recorded, but with polymorphic left ventricular extrasystole, the development of pathology of the cardiovascular system, such as various clinical forms of coronary heart disease, hypertension, and mitral valve prolapse, was observed.

Aim

To individualize the choice of drug therapy for polymorphic ventricular extrasystole (PVC) in patients without structural heart changes (PWSHC) by assessing predictors of arrhythmogenic cardiomyopathy (PAC) and the clinical and prognostic value of its course.

Methods

Experimental study. Modeling of PVC was carried out in animals using the mechanism of delayed postdepolarization (LDP) using barium chloride, strophanthin and adrenaline. In electrocardiography (ECG), in addition to generally accepted parameters, PAC such as the pre-ectopic interval, its variability, the maximum index of internal deviation of the PVC (MIVDpvc), the duration of the QRS complex PVC (QRSpvc), QRS sinus rhythm (QRSsr), their ratio (QRSpvc/QRSsr) were analyzed. *Clinical study.* There were 272 PWSHC aged from 16 to 34 years with PVC classes IV–V (B.Rayn, 1984). The ECG determined the same parameters as for experimental arrhythmias. The duration of observation of patients was up to 10 years. The end point of observation was the detection or absence of pathology of the cardiovascular system.

Results

Experimental study. In all animals, when modeling ventricular arrhythmias using the LDP mechanism, PVC was recorded. PAC were identified when modeling arrhythmia using strophanthin and adrenaline. *Clinical study.* In PWSHC PVC from the right ventricle without PAC, it was highly correlated with barium chloride-induced ventricular ectopy ($r = 0.94$). In 160 (58.82%) PWSHC with right ventricular premature complexes, the pathology of the cardiovascular system was not registered, and in 112 (41.18%) – with left ventricular ectopy with detected PAC, an average of 5.5 ± 0.14 years after inclusion in the study was observed development of arterial hypertension, mitral valve prolapses. In all patients, antiarrhythmic drugs of class II and, to a lesser extent, class III were the most effective for stopping polymorphic PVC.

Conclusion

In PWSHC, the development of diseases of the cardiovascular system, such as arterial hypertension, mitral valve prolapse, was observed when polymorphic left ventricular ventricular ectopy was detected in combination with PAC.

Keywords

Ventricular extrasystole • Individualization of antiarrhythmic therapy

Received: 01.08.2024; received in revised form: 06.09.2024; accepted: 20.10.2024

Список сокращений

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия ЭКГ – электрокардиограмма

Введение

В настоящее время известно, что, несмотря на доброкачественное течение полиморфной желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), у пациентов без структурных заболеваний сердца частые внеочередные вентрикулярные комплексы могут вызвать развитие депрессии сократительной функции сердца [1, 2]. У данных больных для оценки риска развития дисфункции левого желудочка помимо определения количества ЖЭ используются такие электрокардиографические (ЭКГ) предикторы аритмогенной кардиомиопатии, как продолжительность комплекса QRS ЖЭ и синусового ритма, их соотношение, определение максимального индекса внутреннего отклонения ЖЭ, скорректированного предэктопического интервала вентрикулярной эктопии, его вариабельности путем оценки линейного отклонения скорректированного предэктопического интервала ЖЭ, а также выявление интерполированных вентрикулярных эктопий, ретроградного возбуждения предсердий после внеочередных желудочковых сокращений и т. д. [1, 2].

Наиболее обоснованной терапией ЖЭ, в том числе полиморфной, у пациентов без структурных заболеваний сердца является лечение вентрикулярных эктопий в зависимости от механизма развития и клинико-прогностических вариантов ее течения. В настоящее время известны различные методы навигационного картирования сердца, позволяющие, как правило, определить источник внеочередных желудочковых комплексов (например, из выходного отдела правого, левого желудочков или другой локализации) [1, 3, 4]. Однако их использование у каждого пациента без структурных заболеваний сердца в клинической практике почти невозможно [1, 2]. Кроме того, применение этих методов не всегда позволяет точно дифференцировать механизмы развития ЖЭ, например триггерную активность или re-entry [1, 3–5].

С другой стороны, можно предположить, что частота регистрации предикторов аритмогенной кардиомиопатии зависит от механизма развития полиморфной ЖЭ. Реализацию этого гипотетического положения можно осуществить в эксперименте на животных при моделировании желудочковых

аритмий в зависимости от механизма их развития. В доступной нам литературе не обнаружено сведений о возможности использования предикторов аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с полиморфной ЖЭ для индивидуализированного выбора медикаментозной терапии преждевременных желудочковых комплексов с позиции оценки клинико-прогностического значения ее течения.

Цель исследования – индивидуализированный выбор медикаментозной терапии полиморфной ЖЭ у пациентов без структурных заболеваний сердца путем оценки предикторов аритмогенной кардиомиопатии и клинико-прогностического значения ее течения.

