

<https://doi.org/10.35336/VA-1224><https://elibrary.ru/XNXADC>

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРИГГЕРОВ И МОДУЛЯТОРОВ ЖЕЛУДОЧКОВОГО АРИТМОГЕНЕЗА ПРИ СТАБИЛЬНЫХ ФОРМАХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Е.В.Шляхто, Е.А.Рыньгач, А.А.Татарина, Т.В.Трешкур
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Желудочковые аритмии часто ассоциированы с ишемической болезнью сердца. В то же время при данном заболевании желудочковый аритмогенез может быть инициирован многообразием триггерных факторов. Разнообразен и субстрат аритмий при различных нозологических формах стабильной ишемической болезни сердца. Так, очевидно, что у пациентов со стенокардией напряжения без выраженного фиброза и у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с формированием обширных рубцовых полей, прогностическое значение желудочковых аритмий будет несхожим. Таким образом, для успешного лечения аритмий, в том числе, как компонента профилактики внезапной сердечной смерти, первостепенное значение имеет индивидуализированный патогенетический подход. Целью данной обзорной статьи является анализ и клиническая интерпретация результатов крупных и пилотных исследований (1970-2023 гг.), в которых рассматриваются этиологические, патофизиологические, патоморфологические характеристики и прогностическое значение желудочковых аритмий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: желудочковые аритмии; ишемическая болезнь сердца; внезапная сердечная смерть; стабильная ишемическая болезнь сердца; триггер и модулирующий фактор; субстрат

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения России (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР 123021000126-0).

Рукопись получена: 23.06.2023 **Исправленная версия получена:** 25.09.2023 **Принята к публикации:** 28.09.2023
Ответственный за переписку: Елена Александровна Рыньгач, E-mail: panochkaru@yandex.ru

Е.В.Шляхто - ORCID ID 0000-0003-2929-0980, Е.А.Рыньгач - ORCID ID 0000-0003-2795-5774, А.А.Татарина - ORCID ID 0000-0001-5955-2529, Т.В.Трешкур - ORCID ID 0000-0002-7976-5588

Для цитирования: Шляхто ЕВ, Рыньгач ЕА, Татарина АА, Трешкур ТВ. Клиническое значение триггеров и модуляторов желудочкового аритмогенеза при стабильных формах ишемической болезни сердца. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1):e16-e26. <https://doi.org/10.35336/VA-1224>.

CLINICAL ROLE OF TRIGGERS AND MODULATION FACTORS OF VENTRICULAR ARRHYTHMOGENESIS IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

E.V.Shlyakhto, E.A.Ryngach, A.A.Tatarinova, T.V.Treshkur
FSBI «Almazov NMRC» of MH RF, Russia, Saint-Petersburg, 2 Akkuratova str.

Ventricular arrhythmias are more commonly associated with coronary artery disease. However, ventricular arrhythmogenesis can be initiated by various trigger factors against its background. The substrate of arrhythmias in various nosological forms of stable coronary heart disease is heterogeneous. The patient may have stable exertional angina without severe fibrosis or have a history of myocardial infarction with significant scarring. Therefore the predictive value and prognostic significant of ventricular arrhythmias is not always unambiguous. Thus, for the successful treatment of arrhythmias as a main component of the prevention of sudden cardiac death, an individualized pathogenetic approach is the most important. The purpose of this article is to analyze and clinically interpret the results of studies, publications for 1980-2023, in which the authors describe the etiological, pathophysiological, pathomorphological characteristics of ventricular arrhythmias and their predictive value and prognostic significant for patients with stable coronary artery disease.

Key words: ventricular arrhythmias; coronary artery disease; sudden cardiac death; chronic coronary artery disease; triggers and modulation factors of arrhythmias; substrate

Conflict of interest: none.

Funding: The study was funded by the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (registration number 123021000126-0).

Received: 23.06.2023 **Revision received:** 25.09.2023 **Accepted:** 28.09.2023

Corresponding author: Elena A. Ryngach, E-mail: panochkaru@yandex.ru

E.V.Shlyakhto - ORCID ID 0000-0003-2929-0980, E.A.Ryngach - ORCID ID 0000-0003-2795-5774, A.A.Tatarinova - ORCID ID 0000-0001-5955-2529, T.V.Treshkur - ORCID ID 0000-0002-7976-5588

For citation: Shlyakhto EV, Ryngach EA, Tatarinova AA, Treshkur TV. Clinical role of triggers and modulation factors of ventricular arrhythmogenesis in stable coronary artery disease. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(1):e16-e26. <https://doi.org/10.35336/VA-1224>.

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике, диагностике и лечении ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из главных причин внезапной сердечной смерти (ВСС), а с увеличением возраста пациента её доля достигает 85-90% случаев [1, 2]. Доказано, что наиболее частый непосредственный механизм ВСС, это фатальные желудочковые тахикардии: мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ) с переходом в фибрилляцию желудочков (ФЖ) - в 62,4% случаев, ЖТ типа «torsades de pointes» - в 12,7%, первичная ФЖ - в 8,3% [3, 4]. Результаты фундаментальных и клинических исследований в области патогенеза желудочковых аритмий (ЖА) свидетельствуют о том, что для их возникновения требуется сочетание нескольких факторов, предрасполагающих к электрической нестабильности миокарда (ЭНМ). При прочих равных условиях, качественные и количественные характеристики ЖА могут в значительной степени отличаться по их прогностическому значению в зависимости от сочетания субстрата, модулирующего и триггерного фактора (табл. 1).

Субстрат ЖА может быть на клеточном и тканевом уровне, фиксированным и динамическим, локальным и диффузным. Фактически, субстрат - патоморфологическая составляющая основного заболевания. Триггерные факторы - непосредственно пусковые факторы развития аритмии. Модулирующие факторы могут быть внутренними, развивающимися на фоне основного заболевания, и внешними. Они способны трансформировать последствие влияния триггерных факторов таким образом, что одно и то же триггерное воздействие может оказать разное влияние на развитие аритмии. Результат взаимодействия модулирующих и триггерных факторов с субстратом всегда зависит от конкретной клинической ситуации, что обязательно нужно принимать во внимание. Именно поэтому ЖА нельзя расценивать как обособленный электрокардиографический (ЭКГ) феномен, подразумевающий однозначное прогностическое значение и универсальную тактику ведения больных. Так как наш обзор посвящен ЖА при стабильной ИБС то субстрат, триггерные и модулирующие факторы будут рассматриваться в рамках ее возможных клинических сценариев, преимущественно, при сохранной и умеренно сниженной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Далее будут рассмотрены наиболее прогностически опасные и/или часто встречающиеся варианты субстрата, триггерных и модулирующих факторов, в том числе, их взаимодействие, с учетом риска возникновения жизнеопасных аритмий и возможных направлений воздействия на них.

