



Желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой: активно выявлять или не замечать?

Е.С. Жабина, Т.В. Трешкур

Адрес для переписки: Екатерина Сергеевна Жабина, zhabina-ekaterina@mail.ru

Для цитирования: Жабина Е.С., Трешкур Т.В. Желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой: активно выявлять или не замечать? Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (10): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-10-6-14

Желудочковые нарушения ритма являются наиболее значимым маркером внезапной сердечной смерти, а также часто могут быть дебютом структурного заболевания сердца или генетически обусловленной аномалии. Недостаточно изученная группа аритмий, которой посвящена данная работа, – желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой. Их обнаружение сопряжено с рядом трудностей, поэтому чаще они становятся случайной находкой, например, при холтеровском мониторинговании. Ни дальнейший план обследования, ни методы лечения данных аритмий четко и в полной мере не отражены в современных рекомендациях по ведению пациентов с аритмиями, что порождает противоречивое отношение клиницистов к данному типу нарушений ритма. Цель данной публикации – систематизация доступных данных отечественной и зарубежной литературы, касающихся вопросов этиологии, патогенеза, лечения и прогностического значения желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, физическая нагрузка, внезапная сердечная смерть, ишемическая болезнь сердца, аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка

При подозрении на аритмию обследование пациента рекомендовано начинать с электрокардиограммы (ЭКГ) и холтеровского мониторингования (ХМ) [1]. Эти методы достаточно информативны: стандартная ЭКГ отражает электрическую активность сердца в покое, а ХМ позволяет определить количественную и качественную характеристики аритмии в течение суток. Однако для желудочковых аритмий (ЖА), которые не регистрируются на ЭКГ покоя, но индуцируются физической нагрузкой (ФН), во время ХМ не всегда создаются условия для возникновения.

Для правильной интерпретации полученных данных при ХМ крайне важно, чтобы все периоды ФН были зафиксированы пациентом и отмечены врачом. В противном случае связь аритмии с нагрузкой останется незамеченной. Очевидно, что выделение каждого нагрузочного периода в 24-часовом исследовании – трудная и мало осуществимая задача, непосредственно влияющая на низкую выявляемость ЖА, индуцированных ФН (ЖАФН). Проблема обнаружения таких ЖА усугубляется также их частой бессимптомностью, обусловленной возникновением на фоне синусовой

тахикардии и, как правило, парасистолическим характером работы эктопического очага. Несмотря на то что с первого упоминания о ЖАФН в 1932 г. прошло много времени, литературные данные относительно некоторых их характеристик остаются весьма противоречивыми, в основном из-за различий в дизайнах проведенных исследований.

В клинических рекомендациях по профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) сказано, что при подозрении на связь ЖА с ФН рекомендовано проведение нагрузочной пробы [1]. При этом отсутствуют указания на то, как заподозрить связь аритмии с физической активностью, учитывая малую симптоматику ЖАФН, и кому из пациентов, имеющих ЖА при ХМ, показано нагрузочное тестирование. В различных литературных источниках, иногда касающихся единичных клинических случаев, описаны заболевания и состояния, которые могут сопровождаться развитием ЖАФН. Среди них сердечно-сосудистые, эндокринные, психогенные, а также состояния, вызванные токсическими влияниями. Например, кокаин, блокируя обратный захват норадреналина, способствует развитию



адреналин-индуцированных аритмий. Обобщенная информация о наиболее часто встречающихся и/или являющихся потенциально злокачественными ЖАФН представлена ниже.

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия

Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (КПЖТ) – наследственное заболевание, относящееся к каналопатиям и обусловленное нарушениями внутриклеточного обмена ионов Ca^{2+} вследствие мутаций генов *RyR2*, *CASQ2*, *KCNJ2*, *ANK2*, *TRDN*, *CALM1*, *CALM2* и *CALM3*. Обычно КПЖТ связана с мутациями в генах *RyR2* и *CASQ2*, на мутации в остальных генах приходится около 5% случаев заболевания [2]. Белки *RyR2* и *CASQ2* вовлечены в один внутриклеточный метаболический процесс, сопряженный с контролем потоков внутриклеточного Ca^{2+} и концентрации свободного Ca^{2+} в цитоплазме. Вследствие мутаций в обоих генах происходит усиленное высвобождение ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулама в ответ на вход ионов Ca^{2+} в клетку, что вызывает перегрузку клеток ионами Ca^{2+} . В результате усиливается трансмембранная дисперсия реполяризации и запускается желудочковая тахикардия (ЖТ) по механизму обратного входа электрического возбуждения, то есть re-entry [3]. КПЖТ является потенциально злокачественным заболеванием, характеризуется развитием полиморфной двунаправленной ЖТ, провоцируемой ФН или эмоциональным стрессом, а также высоким уровнем смертности среди молодых людей. Следует отметить, что ЭКГ покоя таких больных не имеет специфических изменений. При этом, по некоторым данным, у ряда пациентов с КПЖТ выявляется синусовая брадикардия [4]. Именно эту разновидность каналопатий из-за отсутствия видимых структурных изменений сердца часто ошибочно интерпретируют как идиопатическую фибрилляцию желудочков. Аритмия может быть воспроизведена при проведении теста с ФН или медикаментозных проб с внутривенным введением катехоламинов (КА). Первоначальные данные свидетельствовали о том, что внутривенное введение адреналина для выявления ЖА эффективно, чем проба с ФН [5]. Однако более поздние исследования показали преимущества именно теста с ФН, который впоследствии рекомендовали в качестве золотого стандарта [6]. Для КПЖТ характерно появление и постепенное увеличение желудочковой эктопической активности по мере нарастания ФН, вплоть до индукции устойчивой ЖТ или серии «пробежек» ЖТ. Поэтому всем пациентам с диагностированной КПЖТ рекомендуется избегать соревновательных видов спорта, силовых тренировок и стрессовых ситуаций [7]. В настоящее время разрабатывается новая терапевтическая стратегия при КПЖТ: заявлено, что повышение частоты синусовых сокращений с помощью атропина уменьшает или устраняет ЖАФН у пациентов с КПЖТ [4].