Материалы и методы*Экспериментальное исследование*

Ранее проведенные исследования показали, что полиморфная ЖЭ в эксперименте может быть вызвана механизмом задержанной постдеполяризации путем использования адреналина на крысах, хлорида бария на кроликах, строфантина на кошках [6], причем для получения статистически значимых результатов при индуцировании каждой модели аритмии было включено не менее 15 животных [6–8]. Моделирование экспериментальных аритмий было выполнено на кафедре фармакологии совместно с В.А. Лукиным и Я.В. Голубом. Опыты были проведены на 16 крысах линии Wistar (самцы и самки, масса тела 180–240 г, в среднем 215 ± 8 г), 25 кроликах и 24 котах массой 1,2–2,4 (в среднем $1,7 \pm 0,1$) и 1,1–1,9 (в среднем – $1,4 \pm 0,1$) кг соответственно. Адреналина гидрохлорид вводился внутривенно в дозе 0,03–0,05 мг/кг, бария хлорид – 3–5 мг/кг, строфантин К – вначале 0,05 мг/кг, далее по 0,01 мг/кг до развития ЖЭ [7, 8].

При регистрации вызванных в эксперименте внеочередных желудочковых комплексов на ЭКГ проводилось сопоставление продолжительности предэктопического интервала ЖЭ к QT синусового ритма, определялось линейное отклонение скорректированного предэктопического интервала ЖЭ отдельно для лево- и правожелудочковой экстрасистолии, продолжительность комплекса QRS ЖЭ и синусового ритма, их соотношение, макси-

мальный индекс внутреннего отклонения ЖЭ (отношение наибольшего временного интервала от начала до вершины максимального зубца R или S внеочередного желудочкового комплекса к продолжительности QRS ЖЭ) [1, 3, 4]. За патологические величины максимального индекса внутреннего отклонения ЖЭ и соотношения комплекса QRS ЖЭ и QRS синусового ритма принимались значения $\geq 0,5$ ед. и $\geq 1,5$ ед. соответственно [1, 3, 4]. ЭКГ-показатели синусового ритма и экспериментальных желудочковых аритмий сопоставлялись с аналогичными параметрами человека [9].

Клиническое исследование

Наблюдались 272 пациента без структурных заболеваний сердца с полиморфной ЖЭ IV–V класса по классификации M. Rayn (1984) [1, 3, 4] в возрасте от 16 до 36 лет (в среднем $22,2 \pm 0,2$ года). Критериями включения являлись регистрация синусового ритма, наличие субъективного ощущения аритмии, фракция выброса левого желудочка $\geq 54\%$, хроническая сердечная недостаточность I–II класса по NYHA [1, 3, 4, 10], информированное согласие пациента на проведение исследования и лечение.

Выбор общего количества пациентов без структурных заболеваний сердца был обусловлен тем, что у этих больных при десятилетнем проспективном исследовании структурная патология сердца и/или заболевания сердечно-сосудистой системы выявляются в среднем в 40% случаев, т. е. для получения статистически значимых результатов должно быть не менее 20 пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы [11, 12].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации ВМА (пересмотра 2013 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено этическими комитетами ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова Росздрава (протокол № 12 от 30.12.2010) и ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 11 от 19.11.2019 г.) (В 2012 г. ГОУВПО СПбГМА им. И.И. Мечникова объединено с МАПО и переименовано в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России).

Отсутствие структурных изменений сердца устанавливали после исключения кардиальных и экстракардиальных заболеваний, дисэлектролитных нарушений, использования лекарственных препаратов и/или токсических продуктов (диуретиков, оральных контрацептивов, злоупотребления алкоголем и т. д.), самостоятельно или опосредованно приводящих к развитию ЖЭ, что описано ранее [1, 10].

Всем больным помимо общеклинического об-

следования проводили мониторинг ЭКГ в течение 24–72 ч и эхокардиографическое исследование аппаратом Hitachi EUB-5500 по общепринятым методикам. Расчет гемодинамических показателей, фракции выброса левого желудочка, а также определение топической локализации преждевременных желудочковых комплексов описаны ранее [6, 10]. Определялись те же ЭКГ-параметры синусового ритма и внеочередных желудочковых комплексов, что и при экспериментальном исследовании.

Выбор антиаритмической терапии ЖЭ проводился с учетом данных суточного мониторинга ЭКГ, в том числе на основании выделения потенциально эффективных противоаритмических средств I–III классов, используемых в среднетерапевтических дозах [10]. Вначале применялись препараты II класса, а при их неэффективности – средства I или III классов, причем амиодарон в последнюю очередь. Используемые антиаритмические препараты, их дозы и критерии эффективности проводимой терапии описаны ранее [6, 10].

Продолжительность наблюдения за пациентами после включения в исследование составила 10 лет. Конечной точкой наблюдения явилось выявление или отсутствие регистрации патологии сердечно-сосудистой системы. Контроль за состоянием пациентов, кратность проведения обследований (ЭКГ и т. д.) описаны ранее [6, 10].

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ошибка средних величин ($M \pm m$), 95% доверительный интервал средних величин, критерии t-Стьюдента, χ^2 . Статистически значимым различием показателей считали $p < 0,05$. Оценка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Гаусса, применялась линейная парная и ранговая корреляция (r) Пирсона. Сопоставление количественных и качественных бинарных переменных, в частности количественных параметров, характеризующих ЖЭ, с развитием заболеваний и/или патологии сердечно-сосудистой системы, оценивалось с помощью метода логистической регрессии с определением отношения шансов.

