

## ВЛИЯНИЕ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА РАЗВИТИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ У ПАЦИЕНТКИ С АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА В СОЧЕТАНИИ С УДЛИНЕННЫМ ИНТЕРВАЛОМ QT

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова*

*Представлено клиническое наблюдение пациентки с сочетанием аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и синдрома удлиненного интервала QT у которой развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий было связано с фазами менструального цикла.*

**Ключевые слова:** аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, синдром удлиненного интервала QT, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, бета-адреноблокаторы, препараты магния

*A case report is given of a female patient with combination of arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle and the long QT interval syndrome, in whom development of life-threatening arrhythmias was related to phase of menstrual cycle.*

**Key words:** arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle, long QT interval syndrome, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, implantable cardioverter defibrillator,  $\beta$  adrenoblockers, magnesium compounds

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ), также называемая аритмогенной дисплазией правого желудочка, является патологией мышцы сердца, часто семейной, характеризующейся структурными и функциональными изменениями правого желудочка (ПЖ), обусловленными жировым или фиброзно-жировым замещением миокарда [1, 2, 3, 4, 5]. Основным проявлением АКПЖ являются желудочковые аритмии, варьирующие от частой желудочковой экстрасистолии до устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ), которые могут послужить причиной внезапной смерти [2, 3, 4, 6, 7]. Другие клинические проявления заболевания включают глобальную и/или региональную дисфункцию и структурные повреждения ПЖ, ведущие к правожелудочковой или бивентрикулярной сердечной недостаточности [2, 3, 6, 7, 8].

Встречаемость заболевания в общей популяции достоверно не установлена и варьирует по данным разных авторов от 1:5000 до 1:1000 [9, 10]. Однако по данным аутопсий атлетов и молодых людей, умерших внезапно в возрасте до 35 лет, АКПЖ является причиной внезапной сердечной смерти в 20-25% всех случаев [3, 6]. В 30-50% случаев заболевание носит семейный характер и в типичных случаях имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Около 50% симптомных пациентов имеют мутации в одном из генов, отвечающих за формирование одного из 5 больших компонентов кардиальных десмосом, обеспечивающих механический контакт между кардиомиоцитами [10].

Макроскопически при аутопсии больных с АКПЖ выявляют локальную или генерализованную дилатацию ПЖ с истончением миокарда и возможным формированием аневризм в этих областях [5, 7]. Типичная локализация изменений - верхушка, приточный и выводной отделы ПЖ, которые составляют так называемый «треугольник дисплазии» [2]. Морфологически отмечается жировое или фиброзно-жировое замещение миокарда правого желудочка с возможным вовлечением в последнем случае левого

желудочка (ЛЖ) или, реже, межжелудочковой перегородки [4, 5, 7, 8].

Диагноз АКПЖ устанавливается на основании критериев, утвержденных Европейским кардиологическим обществом и базирующихся на семейном анамнезе, наличии структурных, функциональных и электрокардиографических изменений [11]. Наличие аритмогенной дисплазии считается доказанным в случае выявления двух больших, или одного большого и двух малых, или четырех малых критериев из разных групп.

Лечение АКПЖ зависит от клинических проявлений заболевания и включает в себя антиаритмическую терапию, катетерную абляцию устойчивой желудочковой экстрасистолии и/или тахикардии и имплантацию кардиовертера-дефибриллятора [5, 12, 13]. Согласно Европейским Рекомендациям 2008 года наличие устойчивой ЖТ и/или ФЖ (класс I, уровень доказанности C), синкопальных состояний в анамнезе или распространенной формы заболевания с вовлечением ЛЖ в патологический процесс (класс II, уровень доказанности A), является абсолютным показанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора [13].

В отличие от аритмогенной кардиомиопатии, обусловленной структурными изменениями миокарда, синдром удлиненного интервала QT относится к каналопатиям. Заболевание проявляется выраженными нарушениями реполяризации миокарда, характеризующимся увеличением интервала QT на ЭКГ [14, 15, 16]. Синдром удлиненного QT ассоциирован с повышенным риском таких жизнеугрожающих аритмий, как двунаправленная ЖТ типа «пируэт» (torsades de pointes), полиморфная ЖТ и ФЖ [17].

