

Оценка состояния метаболизма и перфузии миокарда при некоронарогенных желудочковых нарушениях ритма

Е.В. Пармон, Д.В. Рыжкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Пармон Е.В. — ведущий научный сотрудник, директор научно-образовательного центра ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Рыжкова Д.В. — ведущий научный сотрудник, заведующая научно-исследовательской лабораторией ядерной кардиологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7 (812) 702–68–27, +7 911–212–08–36. E-mail: parmon@almazovcentre.ru (Пармон Елена Валерьевна).

Резюме

Состояние метаболизма и перфузии миокарда у пациентов с некоронарогенными аритмиями, в частности с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) изучено недостаточно. Большая надежда возлагается на лучевые технологии визуализации сердца, в том числе методики ядерной медицины. **Целью исследования** явилась оценка состояния перфузии и метаболизма жирных кислот (ЖК) в миокарде у пациентов с некоронарогенной желудочковой аритмией с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) миокарда с ^{11}C -бутиратом натрия (^{11}C -БН) и перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с $^{99\text{mTc}}$ -тетрафосмином в покое и на фоне пробы с физической нагрузкой (ФН). **Материалы и методы.** Обследовано 3 группы пациентов: 16 пациентов с ЖНР некоронарогенной природы (9 мужчин и 7 женщин, средний возраст — $44 \pm 6,5$ года) и 2 контрольных группы по 10 человек [для выявления закономерности захвата и распределения радиофармпрепарата (РФП) в норме и при явном дефекте перфузии], сопоставимые по полу и возрасту: одна — с доказанной ишемической болезнью сердца (ИБС) и ЖНР, вторая — здоровые лица. **Результаты.** У здоровых пациентов наблюдалось равномерное распределение перфузионного РФП в миокарде левого желудочка, отсутствие дефектов перфузии, равномерное распределение и быстрое выведение ^{11}C -БН. У пациентов с ИБС отмечались стабильные или преходящие дефекты перфузии, снижение экстракции и замедление метаболизма ЖК в участках нарушений перфузии. В изучаемой группе по данным ПЭТ у большинства (93,75 %) были выявлены незначительной степени нарушения перфузии миокарда: диффузная гетерогенность в покое без соответствия бассейну определенной коронарной артерии при ФН и диффузно-неравномерная аккумуляция свободных ЖК без изменения периода полувыведения РФП. Изменения были схожи как у пациентов с известной причиной ЖНР, так и без таковой. **Выводы.** Таким образом, используемые радионуклидные методики являются надежными методами оценки перфузии и метаболизма миокарда и позволяют исключить ишемическую природу заболевания аритмии и судить об имеющейся одинаковой неоднородности микроциркуляции и метаболизма при различных заболеваниях, которые объединяет синдром желудочковой аритмии.

Ключевые слова: желудочковая аритмия, перфузия, метаболизм, позитронно-эмиссионная томография, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография.

Assessment of perfusion and metabolism of myocardium in noncoronarogenic ventricular arrhythmia

E.V. Parmon, D.V. Ryzhkova

Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To analyze myocardial blood flow and metabolism in patients with high gradation nonischemic ventricular arrhythmia (VA). **Design and methods.** Sixteen patients (9 males, 7 females, average age — $44 \pm 6,5$ years) were enrolled. One-photon emission computer tomography with ^{99m}Tc -tetraphosphine at rest and at the physical training (veloergometry) were performed for myocardial perfusion examination. Estimation of fatty acids metabolism in myocardium was performed by positron-emission tomography (PET) with ^{11}C -natrium butyrate. Control groups included age- and sex-matched 10 patients with coronary artery disease (CAD) and VA and 10 healthy volunteers. **Results.** At rest diffused equal distribution of ^{99m}Tc -tetraphosphine was revealed in 93,75 % patients. Reversible diffused stress-induced defects were found at exercise training test, but the changes were not significant. There were no changes in myocardial metabolism and no changes in the rate of fatty acids metabolism. Thus, diffused changes of metabolism and perfusion of left ventricle were found in the most patients with VA. Whereas there were no changes in healthy volunteers, and we found reduced extraction and velocity of fatty acids utilization in areas of left ventricle with stress-induced changes of perfusion in the group with CAD and VA. **Conclusions.** PET is an effective method to confirm nonischemic character of VA, and in most cases of VA it is helpful to find diffused changes of metabolism and perfusion of left ventricle. These might be important when a treatment approach is to be chosen.

Key words: ventricular arrhythmia, perfusion, metabolism, positron-emission tomography, one-photon emission computer tomography.

Статья поступила в редакцию 11.02.14 и принята к печати 26.03.14.

Введение

Субстрат некоронарогенных желудочковых нарушений ритма (ЖНР) варьирует от ярко выраженной кардиомиопатии (КМП) до абсолютно интактного сердца. Аритмия может быть следствием происходящих процессов в миокарде. Каково же состояние метаболизма и перфузии миокарда в таких случаях? Ответ на этот вопрос неоднозначен. Можно предположить, что гибель или апоптоз кардиомиоцитов в совокупности с разрастанием фиброзной и/или жировой ткани в межклеточном пространстве приводит к снижению кровотока на уровне микроциркуляторного русла и гипоксии жизнеспособных кардиомиоцитов. При этом происходят существенные изменения во внутриклеточном электролитном балансе кардиомиоцитов, приводящие к нарушению процессов реполяризации, электрической нестабильности миокарда и формированию очага аритмогенеза. Для изучения прижизненного состояния метаболизма и перфузии миокарда большая надежда возлагается на лучевые технологии визуализации сердца, в том числе методики ядерной медицины [1]. В настоящее время сведения о диагностической эффективности радионуклидных методов исследования у пациентов с некоронарогенными ЖНР весьма немногочисленны [2, 3].

Изменения метаболизма миокарда как возможная причина появления некоронарогенных желудочковых нарушений ритма

На протяжении всей жизни человека сердечная мышца непрерывно выполняет электрическую,

механическую и биохимическую функции, для поддержания которых в кардиомиоцитах бесперебойно и в достаточном количестве должна вырабатываться энергия. Энергетический метаболизм сердечной мышцы — многоэтапный процесс, который включает в себя образование высокоэнергетического соединения — аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в митохондриях, внутриклеточный транспорт молекул АТФ и их утилизацию в ходе энергозависимых процессов жизнедеятельности клетки. Метаболическими источниками биологического синтеза АТФ служат глюкоза, длинноцепочечные жирные кислоты, аминокислоты, кетонные тела и молочная кислота. При достаточном поступлении кислорода 60–80 % АТФ образуется за счет окисления длинноцепочечных свободных жирных кислот. Независимо от исходного энергетического субстрата, основным источником для образования АТФ в митохондриях служит ацетил-коэнзим А, который, в свою очередь, подвергается конечной метаболической деградации в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса) с образованием молекул восстановленных никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и флавинадениндинуклеотида (ФАДН). Дальнейшее окисление НАДН и ФАДН осуществляется ферментами дыхательной цепи в митохондриях и сопряжено с процессом окислительного фосфорилирования, то есть образованием АТФ за счет этерификации минерального фосфата. Вновь образованная аденозинтрифосфорная кислота под действием белка-транспортера адениннуклеотид-транслоказы перемещается из митохондрий в цитозоль и используется в различных метаболических

реакциях, в том числе для осуществления сократительной функции миокарда и трансмембранного АТФ-зависимого транспорта ионов.