Результаты

Экспериментальное исследование. Развитие неустойчивой желудочковой тахикардии наблюдалось у всех животных при моделировании адреналиновой, у 9 (37,5%) из 24 котиков – строфантиновой аритмии. При моделировании ЖЭ с помощью хлорида бария значения максимального индекса внутреннего отклонения ЖЭ, соотношения комплекса QRS ЖЭ и QRS синусового ритма не выходили за пределы колебаний нормальных величин. При ин-

дуцировании ЖЭ с помощью строфантина достоверно больше были соотношение максимального индекса внутреннего отклонения ЖЭ, соотношение комплекса QRS ЖЭ и QRS синусового ритма, а при моделировании адреналиновой аритмии – соотношение комплекса QRS ЖЭ и QRS синусового ритма в сравнении с хлоридбариевой аритмией. Достоверного изменения остальных изучаемых показателей на наблюдалось (табл. 1). Интерполированная ЖЭ выявлена при моделировании строфантиновой аритмии у 22 (91,67%) животных.

Клиническое исследование. У включенных в исследование пациентов без структурных заболеваний сердца количество преждевременных желудочковых сокращений за сутки наблюдения составило от 6 234 до 33 456 (в среднем $19\,854 \pm 188$), причем у 228 (83,82%) пациентов выявлено 15% и более ЖЭ от общего количества желудочковых комплексов, а у 54 (19,85%) регистрировались пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии.

Все пациенты были распределены на две группы. В I группу вошли 160 (58,82%) пациентов без регистрации заболеваний кардиоваскулярной системы, остальные больные с сердечно-сосудистой патологией составили II группу. Достоверного различия по полу, возрасту, индексу массы тела, отягощенной наследственности и факторам риска (табакокурение, употребление алкоголя, гиподинамия, избыточные психоэмоциональные нагрузки,

употребление поваренной соли и т. д.) заболеваний сердечно-сосудистой системы между группами не выявлено. У 146 (91,25%) пациентов I группы определена правожелудочковая экстрасистолия, у остальных – левожелудочковая; у 106 (94,64%) II группы – левожелудочковая, у остальных – правожелудочковая экстрасистолия. У 101 (90,18%) человека через 5–7 лет (в среднем $6,1 \pm 0,1$ года) наблюдалось развитие гипертонической болезни (Па подгруппа), у остальных через 2–4 года (в среднем $3,2 \pm 0,3$ года) обнаружен пролапс митрального клапана (Пб подгруппа). У 18 (11,25%) пациентов I группы через 1–4 года (в среднем $2,4 \pm 0,1$ года) после включения в исследование была выявлена патология желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищевода и отдела диафрагмы).

При сопоставлении ЭКГ-параметров преждевременных желудочковых комплексов у пациентов и животных установлено, что в I группе ЭКГ-критерии ЖЭ высоко коррелировали с аналогичными показателями при индуцировании хлоридбариевой аритмии ($r = 0,94$), в Па подгруппе – строфантиновой ($r = 0,92$), в Пб подгруппе – адреналиновой ($r = 0,96$). Следует отметить, что у пациентов Па и Пб подгрупп продолжительность комплекса QRS ЖЭ была достоверно выше в сравнении с I группой (табл. 2). Соотношение комплекса QRS ЖЭ и QRS

Таблица 1. ЭКГ-показатели ЖЭ, индуцированных в эксперименте ($M \pm m$, в скобках – 95% доверительный интервал средних величин)

Table 1. ECG indices of PVC induced in the experiment ($M \pm m$, in brackets – 95% confidence interval of mean values)

Показатели / Indicators	Хлоридбариевая аритмия/ Barium chloride arrhythmia, n = 24	Адреналиновая аритмия/ Adrenal arrhythmia, n = 16	Строфантиновая аритмия/ Strophanthin arrhythmia, n = 25	p ₁	p ₂
Предэктопический интервал ЖЭ/QT синусового ритма, ед. / Pre-ectopic interval PVC/ QRS of sinus rhythm, un	$1,71 \pm 0,16$ (1,36–2,28)	$1,69 \pm 0,09$ (1,14–2,16)	$1,67 \pm 0,11$ (1,17–2,16)	> 0,1	> 0,1
Линейное отклонение скорректированного предэктопического интервала ЖЭ, мс / Linear deviation of the corrected pre-ectopic interval of ventricular extrasystole PVC, ms	$36,12 \pm 3,69$ (21,05–49,14)	$34,76 \pm 2,94$ (21,63–51,92)	$33,92 \pm 2,81$ (19,26–46,57)	> 0,1	> 0,1
Максимальный индекс внутреннего отклонения ЖЭ, ед. / Maximum index of internal deviation of PVC, un (норма / normal $\leq 0,5$)	$0,31 \pm 0,02$ (0,22–0,38)	$0,28 \pm 0,01$ (0,23–0,32)	$0,67 \pm 0,02$ (0,57–0,76) [†]	> 0,1	< 0,001
QRS ЖЭ/QRS синусового ритма, ед. / QRS PVC /QRS sinus rhythm, un (норма / normal $\leq 1,5$)	$1,37 \pm 0,03$ (1,27–1,48)	$1,98 \pm 0,08$ (1,57–2,38) [†]	$1,87 \pm 0,05$ (1,61–2,12) [†]	< 0,01	< 0,01

