

Земсков

Иван Александрович

**ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АРИТМОГЕННОЙ  
КАРДИОМИОПАТИИ/ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2019 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Пармон Елена Валерьевна** - кандидат медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

Тюрина Татьяна Венедиктовна - доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, администрация, главный врач

Попов Сергей Валентинович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ФГБНУ "Томский Национальный Исследовательский медицинский центр Российской академии наук" отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции научно-исследовательского института кардиологии, руководитель отделения

**Ведущая организация** - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Защита состоится “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России и на сайте (197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, д. 2 [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)).

Автореферат разослан “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.054.04

Доктор медицинских наук, профессор

Недошивин Александр Олегович

## Общая характеристика работы

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Аритмогенная дисплазия правого желудочка/аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия (АК/ДПЖ) – редкое прогрессирующее наследственное заболевание, которое характеризуется замещением кардиомиоцитов жировой и фиброзной тканью преимущественно правого желудочка (ПЖ) с характерными проявлениями в виде желудочковой аритмии (ЖА), сердечной недостаточности и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) (Priori S. et al., 2015) наиболее часто встречается у лиц молодого возраста и спортсменов (Marcus F. et al., 2010).

Термин аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ) впервые был предложен G. Fontaine в 1977, а в 1994 международной группой экспертов во главе с W. McKenna, были предложены первые критерии для клинической диагностики этого заболевания. Они были существенно модифицированы F. Marcus и соавторами в 2010, и в них помимо "уточнённого" диагноза АДПЖ, появились новые варианты диагноза: "пограничный" и "возможный", которые ставятся на основании определенной комбинации больших (БК) и малых критериев (МК) диагностики заболевания. Всего выделяют 20 критериев АДПЖ: 9 БК и 11 МК. Диагноз АДПЖ базируется на совокупности данных семейного анамнеза, электрокардиографических (ЭКГ), визуализирующих, структурных, гистологических и генетических изменений, среди них важную роль играют ЭКГ - критерии.

В основе заболевания лежит фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ, которое создает субстрат для возникновения электрической нестабильности миокарда. Помимо наиболее частого её проявления – желудочковой аритмии, существуют и другие, такие как изменение процессов деполяризации, уже являющиеся критериями заболевания: эпсилон волна и поздние потенциалы желудочков и активно изучаемые, но еще не вошедшие в алгоритм диагностики - фрагментированный комплекс QRS, максимальная продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолы (ЖЭ), феномен ранней реполяризации желудочков (ФРПЖ), а также показатели изменения процессов реполяризации (инвертированные волны Т, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT).

Несмотря на то, что АДПЖ является преимущественно заболеванием ПЖ, в настоящее время известно, что в патологический процесс часто вовлекается и левый желудочек (ЛЖ) (Zipes D. et al., 2006). Считается, что изолированное поражение ЛЖ составляет 4,0 - 12,0% (Al-Khatib S. et al., 2017; Zipes D. et al., 2006), а вовлечение обоих желудочков - 30,0 - 35,0%, в зависимости от используемых методов диагностики. Эхокардиография является наиболее распространенным методом визуализации структур сердца, однако, в стандартный протокол

обследования пациентов не всегда входит тщательный анализ ПЖ, что снижает возможность диагностики АДПЖ.

При АДПЖ достаточно хорошо изучены желудочковые нарушения ритма (ЖНР) (LeGuludec D., 2001; Priori S. et al., 2015). Вместе с тем, многие вопросы касающиеся изучения признаков АДПЖ, в том числе изменения процессов де- и реполяризации, требуют изучения. Так, эpsilon волна является БК АДПЖ, но описан её преходящий характер (Marcus F. et al., 2010; Saguner A., 2015), хотя АДПЖ считается необратимым и прогрессирующим заболеванием. Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) считаются ценным маркером АДПЖ (встречаемость 50,0-100,0%), однако существуют исследования, в которых не было доказано ассоциаций между ППЖ и риском злокачественных ЖА, ППЖ и структурными изменениями миокарда (Marcus F., 1982; Mehta D., 1996; Blomstrom-Lundqvist C., 1989; Wichter T., 1994; Brunckhorst C. et al., 2014). В ряде исследований, доказано что, фрагментированный QRS, выявляемый у 85,0% пациентов с АДПЖ (Peters S., 2008), может быть маркером скрининга ВСС, однако этот показатель не введён в критерии диагностики АДПЖ. Клиническая значимость ФРПЖ у пациентов с синкопами, ЖТ и фатальными аритмиями при АДПЖ установлена, однако она не изучена у пациентов с менее выраженными клиническими проявлениями заболевания (Peters S., 2008; Krahn A. et al., 2009; Chan C., 2015). Обсуждается, что максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ > 170-180 мс ассоциирована с тяжелыми структурными поражениями сердца, жизнеугрожающими аритмиями и ВСС (Gallagher M., 2016; Batchvarov V., 2016) и может быть полезна для диагностики АДПЖ и ВСС. Известно, что инвертированные волны Т в грудных отведениях встречаются при АДПЖ часто (до 85,0%) (Francis J. et al., 2015) и могут носить преходящий характер (Saguner A. et al., 2015), однако его значимость в развитии АДПЖ не установлена. Микровольтная альтернация зубца Т (мвА3Т) встречается в 22,0-30,0% у пациентов с АДПЖ (Ikeda T. et al., 2012; Kinoshita O., 2005) и является признаком высокого риска развития ЖТ. Комбинация мвА3Т и других параметров электрической нестабильности миокарда может быть полезна для улучшения диагностики АДПЖ (Yap Y. et al., 1992; Malaspina D. et al., 2005), но исследований посвященных этому мало. Также нет работ, показывающих взаимосвязь мвА3Т с другими маркерами электрической нестабильности миокарда. Увеличение QT-дисперсии служит предиктором аритмий и ВСС у пациентов со структурными заболеваниями сердца, однако мало изучено у пациентов с АДПЖ (Benn M., 1999; Nasir K., 2003; Alizade E., 2017).

Известно, что новые или преходящие изменения на ЭКГ наблюдаются у 1/4 пациентов с АДПЖ (Quarta G. et al., 2010), что делает важными повторные ЭКГ. Также не изучена при АДПЖ распространенность выявляемых ЭКГ изменений в различных отведениях. Кроме

того, стоит подчеркнуть, что в диагностике АДПЖ используются достаточно дорогостоящие методы - магнитно-резонансная томография, эндомикардиальная биопсия, эхокардиография и другие, и реже берутся во внимание ЭКГ показатели, которые могут быть полезны для диагностики и динамического наблюдения у данной группы пациентов.

Таким образом, АДПЖ имеет злокачественное течение, сопровождающееся высоким риском ВСС у лиц молодого возраста. В связи с этим необходима её диагностика широкораспространёнными и доступными методами, к которым относится ЭКГ, для раннего выявления этого заболевания и определения тактики ведения больных с АДПЖ.

#### **Цель исследования:**

Определить диагностическую значимость электрокардиографических показателей электрической нестабильности миокарда у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка для выявления новых маркеров заболевания.

#### **Задачи исследования:**

1. Выявить встречаемость "уточнённого", "пограничного" или "возможного" варианта диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка у больных с желудочковыми нарушениями ритма;

2. Определить встречаемость структурных изменений миокарда, выявленных с помощью визуализирующих методов исследования (эхокардиография и магнитно-резонансная томография) у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка, имеющих различные электрокардиографические критерии;

3. Установить частоту поражения левого желудочка у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка с помощью визуализирующих и электрокардиографических методов исследования;

4. Оценить динамику показателей электрической нестабильности миокарда у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка на основании проспективного наблюдения для выявления новых электрокардиографических критериев заболевания.