Для стратификации ЖА по степени потенциальной опасности, было предложено несколько классификаций. Модулирующих в 1971 году B.Low и M.Wolf впервые разработали систему градаций ЖА для па-

циентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), состоящую из 5 пунктов [5]. Позднее M.Ryan (1975) модифицировал ее для пациентов со стабильной ИБС, где 3-5 градации относились к «высоким» и рассматривались как потенциально опасные [6]. Это представление было основано на исследованиях, показавших, что у больных ИБС при проведении электрофизиологического исследования (ЭФИ) сердца ФЖ всегда развивалась после парных экстрасимулов, которые способствовали укорочению рефрактерности и формированию ЭНМ. А дальнейшее прогрессирование аритмии до ЖТ еще в большей степени уменьшало рефрактерность сердечной мышцы, способствуя развитию фатальных ЖА.

Риск-стратификация, предложенная J.T.Bigger в 1984 г., разделяет ЖА на неопасные для жизни, потенциально опасные и опасные в зависимости от клинических проявлений, а также наличия структурной патологии сердца [7]. Более поздняя классификация, разработанная R.G.Myerburg (1984, 2001) также объединяла только количественные и качественные характеристики аритмий, по-прежнему, без учета конкретной клинической ситуации появления ЖА, субстрата, триггерных факторов и модуляторов аритмогенеза. Таким образом, в отсутствии комплексного подхода к системе стратификации ЖА, только лишь сочетание ИБС с аритмиями высоких градаций априори расценивалось как опасное [8]. Однако со временем стали появляться исследования, результаты которых свидетельствовали о том, что изолированной оценки качественных и количественных характеристик ЖА недостаточно для того, чтобы отнести аритмии к прогностически неблагоприятным [2]. Так, было показано, что наиболее неблагоприятный прогноз у пациентов со стабильными формами ИБС имеют ЖА, связанные непосредственно с транзиторной ишемией миокарда (ТИМ) - частота ВСС в таких случаях возрастала до 20% при про- и ретроспективных наблюдениях в течение 5-7 лет [9-11]. Поэтому, по мнению ряда авторов необходимо, в первую очередь, анализировать именно связь ЖА с ТИМ.

Многофакторный вклад ишемии миокарда в патогенез желудочковых аритмий

Еще в 1999-2002 гг. была дана четкая характеристика ишемическим ЖА, к которым относятся: индуцированные физической нагрузкой (ФН), воспроизводимые ЖА, сопровождающие клинические и ЭКГ признаки ТИМ (стенокардию или ее эквиваленты, а также достоверные ишемические изменения сегмента ST) [10-12]. Важным аргументом ишемического происхождения аритмий служит антиаритмический эффект (ААЭ) нитроглицерина, на фоне сублингвального приема которого происходит уменьшение (как по количеству, так и по комплексности), вплоть до полного исчезновения ЖА, связанных с ТИМ [10]. Кроме того, в качестве аргумента приводятся

результаты успешного этиопатогенетического лечения ишемических ЖА. Так, было показано, что устранение ТИМ после полной реваскуляризации миокарда (РМ) имело высокий ААЭ [13]. Авторы объясняли полученные результаты тем, что факт ишемического характера ЖА, подтвержденный на дооперационном этапе, был дополнен совпадением локализации очага аритмогенеза с бассейном стенозированной коронарной артерии (КА), в которой в последующем была выполнена РМ. Была предложена возможность прогнозирования ААЭ операции РМ у больных ИБС, основанной на выполнении нагрузочной пробы с проведением неинвазивной топической диагностики, при которой определялось место расположения очага аритмии (зарегистрированной при ФН) с последующим сопоставлением результатов топической диагностики с зоной ишемии миокарда. При их совпадении у пациентов с ЖА ишемического характера можно прогнозировать высокий ААЭ операции РМ, в случае несовпадения - ААЭ от РМ ожидать не следует [14].

Эти данные перекликаются с другой работой, выполненной в группе пациентов с ИБС, имевших однососудистое поражение с гемодинамически значимым стенозом КА. В результате данного исследования так же были сделаны выводы о том, что стентирование КА приводит к исчезновению ЖА при совпадении очага ЖА с зоной кровоснабжения стенозированной КА [15]. Таким образом, РМ можно рассматривать, как возможность повлиять одновременно и на субстрат, и на пусковой (триггерный) фактор ишемических ЖА. Эти представления базируются на доказательствах того, что ишемия имеет большое многофакторное влияние на ЭНМ и может выступать и как субстрат, и как их триггерный фактор, и как мощный модулятор ЖА [16-18]. Так, развитие ишемии миокарда сопровождается торможением тканевого дыхания и одновременно активацией анаэробного гликолиза, замедлением окисления жирных кислот, которые в нормальных условиях обеспечивают энергетические потребности миокарда более, чем на 70%.

Недостаток аденозинтрифосфата (АТФ) сопровождается нарушением деятельности ионных насосов: натрий-калиевого ($\text{Na}^+\text{-K}^+$), кальциевого (Ca^{2+}), а также актин-миозиновой помпы. В результате кардиомиоциты теряют K^+ , накапливается внутриклеточный Ca^{2+} и Na^+ и, как следствие этого, снижается сократительная способность миокарда. Накопление в цитоплазме Na^+ и воды приводит к набуханию органелл, а избыток Ca^{2+} способствует активации липаз, фосфолипаз, ферментов перекисного окисления липидов. Все эти изменения приводят к дестабилизации лизосом, повреждению мембран и ферментов кардиомиоцитов. Снижение $\text{pH} < 6,0$ в ишемизированном миокарде в сочетании с локальной аккумуляцией катехоламинов обуславливают замедление проведения импульса, снижение возбудимости с одновременным увеличением рефрактерности. Все это приводит к клеточному разобщению, резкому снижению трансмембранного потенциала покоя, уменьшению длительности и амплитуды потенциала действия и генерации спонтанной электрической активности. Также развитию ЭНМ и образованию очагов аритмогенеза способствует накопление продуктов распада клеточных мембран и снижение глюкозы в миокарде [19]. В течение 15 мин после нарушения перфузии происходит накопление K^+ вне ишемизированного кардиомиоцита. Внеклеточная гиперкалиемия в пограничной зоне служит решающим фактором нарушения проводимости и блока проведения в раннем периоде ишемии [20-22].

На фоне острой ишемии потенциал покоя кардиомиоцита становится более положительным. Это сопровождается медленной спонтанной деполяризацией, в том числе в клетках, которые в норме не обладают автоматизмом, укорочением потенциала действия [23]. Одновременное удлинение эффективного рефрактерного периода, продолжается даже после завершения реполяризации, развивается феномен постдеполяризационной рефрактерности [24]. Было продемонстрировано, что ряд сложных и зачастую бессимптомных изменений

Таблица 1.