Мономорфные катехоламин-чувствительные желудочковые тахикардии

Помимо КПЖТ в литературе описано несколько вариантов мономорфных катехоламин-чувствительных ЖТ:

- автоматическая ЖТ, возникающая в левом или правом желудочке, не инициируется и не прекращается программной стимуляцией предсердий, провоцируется введением КА и подавляется бета-адреноблокаторами (бета-АБ) [8];
- пароксизмальная нагрузочная ЖТ, возникающая в выходном тракте правого желудочка, имеет форму блокады левой ножки пучка Гиса и быстро переходит в устойчивую ЖТ. В основе этой ЖТ лежит триггерный механизм, опосредованный системой циклического аденозинмонофосфата. Эффективными в купировании такой тахикардии являются бета-АБ, верапамил и аденозин. Она исчезает также при маневре Вальсальвы [9];
- постоянно-возвратная ЖТ, впервые описанная L. Gallavardin в 1922 г. Ее особенность состоит в том, что она может возникать и в покое, но на фоне увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Такая ЖТ также может быть спровоцирована введением КА, купируется бета-АБ, верапамилем, аденозином и маневром Вальсальвы [10]. Анализ variability сердечного ритма, проведенный M.C. Zimmerman в 1986 г. и B.V. Lergman в 1995 г., показал увеличение ЧСС без изменения вагусного компонента variability ритма перед возникновением ЖТ, что еще раз подтвердило участие симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) в генезе этой аритмии [11].

Синдром удлиненного интервала QT

Дисбаланс вегетативного гомеостаза с увеличением симпатических влияний способен привести к развитию жизнеугрожающих ЖТ при такой патологии, как синдром удлиненного интервала (СУИ) QT. Причем только врожденные СУИ QT относятся к адренергически зависимым по механизму развития ЖТ, поскольку аритмия развивается на фоне усиления влияний симпатического отдела ВНС, а приобретенный СУИ QT часто считается паузозависимым: ЖТ развивается после изменения интервала R-R в виде последовательности short-long-short (чередование суправентрикулярной экстрасистолии, постэкстрасистолической паузы и повторной желудочковой экстрасистолии) [12].

Изучены два патогенетических механизма развития ЖАФН при СУИ QT:

- 1) повышенная чувствительность миокарда к аритмогенному воздействию КА вследствие патологии ионных каналов с последующим нарушением реполяризации миокарда;
- 2) дисбаланс симпатической иннервации, выраженный в снижении правосторонней симпатической иннервации из-за слабости или недоразвития правого звездчатого ганглия [12].



Известно о 13 генах, кодирующих белки и входящих в состав ионных каналов кардиомиоцитов, мутации в которых приводят к развитию СУИ QT: шесть генов с мутациями в калиевых каналах (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5), два – в натриевых каналах (SCN5A, SCN4B), один – в кальциевых каналах (CACNA1C) и четыре – специфические связывающие и строительные белки 30 (AKAP9, ANK9, CAV3, SNTA1). На основании этих мутаций выделяют 13 генотипов заболевания (СУИ QT 1 – СУИ QT 13). У больных с синдромами СУИ QT 1 и СУИ QT 5 триггером в развитии ЖА является ФН, при синдромах СУИ QT 2 и СУИ QT 6 – сильные эмоции (страх, злость, плач, экзальтации), внезапные акустические стимулы (будильник, сигнал автомобиля, звонок телефона), особенно во время сна [1]. Описаны также наследственные формы СУИ QT: синдром Джервелла – Ланге-Нильсена – сочетание удлиненного QT-интервала на ЭКГ с врожденной глухонемой, эпизодами потери сознания (аутосомно-рецессивный тип наследования, развивается при получении ребенком мутантных генов от обоих родителей); синдром Романо – Уорда – сочетание удлиненного QT-интервала у детей с ЖА, иногда с эпизодами потери сознания, но без нарушения слуха и речи (аутосомно-доминантный тип наследования, обусловленный мутациями в 12 различных генах). Для выявления СУИ QT помимо стандартной ЭКГ покоя используется проба с дозированной ФН. Признано, что восстановительный период наиболее информативен в оценке длительности интервала QT. Длительность интервала QTc > 445 мс в конце восстановительного периода (спустя четыре минуты после окончания нагрузки) характерна для больных СУИ QT 1-го и 2-го типов. При этом длительность интервала QTc < 460 мс в начале восстановительного периода позволяет отличить больных СУИ QT 2-го типа от больных СУИ QT 1-го типа. Фармакологическая проба с адреналином (эпинефрином) помогает выявить больных СУИ QT 1, поскольку при этой форме заболевания при проведении инфузии адреналина отмечается парадоксальное увеличение длительности интервала QT. В зависимости от генотипа рекомендуются изменения образа жизни. Например, пациентам с синдромами СУИ QT 1 и СУИ QT 5 следует максимально ограничить ФН, особенно состязательную спортивную деятельность [13], плавание, спринт, танцы или выполнять их под наблюдением врача.

Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка

Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АКДПЖ) – прогрессирующее наследственное заболевание, проявляющееся ЖА, развитием сердечной недостаточности и ВСС у молодых людей. Возраст манифестации заболевания приходится на период между второй и четвертой декадами жизни больного. Диагноз АКДПЖ устанавливается критерияльно, золотого стандарта диагностики

не существует. ЖАФН могут быть первым проявлением заболевания у пациентов с АКДПЖ, а также причиной развития у них ВСС [14]: у 29% больных аритмией выражаются синкопальными состояниями, а у 7–23% – остановкой кровообращения. Известно, что данная кардиомиопатия обусловлена мутациями в генах, кодирующих белки десмосом – специализированных структур, обеспечивающих внутри- и межклеточное взаимодействие. Генетически обусловленные нарушения способствуют изменению транспортировки белка межклеточной адгезии плакоглобина [15]. Ремоделирование вставочных дисков и уменьшение числа десмосом приводят к нарушению механического сцепления кардиомиоцитов и, как следствие, их атрофии с последующим фиброзно-жировым замещением, что в дальнейшем служит анатомическим субстратом для возникновения ЖА, в том числе ЖАФН [16]. В настоящее время существует три этиопатогенетических теории, участие которых в развитии фиброзно-жирового замещения подтверждено: апоптоз, миокардит, невоспалительная миокардиодистрофия. Наличие полиморфизма патологического процесса при АКДПЖ с вовлечением интрамуральных ганглиев и изменением региональной иннервации миокарда приводит к появлению очагов аномальной активности, дисперсии рефрактерности и возникновению зон «медленной проводимости» [17]. Известно, что АКДПЖ может проявляться различными вариантами ЖА – от одиночных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) до неустойчивой или устойчивой ЖТ и фибрилляции желудочков. Классическим примером аритмии при АКДПЖ считается мономорфная ЖТ с механизмом re-entry, а характерной ЭКГ-картиной ЖЭК – блокада левой ножки пучка Гиса. В то же время адренергические влияния (стресс, ФН, изопротеренол) могут приводить к возникновению ЖА с механизмом аномального автоматизма [16].

По разным данным, наследственный характер АКДПЖ выявляется в 30–50% случаев. Описано десять вариантов аутосомно-доминантного типа наследования и один – аутосомно-рецессивного. С развитием полиморфной ЖТ на фоне ФН ассоциируется мутация гена, отвечающего за синтез миокардиальных рецепторов риаинодина – в локусе 1q42 q43, которая выявлена в семьях со вторым типом врожденной АКДПЖ. Не случайно среди факторов риска у этих больных ведущее место занимают занятия спортом и ФН [17]. Таким образом, учитывая молодой возраст пациентов, возможность развития жизнеугрожающих ЖА, необходимо продолжить изучение характеристик индуцируемых ФН аритмий у пациентов с АКДПЖ с целью раннего выявления их особенностей.

Наследственные нарушения соединительной ткани

В качестве субстрата для развития ЖАФН ученые рассматривают и наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ), в том числе с форми-



рованием малых аномалий сердца (МАС). Показано, что нарушения ритма у таких пациентов регистрируются преимущественно в периоды бодрствования и активной деятельности, в то время как в покое и во время сна их количество значительно уменьшается [18]. В настоящее время под МАС понимают наследственно обусловленные или врожденные структурные изменения клапанного аппарата сердца и/или его соединительнотканного каркаса, включая магистральные сосуды, в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающиеся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями [19]. В ряде работ продемонстрирована аритмогенная роль таких аномалий. Показано, что аритмии у пациентов с ННСТ, в том числе клинически значимые и жизнеугрожающие, встречаются чаще, чем в популяции здоровых людей [20]. ЖА при ННСТ, по данным ряда авторов, отмечаются в 14–89% и совпадают с периодами максимальных ФН [21]. Результаты имеющихся исследований позволяют говорить о том, что у пациентов с ННСТ патогенез ЖА имеет мультифакторный характер, что и обуславливает их широкий спектр, различные лечебно-профилактические подходы и прогностическое значение [21]. Одной из основных причин возникновения нарушений ритма является вегетативная дисфункция, которая формируется у значительного числа пациентов с ННСТ в раннем детском возрасте и считается обязательным компонентом диспластического фенотипа. Формирование вегетативных нарушений обусловлено влиянием генетических факторов, приводящих к изменению функции гипоталамуса, гипофиза, половых желез, симпатико-адреналовой системы, а также дисфункции лимбикоретикулярного комплекса. Как отражение избыточных симпатических влияний у пациентов с МАС наиболее часто регистрируется синусовая тахикардия. Так, при анализе данных ХМ были зафиксированы суточные колебания сердечного ритма от 54 до 120–130 в минуту, в то время как на ЭКГ покоя ЧСС в половине случаев не превышала нормальных значений. Количество эпизодов синусовой тахикардии варьировалось от 10 до 416 в течение суток, большинство приходилось на период активной физической деятельности [22]. В группе лиц молодого возраста часто встречается сочетание пролапса митрального клапана (МК) с ложными хордами (ЛХ) левого желудочка (ЛЖ) (40,4%), изолированные пролапсы МК (23,2%) и ЛХ ЛЖ (17%) [20]. Следует отметить, что пограничные значения пролабирования (менее 3 мм) без утолщения створок МК (створки менее 5 мм) и значимой регургитации (не выше 1-й степени) могут быть отнесены к МАС. В случае выявления семейного или миксоматозного пролапса МК он должен быть отнесен к самостоятельной нозологической форме. Развитие ЖА при пролапсе МК помимо вегетативной дисфункции и гиперсимпатикотонии может быть связано с аномальной тракцией папиллярных мышц [23], механическим раздражением

