

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.
Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Земсков Иван Александрович

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АРИТМОГЕННОЙ
КАРДИОМИОПАТИИ/ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Пармон Елена Валерьевна

Санкт-Петербург

2018 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Определение аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка.....	15
1.1.1 Эпидемиология.....	15
1.1.2 Распространенность.....	15
1.2 Патогенез аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка.....	16
1.2.1 Морфологические варианты	16
1.2.2 Генетические особенности заболевания.....	18
1.3 Критерии постановки диагноза	19
1.4. Стадии заболевания	21
1.5 Осложнения и прогноз.....	23
1.6 Течение и клиника заболевания	24
1.7 Ведение пациентов с аритмогенной кардиомиопатией/дисплазией правого желудочка:	25
1.7.1 Медикаментозная терапия	26
1.7.2 Хирургические методы лечения:.....	27
1.8 Электрокардиографическая диагностика электрической нестабильности миокарда при аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка	29
1.8.1 Эпсилон волна	30
1.8.2 Поздние потенциалы желудочков	32
1.8.3 Фрагментированный комплекс QRS	34
1.8.4 Максимальная продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолы.....	35
1.8.5 Феномен ранней реполяризации желудочков.....	36

1.8.6 Инвертированные волны Т	37
1.8.7 Микровольтная альтернация зубца Т.....	39
1.6.8 Дисперсия интервала QT.....	39
1.8.9 Желудочковая тахикардия	41
1.9 Комбинация маркёров электрической нестабильности миокарда.....	42
1.10 Международный Многоцентровой Регистр аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка (Регистр)	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1 Клиническая характеристика пациентов	45
2.2 Инструментально-лабораторные методы исследования.....	47
2.2.1 Клинические методы исследования	47
2.2.2 Методика общеклинического обследования больных.....	48
2.2.3 Методы электрокардиографического обследования.....	49
2.2.4 Критерии наличия электрической нестабильности миокарда	51
2.3 Другие методы диагностики аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка.....	57
2.3.1 Эхокардиография с прицельной оценкой правого желудочка.....	57
2.3.2 Магнитно-резонансная томография сердца	57
2.3.3 Генетическое исследование	58
2.3.4 Морфологическое исследование	59
2.3.5 Анализ семейного анамнеза.....	60
2.4 Методы статистической обработки результатов	61
2.4.1 Статистическая обработка данных.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ:	
Особенности постановки диагноза и выявление аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка у пациентов с наличием критериев заболевания и определение её варианта (уточнённого, пограничного или возможного).....	63

3.1 Выявленные структурные изменения миокарда:.....	64
3.1.1 Данные эхокардиографии	64
3.1.2 Данные магнитно-резонансной томографии и ангиографии	67
3.1.3 Сравнение данных, полученных с помощью эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии	68
3.2 Характеристика ткани стенки миокарда:	69
3.2.1 Данные эндомиокардиальной биопсии.....	69
3.2.2 Сопоставление данных, полученных с помощью визуализирующих методов диагностики и эндомиокардиальной биопсии....	70
3.3 Выявленные изменения реполяризации:	71
3.3.1 Инвертированные волны Т	71
3.4. Выявленные изменения деполяризации/проведения:	72
3.4.1 Эпсилон волна	72
3.4.2 Поздние потенциалы желудочков	72
3.5 Желудочковые аритмии	73
3.5.1 Желудочковая тахикардия	73
3.5.2 Критерий диагностики аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка более 500 желудочковых экстрасистол за 24 часа при холтеровском мониторинговании электрокардиографии.....	74
3.6 Данные семейного анамнеза и генетического исследования	75
3.7 Выявление изучаемых маркеров электрической нестабильности миокарда у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией/дисплазией правого желудочка.....	76
3.7.1 Феномен ранней реполяризации желудочков.....	76
3.7.2 Фрагментация узкого комплекса QRS	77
3.7.3 Фрагментация широкого комплекса QRS	77

3.7.4 Максимальная продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолы.....	78
3.7.5 Дисперсия интервала QT.....	79
3.7.6 Микровольтная альтернация зубца Т.....	80
3.7.7 Нарушения ритма и проводимости, не входящие в критерии аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка	81
3.8 Анализ встречаемости диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка, их чувствительности, специфичности и диагностической ценности	82
3.9 Анализ проведённого лечения пациентов с аритмогенной кардиомиопатией/дисплазией правого желудочка.....	85
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ:	
Двухлетняя динамика электрокардиографических показателей электрической нестабильности миокарда при аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка и сопоставление с другими критериями постановки диагноза	88
4.1 Структурные изменения миокарда.....	88
4.2 Взаимосвязь структурных изменений миокарда и электрокардиографических критериев	88
4.3 Инвертированные волны Т	89
4.4 Критерии деполяризации	90
4.5 Аритмии	90
4.6 Феномен ранней реполяризации желудочков.....	92
4.6.1 Динамика феномена ранней реполяризации желудочков по данным электрокардиографии	92
4.6.2 Динамика феномена ранней реполяризации желудочков по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии.....	93
4.7 Фрагментация узкого комплекса QRS.....	94

4.7.1 Динамика фрагментации узкого комплекса QRS по данным электрокардиографии.....	94
4.7.2 Динамика фрагментации узкого комплекса QRS по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии	94
4.8 Фрагментация широкого комплекса QRS	95
4.8.1 Динамика фрагментации широкого комплекса QRS по данным электрокардиографии.....	95
4.8.2 Динамика фрагментации широкого комплекса QRS по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии	95
4.9 Максимальная продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолы.....	96
4.10 Поздние потенциалы желудочков	96
4.11 Дисперсия интервала QT (dQT).....	96
4.12. Анализ взаимосвязи структурных изменений миокарда и электрокардиографических показателей изменений де- и реполяризации у пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка.....	97
4.13 Критерии постановки диагноза аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка за 2 года.....	99
4.14 Новые электрокардиографические - маркеры постановки диагноза аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка	101
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	103
5.1 Особенности диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка исследуемой группы.....	103
5.2 Особенности дополнительных электрокардиографических критериев	106
5.3 Влияние проводимой терапии	112
5.4 Limitation (Ограничения настоящего исследования)	113

ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	118
Пример 1	118
Пример 2	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	135
ПРИЛОЖЕНИЕ	138
Приложение А	138
Приложение Б (Рисунки).....	141
Приложение В	145
Приложение Г	146
Приложение Д	148
Приложение Е.....	150
Приложение Ж.....	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	153

ВВЕДЕНИЕ

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 в 2010 F. Marcus и соавторами, 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: эpsilon 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 (ФРРЖ), 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 ФРРЖ 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 (мВАЗТ) 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 мВАЗТ 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 мВАЗТ 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, эндомиокардиальная 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.

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.); VII Всероссийском съезде аритмологов (2017 г.); а также международных конгрессах: EHRA Europace-Cardiostim 2017 г., 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.

Личный вклад автора в диссертационное исследование

Автор самостоятельно выбрал направление исследования, определил цели и задачи, проанализировал литературу по теме диссертации. Автор лично осуществлял набор, обследование пациентов (первоначально и при повторном визите) вошедших в исследование. Весь материал представленный в диссертации описан лично автором, а также проведён анализ полученных результатов, все выводы и практические рекомендации основаны на полученных результатах. Автор выступал на российских и международных конгрессах по теме диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Определение аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) – это прогрессирующее наследственное заболевание миокарда, характеризующееся желудочковой аритмией (ЖА), сердечной недостаточностью (СН) и внезапной сердечной смертью (ВСС). Впервые термин АДПЖ был предложен G. Fontaine в 1977 году, в настоящее время используются два термина - аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АК/ДПЖ).

1.1.1 Эпидемиология

В 80,0% случаев АДПЖ развивается между второй и четвертой декадой жизни, чаще у мужчин (3:1). Хотя в большей степени болеют мужчины, чем женщины, причина этого все ещё остается до конца неясной, возможно, указывая на потенциальное влияние половых гормонов. АДПЖ актуальна для молодых, однако она была выявлена с возрастающей частотой у пожилых пациентов, главным образом в результате повышенной осведомленности врачей и тщательной оценки фенотипа после генетического скрининга, так что почти у 1/5 пациентов АДПЖ выявлена в возрасте после 50 лет и имеет устойчивую желудочковую тахикардию (УЖТ) [24]. АДПЖ следует рассматривать как возможную причину угрожающих жизни ЖА у пожилых пациентов, клинический скрининг следует продолжать на протяжении всей жизни у людей, которые подвержены риску АДПЖ, так как риск ВСС сохраняется в течение всей взрослой жизни [25].

1.1.2 Распространенность

Общепринятой статистики по АДПЖ в мире не существует. Распространенность АДПЖ у пациентов с ВСС будет недооценена, если

аутопсия, особенно ПЖ, не будет проведена опытным патологоанатомом. Это хорошо согласуется с «естественной историей» АДПЖ с годовой смертностью около 2,0%, зарегистрированной в двух крупных одноцентровых реестрах [92]. Отмечается ее довольно высокая встречаемость в популяции от 1 до 3 случаев на 5000 общего населения, наиболее эндемичными районами заболевания считаются Италия и Греция. На севере Италии встречаемость АДПЖ высока, в Северной Америке - низка [18]. Это может быть связано с географическими особенностями распространения заболевания и её недостаточной клинической и патологоанатомической диагностикой.

1.2 Патогенез аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка

За последние года произошел значительный прогресс в понимании патогенеза этого заболевания. Суждения о патогенезе заболевания сводятся к двум теориям: АДПЖ — это врожденная аномалия развития миокарда ПЖ, называемая дисплазией. Возникновение тахикардии может быть отсрочено на много лет, пока ПЖ не увеличится значительно и размер аритмогенного субстрата не будет достаточным для возникновения стойких желудочковых тахиаритмий (ЖТ) [5]. Вторая теория связывает возникновение дисплазии ПЖ с метаболическими нарушениями, поражающими ПЖ и вызывающими прогрессирующее замещение миоцитов (апоптоз) [27]. Островки фиброзно-жировой ткани, обнаруживаемые при АДПЖ, формируют аритмогенный субстрат, несущий в себе электрофизиологические условия развития механизма re-entry, лежащего в основе злокачественных ЖТ [98]. Признаки правожелудочковой недостаточности манифестируют, как правило, через 4–8 лет, а присоединение изолированной левожелудочковой недостаточности может создавать предпосылки для диагностических ошибок.

1.2.1 Морфологические варианты

Морфологические изменения при АДПЖ обычно начинаются с замещения жировой тканью субэпикардальной части ПЖ или интрамуральных включений с

распространением на эндокард с последующим фиброзно-жировым перерождением кардиомиоцитов и истончением стенки. Наиболее часто при АДПЖ поражается выходной тракт ПЖ, верхушка и инфундибулум - эти три области формируют «треугольник дисплазии». При гистологическом исследовании определяются два морфологических варианта аритмогенной дисплазии ПЖ [15].

Первый вариант – это липоматозный, с первичным общим расширением ПЖ или приточного отдела ПЖ, происходит частичное или полное замещение стенки ПЖ жировой тканью (поражается верхушка или инфундибулярный отдел) при отсутствии фиброза и воспалительных инфильтратов ЛЖ [18], межжелудочковая перегородка обычно не поражается, толщина стенки ПЖ остается нормальной. При этом варианте риск ВСС спорный [27].

Второй вариант - фибро-липоматозный, при котором выявляются истончения стенки ПЖ (аневризмы) в области задне-боковой створки трехстворчатого клапана, приточного тракта ПЖ и/или верхушки ПЖ [118]. А также сочетание жировой инфильтрации с выраженным фиброзом, воспалительными инфильтратами и истончением стенки ПЖ менее 3 мм (обычно его диафрагмальной стенки ниже задней створки трикуспидального клапана) с последующим формированием аневризм [89]. В половине случаев аутопсий, аневризмы расположены в треугольнике дисплазии. При этой форме в процесс могут вовлекаться ЛЖ и, реже, перегородка [134]. По результатам многоцентрового исследования на основании данных аутопсии, определены следующие клиничко-патоморфологические варианты [38]: 1. «немые» миопатические аномалии в ПЖ; 2. «манифестирующая» патология, которая характеризуется глобальными или сегментарными структурными нарушениями ПЖ, проявляющиеся гемодинамически значимыми желудочковыми тахиаритмиями при отсутствии убедительных данных за поражение ЛЖ; 3. «конечная фаза» бивентрикулярного поражения с исходом в дилатационную кардиомиопатию, которая приводит к нарастающей сердечной недостаточности.

1.2.2 Генетические особенности заболевания

Для АДПЖ, зачастую характерна мутация гена по аутосомно-доминантному типу наследования; в настоящий момент выявлено 13 генов, связанные с АДПЖ к ним относятся как десмосомальные, так и не-десмосомальные [5]. Десмосомы обеспечивают клеточную адгезию и состоят из трех основных групп белков: а) трансмембранные белки (кадгерины) десмоколлин-2 (DSC2) и десмоглеин-2 (DSG2), б) десмоплакин (DSP), и с) линкерные белковые белки плакоглобина (JUP) и плакофиллин-2 (PKP2), которые являются медиаторами между кадгерины и десмоплакином [3]. Примерно в 80,0% случаев мутации происходят в PKP2, DSP и DSG2, эти изменения связаны с более агрессивным фенотипом и могут рассматриваться как фактор риска ВСС и СН [107]. Мутации могут быть обнаружены и в недесмосомных генах: изменения в рецепторе рианодина, который высвобождает кальций из саркоплазматического ретикулаума во время сокращения мышц [3] и в ключевом кальций-регулирующем белке фосфоламбане (PLN) также могут приводить к изменениям фенотипа при АДПЖ, хотя это характерно для более возрастных пациентов, что влияет на их долгосрочный прогноз [144]. Трансформация фактора роста β 3 (TGF β 3), приводит к его повышенной экспрессии, индуцирующей миокардиальный фиброз, посредством стимуляции мезенхимальной пролиферации, он также модулирует десмосомную экспрессию, поэтому мутации могут изменять десмосомное распределение и влиять на стабильность клеток [144]. Ещё одним белком является - мутация в трансмембранном белке 43 (TMEM43), что приводит к тяжелой и летальной форме АДПЖ. Мутация TMEM43 p.S358L (Newfoundland) может влиять на локализацию белков, участвующих в клеточной проводимости, и снижать скорость проводимости в сердечной ткани.

Описаны 2 гена, ассоциированных с аутосомно-рецессивным типом наследования. Мутация гена, кодирующего цитоскелетный белок плакоглобин, приводит к возникновению болезни Naohos – синдромальный вариант АДПЖ с ладонно-подошвенным кератозом и кучерявыми волосами. Эта патология была

впервые описана среди пациентов, рожденных от кровных родственников населения греческого острова Naxos, и возникает вследствие гомозиготных мутаций белка плакоглобина [11]. Второй аутосомно-рецессивный синдром, протекающий с нарушениями и в правом и левом желудочках, был назван синдромом Carvajal, его причиной является гомозиготная мутация гена белка десмоплакина [107].

Обследование родственников особенно первой линии оправдано, так как положительный генетический тест АДПЖ изменяет вероятность постановки диагноза пробанду с 1:1000 или 1:5000 до 1:2. Подтвержденный диагноз у ближайшего родственника является большим критерием для диагностирования. Генетический анализ может быть полезным для обнаружения левожелудочковых форм заболевания, для которых характерны изменения зубца Т в нижнебоковой стенке ЛЖ, желудочковая эктопия или тахикардия с морфологией ПБПНПГ и эпизодическое и среднемиокардиальное позднее контрастирование при МРТ [67]. Следует отметить, что отсутствие идентифицируемой мутации не исключает наличия заболевания [28].

1.3 Критерии постановки диагноза

Дифференциальная диагностика АДПЖ проводится с такими заболеваниями, как: идиопатическая тахикардия выходного тракта ПЖ (ВТПЖ), саркоидоз, врожденные пороки сердца, миокардит, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), спортивное сердце, синдром Бругада и инфаркт ПЖ [5].

Диагноз АДПЖ базируется на совокупности структурных, гистологических, электрокардиографических и генетических изменений. С 2010 года используют критерии диагностики АДПЖ [90], предложенные вместо критериев McKenna W. et al., 1994 г. [96]. Новые критерии были получены благодаря математическому анализу в сравнении со здоровыми субъектами, и в зависимости от полученных величин были разделены на большие (БК) и малые (МК) критерии и появление

новых категорий диагноза: "пограничный" и "возможный" (Табл. 1. Приложение А).

Для анализа глобальной или региональной дисфункции и структурных изменений ПЖ существуют критерии оценки его объема и функции, учитываются данные ЭХО-КГ. Также количественные критерии существуют и при анализе данных МРТ, которое полезно у пациентов с ЖА в тех случаях, когда ЭХО-КГ не обеспечивает точную оценку состояния функции желудочков и/или их структурных изменений (Класс Па, уровень доказательности В) [120]. Факт обнаружения патологической жировой ткани при МРТ уже не учитывается и введены количественные критерии в сочетании с особенностями сокращения ПЖ для снижения гипердиагностики заболевания [14]. Чувствительность только размера ПЖ или только его функции по данным Marcus F., 2010 г. [90] варьируется от 41,0% до 50,0% для БК, и от 31,0% до 41,0% для МК, специфичность - 96,0 -100,0% (Табл. 2. Приложение А). Трансторакальная ЭХО-КГ, магнитно-резонансная томография (МРТ) - каждый метод со своими специфическими возможностями и ограничениями, такими как низкая чувствительность (ЭХО-КГ) и доступность (МРТ), но их совокупность облегчает неинвазивную визуализацию и оценку степени проявления болезни [9, 52].

Первоначальные критерии 1994 года рассматривают ППЖ как МК; стало общепринятым считать, что СУ-ЭКГ положительна, если 2 из следующих 3 параметров изменены. Использование любого из 3 параметров СУ-ЭКГ имеет чувствительность 74,0% и специфичность 92,0% [90].

Диагноз АДПЖ основывается на гистологическом подтверждении трансмурального фиброзно-жирового замещения ПЖ миокарда при взятии биопсии, некропсии или при хирургическом вмешательстве для постановки диагноза или чтобы исключить конкурирующий диагноз. Но диагноз, основанный на результатах ЭМБ ПЖ, является неполным, т.к. сегментарная природа этого заболевания приводит к ложно-отрицательным результатам. Однако, анализ биоптата является обязательным для подсчета количества остаточных кардиомиоцитов (КМЦ), что является критерием постановки диагноза АДПЖ.

Тем не менее, тест имеет низкую диагностическую чувствительность из-за неравномерности распределения фиброза в ПЖ [12]. Несмотря на потенциальную ценность, биопсия выполняется редко. Тем не менее, при гистологическом исследовании из свободной стенки ПЖ, чувствительность этого метода в диагностике АДПЖ составляет 67,0%, а специфичность – 92,0% [9]. Следует отметить, что отсутствие идентифицируемой мутации не исключает наличия заболевания [28].

Использование электроанатомического картирования с целью определения патологических участков для проведения биопсии может улучшить итоговые показатели. Так трехмерное электроанатомическое картирование, помогает идентифицировать области низковольтной амплитуды, которые коррелируют, с одной стороны, с фиброзно-жировой заменой миокарда, а с другой, предрасполагают к будущим ЖТ [109].

Таким образом критериями диагностики АДПЖ являются: структурные изменения по данным ЭХО-КГ и МРТ, изменения характеристик тканей сердца, нарушение процессов реполяризации и процессов деполяризации/проведения, наличие желудочковых нарушений ритма (ЖНР), а также данные семейного анализа.

Достоверная диагностика АДПЖ имеет принципиально важное значение вследствие высокой предрасположенности пациентов с этой патологией к возникновению злокачественных ЖТ.