#### **Научная новизна:**

Впервые показана большая встречаемость новых электрокардиографических показателей (фрагментация узкого комплекса QRS, фрагментация широкого комплекса QRS, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ, феномен ранней реполяризации желудочков, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT) и их сочетаний у больных с "уточнённым" вариантом диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка;

Впервые установлено, что встречаемость структурных изменений миокарда, основанная на визуализирующих методах диагностики при всех вариантах диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка максимальна при наличии у этих больных

новых электрокардиографических критериев заболевания (фрагментация узкого комплекса QRS, фрагментация широкого комплекса QRS, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ, феномен ранней реполяризации желудочков, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT);

Впервые выявлены устойчивые (эпсилон волна, поздние потенциалы желудочков, феномен ранней реполяризации желудочков и фрагментированный широкий комплекс QRS) и преходящие (желудочковая аритмия и инвертированные волны Т) электрокардиографические показатели электрической нестабильности миокарда у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка.

### **Практическая значимость работы:**

На основании данных, полученных в проведенном исследовании были определены электрокардиографические показатели, которые позволяют заподозрить аритмогенную дисплазию правого желудочка на ранних стадиях заболевания.

В качестве новых маркеров диагностики, предложено рассматривать критерии, не вошедшие в критерии диагностики F. Marcus от 2010 года, такие как фрагментация узкого комплекса QRS, фрагментация широкого комплекса QRS, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ, феномен ранней реполяризации желудочков, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT.

Доказано, что у больных с желудочковыми нарушениями ритма при всех вариантах диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка, оптимальным визуализирующим методом диагностики структурных изменений миокарда является магнитно-резонансная томография.

### **Методология и методы исследования**

Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследованных кардиологических пациентов. Применённые методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

Фрагментация узкого комплекса QRS, фрагментация широкого комплекса QRS, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ, феномен ранней реполяризации желудочков, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT могут рассматриваться в качестве новых электрокардиографических критериев аритмогенной дисплазии правого желудочка. Для больных с "уточнённым" вариантом диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка, характерна большая встречаемость этих электрокардиографических критериев.

У больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка, имеющих все новые электрокардиографические критерии, выявление структурных изменений миокарда при визуализирующих методах диагностики максимально.

У трети больных с "уточнённым" вариантом диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка наблюдается вовлечение в патологический процесс левого желудочка и при двухлетнем наблюдении за этими больными отмечается увеличение вовлечения в патологический процесс обоих желудочков.

### **Личный вклад автора в проведённое исследование**

Все основные разделы работы выполнены лично автором. Автором самостоятельно проведён анализ отечественной и зарубежной литературы, определены основные направления, выполнен отбор больных, сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и обобщение результатов исследования.

### **Апробация результатов исследования и публикации**

Результаты исследования и основные положения работы были представлены на: 16,17,18 конгрессах РОХМиНЭ (2015, 2016, 2017 гг); Российском национальном конгрессе кардиологов (2015, 2017 гг); XII, XIV Международном конгрессе «Кардиостим» (2016, 2018 г.); а также международных конгрессах: EHRA Europace-Cardiostim и ESC Congress 2017 г.

По результатам исследования опубликованы 16 печатных работ, из них 3 – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 13 тезисов как в отечественных (11), так и в зарубежных (2) сборниках трудов научных конференций.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, клинических примеров, списка сокращений, списка литературы. Работа содержит 29 таблиц, 28 рисунков. Список литературы состоит из 166 источников: 20 отечественных и 146 иностранных.

### **Содержание работы**

#### **Материалы и методы исследования**

В процессе исследования на I этапе было проанализировано более 30000 историй болезней пациентов с сердечно-сосудистой патологией, находившихся на обследовании

и/или лечения в клиниках Центра Алмазова с 2011 по 2017 гг., после чего была выделена группа из 800 пациентов (2,7%), имеющих в анамнезе ЖНР (> 500 ЖЭ/сутки и/или ЖТ). Затем эти пациенты были обследованы по критериям АДПЖ (Marcus F. и соавторы) 2010 года. АДПЖ была выявлена у 83 пациентов и на основании полученных данных было произведено распределение пациентов по группам со следующими диагнозами: "уточнённый" - гр. 1, "пограничный" - гр. 2, "возможный" - гр. 3.

На II этапе был проведен анализ ЭКГ - показателей и структурных изменений миокарда у пациентов с различными вариантами диагноза АДПЖ.

На III этапе исследования было проведено проспективное наблюдение за больными с АДПЖ с оценкой динамики показателей электрической нестабильности миокарда и дополнительных ЭКГ - маркеров.

Критериями включения в исследование явились: пациенты с наличием критериев постановки диагноза АДПЖ и подписано информированное согласие. Критериями исключения явились: коронарогенные заболеваний сердца, известные некоронарогенные заболевания миокарда, такие как пороки развития и др.; нарушения электролитного баланса, токсические и другие воздействия, вызывающие нарушения процессов де- и реполяризации.

Наличие ишемической болезни сердца и других заболеваний миокарда было исключено на основании клинических данных и результатов ЭКГ, ХМ-ЭКГ, пробы с ФН, эхокардиографии (ЭХО-КГ) и, в ряде случаев, коронарографии.

На первом визите у всех больных, оценивались данные выписного эпикриза, выполнялись ЭКГ (по протоколу АДПЖ), сигнал - усреднённая ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), проба с ФН, ЭХО-КГ с прицельной оценкой ПЖ и ЛЖ.

Через 2 года больные были обследованы повторно и им выполнялись ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭХО-КГ с прицельной оценкой показателей ПЖ и ЛЖ, магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием.

Все больные получали антиаритмическую терапию препаратами II класса (бета-адреноблокаторы) и/или III класса (соталол и амиодарон). При её неэффективности, побочном действии у 63 пациентов по показаниям проводилось хирургическое лечение: радиочастотная катетерная абляция (с выполнением эндомиокардиальной биопсии), имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), сердечная ресинхронизирующая терапия, трансплантация сердца (ТС).

### **Инструментальные и лабораторные методы исследования**

**Стандартная 12-канальная ЭКГ.** Запись ЭКГ проводилась всем пациентам в положении лёжа в 12-ти стандартных отведениях по протоколу АДПЖ (North American Registry of Right Ventricular Dysplasia, 2010) на «MAC 1200 ST, GE» (США). Для



обнаружения ПЖ была выполнена **сигнал усреднённая-ЭКГ** путём ортогональных отведений по Симпсону. **Холтеровское мониторирование ЭКГ** осуществлялось с использованием монитора «Кардиотехника-4000» (фирма ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург), программа для обработки результатов «КТResult-3 (Эксперт)». **Проба с физической нагрузкой** проводилась на аппаратно-программном комплексе WELCHALLYN Cardioperfect, (США), по стандартному протоколу Bruce.

С помощью ЭКГ методов диагностики, которые выполнялись всем пациентам, изучались маркеры ЭНМ, являющиеся критериями АДПЖ (эпсилон волна, поздние потенциалы желудочков, желудочковые аритмии, инвертированные волны Т) и маркеры нарушения де- и реполяризации, не являющиеся критериями АДПЖ (фрагментированный комплекс QRS, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ, феномен ранней реполяризации желудочков, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT). Для оценки фрагментированного узкого и широкого комплекса QRS были использованы критерии M. Das и соавторы 2009, феномен ранней реполяризации желудочков был выявлен при помощи критериев P. Macfarlane и соавторы 2015. Максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ оценивалась методикой предложенной в 2016 M. Gallagher и соавторами. Дисперсия интервала QT определялась как разница между максимальным и минимальным значением интервала QT в 12 отведениях: дисперсия интервала QT = QTmax - QTmin. МвА3Т была оценена с помощью метода модифицированного скользящего среднего, автоматически определяемого при ХМ-ЭКГ. Исследования анализировались двумя независимыми кардиологами вручную, также сопоставлялись данные, полученные с помощью ЭКГ и ХМ-ЭКГ.