Хорошо известно, что ЖНР могут наблюдаться при различных заболеваниях, в патогенезе которых лежит митохондриальная дисфункция и, как следствие, нарушение энергетического метаболизма. К этим заболеваниям относятся гипер- и гипотиреоз, дефицит витаминов, ожирение [4]. Исследованиями последних лет установлено, что митохондриальная дисфункция вследствие мутации митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты может стать патогенетической основой КМП, ранее считавшихся «идиопатическими» [5, 6]. Формирование КМП может наблюдаться при типичных митохондриальных синдромах MERRF и MELAS, митохондриальной миопатии и других [7]. При генетически детерминированных дефицитах цитохром-С-оксидазы и карнитина, снижении активности I, IV или II и III комплексов цепи дыхательных ферментов митохондрий и низкой активности пальмитил-коэнзим-А-дегидрогеназы в большинстве случаев наблюдается гипертрофическая КМП (ГКМП), сопровождающаяся ЖНР. Дефекты генов, ответственных за синтез ферментов окислительного метаболизма, фенотипически могут проявиться в нарушении атриовентрикулярной проводимости [8, 9]. Нельзя не отметить, что в норме имеется регионарная неоднородность митохондриальной функции и наличие так называемых верхушечно-базальных и эндо-эпикардиальных «энергетических градиентов», что приводит к электрофизиологической гетерогенности миокарда — основному субстрату риентри аритмий [10].

Для стабильности электрических процессов в миоцитах необходимо поддержание внутриклеточного ионного гомеостаза, который обеспечивают АТФ-зависимые ионные каналы. В ходе экспериментальных исследований установлено, что мутации генов, кодирующих белки АТФ-чувствительных К-каналов ассоциированы с нарушением сигнальной цепи нуклеотидов и формируют стресс-уязвимый фенотип с чрезмерно высокой восприимчивостью к повреждениям, развитию КМП и появлению аритмии [11]. В других исследованиях выявлено проаритмогенное влияние гипоксии на работу L-типа Ca^{2+} каналов [12].

Таким образом, имеющиеся данные о причинно-следственной связи между нарушениями энергетического метаболизма миокарда и развитием синдрома ЖНР единичны, а результаты подобных исследований противоречивы, что определяет несомненную актуальность этого вопроса.

Состояние коронарной микроциркуляции при некоронарогенных желудочковых нарушениях ритма

Хорошо известно, что ишемия миокарда может быть обусловлена не только стенозирующим атеросклерозом эпикардиальных коронарных артерий, но и патологией интрамуральных микрососудов. К сосудам микроциркуляторного русла относят артериолы, капилляры, венулы и артериоло-венулярные анастомозы. Таким образом, это комплекс мелких сосудов, обеспечивающий кровенаполнение органов, межсосудистый обмен и тканевый гомеостаз. Изолированные патологические изменения микрососудистого русла (по данным биопсии в 30–50 % случаев) наблюдаются при многих заболеваниях: гипертрофии миокарда, кардиосклерозе, КМП, миокардите, метаболическом синдроме, системных заболеваниях соединительной ткани, например, пролапсе митрального клапана (ПМК), амилоидозе, ГКМП [2, 13, 14]. В основе патогенеза нарушений коронарной микроциркуляции лежат обратимые процессы (дисфункция эндотелия, нарушения реологических параметров крови, диастолическая дисфункция, дисбаланс вегетативной нервной системы при синдроме Тако-Тсуба) и необратимые изменения (ремоделирование сосудистой стенки, несоответствие количества капилляров возросшей массе сердца при его гипертрофии) [15].

В ряде исследований показано, что патология микрососудистого русла может являться ключевым звеном в развитии синкопальных состояний, жизнеугрожающих аритмий и даже быть причиной внезапной смерти [16]. Изучена роль фибромускулярной дисплазии артерий синусового и атриовентрикулярного узлов, однако происхождение изменений интрамиокардиальных сосудов у внезапно умерших больных в случае отсутствия признаков ГКМП и ПМК объяснить пока нельзя [17]. Весьма противоречивы результаты исследования перфузии миокарда у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ). В исследовании Nemes A. и соавторов (2005) с помощью контрастной эхокардиографии были обнаружены дефекты перфузии в участках жировых отложений [3]. С другой стороны, Martinez R.U. с соавторами (2001) на основании данных перфузионной сцинтиграфии не выявили патологических изменений коронарной микроциркуляции при АДПЖ [2].

Таким образом, общее мнение по вопросу о состоянии миокардиальной микроциркуляции и метаболизма миокарда у пациентов с неишемическими ЖНР фактически отсутствует. Сведения о диагностической эффективности лучевых технологий кардиовизуализации комплексной оценки коронарной гемодинамики

и энергетического метаболизма весьма немногочисленны. Вышесказанное диктует необходимость привлечения методов лучевой диагностики, позволяющих получить наиболее надежную информацию о состоянии кровоснабжения и метаболизма миокарда.

Целью настоящего исследования была оценка состояния перфузии и метаболизма жирных кислот в миокарде у пациентов с некоронарогенной желудочковой аритмией с привлечением радионуклидных методов исследования: позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) миокарда с ^{11}C -бутиратом натрия (^{11}C -БН) и перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с $^{99\text{mTc}}$ -тетрафосмином в покое и на фоне пробы с физической нагрузкой (ФН).

Материалы и методы

Было обследовано 3 группы пациентов. Группу 1 составили 16 пациентов с ЖНР некоронарогенной природы (9 мужчин и 7 женщин, средний возраст — $44 \pm 6,5$ года), причем у 8 (5 мужчин и 3 женщины, средний возраст — $43 \pm 7,5$ года) из них этиология ЖНР была неясна, а у остальных 8 (4 мужчин и 4 женщины, средний возраст — $44 \pm 5,5$ года) была выявлена некоронарогенная причина ЖНР (4 — с АДПЖ, 3 — с постмиокардитическим кардиосклерозом, 1 — с ПМК I степени, 1 — с синдромом Холта-Орама). Давность ЖНР у пациентов составила $5 \pm 3,8$ года. Обморочных состояний ни у кого из пациентов не было. Ощущения измененного сердцебиения беспокоили 12 пациентов (75 %). Среднее количество одиночных ЖНР в час было 418 ± 315 эпизодов, парных — 23 ± 3 эпизода. У 87,5 % наблюдались пароксизмы неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии. По количеству, давности аритмии группы с известной и невыявленной причиной ЖНР значимо не отличались.

Были обследованы еще две группы контроля по 10 человек, сопоставимые по полу и возрасту: одна — с доказанной ишемической болезнью сердца (ИБС) и ЖНР (6 мужчин и 4 женщины, средний возраст — $48 \pm 4,6$ года), вторая — здоровые лица (без признаков заболевания сердечно-сосудистой системы) (7 мужчин и 3 женщины, средний возраст — $46 \pm 3,2$ года). Все три группы были сопоставимы по возрасту. Обследование лиц контрольных групп позволило выявить закономерности захвата и распределения радиофармпрепарата (РФП) в норме и при явном дефекте перфузии.