эндокарда и миксоматозно измененными створками МК [24]. Известно, что у пациентов с признаками миксоматозной дегенерации МК среднее количество ЖЭК в сутки и час было достоверно больше, чем в отсутствие такового [25]. Установлена прямая корреляционная зависимость между частотой, а также степенью тяжести нарушений ритма и глубиной пролапса МК.

Имеются данные о большей частоте регистрации ЖА при снижении тканевого содержания магния при этой аномалии [22]. ВСС у пациентов с пролапсом МК носит аритмогенный генез и обусловлена развитием идиопатической ЖТ или ЖТ на фоне СУИ QT [24]. Кроме того, по данным электрофизиологических исследований, у пациентов с пролапсом МК и ВСС ЖЭК, возникающий в волокнах Пуркинье, служит триггером развития фибрилляции желудочков.

Среди различных патофизиологических механизмов электрической нестабильности миокарда у пациентов с пролапсом МК также описаны фиброз в области папиллярных мышц и дисфункция митрального кольца [26]. В возникновении злокачественных ЖА при пролапсе МК, вероятно, играет роль комбинация субстрата (региональная гипертрофия миокарда и фиброз волокон Пуркинье) и триггера (механическое растяжение), вызывающего преждевременные ЖЭК из-за первичной морфофункциональной аномалии кольца митрального клапана [26].

По данным литературы, ЛХ ЛЖ также имеют высокую аритмогенную значимость. Для объяснения их влияния на развитие ЖА описаны несколько механизмов. Во-первых, ЛХ способна функционировать как проводник из-за наличия в ней клеток проводящей системы, генерируя феномен ге-entrу. Во-вторых, механическое растяжение миокарда в месте прикрепления ЛХ способно генерировать эктопические импульсы [27]. В-третьих, места прикрепления ЛХ могут быть участками с пониженной скоростью проведения импульсов либо полностью их блокировать, вызывая локальные «завихрения» в проводящей системе, также запускающие механизм ге-entrу, что значительно повышает риск развития ЖА. Кроме того, ЛХ иногда участвуют в ремоделировании сердца, что само по себе является проаритмогенным фактором [27]. Причиной биоэлектрической нестабильности миокарда может служить его морфологическая неоднородность, возникающая вследствие локальных нарушений микроциркуляции за счет тракции тканей, прилежащих к местам прикрепления ЛХ. К тому же изменения микроциркуляции миокарда, обусловленные ННСТ, также являются причиной развития участков склероза (либо апоптоза). Чередуюсь с функционально активными зонами, они обуславливают электрическую неоднородность тканей сердца. К формированию очагов эктопической активности и развитию ЖА может приводить раздражение эндокарда под влиянием избыточно длинной ЛХ. Турбулентный ток крови, возникающий из-за препятствия на его пути в виде



поперечного тяжа, – фактор, способствующий биоэлектрической нестабильности миокарда [27]. Таким образом, ННСТ, в частности МАС, несмотря на отсутствие значимых гемодинамических нарушений, могут способствовать аритмогенезу и обуславливать развитие ЖА во время ФН, в том числе жизнеугрожающих.

Гипертрофия миокарда при артериальной гипертензии

Гипертрофия миокарда любого происхождения потенциально проаритмогенна [28]. Наиболее частой причиной развития данной патологии в клинической практике является артериальная гипертензия (АГ). Механизмы развития ЖА при гипертрофии ЛЖ разнообразны и включают как непосредственные изменения электрофизиологических свойств миокарда вследствие его гипертрофии, пролиферации фиброзной ткани, уменьшения межклеточного взаимодействия, так и опосредованные причины, связанные со снижением коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункцией, активацией симпатoadренальной системы, наблюдаемой у большинства пациентов с АГ. Появляющаяся электрическая неомогенность миокарда, нарушение проницаемости клеточных мембран для различных ионов, увеличение потребности в кислороде также создают предпосылки для возникновения ЖА.

В исследовании М.Ю. Колесника и соавт. мужчины с АГ и нарушениями ритма, индуцированными ФН, характеризовались более выраженным поражением органов-мишеней (более высокие значения индекса массы миокарда ЛЖ и толщины интима-медиа-ного комплекса сонных артерий, низкое значение скорости клубочковой фильтрации) и высокой суточной вариабельностью артериального давления (АД) по сравнению с пациентами без аритмий [29]. Авторы показали, что увеличение возраста больных и продолжительности АГ, прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ и каротидного атеросклероза, снижение толерантности к ФН ассоциируются с манифестацией аритмий уже на ранних этапах тредмил-теста (ТТ). Кроме того, независимыми предикторами ранней индукции ЖА во время ТТ были возраст старше 50 лет, индекс массы миокарда ЛЖ более 120 г/м², низкая толерантность к ФН и высокая вариабельность АД. Следует учитывать, что тяжелая гипертрофия ЛЖ обычно сопровождается аномальной коронарной ауторегуляцией и коронарным кровотоком, что делает пациентов более предрасположенными к микрососудистым ишемическим событиям. Особенно неблагоприятно сочетание выраженной гипертрофии ЛЖ и пароксизмальной ЖТ. Помимо наличия субстрата возникновению ЖАФН у пациентов с АГ могут способствовать препараты (диуретики), приводящие к электролитному дисбалансу, в частности гипокалиемии и гипомagneмии, что в свою очередь может служить важным пусковым фактором аритмогенеза [28].