Синдром удлиненного интервала QT может быть врожденным и приобретенным. Наиболее часто причинами последнего являются гипокалиемия, гипوماгнемия и/или побочное действие некоторых лекарственных препаратов. К врожденному синдрому удлиненного интервала QT относят генетические формы: синдром Романо-Уорда и Ервелла-Ланге-Нильсена

(сопровождается врожденной глухотой), и спорадические формы [14, 16].

Частота встречаемости этого заболевания в популяции точно не известна и колеблется по разным наблюдениям от 1:30000 до 1:7000 среди детей [14, 15]. При обследовании групп пациентов с кардиогенными синкопальными состояниями синдром удлиненного QT выявлен в 36% случаев [14]. Врожденный синдром удлиненного интервала QT является следствием мутаций в генах, кодирующих калиевые и натриевые каналы [18], что приводит к замедлению реполяризации желудочков и увеличению интервала QT.

Измерение интервала QT обычно проводят при регистрации ЭКГ покоя во II стандартном отведении. Длительность интервала QT обратно пропорциональна ЧСС, поэтому обязательна его коррекция в зависимости от частоты сердечного ритма. Используют также скорректированный интервал QT, определяемый по формуле Базетта:  $QTc = QT \text{ интервал (мс)} / \sqrt{RR} \text{ (сек)}$ . Нормальными считаются следующие значения скорректированного интервала QT:  $QTc \leq 440$  мс у мужчин и  $QTc \leq 460$  мс у женщин [14].

Для постановки диагноза врожденного синдрома удлиненного интервала QT используют большие и малые диагностические критерии. К большим критериям относят удлинение интервала QT более 440 мс (более чем на 50 мс превышающий нормативное для данной ЧСС значение), синкопе, случаи удлинения интервала QT в семье. Малыми критериями являются альтернация зубца T, брадикардия и врожденная глухота. Первичный синдром удлиненного интервала QT диагностируется при наличии двух больших критериев, или одного большого и двух малых [14, 15, 18].

Лечение врожденного синдрома удлиненного интервала QT включает назначение бета-блокаторов, метаболической терапии и (при наличии синкопальных состояний) имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (класс I, уровень доказанности C) [13]. По мере увеличения числа наблюдений пациентов с АКПЖ и улучшения диагностических возможностей появляются сообщения о сочетании данной патологии с синдромом Бругада [19], изолированным некомпактным миокардом [20]. В нашем случае у молодой пациентки было выявлено сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка с удлиненным интервалом QT.

*Пациентка Н., 20 лет, госпитализирована в клинику госпитальной хирургии № 2 СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в ноябре 2009 года. При поступлении предъявляла жалобы на неоднократные обморочные состояния. Из анамнеза известно, что первые потери сознания начались в возрасте 6 лет после перенесенного гриппа. Синкопе сопровождалась клонико-тоническими судорогами и непроизвольным мочеиспусканием. Приступы возникали в основном во сне, под утро. Также пациентка отмечала эпизоды головокружений, заканчивающихся потерей сознания, в периоды бодрствования (приблизительно раз в месяц).*

*Девочка обследована в неврологическом стационаре. При магниторезонансной томографии головы выявлена субарахноидальная киста в передней центральной извилине. На электроэнцефалограмме - ир-*

*ритативные изменения на уровне ствола мозга. Пароксизмальной активности не выявлено. Установлен диагноз эпилептического синдрома, проводилась противосудорожная терапия без клинического эффекта.*