**Эхокардиография** проводилась всем пациентам для определения структурно-функционального состояния правых камер сердца, прицельно ПЖ, с использованием эхокардиографа PHILIPS iE33 (США), в стандартных позициях (Saguner A., 2014). **МРТ** выполняли на магнитно-резонансном томографе MAGNETOM Trio A Tim, Siemens с напряженностью поля 3,0 Тл., сбор данных производили в режиме синхронизации с ЭКГ. Обработка осуществлялась при помощи приложения MR Cardiac Analysis рабочей станции Syngo Via Siemens. Определялись размеры полостей правых камер сердца, фракция выброса ПЖ, толщина миокарда, возможные нарушения регионарной сократимости миокарда ПЖ и выходной тракт ПЖ.

**Эндомиокардиальная биопсия** миокарда ПЖ, выполнялась во время проведения РЧА. Готовые гистологические препараты изучались с помощью световой и поляризационной микроскопии, далее проводилось иммуногистохимическое исследование и морфометрия (анализатор изображения Image Scope Color M).

### Статистическая обработка полученных результатов

Для проведения статистического анализа была сформирована база данных. Особенностью данного исследования было то, что большинство показателей были бинарными, поэтому использовались два статистических пакета, STATISTICA 10.0 (StatSoft, TulsaOK, USA) и SPSS Statistics 17.0 (для вычисления значений точного критерия Фишера). Использовался метод хи-квадрат и точный критерий Фишера с построением 95% доверительных интервалов методом Монте-Карло. Из-за большого числа исследуемых показателей и учитывая принцип Бонферрони, пороговым значением значимости в статистическом анализе было выбрано значение 0,01.

### Результаты исследования

При обследовании 800 больных с ЖНР критерии АДПЖ были выявлены у 83 пациентов (41 мужчина и 42 женщины), средний возраст, которых составил  $39,7 \pm 4,1$  года (от 16 до 69 лет). Согласно критериям диагностики АДПЖ (Marcus F. et. al., 2010) у 6,9% пациентов с желудочковыми нарушениями ритма был выявлен "уточнённый" вариант диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка, у 1,6% - "пограничный", и у 1,9% - "возможный" диагноз. После чего были сформированы группы, в которые вошли пациенты с различными вариантами диагноза АДПЖ: 55 пациентов (66,3%) вошли в группу 1, 13 пациентов (15,6%) - в группу 2, 15 пациентов (18,1%) - в группу 3 (Рис. 1 - А и Рис. 1 - Б).



Рисунок 1 - А

Рисунок 1 - Б

Рисунок 1 - А. Распределение пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной дисплазией правого желудочка среди пациентов с желудочковыми нарушениями ритма

Рисунок 1 - Б. Распределение пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной дисплазией правого желудочка

Все больные в исследуемых группах были распределены по возрастам. Средний возраст: в гр. 1 составил -  $43,7 \pm 4,7$  года, в гр. 2 -  $37,8 \pm 5,4$  лет, а в гр. 3 -  $42,6 \pm 6,9$  года.

Наиболее часто АДПЖ встречалась в возрастной группе 30-40 лет, распределение пациентов с АДПЖ по возрастным группам представлено на Рис. 2.

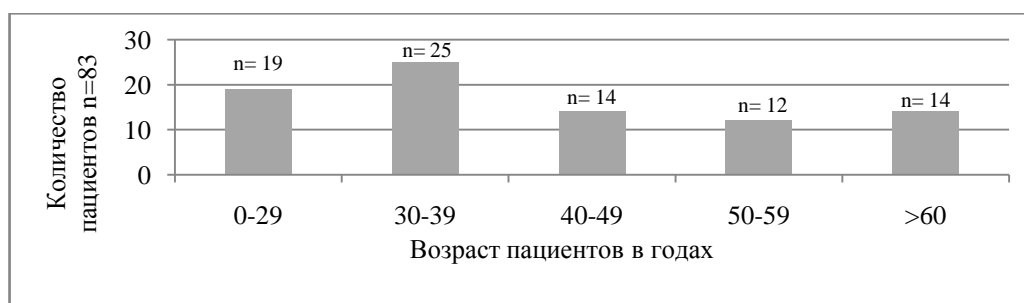


Рисунок 2. Распределение пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка по возрастным группам

Время от момента проявления первых симптомов до постановки диагноза АДПЖ в гр. 1 было, в среднем,  $61,4 \pm 15,7$  мес., в гр. 2 -  $48,6 \pm 10,9$  мес., а в гр. 3 -  $100,9 \pm 19,1$  мес. В среднем, критерии диагноза АДПЖ появлялись за 2-3 года, до постановки диагноза. Среди обследуемых - 8 пациентов (9,6%) профессионально занимались спортом (3 футболом, 2 боксом, 2 лёгкой атлетикой, 1 велоспортом). Зависимости между занятием спортом и вариантом диагноза АДПЖ выявлено не было. У 53 пациентов (63,8%) основными жалобами, заставившими обратиться к врачу, были перебои в работе сердца, приступы тахикардии - у 24 пациентов (28,9%), у 36 пациентов (43,4%) - дискомфорт за грудиной, у 17 пациентов (20,5%) - одышка, у 38 пациентов (45,8%) - синкопальные и пресинкопальные состояния.

Были проанализированы все БК и МК АДПЖ. Всего было выявлено 363 критерия АДПЖ, в среднем 4,4 на 1 пациента, из них 150 (41,3%) были БК, и 213 (58,7%) - МК, наибольшее количество критериев наблюдалось в гр. 1 (Табл. 1).

Таблица 1. Диагностические критерии постановки диагноза аритмогенной дисплазией правого желудочка

Критерии диагностики	Группа 1. "Уточненный" диагноз (n=55)	Группа 2. "Пограничный" диагноз (n=13)	Группа 3. "Возможный" диагноз (n=15)	Все пациенты с АДПЖ (n=83)
Общее количество больших критериев	134 (89,4%)	14 (9,3%)	2 (1,3%)	150 (41,3%)
Общее количество малых критериев	150 (70,4%)	32 (15,1%)	31 (14,5%)	213 (58,7%)
Общее количество всех критериев	284 (78,2%)	46 (12,7%)	33 (9,1%)	363 (100,0%)
Количество больших критериев на 1 пациента	2,4	1,1	0,1	1,8
Количество малых критериев на 1 пациента	2,7	2,5	2,1	2,6
Общее количество всех критериев на 1 пациента	5,2	3,5	2,2	4,4

### Анализ встречаемости критериев диагностики АДПЖ у обследуемых больных

В гр. 1 наиболее часто были выявлены следующие критерии структурных изменений миокарда: БК по данным ЭХО-КГ и МРТ (63,7% и 38,2%, соответственно), БК по данным эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) (45,5%); БК реполяризации (47,3%); МК депполяризации (60,0%), МК №1 (74,5%) и №2 (100,0%) из раздела "Желудочковые аритмии". В гр. 2 наиболее часто встречались: БК по данным МРТ (38,5%), МК депполяризации (69,2%), МК №1 (61,5%) и №2 (84,6%) из раздела "Желудочковые аритмии", а в гр. 3 - ЭКГ критерии,

такие как: МК (53,3%) деполаризации, МК №1 (66,7%) и №2 (73,3%) из раздела "Желудочковые аритмии" (Табл. 2).