Ишемическая болезнь сердца

ЖАФН часто ассоциируются с ишемической болезнью сердца (ИБС). Согласно данным литературы, у 36–50% пациентов с ЖАФН (по другим данным, до 85%) впоследствии диагностируется ИБС. Некоторые ученые априори относят все аритмии у больных ИБС к ассоциированным с ишемией миокарда. Сказанное касается и индуцированных ФН. Например, в работе Н.П. Ляминой у пациентов с ИБС при дозированной ФН желудочковые аритмии возникли в 29% случаев, причем только в 68% эти ЖА сочетались с изменением сегмента ST. Тем не менее в данном исследовании все нарушения ритма, зарегистрированные во время велоэргометрической пробы, признавались коронарогенными [30]. Однако некоторые данные указывают на то, что появление или увеличение количества ЖА во время пробы с ФН не означает ишемического характера аритмий у всех больных ИБС. В качестве независимого ведущего фактора в генезе ЖА, провоцируемых ФН, может выступать гиперсимпатикотония. Аргументом при этом служит расположение очага желудочковой эктопии вне зоны ишемии. Неоднородность процессов ре- и деполаризации, а также дисперсия рефрактерности миокарда может вызвать ЖА и в отсутствие ишемии миокарда. Очевидно, что необходимо дифференцировать ишемические ЖА от некоронарогенных нагрузочных. В случаях, когда при выполнении теста с ФН получена триада – депрессия сегмента ST, стенокардия и ЖА, ишемический генез аритмии не вызывает сомнений. Сложности диагностики возникают, если прогрессирование аритмии опережает признаки ишемии и служит единственным критерием прекращения нагрузочной пробы. Такая проба признается сомнительной и не способна ни подтвердить, ни опровергнуть ишемический генез ЖА. Так, убедившись, что результаты однократной пробы с ФН не позволяют однозначно судить о происхождении ЖАФН, Т.В. Трешкур и соавт. в 2004 г. предложили способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ИБС [31]. При значимом уменьшении или исчезновении ЖА (одиночных ЖЭК на 75%, парных на 90%, ЖТ на 100%) на фоне сублингвально принятого Ng нарушения ритма признают ишемическими. Авторы показали, что особое значение проба с Ng приобретает при сомнительном результате нагрузочного теста, когда появление/прогрессирование ЖА служит единственным критерием его прекращения. При некоронарогенных ЖА на фоне приема нитратов аритмия не уменьшится в количестве и/или комплексности, а, наоборот, может даже усилиться. Дополнительно проведенная фармакологическая нагрузочная проба с бета-АБ в дальнейшем помогает утвердиться в симпатозависимом характере ЖА. Ввиду различной трактовки генеза ЖА у пациентов с ИБС в проведенных исследованиях данные о выявлении индуцированных ФН аритмий, а именно ишемических ЖА разнятся. R. Trejo и соавт. показали, что



ЖА, возникающие при ФН у больных ИБС, часто свидетельствуют о тяжелых стенозах и многосудистом поражении коронарного русла, а также о дисфункции ЛЖ [32]. Однако R.A. Schweikert и соавт. опровергли взаимосвязь ЖА со степенью выраженности коронарного стеноза, доказав, что аритмии часто сопровождают микрососудистую гипоперфузию миокарда [33]. J. Beckerman и соавт. в 2005 г. пришли к выводу, что ишемическая депрессия сегмента ST менее аритмогенна, чем элевация, ассоциируемая с более высоким риском развития ВСС [34]. A. Elhendy и соавт. оценили взаимосвязь между ЖАФН и аномальными движениями стенок миокарда с помощью эхокардиографии во время ФН. Из 1460 пациентов с промежуточной претестовой вероятностью поражения коронарных артерий только у 146 (10%) возникли ЖА при ФН [35]. M. Condinì и соавт. описали 47 пациентов с ЖТ, возникшей в период пробы с ФН (выявляемость составила 0,8% из 5730 ТТ). 40 из них имели заболевание сердца, в основном ИБС. При этом ЖТ была непродолжительной и купировалась самостоятельно у всех, кроме одного больного [36]. J. Milanès и соавт. сообщили о 4% встречаемости ЖТ в 900 ТТ, выполненных пациентам с ИБС, по сравнению с менее чем 0,1% в 1700 тестах среди пациентов без ИБС. Примечательно, что 79% пациентов с ЖТ в исследовании этих авторов имели также патологическое смещение сегмента ST. Однако имеются и иные данные. Например, G. Casella и соавт. оценили взаимосвязь ЖАФН и ишемии у 777 пациентов, которые прошли тест с ФН. Несмотря на то что больные с нагрузочными ЖА были старше и с повышенным уровнем АД, никаких существенных различий в отношении ишемии, индуцированной ФН, обнаружено не было [37].