*В 13 лет пациентка госпитализирована в реанимационное отделение городской больницы после неоднократных синкопальных состояний, сопровождавшихся клонико-тоническими судорогами, купированными внутримышечным введением реланиума. При наблюдении в реанимации развился повторный эпизод судорог с нарушением витальных функций. Проведены успешные реанимационные мероприятия (закрытый массаж сердца, ИВЛ). Во время судорожного приступа на ЭКГ зарегистрирована желудочковая тахикардия с частотой 200 ударов в минуту. При анализе ЭКГ выявлено удлинение интервала QT до 500-640 мс. Пациентке был установлен диагноз: синдром Романо-Уорда, назначена терапия бета-блокаторами. На фоне лечения отмечалось урежение синкопальных состояний до 1 в 2-3 месяца. При эндокардиальном электрофизиологическом исследовании индуцировать устойчивые желудочковые нарушения ритма не удалось.*

*В 18 лет учащение синкопе до 1-2 раз в месяц, возникавших как во время сна, так и в период бодрствования. Пациентка обследована в кардиологическом стационаре. На эхокардиограмме выявлена повышенная трабекулярность ПЖ и гипертрофия пограничного гребня ПЖ. Все полости сердца нормальных размеров, глобальная сократительная способность ЛЖ и ПЖ не нарушена. При магниторезонансной томографии сердца зарегистрировано жировое замещение миокарда в области верхушки ПЖ и межжелудочковой перегородки. Во время суточного мониторирования ЭКГ зафиксирована устойчивая (20 минут) ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) и с частотой 150 ударов в минуту, сопровождавшееся ощущением пациенткой легкого головокружения без потери сознания. Дисфункции синусового узла не зарегистрировано. На основании выявленных данных установлен диагноз АКПЖ и определены показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Анализ семейного анамнеза не выявил у больной родственников, имеющих нарушения ритма, синкопе, или умерших внезапно в молодом возрасте.*

*При поступлении в нашу клинику жалобы на обморочные состояния, возникающие преимущественно в ночное время, периодически сопровождающиеся клонико-тоническими судорогами и непроизвольным мочеиспусканием. После приступа пациентка в течение суток отмечает выраженную слабость и снижение чувствительности в левых конечностях. Подобные обморочные состояния возникают 1-2 раза в месяц и сопровождаются прогрессирующим ухудшением самочувствия после их купирования.*

*В клинических и биохимических анализах крови и мочи, результатах исследований гормонов щитовидной железы патологии не выявлено. На ЭКГ (рис. 1) зарегистрирована неполная блокада правой ножки пучка Гиса, изменения реполяризации в виде отрицательной волны «Т» в отведениях II, III, aVF, V2-V4, увеличение интервала QT до 440 мс при норме 410 мс.*

Учитывая выявленные данные, а также результаты предшествующего обследования, пациентке установлены диагнозы: АКПЖ (один большой критерий - замещение жировой тканью миокарда ПЖ и два малых - изменение реполяризации и желудочковая тахикардия с морфологией блокады ЛНПГ) и синдром удлиненного интервала QT (два больших критерия - увеличение QT и синкопе). По абсолютным показаниям пациентке имплантирован однокамерный кардиовертер-дефибриллятор Lexos VR (BIOTRONIK) и назначены бета-блокаторы (эгилок 25 мг 2 раза в день).

После операции начались регулярные срабатывания кардиовертера-дефибриллятора. При программировании дефибриллятора зарегистрирована