Звенья патогенеза желудочковых аритмий при стабильной ишемической болезни

Субстрат	Нарушение межклеточных контактов и ионного гомеостаза вследствие генетических вариантов; гипертрофия левого желудочка; постинфарктный рубец с околорубцовой (пограничной с рубцовой тканью) зоной гетерогенного миокарда; фиброз диффузный и в околорубцовой зоне гетерогенного миокарда; аневризма левого желудочка; ремоделирование кардиомиоцитов и клеток проводящей системы желудочков в околорубцовой зоне гетерогенного миокарда и в отдаленных от рубца участках миокарда; изменения миокарда вследствие хронической ишемии; зоны гибернирующего миокарда; эндотелиальная дисфункция; структурная патология правого желудочка.
Модулирующие факторы	Нарушение межклеточных контактов и ионного гомеостаза на фоне хронической ишемии или в околорубцовой зоне гетерогенного миокарда; нарушения миокардиальной автономной иннервации на фоне хронической ишемии или в околорубцовой зоне гетерогенного миокарда; метаболические изменения в кардиомиоцитах на фоне хронической ишемии миокарда; постинфарктное повреждение интрамиокардиальной сосудистой сети и микроциркуляции; нарушение систолической функции левого желудочка; нарушение диастолической функции левого желудочка; прием лекарственных препаратов, влияющих на процессы де- и реполяризации; хронический стресс.
Триггерные факторы	Транзиторная ишемия миокарда; дисбаланс автономной нервной системы на фоне физической нагрузки или психо-эмоционального напряжения; электролитный дисбаланс; эндокринная патология.

метаболизма кардиомиоцитов («ишемический каскад») предшествует появлению клинической симптоматики ишемии [20-22]. Кроме того, вследствие активации нейрогуморальных механизмов в ответ на развитие острой ишемии увеличиваются уровни норадреналина, цитокинов, эндотелина, вазопрессина, ангиотензина II (АТ II) и альдостерона. Увеличение синтеза альдостерона реализуется посредством активации рецепторов к АТ II 1 типа, роста кардиального уровня АТ II и активности мРНК альдостерон-синтазы [22, 23]. Гиперактивация этих, изначально физиологических процессов, при стабильных формах ИБС приобретает патологический характер. Так, было установлено, что альдостерон играет основную роль в формировании ряда отрицательных клинических проявлений: задержки натрия и жидкости, развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД), гипертрофии и фиброзированию миокарда [24].

Роль эндотелиальной дисфункции в желудочковом аритмогенезе

Отмечено, что ЭД принадлежит важная роль в возникновении и развитии ЭНМ, как звену желудочкового аритмогенеза при ТИМ. Развивающийся при ишемии оксидативный стресс способствует выработке вазоконстрикторов. Прежде всего, к ним относят эндотелин-1 (ЭТ-1), серотонин и продукты циклооксигеназного пути превращения - простагландин H₂ (ПГH₂) и тромбоксан A₂ [25, 26]. В экспериментальных работах было показано, что в силу выраженных вазоконстрикторных свойств ЭТ-1 может вызывать жизнеугрожающие ЖА на фоне острой ишемии миокарда [27]. В то время как в других работах достоверно установлен и прямой аритмогенный эффект ЭТ-1, который заключается в удлинении или увеличении дисперсии монофазной части потенциала действия, удлинении интервала QT, развитии ранних постдеполяризаций, ацидозе, приводящем к усилению клеточного повреждения. На ионном уровне наблюдаемые электрофизиологические эффекты ЭТ-1 обусловлены освобождением ионов Ca²⁺ из внутриклеточных депо, образованием инозитолтрифосфата, угнетением задержанного тока K⁺, а также стимуляцией работы Na⁺/H⁺ помпы. Есть данные, что применение антагонистов эндотелиновых рецепторов и ингибиторов эндотелинпревращающего фермента посредством нейтрализации действия ЭН-1 приводит к подавлению вазоконстрикции и связанных с ней ишемических ЖА [28,29]. Все это дает возможность рассматривать ЭТ-1 как одну из важнейших «молекулярных мишеней» при лечении при вазоспастической стенокардии и первичной микроваскулярной стенокардии.

Участие вегетативной нервной системы в возникновении желудочковых аритмий

Было показано, что частота встречаемости ишемии миокарда перед манифестацией жизнеугрожающих ЖТ/ФЖ варьирует [30]. По результатам исследования С.Л.Реріпе с соавт. ишемия предшествовала ЖТ в 52% случаев, в то время как в исследовании Bayes de Luna с соавт. выявили ишемию лишь у 12,6% пациентов с ЖТ [3, 31]. Не исключено, что ЖА, как клиническое проявление «ишемического каскада» нарушений метаболизма в миокарде может даже предшествовать

ЭКГ и клиническим признакам ишемии [16, 32]. Есть указания на то, что более высокая частота ВСС связана со снижением порога ФЖ на фоне сочетания ишемии миокарда с гиперсимпатикотонией [9, 33]. Так, одновременная с ишемией активизация симпатического звена вегетативной нервной системы (ВНС) значительно повышает концентрацию адреналина/норадреналина как в системном кровотоке, так и в интерстициальном пространстве ишемизированного миокарда и в пограничной зоне. Этот факт объясняют локальным блокированием механизма обратного нейронального захвата симпатических нейротрансмиттеров [33, 34]. Формирующийся при этом патологический автоматизм в дистальных отделах проводящей системы может служить механизмом развития очага аритмогенеза, или развивающиеся постдеполяризации при достижении порогового потенциала могут индуцировать ЖТ по механизму триггерной активности [31]. В экспериментальных моделях именно такое сочетание - гиперсимпатикотония на фоне ишемии, часто приводило к развитию фатальных ЖА [22, 35].

В то же время существуют работы, в которых не было получено убедительных данных о вкладе ТИМ в развитие ЖА у больных со стабильной ИБС. К примеру, во время суточного мониторирования ЭКГ количество желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) без признаков ишемии миокарда и на ее фоне значительно не различалось. В ходе нагрузочных тестов у этих пациентов количество ЖЭК в претесте, во время эпизодов ТИМ и в восстановительном периоде (ВП) оставалось без значимой динамики [36]. Вероятно, такие данные могут говорить лишь о том, что у пациентов со стабильными формами ИБС могут быть ЖА, которые как индуцированы ТИМ, так и не имеющие таковой связи, что не является противоречием [10, 11].