Таблица 2. Диагностические критерии постановки диагноза аритмогенной дисплазией правого желудочка

Критерии диагностики	Методы диагностики	Критерии постановки	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Пациенты с АДПЖ n=83	Значение p
Структурные изменения миокарда	ЭХО-КГ	Большой	35 (63,7%)	3 (23,1%)	1 (6,7%)	n=39 (46,9%)	p<0,0001
		Малый	4 (7,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	n=4 (4,8%)	p=0,34
	МРТ	Большой	21 (38,2%)	5 (38,5%)	0 (0,0%)	n=26 (31,3%)	p=0,02
		Малый	3 (5,5%)	2 (15,4%)	1 (6,7%)	n=7 (8,4%)	p=0,46
Характеристика ткани стенки	ЭМБ	Большой	25 (45,5%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	n=27 (32,5%)	p=0,001
		Малый	7 (12,7%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	n=8 (9,6%)	p=0,32
Изменения реполяризации	ИВТ	Большой	26 (47,3%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)	n=29 (34,9%)	p=0,002
		Малый №1	2 (3,6%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	n=3 (3,6%)	p=0,64
		Малый №2	3 (5,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	n=3 (3,6%)	p=0,45
Изменения деполаризации/ проведения	Эпсилон волна	Большой	11 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	n=11 (13,3%)	p=0,11
	ППЖ	Малый	27 (49,1%)	5 (38,5%)	4 (26,7%)	n=36 (43,8%)	p=0,001
Желудочковые аритмии	ЖТ с отклонением ЭОС вверх	Большой	15 (27,3%)	1 (7,7%)	1 (6,7%)	n=17 (20,5%)	p=0,10
	ЖТ с отклонением ЭОС вниз	Малый №1	41 (74,5%)	8 (61,5%)	10 (66,7%)	n=59 (71,1%)	p=0,60
	> 500 ЖЭ за 24 часа по (ХМ-ЭКГ)	Малый №2	55 (100,0%)	11 (84,6%)	11 (73,3%)	n=77 (92,8%)	p=0,95
Семейный анамнез	АК/ДПЖ, подтвержденная аутопсией/операцией у родств. I линии	Большой	1 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	n=1 (1,2%)	p=0,77
	Анамнез ВСС у родств. I линии <35 лет с АК/ДПЖ	Малый	2 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	n=2 (2,4%)	p=0,71
Общее количество критериев диагностики			284 (78,2%)	46 (12,7%)	33 (9,1%)	363 (100,0%)	

Примечание: ЭХО-КГ — эхокардиография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия; ИВТ — инвертированные волны Т; ППЖ — поздние потенциалы желудочков; ЖТ — желудочковая тахикардия; ЭОС — электрическая ось сердца

Обращает на себя внимание, что во всех группах преобладают малые критерии из раздела "Желудочковые аритмии" и деполаризации; в гр.2 в сочетании с БК МРТ; в гр.1 и БК ЭХО-КГ, БК ЭМБ, а также БК реполяризации.

В целом, у пациентов с АДПЖ чаще всего регистрировались: большие критерии по данным обеих визуализирующих методик и ЭКГ критерии реполяризации, малые критерии деполаризации из раздела "Желудочковые аритмии".

### **Структурные изменения миокарда и их динамика через 2 года у больных с различными вариантами диагноза АДПЖ**

Для оценки структуры сердца были изучены показатели ЭХО-КГ и МРТ. При ЭХО-КГ у 43 пациентов (51,8%) были выявлены критерии АДПЖ, характеризующие структурные изменения: БК - у 39 пациентов (46,9%), комбинации критериев наблюдались у 15 пациентов

(18,1%). Среднее значение ФВ ЛЖ по Simpson составило 49,0%, в гр. 1 - 38,0%, в гр. 2 - 50,0%, в гр. 3 - 59,0%. БК встретился значительно чаще (на 42,2%) и чаще (на 56,4%) использовался для постановки диагноза, нежели МК (Табл. 2).

Магнитно-резонансная томография сердца была выполнена 46 пациентам: 33 (60,0%) пациентам из гр. 1, 8 (61,5%) из гр. 2 и 5 (33,3%) из гр. 3. БК встретился значительно чаще (на 43,4%) и чаще (на 34,8%) использовался для постановки диагноза, нежели МК. В целом, по данным МРТ у 33 пациентов (71,7%) были выявлены критерии АДПЖ.

Были сопоставлены данные методик ЭХО-КГ и МРТ, которые были выполнены с промежутком не более 3 месяцев. Вероятность совпадения диагноза при использовании 2х методов составляет 60,0%. ЭХО-КГ, в сравнении с МРТ, имеет более низкую чувствительность (46,9% и 56,5%, соответственно), МРТ менее доступна и имеет технические сложности у пациентов с аритмиями, но их взаимодействие облегчает неинвазивную визуализацию и уточняет степень проявления заболевания (Табл. 2).

#### **Анализ поражения левого желудочка при АДПЖ**

Хотя АДПЖ преимущественно является заболеванием ПЖ, в данной работе выявлено, что изменения ЛЖ встречаются достаточно часто. Исходно по данным ЭХО-КГ изолированное изменение размеров и/или сократимости ЛЖ наблюдалось у 7 пациентов (8,4%), вовлечение одновременно двух желудочков (ЛЖ+ПЖ) было выявлено у 18 пациентов (21,7%). По данным МРТ сердца изолированное поражение ЛЖ наблюдалось у 5 пациентов (10,7%), изменения одновременно двух желудочков (ЛЖ+ПЖ) были выявлены у 11 пациентов (23,9%). ЖЭ из ЛЖ встретились у 17 пациентов (22,1%): в гр. 1 у 9 пациентов (16,4%), в гр. 2 у 5 пациентов (38,5%), а в гр. 3 у 3 пациентов (20,0%). Частота встречаемости достоверна не различима ( $p=0,39$ ).

При повторной ЭХО-КГ через 2 года изолированное вовлечение ЛЖ наблюдалось реже - у 4 пациентов (4,8%), однако изменения одновременно двух желудочков (ЛЖ+ПЖ) было выявлено чаще - у 21 пациента (25,3%). Отмечается увеличение встречаемости вовлечения обоих желудочков (ЛЖ+ПЖ) на 3,6% в гр. 1. ФВ ЛЖ уменьшилась в среднем на 23,0% у 19 пациентов (22,8%): у 17 пациентов (20,5%) в гр. 1, и у 2 пациентов (2,4%) в гр. 2, что может свидетельствовать в пользу прогрессирования заболевания. Из 7 пациентов с изолированным поражением ЛЖ через 2 года только у 4 пациентов в патологический процесс не был вовлечён ПЖ. У 3 больных через 2 года наблюдалось поражение обоих желудочков. Таким образом, примерно у трети пациентов (30,1%) с АДПЖ в патологический процесс вовлечен ЛЖ. Заинтересованность ЛЖ также подтверждает тот факт, что ФрУК, ФрШК, ФРРЖ чаще регистрировались в отведениях нижней стенки ЛЖ (3,6%, 10,8%, 19,2%, соответственно).

### Результаты эндомикардиальной биопсии:

Забор биоптата при эндомикардиальной биопсии выполнялся во время хирургического вмешательства (РЧА) у 48 пациентов (57,8%): гр. 1 у 38 пациентов (69,1%), в гр. 2 у 6 пациентов (46,2%), в гр. 3 у 4 пациентов (26,7%). У большей части (72,9%) пациентов выявлялись критерии заболевания: большой - у 27 (77,2%), а малый - у 8 (16,6%) пациентов. В остальных случаях (27,1%) обнаружены неспецифические изменения миокарда (дистрофия, фиброз, гипертрофия кардиомиоцитов). Только в 39,6% случаев критерии АДПЖ по ЭМБ ассоциировались с положительными данными ЭХО-КГ, и в 28,3% с положительными данными МРТ. Следует отметить, что ЭМБ зачастую выполнялась пациентам с уже подтвержденным другими методами вариантом заболевания, и скорее подтверждало диагноз, нежели служила основанием для его постановки (Табл. 2).