Исследования ПЭТ и ОФЭКТ проводились на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Позитронная эмиссионная томография с ^{11}C -бутиратом натрия проводилась на аппаратуре «Ecat-Exact-47» фирмы «Siemens» (Германия) и включала трансмиссионное и эмиссионное сканирование. Процедура выполнялась пациентам в покое натощак (голодание не менее 6 часов) для исключения отрицательного влияния гиперинсулинемии на накопление РФП в миокарде. Все препараты отменялись за 24–48 часов до исследования. Эмиссионное сканирование выполнялось с применением ^{11}C -БН — РФП на основе соли нативной короткоцепочечной жирной кислоты (ЖК) (масляной кислоты). После внутривенного введения ^{11}C -БН экстрагируется кардиомиоцитами и включается в обменные процессы, затем радионуклидная метка выводится через легкие в виде $^{11}\text{CO}_2$. Доза ^{11}C -БН рассчитывалась по формуле 150 МБк на единицу площади поверхности тела.

ПЭТ проводили в динамическом режиме по протоколу 6 кадров по 10 секунд, 4 кадра по 1 минуте, 2 кадра по 2 минуты и 5 кадров по 4 минуты. На реконструированном изображении, на котором хорошо визуализировался левый желудочек (ЛЖ) (с 7 по 10 кадр) выбирали зоны интереса, соответствующие миокарду ЛЖ и строили графики «активность/время». По графику «активность/время», построенному с области миокарда ЛЖ определяли параметр: период полувыведения РФП из миокарда ($T_{1/2}$), который косвенно отражает скорость утилизации ЖК в различных участках миокарда ЛЖ. Для оценки распределения ^{11}C -БН в миокарде применяли визуальный анализ. Он проводился с использованием статических изображений миокарда ЛЖ. Обработку изображений проводили по срезам, сформированным по вертикальной, горизонтальной и короткой осям ЛЖ, с толщиной среза равной 0,5 см. Для получения статического изображения миокарда ЛЖ, которое характеризует захват и распределение ^{11}C -БН, суммировали кадры от момента окончания прохождения болюса до конца фазы накопления (7–10 кадры).

Методика перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с $^{99\text{mTc}}$ -тетрафосмином в покое и на фоне физической нагрузки

В группе контроля антиангинальные препараты отменяли не менее чем за сутки, а пролонгированные — за 48 часов до исследования. ОФЭКТ проводили дважды: в покое и на пике ФН (велозргометрия) по двухдневному протоколу. РФП вводили при появлении клинических или электрокардиографических признаков ишемии миокарда или при

достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений. Исследование проводили на двух-детекторном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе «E.cam» фирмы «Siemens». Сбор данных осуществляли через 0,5 часа после введения 370 МБк РФП при исследовании с нагрузкой и через 1 час при исследовании в покое. Запись нативного сцинтиграфического изображения выполняли в 32 проекциях в матрицу 64×64 пикселя и с zoom 1,45. Реконструкцию нативных данных осуществляли методом обратного проецирования с формированием 20–25 поперечных срезов сердца. Анализ полученных результатов производили по срезам, построенным по трем осям ЛЖ с использованием визуальных и полуколичественных критериев [19]. Дефекты перфузии считали стабильными, если при пробе с фармакологической нагрузкой их размеры оставались неизменными, а степень нарушения перфузии изменялась менее чем на 1 балл по сравнению с исходным состоянием. Частично-обратимые дефекты перфузии характеризовались наличием гипоперфузии в покое, степень которой усугублялась на фоне нагрузочной пробы на 1 балл и более. Обратимый дефект проявлялся гипоперфузией только на фоне нагрузочной пробы. Топическую оценку проводили в соответствии с 16-сегментарной моделью ЛЖ.

При обработке результатов использовали программное обеспечение STATISTICA с применением описательных статистических методов, частотного анализа, для оценки значимости различий показателей между группами применяли непараметрические критерии.

Результаты

1. Оценка перфузии и метаболизма миокарда у здоровых лиц

У пациентов без нарушений ритма и признаков заболевания сердечно-сосудистой системы наблюдалось равномерное распределение перфузионного РФП в миокарде ЛЖ, отсутствие стресс-индуцированных и стабильных дефектов перфузии, равномерное распределение и быстрое выведение ^{11}C -БН (рис. 1, 2). Его период полувыведения ($T_{1/2}$) из миокарда ЛЖ в среднем составил $18,4 \pm 2,6$ минуты.

В данной группе график «активность/время», построенный над областью миокарда ЛЖ, представляет собой биэкспоненциальную кривую и включает в себя фазу «плато», отражающую накопление РФП в миокарде, за которой следуют две фазы элиминации ^{11}C -БН — быстрая, соответствующая процессу β -окисления, и медленная, имеющая отношение к образованию и утилизации фосфолипидов и триглицеридов.

2. Оценка перфузии и метаболизма миокарда у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма на фоне доказанной ишемической болезни сердца

Участки постинфарктного кардиосклероза и стресс-индуцированной ишемии миокарда были выявлены радионуклидными методами как стабильные (зоны постинфарктного кардиосклероза) или преходящие (транзиторная ишемия) дефекты перфузии (рис. 3).

У пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий на статическом изображении миокарда ЛЖ отмечалось снижение накопления РФП в зонах ишемии по сравнению с интактными отделами миокарда. В этих же зонах отмечалось замедление выведения РФП, что объясняется накоплением промежуточных продуктов метаболизма ^{11}C -БН в зоне гипоксии (рис. 4). У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и электрокардиографическими признаками трансмурального повреждения миокарда в зоне рубца отмечался выраженный дефект накопления РФП, что свидетельствует об отсутствии метаболических процессов в зоне постинфарктного кардиосклероза. Период полувыведения ($T_{1/2}$) ^{11}C -БН из гипоксичных участков миокарда ЛЖ в среднем составил $25,6 \pm 2,2$ минуты.

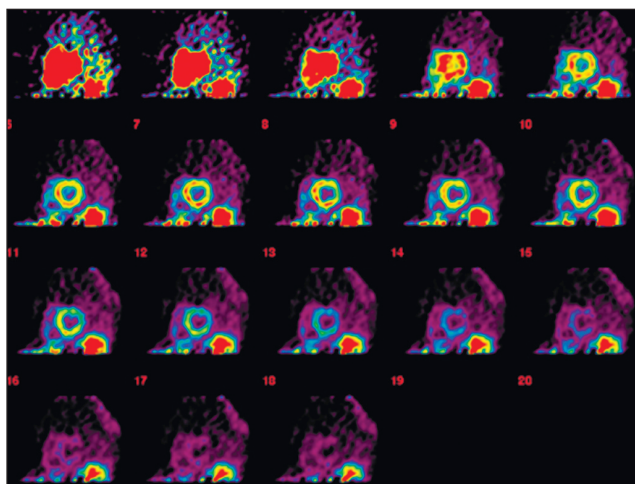
Таким образом, у пациентов с ИБС отмечались стабильные или преходящие дефекты перфузии, снижение экстракции и замедление метаболизма ЖК в участках стресс-индуцированных нарушений перфузии.