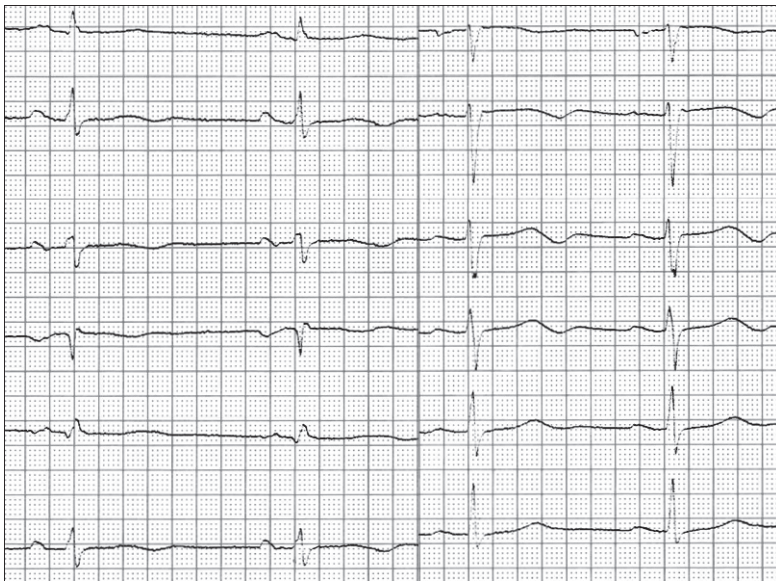


Рис. 1. Исходная электрокардиограмма пациентки Н., 20 лет. Объяснения в тексте.

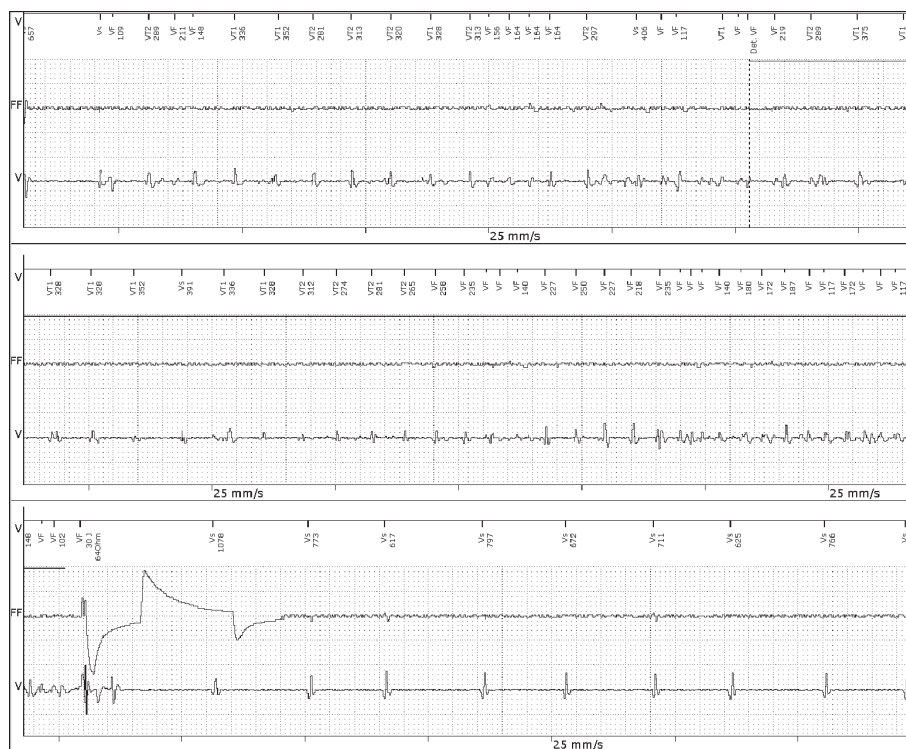


Рис. 2. Эпизод фибрилляции желудочков, эффективно купированный разрядом 30 Дж. ИКД фирмы BIOTRONIK, модель Lexos VR.

полиморфная ЖТ с трансформацией в фибрилляцию желудочков, купированная шоком мощностью 30 Дж (рис. 2). За 3 месяца наблюдения зафиксировано 16 эпизодов ФЖ. Один пароксизм разрешился самостоятельно, два - потребовали двукратного нанесения шока, 13 - купировались после первого разряда. При подробном расспросе пациентки оказалось, что в течение последних лет синкопе возникали регулярно, преимущественно ночью, за несколько дней до начала менструации. Симптомов, характерных для предменструального синдрома, девушка не отмечала.