1.4. Стадии заболевания

Различают несколько стадий заболевания:

- скрытая (ранняя) фаза, когда критерии АДПЖ еще невозможно выявить, нет симптомов заболевания. В этот период происходит медленное прогрессирование изменений в миокарде. Первыми клиническими признаками АДПЖ бывают ЖНР, которые могут привести к первому клиническому проявлению – ВСС (особенно у молодых людей при интенсивной ФН) [104]. Во

время скрытой стадии диагностировать АДПЖ сложно, в связи с отсутствием изменений со стороны миокарда по результатам визуализирующих методов исследований [58]. Согласно исследованию, проведенному в НМИЦ им. В.А. Алмазова в 2011 г., наиболее полезными в постановке диагноза АДПЖ оказалась ЭКГ-методика и эндомиокардиальная биопсия, наиболее противоречивыми оказались результаты МРТ [160]. Хотя на основе анализа только лишь по данным ЭКГ сложно установить диагноз АДПЖ, этот метод диагностики может помочь заподозрить указанную патологию, в том числе во время скрытой стадии [21].

- "электрическая" фаза, когда при АДПЖ появляются ЖА с ЭКГ морфологией по типу БЛНПГ или БПНПГ, изменения деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, выявляемые в правых прекардиальных отведениях, а также нарушения глобальной/локальной сократимости ПЖ и изменения структуры его миокарда, но ещё нет признаков СН. Эпизоды ЖТ могут быть как бессимптомными или малосимптомными, так и сопровождаться нарушениями гемодинамики, в первую очередь, ухудшением мозгового кровообращения с развитием пресинкопальных и синкопальных состояний, функция ЛЖ сохранена [18].

- заключительная – бивентрикулярная СН. В клинической картине у таких больных доминируют признаки недостаточности кровообращения, в следствии тотального фиброзно-жирового замещения ткани миокарда наряду с ЖА. Нередко, помимо нарушений ритма из ПЖ регистрируется несколько морфологий ЖТ, так как при данном заболевании могут формироваться множественные аритмогенные очаги [143]. Хотя АДПЖ преимущественно является заболеванием ПЖ, в настоящее время установлено, что может произойти вовлечение ЛЖ, диагностируя с помощью МРТ.

Леводоминирующая АДПЖ также определяется ранним заболеванием ЛЖ, часто поражающим заднебоковую стенку ЛЖ, при отсутствии значимой систолической дисфункции и чаще встречается у пациентов с мутациями

десмоплакина [24]. При этом АДПЖ может симулировать застойную СН вследствие ДКМП или других причин. Возникают такие осложнения как ФП и тромбоэмболии.

1.5 Осложнения и прогноз

Патоморфологические исследования молодых лиц, умерших внезапно, показали, что на долю недиагностированных случаев АДПЖ приходится значительная часть случаев ВСС от 12,5%-25,0% в Италии, около 17,0% (возраст пациентов 25-40 лет) в США, и 36,0% во Франции [97]. G. Thiene с соавторами 1998 г. [134] диагностировали у 20,0% пациентов из 60, внезапно умерших в возрасте до 35 лет гистологически подтвержденные признаки АДПЖ.

АДПЖ, является причиной ВСС у 26,0% детей и подростков до 20 лет, погибших от сердечно-сосудистой патологии [35, 38]. E. Larsson с соавторами 2008 г. [80] изучили аутопсийный материал 16 внезапно умерших молодых шведских спортсменов: АДПЖ была диагностирована у каждого четвертого. Вероятность ВСС в течение года - 0,8-0,9%, что относит АДПЖ к наиболее злокачественным заболеваниям [120]. В России крупные эпидемиологические исследования, направленные на изучение частоты встречаемости АДПЖ не проводились. Больные с АДПЖ и их родственники часто имеют в анамнезе указания на синкопальные состояния неуточненной этиологии. Обмороки, как проявление тяжелых аритмических событий, могут возникать задолго до развития характерных клинико-инструментальных признаков АДПЖ. В последующем в этих случаях наблюдаются прогрессирующие изменения ЭКГ и параметров ЭХО-КГ, свойственные данному заболеванию. Все пациенты с уже диагностированной АДПЖ или с подозрением на таковую должны расцениваться, как лица с повышенным риском ВСС.

Было обнаружено, что у пациентов с сочетанием устойчивой ЖТ, признаками правосторонней СН и/или дисфункцией ЛЖ наиболее высокий риск ВСС и продемонстрирован наихудший долгосрочный прогноз [69]. У пациентов с АДПЖ ранее было показано, что дисфункция ПЖ в сочетании с региональной

дисфункцией ЛЖ, потенциально способствует ухудшению клинического состояния [70].

1.6 Течение и клиника заболевания

Первые симптомы АДПЖ в раннем детстве или в возрасте старше 60 лет отличаются от общепринятой клинической картины [45]. ЖТ с морфологией БЛНПГ являются преобладающим проявлением первичных аритмии, если ВСС не является первым и окончательным проявлением АДПЖ; также встречаются пациенты с частыми ЖЭК, повторяющимися ЖТ или неустойчивыми ЖТ. Часто к клиническим ЖНР и СН присоединяются другие симптомы, такие как: пароксизмальная тахикардия, головокружения, синкопы и ВСС [39]. Клинические признаки СН обычно ограничиваются дисфункцией ПЖ и/или ЛЖ, как в основном на поздних стадиях заболевания, так и у пациентов с длительной ЖА. Необходимость в трансплантации сердца (ТС) по причине СН, в качестве первого проявления болезни в детстве или после шестого десятилетия жизни остается крайне редкой [109].

Z. Li и соавторы 2014 г. [141] продемонстрировали, что большинство аритмических событий происходят в течение 2х лет с момента постановки диагноза АДПЖ, это свидетельствует о высокой вероятности развития злокачественных аритмий на ранней стадии заболевания [114]. Клинические наблюдения показали, что ЖТ у пациентов с АДПЖ часто провоцируются физическим или ментальным стрессом и могут быть подавлены лекарствами с антиадренергическим свойством. Синкопы и СН могут рассматриваться как клинические проявления устойчивой желудочковой тахикардии (УЖТ), приводящие к нарушению гемодинамики. Синкопы встречаются редко у пожилых людей, но их появление свидетельствует о более высоком риске развития ЖА [40].

H. Calkins и соавторы 2015 г. [28] проанализировали данные 439 пациентов с АДПЖ: из них 419 (95,0%) имели симптомы заболевания, а 20 (5,0%) были бессимптомными. У 48 пациентов произошла остановка сердца, из них 25 были

реанимированы и 23 умерли. Диагноз был установлен при аутопсии (средний возраст 25 лет). 220 пациентов имели УЖТ, а 171 пациент имел неустойчивую ЖТ (НУЖТ). За время наблюдения, ИКД был имплантирован 212 пациентам (87,0%) в связи с устойчивой ЖТ и 139 пациентам (81,0%) после проведения реанимационных мероприятий, связанных с ВСС. Среди пациентов с ИКД умерло 10 человек: 2 - ВСС, 3 - СН, 2 - СН и ЖА и 3 - несердечные причины. Во время длительного наблюдения у 54 пациентов развилась симптоматическая СН, а у 18 пациентов (4,0%) была ТС; 4 пациента, перенесших трансплантацию, умерли во время наблюдения. Из 439 пациентов, участвующих в наблюдении умерло 48 [28]. А. Bhonsale и соавторы 2015 г. [24] при анализе 110 пациентов из Медицинского регистра Утрехта установили, что возникновение ЖА наблюдалось у 68 пациентов (65,0%), СН наблюдалась у 15 пациентов (14,0%), без существенной прогрессии ХСН с возрастом и необходимости в ТС. Преобладание развития шторма ЖТ отмечается в возрасте после 40 лет. У 12 пациентов (11,0%) наблюдалась клиническая смерть за время наблюдения [25].

Предсердная экстрасистолия, трепетание и фибрилляция предсердий не являются редкостью у пациентов с АДПЖ, особенно у пациентов с недостаточностью трикуспидального клапана средней и тяжелой степени [141]. Однако, причиной указанных нарушений ритма, также может служить замещение кардиомиоцитов предсердий жировой и фиброзной тканью. Об этом свидетельствуют результаты исследования, согласно которому были выявлены значимые структурные и электрофизиологические изменения в миокарде правого предсердия [94].

1.7 Ведение пациентов с аритмогенной кардиомиопатией/дисплазией правого желудочка:

Важной рекомендацией для пациентов с АДПЖ является ограничение физических упражнений, так как ВСС у пациентов АДПЖ часто возникает при ФН [44, 114].

1.7.1 Медикаментозная терапия

Фармакологическая терапия играет важную роль в лечении пациентов с АДПЖ. Бета-адреноблокаторы (БАБ) рекомендуются практически для всех пациентов с АДПЖ, больным с умеренно выраженными изменениями ПЖ и отсутствием каких - либо жалоб рекомендуется профилактическое назначение БАБ. Во-первых, они снижают риск ВСС в популяции в целом. Во-вторых, большинство ЖНР у пациентов с АДПЖ, носят нагрузочный характер и чувствительны к БАБ [115]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) также рекомендуются для большинства пациентов с АДПЖ, особенно с появлением симптомов СН. Не существует опубликованных исследований у пациентов с АДПЖ, но имеется множество данных, подтверждающих роль иАПФ в более широкой популяции пациентов с кардиомиопатией. В случаях выявления частой ЖЭ высоких градаций, эпизодов ЖТ рекомендуется, помимо БАБ, назначение ААТ. Из ААТ соталол используется наиболее часто, и если он неэффективен, выбирают амиодарон. В редких случаях используют флекаинид, пропafenон или дофетилид [48]. По критериям внутрисердечного ЭФИ эффективность соталола составила 68,4%, что существенно выше, чем у препаратов IC класса (пропafenон, флекаинид) – 12,0%, а также препаратов IA и IB классов (дизопирамид, хинидин, мексилетин) – 5,6%. Амиодарон, демонстрирующий эффекты ААТ III класса, симпатолитика (а- и b-блокатора), блокатора кальциевых каналов (IV класс), по-видимому, также должен занимать место в первом ряду средств лечения больных с АДПЖ [147]. Флекаинид, пропafenон или дофетилид используют в редких случаях [48]. Для большинства пациентов с АДПЖ и/или симптоматической ЖТ и/или наличием ИКД, используется комбинированная терапия, прежде чем рассматривать РЧА ЖТ, но некоторые пациенты имеют резистентность к ААТ, в таком случае им выполняется РЧА ЖТ [28].

1.7.2 Хирургические методы лечения:

1.7.2.1 Радиочастотная абляция

Метод радиочастотной катетерной абляции (РЧА) может быть использован у больных с ЖТ, воспроизводимой с помощью электростимуляции при проведении внутрисердечного эндофизиологического исследования (ЭФИ). Метод может рассматриваться как альтернатива фармакотерапии при отсутствии эффекта от применения ААТ. Вместе с тем отмечается и высокая частота отсроченных рецидивов ЖТ (до 60,0%), что требует проведения повторных процедур G. Fontaine и соавторы 1984 г. [55] сообщают об эффективности процедуры РЧА в 32,0%, 45,0% и 66,0% случаев после первого, второго и третьего вмешательства соответственно у 50 больных [89]. Прогрессирование патологического процесса приводит к возникновению новых аритмогенных зон, что и является причиной больших различий между непосредственными и отдаленными результатами РЧА.

Первые высокие результаты успеха РЧА ЖТ у пациентов с АДПЖ до 80,0% уступили место некоторому разочарованию, так как она почти сравнима с высокой частотой развития рецидивов ЖТ вплоть до 5 лет наблюдения [115]. На сегодняшний день РЧА может быть альтернативой для пациентов с локализованной формой АДПЖ с одной или доминирующей морфологией, гемодинамически хорошо переносимой ЖТ, резистентной к ААТ, однако, РЧА - довольно паллиативный метод. Хотя ААТ и РЧА могут уменьшить рецидивы ЖТ, нет никаких доказательств того, что они также эффективны для предотвращения ВСС [109].

Важно признать, что в отличие от пациентов с идиопатической ЖТ, у которых РЧА является лечебной, роль РЧА у пациентов с АДПЖ заключается в улучшении качества жизни за счет снижения частоты эпизодов ЖТ. Так в одном исследовании сообщалось о когорте из 24 пациентов с АДПЖ, которые подверглись абляции ЖТ. Они 48 процедур абляции в 29 различных электрофизиологических центрах. Общая выживаемость без ЖТ составила 75,0%

через 1,5 месяца, 50,0% через 5 месяцев и 25,0% через 14 месяцев. Непосредственный успех процедуры не имел никакого отношения к рецидивам, а также к повторению процедуры. Во втором исследовании сообщалось о 87 пациентах, которым было выполнено в общей сложности 175 процедур абляции ЖТ [115]. За последующие 88 ± 66 месяцев отсутствие ЖТ составило 47,0%, 21,0% и 15,0% через 1,5 и 10 лет, соответственно. Совсем недавно были опубликованы данные об эпикардиальной абляции ЖТ у пациентов с АДПЖ [116]. Было включено 30 пациентов с АДПЖ, которым было выполнено эндо/эпикардиальное картирование и РЧА ЖТ. ИКД был имплантирован по поводу рецидива ЖТ; у 8 (27,0%) пациентов наблюдались рецидивы ЖТ после РЧА, а выживаемость без ЖТ составила 83,0%, 76,0% и 70,0% через 6, 12 и 24 месяца соответственно. Большинство рецидивов ЖТ были в первый год после проведения РЧА во время физической активности, и требовали разряда ИКД для прекращения. Для большинства пациентов РЧА представляло собой терапию второй линии.

1.7.2.2 Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы

У пациентов с перенесённой клинической смертью или гемодинамически значимой ЖТ, имплантация ИКД однозначно обязательна для предотвращения угрожающих жизни рецидивов ЖТ и ВСС [138]. Результатами международных рандомизированных исследований доказано, что ИКД являются эффективным методом вторичной профилактики ВСС. В настоящее время проводится только одно крупное многоцентровое исследование по применению ИКД с целью изучения первичной и вторичной профилактики ВСС у больных с АДПЖ (DARVIN STUDY). С. Galloa с соавторами 2016 г. [59] диагностировали низкий процент ВСС (4,4%). По его данным 24 пациентам имплантировали ИКД, наблюдение составило 10 лет. Смертность была высокой (20,0%), на фоне вторичных изменений по отношению к прогрессированию СН, у одного пациента случилась ВСС, несмотря на ИКД [59]. А. Bhonsale с соавторами 2015 г. [24] сообщили об имплантации ИКД 69 пациентам с АДПЖ (66,0%), с целью

первичной профилактики ВСС - 17 пациентам (25,0%). В возрастной популяции имплантация ИКД была значительно менее частой по сравнению с более молодым населением (43,0% против 58,0%) [24].

1.7.2.3 Трансплантация сердца

По данным В. Philips с соавторами 2015 г. [116] 18 пациентов с АДПЖ, перенесли ТС. Начальный возраст симптомов был 24 ± 13 лет, а средний возраст ТС составлял 31 ± 6 лет. Через 1 год после ТС выживаемость составила 94,0%.

1.8 Электрокардиографическая диагностика электрической нестабильности миокарда при аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка

Важную роль в диагностике АДПЖ играет электрокардиографическое исследование, с помощью которого можно оценить большие (БК) и малые (МК) критерии заболевания. Актуальным является раннее выявление заболевания из-за высокой вероятности ВСС. Достоверная диагностика АДПЖ имеет принципиально важное значение вследствие высокой предрасположенности пациентов с этой патологией к возникновению злокачественных ЖТ. В последние годы большое внимание уделяется показателям электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), которые можно выявить при ЭКГ - диагностике. К ним относятся, как изменения реполяризации (рано возникающие при АДПЖ и диагностически высокочувствительные), так и изменения деполяризации [122].

Наиболее важным показателем ЭНМ являются аритмии. Клиническое начало АДПЖ в 50,0% случаях связано именно с ЖНР, что заставляет пациента обратиться к врачу. Для подозрения на АДПЖ необходимы четкие векторальные характеристики пароксизмов ЖТ, указывающие на их правожелудочковую локализацию (БК) и совсем незначительное количество желудочковых экстрасистолических комплексов (ЖЭК) в сутки до 500 (МК №2), также описаны возможные переходящие динамические изменения ЭКГ [122].

У пациентов с АДПЖ нарушения ритма часто носят нагрузочный характер. Впервые проба с ФН у пациентов с АДПЖ оценивалась G. Fontaine и соавторами

1984 г. [55], в исследование было включено 32 пациента и отмечено, что пробы с ФН вызывают появление ЖТ у 65,0% пациентов. К. Kusano и соавторы 2000 г. [79] наблюдали 17 пациентов с АДПЖ, имеющих в анамнезе устойчивую ЖТ. При пробе с ФН, возникновение ЖТ зарегистрировано у 82,0% пациентов, несмотря на ААТ. В другом исследовании у 12 пациентов с АДПЖ, выполнявших физические упражнения было установлено, что нарушения ритма в виде ЖТ, происходили только в дневное время и во время ФН, у 6 пациентов (50,0%) с АДПЖ и, напротив в ночное время никаких клинических симптомов не было [2].

Доказательством нагрузочного характера аритмии при АДПЖ, также является ответ на инфузию изопротеренола в высоких дозах (45 мкг/мин) в течение 3 мин. Тест считается как «положительный», если наблюдалось на ЭКГ появление полиморфных ЖЭК (> 3 морфологии) и по крайней мере 1 куплета, или если наблюдалась устойчивая или неустойчивая мономорфная или полиморфная ЖТ с преимущественно морфологией БЛНПГ, нетипичной для ВТПЖ ЖТ [48].

В основе заболевания лежит фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ, которое создает субстрат для возникновения ЭНМ, и поэтому, помимо аритмии следует оценить следующие изменения процессов деполяризации: эpsilon волну - БК АДПЖ, поздние потенциалы желудочков (ППЖ) - МК АДПЖ, фрагментированный комплекс QRS, максимальную продолжительность комплекса QRS ЖЭ, феномен ранней реполяризации желудочков (ФРРЖ), ЖНР (БК и МК АДПЖ) и др., а также показатели изменения процессов реполяризации к которым относят: инвертированную волну Т (БК и МК АДПЖ), микровольтную альтернацию зубца Т (мвА3Т), дисперсию интервала QT и др.

1.8.1 Эпсилон волна

Эпсилон волна - это воспроизводимые низкоамплитудные сигналы между концом комплекса QRS до начала волны Т в правых прекардиальных отведениях ($V_1 - V_3$); она является БК АДПЖ и свидетельствует о наличии заболевания [90]. Первое упоминание обэпсилон волне было в 1977 году и отражало «мега»

поздние потенциалы на поверхности ЭКГ, которые можно увидеть у пациентов на поздних стадиях АДПЖ. В пораженной области ПЖ кардиомиоциты (КМЦ), вызывают замедленную активацию этой области, что приводит к запоздалым (поздним) потенциалам. В зависимости от тяжести повреждения миокарда отсроченная и деформирующая активация может возникать до конца комплекса QRS или после сегмента ST. Присутствие волны эpsilon считается основным диагностическим критерием АДПЖ [141].

Эpsilon волна отражает замедленную деполяризацию ПЖ и представляет собой «зубурину» на сегменте ST [54]. Широкий спектр аномалий ЭКГ, отражающий запаздывание возбуждения ПЖ, включает полную или неполную БПНПГ, удлинение комплекса QRS в правых грудных отведениях [8]. Однако, волна эpsilon может быть атипичной и выглядеть как "гладкий" потенциал, сформированный атипично длинным зубцом в отведениях $V_1 - V_3$, в случае, если возбуждается большое количество волокон миокарда с задержкой. Именно поэтому продолжительность комплекса QRS в отведениях $V_1 - V_3$, превышающую 25 мс от его продолжительности в отведении V_6 , также следует расценивать как волну эpsilon. Эти изменения ЭКГ в большей мере свидетельствует о поражении миокарда межжелудочковой перегородки (париетальный блок), чем о дефекте проводящей системы, что подтверждено данными прекардиального картирования [55, 95]. Редко можно увидеть эpsilon волну во время ЖТ. Присутствие эpsilon волн во время ЖТ, вероятно, указывает на замедленную активацию потенциалов области свободной стенки и ВТПЖ из-за обширного поражения стенки [122]. ЖТ, выходящая из свободной стенки ПЖ, является следствием рубца и фиброза близлежащей зоны миокарда ПЖ, вызывающее нарушение проводимости, что приводит к появлению фрагментированных потенциалов в эндокардиальных отведениях и эpsilon волн на стандартной и СУ-ЭКГ [31].