3. Оценка перфузии и метаболизма миокарда у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма на фоне известных некоронарогенных заболеваний миокарда и при неясной этиологии

По данным ПЭТ у большинства (15 пациентов) (93,75 %) наблюдалось диффузное неравномерное распределение РФП, то есть была выявлена диффузно неравномерная аккумуляция ^{11}C -БН, что свидетельствовало о нарушении экстракции свободных ЖК кардиомиоцитами (рис. 5). Однако форма графика «активность/время», а также период полувыведения РФП из миокарда практически не отличались от группы контроля, что свидетельствовало об отсутствии гипоксии кардиомиоцитов в состоянии покоя. Только у одного пациента (6,25 %) с идиопатическими ЖНР изменений аккумуляции не было.

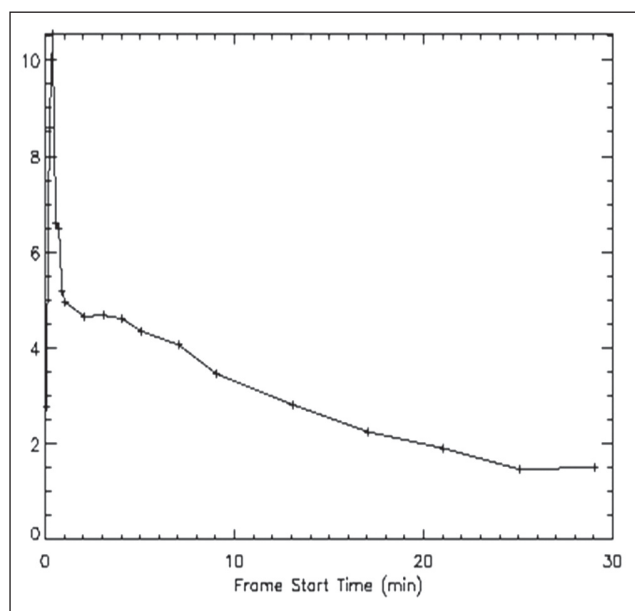
По данным ОФЭКТ также у большинства (15 пациентов) (93,75 %) наблюдалась диффузно-неравномерная аккумуляция РФП в покое. В ходе ФН у 6 пациентов (3 из группы с известными заболеваниями и 3 больных с невыявленными при-

Рисунок 1. Позитронно-эмиссионная томография миокарда с ^{11}C -бутиратом натрия для оценки метаболизма жирных кислот



Примечание: Динамическая серия (цифры соответствуют минутам) томосцинтиграмм левого желудочка пациента без нарушений ритма и патологии сердечно-сосудистой системы.

Рисунок 2А. Данные позитронно-эмиссионной томографии миокарда с ^{11}C -бутиратом натрия с оценкой метаболизма жирных кислот у здорового пациента



Примечание: График «активность/время», характеризующий скорость элиминации ^{11}C -бутирата натрия из миокарда левого желудочка. $T_{1/2}$ норм. = 13 минут.

Рисунок 2Б. Данные позитронно-эмиссионной томографии миокарда с ^{11}C -бутиратом натрия с оценкой метаболизма жирных кислот у здорового пациента

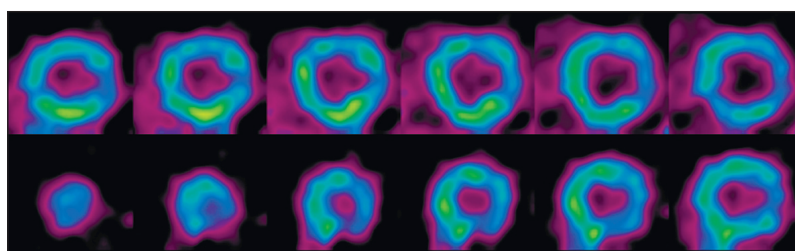
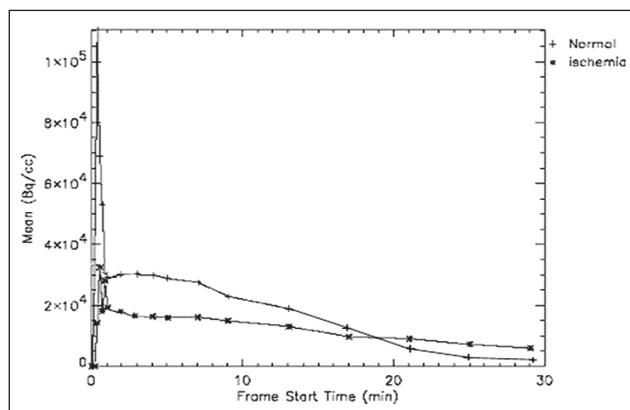
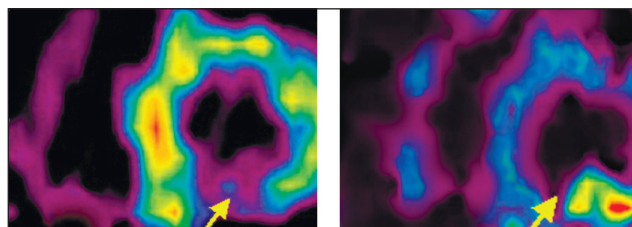


Рисунок 3А. Исследование перфузии и метаболизма миокарда с ^{11}C -бутиратом натрия у пациентки Н. (60 лет) с ишемической болезнью сердца



Примечание: Срезы миокарда по короткой оси левого желудочка. Первый скан — слева, 2–4-я минута от момента инъекции радиофармпрепарата. Второй скан — справа, 21-я минута от момента инъекции радиофармпрепарата. Стрелкой показан участок гипоперфузии. На первом скане при исследовании с ^{11}C -бутиратом натрия отмечается уменьшение его захвата в нижней стенке. На втором скане в той же зоне определяется задержка выведения ^{11}C -бутирата натрия, что свидетельствует о замедлении окислительного метаболизма в указанной области.

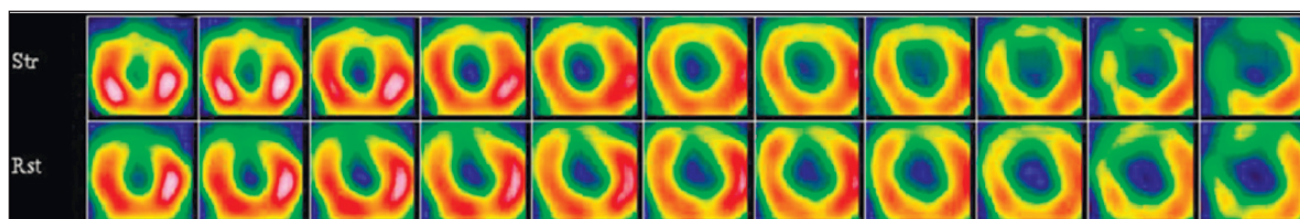
Рисунок 3Б. Исследование перфузии и метаболизма миокарда с ^{11}C -бутиратом натрия у пациентки Н. (60 лет) с ишемической болезнью сердца



Примечание: Графики «активность/время», характеризующие скорость элиминации ^{11}C -бутирата натрия из миокарда левого желудочка. Верхняя кривая — $T_{1/2}$ норм. = 17 минут, нижняя кривая — $T_{1/2}$ гипоксия = 25 минут; $T_{1/2}$ — период полувыведения ^{11}C -бутирата натрия.