### Результаты электрокардиографических критериев реполяризации и динамика через 2 года:

**Инвертированные волны Т (БК и МК ИВТ)** в грудных отведениях были выявлены у 35 пациентов (42,2%). Через 2 года БК сохранился у большинства пациентов, а исчез только у 2 пациентов (3,6%) в гр. 1. Однако его отсутствие не повлияло на постановку диагноза (Табл. 2). Распространённость ИВТ в отведениях ЭКГ носила динамический характер в гр. 1 и 2 (Рис. 3), вместе с тем изменилось количество отведений с регистрируемыми ИВТ как в большую, так и в меньшую сторону.

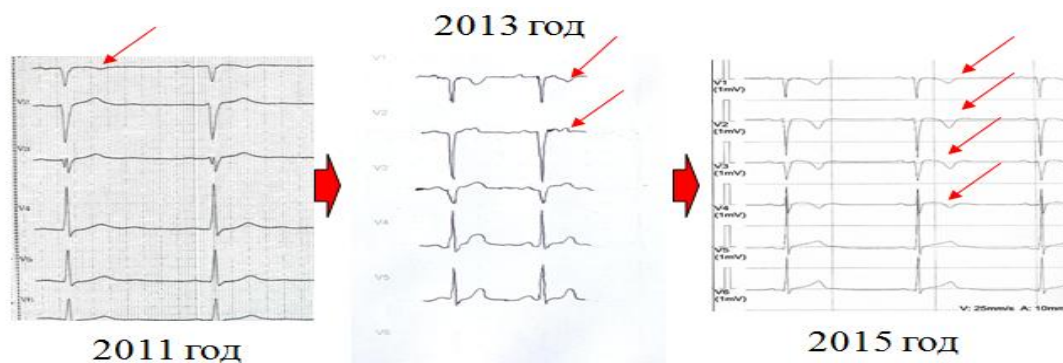


Рисунок 3. Пример динамических изменений инвертированных волн Т на электрокардиограмме у пациента Л., с аритмогенной дисплазией правого желудочка за 5 лет

### Результаты электрокардиографических критериев деполяризации и динамика через 2 года:

**Эпсилон волна (БК)** была выявлена у 11 пациентов (13,2%). Все больные были из гр. 1 (20,0%), вне зависимости от возраста. Эпсилон волна по типу "волны" встретилась у 7 пациентов (12,7%), а по типу "зазубрины" у 4 (7,3%).

**Поздние потенциалы желудочков (МК)** были обнаружены у 36 пациентов (72,0%), вне зависимости от возраста. Динамических изменений через 2 года выявлено не было.

Таким образом, из критериев деполяризации чаще встречались ППЖ, чем эpsilon волна на 58,8%. Эpsilon волна выявлена в гр. 1, в то время как ППЖ наблюдались у пациентов во всех 3х группах (Табл. 2).

**Встречаемость желудочковых нарушений ритма (желудочковой экстрасистолы и желудочковой тахикардии) через 2 года:**

Желудочковая тахикардия регистрировалась у 76 больных (91,6%), чаще в виде МК № 1 (74,5%), и её встречаемость не зависела от пола и варианта диагноза. Фибрилляция желудочков наблюдалась у 8 пациентов (9,6%) только в гр. 1. Показатель  $> 500$  ЖЭ (МК №2) был выявлен у 77 пациентов (92,8%) вне зависимости от возраста. Среднее количество ЖЭ/сутки составило  $8527 \pm 5631$ . Не было выявлено различия количества ЖЭ/сутки у пациентов в зависимости от варианта АДПЖ, однако, число ЖЭ/сутки было больше у лиц женского пола ( $p < 0,05$ ), чем у мужчин.

Через 2 года, на фоне проводимого лечения все критерии АДПЖ по разделу "Желудочковые аритмии" у 54 пациентов (65,1%) стали регистрироваться реже на 45,8%. ЖТ была выявлена у 21 пациента (25,3%), ЖЭ из ЛЖ - у 17 пациентов (22,1%), ЖЭ из ПЖ - у 60 пациентов (77,9%). Чаще всего ЖНР имели правожелудочковое происхождение (72,3%). ЖТ чаще прогрессировали у лиц молодого возраста (до 20 лет) (9,6%) и у пожилых пациентов (старше 60 лет) (16,7%).

Учитывая, что существует взаимосвязь между ЖНР, ВСС и АДПЖ, возникающими при ФН, отдельно было проанализировано влияние ФН на ЖНР. Во время ФН были зафиксированы ЖЭ у 24 пациентов (28,9%) и ЖТ у 7 больных (8,4%). На высоте нагрузки ЖЭ встретились у 19 пациентов (22,9%), в восстановительном периоде - у 5 пациентов (6,0%), ЖТ только на высоте нагрузки были зафиксированы у 7 пациентов (8,4%).

Таким образом, в целом наиболее часто (в 92,8%) выявляются малые критерии по разделу "Желудочковые аритмии", у больных при "уточнённом" диагнозе АДПЖ - 77,6% (Табл. 2). Встречаемость больших ЭКГ критериев (ИВТ, эpsilon волна и ЖТ с отклонением оси вверх) составила 38,0%; а малых критериев (ИВТ, ППЖ и ЖТ с отклонением оси вниз, ЖЭ  $> 500$  за сутки) - 66,7%.

Установлено, что у всех пациентов (100,0%), имеющих структурные изменения миокарда по данным МРТ были выявлены ЖНР, вне зависимости от варианта диагноза, а при наличии критериев по данным ЭХО-КГ, ЖНР были только при "уточнённом" диагнозе.

Наследственность заболевания прослеживалась только у 3 пациентов из гр. 1. БК "АДПЖ, подтвержденная по существующим критериям у родственников первой линии" встретился у 1 больного (1,2%), МК "семейный анамнез ВСС у родственников первой линии  $< 35$  лет" был выявлен у 2 пациентов (2,4%).



### Маркеры электрической нестабильности миокарда и их динамика через 2 года

По данным ЭКГ исходно **фрагментация узкого комплекса QRS** встретилась у 3 пациентов (3,6%), по данным ХМ-ЭКГ - у 2 пациентов (2,4%). Наиболее часто ФрУК наблюдалась в отведениях II, III, avF, а по данным ХМ-ЭКГ в III, avF.

ФрУК в течение 2х летнего периода был устойчивым показателем и повторно через 2 года она встретилась также у 3 пациентов (3,6%). Наиболее часто повторно ФрУК наблюдалась в отведениях II, III, avF. Количество отведений с зарегистрированным ФрУК увеличилось у 2 пациентов (3,6%) в гр. 1 (Табл. 3). Не было обнаружено взаимосвязи между прогрессированием заболевания и проводимым лечением. Данный показатель на 25,0% чаще выявлялся по данным ХМ-ЭКГ, чем по данным ЭКГ.