Установлены тесные взаимосвязи между состоянием ВНС, возникновением ЖА и развитием ВСС [33, 37, 38]. В экспериментальных и клинических исследованиях было замечено, что изменения функции ВНС могут как предшествовать развитию ЖА и, таким образом, являться модулирующим фактором (посредством изменения влияния ВНС на миокард на фоне перенесенного ИМ или хронической ишемии), так и непосредственно провоцировать ЖА - дисбаланс ВНС на фоне ФН, что будет уже выступать как триггерный фактор. Так M.Levy предложил теорию взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС в регуляции сердечной деятельности, получившую название «акцентуированного антагонизма», которая к настоящему моменту признается наиболее обоснованной [39, 40]. Суть ее заключается в том, что ингибирующее влияние парасимпатической активности в сердце прямо пропорционально уровню симпатической активности на пре- и постганглионарном уровнях, но действие вагуса возникает только в условиях достаточной активности симпатического отдела ВНС. D.P.Zipes проиллюстрировал, что денервированные участки миокарда гиперчувствительны к воздействию катехоламинов с диспропорциональным укорочением рефрактерности, появлением дисперсии рефрактерности и формированием очага аритмогенеза [41]. Если гиперсимпатикотония способствует аритмогенезу, то парасим-

патическая нервная система ингибирует отрицательные адренергические влияния на сердце и выполняет протекторную роль в отношении развития ЖА и ВСС у пациентов с ИБС [33, 42, 43]. Однако встречаются работы, в которых, напротив, показано, что повреждение миокарда может вызывать и парасимпатическую денервацию желудочков, что приводит, в целом, к электрической неомогенности миокарда и возникновению ЖА [34, 35].

Именно нарушениями симпато-вагального баланса ряд авторов и объясняет появление ЖА только в ВП нагрузочной пробы, особенно в первые его минуты [44, 45]. ЖА, которые регистрируются в покое (то есть в претестовом периоде; и на 4-й мин ВП и позже), уменьшаются или вовсе исчезают при увеличении симпатической активности (при нагрузке) и появляются / прогрессируют в фазах с преобладанием парасимпатической активности, относят к вагусным / вагусзависимым [10, 46]. Таким образом, один из наиболее изученных, неинвазивных и физиологических способов провокации влияния ВНС на ЖА - пробы с ФН [11, 47]. Показано, что у трети пациентов, у которых ЖА при суточном мониторингировании ЭКГ не были зафиксированы, аритмии выявлялись только во время пробы с ФН. Таким образом, очевидно, что нагрузочные пробы занимают важную позицию в анализе поведения ЖА во время ФН, что во многом обуславливает выбор дальнейшей тактики ведения и лечения пациента [11, 48, 49].

Значение фракции выброса левого желудочка для стратификации риска внезапной сердечной смерти

Среди других параметров стратификации риска ВСС наибольшее внимание уделяется значению сократительной способности ЛЖ. На основании результатов многочисленных исследований и регистров пациенты со сниженной ФВ ЛЖ менее 40% (по Simpson) подлежат пристальному вниманию [49, 50]. Однако все чаще возвращаются к обсуждению, что изолированное использование значения систолической функции ЛЖ, как ведущего предиктора развития ВСС, не в полной мере удовлетворяет стратификации риска. Это подтверждают результаты исследования у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (КД), показавшее отсутствие срабатывания КД у большей части наблюдаемых [50]. С учетом доказанной высокой ценности сниженной ФВ ЛЖ в прогнозе ВСС уделяется большое внимание ЭФИ с программируемой стимуляцией желудочков, в частности у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (40-50%) [51, 52]. Однако по представлениям других авторов не имеет смысла проведение внутрисердечного ЭФИ больным, имеющим показания к имплантации ИКД с целью первичной или вторичной профилактики ВСС (класс III; уровень доказательности B-R) [53]. При этом в большом проценте случаев у этих пациентов после имплантации КД не развивались ЖА, которые требовали бы его срабатывания.

При сопоставлении частоты срабатывания КД у пациентов с ИМ в анамнезе и ФВ ЛЖ >40% с аналогичным показателем в группе у пациентов с ФВ ЛЖ <35% было показано, что они сопоставимы (22% и

21%, соответственно) [54, 55]. Кроме того, имплантация КД является паллиативным дорогостоящим способом профилактики ВСС. В немногочисленных популяционных исследованиях и регистрах с включением тысяч наблюдений показано, что в абсолютных цифрах среди случаев ВСС преобладают пациенты с нормальной ФВ ЛЖ [56]. Так, в крупном голландском регистре (Maastricht Circulatory Arrest Registry) и популяционном американском исследовании (Oregon Sudden Unexpected Death Study) преобладали пациенты с нормальной ФВ ЛЖ [57, 58]. В исследовании 2019 года PRESERVE EF большинство случаев ВСС были зарегистрированы при нормальной ФВ ЛЖ и, по мнению авторов, количество таких пациентов в будущем будет увеличиваться в геометрической прогрессии [54]. Учитывая вышеописанные ограничения учета ФВ ЛЖ в стратификации риска пациентов со стабильной ИБС, стало очевидно, что она должна быть дополнена другими маркерами неблагоприятного прогноза.

Значение постинфарктного рубца в формировании очагов желудочковых аритмий

Анализируя другие патоморфологические факторы, предрасполагающие к развитию ЭНМ у больных ИБС перенесших ИМ, было показано, что потенциальным аритмогенным субстратом у них является зона, разделяющая некротизированный и интактный миокард, где участки фиброза перемежаются с жизнеспособной тканью. Микроархитектура пограничной зоны является результатом комплексных ремоделирующих процессов, вовлекающих кардиомиоциты, фибробласты, клетки воспаления, локальную вегетативную иннервацию, васкуляризацию и микроциркуляцию [59-61]. Количественные и качественные характеристики фиброза миокарда ответственны за снижение эластических свойств сердечной мышцы и последующее развитие диастолической дисфункции, ухудшение сократимости миокарда с формированием систолической дисфункции, развитием нарушений ритма сердца [61].

Установлены статистически значимые корреляции между фиброзом миокарда и аритмическими осложнениями, включая ВСС [62]. Так, 3% увеличение объема соединительной ткани в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии ассоциировано с 50% увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включая желудочковые нарушения ритма [63]. Проаритмические эффекты фиброза миокарда находят подтверждение в клеточной неоднородности - различных ЭФ свойствах кардиомиоцитов и фибробластов [64, 65]. Такая неоднородность сердечной мышцы приводит к замедлению распространения деполяризации и дисперсии рефрактерности, складываются условия для формирования петель re-entry. Для этого необходим однонаправленный блок проведения в участке миокарда; длительность цикла re-entry должна превышать максимальный рефрактерный период одного из звеньев этой петли. Подобные условия реализуются вследствие анатомических предпосылок - наличие участков фиброза / рубцовой ткани или нарушения ионных токов, которые обуславливают различную рефрактерность миокарда, способствуют возникновению ЖА как по механизму re-entry, так и патологического автоматизма [48, 49].