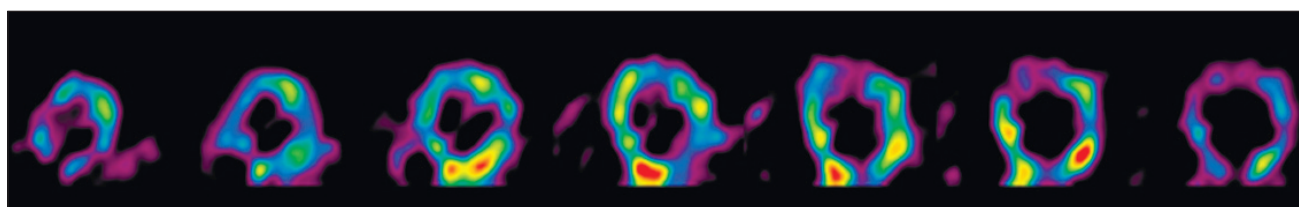
Примечание: Серия томограмм на 2–4-й минуте от момента инъекции радиофармпрепарата. Наблюдается гомогенное распределение и быстрое выведение бутирата натрия из миокарда левого желудочка.

Рисунок 4А. Исследование перфузии и метаболизма миокарда у пациентки 3. (49 лет) с некоронарогенными желудочковыми нарушениями ритма (синдром Холта-Орама)



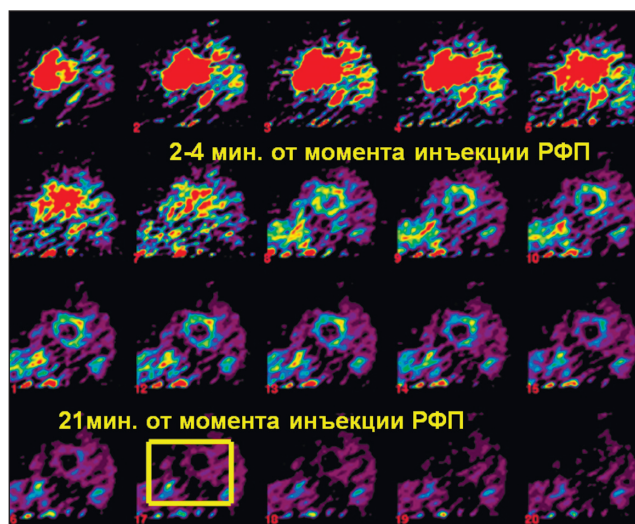
Примечание: Перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{99m}Tc -Myoview (нижний ряд — исследование в покое, верхний ряд — при физической нагрузке).

Рисунок 4Б. Исследование перфузии и метаболизма миокарда у пациентки 3. (49 лет) с некоронарогенными желудочковыми нарушениями ритма (синдром Холта-Орама)



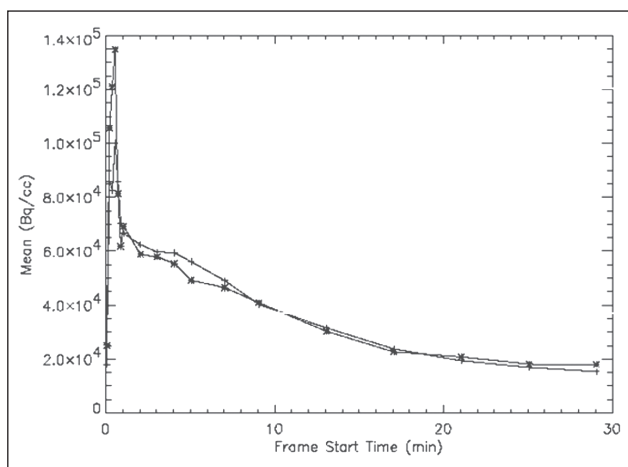
Примечание: Позитронно-эмиссионная томография с ^{11}C -бутиратом натрия с оценкой метаболизма жирных кислот, 2–4 мин. от момента инъекции радиофармпрепарата.

Рисунок 4В. Исследование перфузии и метаболизма миокарда у пациентки 3. (49 лет) с некоронарогенными желудочковыми нарушениями ритма (синдром Холта-Орама)



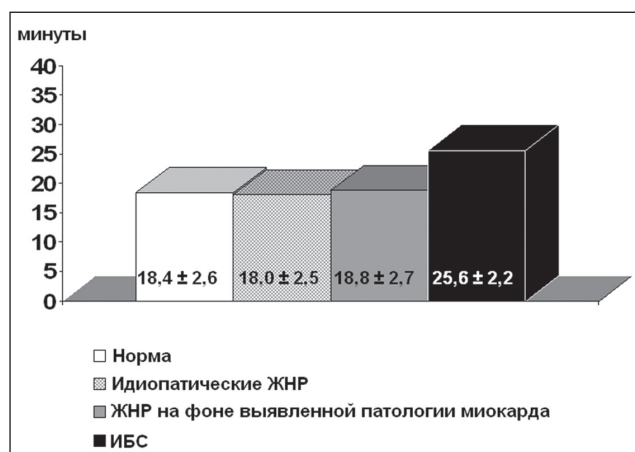
Примечание: Позитронно-эмиссионная томография с ^{11}C -бутиратом натрия с оценкой метаболизма жирных кислот. Динамическая серия томосцинтиграмм левого желудочка.

Рисунок 4Г. Исследование перфузии и метаболизма миокарда у пациентки 3. (49 лет) с некоронарогенными желудочковыми нарушениями ритма (синдром Холта-Орама)



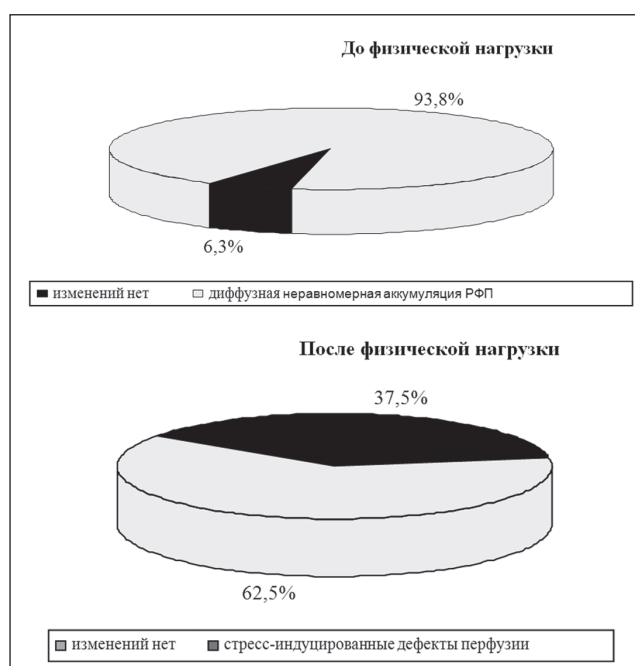
Примечание: Графики «активность/время», характеризующие скорость элиминации ^{11}C -бутирата натрия из миокарда левого желудочка. Верхняя кривая — $T_{1/2}$ передняя стенка ЛЖ = 16 минут, нижняя кривая — $T_{1/2}$ нижняя стенка левого желудочка = 17 минут.