Учитывая противоречивые данные литературы о связи ЖАФН с транзиторной ишемией миокарда, можно сделать вывод, что и в этом серьезном вопросе нет ясности. Вероятно, каждый случай ЖА, особенно ЖТ, спровоцированной ФН, следует тщательно и индивидуально анализировать, исключая прежде всего ИБС.

«Идиопатические» желудочковые аритмии, индуцированные физической нагрузкой

Многие исследования, направленные на изучение причин ЖАФН, не обнаруживают их, и тогда аритмии признаются «идиопатическими» [38]. Как уже отмечалось, ЖАФН могут быть первым и единственным проявлением основного заболевания сердца. Это объяснимо: для появления субстрата, достаточного для визуализации, необходимо время, зачастую весьма продолжительное [39]. Кроме того, в группу «идиопатических» могут быть ошибочно отнесены аритмии у лиц без явного структурного заболевания сердца, но с генетически обусловленными потенциально злокачественными патологиями, например каналопатиями: СУИ QT, синдром Бругада, КПЖТ. Детальный сбор анамнеза, ана-

лиз характеристик ЖА, тщательное обследование, а также проспективное наблюдение могут способствовать своевременной диагностике основного заболевания и, как следствие, более раннему началу лечения, а при необходимости и проведению мероприятий, направленных на профилактику развития ВСС.

Лечение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой

По данным некоторых авторов, у молодых и бессимптомных лиц без структурной патологии сердца ЖАФН не требуют лечения [1]. В остальных случаях с учетом симпатозависимого характера аритмии препаратами выбора являются бета-АБ, причем как при ИБС, так и при некоронарогенных ЖА [40]. Тем не менее такая точка зрения существовала не всегда. Долгое время бытовало мнение о низкой эффективности бета-АБ при ЖА. Необходимо добавить, что лечение бета-АБ следует проводить на фоне терапии основного заболевания и модификации сердечно-сосудистого риска [1, 34, 39]. При наличии противопоказаний к терапии бета-АБ, при их неэффективности или вынужденной ограниченности (например, выраженная гипотензия, бронхоспазм) может рассматриваться хирургический метод устранения очага аритмогенеза – радиочастотная катетерная абляция или криоабляция. Кроме малой инвазивности преимущество оперативного лечения заключается в возможности одномоментного забора биоптата, что может стать ключевым диагностическим методом для верификации диагноза и выявления основного заболевания. Показано, что ВНС играет важную роль в аритмогенезе. Поэтому в настоящее время предпринимаются попытки дополнять терапию бета-АБ методами нейронной модуляции (методы симпатической денервации сердца, денервации почек, стимуляции блуждающего нерва, абляции ганглионарного сплетения) для лечения аритмий, в том числе ЖАФН. Хороший эффект получен у пациентов с СУИ QT. Но при других заболеваниях, проявляющихся аритмическим синдромом, эти методы все еще находятся в стадии исследования [41]. Большинство авторов сходятся во мнении, что при генетически детерминированных заболеваниях, когда специфическая этиопатогенетическая терапия отсутствует, лечение должно быть персонифицированным и базироваться на результатах углубленного обследования. В таких ситуациях должна применяться антиаритмическая терапия, обеспечивающая профилактику и лечение жизнеугрожающих ЖА. Для тестирования эффективности применяемой терапии рекомендовано использовать ХМ и нагрузочные пробы [1].

Прогностическое значение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой

Различная продолжительность проспективных наблюдений зачастую способствовала получению кардинально противоположных результатов, в связи



с чем долгое время клиницисты не придавали серьезного значения ЖА на фоне ФН.

В настоящее время, обсуждая прогностическое значение ЖАФН, многие исследователи сходятся во мнении, что прогностическое значение прежде всего зависит от основного заболевания, вследствие которого ЖА появились. Именно поэтому обоснованно направление на обнаружение и оценку выраженности основного заболевания [42]. Особенно важными представляются проведение дифференциального диагноза и определение характера возникающих во время ФН аритмий, поскольку бытует мнение, что у многих пациентов впоследствии диагностируется ИБС. Как известно, у больных ишемической болезнью ЖА, возникающие на высоте ФН одновременно с другими признаками ишемии, прогностически наиболее неблагоприятны, и частота ВСС у таких пациентов достигает 23–30% [42, 43].

Все больше исследователей считают ЖА, регистрируемые при ФН, более серьезным маркером риска развития ВСС, чем ЖА покоя. Особого внимания заслуживают продолжительные исследования. Так, X. Jouven и соавт., наблюдая за пациентами в течение 23 лет, констатировали, что у мужчин с частыми ЖЭК в период ФН без установленного заболевания сердца смертность от сердечно-сосудистых причин выше [44]. По результатам же Фрамингемского исследования, датируемого с 1948 г., ЖАФН ассоциируются с повышенными показателями смертности от любых причин, но не связаны с серьезными сердечно-сосудистыми событиями [45]. При этом взаимосвязь аритмии с повышенным риском ВСС не зависит от градаций ЖА, ее наличия в восстановительном периоде, дисфункции ЛЖ или ишемического смещения сегмента ST. Вместе с тем достаточно сложно доказать причинно-следственную связь между нагрузочной аритмией и манифестацией основного заболевания спустя годы.