Результаты работ отдельных авторов демонстрируют, что имеет большую клиническую ценность выявление пациентов с незначительными фиброзными полями в миокарде на ранних стадиях сердечной недостаточности (с пограничным снижением ФВ ЛЖ). Однако в рутинной кардиологической практике недостаточно методов, позволяющих на ранних этапах обследования заподозрить его наличие.

На молекулярном уровне при развитии фиброза обнаружена статистически значимая корреляция между концентрацией N-концевого пропептида проколлагена III типа в сыворотке крови и объемной фракцией коллагена III у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью [67]. Основными клетками фиброгенеза в миокарде признаны фибробласты, имеющие наибольшее сродство с интактной тканью, которые также способны образовываться в результате эпителиально-мезенхимального перехода в ответ на повреждение, которое стимулирует экспрессию таких факторов, как ЭД-1, трансформирующий 1β -фактор роста (TGF- 1β) и ангиотензин II [67-70]. Большое значение для инициации фиброза отводится окислительному стрессу - конечному общему пути повреждения миокарда при ИБС [71]. Однако и относительно описанных выше биомаркеров, имеющих на современном этапе наиболее убедительную доказательную базу диагностической ценности, существует ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения. Важным аспектом изучения фиброза является не только его интерпретация в качестве типового патологического процесса, но и рассмотрение как системного поражения различных органов и тканей.

С момента доказательства роли фиброза в развитии дисфункции миокарда как аритмогенного субстрата его стали рассматривать в качестве перспективной терапевтической мишени. Причем, фиброгенез рассматривается именно как динамичный процесс, способный к регрессу или существенному снижению темпов прогрессирования при определенных условиях [72]. В частности, устранение провоцирующего воздействия является одним из основных и эффективных терапевтических подходов. Однако в современной практике наиболее реалистичной терапевтической целью является замедление прогрессирования фиброза, а не его регресс, как возможного воздействия на субстрат желудочкового аритмогенеза [72]. К примеру, лечение основного заболевания, ИБС, такими препаратами, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты альдостерона, статины оказывают антифибротические эффекты. Такая терапия способна вызывать обратное ремоделирование сердца, уменьшать частоту потенциально опасных ЖА [73].

В то же время нельзя не указать, что в некоторых исследованиях было установлено, что у пациентов с перенесенным ИМ в 1,2% случаев возникает ЖТ, очаг которой локализован в части миокарда, не связанного ни с ТИМ, ни с ПИКС. Подчеркивается, что у пациентов с ПИКС возможны ЖТ, исходящие из ЛЖ, но имеющие не-ишемический субстрат. Так, к примеру, ЖТ с локализацией очага в базальных отделах ЛЖ предполагает потенциальный неишемический периваскулярный субстрат [74].

Правожелудочковые аритмии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Отдельного внимания заслуживают аритмии, располагающиеся в правом желудочке (ПЖ), чаще их рассматривают либо как проявление структурной патологии ПЖ (например, при аритмогенной кардиомиопатии ПЖ), либо как идиопатические нарушения ритма. Только отдельные клинические работы освещают проблему ЖА правожелудочковой локализации у пациентов с ИБС. Еще в 1996 г. J.L.Merino и соавт. описали случай пациента с ПИКС в ЛЖ, у которого с помощью инвазивного картирования была верифицирована ЖТ, очаг аритмогенеза, которой локализовался в ПЖ [75]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в 3 клинических случаях успешного лечения ЖА у пациентов с левожелудочковым рубцом после ИМ, очаг которой при этом локализовался в ПЖ [76, 77]. В другом наблюдении было показано, что ЖТ у пациентов с ПИКС, как правило, включает эндокард ЛЖ и вовлечение ПЖ в аритмогенный субстрат считается необычным, однако встречается в 1,8% [78]. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть роль топической диагностики ЖА и детализации причин их возникновения в структурах ПЖ, что, в свою очередь, значимо при выборе подхода к коррекции данных аритмий.

Роль психологического фактора в желудочковом аритмогенезе у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца

Среди важных триггеров, индуцирующих ЖА, многие авторы считают доказанной причинно-следственную связь аритмий с тревожными, тревожно-фобическими, невротическими расстройствами, как в общей популяции, так и среди пациентов со стабильной ИБС [78]. XXI век характеризуется высоким уровнем личностной тревожности при одновременном угнетении социальных связей, что свидетельствует о напряжении психоэмоциональной сферы и, в свою очередь является важнейшим звеном в этиопатогенезе фонового заболевания - ИБС [79-81]. Показано, что ИБС чаще возникает у людей с легковозбудимой нервной системой, выраженным стремлением к соперничеству, постоянному эмоциональному напряжению - поведенческий тип А. Для данного типа личности характерно повышение общего холестерина крови, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, 17-гидроксикортикостероидов, которые являются мощными модифицируемыми факторами риска ИБС. Установлено, что различные отрицательные эмоции (отчаяние, страх, гнев, тревога, тоска) сопровождаются однотипными изменениями ВНС, а именно, повышением активности симпатoadреналовой системы, что приводит к увеличению секреции катехоламинов и запускает гуморальный каскад, предшествующий развитию и способствующий прогрессированию ЭНМ. Такой дисбаланс симпатического и парасимпатического влияния ВНС на сердце - одно из основных звеньев в развитии очага аритмогенеза на фоне как острого, так и хронического стресса [82]. Так, Ch.Vega (2004) в лабораторных условиях, выявил, что тест с воспроизведением гнева, как модель острого психологического стресса, вызывал появление признаков ЭНМ у пациентов с ИБС и имплантированными КД в сравне-

нии с контрольной группой, а D. Magri, G. Piccirillo с соавт. показали, что при увеличении симпатической активности ВНС пропорционально изменялся индекс variability QT-интервала, как проявление временной дисперсии реполяризации миокарда [83]. У пациентов со стабильными формами ИБС при проведении теста «воспроизведение гнева» индекс variability QT-интервала не снижался по сравнению с исходным уровнем. При этом в контрольной группе здоровых людей отмечалось достоверное и значительное снижение индекса variability QT-интервала. Было сделано предположение, что у здоровых лиц снижение этого индекса может быть проявлением протективного влияния вагуса, в то время как, у больных ИБС этот защитный механизм нарушен [84]. В ряде работ при анализе электрограмм и данных дневника пациентов с ишемической кардиомиопатией с имплантированными КД было установлено, что в большинстве случаев разряда КД предшествовал гнев. Такая связь между стрессом и фатальными ЖА была выявлена у пациентов с имплантированными КД в момент трагедии в Нью-Йорке в 2001 году [85]. Результаты ЭФИ исследований показали, что порог для запуска рецидивирующей ЖА при остром психологическом стрессе ниже, чем при ИМ [86]. Все эти данные подчеркивают необходимость развития мультидисциплинарного подхода в кардиологии: взаимодействия с психологами, психотерапевтами, психиатрами, в том числе, для достижения успеха в лечении ЖА и профилактике ВСС.