Таблица 3. Динамика маркеров электрической нестабильности миокарда у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Критерии ЭНМ	По данным исходного и повторного ЭКГ							
	Группа 1 (n=55)		Группа 2 (n=13)		Группа 3 (n=15)		Пациенты с АДПЖ n=83	
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.
ФрУК	2 (3,6%)	2 (3,6%)	-	-	1 (6,7%)	1 (6,7%)	3 (3,6%)	3 (3,6%)
ФрШК	6 (10,9%)	5 (9,1%)	1 (7,7%)	-	2 (13,3%)	3 (20,0%)	9 (10,8%)	8 (9,6%)
ФРРЖ	9 (16,4%)	9 (16,4%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	6 (40,0%)	6 (40,0%)	16 (19,3%)	16 (19,3%)
По данным исходного и повторного ХМ-ЭКГ								
ФрУК	-	2 (3,6%)	-	-	2 (13,3%)	2 (13,3%)	2 (2,4%)	4 (4,8%)
ФрШК	6 (10,9%)	12 (21,8%)	-	-	-	-	6 (7,2%)	12 (14,5%)
ФРРЖ	10(18,2%)	10 (18,2%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)	16 (19,3%)	15 (18,1%)

Примечание: ФрУК - фрагментация узкого комплекса QRS; ФрШК - фрагментация широкого комплекса QRS; ФРРЖ - феномен ранней реполяризации желудочков; ЭНМ - электрическая нестабильность миокарда

Исходно по данным ЭКГ **фрагментация широкого комплекса QRS** встретилась у 9 пациентов (10,8%) в гр. 1 и 3. По данным ХМ-ЭКГ ФрШК отмечалась у 6 пациентов (7,2%), наиболее часто по данным ЭКГ она наблюдалась в отведениях II, III, avL, V<sub>5</sub> - V<sub>6</sub>, а по данным ХМ-ЭКГ в отведениях II, III, V<sub>3</sub> (p<0,05) (Рис. 4).

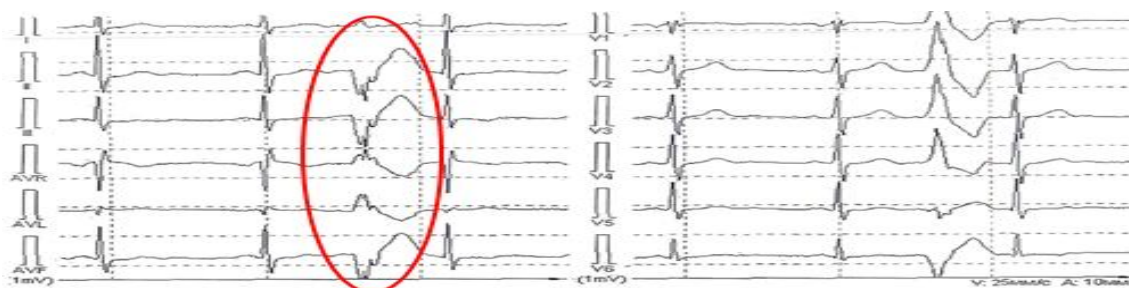


Рисунок 4. Фрагментация широкого комплекса QRS у пациента 3., 27 лет с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Отмечается увеличение встречаемости ФрШК через 2 года по данным ХМ-ЭКГ. Количество пациентов с "уточнённым" диагнозом, у которых регистрировался ФрШК увеличилось на 50,0% - она появилась в 6 случаях (10,9%), и выявлялась в отведениях III, avL, V<sub>2</sub>, V<sub>5</sub> - V<sub>6</sub>. У 10 пациентов (12,0%) увеличилось количество отведений, в которых



регистрировался ФрШК, а у 1 пациента (1,2%) - уменьшилось. Фрагментация широкого комплекса QRS на 33,0% чаще выявлялась по данным ХМ-ЭКГ, чем по данным ЭКГ.

Исходно среднее значение **максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ** составило 168,1 мс, и было достоверно выше у пациентов с "уточнённым" диагнозом АДПЖ (порог составил  $> 180$  мс), чем у пациентов с "пограничным" ( $< 160$  мс) и "возможным" диагнозом АДПЖ (160 мс) ( $p < 0,05$ ). Этот показатель чаще встречался у пациентов мужского пола с "уточнённым" диагнозом.

В динамике через 2 года, среднее значение максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ достоверно не изменилось, что возможно, связано с ограниченным временем наблюдения за пациентами.

По данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ **феномен ранней реполяризации желудочков** встретился у 16 пациентов (19,3%), наиболее часто данный показатель был выявлен в гр. 1 и 3, в отведениях II, III,  $avL$ ,  $V_5 - V_6$  (Рис. 5).



Рисунок 5. Феномен ранней реполяризации желудочков в виде зазубрины в отведениях II, III у пациента М., 29 лет с аритмогенной дисплазией правого желудочка

При повторном обследовании через 2 года, количество пациентов, у которых по данным ЭКГ был выявлен ФРРЖ не изменилось ( $p > 0,05$ ). Вне зависимости от метода диагностики (ЭКГ или ХМ-ЭКГ), ФРРЖ встречался в одинаковой степени, в отведениях II, III,  $avL$ ,  $V_5 - V_6$ , отражающих боковую стенку миокарда ЛЖ.

Положительная **микровольтная альтернация зубца Т** выявлена у 35 больных (42,2%): в гр. 1 у 21 пациента (38,2%), в гр. 2 у 8 пациентов (61,5%), в гр. 3 у 6 пациентов (40,0%). Среднее значение амплитуды мВАЗТ - 93 мкВ, среднее значение  $V_{alt}$  мкВ - 23,23 мкВ, среднее значение  $K_{alt}$  - 8,90 мкВ. Отрицательная альтернация наблюдалась у 48 пациентов (57,8%). Таким образом, примерно у трети пациентов регистрировалась положительная мВАЗТ, чаще всего в гр. 1.

Комбинация мВАЗТ, эpsilon волны и увеличения максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ встречалась только у пациентов с "уточнённым" диагнозом и с явными структурными изменениями по данным визуализирующих методик.

Исходно и через 2 года среднее значение **дисперсии интервала QT** в гр. 1 составило -  $44,9 \pm 3,1$  мс и  $43,6 \pm 3,0$  мс, соответственно; в гр. 2 -  $40,7 \pm 2,7$  мс и  $37,7 \pm 2,6$  мс; в гр. 3 -  $33,3 \pm 2,1$  мс и  $38 \pm 1,9$  мс, т.е. ни в одной группе оно не достигло патологических значений, но

в гр. 1 было выше, чем в других группах ( $p > 0,05$ ). При этом степень дисперсности не была связана с тяжестью симптомов и ААТ.

В трети случаев, помимо ЖНР были зарегистрированы **другие нарушения ритма и проводимости**. Так, были выявлены АВ блокады I-II ст. у 24 пациентов (28,9%), вне зависимости от варианта диагноза АДПЖ. Суправентрикулярная экстрасистолия была выявлена у 63 пациентов (75,9%), независимо от варианта диагноза АДПЖ.

### Комбинация критериев АДПЖ

Была проанализирована встречаемость различных комбинаций ЭКГ критериев со структурными изменениями миокарда (Табл. 4).