В ряде исследований описано, что эpsilon волны в $V_1 - V_3$ наблюдаются у 44,1% [31] - 50,0% пациентов с АДПЖ [8].

Волна эpsilon может носить преходящий характер, так в динамике в 17,0% случаев за 4 года, наблюдалось её появление в группе из 111 пациентов с АДПЖ.

Эпсилон волна может исчезать при повторных обследованиях, хотя АДПЖ считается необратимой и прогрессирующей кардиомиопатией [128].

1.8.2 Поздние потенциалы желудочков

ППЖ – низкоамплитудные высокочастотные колебания в конечной части QRS комплекса. Они свидетельствуют о наличии областей замедленного межжелудочкового проведения, что предрасполагает к развитию ЖА по механизму re-entry, и также являются МК АДПЖ. ППЖ, как и эпсилон волна на стандартной ЭКГ, отражают задержанную деполяризацию миокарда. Как и другие изменения ЭКГ при АДПЖ, изменения СУ-ЭКГ более выражены в правых грудных отведениях, чем в левых. При АДПЖ распространенность ППЖ намного выше, чем распространенность волн эпсилон. Распространенность также выше среди членов семьи АДПЖ, поэтому она может быть использована для семейного скрининга АДПЖ. Напротив, поздние потенциалы чаще отсутствуют у лиц с ВТПЖ без видимых структурных аномалий сердца [141]. Наличие 2 или 3 патологических параметров в СУ-ЭКГ считалось второстепенным критерием для диагностики АДПЖ. F. Marcus и соавторы 2010 г. [90] показали, что использование одного патологического параметра вместо двух для диагностики патологических поздних потенциалов повышает чувствительность метода при слегка сниженной специфичности.

Субстратом для возникновения ЖА являются островки выживших миокардиоцитов среди фиброзной и жировой ткани, фрагментирующие возбуждение миокарда желудочков. Доказана связь между наличием ППЖ, объемом поражения ПЖ (количеством замещающей фиброзной ткани) и степенью его дисфункции [37]. ППЖ отражают задержанную желудочковую деполяризацию. G. Kamath и соавторы 2011 г. [72] провели крупнейшее исследование диагностической ценности СУ-ЭКГ при АДПЖ. Её чувствительность увеличивается с 47,0% при использовании 2 из 3 критериев до 69,0% при использовании любого из 3 критериев, при сохранении высокой специфичности 90,0-95,0%.

ППЖ регистрируются при АДПЖ по мнению разных авторов в 50,0-100,0% случаев Marcus F., 1982 г. [89]; Mehta D., 1996 г. [98]; Brunckhorst C., Duru F., 2014 г. [127], Wichter T., 1994 г. [137], а у здоровых людей встречаемость ППЖ – 5,0% А. Abe и соавторы 2012 г. [2].

Профессиональные спортсмены (8,3%), участвующих в спортивных состязаниях имеют изменения на СУ-ЭКГ, относящихся к критериям ППЖ при диагностике АДПЖ [71]. Распространенность выше среди членов семей с АДПЖ (16,0%), поэтому она может быть применена в качестве скрининга семьи пациентов с АДПЖ [141]. Динамические суточные изменения параметров ППЖ не наблюдались ни у одного пациента с АДПЖ [2].

А. Folino и соавторы 2006 г. [52] у 31 пациента (100,0%) с АДПЖ обнаружили ППЖ. Однако в течение 8 лет наблюдения ППЖ стали более очевидными, что предположительно зависит от прогрессирования заболевания с распространением фиброзно-жировой ткани. СУ-ЭКГ могут выявлять прогрессирующее увеличение отсроченной, фрагментированной деполяризации у пациентов с АДПЖ [52]. М. Вае и соавторы 2014 г. [16] проанализировали данные 34 пациентов за период наблюдения 64 ± 36 месяцев. ППЖ были положительны на СУ-ЭКГ у 23 (68,0%) пациентов с АДПЖ. Из них в 10 случаях они исчезли за время наблюдения. Это подтверждает важность последующей оценки ЭКГ и/или СУ-ЭКГ у пациентов с подозрением на АДПЖ.

ППЖ имеют высокую негативную предсказательную точность в отношении риска возникновения злокачественной аритмии [63]. ППЖ считаются важным исследованием при диагностике АДПЖ, однако существует ряд работ [89, 98, 127, 137], в которых не удалось доказать наличие корреляции между СУ-ЭКГ и риском злокачественных ЖА. В настоящее время регистрация ППЖ является одним из диагностических критериев АДПЖ, однако ее чувствительность и специфичность для скрининга и выявления АДПЖ остается неясной.

1.8.3 Фрагментированный комплекс QRS

Фрагментированный комплекс QRS – электрокардиографический феномен, отражающий неравномерность желудочковой проводимости, замедленная негомогенная деполяризация вокруг зоны повреждения или фиброза миокарда [32, 141]. Некоторые авторы считают, что фрагментированный QRS является маркером скрининга ВСС у пациентов с АДПЖ [117]. По данным исследовательской группы S. Peters с соавторами 2008 г. [112] фрагментированный комплекс QRS служит маркером АДПЖ [109, 141]. Фрагментированный QRS выявлялся у 85,0% пациентов с АДПЖ [29, 113, 142].

Количество отведений с fQRS у пациентов с АДПЖ было связано с тяжелой формой заболевания, включая вовлечение ЛЖ [133]. Наличие комплекса fQRS в правых грудных отведениях, является важным маркером скрининга для оценки ЭКГ с подозрением на АДПЖ [117]. Фрагментация комплекса QRS у пациентов с АДПЖ имеет высокую диагностическую ценность, схожую с эpsilon волной. У 106 пациентов с АДПЖ без изменений по данным ЭХО-КГ, fQRS была выявлена в 1-ом прекардиальном отведении. Пациенты с наличием fQRS в 2х отведениях (прекардиальных или нижних) имели в большинстве случаев патологические изменения ЛЖ (в нижних и латеральных отведениях). При fQRS в 3х, 4х и 6и отведениях структурные изменения обнаруживались во всём ЛЖ. При выявлении fQRS в 5 отведениях, пациенты имели изменения ПЖ в виде тяжелой дилатации и гипокинезии его стенок. Был сделан вывод, что чем чаще встречается fQRS в стандартных и грудных отведениях, тем выраженнее структурные изменения миокарда обоих желудочков, и тем чаще возникают ЖА [113].

fQRS комплекс может предсказывать фатальные и нефатальные аритмии у пациентов с АДПЖ [29]. Была доказана роль fQRS в аритмогенных механизмах и считается, что fQRS упростит ЭКГ диагностику АДПЖ, при выборе хирургического лечения, определении факторов риска ВСС и аритмий [46].

1.8.4 Максимальная продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолы

В ретроспективном исследовании, проведенном в 2007 г., результаты анализа ХМ-ЭКГ показали, что продолжительность комплекса QRS ЖЭ > 170 мс была ассоциирована с тяжелыми структурными поражениями сердца и ВСС [58].

В исследование были включены 2332 человека, которым было выполнено ХМ-ЭКГ по клиническим показаниям. При анализе удалось установить, что продолжительность комплекса QRS имела сильную зависимость (корреляцию) от наличия тяжелых структурных изменений миокарда. Анализировались следующие параметры ХМ-ЭКГ: VEQSI, интервал QS, частота сердечных сокращений, частота ЖЭК, количество морфологий ЖЭК, количество эпизодов ЖТ и максимальная частота во время ЖТ. Согласно результатам исследования, продолжительность комплекса QRS, максимальная частота сердечных сокращений ассоциируются с ВСС. Из всех исследуемых параметров ХМ-ЭКГ, максимальная продолжительность комплекса QRS демонстрирует наибольшую перспективу. Данные показывают, что VEQSI является маркером наличия структурной патологии сердца и коррелирует с функцией ЛЖ, является мощным, независимым электрокардиографическим предиктором наличия структурной патологии сердца [58].

По данным 2016 г., где были включены 30 пациентов с "уточнённым" диагнозом, 40 пациентов с "возможным" диагнозом АДПЖ, и 116 пациентов без структурных изменений сердца по результатам ЭХО-КГ (I-ая контрольная группа, без патологических изменений на ЭКГ), 26 пациентов с ЖЭ из ВТПЖ, без патологических изменений на ЭКГ и ЭХО-КГ (II-ая контрольная группа). По результатам исследования интервал QRS ЖЭ был более продолжительным у пациентов с "уточнённым" и "возможным" диагнозом АДПЖ, чем у пациентов из обеих контрольных групп. У пациентов с АДПЖ максимальная продолжительность комплекса QRS была продолжительнее, чем 180 мс у тех, кто ранее перенес ЖНР по сравнению с бессимптомными лицами.

Максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ была независимым маркером - предиктором жизнеугрожающих нарушений ритма [20], а также была предложена в качестве показателя, который может быть полезен для диагностики АДПЖ и стратификации риска [3].

1.8.5 Феномен ранней реполяризации желудочков

Феномен ранней реполяризации желудочков (ФРРЖ) - это ЭКГ феномен, характеризующийся наличием J-волны на нисходящей части комплекса QRS и псевдокоронарным подъемом сегмента ST выше изоэлектрической линии преимущественно в левых грудных отведениях [82].

Согласно классификации Antzelevich С.; Yan G., 2015 г. [86] выделяют три типа ФРРЖ:

- 1-й тип - специфические ЭКГ - признаки феномена выявляют преимущественно в боковых прекардиальных отведениях (этот вариант преобладает у атлетически развитых мужчин и отличается благоприятным течением);
- 2-й тип - изменения на ЭКГ определяются в нижних и нижне-боковых отведениях (он связан с более высоким сердечно-сосудистым риском);
- 3-й тип - типичные для ФРРЖ ЭКГ - проявления регистрируют в нижних, боковых и правых прекардиальных отведениях (такой тип, ассоциируется с наиболее высоким риском развития злокачественных аритмий).

Высказываются предложения о существовании нескольких механизмов развития ФРРЖ:

- возникает как следствие чрезмерного совмещения процессов деполяризации и реполяризации из-за их замедления, но в разной степени, или преобладания одного из них;
- возникает как одновременное возбуждение части миокарда желудочков с различных направлений по так называемым путям желудочковой деполяризации [152].

ФРРЖ выявляют на ЭКГ у 1,0-9,0% лиц в общей популяции [4]. С возрастом частота выявления ФРРЖ снижается, вероятно, в связи с тем, что этот феномен может маскироваться под приобретенными нарушениями реполяризации [4].

Высокая распространенность ФРРЖ наблюдается у пациентов с АДПЖ с симптоматическими ЖТ и это связано с высоким риском развития фатальных аритмий в начальный период заболевания [31]. По данным исследования CASPER, у пациентов, которые выжили после необъяснимой ВСС при отсутствии явной сердечно-сосудистой патологии, распространенность ФРРЖ достигает 8,0% [78].

S. Peters и соавторы 2008 г. [112] проанализировали 359 пациентов с диагнозом АДПЖ, ФРРЖ встретился у 79 пациентов (22,0%) чаще в нижних отведениях, в боковых отведениях встретился у 10 (3,0%), в нижне - боковых отведениях у 23 пациентов (7,0%). Встречаемость ФРРЖ у пациентов с АДПЖ, довольно высока, и ограничивается в большинстве случаев нижними отведениями [112]. С. Chan и соавторы 2015 г. [31] проанализировали 59 пациентов с АДПЖ, ФРРЖ наблюдался у 38 пациентов (64,4%): у 18 (47,4%) - в нижних отведениях, у 2 - (5,3%) в боковых отведениях, у 18 (47,4%) - в обоих нижних и боковых отведениях. ФРРЖ чаще встречался у мужчин с низкой ФВ ПЖ и частыми ЖТ, и чаще - у пациентов с АДПЖ, которые перенесли РЧА [31]. ФРРЖ встретился у 11 пациентов (64,0%), у 5 пациентов был выявлен в боковых, и у 6 - в нижних отведениях [110].

За последние 10 лет исследования показали, что у пациентов с ФРРЖ повышен риск ВСС, но клиническая значимость нахождения ФРРЖ у пациентов с АДПЖ до конца не изучена [93].

1.8.6 Инвертированные волны Т

Инвертированные волны Т (ИВТ) в грудных отведениях ($V_1 - V_3$) на основании ряда многоцентровых исследований служат одним из наиболее часто встречающихся нарушений ЭКГ у пациентов с АДПЖ [128], что подтверждает Z.

Li и соавторы 2014 г. [141], а также является БК или МК АДПЖ в зависимости от наличия или отсутствия ПБПНПГ в правых грудных отведениях.

Данный признак трудно дифференцировать от нормы у детей и лиц молодого возраста и, следовательно, как диагностический критерий он может быть использован только после 12 лет. У спортсменов нередко регистрируются аналогичные изменения фаз реполяризации при отсутствии какого-либо заболевания сердца.

Причинами развития ИВТ могут являться дилатация ПЖ и нарушение проводимости за счёт структурных изменений, другими словами это вторичное, а не первичное нарушение реполяризации [141]. ИВТ вне отведения V_3 встречается у пациентов на поздних стадиях заболевания с выраженной дилатацией ПЖ и вовлечением ЛЖ [141].

Было установлено [102], что ИВТ в $V_1 - V_3$ были обнаружены в 85,0% случаев у пациентов с АДПЖ при отсутствии ПБПНПГ. P. Daniel Morin и соавторы 2010 г. [101] проанализировали 229 пациентов с правожелудочковой тахикардией, из них 79 пациентов с АДПЖ и 121 пациент с ЖТ ВТПЖ. ИВТ встретились у 37 пациентов (47,0%) с АДПЖ и у 5 пациентов (4,0%) с ЖТ ВТПЖ. ИВТ наблюдались в 27,0% в отведении V_1 , в 8,0% в отведениях $V_1 - V_2$, в 15,0% в отведениях $V_1 - V_3$, в 18,0% в отведениях $V_1 - V_4$, в 6,0% в отведениях $V_1 - V_5$ и в 8,0% в отведениях $V_1 - V_6$, и у 1 пациента в отведениях $V_4 - V_6$ [101].

В работе Quarta G., 2010 г. [122] было обнаружено, что во время наблюдения в течение 2х лет, на ЭКГ у 16 пациентов (23,5%): появились ИВТ в 10,3% случаях и наоборот исчезли в 13,2% случаях. В другой работе G. Quarta было включено 68 пациентов с АДПЖ. На первом визите ИВТ были у 27 пациентов (39,7%) в 2х отведениях. При повторном осмотре через 34 месяца у 4х пациентов (5,8%) без ИВТ, они появились, а у 8 пациентов (11,7%) изменились отведения, в которых регистрировались ИВТ [122]. В исследовании 2015 года также было подтверждено, что ИВТ могут носить преходящий характер [127].

1.8.7 Микровольтная альтернация зубца Т

Микровольтная альтернация зубца Т (мВАЗТ) - это следующие друг за другом микроколебания амплитуды и формы Т-зубцов на ЭКГ. Наличие мВАЗТ является признаком высокого риска развития ЖТ. Согласно предложенному руководству американской ассоциации кардиологов [63], этот показатель следует использовать для диагностики и риск-стратификации у пациентов с ЖНР, это также подтверждается исследованиями R. Sandhu и соавторы 2008 г. [129].

В исследовании T. Ikeda и соавторы 2012 г. [69] мВАЗТ была положительна у 22,0% пациентов с АДПЖ, которые имели структурные заболевания миокарда. Исследователями A. Cieplucha с соавторами 2013 г. [34] был сделан вывод, что положительная мВАЗТ может идентифицироваться у пациентов с АДПЖ, которые имеют риск ЖА, а также чаще наблюдаться у пациентов, чем у их родственников. O. Kinoshita и соавторы 2003 г. [77] проанализировали 20 пациентов с правожелудочковой тахикардией, и у 6 пациентов (30,0%) с АДПЖ была выявлена положительная альтернация зубца Т, а в группе пациентов с идиопатической ЖТ только в 8,0%. Эти результаты позволяют предположить, что мВАЗТ может отличить АДПЖ от идиопатической ЖТ. По данным K. Yalin и соавторы 2015 г. [140] мВАЗТ является многообещающим неинвазивным тестом, при прогнозе аритмических событий и ВСС. МВАЗТ широко используется для прогнозирования злокачественных ЖА, так у 80,0% с АДПЖ был положительный тест на мВАЗТ, в сравнении с идиопатической правожелудочковой тахикардией [140].

Определённо, комбинация мВАЗТ и других параметров ЭНМ может быть полезна для улучшения диагностики АДПЖ, и мВАЗТ может быть многообещающим дополнительным неинвазивным маркером ЭНМ.

1.6.8 Дисперсия интервала QT

Дисперсия интервала QT – это разница между максимальными и минимальными значениями QT интервала, измеренного в 12 стандартных

отведениях ЭКГ. Пациенты с АДПЖ имеют значительно более высокую дисперсию интервала QT по сравнению со здоровым населением. Увеличение QT-дисперсии (QTd) является мерой неоднородности реполяризации желудочков и, является предиктором аритмий и ВСС у пациентов со структурными заболеваниями сердца, в том числе АДПЖ [135]. В исследовании 2000 года было обнаружено, что QTd увеличивается у лиц с АДПЖ, но величина QTd не связана с частотой УЖТ или ВСС [139]. М. Fagundes и соавторы 2000 г. [51] выявили, что пациенты с АДПЖ имеют значительное увеличение степени дисперсии интервала QT по сравнению со здоровой популяцией.

J. Kazmierczak и соавторы 1998 г. [76] из 12 пациентов с АДПЖ, обнаружили QTc > 440 мс в 50,0% случаев. По данным М. Fagundes и соавторы 2000 г. [51] пациенты с АДПЖ имеют значительное увеличение степени дисперсии интервала QT по сравнению со здоровой популяцией. Однако она показала очень низкую прогностическую ценность для определения риска ВСС при АДПЖ [51]. К. Nasir и соавторы 2003 г. [103] изучили 26 пациентов с АДПЖ и 20 пациентов с идиопатической ЖТ. QTd была увеличена в группе с АДПЖ, QTd > 40 мс наблюдалась чаще, чем у пациентов с идиопатической ЖТ [102]. М. Venn и соавторы 1999 г. [22] ретроспективно изучили 25 пациентов с АДПЖ: 14 пациентов были с низким риском злокачественной ЖТ и ВСС, а 11 - с высоким риском ЖТ и ВСС. Дисперсия интервала QT увеличена у пациентов с АДПЖ, однако степень дисперсности не была связана с тяжестью симптомов и не зависела от лечения ААТ [22].

Выявление повышенной степени дисперсии QT при длительном наблюдении может быть обусловлено прогрессированием заболевания [22]. Выявлено, что QT-дисперсия (0,65 мс) улучшает неинвазивную аритмическую стратификацию риска [51].

Установлено, что комбинация fQRS > 110 мс и QTD > 40 мс имеет более высокую прогнозируемую точность, чем любой из параметров, использующийся отдельно [102].