Примечание: p₁, p₂ – достоверность различий между хлоридбариевой и адреналиновой, хлоридбариевой и строфантиновой аритмиями; [†] – достоверное различие показателей в сравнении с нормальными значениями максимального индекса внутреннего отклонения ЖЭ; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; QRS ЖЭ/QRS синусового ритма – продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолии, синусового ритма и их соотношение (при $p < 0,01$).

Note: p₁, p₂ – the significance of differences between barium chloride and adrenaline, barium chloride and strophanthine arrhythmias; [†] – reliable difference in indicators compared with normal values of maximum index of internal deviation of PVC; PVC – premature ventricular complex; QRS_{Pvc}/QRS sinus rhythm – ratio of the duration of the QRS complex of ventricular extrasystole to the QRS of sinus rhythm) (at $p < 0.01$).

синусового ритма $\geq 1,5$ ед. высоко коррелировало с QRS ЖЭ ≥ 150 мс ($r = 0,96$) у пациентов без структурных заболеваний сердца.

У пациентов IIa и IIb подгрупп достоверно чаще регистрировалась левожелудочковая и реже правожелудочковая экстрасистолия в сравнении с I группой. Во IIa подгруппе достоверно чаще наблюдались интерполированные внеочередные желудочковые комплексы (отношение шансов 8,5), во IIb – ретроградное возбуждение предсердий после ЖЭ в сравнении с I группой (отношение шансов 18,6) (табл. 3).

У всех пациентов I и II групп для купирования

ЖЭ наиболее эффективными оказались противомаритмические препараты II класса, менее эффективными – III класса (табл. 3). У больных I группы использование аллапинина ассоциировалось с высоким риском развития патологии желудочно-кишечного тракта (отношение шансов 12,1).

Обсуждение

В настоящее время известно, что у 3–5% пациентов без структурных заболеваний сердца регистрируется частая полиморфная ЖЭ [1]. Согласно классификации В. Bigger (1984), у этой категории больных наблюдается доброкачественное течение

Таблица 2. ЭКГ-показатели ЖЭ у пациентов исследуемых групп (M ± m, в скобках – 95 % доверительный интервал средних величин)
Table 2. ECG indices of PVC in patients of I groups and IIa, IIb subgroups (M ± m, in brackets – 95% confidence interval of mean values)

Показатель / Indicator	I группа / I groups, n = 160	IIa подгруппа / IIa subgroups, n = 101	IIb подгруппа / IIb subgroups, n = 11	P1	P2
Предэктопический интервал ЖЭ/QT синусового ритма, ед. / Pre-ectopic interval PVC/ QRS of sinus rhythm, un	1,71 ± 0,05 (1,22–2,15)	1,79 ± 0,007 (1,23–2,19)	1,72 ± 0,05 (1,22–2,18)	> 0,1	> 0,1
Линейное отклонение скорректированного предэктопического интервала ЖЭ, мс / Linear deviation of the corrected pre-ectopic interval of ventricular extrasystole PVC, ms	86,34 ± 3,73 (45–127)	85,37 ± 6,61 (42–128)	81,43 ± 5,37 (39–119)	> 0,1	> 0,1
Максимальный индекс внутреннего отклонения ЖЭ, ед. / Maximum index of internal deviation of PVC, un (норма / normal ≤ 0,5)	0,38 ± 0,01 (0,32–0,45)	0,78 ± 0,02 (0,56–0,69)†	0,39 ± 0,03 (0,29–0,48)	< 0,001	> 0,1
Продолжительность комплекса QRS ЖЭ, мс / Duration of the QRS PVC, ms	139 ± 1 (135–146)	185 ± 5 (157–211)	189 ± 4 (159–226)	< 0,01	< 0,01
QRS ЖЭ/QRS синусового ритма, ед. / QRS PVC/ QRS sinus rhythm, un (норма / normal ≤ 1,5)	1,29 ± 0,01 (1,12–1,46)	1,95 ± 0,05 (1,62–2,21)†	1,88 ± 0,03 (1,59–2,16)†	< 0,01	< 0,01

Примечание: p1, p2 – достоверность различий показателей между I группой и IIa подгруппой, I группой и IIb подгруппой; † – достоверное различие показателей в сравнении с нормальными значениями максимального индекса внутреннего отклонения ЖЭ; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; QRS ЖЭ/QRS синусового ритма – продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолии, синусового ритма и их соотношение (при p < 0,01).
Note: p1, p2 – the reliability of the differences in indicators between group I and IIa subgroup, group I and IIb subgroup; † – reliable difference in indicators compared with normal values of maximum index of internal deviation of PVC; PVC – premature ventricular complex; QRS PVC/ QRS sinus rhythm – ratio of the duration of the QRS complex of ventricular extrasystole to the QRS of sinus rhythm (at p < 0.01).