Описаны и другие возможные провоцирующие факторы аритмогенеза у пациентов со стабильными формами ИБС. Так, обращают на себя внимание

публикации, в которых подчеркивается роль тщательного сбора анамнеза заболевания с подробной детализацией времени появления ЖА относительно клинических проявлений ИБС, анализ электролитного дисбаланса, наличие или достижение стадии компенсации при эндокринной патологии, объем ишемии, площадь и тип распределения фиброза миокарда, прием антиаритмических препаратов и базовой терапии ИБС и сердечной недостаточности что, в свою очередь, может способствовать выбору оптимального пути ведения пациента [2, 9, 11, 87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неоднородность и многофакторный характер причин ЖА у пациентов со стабильными формами ИБС обуславливает необходимость индивидуализированного подхода к выяснению триггерного, модулирующего факторов и патофизиологических условий, которые лежат в основе генеза аритмий: ТИМ, наличие ПИКС, психоэмоциональное и физическое напряжение, влияние ВНС, дисэлектролитные нарушения, проаритмическое действие лекарственных препаратов и др. Устранение этих факторов и эффективное лечение (медикаментозное и хирургическое) основного заболевания сердца (ИБС) - это ведущие условия для достижения успеха в лечении ЖА и профилактике ВСС. Очевидно, необходим системный подход и к созданию классификации ЖА, стратификации их риска в отношении ВСС, который бы учитывал все вышеперечисленные факторы, в первую очередь - клинические сценарии, при которых развивается аритмия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ulus T, Kudaiberdieva G, Gorenek B. The onset mechanism of ventricular tachycardia. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(3): 619-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.034>.
2. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43: 3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>.
3. Bayers de Luna AB, Coumel P, Leclercq JF Curriculum in Cardiology: Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data 157 cases. *American Heart Journal*. 1989;117: 151-159. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(89\)90670-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90670-4).
4. Bauters C, Deneve M, Tricot O, et al. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR Study). *American Heart Journal*. 2014;113: 1142-1145. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.019>.
5. Lown B, Wolf M Approaches to Sudden Death from Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1971;44(1): 130-142. <https://doi.org/10.1161/01.cir.44.1.130>.
6. Ryan M, Lown B, Horn H Comparison of ventricular ectopic activity during 24-hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*. 1975;292: 224-229. <https://doi.org/10.1056/NEJM197501302920502>.
7. Bigger JT Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *American Journal of Cardiology*. 1984;54: 3-8. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(84\)80277-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(84)80277-5).
8. Myerburg RJ, Huikuri HV, Castellanos A Origins classification and significance of ventricular arrhythmias. In: Spooner PM, Rosen MR, eds. *Foundations of Cardiac Arrhythmias*. New York -Basel: Marcel Dekker Inc. 2001;547-569.
9. Дошицин ВЛ Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии. *Российский кардиологический журнал*. 1999;1: 46-51. [Doshchitsin VL Sudden cardiac death and ventricular arrhythmias. *Russian journal of cardiology*. 1999;1: 46-51. (In Russ.)].
10. Трешкур ТВ Клинико-электрокардиографическая характеристика ишемических желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2002;30: 31-38. [Treshkur TV Clinical and electrocardiographic characteristics of ischemic ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2002;30: 31-38. (In Russ.)].
11. Рыньгач ЕА, Трешкур ТВ, Татаринова АА, и др. Алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями высоких градаций. *Терапевтический архив*. 2017;89(1): 94-102. [Ryngach EA, Treshkur TV, Tatarinova AA, et al. Algorithm for the management of patients with stable coronary artery disease and high-grade ventricular arrhythmias. *Ter. arkhiv*. 2017;89(1): 94-102. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789194-102>.
12. Peters RW, Kim HJ, Buser GA, et al. Ischemically mediated sustained monomorphic ventricular tachycardia. Resolution with anti-ischemic therapy. *Chest*. 1993;104(5):