1.8.9 Желудочковая тахикардия

Желудочковая тахикардия представляет собой 3 и более эктопических желудочковых импульсов, следующих подряд с частотой 100 и более в 1 мин. ЖТ от единичных желудочковых эктопических комплексов(ЖЭК) до ЖТ, стойкой или нестойкой, могут приводить к ФЖ и ВСС [134]. Нарушения ритма при АДПЖ обычно имеют правожелудочковое происхождение с изменением оси QRS комплекса во время ЖТ, что обычно отличается от тахикардии из области ВППЖ, и зачастую отмечается несколько морфологий QRS комплекса [120]. ЖТ проявляется по типу БЛНППГ, поскольку источником тахиаритмии является ПЖ. Развитие ЖТ обусловлено формированием кругового возбуждения около очагов фиброзно-липидного перерождения миоцитов [141]. Доказанный при АДПЖ дисбаланс в адренергической иннервации может играть большую роль в аритмогенезе, т.к. при этом увеличивается склонность к ЖТ вследствие дисперсии рефрактерных периодов и генерации отложенных постдеполяризационных импульсов, обычно при ФН и повышении концентрации катехоламинов [137].

Общий процент наличия ЖТ варьируется в разных исследованиях от 40,0% до 100,0% [81]. Единственным независимым предиктором жизнеугрожающих аритмий, был устойчивый эпизод ЖТ ≥ 240 уд/мин или ФЖ [84]. В исследование было включено 59 пациентов: 30 - с ЖТ из ВППЖ и 29 - с АДПЖ. В результате было установлено, что неустойчивая ЖТ чаще встречается в группе пациентов с ЖТ из ВППЖ (90,0%), а ВСС и УЖТ в группе пациентов с АДПЖ [50].

Существует чёткая связь ЖТ и ФН, так у 12 пациентов с АДПЖ, выполняющих физические упражнения, было установлено, что нарушения ритма в виде ЖТ, происходили только в дневное время и во время ФН, что было выявлено у 6 пациентов (50,0%) с АДПЖ, напротив в ночное время никаких клинических симптомов не было [2].

У пациентов с АДПЖ нарушения ритма часто носят нагрузочный характер, было отмечено, что во время проведения пробы с ФН, появление ЖТ возникает у 65,0% пациентов по данным G. Fontaine и соавторы 1984 г. [55] наблюдали 17

пациентов с АДПЖ, имеющие в анамнезе устойчивую ЖТ. Во время выполнения пробы с ФН, возникновение ЖТ зарегистрировано у 82,0% пациентов, несмотря на ААТ.

1.9 Комбинация маркёров электрической нестабильности миокарда

Существует немного исследований, где сравнивается комбинация маркёров ЭНМ. Изучалась частота встречаемости эpsilon волны и ФРРЖ у пациентов с АДПЖ. Эpsilon волна, как отдельный критерий встретилась у 17 пациентов (44,1%) с АДПЖ. Из 38 пациентов с ФРРЖ в нижних и боковых отведениях, эpsilon волна была обнаружена у 21 пациента (55,3%), что указывает на более высокую распространенность ФРРЖ у больных с АДПЖ по сравнению с эpsilon волнами [31].

При АДПЖ распространенность ППЖ намного выше (69,0%), чем распространенность эpsilon волн [31]. Связь между особенностями ЭКГ (эpsilon волна и ИВТ в отведениях V_1 и V_2) и ППЖ все еще неизвестна.

Т. Yutaka и соавторы 2012 г. [133] обнаружили фрагментированный комплекс QRS у 85,0% пациентов с АДПЖ, в то время как эpsilon волна встретилась только у 23,0% пациентов [133].

Нужно обратить внимание, что ИВТ в нижних отведениях и фрагментированные QRS являются предикторами аритмий у пациентов с АДПЖ по данным Canpolat U., 2013 г. [29].

СУ-ЭКГ, так и QTd отличались у пациентов с АДПЖ и у пациентов с идиопатической ЖТ. Авторы предложили простой алгоритм, который сочетает в себе QTd и fQRS по данным СУ-ЭКГ, обеспечивает чувствительный метод идентификации АДПЖ у пациентов с ЖТ ПЖ [103].

Фрагментация QRS, ИВТ, эpsilon волна, могут иметь преходящий характер. Эти изменения не появлялись параллельно с прогрессированием структурных изменений ПЖ. Новые или преходящие изменения на ЭКГ наблюдались у 1/4 пациентов с АДПЖ [122]. Это подчеркивает важность повторных ЭКГ в диагностике лиц с высоким риском заболевания.

В целом следует подчеркнуть, что большое количество исследований, посвящено изучению электрической нестабильности миокарда у пациентов с различной структурной патологией миокарда, особенно при ИБС [68]. Однако у пациентов с АДПЖ их недостаточно, их данные противоречивы.

1.10 Международный Многоцентровой Регистр аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка (Регистр)

В связи с малоизученностью АДПЖ, появилась необходимость в создании единой базы данных. В 1980-х гг. был создан первый регистр под руководством John Hopkins (Балтимор, США), и в настоящий момент насчитывает свыше 1200 пациентов. Аналогичные регистры стали появляться в 1990-2000-х годах: Датский регистр (491 пациент), Немецкий (360), Северо-Европейский (317), Цюрихский (183), Итальянский (129), Южно-Африканский (130), Северо-Американский (101), Австралийский (87). Каждый регистр вносит свой вклад в изучение заболевания: Wichter T. et al., из немецкого регистра, опубликовали большое кол-во статей по фармакологии за 13 лет (1992 - 2005гг.) и выявили, что соталол в дозе (320-480 мг) наиболее эффективен в качестве антиаритмической терапии. Греческие исследователи впервые описали рецессивный вариант - болезнь Naxos. В 2003 году учёные из северной Италии и США, выявили что у 50,0% пациентов за 39 месяцев выжили за счёт имплантации кардиовертера дефибриллятора. В 2009 году учёные из Южной Африки выявили 5 новых мутаций в гене плакофилин-2, кодирующих десмосомальные белки. В датском регистре было выявлено, что у половины пациентов имеет место мутация в гене плакофилин-2 в 2011 году. В самом большом американском регистре учёные в 2009 году опубликовали, что самым эффективным антиаритмическим препаратом является амиодарон. Исследователи из Эквадора опубликовали данные о 12 пациентах АДПЖ, которые имеют рецессивные проявления болезни (ладонно-подошвенный кератоз и ДКМП), что в дальнейшем было названо как синдром Carvajal. В России на сегодняшний день не существует единого регистра по АДПЖ.

В 2014 году был подписан договор о сотрудничестве между ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ и Цюрихским Университетом, в рамках которого осуществляется доступ к Международному Многоцентровому Регистру АДПЖ (Регистр), целью которого является исследование клинических и генетических факторов, относящихся к повышенному риску заболевания, его прогрессированию и плохому прогнозу.

Для внесения в регистр отбираются данные пациентов из группы с "уточнённым" диагнозом. В регистр вносятся сведения анамнеза, данные объективного и инструментального обследования: ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ, тредмил-теста, ЭХО-КГ, МРТ сердца, генетического исследования, мониторинге динамического изменения состояния больного и данных об отдаленных результатах его лечения. Ведение регистра предполагает строгое соблюдение протоколов лабораторно-инструментальных данных. В программе регистра предусмотрена возможность хранения и редактирования текстовых и графических материалов, обмен данными между врачами, проводя динамическое наблюдение за пациентом вне зависимости от его местонахождения. Что в дальнейшем позволит накапливать, хранить и обрабатывать информацию, получая достоверные прогнозы течения заболевания и разрабатывая тактику ведения. Требуется заполнение данных по протоколам диагностики АДПЖ, во время которых регистрируется около 300 различных показателей, что позволит изучить особенности заболевания у российской когорты пациентов.

В целом, стоит подчеркнуть, что так как АДПЖ имеет злокачественное течение необходима его ранняя диагностика, что является актуальным для тактики ведения. Несмотря на то, что ЭКГ - критерии включены в критерии постановки диагноза, недостаточно изучены маркеры электрической нестабильности миокарда, что позволило бы заподозрить первые изменения, уже на скрытой фазе заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациентов

В процессе исследования на I этапе было проанализировано более 30000 историй болезней пациентов с сердечно-сосудистой патологией, находившихся на обследовании и/или лечении 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 соавт.) 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. Соотношение мужчин и женщин составило 41 и 42 человека соответственно (49,4% и 50,6%). Средний возраст пациентов был $39,7 \pm 4,1$ года (от 16 до 69 лет).

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.

Клиническое обследование пациентов проводилось в тесном сотрудничестве с лабораториями Центра: НИЛ электрокардиологии, НИЛ магнитно-резонансной томографии, НИО клинической физиологии кровообращения, НИЛ патоморфологии, НИЛ молекулярной кардиологии, НИЛ рентген-эндоваскулярной хирургии и хирургии аритмий.

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, производился забор крови на генетическое исследование.

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.

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.

Анализируя анамнез, было выявлено, что 8 пациентов (9,6%) профессионально занимались спортом (3 футболом, 2 - боксом, 2 - лёгкой атлетикой, 1 велоспортом). Среди пациентов не было выявлено зависимости между занятием спортом и видом диагноза АДПЖ.

Пациенты имели следующие сопутствующие заболевания: ГБ у 17 пациентов (20,5%): ГБ I ст. у 11 пациентов (13,3%), ГБ II ст. у 6 пациентов (7,2%), СД 2 типа (инсулиннезависимый) у 12 пациентов (14,45%), ожирение I - II степени у 26 пациентов (31,3%), патология ЖКТ (гастрит у 34 пациентов (40,9%) и язва 12-перстной кишки – 13 пациентов (15,6%)), у 47 пациентов (56,5%), патология дыхательной системы (ХОБЛ) у 9 пациентов (10,8%).

Основными жалобами, заставившими обратиться за помощью были: перебои в работе сердца у 53 пациентов (63,8%), приступы тахикардии у 24 пациентов (28,9%), дискомфорт за грудиной у 36 (43,4%), одышка у 17 (20,5%), синкопальные и пресинкопальные состояния у 38 - (45,8%).

У всех исследуемых были зарегистрированы ЖНР высоких градаций (желудочковая аллоритмия, парные, полиморфные ЖЭК, эпизоды ЖТ) по классификациям В. Lown, М. Wolf 1971, 1983 гг. Все больные получали специальную ААТ в виде постоянного или курсового лечения. Пациенты, находившиеся на ААТ, которая была неэффективна, недостаточно эффективна, плохо переносилась или вызывала побочное или проаритмогенное действие, направлялись на хирургическое лечение.

Из хирургических методов лечения были выполнены следующие манипуляции: РЧА - у 52 пациентов (у 37 пациентов - 1 РЧА, у 10 пациентов - 2 РЧА, у 3 пациентов - 3 РЧА, у 2 пациентов - 4 РЧА), ИКД имплантирован 31

пациенту, СРТ-Д - 5 пациентам, выполнена ТС - 4 пациентам, во время хирургического вмешательства 48 пациентам (57,8%) была выполнена ЭМБ.

Помимо ААТ пациенты получали лечение препаратами одной или несколькими лекарственными группами, такими как: диуретики, минералкортикоиды, иАПФ, сартаны, незаменимые (эссенциальные) жирные кислоты, K^+ - Mg^{2+} содержащие препараты, нитраты, антиагреганты, антикоагулянты, гиполипидемические средства.

Синкопальные состояния возникали у 34 пациентов (40,9%): в группе 1 у 24 пациентов (27,3%), в группе 2 у 6 пациентов (46,2%), в группе 3 у 4 пациентов (26,7%).

За время наблюдения умерло 2 пациента (2,4%) от бивентрикулярной ХСН, клиническая смерть была зафиксирована у 5 пациентов (6,0%), с успешно проведенными реанимационными мероприятиями.

Из хирургических методов лечения были выполнены следующие манипуляции: РЧА - у 52 пациентов (62,6%); ИКД имплантирован 31 пациенту (37,3%) срабатывание произошло у 16 пациентов (51,6%); СРТ-Д - 5 пациентов (6,0%).

Трансплантация сердца является методом лечения больных в конечной стадии сердечной недостаточности, которая характеризуется выраженными изменениями гемодинамики и необратимыми структурными изменениями органов-мишеней, а также при рефрактерности желудочковых аритмий, в моей работе ТС была выполнена - 4 пациентам (4,8%).

2.2 Инструментально-лабораторные методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования

У пациентов оценивались следующие результаты исследований:

- Клиническое обследование (жалобы, объективное исследование, изучение данных анамнеза);

- ЭКГ в 12 отведениях - анализировались все ЭКГ (при включении в исследование и ранее выполненные);
- ХМ-ЭКГ (12 канальное) – анализировались все ХМ-ЭКГ (при включении в исследование и ранее выполненные);
- ППЖ по ортогональным отведениям по Симсону (на момент включения);
- ЭХО-КГ при включении в исследование, с тщательным анализом правых камер сердца (ПП и ПЖ и ЛЖ);
- Нагрузочные пробы: тредмил-тест или велоэргометрия;
- Стресс ЭХО-КГ и/или коронарография по показаниям для исключения ИБС;
- Магнитно-резонансная томография сердца;
- Эндомиокардиальная биопсия, включая гистологическое исследование биоптатов, иммуногистохимическое исследование биоптатов;
- Генетическое исследование, на момент включения;
- Эндокардиальное электрофизиологическое исследование (эндо ЭФИ), по показаниям.

2.2.2 Методика общеклинического обследования больных

Общеклиническое обследование больных включало, в первую очередь, анализ жалоб и анамнестических данных. При этом особое внимание уделялось субъективной переносимости нарушений ритма, наличию эпизодов усиленного сердцебиения, предобморочных и обморочных состояний, их связи с физическими и психоэмоциональными нагрузками, приёмом пищи и другими. Учитывались также длительность существования аритмии, характер начальных и последующих ее проявлений, связь ее возникновения с перенесенными и хроническими заболеваниями, занятием спортом и др. показатели, а также наличие ЖА и случаев ВСС у родственников. Анализировались фенотипические проявления нейро-мышечных заболеваний, каналопатий, рецессивных форм

АДПЖ. Исключались другие возможные заболевания сердечно-сосудистой системы: миокардиты, ИБС и т.д.

2.2.3 Методы электрокардиографического обследования

2.2.3.1 Стандартная запись электрокардиографии

Стандартная 12 - канальная ЭКГ выполнялась при помощи кардиографа «MAC1200 ST, GE» (США). Запись ЭКГ проводилась всем пациентам в положении лежа в 12-ти общепринятых отведениях по протоколу АДПЖ (North American Registry of Right Ventricular Dysplasia, 2010), следующим образом:

2 ЭКГ в 12 отведениях:

1 - скорость 25 мм/сек, амплитуда 10 мм/мв, фильтр 0.5 - 100 Гц или 0.5 - 150 Гц;

2 - скорость 25 мм/сек, амплитуда 10 мм/мв, фильтр 0.5 - 40 Гц;

И ещё 2 ЭКГ в 12 отведениях:

1 - скорость 50 мм/сек, амплитуда 20 мм/мв, фильтр 0.5 - 100 Гц или 0.5 - 150 Гц;

2 - скорость 50 мм/сек, амплитуда 20 мм/мв, фильтр 0.5 - 40 Гц;

Каждая ЭКГ была проанализирована двумя независимыми кардиологами. При наличии различий в её интерпретации рассматривалась третьим кардиологом, и окончательный вывод был сделан на основе консилиума. По данным ЭКГ во всех стандартных и грудных отведениях оценивались следующие параметры: зубец Р, интервал PQ, комплекс QRS, сегмент ST, зубец Т, интервал QT, электрическая ось сердца, интервал RR, ЧСС, наличие БЛНПГ или БПНПГ, нарушения сердечного ритма, а также ФРРЖ, ФрУК, ФрШК, эpsilon волна, ИВТ, дисперсия интервала QT, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ. Результаты оценивались в динамике.

2.2.3.2 Сигнал - усреднённая электрокардиография

СУ-ЭКГ представляет собой усиленный и обработанный сигнал ЭКГ, который может обнаруживать электрические потенциалы уровня микровольт в терминальном комплексе QRS, известные как ППЖ (низкоамплитудные, высокочастотные и измененные частотным компонентам в QRS комплексе).

Всем пациентам СУ-ЭКГ выполнялась путём ортогональных отведений по Симпсону при помощи носимого монитора «Кардиотехника-4000» (фирма ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург). В каждой из записей проводилось накопление и усреднение 300-800 QRS-комплексов до уровня шума 0,7 мкВ. Усредненные данные фильтровались с частотой 40 Гц. Расчёт количественных критериев ППЖ проводился автоматически в программе «KTResult-3 (Эксперт)».

2.2.3.3 Холтеровское мониторирование электрокардиографии

Холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось с помощью носимого монитора «Кардиотехника - 4000» (фирма ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург), обработка результатов осуществлялась в программе «KTResult-3 (Эксперт)», и 7 пациентам было выполнено ХМ-ЭКГ с помощью системы «Кардиологическая информационная система MUSE» (ООО «ДжиИ Хэлскеа», Москва) и обработка результатов в программе «Амбулаторная система мониторинга ЭКГ MARS». Результаты всех ХМ-ЭКГ оценивались в динамике наблюдения, в течение 2х летнего периода. При помощи ХМ-ЭКГ определялись следующие показатели: среднесуточные параметры ЧСС, наличие и количество ЖНР - одиночных, парных, полиморфных эктопических комплексов и эпизодов ЖТ, минимальные, максимальные и средние значения дневной и ночной ЧСС, интервал PQ, комплекс QRS, сегмент ST, интервал QT, дисперсия QT, мВАЗТ, а также нарушения сердечного ритма, в зависимости от времени суток, физической и эмоциональной активности и других моментов, отражённые в дневнике.

2.2.3.4 Проба с физической нагрузкой (Тредмил-тест)

Проба с физической нагрузкой выполнялась с использованием аппаратно-программного комплекса WELCHALLYN Cardioperfect, (США) по протоколу Bruce. Длительность каждой ступени составляла 3 минуты. Запись на бумагу 12 отведений ЭКГ производилась перед началом исследования, на пике нагрузки, в конце 1-й минуты и на 5-й минуте восстановительного периода, а также при необходимости в любой момент проведения пробы. АД измерялось ручным способом методом Короткова перед началом пробы (в положении сидя), на 2-й минуте каждой ступени и каждые 2 минуты в восстановительном периоде.

Критериями прекращения пробы были:

- значимое нарастание частоты и комплексности желудочковых нарушений, а также появление фибрилляции предсердий;
- появление нарушений проводимости (блокады ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада, синоатриальная блокада);
- достижение субмаксимальной ЧСС;
- повышение АД свыше 220/110 мм рт.ст. или его снижение на 20 и более мм рт. ст. и другие согласно критериям [146, 61].

При проведении нагрузочной пробы сравнивались количественные и морфологические характеристики ЖА в покое, на фоне ФН и в восстановительном периоде.

2.2.4 Критерии наличия электрической нестабильности миокарда

В основе заболевания лежит фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ, которое создает субстрат для возникновения электрической нестабильности миокарда (ЭНМ), для его выявления оценивают следующие изменения электрических процессов в миокарде, **изменения деполяризации**: эпсилон волну (БК АДПЖ), поздние потенциалы желудочков (ППЖ - МК АДПЖ), фрагментированный комплекс QRS, максимальную продолжительность комплекса QRS ЖЭ, феномен ранней реполяризации желудочков (ФРПЖ), ЖНР

(критерии АДПЖ) и др., а также показатели изменения процессов реполяризации к которым относят: инвертированные волны Т (критерии АДПЖ), микровольтную альтернацию зубца Т (мВАЗТ), дисперсию интервала QT (dQT) и др.

2.2.4.1 Эпсилон волна

О наличии эпсилон волны судили при наличии следующих критериев:

- зазубрина или волна в начале сегмента ST (в конце QRS-комплекса);
- наиболее заметные волны в правых грудных отведениях;
- длительность комплекса QRS в отведениях $V_1 - V_3$, превышающая 25 мс от его продолжительности в отведении V_6 [122, 128].