Таблица 3. Характеристика ЖЭ и эффективность противоаритмической терапии у пациентов исследуемых групп
Table 3. Characteristics of PVC and the effectiveness of antiarrhythmic therapy in patients of group I and subgroups IIa, IIb

Показатель / Indicator	I группа / I group, n = 160	IIa подгруппа / IIa subgroups, n = 101	IIb подгруппа / IIb subgroups, n = 11
Количество ЖЭ от 6 000 до 15 000/сут. / Number of PVC from 6 000 to 15 000/day, n (%)	18 (11,25%)	24 (23,76%)	2 (18,18%)
Количество ЖЭ более 15 000/сут. / Number of PVC more than 15 000/day	142 (88,75%)	77 (76,24%)	9 (81,82%)
Левожелудочковая экстрасистолия / Left-PVC, n (%)	14 (8,75%)	97 (96,04%)*	9 (81,82%)*
Правожелудочковая экстрасистолия / Right-VC, n (%)	146 (91,25%)	4 (3,96%)*	2 (18,18%)*
Интерполированные ЖЭ / Interpolated PVC, n (%)	7 (4,38%)	82 (81,18%)*	2 (18,18%)
Ретроградное возбуждение предсердий после ЖЭ / Retrograde atrial excitation after PVC, n (%)	3 (1,88%)	8 (7,92%)	8(72,73%)*
Препараты II класса / Class II drugs, n (%)	149 (93,13%)	83 (82,17%)	9 (81,82%)
Аллапинин / Allapinin, n (%)	9 (5,26%)	–	–
Соталол / Sotalol, n (%)	2 (1,25%)	16 (15,85%)	2 (18,18%)
Амиодарон / Amiodaron, n (%)	–	2 (1,98%)	–

Примечание: * достоверное различие показателей I группы (при p < 0,05); ЖЭ – желудочковая экстрасистолия.
Note: * significant difference in indicators in group I (at p < 0.05); PVC – ventricular extrasystole.

желудочковых аритмий [5]. Основанием для проведения антиаритмической терапии полиморфной ЖЭ в данной когорте являются наличие субъективного ощущения эктопии, выявление 15% и более внеочередных желудочковых сокращений от общего количества желудочковых комплексов, причем для оценки ее эффективности, как правило, используются данные мониторингирования ЭКГ в течение 24–72 ч [1, 2, 3, 12]. Теоретически можно предположить, что наличие предикторов аритмогенной кардиомиопатии зависит от механизма развития внеочередных желудочковых комплексов. Поэтому использование этих предикторов у пациентов без структурных заболеваний сердца с позиции оценки возможных механизмов развития полиморфной ЖЭ и клинико-прогностического варианта ее течения для индивидуализированного выбора медикаментозной терапии преждевременных желудочковых комплексов является актуальной проблемой кардиологии.

В эксперименте полиморфная ЖЭ моделировалась с использованием механизма задержанной постдеполяризации с помощью хлорида бария, строфантина и адреналина [5, 7, 8]. Бария хлорид вызывает перегрузку кальцием кардиомиоцитов за счет уменьшения в диастолу проницаемости мембран для калия и повышения для натрия, адреналин – в результате прямого действия на бета-адренорецепторы, а строфантин – за счет снижения плотности $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы саркоплазматического ретикула с последующим ухудшением захвата внутриклеточного кальция [5, 7, 8].

При сопоставлении ЭКГ-параметров преждевременных желудочковых комплексов у пациентов и животных выявлено, что полиморфная вентрикулярная эктопия без регистрации предикторов аритмогенной кардиомиопатии высоко коррелировала с преждевременными желудочковыми комплексами, индуцированными с помощью хлорида бария ($r = 0,94$), а достоверное увеличение максимального индекса внутреннего отклонения ЖЭ в сочетании с соотношением комплекса QRS ЖЭ и QRS синусового ритма и только соотношения комплекса QRS ЖЭ и QRS синусового ритма – строфантина и адреналина соответственно ($r = 0,92$ и $r = 0,96$). Следует отметить, что у пациентов без структурных заболеваний сердца соотношение комплекса QRS ЖЭ и QRS синусового ритма $\geq 1,5$ ед. высоко коррелировало с QRS ЖЭ ≥ 150 мс ($r = 0,96$).

Результаты исследования показали, что достоверно чаще регистрировались предикторы аритмогенной кардиомиопатии при выявлении полиморфной левожелудочковой экстрасистолии. У 58,82% лиц с преимущественно полиморфной правожелудочковой экстрасистолией патология кардиоваскулярной системы не регистрировалась, а у 41,18% с левожелудочковой экстрасистолией наблюдалось

развитие гипертонической болезни и пролапса митрального клапана.