Рисунок 5. Период полувыведения ^{11}C -бутирата натрия из миокарда левого желудочка в различных группах больных



Примечание: ЖНР — желудочковые нарушения ритма; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 6. Состояние перфузии миокарда у обследованных больных с неишемическими желудочковыми нарушениями ритма по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмином до и после нагрузочной пробы



чинами ЖНР) имели место стресс-индуцированные дефекты перфузии (рис. 6), которые были расположены мозаично, не образуя секторов, соответствующих бассейну определенной коронарной артерии. Различий по количеству и морфологии выявляемой с помощью ФН желудочковой аритмии у пациентов со стресс-индуцированными дефектами перфузии и без таковых выявлено не было. Клинических и электрокардиографических данных

за ИБС в ходе пробы с ФН до ОФЭКТ получено не было. Учитывая, что это была вторая нагрузочная проба (первая проводилась на этапе отбора в группу неишемических ЖНР), то можно говорить о том, что отрицательные результаты первого теста с ФН были воспроизводимы.

В таблице представлена сравнительная характеристика результатов ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмином и ПЭТ с ^{11}C -БН у пациентов изучаемой группы в сравнении со здоровыми лицами и с пациентами с доказанной ИБС.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) ^{11}C -БН из миокарда ЛЖ в среднем у пациентов с идиопатическими ЖНР составил $18,0 \pm 2,5$ минуты (рис. 6), а с известными некоронарогенными причинами ЖНР — $18,8 \pm 2,7$ минуты, что, с одной стороны, было существенно выше, чем в группе ИБС, и сопоставимо с показателями в группе контроля, а с другой стороны, незначимо отличалось друг от друга в группе некоронарогенных ЖНР. Это позволило сделать вывод о схожести групп пациентов с уточненной причиной ЖНР и без таковой.

Таким образом, по данным ОФЭКТ и ПЭТ у большинства больных (15 пациентов) (93,75 %) с неишемическими ЖНР в сравнении с контрольными группами были выявлены незначительной степени нарушения перфузии миокарда: диффузная гетерогенность перфузии миокарда в покое без соответствия бассейну определенной коронарной артерии при ФН и диффузно-неравномерная аккумуляция свободных ЖК без изменения периода полувыведения РФП. Изменения были схожи как у пациентов с известной причиной ЖНР, так и без таковой.

Обсуждение

В настоящее время в отечественной кардиологической практике метаболические изменения при жизни диагностируются недостаточно достоверно или остаются нераспознанными. В рамках настоящего исследования была впервые произведена оценка тканевого метаболизма и перфузии у лиц с некоронарогенной желудочковой аритмией с помощью радионуклидных методов обследования: ПЭТ миокарда с ^{11}C -БН и перфузионной ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмином. Радионуклидные методы позволяют объективизировать состояние коронарной микроциркуляции и метаболизма миокарда ввиду взаимосвязи этих процессов. Данные методики снижают необходимость выполнения селективной коронарографии как диагностической процедуры.

У лиц в группе с некоронарогенными ЖНР не было выявлено значительных изменений графика «активность-время», периода полувыведения РФП

Таблица

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ С ^{99m}Tc -ТЕТРАФОСМИНОМ И ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С ^{11}C -БУТИРАТОМ НАТРИЯ) У РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

№ па- циен- тов	Пол / средний возраст	Диагноз	ОФЭКТ с ^{99m} Tc-тетрафосмином		ПЭТ с ¹¹ C-бутиратом натрия	
			Распределение РФП до ФН	Распределение РФП на фоне ФН	Распределение РФП	Период полувыве- дения (T _{1/2})
Исследуемая группа пациентов с некоронарогенными заболеваниями миокарда						
8	9 мужчин / 7 женщин 44 ± 6,5 года	ЖНР без ИБС	93,75 % — диффузно- неравномерная аккумуляция РФП 6,25 % — изме- нений нет	62,5 % — отсутствие стресс-индуцированных и стабильных дефектов перфузии 37,5 % — стресс- индуцированные дефек- ты перфузии	93,75% — диффуз- но неравномерный захват и выведение РФП 6,25 % — измене- ний нет	18,2 ± 2,5 минуты
А. На фоне известных заболеваний миокарда						
8	4 мужчин / 4 женщины 44 ± 5,5 года	ЖНР без ИБС	100% — диффузно- неравномерная аккумуляция РФП	87,5% — отсутствие стресс-индуцированных и стабильных дефектов перфузии 12,5% — стресс- индуцированные дефек- ты перфузии (1 пациент, расположение дефекта перфузии не соответ- ствует ходу коронарной артерии)	100 % — диффузно неравномерный захват и выведение РФП	18,8 ± 2,7 минуты
Б. Идиопатические ЖНР						
10	4 мужчин / 4 женщины 43 ± 7,5 года	ЖНР без ИБС	87,5 % — диффузно- неравномерный захват и выведе- ние РФП 12,5 % — изме- нений нет	75 % — отсутствие стресс-индуцированных и стабильных дефектов перфузии 25 % — стресс- индуцированные де- фекты перфузии (2 пациента, расположение дефекта перфузии не со- ответствует ходу коро- нарной артерии)	87,5 % — диффуз- но неравномерный захват и выведение РФП 12,5 % — измене- ний нет	18,0 ± 2,5 минуты
Группы контроля:						
10	7 мужчин / 3 женщины 46 ± 3,2 года	Здоровые	100 % — бы- строе равномер- ное накопление РФП	100 % — отсутствие стресс-индуцированных и стабильных дефектов перфузии	100 % — равно- мерный захват и выведение РФП	18,4 ± 2,6 минуты
10	6 мужчин / 4 женщины 48 ± 4,6 года	ЖНР + ИБС	100 % — сниже- ние накопления РФП в зонах ишемии	100 % — фиксированный и/или обратимый дефект накопления РФП	100 % — сниже- ние захвата РФП, снижение его вы- ведения	25,6 ± 2,2 минуты

Примечание: ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПЭТ — позитронная эмиссионная томография; РФП — радиофармпрепарат; ФН — физическая нагрузка; ЖНР — желудочковые нарушения ритма; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

и соответствия стресс-индуцированных дефектов перфузии бассейну определенной коронарной артерии. Это подтверждает достаточно точную диагностику с помощью всех клинично-инструментальных методов обследования пациентов еще перед проведением радионуклидных методик, особенно если учесть, что средний возраст группы ($44 \pm 6,5$ года) достаточно критичен в отношении ИБС.