Все чаще появляются данные о большей злокачественности ЖА, возникающей именно в раннем восстановительном периоде [46]. Существует мнение, что в здоровой популяции значимость аритмии, появившейся только в одном нагрузочном тесте, ничтожно мала. Однако пациенты, у которых ЖА воспроизводимы, образуют группу, более склонную к развитию сердечно-сосудистых заболеваний при долгосрочных проспективных исследованиях [34]. ЖТ, индуцированная ФН, редко развивается в отсутствие органических заболеваний сердца, а идиопатическая ЖТ, возникшая при ФН, не несет опасности [1]. Однако стоит повторить, что на формирование субстрата, доступного для визуализации, необходимо время, и ЖА, возникающие при ФН, могут быть первым и оставаться долгое время единственным проявлением основного заболевания сердца. Так, в исследовании Л.А. Бокерии и соавт. все случаи ВСС, связанные с ФН и занятиями спортом у молодых лиц, в подавляющем большинстве были сопряжены с наличием недиагностированных

заболеваний, таких как кардиомиопатии или первичные электрические болезни сердца [42].

Безусловно, и в вопросе прогностического значения ЖАФН у специалистов нет единого мнения. После изучения литературных источников становится очевидным, что, несмотря на повышенное внимание к проблеме ЖА в целом, нарушения ритма, обусловленные физическими усилиями, по-прежнему остаются наименее изученными и несистематизированными среди других аритмий. Отчасти это связано с тем, что дизайн и методы проведенных в разные периоды исследований существенно различались. Определенный вклад вносят также малая симптомность таких аритмий и отсутствие их на ЭКГ покоя. Однако, если принять во внимание данные литературы о более серьезной значимости этих нарушений ритма по сравнению с ЖА покоя, высокой встречаемости их при прогностически неблагоприятных заболеваниях, манифестирующих этими аритмиями, актуальным представляется разработка способов их активного выявления и тщательного изучения с целью предупреждения развития грозных осложнений, в частности ВСС. Бдительность в отношении электрокардиографических особенностей ЖА у пациентов с генетически детерминированными заболеваниями позволит своевременно выявлять лиц с высоким риском развития ВСС и предупреждать ее.

Заключение

С учетом того что ЖАФН часто могут быть первым и оставаться достаточно долго единственным проявлением ССЗ, необходимость детального изучения данной группы аритмий не вызывает сомнений. Существующая проблема выявления ЖАФН побуждает исследователей совершенствовать автоматические протоколы анализа периодов физической активности как в системе ХМ, так и при нагрузочной пробе. ХМ может представить очень важную информацию, чтобы заподозрить наличие ЖАФН, – частота встречаемости ЖА относительно периодов «бодрствование – сон».

Согласно изученным данным литературы, пациентам с ЖАФН рекомендовано диспансерное наблюдение, особенно когда причина аритмии не выяснена, а клиницистам следует внимательно отслеживать и более агрессивно модифицировать факторы риска развития у них ССЗ. ☺

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания Минздрава России (создание алгоритмов ведения пациентов с нарушениями ритма сердца с применением технологий объяснимого искусственного интеллекта при анализе больших данных (big data), полученных с помощью телеметрических методов. Номер регистрации ЕГИСУ НИОКТР 123021000126-0).

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.



Литература

1. РКО. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. М., 2020.
2. Fernández-Falgueras A., Sarquella-Brugada G., Brugada J., et al. Cardiac channelopathies and sudden death: recent clinical and genetic advances. *Biology*. 2017; 6 (1): 7–12.
3. diBarletta M.R., Viatchenko-Karpinski S., Nori A., et al. Clinical phenotype and functional characterization of *casq2* mutations associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2006; 114 (10): 1012–1019.
4. Kannankeril P.J., Shoemaker M.B., Gayle K.A., et al. Atropine-induced sinus tachycardia protects against exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace*. 2020; 2 (4): 643–648.
5. Marjamaa A., Hiippala A., Arrhenius B., et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2012; 23: 194–199.
6. Danielsen T.K., Manotheepan R., Sadredini M., et al. Arrhythmia initiation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia type 1 depends on both heart rate and sympathetic stimulation. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0207100.
7. Guicheney P., Lunardi G., Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009; 119: 2426–2434.
8. Palileo E.V., Ashley W.W., Swiryn S., et al. Exercise provokable right ventricular outflow tract tachycardia. *Am. Heart J.* 1982; 104: 185–193.
9. Lerman B.B., Belardinelli L., West G.A., et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. *Circulation*. 1986; 74: 270–280.
10. Gallavardin L. Extrasystolie ventriculaire a paroxysms tachycardiques prolonges. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1922; 15: 298–306.
11. Zimmerman M., Maisonblanche P., Cauchemez B., et al. Determinants of the spontaneous ectopic activity in repetitive monomorphic idiopathic ventricular tachycardia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 7: 1219–1227.
12. Киркина Н.Ю., Вольнягина А.С. Синдром удлинённого интервала QT. *Клиническая медицина и фармакология*. 2018; 4 (1): 2–10.
13. Бойцов С.А., Колос И.П., Лидов П.И., Смоленский А.В. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7 (6): 4–60.
14. Calkins H.N., Corrado D., Marcus F. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2017; 136 (21): 2068–2082.
15. Lombardi R., Marian A. Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a diseases of cardiac stem cells. *Pediatr. Cardiol.* 2011; 32: 360–365.
16. Finocchiaro G., Barra B., Molaro S., et al. Prevalence and clinical correlates of exercise-induced ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2022; 38 (2): 389–396.
17. Peters S., Reil G.H. Risk factors of cardiac arrest in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 70–80.
18. Cipriani A., Vauce B. Ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse: new explanations for an old problem. *Heart*. 2021; 107 (5): 353–354.
19. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Лобанов М.Ю. и др. Малые аномалии сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 1 (93): 77–81.
20. Абашева Е.В. Особенности нарушений ритма сердца у молодых людей с малыми аномалиями его развития: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2007.
21. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В. и др. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2008; 6: 43–47.
22. Тихонова О.В. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2006.
23. Ширококих О.Е., Былова Н.А. Пропалс митрального клапана и внезапная сердечная смерть: кто в группе риска? *Архив внутренней медицины*. 2016; 3: 25–29.
24. Сметанин М.Ю. Дисплазия соединительной ткани и внезапная сердечная смерть. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 9 (3): 405–408.
25. Яковлев В.М., Нечаев В.М. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: ОГМА, 1994.
26. Basso C., Pliceto S., Thiene G., et al. Mitral valve prolapse, ventricular arrhythmias, and sudden death. *Circulation*. 2019; 140 (11): 952–964.
27. Кузнецов В.А., Корженков А.А. Ложные сухожилия сердца. Диагностика и клиническое значение: руководство для врачей. М.: Медицинская книга, 2011.