Во время суточного мониторирования ЭКГ (система «Кардиотехника-04» ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург) зафиксирован нормальный синусовый ритм, ЧСС и циркадный индекс в рамках возрастной нормы. Во время сна регистрировалась одиночная (9 за сутки) и парная (1 за сутки) мономорфная желудочковая экстрасистолия с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (рис. 3). Большая часть желудочковых экстрасистол возникала после внезапного удлинения интервала RR (от 1500 мс до 1700 мс на фоне среднего RR интервала 1100 мс), обусловленного синусовой аритмией.

Отмечались следующие изменения реполяризации: альтернация волны «Т» в ночные часы, удлинение интервалов QT и скорректированного QT (рис. 4), выраженное увеличение дисперсии QT, особенно в ночные часы (табл. 1). Также выявлено снижение variability ритма сердца.

Результаты гормональных исследований (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, прогестерон и эстрадиол) на 5-ый и 19-ый день менструального цикла не выявили отклонений от нормальных показателей. Анализ крови на электролитный состав (калий, натрий, магний, общий кальций) в те же сроки выявил снижение концентрации магния (0.88 и 0.75 ммоль/л соответственно, при норме 0.70-1.15 ммоль/л) и натрия, повышение концентрации кальция. Значения калия практически не изменились в течение менструального цикла.

Учитывая выявленные изменения, к назначенной пациентке ранее терапии бета-блокаторами были добавлены препараты магния (Магне В6 по 2 таблетки 2 раза в день) для ежемесячного приема, начиная со второй половины менструального цикла. Кроме того, при программировании кардиовертера-дефибрилля-

тора, установлена минимальная частота желудочковой стимуляции 50 импульсов в минуту для предотвращения развития затяжных пауз.

При наблюдении пациентки в течение 4-х месяцев после изменения терапии рецидивов ФЖ не зарегистрировано. Девушка отмечает существенное улучшение самочувствия, отсутствие эпизодов головокружений и внезапной слабости, появление «уверенности в своем здоровье». При программировании кардиовертера-дефибриллятора нарушений ритма не отмечено. Во время суточного мониторирования ЭКГ через 1 и 4 месяца после коррекции терапии желудочковой экстрасистолии и альтернации волны «Т» не зафиксировано. Обратило на себя внимание прогрессирующее снижение дисперсии QT (в 2 раза от исходных значений) на фоне отсутствия видимых изменений продолжительности интервала QT (табл. 1). Также была отмечена нормализация вариабельности сердечного ритма.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Реполяризация миокарда определяется 2-ой и 3-ей фазами потенциала действия кардиомиоцита, которые обусловлены входящим в клетку током ионов кальция и исходящим током ионов калия. Ионные каналы открываются в ответ на деполяризацию и позволяют калию выйти из клеток и реполяризовать мембранный потенциал до уровня потенциала покоя. Увеличение интервала QT связано с удлинением реполяризации вследствие поражения ионных каналов при врожденных формах синдрома удлиненного QT или изменения ионных токов под действием приобретенных факторов [21].

Удлинение интервала QT может приводить к триггерной активности миокарда за счет развития ранних постдеполяризаций, которые, в случае достижения порогового потенциала, деполяризуют клеточные мембраны и вызывают внеочередные желудочковые сокращения. Эти желудочковые экстрасистолы, в свою очередь, могут инициировать полиморфную желудочковую тахикардию [21]. Особенно легко триггерная активность возникает в волокнах Пуркиньи и М-клетках миокарда [22].

Наиболее типичными факторами, потенцирующими

развитие ранних постдеполяризаций, являются брадикардия, гипокалиемия, гипомagneзиемия и различные лекарственные препараты [21]. Урежение сердечного ритма приводит к повышенной инактивации калиевого исходящего тока и замедлению работы натрий-калиевой помпы, что удлиняет реполяризацию и увеличивает вероятность возникновения ранних постдеполяризаций. Кроме того, характерная последовательность «короткого и длинного» RR интервалов, внезапно замедляя реполяризацию, также может индуцировать триггерные желудочковые экстрасистолы и запустить полиморфную ЖТ [23].