По эффективности купирования и/или предупреждения развития экспериментальных аритмий, в т. ч. вызванных механизмом задержанной постдеполяризации, судят о классе антиаритмической активности применяемого препарата. Например, если используемое средство эффективно при адреналиновой аритмии, то его относят ко II классу, при хлоридбариевой и строфантиновой аритмиях – к II или III классам противоаритмической активности [5, 8]. Этот известный постулат подтверждается результатами настоящего исследования: у всех пациентов наиболее эффективными для купирования полиморфной ЖЭ оказались противоаритмические препараты II класса, менее эффективными – III класса.

У пациентов без структурных заболеваний сердца возникновение полиморфной ЖЭ без последующего развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, вероятно, отражает обратимый характер дисфункции кардиомиоцитов, обусловленной местными метаболическими нарушениями сердечной мышцы желудочков [1, 3–5].

У 14,29% пациентов с полиморфной правожелудочковой экстрасистолией через 1–4 года (в среднем $2,4 \pm 0,1$ года) после включения в исследование была выявлена патология желудочно-кишечного тракта, представленная язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, грыжей пищеводного отдела диафрагмы и т. д. Возникновение ЖЭ у пациентов без структурных заболеваний сердца с последующим развитием патологии желудочно-кишечного тракта связывают с избыточным вагусным висцеро-висцеральным воздействием на сердце со стороны желудка и пищевода в результате наличия функциональной диспепсии, например при снижении среднесуточных значений pH [3, 5, 13, 14]. Этот факт косвенно подтверждается результатами настоящего исследования: положительный клинический эффект лечения ЖЭ отмечался преимущественно при использовании аллапинина (отношение шансов 12,1).

У 41,18% пациентов без структурных заболеваний сердца с преимущественно левожелудочковой экстрасистолией и выявлением таких предикторов аритмогенной кардиомиопатии, как патологические значения максимального индекса внутреннего отклонения ЖЭ и/или соотношения комплекса QRS ЖЭ и QRS синусового ритма, через 5–7 лет (в среднем $6,1 \pm 0,1$ года) наблюдалось развитие гипертонической болезни, у остальных через 2–4 года (в среднем $3,2 \pm 0,3$ года) после включения в исследование был выявлен пролапс митрального клапана. У этих пациентов определение интерполированных ЖЭ высоко коррелировало с развитием гипертонической болезни (отношение шансов 8,5), а наличие ретроградного возбуждения предсердий

после преждевременного желудочкового комплекса – с пролапсом митрального клапана (отношение шансов 18,6).

У пациентов без структурных заболеваний сердца развитие полиморфной ЖЭ с последующим формированием гипертонической болезни, вероятно, вызвано избыточным симпатикотоническим влиянием, воздействием продуцируемых продолговатым мозгом пептидов (вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, энкефалины, нейротензин, субстанция Р и т. д.) [15, 16]. Данные процессы вначале индуцируют желудочковые аритмии за счет увеличения концентрации внутриклеточного кальция в результате снижения плотности Na^+ - Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, неоднородного ингибирования проницаемости клеточных мембран для калия [5]. Это в свою очередь создает условия для появления триггерной активности по механизму задержанной постдеполяризации, возникновения интерполированных желудочковых эктопий, как при экспериментальной строфантиновой аритмии [14]. Следует отметить, что из-за сохранения депрессорных механизмов, вызывающих дилатацию артериол, артериальная гипертензия проявляется в более поздние сроки в сравнении с появлением вентрикулярных эктопий [14–16].

Источником полиморфной ЖЭ в области митрального и/или трикуспидального кольца могут являться папиллярные мышцы, выходной тракт левого желудочка, причем у пациентов без структурных заболеваний сердца отношение рисков формирования немиксоматозного пролапса митрального клапана составило 1:3, что, возможно, вызвано истончением и/или удлинением хорд, поверхностным фиброзом створок митрального клапана [2, 3, 14, 17, 18]. Согласно полученным данным, у этих пациентов чаще регистрировалась левожелудочковая экстрасистолия с соотношением комплекса QRS ЖЭ и QRS синусового ритма $> 1,5$ ед. и продолжительностью комплекса QRS ЖЭ > 150 мс, причем характер полиморфной ЖЭ высоко коррелировал с экспериментальными внеочередными желудочковыми комплексами, индуцированными адреналином. Одним из критериев оценки высокого риска развития немиксоматозного пролапса митрального клапана является ретроградное возбуждение предсердий после внеочередной вентрикулярной эктопии (отношение шансов 18,6), которое, вероятно, индуцирует формирование пролапса, в том числе в результате развития рассогласованной работы (дисфункции) папиллярных мышц и миокарда желудочков [2, 3, 14, 17, 18].

Заключение

У пациентов без структурных заболеваний серд-

ца достоверно чаще регистрировались предикторы аритмогенной кардиомиопатии при выявлении полиморфной левожелудочковой экстрасистолии. У 58,82% лиц с преимущественно полиморфной правожелудочковой экстрасистолией патология сердечно-сосудистой системы не определялась, а у остальных с левожелудочковой экстрасистолией наблюдалось развитие гипертонической болезни и пролапса митрального клапана. У всех включенных в исследование пациентов без структурных заболеваний сердца для купирования полиморфной ЖЭ наиболее эффективными оказались противоаритмические препараты II класса, менее эффективными – III класса.