- 1613-1614. <https://doi.org/10.1378/chest.104.5.1613>.
13. Татаринова АА, Рыньгач ЕА, Трешкур ТВ О выборе лечения желудочковых аритмий при ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7): 172-177. [Tatarinova AA, Ryngach EA, Treshkur TV Choice of ventricular arrhythmia therapy in coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7): 3707. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3707>.
14. Трешкур ТВ, Татаринова АА, Рыньгач Е.А. Способ прогнозирования антиаритмической эффективности операции реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с желудочковыми аритмиями, спровоцированными ишемией миокарда. Патент на изобретение 27543000, С1, 31.08.2021. Заявка № 2020133895 от 14.10.2020. [Treshkur TV, Tatarinova AA, Ryngach EA A method for predicting the antiarrhythmic efficacy of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease with ventricular arrhythmias caused by myocardial ischemia. Patent for invention 27543000, C1, 08/31/2021. Application No. 2020133895 dated 10/14/2020. (In Russ.)].
15. Терегулов АЮ, Терегулов ЮЭ, Фадеев ВА, и др. Дифференцированное лечение желудочковых аритмий, индуцированных физической нагрузкой у больных ишемической болезнью сердца. *Практическая медицина*. 2013;69(1): 117-119. [Teregulov AYU, Teregulov YUE, Phadeev VA, et al. Differential treatment of the ventricular arrhythmias induced by physical activity at patients suffering from coronary heart disease. *Practical medicine*. 2013;69(1): 117-119. (In Russ.)].
16. Татаринова АА, Рыньгач ЕА, Трешкур ТВ, и др. Индуцированная нагрузкой желудочковая тахикардия как предиктор развития ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(2): 198-203. [Tatarinova AA, Ryngach EA, Treshkur TV, et al. Ventricular Tachycardia Induced by Exercise Test as a Predictor of Coronary Artery Disease Development. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2): 198-203. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-2-198-203>.
17. Friedman PL, Shook TL, Kirshenbaum JM, et al. Value of the intracoronary electrocardiogram to monitor myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Therapy and prevention. Angioplasty*. 1986;2: 330-340. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.2.330>.
18. Сыренский АВ, Галагудза ММ, Егорова ЕИ, и др. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного повреждения. *Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова*. 2008;94(10): 1171-80. [Syrensky AV, Galagudza MM, Egorova EI, et al. Effect of changes in metabolic and antioxidant status in the severity of myocardial ischemia and its reperfusion. *Russ J Physiol*. 2008;94(10): 1171-80. (In Russ.)].
19. Михин ВП, Швейнов АИ, Харченко АВ Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на аритмическую активность миокарда и показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с нестабильной стенокардией. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2017;5(15): 11-16. [Mikhin VP, Shveyinov AI, Kharchenko AV Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on arrhythmic activity of myocardium and characteristics of cardiac rhythm in patients with unstable angina. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2017;5(15): 11-16. (In Russ.)].
20. George AL Jr Molecular and genetic basis of sudden cardiac death. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123: 75-83. <https://doi.org/10.1172/JCI62928>.
21. Голухова ЕЗ, Громова ОИ, Булаева НИ, и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике. *Кардиология*. 2017;57(12): 73-81. [Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, et al., Sudden Cardiac Death in Patients With Ischemic Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Kardiologiia*. 2017;57(12): 73-81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.12.10069>.
22. Robin M Sh, Yoram Rudy. Electrophysiologic Effects of Acute Myocardial Ischemia. *Circulation Research*. 1997;80: 124-138.
23. Rubart M., Zipes D.P. Mechanisms of sudden cardiac death. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115: 2305-2315.
24. Calvier L, Martinez-Martinez E, Miana M, et al. The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC: Heart Failure*. 2015;3: 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.002>.
25. Jun-Yu Huo, Wan-Ying Jian, Chu Chen, et al. Effects of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors on Inducibility of Ventricular Arrhythmias in Rats with Ischemic Cardiomyopathy. *International Heart Journal*. 2019;60(5): 1168-1175. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-065>.
26. Самолук МО, Григорьева НЮ Современное представление о дисфункции эндотелия у больных с коморбидной сердечно-легочной патологией (обзор). *Медицинский альманах*. 2020;1(62): 27-35. [Samoluk MO, Grigorieva Nyu Current Understanding Of Endothelial Dysfunction In Patients Presenting Comorbid Cardiopulmonary Pathology (Review). *Medical almanac*. 2020;1(62): 27-35. (In Russ.)].
27. Szabo T, Geller L, Merkely B, et al Investigating the dual nature of endothelin-1: ischemia or direct arrhythmogenic effect? *Life Sciences*. 2000;66(26): 2527-2541. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00587-7](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00587-7).
28. Garjani A, Winewright CL, Zeitlin IJ, et al. Effects of endothelin-1 and the ETA-receptor antagonist, BQ123, on ischemic arrhythmias in anesthetized rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1995;25(4): 634-642. <https://doi.org/10.1097/00005344-199504000-00018>.
29. Lin L, Yuan WJ Involvement of endothelin-1 in acute ischaemic arrhythmias in cats and rats. *Clinical Science*. 2002;103(48): 228-232. <https://doi.org/10.1042/CS103S228S>.
30. Kimura S, Bassett AL, Cameron JS, et al. Cellular electrophysiological changes during ischemia in isolated, coronary-perfused cat ventricle with healed myocardial infarction. *Circulation*. 1988;78: 401-406. <https://doi.org/10.1161/01.cir.78.2.401>.
31. Pepine CJ, Morganroth J, McDonald JT, et al. Sudden death during ambulatory electrocardiographic monitoring. *The American Journal of Cardiology*. 1991;68: 785-788.

- [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90654-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90654-4).
32. Mehta D, Curwin J, Gomes JA, et al. Sudden Death in Coronary Artery Disease Acute Ischemia Versus Myocardial Substrate. *Circulation*. 1997; 96: 3215-3222. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.9.3215>.
 33. Chung WH, Lin YN, Wu MY, et al. Sympathetic Modulation in Cardiac Arrhythmias: Where We Stand and Where We Go. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13: 786. <https://doi.org/10.3390/jpm13050786>.
 34. Kalla M, Herring N, Paterson DJ Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2016;199: 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.08.016>.
 35. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. *European Heart Journal*. 2004;25(8): 634-641. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.018>.
 36. Bilchik KC, Stukenborg GJ, Kamath S, et al. Prediction of mortality in clinical practice for Medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *JACC*. 2012;60: 1647-1655. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.028>.
 37. Myerlurg RJ, Kessler M, Castellanos A Pathophysiology of sudden cardiac death. *PACE*. 1991;14: 935-943. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1991.tb04138>.
 38. Inoue H, Zipes DP Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation*. 1987;75: 877-811. <https://doi.org/10.1161/01.cir.75.4.877>.
 39. Levy MN, Zieske H Effect of enhanced contractility on the left ventricular response to vagus nerve stimulation in dogs. *Circulation Research*. 1969;24(3): 303-311. <https://doi.org/10.1161/01.res.24.3.303>.
 40. Levy MN Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulation Research*. 1971;29(5): 437-445. <https://doi.org/10.1161/01.res.29.5.437>.
 41. Zipes DP, Wellens HJ Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 1998;98(21): 2334-2351. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.21.2334>.
 42. Шляхто ЕВ, Новикова ИВ, Рудаков ММ, и др. Желудочковые аритмии у больных ишемической болезнью сердца: современные концепции этиопатогенеза, диагностики и лечения. *Вестник Аритмологии*. 2002;30: 72. [Shlyakheto EV, Novikova IV, Rudakov MM, et al. Ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease: current concepts of etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Arrhythmology*. 2002;30: 72. (In Russ.)].
 43. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circulation Research*. 1991;68: 1471-1481. <https://doi.org/10.1161/01.res.68.5.1471>.
 44. Brack KE, Winter J, Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation - tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2013;18: 389-408. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9314-2>.
 45. Brack KE, Coote JH, Ng NG Vagus nerve stimulation protects against ventricular fibrillation independent of muscarinic receptor activation. *Cardiovascular Research*. 2011;91(3): 437-446. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr105>.
 46. Трешкур ТВ, Капанадзе СТ, Лебедев ДС, и др. Случай идиопатической фибрилляции желудочков, индуцированный вагусной активностью. *Вестник аритмологии*. 2000; 20;76-79. [Treshkur TV, Kapanadze ST, Lebedev DS, et al. A case of idiopathic ventricular fibrillation induced by vagal activity. *Journal of Arrhythmology*. 2000;20: 76-79. (In Russ.)].
 47. Аронов ДМ, Лупанов ВП Функциональные пробы в кардиологии. Москва: МЕД пресс-информ. 2003;69. [Aronov DM, Lupanov VP Functional tests in cardiology. Moscow: MED press-inform. 2003;69. (In Russ.)]. ISBN 978-5-98322-268-7.
 48. Кушаковский МС Аритмии сердца. СПб.: Фолиант. 2007;672. [Kushakovskiy MS Arrhythmias of the heart. SPb.: Foliant. (In Russ.)]. ISBN 978-5-939-29-245-0.
 49. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350: 2140-2150. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>.
 50. Sigh J, Hall W, McNitt S, et al. Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *JACC*. 2005;46: 1712- 1720. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.088>.
 51. Goldberger JJ, Buxton AE, Cain M, et al. Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death: identifying the roadblocks. *Circulation*. 2011;123: 2423-2430. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.959734>.
 52. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352: 225-237. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>.
 53. Ревившили АШ, Неминуший НМ, Баталов РЕ, и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. *Вестник аритмологии*. 2017;89: 2-104. [Revishvili ASH, Neminushchy NM, Batalov, et al. RE Non-invasive topical diagnosis of non-coronary ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2017;89: 2-104. (In Russ.)].
 54. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. *European Heart Journal*. 2019;40: 2940-2949. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz260>.
 55. Ревившили АШ, Носкова МВ, Рзаев ФГ, и др. Неинвазивная топическая диагностика некоронарогенных желудочковых аритмий. *Вестник аритмологии*. 2004;35: 5-15. [Revishvili ASH, Novikova MV, Rzaev FG, et al. Non-invasive topical diagnosis of non-coronary ventricular arrhythmias. *Journal of Arrhythmology*. 2004;35: 5-15. (In Russ.)].
 56. Бокерия ЛА, Ревившили АШ, Неминуший НМ Внезапная сердечная смерть. Москва: ГЭОТАР-Медиа.