В нашем случае, установив минимальную частоту желудочковой стимуляции 50 импульсов в минуту, мы устранили и вероятность развития у пациентки выраженной брадикардии, и возможность появления характерной для индукции полиморфной ЖТ последовательности «короткого и длинного» RR интервалов, возникавшей за счет синусовой аритмии.

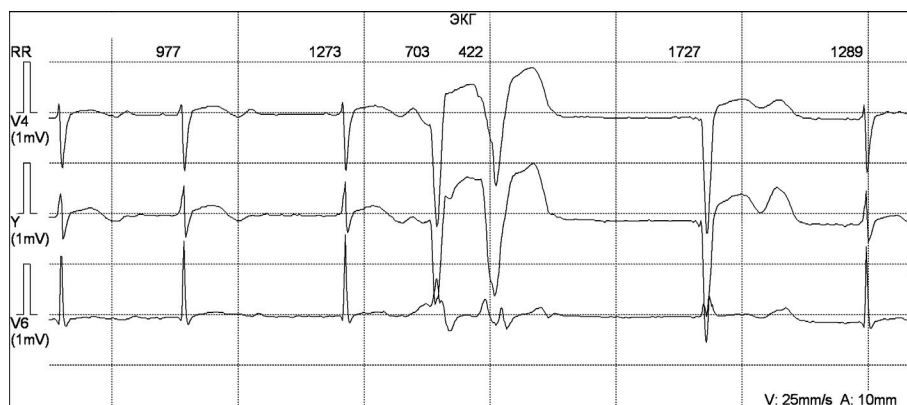


Рис. 3. Желудочковая экстрасистолия во время сна до коррекции терапии.

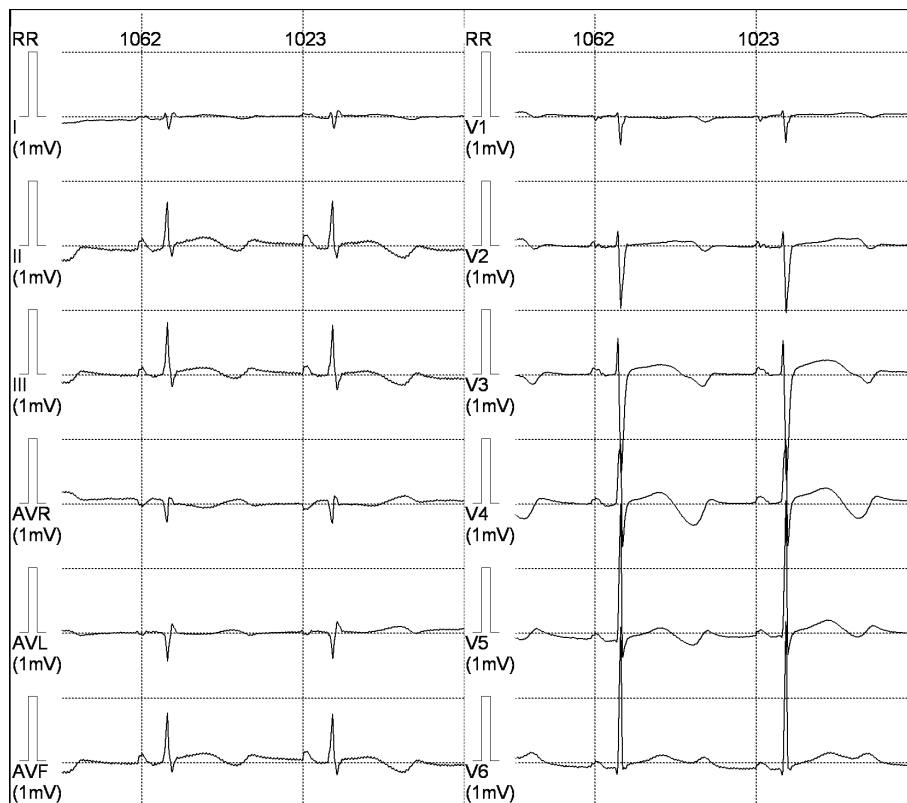


Рис. 4. Выраженное удлинение интервала QT в ночные часы (до 640 мс при норме для данной ЧСС 440 мс)