Тем не менее, эпсилон волну лучше всего оценивать в начале сегмента ST как зазубрину в конце QRS-комплекса, кроме того, эпсилон волны наиболее заметны в правых грудных отведениях. Волна эпсилон может быть атипичной и выглядеть как "гладкий" потенциал, сформированный атипично длинным зубцом R' в отведениях $V_1 - V_3$, в случае, если с задержкой возбуждается большое количество волокон миокарда. Именно поэтому длительность комплекса QRS в отведениях $V_1 - V_3$, превышающую 25 мс от его продолжительности в отведении V_6 , следует расценивать как волну эпсилон.

Для повышения чувствительности снятие ЭКГ рекомендуется проводить с училением (20 мм/мВ) и при использовании особой схемы установки электродов: электрод с правой руки на основание грудины; с левой руки над мечевидным отростком, электрод с левой ноги в позицию отведений $V_4 - V_5$.

Наличие эпсилон волны в правых грудных отведениях оценивалось вручную при анализе ЭКГ и ХМ-ЭКГ [141].

2.2.4.2 Инвертированные волны Т

Нарушения реполяризации при АДПЖ проявляются инвертированными волнами Т в отведениях с $V_1 - V_3$ при отсутствии ПБППГ, так как именно таким

образом отражается поражение ПЖ на ЭКГ [34, 101]. ИВТ часто сочетается с небольшой элевацией сегмента ST ($< 0,1\text{mV}$). При АДПЖ задержка проводимости и дилатация ПЖ могут быть причиной ИВТ в $V_1 - V_3$ или в других грудных отведениях $V_4 - V_6$, то есть это вторичная, а не первичная реполяризационная аномалия [141], она является одной из наиболее частых находок на ЭКГ при АДПЖ, поэтому она является основным диагностическим критерием. Наличие ИВТ в правых грудных отведениях оценивалось вручную при анализе ЭКГ и ХМ-ЭКГ.

2.2.4.3 Поздние потенциалы желудочков

ППЖ относятся к низкоамплитудным ($< 20\text{ мкВ}$), высокочастотным (свыше 20 - 50 Гц) и видоизмененным частотным компонентам в терминальном комплексе QRS, распространяющиеся на сегмент ST, они слишком малы, чтобы быть видимыми на стандартной ЭКГ [72, 16]. Наличие поздних потенциалов является нередким феноменом, но из-за низкой специфичности относится к МК диагностики АДПЖ.

Количественными критериями ППЖ являются:

1. продолжительность фильтрованного комплекса QRS (TotQRSF) $> 114\text{мс}$;
2. продолжительность низкоамплитудных ($< 40\text{мкВ}$) сигналов в конце комплекса QRS (LAS40) $> 38\text{ мс}$;
3. среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS (RMS40);

Наличие одного из трех патологических критериев принято как показатель наличия поздних потенциалов при диагностике АДПЖ [141]. При этом регистрация ППЖ по всем 3-м параметрам делает заключение высоко достоверным. Расчёт ППЖ проводился автоматически в программе «KTResult - 3 (Эксперт)».

2.2.4.4 Желудочковые аритмии

Критериями постановки диагноза АДПЖ явились [68, 116]:

- Неустойчивая или устойчивая ЖТ с морфологией БЛНПГ и отклонением ЭОС вверх (отрицательный или неопределенный QRS в отведениях II, III и avF и положительный в отведении avL) – БК АДПЖ;
- Неустойчивая или устойчивая ЖТ с конфигурацией ЖТ выходного тракта ПЖ, с морфологией БЛНПГ и отклонением ЭОС вниз (положительный QRS в отведениях II, III и avF и отрицательный в отведении avL) – МК АДПЖ;
- Более 500 ЖЭС за 24 часа при (ХМ-ЭКГ) – МК АДПЖ.

Наличие ЖА оценивалось вручную при анализе ЭКГ и ХМ-ЭКГ.

2.2.4.5 Феномен ранней реполяризации желудочков

ФРРЖ - это ЭКГ феномен, характеризующийся определенным комплексом ЭКГ изменений, он проявляется в виде зазубрины или волны в конце QRS комплекса на нисходящем колене зубца R выше изолинии. Пик J (подъем точки перехода QRS в ST-сегмент по крайней мере 2 отведениях (в пределах одной области; например, в нижних или боковых отведениях)) должен быть больше или равен 0.1 mV в двух или более смежных отведениях, за исключением отведений с V₁ - V₃ и продолжительность QRS не должно превышать 120 мс. Наличие ФРРЖ оценивалось вручную при анализе ЭКГ и ХМ-ЭКГ [86].

2.2.4.6 Фрагментация комплекса QRS

При оценке фрагментированного QRS были использованы критерии M. Das 2006 года:

При узком фрагментированном QRS комплексе (< 120 мсек):

- наличие дополнительного зубца R (R');
- или насечек на вершине зубца S;
- или наличие > 1 зубца R' в 2 смежных отведениях, соответствующих большей части бассейна коронарной артерии на ЭКГ покоя в 12 отведениях с диапазоном

фильтра 0.16 - 100 Гц, фильтром тока 60 Гц, скоростью бумаги 25 мм/сек, амплитудой 10 мм/мВ.

При широком фрагментированном QRS комплексе (> 120 мсек):

- различные паттерны RSR' с зубцами Q или без них с наличием > 2 зубцов R (R');
- или > 2 зазубрин на зубцах R;
- или > 2 зазубрин на вершине или нисходящем колене зубца S в 2 отведениях, соответствующих большей части бассейна коронарной артерии (то есть fQRS в передних грудных отведениях (V₁ - V₅) = бассейн левой передней нисходящей артерии, fQRS в боковых отведениях (I, avL, V₆) = бассейн левой огибающей артерии, fQRS в нижних отведениях (II, III, avF) = бассейн правой коронарной артерии).

Наличие фрагментации QRS оценивалось вручную при анализе ЭКГ и ХМ-ЭКГ.

**2.2.4.7 Максимальная продолжительность комплекса QRS
желудочковой экстрасистолы**

В соответствии с методикой, предложенной M. Gallagher и соавторы 2016 г. [58] у каждого пациента была оценена продолжительность комплекса QRS ЖЭ каждой из морфологий ЖЭК, измерения показателя проводились вручную. Для анализа были выбраны комплексы QRS шириной более 120 мс с чётким их началом и окончанием во всех 12 отведениях. Измерение ширины комплекса QRS ЖЭ одновременно проводилось во всех отведениях, учитывалась продолжительность комплекса QRS ЖЭ с самым ранним его началом и поздним окончанием. Наибольший комплекс QRS ЖЭ был определен, как максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ.

2.2.4.8 Микровольтная альтернация зубца Т

МвА3Т была оценена при помощи 2х компьютерных программ «KTResult - 3 (Эксперт)» 83 пациентам (100,0%), и из них «Амбулаторная система

мониторинга ЭКГ MARS» у 7 пациентов (8,4%). В нашем исследовании мы использовали метод модифицированного скользящего среднего, автоматически определяемого при ХМ-ЭКГ. Модифицированный метод скользящего среднего (ММА) основан на временном анализе мВАЗТ [140]. В ММА методе комплексы разбиваются на две группы - четные и нечетные. В каждой группе скользящее среднее в какой-либо точке Т волны определяется для каждого QRS комплекса как значение среднего для предыдущего комплекса, скорректированное в зависимости от его соотношения с текущим комплексом: увеличенного, если разница между текущим и средним в этой точке положительна, и уменьшенного, если эта разница отрицательна. Значение альтернации для текущего комплекса определяется как максимум разности между средними для чётных и нечётных комплексов для каждой точки Т волны. Далее выбирается максимальное значение альтернации на протяжении 15 секунд. Расчёт происходит автоматически при помощи встроенной программы «Амбулаторная система мониторинга ЭКГ MARS».

2.2.4.9 Дисперсия интервала QT

Дисперсия интервала QT это наличие разницы между максимальным и минимальным по величине значением QT в записи ЭКГ. Дисперсия интервала QT ($d QT$) существует и в норме за счет различия процессов реполяризации в разных отделах ПЖ и ЛЖ.

Для анализа дисперсии интервала QT проводилась одномоментная 12-канальная запись ЭКГ в положении лежа при скорости 50 мм/сек и стандартной калибровкой. Интервал QT измеряли в миллисекундах вручную двойным слепым методом от самой ранней точки комплекса QRS до максимально поздней точки зубца Т в месте его перехода в изоэлектрическую линию; при наличии волны U окончание зубца Т определяли в месте максимального углубления между зубцами или как место пересечения изоэлектрической линии Т - Р с касательной, проведенной по максимальному наклону нисходящей части волны Т. Интервал QT измерялся как минимум в 8 отведениях и использовались значения 3х

последовательных комплексов. Дисперсия интервала QT определяется как разница между максимальным и минимальным значением интервала QT в 12 отведениях: $d QT = QT_{max} - QT_{min}$. Пороговой величиной считалась $d QT$, равная 70 мс. Наличие дисперсии интервала QT оценивалось вручную при анализе ЭКГ и ХМ-ЭКГ [51]. Все ЭКГ - методы были выполнены в НИЛ Электрокардиологии.

2.3 Другие методы диагностики аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка

2.3.1 Эхокардиография с прицельной оценкой правого желудочка

ЭХО-КГ проводилась для определения структурно-функционального состояния правых камер сердца прицельно ПЖ, на эхокардиографе PHILIPS iE33 (США). ЭХО-КГ выполняли пациентам лёжа в покое в положении на левом боку матричным датчиком X5 - 1, сбор данных производился в режиме синхронизации с ЭКГ. По рекомендациям специалистов Цюрихского университета [126] обследование пациентов проводилось в следующих позициях: парастеральная позиция, длинная ось; парастеральная позиция короткая ось; апикальная 4 - камерная позиция с прицельным фокусом ПЖ; апикальная 2 - камерная позиция с прицельным фокусом ПЖ и стандартная апикальная 3 - камерная позиция. С помощью М-, 2D- и 3D- режимов, а также тканевой доплерографии оценивались размеры правых камер сердца, толщина миокарда, локальная сократительная способность миокарда ПЖ, наличие аневризм, а также TAPSE, TASV и FAC. ЭХО-КГ выполнялось сотрудниками НИО клинической физиологии кровообращения.

2.3.2 Магнитно-резонансная томография сердца

МРТ выполняли на МР-томографе MAGNETOM Trio A Tim, Siemens с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл. Использовали поверхностную радиочастотную катушку для тела «body coil». Сбор данных производили в

режиме синхронизации с ЭКГ, сканирование проводили на задержке дыхания. Для расчета функциональных параметров (таких как фракция выброса, КСО и КДО желудочков), а также для выявления нарушений локальной сократимости миокарда использовали кино-последовательность TrueFisp с ретроспективным триггерингом. Срезы выставляли блоком в аксиальной плоскости на весь объем желудочков, по двух длинным осям в 4-х и 2-х камерных плоскостях сердца, дополнительные срезы выполнялись на выходной и приточный отделы ПЖ. Обработку полученных данных выполняли при помощи приложения MR Cardiac Analysis рабочей станции Syngo Via Siemens. С целью оценки структурных изменений миокарда МРТ-исследование дополнялось внутривенным введением контрастного гадолинийсодержащего препарата с расчетом 0,1-0,2 ммоль/кг. После контрастирования сканирование проводили через 5 и 15 минут с использованием градиентной последовательности «инверсия-восстановление» (TrueFisp IR psir). Используя кино-режим на МРТ, определялись размеры полостей правых камер сердца, фракция выброса правого желудочка, толщина миокарда, возможные нарушения регионарной сократимости миокарда ПЖ и выходной тракт ПЖ. На постконтрастных изображениях с применением градиентной последовательности «инверсия-восстановление» TrueFisp IR psir оценивалась структура миокарда - наличие фиброза в стенке правого желудочка. МРТ проводилось сотрудниками НИЛ магнитно-резонансной томографии.

2.3.3 Генетическое исследование

Выполнение генетического исследования проводилось на генетическом анализаторе (секвенаторе): ABI PRISM 3500, производитель: Applied Biosystems, в Институте генетики Центра. Исследования проводились с целью сравнительного секвенирования, обнаружения и подтверждения наличия мутаций в генах: DSC2, DSG2, DSP, JUP и PKP2. Определение нуклеотидной последовательности основано на методе Сэнджера.

2.3.4 Морфологическое исследование

2.3.4.1 Эндомиокардиальная биопсия

Материалом для морфологического исследования были интраоперационные биоптаты миокарда ПЖ 46 пациентов, включенных в исследование. Забор биоптата выполнялись сотрудниками НИЛ рентген-эндоваскулярной хирургии и хирургии аритмий, под руководством д.м.н., профессора Лебедева Д.С. Биопсию миокарда ПЖ брали в ходе выполнения РЧА, имплантации ИКД/СРТ-Д, выполнения ТС или в ходе отдельной манипуляции. Забирались и маркировались от 3-5 кусочков миокарда по 3^х2^х2мм: из верхушки ПЖ, из средней трети межжелудочковой перегородки и выходного тракта ПЖ ближе к клапану ЛА. Один кусочек миокарда помещался в стерильный физиологический раствор для выполнения полимеразной цепной реакции для определения инфекционного агента. Остальные образцы миокарда фиксировались в 10,0% растворе нейтрального забуференного формалина, обезживались в спиртах восходящей концентрации и заливались в парафин. После заливки образцов ткани в парафин выполнялись серийные срезы ротационным микротомом Leica RM 2125RT. Парафиновые срезы толщиной 2-3 мкм по 10 - 15 срезов на 1 предметном стекле окрашивали: гематоксилином - эозином, по ван Гизону, трихромом Массона, азур-эозином, конго красным и по Перлсу (на амилоид и железо при гемохроматозе пациентам после 50 лет). Готовые гистологические препараты изучались с помощью обычной световой и поляризационной микроскопии на микроскопе Leica DM 4000 В. Поляризационная микроскопия проводилась для исключения дегенеративно-дистрофических изменений и некрозов кардиомиоцитов, при подозрении на амилоид. Микрофотографии были получены с помощью камеры Leica DFC 490 (Германия).

2.3.4.2 Иммуногистохимическое исследование и морфометрия

Иммуногистохимические препараты с парафиновых срезов миокарда готовились в течение 36 часов с антителами к: Ig M, HLA-DR – антигену

гистосовместимости II класса, CD 3, CD 4, CD 8, CD 45, CD 68, перфорину, Th17, α -actin-sarcomeric, α and β heavy chain myosin, troponin T, desmin, dystrofin N, clone 34C5, emerin, anti - mitochondrial - antigen, γ - катенину, коннексину - 43, винкулину, VP1 - энтеровирусов, LMP вируса Эпштейна - Барр, парвовирусу B19, аденовирусу, цитомегаловирусу, вирусу гепатита C, вирусам простого герпеса 1 и 2 типа, вирусу герпеса 6 типа. Во всех препаратах подсчитывался процент клеток с экспрессией антигенов. В каждой иммуногистохимической реакции проводилось негативное и позитивное контрольное исследование. С помощью анализатора изображения ImageScope Color M 2008 г. выполнялось морфометрическое исследование: 1) с вычислением среднего диаметра КМЦ, средней относительной площади фиброза, липоматоза, остаточной площади КМЦ, плотности капилляров (отношение площади фиброза, липоматоза или капилляров к площади гистологического препарата в %) в 10 полях зрения каждого среза при $\times 200$; 2) с подсчетом среднего количества CD3 + Т-лимфоцитов, CD 8 + Т-киллеров, CD 45 + клеток, CD 68 + макрофагов на 1 мм². Морфологическое исследование выполнялось д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии Л. Б. Митрофановой.

2.3.5 Анализ семейного анамнеза

У всех пациентов оценивались следующие критерии:

- АДПЖ, подтвержденная по существующим критериям у родственников первой линии;
- АДПЖ, подтвержденная патологоанатомически при аутопсии или операции у родственников первой линии;
- Идентификация патологической мутации ассоциированной или возможно ассоциированной с АДПЖ при обследовании пациента;
- Семейный анамнез ВСС у родственников первой линии <35 лет с предполагаемой АДПЖ;
- АДПЖ, подтвержденная патологоанатомически или по существующим критериям у родственников второй линии.

Ограничения в критериях 1994 года заключались в том, что они полагались на субъективные критерии для оценки структуры и функции желудочка и для оценки миокардиальной биопсии. В критериях 2010 года предложены количественные критерии, и аномалии, которые определяются на основе сравнения с данными нормальных субъектов. Критерии были выбраны на основе анализа чувствительности и специфичности с помощью ROC-кривых. Для анализа каждого исследования (например, ЭКГ, МРТ и др.), данные пробандов были исключены, если это исследование представляло существенное значение для диагноза пациента. Это было сделано, для того чтобы исключить неточности в оценке чувствительности и специфичности данного исследования. В целом, определяя чувствительность и специфичность нового скрининг-теста, рекомендуется, чтобы ни один из элементов этого теста не использовался для постановки первичного диагноза; этого принципа также следует придерживаться для установки диагностических критериев.

2.4 Методы статистической обработки результатов

2.4.1 Статистическая обработка данных

Для проведения статистического анализа была сформирована база данных исследования. Особенностью данного исследования было то, что большинство показателей были бинарными. В связи с этим для анализа использовались два статистических пакета, STATISTICA 10.0 (StatSoft, TulsaOK, USA) и SPSS Statistics 17.0 (для вычисления значений точного критерия Фишера).

Поскольку значения количественных показателей имели распределения, отличные от нормального, использовались непараметрические методы. Сравнение групп проводилось с помощью непараметрического рангового критерия Краскела - Уоллиса.

При анализе бинарных данных использовался метод хи-квадрат и точный критерий Фишера с построением 95,0% 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.

Статистический анализ выполнялся научным сотрудником лаборатории биостатистики научно-исследовательского отделения математического моделирования и анализа Солнцевым В.Н.

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ:
Особенности постановки диагноза и выявление аритмогенной
кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка у пациентов с наличием
критериев заболевания и определение её варианта (уточнённого,
пограничного или возможного)**

Встречаемость АДПЖ при анализе 30000 историй болезни составила 0,27%. В исследование были включены 83 пациента (41 мужчина (49,4%) и 42 женщины (50,6%)), средний возраст - $39,7 \pm 4,1$ 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).

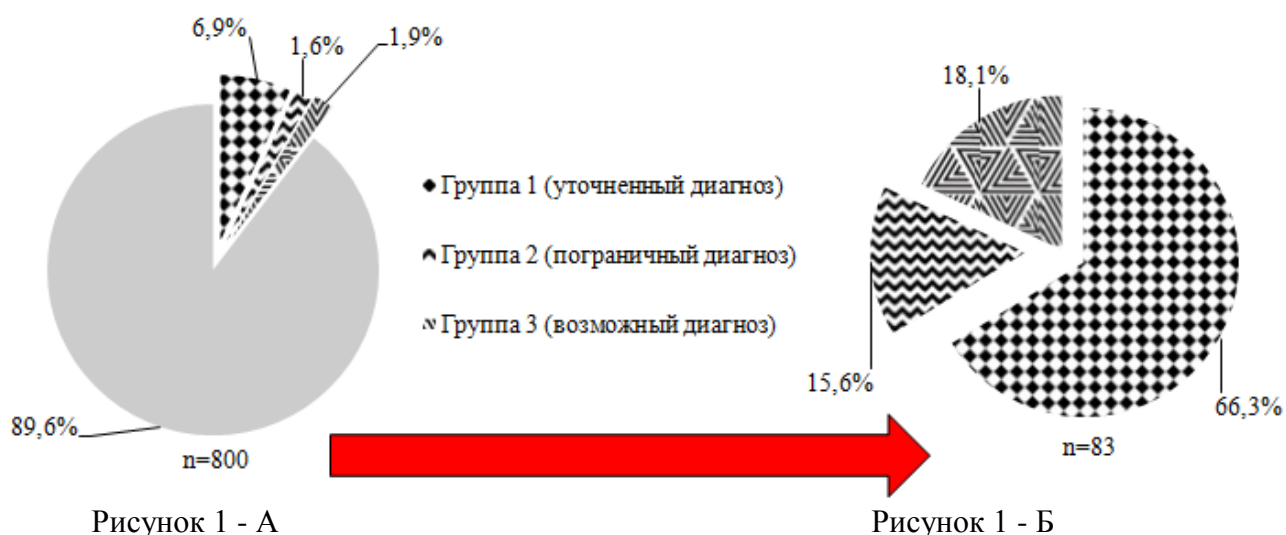


Рисунок 1 - А

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

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. 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.