У 41,18% пациентов без структурных заболеваний сердца с преимущественно полиморфной левожелудочковой экстрасистолией и выявлением таких предикторов аритмогенной кардиомиопатии, как патологические значения максимального индекса внутреннего отклонения ЖЭ и/или соотношения комплекса QRS ЖЭ и QRS синусового ритма, через 5–7 лет (в среднем $6,1 \pm 0,1$ года) наблюдалось развитие гипертонической болезни, у остальных через 2–4 года (в среднем $3,2 \pm 0,3$ года) после включения в исследование был выявлен пролапс митрального клапана. У этих пациентов определение интерполированных ЖЭ высоко коррелировало с развитием гипертонической болезни (отношение шансов 8,5), а ретроградного возбуждения предсердий после преждевременного желудочкового комплекса – с пролапсом митрального клапана (отношение шансов 18,6).

У 14,29% пациентов с преимущественно полиморфной правожелудочковой экстрасистолией через 1–4 года (в среднем $2,4 \pm 0,1$ года) после включения в исследование была установлена патология желудочно-кишечного тракта, преимущественно представленная язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, грыжей пищеводного отдела диафрагмы. У этих больных положительный клинический результат лечения полиморфной ЖЭ ассоциировался с использованием аллапинина (отношение шансов 12,1).

Конфликт интересов

А.И. Олесин заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Константинова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Н. Тютелева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.С. Зуева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.С. Иванов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Козий заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Олесин Александр Иосифович, доктор медицинских наук профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7827-1052

Константинова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3350-3088

Тютелева Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9083-8944

Зуева Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1685-6300

Иванов Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук заведующий кардиологическим отделением № 2 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5705-7057

Козий Анастасия Викторовна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог федерального государственного казенного учреждения «442 Окружной военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1426-3579

Author Information Form

Olesin Alexander I., MD, Professor, M.S. Kushakovsky Department of Hospital Therapy and Cardiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7827-1052

Konstantinova Irina V., PhD, Associate Professor, M.S. Kushakovsky Department of Hospital Therapy and Cardiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3350-3088

Tyuteleva Natalia N., PhD, Assistant Professor, M.S. Kushakovsky Department of Hospital Therapy and Cardiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9083-8944

Zueva Julia S., PhD, Assistant Professor, M.S. Kushakovsky Department of Hospital Therapy and Cardiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1685-6300

Ivanov Vladimir S., PhD, Head of the Cardiology Department no.2 St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Elizavetinskaya Hospital, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5705-7057

Kozy Anastasia V., PhD, Cardiologist at the Federal State-funded Institution 442 District Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1426-3579

Вклад авторов в статью

ОАИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КИВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТНН – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЗЮС – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

OAI – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KIV – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TNN – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ZJS – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ИБС – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

IVS – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

КАV – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Lavallaz J.D.F., Mézier J., Mertz L. et al. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023; 66(5): 1145-1163. doi: 10.1007/s10840-022-01421-8.

2. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., De Riva M. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europ. Heart J.* 2022;43(40):3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

3. Muser D., Tritto M., Mariani M.V. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. *Diagnostics*. 2021;11(10):1840. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101840>

4. Yamada T. Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019;30(11):2603-2617. <https://doi.org/10.1111/jce.14152>

5. Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations. 7th Ed. Callans D.J., Lippincott Williams Wilkins; 2023. 2034 p. ISBN : 9781975201173

6. Олесин А.И., Коновалова О.А., Козий А.В. и соавт. Желудочковая экстрасистолия у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: оценка риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (клинико-экспериментальное исследование). *Российский кардиологический журнал*. 2009;1:24-31. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2009-1-24-30>.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Том. Часть 1 / отв. ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

8. Ripplinger C.M., Glukhov A.V., Kay M.W. et al. Guidelines for assessment of cardiac electrophysiology and arrhythmias in small animals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022;323(6):H1137-H1166. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00439.2022>.

9. Joukar S. A comparative review on heart ion channels, action potentials and electrocardiogram in rodents and human: extrapolation of experimental insights to clinic. *Lab. Anim. Res.* 2021;37(1):25-33. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00102-1>

10. Олесин А.И., Константинова И.В., Зуева Ю.С., Козий А.В. Возможность выявления потенциально эффективных противоаритмических препаратов для индивидуализации терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов без структурных изменений сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):156-163. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3697>.

11. Олесин А.И., Козий А.В., Семенова Е.В., Литвиненко В.А., Шабров А.В. Клиническая оценка определения предикторов развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов без структурных изменений сердца (проспективное исследование). *Российский кардиологический журнал*. 2010;(1):5-12. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2010-1>.

12. Курилин М.Ю., Мамчур С.Е. Современное состояние вопроса о катетерной абляции идиопатических эктопических желудочковых аритмий. Часть 1. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;(4):94-101. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-94-101>

13. Еремина Е.Ю., Зверева С.И., Козлова Л.С. Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;157(9):10-17. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-10-17>.