28. Varvarousis D., Kallistratos M., Poulimenos L., et al. Cardiac arrhythmias in arterial hypertension. J. Clin. Hypertens (Greenwich). 2020; 22 (8): 1371–1378.
29. Колесник М.Ю., Соколова М.В. Предикторы нарушений ритма сердца, индуцированных на ранних этапах тредмил-теста у мужчин с артериальной гипертензией. Патология. 2014; 2 (31): 45–50.
30. Лямина Н.П. Экстрасистолическая аритмия на фоне психоэмоционального стресса: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1998.
31. Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Демидова М.М. и др. Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца. Патент РФ на изобретение 151 № 2280402/27.07.2006. Бюл. № 21.
32. Trejo R., Sierra I., Ferez S., Cardenas M. Predictive value of ventricular extrasystole in the exertion test and its relation to the magnitude of coronary damage. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 1986; 56: 255–258.
33. Schweikert R.A., Pashkow F.J., Snader C.E., et al. Association of exercise-induced ventricular ectopic activity with thallium myocardial perfusion and angiographic coronary artery disease in stable, low-risk populations. Am. J. Cardiol. 1999; 83: 530–534.
34. Beckerman J., Wu T., Jones S., Froelicher V.F. Exercise test-induced arrhythmias. Prog. Cardiovasc. Dis. 2005; 47: 285–305.
35. Elhendy A., Chandrasekaran K., Gersh B.J., et al. Functional and prognostic significance of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with suspected coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 2002; 90: 95–100.
36. Condini M., Sommerfeldt L., Eybel C., et al. Clinical significance and characteristics of exercise-induced ventricular tachycardia. Catheter Cardiovasc. Diagn. 1981; 7: 227–234.
37. Casella G., Pavesi P.C., Sangiorgio P., et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with healed myocardial infarction. Int. J. Cardiol. 1993; 40: 229–235.
38. Ip J.E., Lerman B.B. Idiopathic malignant premature ventricular contractions. Cardiovasc. Med. 2018; 28 (4): 295–302.
39. Трешкур Т.В., Пармон Е.В., Тулинцева Т.Э. и др. Желудочковая аритмия: путь к диагнозу длиною в десять лет. Профилактическая медицина. 2021; 24 (1): 79–85.
40. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Капанадзе С.Т. Когда бета-блокаторы являются препаратами выбора в лечении желудочковых аритмий? Артериальная гипертензия. 2006; 2 (12): 149–155.
41. Shen M.J., Zipes D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. Circ. Res. 2014; 114 (6): 1004–1021.
42. Бокерия Л.А., Ревившвили А.Ш., Неминующий Н.М. Внезапная сердечная смерть. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
43. Трешкур Т.В. Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. Вестник аритмологии. 2002; 30: 31–38.
44. Jouven X., Zureik M., Desnos M. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. N. Engl. J. Med. 2000; 323: 826–833.
45. Morshedi-Meibodi A., Evans J.C., Levy D., et al. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004; 109: 2417–2422.
46. Refaat M., Gharios C., Moorthy V. Exercise ventricular ectopy and cardiovascular mortality. JACC. 2021; 78 (23): 2267–2277.

Exercise-Induced Ventricular Arrhythmias: Actively Detect or Not Notice?

E.S. Zhabina, T.V. Treshkur

V.A. Almazov National Medical Research Center

Contact person: Ekaterina S. Zhabina, zhabina-ekaterina@mail.ru

Ventricular arrhythmias are the most significant marker of sudden cardiac death and can often be the onset of structural heart disease or a genetic abnormality. Exercise-induced ventricular arrhythmias are an understudied group of arrhythmias, which is the subject of this work. Their detection is associated with a number of difficulties, so they are more often an accidental finding, for example, during Holter monitoring. The further examination plan and methods of treatment of these arrhythmias are not clearly reflected in the current recommendations for the management of patients with arrhythmias, this gives rise to a controversial attitude of clinicians to this type of arrhythmias. The purpose of this publication is to systematize the available data of domestic and foreign literature concerning the etiology, pathogenesis, treatment and prognostic value of exercise-induced ventricular arrhythmias.

Key words: ventricular arrhythmias, exercise stress, sudden cardiac death, coronary heart disease, arrhythmogenic cardiomyopathy/right ventricular dysplasia