## Динамика интервала QT пациентки Н., 20 лет

	После операции	Через 1 мес.	Через 4 мес.
Альтернация «Т» волны	есть	нет	нет
QT бодр. ср./макс. (мс)	500 ± 55 / 602	471±43 / 591	467±43 / 607
QT сон ср./макс. (мс)	578±55 / 648	572±27 / 646	588±23 / 619
QTс бодр. ср./макс. (мс)	531±47 / 578	510±39 / 595	510±39 / 603
QTс сон ср./макс. (мс)	547±47 / 594	568±16 / 623	572±16 / 603
D QTсутки ср./макс. (мс)	102±55 / 203	78±43 / 167	54±39 / 175
D QT бодр. ср./макс. (мс)	86±39 / 203	66±43 / 167	58±39 / 152

Магний положительно влияет на стабилизацию клеточных мембран, обеспечивая потенциал покоя клетки за счет блокады медленных кальциевых каналов и нормализации работы натрий-калиевой помпы, поддерживая, таким образом, необходимую концентрацию калия в клетке [21]. Таким образом, гипомагниемия может приводить и к увеличению интервала QT за счет изменения основных ионных токов, отвечающих за реполяризацию, и к повышению вероятности развития ранних постдеполяризаций.

Анализ работ, изучающих изменения электролитного состава крови у здоровых женщин репродуктивного возраста в течение менструального цикла, указал на достоверное снижение концентрации ионов магния и натрия, и повышение концентрации ионов кальция ( $p < 0,01$ ) во вторую фазу цикла [24, 25]. Уменьшение концентрации ионов магния обусловлено его перераспределением между вне- и внутриклеточной жидкостью [26, 27], а также достоверным увеличением экскреции ионов магния с мочой ( $p < 0,001$ ) [24]. Повышение выведения электролита с мочой мо-

жет быть объяснено изменением уровня паратгормона в крови [28].

Таким образом, добавив пациентке препараты магния во вторую фазу менструального цикла и нормализовав частоту сердечного ритма, мы устранили факторы, потенцирующие развитие ранних постдеполяризаций, снизив вероятность возникновения полиморфной ЖТ.

Еще одним фактором, провоцирующим развитие полиморфной ЖТ, является увеличенная дисперсия интервала QT. Негомогенная реполяризация миокарда может привести к созданию условий для возникновения аритмий с механизмом re-entry [22]. Нормальные значения дисперсии QT колеблются по различным данным от 11 до 71 мс [29]. Значимое увеличение дисперсии интервала QT, то есть более 100 мс, является маркером высокого риска развития желудочковых аритмий [29]. В нашем случае на фоне терапии препаратами магния наблюдалось прогрессирующее снижение дисперсии интервала QT от крайне высоких до практически нормальных значений.

Конечно, наиболее важным результатом коррекции терапии явилось отсутствие желудочковых аритмий в течение 4-х месяцев наблюдения, хотя исчезновение желудочковой экстрасистолии и снижение дисперсии интервала QT также являются важными признаками стабилизации состояния, несмотря на сохранение значимого удлинения интервала QT.