- 2011;266. [Bokeria LA, Revishvili ASH, Neminishchiiy NM Sudden cardiac death. Moscow: GEOTAR-Media. 2011;266. (In Russ.]. ISBN 978-5-9704-5629-3.
57. Gorgels AP, Gijssbers C, Vreede-Swagemakers J, et al. Out-of hospital cardiac arrest - the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *European Heart Journal*. 2003;24: 1204-1209. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00191-x](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00191-x).
58. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47: 1161-1166. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.045>.
59. Tatli E, Alicik G, Buturak A, et al. Arrhythmias following Revascularization Procedures in the Course of Acute Myocardial Infarction: Are They Indicators of Reperfusion or Ongoing Ischemia? *Scientific World Journal*. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/160380>.
60. Schmidt A, Azevedo GF, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2007;115: 2006-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653568>.
61. Amoni M, Dries E, Ingelaere S, et al. Ventricular Arrhythmias in Ischemic Cardiomyopathy-New Avenues for Mechanism-Guided Treatment. *Cells*. 2021;10(10): 2629. <https://doi.org/10.3390/cells10102629>.
62. Каретникова ВН, Кашталап ВВ, Косарева СН, и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический архив*. 2017;89(1): 88-93. [Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN, et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. *Ter-arkhiv*. 2017;89(1): 88-93. (In Russ.]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789188-93>.
63. Wu KC, Weiss RG, Thieman DR, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51: 2414-2421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.03.018>.
64. Wong TC, Piehler K, Meier CG, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012;126: 1206-1216. <https://doi.org/10.1161/Circulationaha.111.089409>.
65. Spach MS, Boineau JPMicrofibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 1997;20: 397-413. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1997.tb06199.x>.
66. Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts. *Circulation Research*. 2006;98: 801-810. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000214537.44195.a3>.
67. Печерина ТБ, Кутихин АГ Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10): 3933. [Pecherina TB, Kutikhin AG Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10): 3933. (In Russ.]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3933>.
68. Leask A Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis. *Circulation Research*. 2015;116(7): 1269-76. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305381>.
69. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circulation Research*. 2016;118(6): 1021-40. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306565>.
70. Talman V, Ruskoaho H Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell and Tissue Research*. 2016;365(3): 563-81. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>.
71. Jin L, Zhang J, Deng Z, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy via the secretion of prostaglandin E2. Jin et al. *Stem Cell. Research & Therapy*. 2020;11: 122. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01633-7>.
72. Rockey DC, Bell PD, Hill JA Fibrosis - a common pathway to organ injury and failure. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372: 1138-1149. <https://doi.org/10.1056/nejmr1300575>.
73. Tian J, An X, Niu L Myocardial fibrosis in congenital and pediatric heart disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;13(5): 1660-4. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4224>.
74. Рыньгач ЕА, Татарнинова АА, Жабина ЕС, и др. Случай успешного медикаментозного лечения желудочковой тахикардии у пациента с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(1): 89-95. [Ryngach EA, Tatarinova AA, Zhabina ES, et al. Case of Successful Medical Treatment of Ventricular Tachycardia in a Patient With Ischemic Heart Disease and Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(1): 89-95. (In Russ.]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-02-05>.
75. Merino JL, Almendral J, Villacastín JP, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia from right ventricle late after myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77: 1261-63. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00134-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00134-8).
76. Shalganov TN, Stoyanov MK, Genova KZ Coexistence of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and coronary artery disease in a patient with ventricular tachycardia: a highly unusual combination. *Heart Asia*. 2013;5(1): 49-51. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2013-010274>.
77. Yamada T, Doppalapudi H, McEderly HT, et al. Demonstration of a right ventricular substrate of ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Europace*. 2011;13(1): 133-135. <https://doi.org/10.1093/europace/euq345>.
78. Yokokawa M, Good E, Crawford T, et al. Value of right ventricular mapping in patients with postinfarction ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2012;9: 938 - 942. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.02.003>.
79. Оганов РГ Болезни сердца: руководство для врачей. 2016. М.: Литтерра; 118-127. [Oganov RG Heart disease: a guide for physicians. 2016. M.: Litterra; 118-127. (In Russ.].

80. Чазов ЕИ Руководство по кардиологии. 2014. М.: МИА. [Chazov EI Guide to cardiology. 2014. M.: MIA. (In Russ.)].
81. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, 2021; 42(34): 3227-3337, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
82. Lampert R Anger and ventricular arrhythmias. *Current Opinion in Cardiology*. 2010;25(1): 46-52. <https://doi.org/10.1097/hco.0b013e32833358e8>.
83. Vega C, Barclay L Mental stress can induce cardiac instability. CME Released. 2004. CME Released. - 22.03.2004.
84. Lampert R, Jain D, Burg MM, et al. Destabilizing Effects of Mental Stress on Ventricular Arrhythmias in Patients with Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circulation*. 2000;101: 158-164. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.2.158>.
85. Steinberg JS, Arshad A, Kowalski M, et al. Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Centre attack. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6): 1261-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.032>.
86. Lampert R, Joska T, Burg MM, et al. Emotional and Physical Precipitants of Ventricular Arrhythmia. *Circulation*. 2002;106: 1800-05. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000031733.51374.c1>.
87. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминуший НМ и др. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7): 4600. [Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7): 4600. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4600>.