Таблица 4. Ранжирование комбинаций критериев диагностики у пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка в зависимости от значения вероятности

Комбинация	Группа 1 Уточненный диагноз (n=55)	Группа 2 Пограничный диагноз (n=13)	Группа 3 Возможный диагноз (n=15)	Значение p
ИВТ+"ЭХО-КГ"	43,6%	0,0%	0,0%	$p < 0,0001$
ЖТ с отклонением ЭОС вниз+"ЭХО-КГ"	49,1%	7,7%	0,0%	$p < 0,0001$
ИВТ+"МРТ"	25,5%	0,0%	0,0%	$p = 0,009$
ППЖ+"ЭХО-КГ"	32,7%	7,7%	0,0%	$p = 0,006$
500 ЖЭ+"ЭХО-КГ"+"ЭМБ"	32,7%	0,0%	0,0%	$p = 0,001$
ИВТ+Эпсилон волна	18,2%	0,0%	0,0%	$p = 0,06$
ЖТ с отклонением ЭОС вниз+"МРТ"	36,4%	38,5%	6,7%	$p = 0,06$
ППЖ+ЖТ с отклонением ЭОС вниз	38,2%	7,7%	20,0%	$p = 0,06$

Примечание: ЭХО-КГ — эхокардиография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЭМБ — эндомикардиальная биопсия; ИВТ — инвертированные волны Т; ППЖ — поздние потенциалы желудочков; ЭОС — электрическая ось сердца;

Достоверно чаще встречались комбинации критериев по данным ЭХО-КГ, ИВТ, ППЖ и ЖА, наиболее часто они встречались в группе 1.

Наибольшие изменения за 2 года коснулись следующих критериев аритмии:

- У 14 пациентов (16,8%) из гр. 1 перестали регистрироваться МК №1 - (ЖТ с отклонением ЭОС вниз) и МК №2 - > 500 ЖЭ.
- У 6 пациентов (7,3%) из гр. 2 перестали регистрироваться МК №1 - (ЖТ с отклонением ЭОС вниз) и МК №2 - > 500 ЖЭ.

Однако исчезновение ЖНР не рассматривалось как исчезновение критериев диагностики и пересмотра диагноза АДПЖ, так как было связано с проводимым лечением.

У ряда пациентов динамика других критериев диагностики привела к изменению варианта диагноза АДПЖ: появились новые критерии в виде ИВТ и ППЖ, что увеличило количество пациентов с "уточнённым" диагнозом на 3,6% (Табл. 5).

Таблица 5. Динамика вариантов диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка в течение 2х лет

Исследуемые группы	Исходно	Ч/з 2 года	Δ	Примечания
Группа 1 (n=55)	55 (66,3%)	58 (69,9%)	+ 3,6%	2 пац. (2,4%) из гр. 2 перешли в гр. 1 1 пац. (1,2%) из гр. 3 перешёл в гр. 1
Группа 2 (n=13)	13 (15,6%)	11 (13,2%)	- 2,4%	
Группа 3 (n=15)	15 (18,1%)	14 (16,9%)	- 1,2%	

Через 2 года "уточнённый" вариант диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка стал встречаться чаще у 7,3%, "пограничный" и "возможный" диагнозы реже - у 1,4% и 1,8%, соответственно.

### **Новые ЭКГ - маркеры постановки диагноза АДПЖ**

На основании динамического наблюдения проводился углубленный анализ новых ЭКГ - маркеров ЭНМ таких как: ФрУК, ФрШК, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ, ФРРЖ, мВАЗТ, дисперсия интервала QT, с целью их использования для уточнения диагноза АДПЖ при её 3 вариантах диагноза. Достоверных различий по этим отдельным показателям выявлено не было.

В ходе построения логрессионной модели при оценке шкалы риска было выявлено, что при наличии 5-6 новых маркеров высока вероятность "уточнённого" диагноза и 3-4 - "пограничного" диагноза ( $p < 0,01$ ).

Также был выявлен очень высокий коэффициент ранговой корреляции  $R_g = +0,71$ , что показывает увеличение частоты уточненного диагноза при переходах между уровнями, что очень наглядно представлено на Рис. 6.

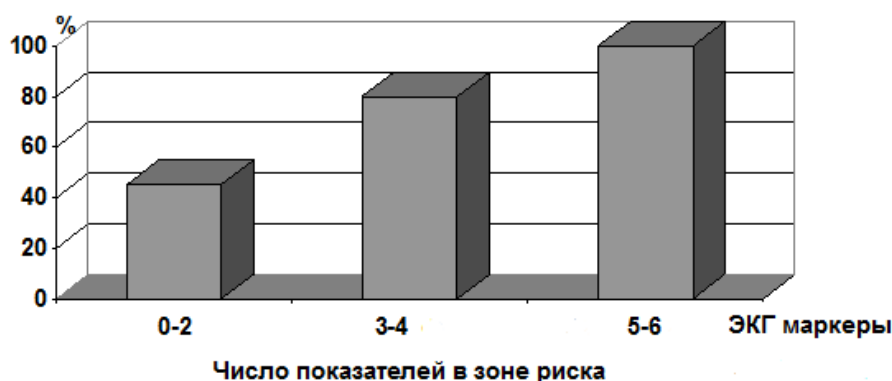


Рисунок 6. Частота уточненного диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка при различном числе ЭКГ показателей в неблагоприятной зоне постановки диагноза по данным логрессионной модели

Необходимо отметить, что при наличии всех новых ЭКГ маркеров, встречаемость структурных изменений миокарда при использовании визуализирующих методов диагностики (ЭХО-КГ и МРТ) составляет 100,0%.

Таким образом, полученный суммарный балл риска по новым ЭКГ - маркерам может быть использован для принятия решения об углубленном обследовании пациента с целью выявления АДПЖ.

При анализе проведённого лечения больных с АДПЖ было установлено, что из медикаментозной антиаритмической терапии (ААТ) все пациенты с АДПЖ принимали ААТ II кл. - 63 пациента (75,9%), III кл. - 57 пациента (68,7%); II кл. + III кл. - 39 пациента (46,9%).

Были использованы хирургические методы лечения: 1) РЧА - 52 пациентам (62,6%): из них: 37 пациенту - 1 РЧА, 10 пациентам - 2 РЧА, 3 пациентам - 3 РЧА, 2 пациентам - 4 РЧА; 2) ИКД имплантирован 31 пациенту (37,3%), срабатывание произошло у 16 пациентов (51,6%); 3) Сердечная ресинхронизирующая терапия - 5 пациентам (6,0%); 4) ТС выполнена 4 пациентам (4,8%, средний возраст  $31 \pm 6$  год) (Табл. 6).

Таблица 6. Медикаментозное и хирургическое лечение пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Виды лечения	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Все пациенты с АДПЖ (n=83)	Значение p
<b>Медикаментозное лечение</b>					
ААТ II кл.	41 (74,5%)	12 (92,3%)	10 (67,0%)	63 (75,9%)	p=0,26
ААТ III кл.	42 (76,4%)	6 (46,2%)	9 (60,0%)	57 (68,7%)	p=0,09
ААТ II кл. + ААТ III кл.	30 (54,5%)	5 (38,5%)	4 (26,7%)	39 (46,9%)	p=0,13
<b>Хирургическое лечение</b>					
РЧА	36 (65,5%)	7 (53,8%)	9 (60,0%)	52 (62,7%)	p=0,72
ИКД	26 (47,3%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)	31 (37,3%)	p=0,05
СРТ - Д	3 (5,5%)	1 (7,7%)	1 (6,7%)	5 (6,02%)	p=0,95
ТС	4 (7,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (4,8%)	p=0,34

Примечание: РЧА — радиочастотная абляция; ТС — трансплантация сердца; ИКД — имплантация кардиовертера-дефибриллятора; СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия; ААТ — антиаритмическая терапия.

Из интервенционных вмешательств, у большинства пациентов каждой группы чаще всего выполнены РЧА (62,6%) и ИКД (37,3%), соответственно. В лечении пациентов с АДПЖ наиболее часто использовались следующие комбинации: РЧА с сочетанием ААТ III кл. (46,9%) или РЧА с ААТ II кл. (44,6%); а также ИКД с ААТ III кл. (30,1%), и ИКД с ААТ II кл. (31,3%). За время наблюдения умерло 2 пациента (2,4%) от бивентрикулярной хронической сердечной недостаточности.