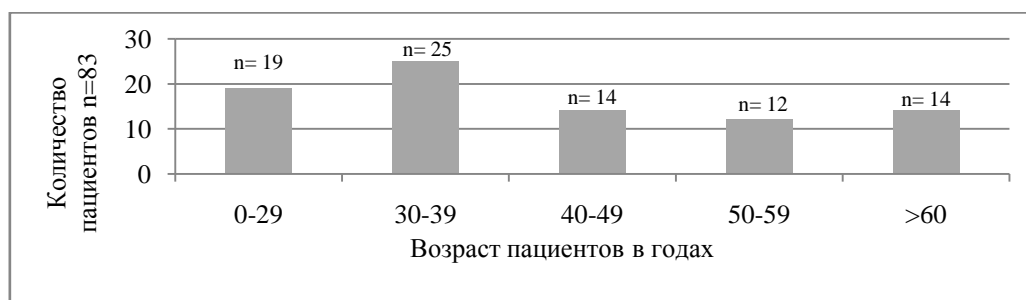


Рисунок 2. Распределение пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка по возрастным группам

3.1 Выявленные структурные изменения миокарда:

3.1.1 Данные эхокардиографии

ЭХО-КГ была выполнена всем пациентам. При анализе нарушений сократимости миокарда ПЖ были выявлены: акинезия - у 29 пациентов (34,9%) дискинезия - у 26 пациентов (31,3%); аневризма - у 7 пациентов (8,4%). Комбинации критериев: акинезия + дискинезия ПЖ встретилась у 9 пациентов (10,8%); акинезия + аневризма ПЖ - у 2 пациентов (2,4%); дискинезия + аневризма ПЖ - у 3 пациентов (3,6%); комбинация всех 3 показателей: дискинезия + акинезия + аневризма ПЖ была выявлена у 1 пациента (1,2%) (Рис. 3).

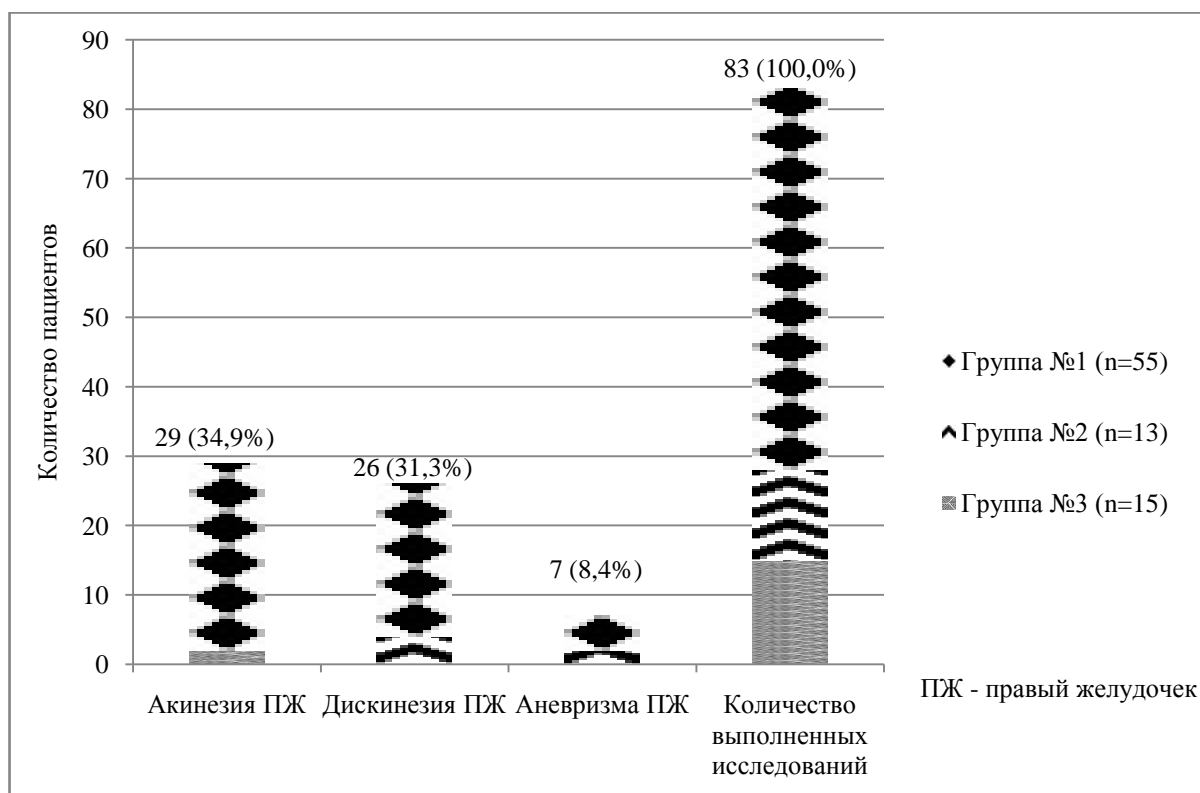


Рисунок 3. Встречаемость нарушений сократимости миокарда правого желудочка у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка по данным эхокардиографии

Дискинезия ($p=0,001$) и акинезия ПЖ ($p=0,01$) наблюдались практически в одинаковом проценте случаев у пациентов в гр. 1, эти показатели имели наибольшее значение в постановке диагноза. Аневризма ПЖ ($p=0,33$) встречалась реже на 57,8%, и данный показатель на 80,0% реже использовался при постановке диагноза.

Изменения основных параметров размеров ПЖ при ЭХО-КГ: PLAX RVOT \geq 32 мм., отмечались у 46 пациентов (55,4%), PLAX/BSA \geq 19 мм. у 25 пац. (30,1%), PSAX RVOT \geq 36 мм. у 25 пациентов (30,1%), PSAX/BSA \geq 21 мм. у 13 пациентов (15,7%), а фракционное изменение площади \leq 33% у 50 пациентов (60,2%) (Табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости показателей структурных изменений миокарда правого желудочка выявленных при помощи эхокардиографии, в зависимости от варианта диагноза

Показатели ЭХО-КГ	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Значение p	Все пациенты с АДПЖ (n=83)
Акинезия ПЖ (n)	27 (49,1%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)	$p=0,001$	29 (34,9%)
Дискинезия ПЖ(n)	22 (40,0%)	4 (30,8%)	0 (0,0%)	$p=0,01$	26 (31,3%)

Аневризма ПЖ (n)	5 (9,1%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	p=0,33	7 (8,4%)
PLAX RVOT мм	34 (30-40)	28 (27-31)	32 (28-33)	p=0,03	46 (55,4%)
PLAX/BSA мм/мм ²	18,0 (15,4-21)	15,5 (14,5-19,2)	15,9 (14,9-17,2)	p=0,02	25 (30,1%)
PSAX RVOT *мм	37 (30-41)	30 (26-36)	32 (31-35)	p=0,05	25 (30,1%)
PSAX/BSA* мм/мм ²	18,3 (16,3-21,3)	17,0 (14,8-19,4)	16,4 (14,8-19)	p=0,18	13 (15,7%)
Фракционное изменение площади ≤ 33% **	39 (30-44,5)	43 (35-56)	47 (46,5-47)	p=0,06	50 (60,2%)
Большой критерий по ЭХО-КГ (n)	35 (63,7%)	3 (23,1%)	1 (6,7%)	p<0,0001	39 (46,9%)
Малый критерий по ЭХО-КГ (n)	4 (7,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,34	4 (4,8%)

Показан разброс значений при измерении PLAX, PSAX, изменения площади ≤ 33%

* расчёт выполнялся для гр. 1 n=38, для гр. 2 n=8, и для гр. 3 n=11;

** расчёт выполнялся для гр. 1 n=28, для гр. 2 n=7, и для гр. 3 n=8;

Показан разброс значений при измерении основных параметров ПЖ;

Изменения групп по количеству связано с техническим сложностями определения ряда показателей ЭХО-КГ.

В гр. 1 наиболее часто встречалась акинезия ПЖ - в 49,1%, дискинезия в 40,0% и аневризма ПЖ в 9,1%. В гр. 2 выявлена дискинезия в 30,8%, а в гр. 3 чаще выявилась акинезия ПЖ - в 13,3%.

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%). Среднее значение ФВ ЛЖ по Simpson составило 49,0%, в гр. 1 - 38,0%, в гр. 2 - 50,0%, в гр. 3 - 59,0%.

Чувствительность БК ЭХО-КГ составила 63,6%, специфичность - 85,7%, а диагностическая ценность - 89,7%. Чувствительность МК ЭХО-КГ составила 7,3%, специфичность - 100,0%, диагностическая ценность - 100,0%.

Таким образом, по данным ЭХО-КГ у 43 пациентов (51,8%) были выявлены критерии АДПЖ, оценивающие структурные изменения: БК был выявлен у 39 пациентов (46,9%), а МК - у 4 пациентов (4,8%). БК (p<0,0001) встретился значительно чаще (на 42,2%) и чаще (на 56,4%) использовался для постановки диагноза, нежели МК (p=0,34).

3.1.2 Данные магнитно-резонансной томографии и ангиографии

МРТ сердца была выполнена 46 пац. (55,4%): в гр. 1 - 33 пациентам (60,0%), гр. 2 - 8 пациентам (61,5%), гр. 3 - 5 пациентам (33,3%).

БК был выявлен у 26 пациентов (81,3%) и МК у 6 пациентов (18,8%). Наблюдались следующие изменения, характерные для АДПЖ акинезия ПЖ - у 15 пациентов (32,6%); дискинезия ПЖ - у 11 пациентов (23,9%); диссинхронизм сокращений ПЖ - у 12 пациентов (26,1%) (Приложение Б. Рис. 1).

Выявлены следующие комбинации критериев: акинезия + дискинезия ПЖ - у 1 пациента (2,2%); акинезия + диссинхронизм сокращений ПЖ - у 2 пациентов (4,3%); комбинация всех 3 показателей: дискинезия + акинезия + диссинхронизм сокращений ПЖ не встретилась ни у одного пациента.

У 12 пациентов (26,0%) отмечались критерии АДПЖ: отношение КДО ПЖ к площади поверхности тела (BSA) $\geq 110 \text{ mL/m}^2$ (мужчины) - у 6 пациентов (13,0%), отношение КДО ПЖ к площади поверхности тела (BSA) $\geq 100 \text{ mL/m}^2$ (женщины) - у 6 пациентов (13,0%); ФВ ПЖ $\leq 40\%$ зарегистрировано у 22 пациентов (47,8%).

Дискинезия и акинезия ПЖ наблюдались у пациентов в гр. 1 в одинаковом (27,3%) проценте случаев, диссинхронизм сокращений ПЖ ($p=0,17$) также встретился в основном в гр. 1 (Табл. 2).

Таблица 2. Встречаемость показателей структурных изменений миокарда и нарушений сократимости правого желудочка, выявленных с помощью магнитно-резонансной томографии

Показатели МРТ	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Значение p	Все пациенты с АДПЖ (n=83)
	n=33 (71,7%)	n=7 (15,2%)	n=6 (13,0%)		n=46 (55,4%)
Акинезия ПЖ (n)	9 (27,3%)	5 (71,4%)	1 (16,7%)	p=0,05	15 (32,6%)
Дискинезия ПЖ (n)	9 (27,3%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	p=0,34	11 (23,9%)
Диссинхронизм сокращений ПЖ (n)	11 (33,3%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	p=0,17	12 (26,1%)
КДО ПЖ/BSA* mL/m ²	99 (72-112)	100 (80-106)	0 (77-94)	p=0,71	12 (26,1%)
ФВ ПЖ 40% **	39(35-54)	41 (39-48)	42 (38-42)	p=0,88	22 (47,8%)
Большой критерий по МРТ (n)	21 (45,7%)	5 (71,4%)	0 (0,0%)	p=0,02	26 (56,5%)

Малый критерий по МРТ (n)	3 (6,5%)	2 (28,6%)	1 (16,7%)	p=0,46	6 (13,04%)
---------------------------	----------	-----------	-----------	--------	------------

Показан разброс значений при измерении ФВ ПЖ 40% и КДО ПЖ/BSA* mL/m²

* расчёт выполнялся для гр. 1 n=22, для гр. 2 n=5, и для гр. 3 n=4;

** расчёт выполнялся для гр. 1 n=27, для гр. 2 n=7, и для гр. 3 n=4;

Показан разброс значений при измерении основных параметров ПЖ;

Изменения групп по количеству связано с техническим определением ряда показателей МРТ.

Акинезия ПЖ была выявлена во всех 3х группах, дискинезия и диссинхронизм сокращений ПЖ встретились в гр. 1 и 2.

По данным МРТ сердца изолированное вовлечение ЛЖ наблюдалось у 5 пациентов (10,7%), вовлечение одновременно двух желудочков (ЛЖ+ПЖ) было выявлено у 11 пациентов (23,9%).

Чувствительность БК МРТ составила 38,2%, специфичность - 82,1%, а диагностическая ценность - 80,8%. Чувствительность МК МРТ составила 5,5%, специфичность - 89,3%, а диагностическая ценность - 50,0%.

Таким образом, БК структурных изменений с помощью МРТ был выявлен у 26 пациентов (56,5%), а МК - у 6 пациентов (13,1%). БК МРТ (p=0,02) встретился значительно чаще (на 43,4%) и чаще (на 34,8%) использовался для постановки диагноза, нежели МК (p=0,46). В целом, по данным МРТ у 32 пациентов (69,6%) были выявлены критерии АДПЖ.

Акинезия, дискинезия, аневризма ПЖ по данным ангиографии, встретилась у 1 пациента (1,2%) в гр. 1. Статистическая выборка слишком мала для оценки данного критерия.

3.1.3 Сравнение данных, полученных с помощью эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии

Для сопоставления значимости методик в постановке диагноза АДПЖ проанализирована группа пациентов, с выполненным ЭХО-КГ и МРТ в промежутке не более 3 месяцев между ними.

У 15 пациентов (32,6%) критерии структурных изменений миокарда были выявлены и с помощью ЭХО-КГ и при помощи МРТ: в гр. 1 у 12 пациентов

(26,1%), в гр. 2 у - 2 пациентов (4,3%), и в гр. 3 у - 1 пациента (2,2%). БК подтверждённый двумя методами встретился в гр. 1 у 13 пациентов (28,3%), в гр. 2 - у 2 пациентов (4,3%), в гр. 3 не встретился.

БК или МК МРТ, и при отрицательном результате ЭХО-КГ встретились в гр. 1 у 7 пациентов (15,2%), в гр. 2 у - 5 пациентов (10,7%), и в гр. 3 у - 1 пациента (2,2%).

БК или МК ЭХО-КГ при отрицательном результате МРТ встретились в гр. 1 у 22 пациентов (47,8%), в гр. 2 у - 1 пациента (2,2%), в гр. 3 также у - 1 пациента (2,2%). Статистической связи нет ($p=0,10$), вероятность совпадения диагноза при использовании 2х методов - 60,0%. В целом, следует отметить, что при ЭХО-КГ чаще были выявлены критерии АДПЖ, чем при МРТ.

3.2 Характеристика ткани стенки миокарда:

3.2.1 Данные эндомикардиальной биопсии

Забор биоптата при ЭМБ 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%).

БК встретился у 27 пациентов (77,2%) в гр. 1 - у 25 пациентов (45,5%), в гр. 2 - у 2 пациентов (15,4%), в гр. 3 не встретился.

МК был выявлен у 8 пациентов (16,6%) в гр. 1 - у 7 пациентов (12,7%), в гр. 2 - у 1 пациента (7,7%), в гр. 3 также не встретился (Табл. 3).

Таблица 3. Выявление критериев аритмогенной дисплазии правого желудочка и изменения миокарда, не являющиеся критериями заболевания выявленные с помощью эндомикардиальной биопсии

ЭМБ	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Все пациенты с АДПЖ (n=83)	Значение p
Кардиомиоциты < 60% (Большой критерий)	25 (45,5%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	27 (32,5%)	p=0,001
Кардиомиоциты 60-70% (Малый критерий)	7 (12,7%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	8 (9,6%)	p=0,32
Число пациентов с выполненной ЭМБ	38 (69,1%)	6 (46,2%)	4 (26,7%)	48 (57,8%)	p=0,38
Другие изменения миокарда					
Дистрофия КМЦ	2 (3,6%)	3 (23,1%)	2 (13,3%)	7 (8,4%)	p=0,04
Фиброз КМЦ	2 (3,6%)	-	1 (6,7%)	3 (3,6%)	p=0,72

Гипертрофия КМЦ	1 (1,8%)	-	-	1 (1,2%)	p=1,00
Фиброз+атрофия КМЦ	1 (1,8%)	-	1 (6,7%)	2 (2,4%)	p=0,56

КМЦ - кардиомиоциты; ЭМБ - эндомикардиальная биопсия

Критерии АДПЖ не были выявлены у 13 пациентов (27,1%), большинство из гр. 3, однако, у них наблюдались другие изменения миокарда.

У большинства пациентов (73,0%) с выполненной ЭМБ, особенно в гр. 1, наблюдалось уменьшение количества КМЦ в биоптате.

Чувствительность БК ЭМБ составила 45,5%, специфичность - 92,9%, а диагностическая ценность - 92,6%. Чувствительность МК ЭМБ составила 12,7%, специфичность - 96,4%, а диагностическая ценность - 87,5%.

БК ЭМБ (p=0,001) встретился значительно чаще нежели МК (p=0,32) на 32,8%. Таким образом, у большей части (72,9%) пациентов при подозрении на АДПЖ при ЭМБ выявлялись критерии заболевания, в остальных случаях выявлялись неспецифические изменения миокарда.

3.2.2 Сопоставление данных, полученных с помощью визуализирующих методов диагностики и эндомикардиальной биопсии

Для сопоставления структурных изменений миокарда и характеристики ткани стенки миокарда была проанализирована взаимосвязь между критериями по данным ЭМБ и результатами визуализирующих методов диагностики (Табл. 4) у пациентов, которым были выполнены все 3 исследования (ЭХО-КГ, МРТ, ЭМБ).

Таблица 4. Сопоставление критериев аритмогенной дисплазии правого желудочка, выявленных с помощью эндомикардиальной биопсии с критериями, полученными помощью визуализирующих методов диагностики

	"+" ЭХО-КГ	МРТ "+"	"+"ЭХО-КГ + МРТ"+"
ЭМБ "+"	19 пац. (41,3%)	13 пац. (28,3%)	8 пац. (17,4%)
ЭМБ "-"	6 пац. (13,0%)	8 пац. (17,4%)	6 пац. (13,1%)

ЭМБ - эндомикардиальная биопсия; ЭХО-КГ - эхокардиография;
МРТ - магнитно-резонансная томография

В целом результаты, полученные одновременно с помощью 2 кардиовизуализирующих методов диагностики (ЭХО-КГ и МРТ) не всегда

коррелируют с результатами, полученными при ЭМБ. Только в 39,6% выявленные с помощью ЭМБ структурные изменения коррелируют с положительными данными по ЭХО-КГ, и в 28,3% с положительными данными МРТ.

3.3 Выявленные изменения реполяризации:

3.3.1 Инвертированные волны Т

БК и МК ИВТ встретились у 35 пациентов (42,2%): в гр. 1 у 31 пациента (56,4%), в гр. 2 у 3 пациентов (23,1%), в гр. 3 у 1 пациента (6,7%).