С помощью ОФЭКТ диффузная гетерогенность перфузии до ФН была выявлена в 93,7 % случаев, а после ФН стресс-индуцированные дефекты перфузии наблюдались в 37,5 % случаев. Однако они не образовывали секторов, соответствующих бассейну определенной артерии. В этих же участках было обнаружено нарушение экстракции ЖК при ПЭТ с ^{11}C -БН. Возможно, что эти дефекты соответствуют зонам фиброза или жировых включений и наблюдаются, вероятней всего, благодаря изменениям, происходящим в микроциркуляторном русле. Известно, что при развитии коллагеновой ткани (как, например, это происходит при КМП, миокардитах и дисплазиях) происходит сдавливание кардиомиоцитов, что способствует уменьшению плотности капилляров и снижению интрамурального кровотока [31]. Развиваются крайне сложные сосудистые изменения с обособленными проявлениями компенсации и декомпенсации коронарного кровообращения. Совокупность этих изменений обуславливает четкое несоответствие массы аритмогенного сердца в целом и его регионов суммарной площади просвета коронарных артерий. Полное несоответствие приводит к формированию стабильных очагов ишемии в зонах проводящей системы сердца, нодальных трактов и в окружающих областях миокарда. Эти очаги и становятся своеобразными центрами электрической нестабильности и образования аритмогенных субстанций [32]. Диффузная неравномерность распределения перфузионных и метаболических РФП в первую очередь отражает анатомическую (гистологическую) неоднородность миокарда, не всегда связана со снижением миокардиального кровотока и в нашем исследовании свидетельствует о наличии зон фиброза или жировой ткани в миокарде. При этом в покое гипоксии нет. Значит, происходят компенсаторно-гипертрофические процессы в сохранившихся кардиомиоцитах.

Отсутствие достоверного нарушения элиминации ЖК из кардиомиоцитов можно объяснить отсутствием гипоксии жизнеспособных кардиомиоцитов в покое [33]. С другой стороны, истинные размеры очагов ишемии при некоронарогенных ЖНР могут иметь крайне малые размеры, находящиеся

за пределами разрешающей способности радионуклидных методов (менее 7–10 мм). К сожалению, в этом случае доказать ишемическую природу формирования центров электрической нестабильности с помощью изотопных технологий не представляется возможным.

Говоря о метаболизме ЖК в кардиомиоцитах, нельзя не коснуться вовлечения в патологический процесс сложных многоэтапных транспортных систем, отмеченного, в частности, при гипертрофии миокарда и хронической сердечной недостаточности [34]. Однако сказанное выше относится лишь к длинноцепочечным жирным кислотам. ^{11}C -БН является короткоцепочечной ЖК, и было бы некорректно экстраполировать данные экспериментальных работ на полученные нами результаты. Следует отметить, что с помощью свободных ЖК возможно выявление в миокарде зон риска, имеющих нарушения метаболизма, которые выявляются раньше, чем изменения кровотока, обнаруживаемые при перфузионной сцинтиграфии [25], что наводит на мысль научного интереса отслеживания состояния миокарда у этих пациентов в будущем, с помощью использованных методик при сохранении синдрома желудочковой аритмии.

При рассмотрении причинно-следственной связи, более корректно говорить о том, что возникшие изменения микроциркуляции и метаболизма миокарда лежат в основе аритмии, а не аритмия привела к их возникновению, так как ни у кого из пациентов не наблюдалось тахииндуцированной КМП — состояния, к которому может привести тахикардия [35]. Отдельно следует коснуться выявленной схожести данных радионуклидных методик, полученных у пациентов с уже известной патологией миокарда, на фоне которой появляются ЖНР и у пациентов с идиопатической аритмией [36]. По всей видимости, группы однородны, несмотря на то, что в ряде случаев диагноз, лежащий в основе аритмии, еще не уточнен.

У радионуклидных методик есть определенные ограничения. Необходимо помнить, что методы ПЭТ и ОФЭКТ визуализируют главным образом лишь ЛЖ, что немаловажно, учитывая диффузность происходящих процессов. Но, как известно, при АДПЖ в патологический процесс чаще вовлечен правый желудочек [37]. Однако есть работы, авторы которых даже при АДПЖ, выполняя сцинтиграфию миокарда ЛЖ, выявили прогрессирующие дефекты перфузии [38].

Выводы

По результатам настоящего исследования мы можем сделать вывод, что ПЭТ миокарда с ^{11}C -БН

и перфузионная ОФЭКТ с ^{99m}Tc -тетрафосмином позволяют исключить ишемическую природу заболевания аритмии и судить об одинаковой неоднородности микроциркуляции и метаболизма при различных заболеваниях, которые объединяет общий синдром желудочковой аритмии. Радионуклидные методики являются надежными методами исключения ИБС и оценки перфузии и метаболизма миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