#### **Показатели чувствительности и специфичности методов диагностики АДПЖ**

По результатам многофакторного анализа было установлено, что наибольшей чувствительностью, специфичностью и положительной прогностической ценностью обладают следующие критерии: БК по ЭХО-КГ, БК по ЭМБ, МК №1 и №2 по разделу "Желудочковые аритмии", а также БК "Нарушения процессов реполяризации" (Табл. 7).

Таблица 7. Показатели чувствительности, специфичности и диагностической ценности у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Критерии АДПЖ		Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая ценность
ЭХО-КГ	Большой	63,6%	85,7%	89,7%
	Малый	7,3%	100,0%	100,0%
МРТ	Большой	38,2%	82,1%	80,8%
	Малый	5,5%	89,3%	50,0%
ЭМБ	Большой	45,5%	92,9%	92,6%
	Малый	12,7%	96,4%	87,5%
Аритмии	Большой	27,3%	92,9%	88,2%

	Малый №1	74,5%	35,7%	69,5%
	Малый №2	92,7%	7,1%	66,2%
ИВТ	Большой	47,3%	89,3%	89,7%
	Малый №1	3,6%	96,4%	66,7%
	Малый №2	5,5%	100,0%	100,0%
Эпсилон волна	Большой	14,5%	100,0%	100,0%
ППЖ	Малый	18,1%	100,0%	100,0%
Семейный анамнез	Большие и Малые	3,6%	100,0%	100,0%

Примечание: ЭХО-КГ — эхокардиография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЭМБ — эндомикардиальная биопсия; ИВТ — инвертированные волны Т; ППЖ — поздние потенциалы желудочков

Наименьшей - МК по обеим визуализирующим методикам, БК по разделу "Желудочковые аритмии", и МК №2 "Нарушения процессов реполяризации". В среднем, встречаемость больших критериев (ИВТ, эпсилон волна и ЖТ с отклонением оси вверх) - 38% случаев; малых критериев (ИВТ, ППЖ и ЖТ с отклонением оси вниз, ЖЭ > 500 за сутки) - 66,7% случаев.

#### **Выводы:**

1. У 6,9% пациентов с желудочковыми нарушениями ритма был выявлен "уточнённый" вариант диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка, у 1,6% - "пограничный", и у 1,9% - "возможный" диагноз. Через 2 года "уточнённый" вариант диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка стал встречаться чаще у 7,3%, "пограничный" и "возможный" диагнозы реже - у 1,4% и 1,8%, соответственно.
2. У всех пациентов с "уточнённым" и "возможным" диагнозом АДПЖ выявлялся феномен ранней реполяризации желудочков, у пациентов с "пограничным" диагнозом этот показатель не встречался. Для больных с "уточнённым" вариантом диагноза АДПЖ характерна большая встречаемость отдельных новых электрокардиографических показателей и их сочетание, чем у пациентов с "пограничным" и "возможным" диагнозом.
3. При наличии всех новых электрокардиографических показателей (фрагментация узкого комплекса QRS, фрагментация широкого комплекса QRS, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ, феномен ранней реполяризации желудочков, микровольтная альтернация зубца Т, дисперсия интервала QT), встречаемость структурных изменений миокарда при визуализирующих методах диагностики составляет 100,0%, при всех вариантах диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка.
4. У 30,1% пациентов с "уточнённым" диагнозом аритмогенной дисплазии правого желудочка наблюдаются признаки вовлечения в патологический процесс левого желудочка (изолированное поражение левого желудочка выявлено у 8,4%, двух желудочков - у 21,7%). Через 2 года проспективного наблюдения выявляется увеличение встречаемости вовлечения обоих желудочков на 3,6%.

5. Структурные изменения миокарда выявленные с помощью магнитно-резонансной томографии наблюдались у больных с желудочковыми нарушениями ритма при всех вариантах диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка. При эхокардиографии структурные изменения миокарда были выявлены у больных с желудочковыми нарушениями ритма только при "уточнённом" диагнозе аритмогенной дисплазии правого желудочка.

6. При анализе электрокардиографических критериев аритмогенной дисплазии правого желудочка в динамике было установлено, что такие показатели, как эpsilon волна, поздние потенциалы желудочков, феномен ранней реполяризации желудочков и фрагментированный широкий комплекс QRS являются устойчивыми показателями в отличие от желудочковой аритмии и инвертированных волн T, которые носят преходящий характер.

#### **Практические рекомендации:**

У больных с желудочковыми нарушениями ритма для выявления аритмогенной дисплазии правого желудочка, помимо использования стандартных электрокардиографических критериев, следует оценивать фрагментацию узкого комплекса QRS, фрагментацию широкого комплекса QRS; максимальную продолжительность комплекса QRS ЖЭ, феномен ранней реполяризации желудочков, микровольтную альтернацию зубца T, дисперсию интервала QT.

С помощью эхокардиографии возможно выявление структурных изменений миокарда у больных с "уточнённым" вариантом диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка. У больных с "пограничным" и "возможным" диагнозами аритмогенной дисплазии правого желудочка для выявления структурных изменений миокарда помимо эхокардиографии, необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии.

Учитывая частое вовлечение в патологический процесс левого желудочка при аритмогенной дисплазии правого желудочка, необходимое повторное выполнение в динамике визуализирующих методов диагностики (магнитно-резонансной томографии и эхокардиографии) для определения распространённости патологического процесса и дальнейшей тактики ведения пациентов.

#### **Список основных работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Гордеева, М.С. ЭКГ - признаки ранней реполяризации желудочков (феномен и синдром ранней реполяризации желудочков) / М.С. Гордеева, И.А. Земсков, А.А. Соколова, Е.В. Пармон // Трансляционная медицина. - 2018. - Т.5. - №4. - С.23-34.

2. Артеева, Н.В. Глобальные изменения желудочковой реполяризации при аритмогенной дисплазии правого желудочка/ Н.В. Артеева, И.А. Земсков, Т.А. Куриленко, Е.В. Пармон // Трансляционная медицина. - 2018. - Т.5. - №4. - С.35-43.

**3. Земсков, И.А. Изменения процессов деполяризации желудочковой экстрасистолы у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией/дисплазией правого желудочка: фрагментация и максимальная продолжительная экстрасистолического комплекса QRS / И.А. Земсков, Е.В. Пармон // Трансляционная медицина. - 2018. - Т.5. - №4. - С.44-52.**

**Список сокращений:**

ААТ — антиаритмическая терапия;  
АК/ДПЖ — аритмогенная кардиомиопатия / дисплазия правого желудочка;  
АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка;  
БК — большой критерий АДПЖ;  
ВСС — внезапная сердечная смерть;  
ЖА — желудочковая аритмия;  
ЖНР — желудочковые нарушения ритма;  
ЖТ — желудочковая тахикардия;  
ЖЭ — желудочковая экстрасистолия;  
ИВТ — инвертированные волны Т;  
ИКД — имплантация кардиовертера-дефибриллятора;  
ЛЖ — левый желудочек;  
МвАЗТ — микровольтная альтернация зубца Т;  
МК — малый критерий АДПЖ;  
МРТ — магнитно-резонансная томография;  
ППЖ — поздние потенциалы желудочков;  
ПЖ — правый желудочек;  
РЧА — радиочастотная абляция;  
ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков;  
ФрУК — фрагментация узкого комплекса QRS;  
ФрШК — фрагментация широкого комплекса QRS;  
ФН — физическая нагрузка;  
ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ;  
ЭКГ — электрокардиография;  
ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия;  
ЭХО-КГ — эхокардиография;  
ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда;  
ЭОС — электрическая ось сердца.