## ЛИТЕРАТУРА

- Fontaine G., Fontaliran F., Rosas Andrade F., et al. Arrhythmogenic right ventricle dysplasia versus cardiomyopathy // Heart Vessels. - 1995. - Vol. 10. - P.227-235.
- Marcus F.J., Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / dysplasia: a review // PACE. - 1995. - Vol. 18. - P.1298-1314.
- Thiene G., Nava A., Corrado D., et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people // N. Engl. J. Med. - 1988. - Vol. 318. - P.129-133.
- Basso C., Thiene G., Corrado D., et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? // Circulation. - 1996. - Vol. 94. - P.983-991.
- Corrado D., Basso C., Thiene G., McKenna W.J., et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / dysplasia: a multicenter study // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol. 30. - P.1512-1520.
- Maron B.J., Shirani J., Poliac L.C., et al. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles // JAMA. - 1996. - Vol. 276. - P.199-204.
- Foale R.A., Nihoyannopoulos P., McKenna W.J., et al. Right ventricular abnormalities in ventricular tachycardia of right ventricular origin: relation to electrophysiologic abnormalities // Br.Heart J. - 1986. -Vol. 56. - P.45-54.
- Pinamonti B., Sinagra G., Salvi A., et al. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia // Am.Heart J. - 1992. -Vol. 123. - P.711-724.
- Gemayel C., Pelliccia A., Thompson P.D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 38. - P.1773-1778.
- Awad M.M., Calkins H., Judge D.P. Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. - 2008. Vol. 5. - P.258-264.
- McKenna W.J., Thiene G., Nava A., Fontaliran F., Blomstrom-Lundquist C., Fontaine G., Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy // Br. Heart J. - 1994. - Vol. 71. - P.215-218.
- Sen-Chowdhry S., Lowe M.D., Sporton S.C., McKenna W.J. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical presentation, diagnosis, and management // Am. J. Med. - 2004. - Vol. 117 - P.685-694.
- Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M., et al. 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. - P. e247.
- Moss A.J. Long QT syndrome // JAMA - 2003. - Vol. 289. - P.2041 - 2054.
- Li H., Fuentes - Garcia J., Towbin J.A. Current con-

- cepts in long QT syndrome // *Pediatr. Cardiol.* - 2000. - Vol. 21. - P. 542 - 549.
16. Camm A.J., Janse M.J., Roden D.M., et al. Congenital and acquired long QT syndrome // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P.1232-1240.
17. El-Sherif N., Turritto G. Torsade de pointes // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2003. - Vol. 18. - P. 6-12.
18. Roden D.M. Clinical practice. Long QT syndrome // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 358. - P. 169.
19. Corrado D., Basso C., Buja C., Nava A., Rossi L., Thiene G. Right bundle branch block, right precordial ST segment elevation and sudden death in young people // *Circulation.* - 2001. - Vol. 103. - P.710.
20. Song Z.Z. A combination of right ventricular hypertrabeculation / noncompaction and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a syndrome? // *Cardiovasc. Ultrasound.* - 2008. - Vol. 6. - P.63-66.
21. Roden D.M., Lazzars R., Rosen M., et al. Multiple mechanisms in the long QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS // *Circulation.* - 1996. - Vol. 94. - P.1996.
22. Antzelevitch C., Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations: The role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1994. - Vol. 94. - P.259-267.
23. Jackman W., Friday K., Anderson J. The long QT syndromes: A critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1988. - Vol. 31. - P.115-124.
24. Осипова Н.А., Зиятдинова Г.М., Ниаури Д.А. Функциональное состояние почек и нижних выводящих путей в динамике достаточного двухфазного менструального цикла // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* - Сер. 11. 2008. - Вып. 4. - Стр. 174-180.
25. Muneuyirci-Deale O., Nacharaju V., L., Altura B., M., Altura B.T. Sex steroid hormones modulate serum ionized magnesium and calcium levels throughout the menstrual cycle in women // *Fertil. Steril.* - 1998. - Vol. 69. - N 5. - P. 958-962.
26. Facchinetti F., Borella P., Valentini M. Premenstrual increase of intracellular magnesium levels in women with ovulatory, asymptomatic menstrual cycle // *Gynecol. Endocrinol.* - 1988. - Vol. 2. - N 3. - P. 249-256.
27. Gunther T. Functional compartmentation of intracellular magnesium // *Magnesium.* - 1986. Vol. 5. - N 2. - P. 53-59.
28. Putkin R.M., Reynolds W.A., Williams G.A., et al. Calcium regulation hormones during the menstrual cycle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1978. - Vol. 47. - N 3. - P. 626-632.
29. Malik M., Batcharov V.N. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion // *Coll. Cardiol.* - 2000. - Vol. 36. - P. 1749-1760.