БК (ИВТ в отведениях ($V_1 - V_3$) >14 лет без ПБПНПГ) выявлен у 29 пациентов (82,8%) и наблюдался чаще в гр. 1 у - 26 пациентов (74,3%), у 3 пациентов (8,6%) из гр. 2, в гр. 3 - не встретился.

МК №1 (ИВТ в отведениях $V_1 - V_6 > 14$ лет без ПБПНПГ) встретился у 3 пациентов (8,6%) в группе 40 - 50 лет; у 2 пациентов (5,8%) в гр. 1 и у 1 пациента (2,9%) в гр. 3, соответственно, в гр. 2 - не выявлен.

МК №2 (ИВТ в отведениях $V_1 - V_4 > 14$ лет при ПБПНПГ) наблюдался у 3 пациентов (8,6%) в возрасте от 60 лет и старше и только в гр. 1.

БК ИВТ ($p=0,002$) встречался на 65,7% чаще, чем МК, и на 67,7% чаще играл роль в постановке диагноза, МК №1 и №2 ($p=0,64$ и $p=0,45$ соответственно) реже использовались в постановке диагноза (Табл. 5).

Таблица 5. Выявление критериев изменения реполяризации у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Изменение реполяризации	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Все пациенты с АДПЖ (n=83)	Значение p
ИВТ в отведениях (V_1-V_3), >14 лет, без ПБПНПГ (Большой критерий)	26 (47,3%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)	29 (34,9%)	$p=0,002$
ИВТ в отведениях $V_1-V_6 > 14$ лет без ПБПНПГ (Малый критерий №1)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	3 (3,6%)	$p=0,64$
ИВТ в отведениях $V_1-V_4 > 14$ лет при ПБПНПГ (Малый критерий №2)	3 (5,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,6%)	$p=0,45$
Итого	n=31 (88,6%)	n=3 (8,6%)	n=1 (2,8%)	n=35 (42,2%)	-

ИВТ наблюдались у большинства пациентов гр. 1 (88,6%), при этом чаще всего выявлялся БК (47,3%).

Чувствительность БК ИВТ составила 47,3%, специфичность - 89,3%, а диагностическая ценность - 89,7%. Чувствительность МК ИВТ №1 составила 3,6%, специфичность - 96,4%, а диагностическая ценность - 66,7%. Чувствительность МК ИВТ №2 составила 5,5%, специфичность - 100,0%, а диагностическая ценность - 100,0%.

3.4. Выявленные изменения деполяризации/проведения:

3.4.1 Эпсилон волна

Эпсилон волна (БК АДПЖ) была выявлена у 11 пациентов (13,2%) только в гр. 1 (20,0%) ($p=0,11$) (Табл. 7). Эпсилон волна по типу "волны" встретилась у 7 пациентов (12,7%), а по типу "зазубрины" у 4 пациентов (7,3%).

3.4.2 Поздние потенциалы желудочков

СУ-ЭКГ была выполнена 50 пациентам (60,3%): в гр. 1 у 33 пациентов (60,0%), в гр. 2 у 9 пациентов (69,2%), а в гр.3 у 8 пациентов (53,3%). ППЖ (МК АДПЖ) выявлен у 36 пациентов (43,8%): в гр. 1 - у 27 пациентов (49,1%), в гр. 2 - у 5 пациентов (38,5%), а в гр. 3 - у 4 пациентов (26,7%) вне зависимости от возраста. Были проанализированы все показатели ППЖ, как самостоятельно, так и в комбинации между собою (Табл. 6).

Таблица 6. Встречаемость показателей поздних потенциалов желудочков у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Показатель	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Общее количество
TotQRSF	15 пац. (27,3%)	2 пац. (15,4%)	1 пац. (6,7%)	18 пац. (36,0%)
RMS40	26 пац. (47,3%)	4 пац. (30,8%)	5 пац. (33,3%)	35 пац. (70,0%)
LAS40	27 пац. (49,1%)	4 пац. (30,8%)	5 пац. (33,3%)	36 пац. (72,0%)
TotQRSF + RMS40	13 пац. (23,6%)	2 пац. (15,4%)	2 пац. (13,3%)	17 пац. (34,0%)
TotQRSF + LAS40	13 пац. (23,6%)	2 пац. (15,4%)	1 пац. (6,7%)	16 пац. (32,0%)
RMS40 + LAS40	25 пац. (45,5%)	4 пац. (30,8%)	5 пац. (33,3%)	34 пац. (68,0%)
TotQRSF + RMS40 + LAS40	12 пац. (21,8%)	2 пац. (15,4%)	1 пац. (6,7%)	15 пац. (30,0%)

МК ($p=0,001$) в большинстве случаев участвовал в постановке диагноза (Табл. 7).

Таблица 7. Встречаемость изменений деполяризации (эпсилон волна и поздние потенциалы желудочков) у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Изменение деполяризации	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Пациенты с АДПЖ (n=83)	Значение p
Эпсилон волна (Большой критерий)	11 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (13,2%)	$p=0,11$
ППЖ (Малый критерий)	27 (49,1%)	5 (38,5%)	4 (26,7%)	n=36 (43,8%)	$p=0,001$

Чувствительность БК деполяризации составила 14,5%, специфичность - 100,0%, диагностическая ценность - 100,0%. Чувствительность МК деполяризации составила 18,1%, специфичность - 100,0%, а диагностическая ценность - 100,0%.

Таким образом, из критериев деполяризации чаще встречался ППЖ, чем эпсилон волна на 40,0%. Эпсилон волна выявлена в гр. 1, в то время как ППЖ наблюдались у пациентов во всех 3х группах.

3.5 Желудочковые аритмии

3.5.1 Желудочковая тахикардия

ЖТ регистрировалась у 76 пациентов (91,6%): в гр. 1 у всех больных (100,0%), в гр. 2 у 10 пациентов (76,9%), а в гр. 3 у 11 пациентов (73,3%). БК ЖТ выявлен у 15 пациентов (27,3%), а МК ЖТ у - 41 пациента (74,5%) в гр. 1; БК у - 1 пациента (7,7%), а МК у - 9 пациентов (69,2%) в гр. 2; а в гр. 3 БК встретился у 1 пациента (6,7%), а МК у - 10 пациентов (66,7%) (Табл. 8). Пароксизмы правожелудочковой тахикардии имели среднюю частоту - 157 ± 42 уд. в мин., преимущественно в дневное время, средняя их продолжительность была 12 сек. Встречаемость ЖТ ($p=0,36$) не зависела от пола и варианта диагноза. Фибрилляция желудочков наблюдалась у 8 пац. (9,6%) только в гр. 1 ($p=0,86$).

3.5.2 Критерий диагностики аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка более 500 желудочковых экстрасистол за 24 часа при холтеровском мониторировании электрокардиографии

Данный показатель (МК АДПЖ) наблюдался у 77 пациентов (92,8%) ($p=0,95$): в гр. 1 у всех больных (100,0%) в гр. 2 у 11 пациентов (84,6%), а в гр. 3 у 11 пациентов (73,3%) (Табл. 8).

Таблица 8. Встречаемость критериев постановки диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка по разделу Аритмии

Показатель	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Все пациенты с АДПЖ (n=83)	Значение p
Желудочковая тахикардия	55 (100,0%)	10 (76,9%)	11 (73,3%)	76 (91,6%)	$p=0,93$
ЖТ с отклонением ЭОС вверх (большой критерий)	15 (27,3%)	1 (7,7%)	1 (6,7%)	17 (22,4%)	$p=0,10$
ЖТ с отклонением ЭОС вниз (малый критерий №1)	41 (74,5%)	8 (61,5%)	10 (66,7%)	59 (77,6%)	$p=0,60$
ЖЭК > 500 (малый критерий №2)	55 (100,0%)	11 (84,6%)	11 (73,3%)	77 (92,8%)	$p=0,95$

ЖТ - желудочковая тахикардия; ЖЭК - желудочковый эктопический комплекс; ЭОС - электрическая ось сердца.

Среднее количество ЖЭК/сутки составило 8527 ± 5631 . Не было выявлено различия количества ЖЭК/сутки у пациентов с различными вариантами АДПЖ, однако, при статистическом анализе удалось установить, что количество ЖЭК/сут. было больше у лиц женского пола ($p < 0,05$).

ЖЭК 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%).

ЖЭК из ПЖ выявлены у 60 пациентов (77,9%): в гр. 1 у 42 пациентов (76,4%), в гр. 2 у 7 пациентов (53,8%), а в гр. 3 у 11 пациентов (73,3%).

Отдельно было проанализировано влияние ФН на поведение ЖА. Во время ФН были зафиксированы ЖЭК у 24 пациентов (28,9%) и ЖТ у 7 пациентов (8,4%). На высоте нагрузки ЖЭК встретились у 19 пациентов (22,9%): в гр. 1 у 11 пациентов (20,0%), в гр. 2 у 2 пациентов (15,4%), а в гр. 3 у 6 пациентов (40,0%).

В восстановительном периоде ЖЭК отмечались у 5 пациентов (6,0%): в гр. 1 у 4 пациентов (7,3%), в гр. 2 у 1 пациента (7,7%), а в гр. 3 не выявлены.

На высоте нагрузки НУЖТ были зафиксированы у 7 пациентов (8,4%): в гр. 1 у 5 пациентов (9,1%), в гр. 2 у 2 пациентов (15,4%), а в гр. 3 не встретились, в восстановительном периоде ЖТ также не встретилась.

БК Аритмии ($p=0,10$) был выявлен у 17 пациентов (20,5%), а МК №1 у 59 пациентов (71,1%) ($p=0,60$). БК чаще на 12,9% встречался у пациентов в гр. 1, а МК №1 распределился относительно равномерно по трём группам (в среднем 67,6%), когда как МК № 2 был обнаружен в 100,0% случаев в гр. 1.

Чувствительность БК раздела "Аритмии" составила 27,3%, специфичность - 92,9%, а диагностическая ценность - 88,2%. Чувствительность МК №1 из раздела "Аритмии" составила 74,5%, специфичность - 35,7%, а диагностическая ценность - 69,5%. Чувствительность МК №2 из раздела "Аритмии" составила 92,7%, специфичность - 7,1%, а диагностическая ценность - 66,2%.

Таким образом, чаще на 92,8% выявляется МК №2 ЖЭК > 500 по разделу "Аритмии", и МК №1 (ЖТ с отклонением ЭОС вниз) по разделу "Аритмии" (77,6%), чаще в гр. 1.

3.6 Данные семейного анамнеза и генетического исследования

Наследственность заболевания прослеживалась только у 3 пациентов из гр. 1. БК "АДПЖ, подтвержденная по существующим критериям у родственников первой линии" встретился у 1 пациента (1,2%) ($p=0,77$). МК "семейный анамнез ВСС у родственников первой линии < 35 лет" был выявлен у 2х пац. (2,4%) $p=0,71$. Статистическая выборка слишком мала для оценки БК и МК. По данным генетического анализа у 8 пациентов (9,6%) в гр. 1 были выявлены изменения в генах кодирующих белок десмоплакину 3 пац. (3,6%) и плакофиллин - 2 у 5 пациентов (6,0%). Чувствительность критерия семейного анамнеза составила 3,6%, специфичность - 100,0%, а диагностическая ценность - 100,0%.

Наиболее часто ФРРЖ по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ наблюдался в отведениях II, III, avL, V₅ - V₆.

3.7.2 Фрагментация узкого комплекса QRS

Фрагментация узкого комплекса QRS (ФрУК) по данным ЭКГ исходно встретилась у 3 пациентов (3,6%): в гр. 1 у 2 пациентов (3,6%), а в гр. 3 у 1 пациента (6,7%), по данным ХМ-ЭКГ - у 2 пациентов (2,4%): из гр. 3 (13,3%) (Табл. 10). Статистически значимых различий не выявлено, выборка слишком мала для её оценки ($p=0,64$) и влияния на другие параметры.

Таблица 10. Локализация выявленного фрагментированного узкого комплекса QRS у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка по данным электрокардиограммы и холтеровского мониторинга ЭКГ

Отведения по ЭКГ													
Диагноз	I	II	III	avR	avL	avF	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	Пациенты
Группа 1 (n=55)		+	+			+							1 (1,8%)
	+			+	+			+	+				1 (1,8%)
Группа 2 (n=13)													-
Группа 3 (n=15)		+	+			+							1 (6,7%)
Отведения по ХМ-ЭКГ													
Группа 1 (n=55)													-
Группа 2 (n=13)													-
Группа 3 (n=15)	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+		1 (6,7%)
			+			+							1 (6,7%)

Наиболее часто фрагментация узкого комплекса QRS по данным ЭКГ наблюдалась в отведениях II, III, avF, а по данным ХМ-ЭКГ в III, avF.

3.7.3 Фрагментация широкого комплекса QRS

Фрагментация широкого комплекса QRS (ФрШК) исходно по данным ЭКГ встретилась у 9 пациентов (10,8%): в гр. 1 у 6 пациентов (10,9%), в гр. 2 у 1 пациента (7,7%), в гр. 3 у 2 пациентов (13,3%). Этот показатель чаще выявлялся в гр. 1 и 3 ($p=0,89$) (Табл. 11). По данным ХМ-ЭКГ ФрШК встретилась у 6 пациентов (7,2%) из гр. 1 (10,9%). Отдельно были проанализированы ЭКГ трёх пациентов, у которых не было fQRS выявлено по данным ХМ-ЭКГ, никаких особенностей у этих 3х пациентов выявлено не было. Статистическая выборка слишком мала для его оценки ($p=0,64$) и влияния на другие параметры.

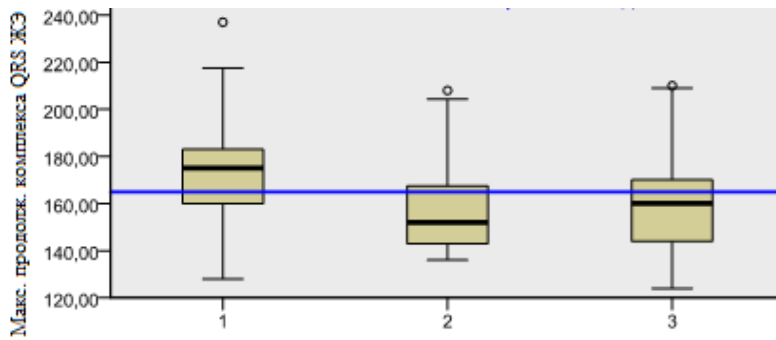
Таблица 11. Локализация фрагментированного широкого комплекса QRS у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка по данным электрокардиограммы и холтеровского мониторирования ЭКГ

Диагноз	ФрШК QRS	Пациенты	Отведения ЭКГ												
			I	II	III	avR	avL	avF	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	
Группа 1 (n=55)	6 (10,9%)	1 (1,8%)		+	+		+					+	+	+	
		1 (1,8%)							+	+	+				
		1 (1,8%)			+		+					+	+	+	
		1 (1,8%)	+	+	+		+	+							
		1 (1,8%)								+	+	+			
		1 (1,8%)								+	+	+	+	+	
Группа 2 (n=13)	1 (7,7%)	1 (7,7%)		+	+	+	+	+	+						
Группа 3 (n=15)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	+	+	+	+	+	+	+				+	+	
			+	+	+	+	+	+	+						
			Отведения ХМ-ЭКГ												
Группа 1 (n=55)	5 (9,1%)	1 (1,8%)								+	+	+	+		
		1 (1,8%)	+	+	+	+	+	+							
		1 (1,8%)							+	+	+				
		1 (1,8%)		+	+	+	+	+			+	+			
		1 (1,8%)		+	+										
Группа 2 (n=13)	0 (0,0%)	-													
Группа 3 (n=15)	0 (0,0%)	-													

Наиболее часто фрагментация широкого комплекса QRS по данным ЭКГ наблюдалась в отведениях II, III, avL, V₅ - V₆, а по данным ХМ-ЭКГ в II, III, V₃.

3.7.4 Максимальная продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолы

Исходно максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ была проанализирована во всех исследуемых группах. Среднее значение максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ составило 168,1 мс. При статистическом анализе с помощью критерия Манна-Уитни удалось установить, что максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ была достоверно больше у лиц мужского пола ($p < 0,05$). Показатель у пациентов с "уточнённым" диагнозом АДПЖ (порог составил > 180 мс) оказался достоверно выше, чем у пациентов с "пограничным" (порог составил < 160 мс) и "возможным" диагнозом (порог составил 160 мс) АДПЖ ($p < 0,05$) (Рис. 4).



- 1 – пациенты с уточнённым диагнозом АДПЖ, n=55;
 2 – пациенты с пограничным диагнозом АДПЖ, n=13;
 3 – пациенты с возможным диагнозом АДПЖ, n=15;

Рисунок 4. Различие максимальной продолжительности комплекса QRS желудочковой экстрасистолы у пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка

Таким образом, максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ больше у пациентов мужского пола, с "уточнённым" диагнозом АДПЖ.

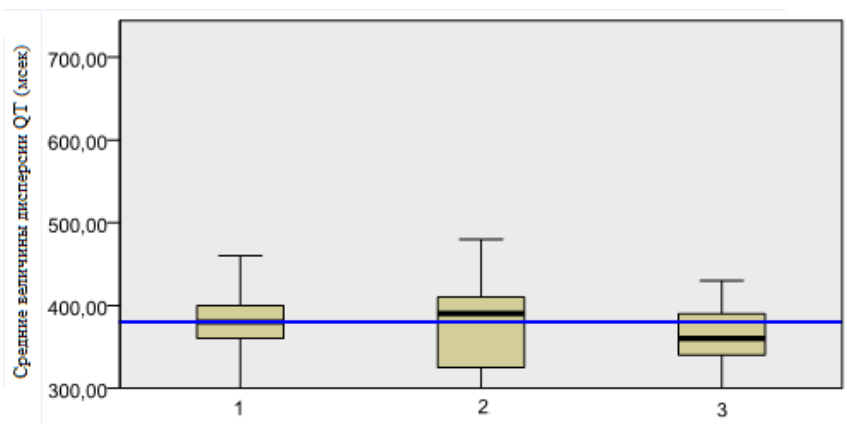
3.7.5 Дисперсия интервала QT

Исходно среднее значение дисперсии интервала QT в гр. 1 составило - $44,9 \pm 3,1$ мс, в гр. 2 - $40,7 \pm 2,7$ мс; в гр. 3 - $33,3 \pm 2,1$ мс (Табл. 12) (Рис. 5).

Таблица 12. Значения средних величин дисперсии QT исходно у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Показатели дисперсии QT	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Значение p
QTmin (мс)	380 (360-400)	390 (350-410)	360 (340-390)	p=0,23
QTmax (мс)	420 (380-450)	420 (380-440)	400 (370-410)	p=0,03
DispQT (мс)	40 (30-60)	40 (30-60)	30 (10-60)	p=0,22

Показан разброс значений при измерении различных показателей QT.



- 1 – пациенты с уточнённым диагнозом АДПЖ, n=55;
 2 – пациенты с пограничным диагнозом АДПЖ, n=13;
 3 – пациенты с возможным диагнозом АДПЖ, n=15;

Рисунок 5. Различие дисперсии QT у пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка

При статистическом анализе этого показателя значимых различий между группами не выявлено (Рис. 6).