14. Gorennek B., Fisher J.D., Kudaiberdieva G. et al. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. *J. Intervent. Card. Electrophysiol.* 2020;57(1):5-26. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00655-3>

15. Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. и др. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5195>

16. Frazier C.J., Harden S.W., Alleyne A.R. et al. An Angiotensin-Responsive Connection from the Lamina Terminalis to the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus Evokes Vasopressin Secretion to Increase Blood Pressure in Mice. *J. Neurosci.* 2021;41(7):1429-1442. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1600-20.2020>.

17. Sabbag A., Essayagh B., Ramírez Barrera J.D. et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society. *Europace*. 2022;24(12):1981-2003. <https://doi.org/10.1093/europace/euac125>.

18. Alqarawi W., Burwash I.G., Krahn A.D., Healey J.S. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: Risk Assessment and Management. *Can J Cardiol.* 2023;39(10):1397-1409. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.05.010>.

REFERENCES

1. De Lavallaz J.D.F., Mézier J., Mertz L. et al. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023; 66(5): 1145-1163. doi: 10.1007/s10840-022-01421-8.

2. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., De Riva M. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac

death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Europ. Heart J.* 2022;43(40):3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

3. Muser D., Tritto M., Mariani M.V. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. *Diagnostics*. 2021;11(10):1840. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101840>

4. Yamada T. Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2019;30(11):2603-2617. <https://doi.org/10.1111/jce.14152>

5. Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations. 7th Ed. Callans D.J., Lippincott Williams Wilkins; 2023. 2034 p. ISBN : 9781975201173

6. Olesin A.I., Kononova O.A., Koziy A.V. et al. Ventricular extrasystolia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: assessing the risk of life-threatening ventricular arrhythmias (clinico-experimental study). *Russian Journal of Cardiology*, 2009;1:24-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2009-1-24-30>

7. Management for conducting preclinical studies of drugs. Part. 1/ A.N. Mironov, edit. Moscow: Grif & K, 2012. 944 s. (In Russ.).

8. Ripplinger C.M., Glukhov A.V., Kay M.W. et al. Guidelines for assessment of cardiac electrophysiology and arrhythmias in small animals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022;323(6):H1137-H1166. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00439.2022>

9. Joukar S. A comparative review on heart ion channels, action potentials and electrocardiogram in rodents and human: extrapolation of experimental insights to clinic. *Lab. Anim. Res.* 2021;37(1):25-33. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00102-1>

10. Olesin A.I., Konstantinova I.V., Zueva Yu.S., Koziy A.V. Identification of potentially effective antiarrhythmic drugs to individualize premature ventricular contraction therapy in patients without structural cardiac changes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):156-163 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3697>

11. Olesin A.I., Koziy A.V., Semenova E.V., Litvinenko V.A., Shabrov A.V. Clinical assesment of life-threatening

ventricular arrhythmia predictors in patients with ventricular extrasystolia and no morphological yeart pathology (a prospectiva study). *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(1):5-12. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2010-1>

12. Kurilin M.Yu., Mamchur S.E. Current status of catheter ablation for idiopathic ventricular ectopic arrhythmias. Part 1. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013;(4):94-101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-94-101>

13. Eremina E.Yu., Zvereva S.I., Kozlova L.S. Parameters of heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;157(9):10-17. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-157-9-10-17>

14. Gorenok B., Fisher J.D., Kudaiberdieva G. et al. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. *J. Intervent. Card. Electrophysiol.* 2020;57(1):5-26. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00655-3>

15. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Zvartau N.E. et al. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5195. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5195>

16. Frazier C.J., Harden S.W., Alleyne A.R. et al. An Angiotensin-Responsive Connection from the Lamina Terminalis to the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus Evokes Vasopressin Secretion to Increase Blood Pressure in Mice. *J. Neurosci.* 2021;41(7):1429-1442. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1600-20.2020>

17. Sabbag A., Essayagh B., Ramírez Barrera J.D. et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society. *Europace*. 2022;24(12):1981-2003. doi: 10.1093/europace/euac125.

18. Alqarawi W., Burwash I.G., Krahn A.D., Healey J.S. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse: Risk Assessment and Management. *Can J Cardiol.* 2023;39(10):1397-1409. doi: 10.1016/j.cjca.2023.05.010.

Для цитирования: Олесин А.И., Константинова И.В., Тютелева Н.Н., Зуева Ю.С., Иванов В.С., Козий А.В. Полиморфная желудочковая экстрасистолия у пациентов без структурных изменений сердца: клинико-прогностическое значение и оценка эффективности проводимой терапии (клинико-экспериментальное исследование). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(1): 180-190. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-1-180-190

To cite: Olesin A.I., Konstantinova I.V., Tuteleva N.N., Zueva J.S., Ivanov V.S., Koziy A.V. Polymorphic ventricular extrasystolia in patients without structural changes in the heart: clinical and prognostic significance and assessment of the effectiveness of the therapy (clinical and experimental study). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(1): 180-190. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-1-180-190