- Wever E.F., Robles de Medina E.O. Sudden death in patients without structural heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43, № 7. — P. 1137–1144.
- Martínez R.U., Lizalde C.L., Guevara-Valdivia M.E. et al. Ventricular tachycardia associated with isolated right ventricular dysfunction as indicator of arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle // *Arch. Cardiol. Mex.* — 2001. — Vol. 71, № 4. — P. 324–329.
- Nemes A., Vletter W.B., Scholten M.F., ten Cate F.G. Contrast echocardiography for perfusion in right ventricular cardiomyopathy // *Eur. J. Echocardiogr.* — 2005. — Vol. 6, № 6. — P. 470–472.
- Ozawa T. Mitochondrial cardiomyopathy // *Herz.* — 1994. — Vol. 19, № 2. — P. 105–118.
- Marín-García J., Goldenthal M.J. Cardiomyopathy and abnormal mitochondrial function // *Cardiovasc. Res.* — 1994. — Vol. 28, № 4. — P. 456–463.
- Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, № 5. — P. 247–346.
- Marín-García J., Goldenthal M.J., Gordon G.W. Moe Abnormal cardiac and skeletal muscle mitochondrial function in pacing-induced cardiac failure // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — Vol. 52, № 1. — P. 103–110.
- Guertl B., Noehammer C., Hoefler G. Metabolic cardiomyopathies // *Int. J. Exp. Patol.* — 2000. — Vol. 81, № 6. — P. 349–372.
- Feuvey D. Arrhythmia and metabolism // *Heart Metab.* — 2006. — Vol. 33. — [Electronic resource]. — URL: <http://www.heartandmetabolism.org/issues/HM33/HM33editorial.asp>
- Pieroni M., Chimenti C., De Cobelli F. et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47, № 8. — P. 1663–1671.
- Zingman L.V., Alekseev A.E., Hodgson-Zingman D.M., Terzic A. ATP-sensitive potassium channels: metabolic sensing and cardioprotection // *J. Appl. Physiol.* — 2007. — Vol. 103, № 5. — P. 1888–1893.
- Ruf K., Hebestreit H. Exercise-induced hypoxemia and cardiac arrhythmia in cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* — 2009. — Vol. 8, № 2. — P. 83–90.
- Cunningham K.S., Veinot J.P., Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation // *J. Clin. Pathology.* — 2006. — Vol. 59, № 2. — P. 121–129.
- Yamamoto S., James T.N., Kawamura K., Nobuyoshi M. Cardiocyte apoptosis and capillary endothelial swelling as morphological evidence of myocardial ischemia in ventricular biopsies from patients with angina and normal arteriograms // *Coron. Artery Dis.* — 2002. — Vol. 13, № 1. — P. 25–35.
- Cohn J.N. Arteries, myocardium, blood pressure and cardiovascular risk: towards a revised definition of hypertension // *J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 16, № 12, Pt. 2. — P. 2117–2124.
- Savopoulos C., Ziakas A., Hatzitolios A., Delivoria C., Kounanis A., Mylonas S. et al. Cardiac rhythm in sudden cardiac death: a retrospective study of 2665 cases // *Angiology.* — 2006. — Vol. 57, № 2. — P. 197–204.
- Veinot J.P., Johnston B., Acharya V., Healey J. The spectrum of intramyocardial small vessel disease associated with sudden death // *J. Forensic Sci.* — 2002. — Vol. 47, № 2. — P. 384–388.
- Hurwitz G.A., Blais M., Powe J.E., Champagne C.L. Stress/injection protocols for myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc -sestamibi compared with ^{201}Tl : implications of early post-stress kinetics // *Nucl. Med. Commun.* — 1996. — Vol. 17, № 5. — P. 400–409.
- Klocke F.J., Baird M.G., Lorell B.H., et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging— executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, № 42. — P. 1318–1333.
- Janousek S., Janda I., Simek P., Rotrekl P., Horak Z. Thallium perfusion scintigraphy and bicycle ergometry in the diagnosis of ischemic heart disease. Comparison with coronarography findings // *Vnitř. Lek.* — 1997. — Vol. 43, № 12. — P. 790–794.
- Britten J.S., Blank M. Thallium activation of the Na-K-ATPase of rabbit kidney // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1968. — Vol. 159, № 1. — P. 160–169.
- Weich H.F., Strauss H.W., Pitt B. The extraction of thallium-201 by the myocardium // *Circulation.* — 1977. — Vol. 56, № 2. — P. 188–191.
- Самойленко Л.Е., Спижовый В.Н., Лякишев А.А. Значение сцинтиграфии миокарда с ^{201}Tl в диагностике ишемической болезни сердца // *Кардиология.* — 1988. — № 11. — С. 71–74. / Samoilenko L.E., Spyzhovi V.N., Lyakishev A.A. Myocardium ^{201}Tl -scintigraphy in the diagnosis of coronary artery disease // *Cardiology [Kardiologiya]*. — 1988. — № 11. — P. 71–74 [Russian].
- Caldwell J.H., Martin G.V., Link J.M., Krohn K.A., Bassingthwaite J.B. Iodophenylpentadecanoic acid myocardial blood flow relationship during maximal exercise with coronary occlusion // *J. Nucl. Med.* — 1990. — Vol. 31, № 1. — P. 99–105.
- Tamaki N., Kawamoto M., Yonekura Y. et al. Assessment of fatty acid metabolism using 1–123 branched fatty acid: comparison with positron emission tomography // *Ann. Nucl. Med.* — 1993. — № 7. — P. 41–48.
- Schelbert H. Different roads to the assessment of myocardial viability lessons from PET for SPECT // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91, № 6. — P. 1894–1895.
- Froelicher V.F., Lehmann K.G., Thomas R., Goldman S., Morrison D., Edson R., Lavori P., Myers J., Dennis C., Shabetai R., Do D., Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography // *Ann. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 128, № 12, Pt. 1. — P. 965–974.

28. Рыжкова Д.В. Применение позитронной эмиссионной томографии миокарда с ^{11}C -бутиратом натрия для диагностики ишемической болезни сердца и определения жизнеспособности дисфункционалирующего миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 21 с. / Ryzhkova D.V. Myocardium positron emission tomography with ^{11}C -natrium butyrate for the diagnosis of coronary artery disease and assessment of the myocardial viability: PhD thesis. — St Petersburg, 2002. — 21 p. [Russian].
29. Schweikert R.A., Pashkow F.J., Snader C.E., Marwick T.H., Lauer M.S. 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. — Vol. 83, № 4. — P. 530–534.
30. Matsumoto K., Takahashi N., Ishikawa T., Sumita S., Matsushita K., Inoue N. et al. Evaluation of myocardial glucose metabolism before and after recovery of myocardial function in patients with tachycardia-induced cardiomyopathy // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2006. — Vol. 29, № 2. — P. 175–180.
31. Иванов Г.Г., Агеева И.В., Бабаахмади С., Хасан С.Н. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение понятия и применение в клинической практике // *Функциональная диагностика.* — 2003. — № 1. — С. 101–109. / Ivanov G.G., Ageeva I.V., Babaakhmadi S., Khasan S.N. Structural and electrical remodeling of the myocardium: definitions and clinical application // *Functional diagnostics [Funktionalnaya Diagnostika]*. — 2003. — № 1. — P. 101–109 [Russian].
32. Розенберг В.Д., Непомнящих Л.М. Патоморфология сосудистого русла при разных вариантах развития аритмогенного сердца // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* — 2004. — Т. 137, № 2. — С. 225–230. / Rosenberg V.D., Nepomnyashchikh L.M. Pathomorphology of the vascular bed in different arrhythmogenic pathologies. — 2004. — Vol. 137, № 2. — P. 225–230 [Russian].
33. Рыжкова Д.В. Позитронная эмиссионная томография в комплексной диагностики ишемической болезни сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Рос. науч. центр радиол. хирург. технол. — Томск, 2008. — 45 с. / Ryzhkova D.V. Positron emission tomography in complex diagnostics of coronary artery disease: Doctoral PhD thesis. — Tomsk, 2008. — 45 p. [Russian].
34. Schwenk R.W., Luiken J.J., Bonen A., Glatz J.F. Regulation of sarcolemmal glucose and fatty acid transporters in cardiac disease // *Cardiovasc. Res.* — 2008. — Vol. 79, № 2. — P. 249–258.
35. Бернгардт Э.Р., Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Тахииндуцированная кардиомиопатия: клиникопатогенетические аспекты // *Артериальная гипертензия.* — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 48–53. / Berngardt E.R., Parmon E.V., Treshkur T.V., Shlyakhto E.V. Tachycardia-induced cardiomyopathy: clinical and pathomorphological issues // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2008. — Vol. 14, № 1. — P. 48–53 [Russian].
36. Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы) // *Вестник аритмологии.* — 2003. — № 32. — С. 60–71. / Parmon E.V., Treshkur T.V., Shlyakhto E.V. Idiopathic heart rhythm disturbances (analysis of the problem) // *Bulletin of the Arrhythmology [Vestnik Aritmologii]*. — 2003. — № 32. — P. 60–71 [Russian].
37. Пармон Е.В. Особенности аритмогенной дисплазии правого желудочка // *Бюлл. ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.* — 2011. — Т. 4, № 9. — С. 5–14. / Parmon E.V. Features of the arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Bulletin of the Almazov Centre [Bulletin FCSKE im. V.A. Almazova]*. — 2011. — Vol. 4, № 9. — P. 5–14 [Russian].
38. Horimoto M., Akino M., Takenata M., Igarashi K., Inoue H., Kawakami Y. Evolution of left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Cardiology.* — 2000. — Vol. 93, № 3. — P. 197–200.