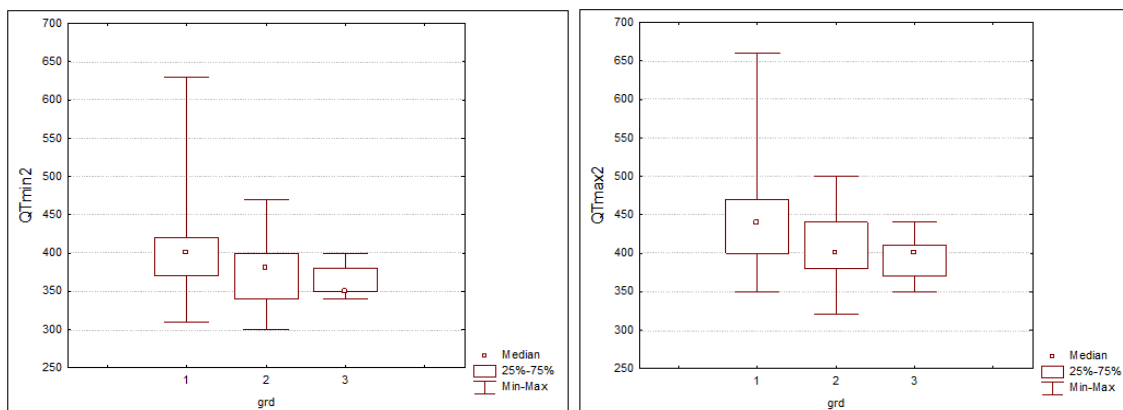


Рисунок 6. Оценка показателей дисперсии QT у пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка

Таким образом, ни в одной группе среднее значение дисперсии QT не достигло патологических значений, но в гр. 1 оно было выше, чем в других.

3.7.6 Микровольтная альтернация зубца Т

Положительная альтернация зубца Т выявлена у 35 пациентов (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 амплитуды мВАЗТ - 93 мкВ, среднее значение Valt мкВ - 23,23 мкВ, среднее значение K alt - 8,90 мкВ. Отрицательная альтернация наблюдалась у 48 пациентов (57,8%) (Табл. 13).

Таблица 13. Выявление средних величин микровольтной альтернации зубца Т у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Показатели мВАЗТ	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Значение p
Valt среднее (мкВ)	10,4 (7,0-12,4)	11,6 (8,7-14,2)	8,4 (6,2-12,9)	p=0,57
Valt max (мкВ)	21,8 (16,5-42,3)	39,1 (19,3-195,4)	21,5 (21,5-33,9)	p=0,54
K alt среднее (мкВ)	9,0 (7,2-9,3)	7,9 (7,2-9,3)	10,2 (9,7-11,5)	p=0,13
K alt max (мкВ)	32,6 (15,4-62,3)	34,3 (24,8-47,8)	29,2 (26,1-39,2)	p=0,93
Итого	n=16 (57,1%)	n=7 (25,0%)	n=5 (17,9%)	-

Показан разброс значений при измерении различных показателей мВАЗТ.

Статистически значимых различий между группами ни по одному показателю нет. На следующих диаграммах приведена иллюстрация этих результатов (Рис. 7).

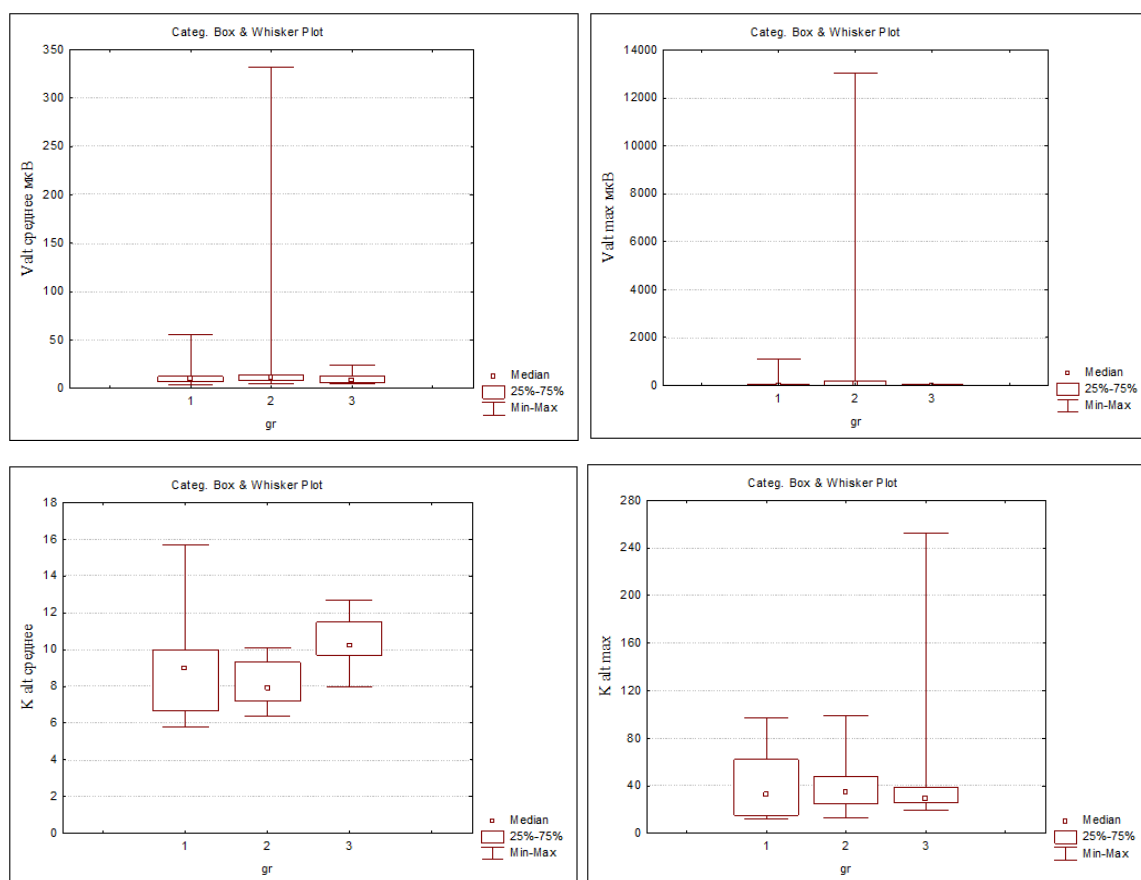


Рисунок 7. Оценка показателей микровольтной альтернации зубца Т у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Таким образом, примерно у трети пациентов регистрировалась положительная мВАЗТ, чаще всего в гр. 1.

3.7.7 Нарушения ритма и проводимости, не входящие в критерии аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка

У 72 пациентов (86,8%) были выявлены нарушения ритма, не укладывающиеся в критерии АДПЖ (Табл. 14).

Атрио-вентрикулярная блокада I-II степени встретилась у 24 пациентов (28,9%), вне зависимости от варианта диагноза АДПЖ ($p=0,84$).

Суправентрикулярная экстрасистолия наблюдалась у 63 пациентов (75,9%), вне зависимости от варианта диагноза АДПЖ ($p=0,34$).

Фибрилляция предсердий пароксизмальная форма встретилась у 21 пациента (25,3%), вне зависимости от варианта диагноза АДПЖ ($p=0,83$).

Таблица 14. Выявление нарушений ритма у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Показатели изменений процессов де- и реполяризации	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Все пациенты с АДПЖ (n=83)	Значение p
Атрио-вентрикулярные блокады I-II ст.	17 (31,0%)	3 (23,1%)	4 (26,7%)	n=24 (28,9%)	p=0,84
Фибрилляция предсердий	15 (27,3%)	3 (23,1%)	3 (20,0%)	n=21 (25,3%)	p=0,83
Суправентрикулярная экстрасистолия	44 (80,0%)	9 (69,2%)	10 (66,7%)	n=63 (75,9%)	p=0,34

Таким образом, примерно в трети случаев, помимо ЖНР были зарегистрированы AV блокады I-II ст., и ФП во всех 3х группах, а суправентрикулярная экстрасистолия встретилась достаточно часто, примерно в 2/3 случаев, независимо от варианта диагноза.

3.8 Анализ встречаемости диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка, их чувствительности, специфичности и диагностической ценности

В гр. 1 чаще всего выявлены следующие критерии: БК по данным ЭХО-КГ (63,7%) и МРТ (38,2%), соответственно; БК по данным ЭМБ (45,5%); БК из раздела изменений процессов реполяризации (47,3%); МК из раздела изменений процессов деполяризации (60,0%), МК №1 (74,5%) и №2 (100,0%) из раздела Аритмии (Табл. 15).

Таблица 15. Диагностические критерии постановки диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка

Критерии диагностики	Методы диагностики	Критерии постановки АДПЖ	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Все пациенты с АДПЖ (n=83)
Структурные изменения миокарда	ЭХО-КГ	Большой	35 (63,7%)	3 (23,1%)	1 (6,7%)	39 (46,9%)
		Малый	4 (7,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (4,8%)
	МРТ	Большой	21 (38,2%)	5 (38,5%)	0 (0,0%)	26 (31,3%)
		Малый	3 (5,5%)	2 (15,4%)	1 (6,7%)	7 (8,4%)
Характеристика ткани стенки	ЭМБ	Большой	25 (45,5%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	27 (32,5%)
		Малый	7 (12,7%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	8 (9,6%)

Изменения реполяризации	ИВТ	Большой	26 (47,3%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)	29 (34,9%)
		Малый №1	2 (3,6%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	3 (3,6%)
		Малый №2	3 (5,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,6%)
Изменения деполяризации/ проведения	Эпсилон волна	Большой	11 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (13,3%)
	ППЖ	Малый	27 (49,1%)	5 (38,5%)	4 (26,7%)	36 (43,8%)
Аритмии	ЖТ с отклонением ЭОС вверх	Большой	15 (27,3%)	1 (7,7%)	1 (6,7%)	17 (20,5%)
	ЖТ с отклонением ЭОС вниз	Малый №1	41 (74,5%)	8 (61,5%)	10 (66,7%)	59 (71,1%)
	> 500 ЖЭС за 24 часа по (ХМ-ЭКГ)	Малый №2	55 (100,0%)	11 (84,6%)	11 (73,3%)	77 (92,8%)
Семейный анамнез	АДПЖ, подтвержденная аутопсией/операцией у родств. 1 линии	Большой	1 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)
	Анамнез ВСС у родств. 1 линии <35 лет с АДПЖ	Малый	2 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,4%)
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

В гр. 2 чаще были выявлены: БК по данным МРТ (38,5%), МК из раздела изменений процессов деполяризации (69,2%), МК №1 (61,5%) и №2 (84,6%) из раздела Аритмии.

В гр. 3 выявлены такие критерии, как: МК (53,3%) из раздела изменений процессов деполяризации, МК №1 (66,7%) и №2 (73,3%) из раздела Аритмии.

В целом, у пациентов с АДПЖ чаще всего регистрировались: БК по данным обеих визуализирующих методик, БК Из раздела изменений процессов реполяризации, МК из раздела изменений процессов деполяризации, МК №1 и №2 из раздела Аритмии.

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.

В результате проведённых исследований следует, что по критериям 2010 года F. Marcus и соавторы, диагноз поставлен меньшему количеству больных на 4,3%, нежели по критериями W. McKenna и соавторы 1994 года, т.е. ранее

наблюдалась гипердиагностика АДПЖ в 4,3% случаев. Следовательно, всем пациентам с диагнозом, поставленным по старым критериям, необходимо пересмотреть его наличие, уже с учетом новых критериев.

Проанализировав диагностические критерии постановки диагноза АДПЖ были выявлены показатели чувствительности и специфичности методов диагностики (Табл. 16).

Таблица 16. 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%

Наибольшей чувствительностью, специфичностью и положительной прогностической ценностью обладают следующие критерии: БК ЭХО-КГ, БК ЭМБ, МК №1 и №2 по разделу Аритмии, а также БК по нарушениям процессов реполяризации.

Наименьшей чувствительностью, специфичностью и положительной прогностической ценностью обладают такие критерии, как: МК по обеим визуализирующим методикам, БК по разделу Аритмии, и МК №2 по нарушениям процессов реполяризации.

3.9 Анализ проведённого лечения пациентов с аритмогенной кардиомиопатией/дисплазией правого желудочка

Из медикаментозной антиаритмической терапии (ААТ) все пациенты с АДПЖ принимали ААТ (100,0%): ААТ II кл. - 63 пациента (75,9%), ААТ III кл. - 57 пациента (68,7%); ААТ II кл. + ААТ III кл. - 39 пациентов (46,9%). Чаще всего применялись: бисопролола фумарат, метопролола сукцинат, соталола гидрохлорид, амиодарона гидрохлорид. 8 пациентов (9,6%) принимали препараты обладающие проаритмогенным действием: диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид, пропафенона гидрохлорид, лаптаконитина гидробромид.

Выявлена взаимосвязь назначаемой терапии с АДПЖ: ААТ II кл. ($p=0,26$), ААТ III кл. ($p=0,09$), и ААТ II кл. + ААТ III кл. ($p=0,13$) соответственно.

Из хирургических методов лечения были выполнены следующие манипуляции:

1) РЧА - 52 пациентам (62,6%): в гр. 1 у 36 пациентов (65,5%), в гр. 2 у 7 пациентов (53,8%), в гр. 3 у 9 пациентов (60,0%) из них: 37 пациентов - 1 РЧА, 10 пациентов - 2 РЧА, 3 пациента - 3 РЧА, 2 пациента - 4 РЧА;

2) ИКД имплантирован 31 пациенту (37,3%) в гр. 1 - 26 пациентов (47,3%), в гр. 2 - 2 пациентам (15,4%), в гр.3 - 3 пациентам (20,0%) срабатывание произошло у 16 пациентов (51,6%): в гр. 1 - 15 пациентов (27,3%), в гр. 3 - 1 пациента (6,7%), в гр. 2 срабатывания ИКД не были зафиксированы;

3) СРТ-Д - 5 пациентам (6,0%); в гр. 1 у 3 пациентов (5,5%), в гр. 2 у 1 пациента (7,7%), в гр. 3 у 1 пациента (6,7%);

4) ТС выполнена - 4 пациентам (4,8%) только из гр. 1 (7,3%);

Наиболее часто из хирургических манипуляций выполнялись РЧА и ИКД вне зависимости от варианта диагноза. Наиболее редко была выполнена ТС ($p=0,34$) и только в гр. 1, а также имплантация СРТ-Д ($p=0,95$) (Табл. 17).

Таблица 17. Медикаментозное и хирургическое лечение у 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
Медикаментозное лечение					
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
Хирургическое лечение					
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

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

Большинство пациентов принимали ААТ II кл. (75,9%) или ААТ III кл. (68,7%).

Из интервенционных вмешательств, у большинства пациентов каждой группы чаще всего было выполнено РЧА (62,6%) и ИКД (37,3%) соответственно. Стоит обратить внимание, что перед ТС (4,7%) всем пациентам было выполнено ИКД. В лечение пациентов с АДПЖ наиболее часто использовались следующие комбинации: РЧА с назначением 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%) соответственно (Табл. 18).

Таблица 18. Сочетание медикаментозной и хирургической терапии у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Виды лечения	РЧА	ИКД	РЧА+ИКД	СРТ-Д	ИКД+ТС	ТС
ААТ II кл.	37 пац. (44,6%)	26 пац.(31,3%)	14 пац.(16,8%)	1 пац.(1,2%)	4 пац. (4,8%)	4 пац. (4,8%)
ААТ III кл.	39 пац. (46,9%)	25 пац.(30,1%)	12 пац.(14,4%)	3 пац.(3,6%)	4 пац. (4,8%)	4 пац. (4,8%)
ААТ II кл. + ААТ III кл.	25 пац. (30,1%)	21 пац.(25,3%)	10 пац.(12,0%)	2 пац.(2,4%)	4 пац. (4,8%)	4 пац. (4,8%)

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

Важным хирургическим методом лечения для терминальной стадии АДПЖ является трансплантация сердца. В нашем Центре произошло 4 успешных ТС у

пациентов (4,8%) с "уточнённым" вариантом АДПЖ, средний возраст пациентов 31 ± 6 лет. ТС была выполнена пациентам с злокачественным течением заболевания, а также с резистентностью ко всем доступным видам терапии. На текущий, 2018 год средний срок после ТС 4 года, все пациенты живы, выживаемость – 100,0%.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ:
Двухлетняя динамика электрокардиографических показателей
электрической нестабильности миокарда при аритмогенной
кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка и сопоставление с другими
критериями постановки диагноза

4.1 Структурные изменения миокарда

При повторной ЭХО-КГ патологические изменения ЛЖ были выявлены у 25 пациентов (30,1%) изолированное вовлечение ЛЖ наблюдалось у 4 пациентов (4,8%), вовлечение одновременно двух желудочков (ЛЖ+ПЖ) было выявлено у 21 пациента (25,3%). Отмечалась положительная динамика вовлечения обоих желудочков (ЛЖ+ПЖ) на 3,6% в гр. 1.

За двухлетний период наблюдения выявлено уменьшение ФВ ЛЖ 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 доказывало прогрессирование заболевания у этих пациентов.

4.2 Взаимосвязь структурных изменений миокарда и
электрокардиографических критериев

При повторном обследовании была проанализирована взаимосвязь критериев АДПЖ, полученных с помощью визуализирующих методов (ЭХО-КГ и МРТ) и ЭКГ - критериев.

БК ЭХО-КГ был выявлен у 39 пациентов (46,9%), при анализе ЭКГ - критериев было выявлено, что в гр. 1 у 34 пациентов (61,8%) наблюдались ЖНР (ЖТ + > 500 ЖЭС), БК ИВТ - у 22 пациентов (40,0%), ППЖ - у 13 пациентов (23,6%), эпсилон волна - у 7 пациентов (12,8%); в гр. 2 - 3 пациентов (7,7%) имели только ЖНР (ЖТ + > 500 ЖЭС), у 1 пациента (2,6%) из гр. 3 не было ЭКГ - критериев.

При наличии исходно МК ЭХО-КГ у 4 пациентов (4,8%), ЭКГ - критерии наблюдались только в гр. 1: ППЖ - у всех пациентов; > 500 ЖЭС у 3 пациентов (75,0%), БК ИВТ - у 2 пациентов (50,0%), у 1 пациента (25,0%) - эпсилон волна.

Анализируя данные, полученные с помощью МРТ: БК и МК встретились в гр. 1 у 24 пациентов (43,6%), где было выявлено их сочетание с ЭКГ - критериями: ППЖ - у 12 пациентов (21,8%), БК ИВТ - у 14 пациентов (25,5%), эпсилон волна - у 5 пациентов (9,1%); ЖНР (ЖТ + > 500 ЖЭС) встретились у всех 24 пациентов (43,6%); в гр. 2 у 7 пациентов (87,5%), а в гр. 3 у 1 пациента (20,0%) были только ЖНР (ЖТ + > 500 ЖЭС).

У всех пациентов 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 выявлены только у пациентов из гр. 1.

4.3 Инвертированные волны Т

При повторном исследовании ИВТ наблюдались у 33 пациентов (39,8%): БК - у 27 пациентов (81,9%; гр. 1 + гр. 2), МК №1 - у 3 пациентов (9,1%; гр. 1 + гр. 3), МК №2 - у 3 пациентов (9,1% гр. 1).

После 2х-летнего наблюдения БК исчез у 2 пациентов (3,6%) в гр. 1, его отсутствие не повлияло на постановку диагноза (Табл. 19).

Таблица 19. Сравнение частоты встречаемости критериев изменения реполяризации исходно и в динамике через 2 года у пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка

По данным ЭКГ								
Изменение реполяризации	Группа 1 (n=55)		Группа 2 (n=13)		Группа 3 (n=15)		Значение p	
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.
Критерии	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.
Большой	26 (47,3%)	24 (43,7%)	3 (23,1%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,002	p=0,003
Малый №1	2 (3,6%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	p=0,64	p=0,64
Малый №2	3 (5,5%)	3 (5,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,45	p=0,45
По данным ХМ-ЭКГ								
Критерии	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.
Большой	26 (47,3%)	24 (43,7%)	3 (23,1%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,002	p=0,003
Малый №1	2 (3,6%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	p=0,64	p=0,64
Малый №2	3 (5,5%)	3 (5,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,45	p=0,45
Всего	n=31 (56,4%)	n=29 (52,7%)	n=3 (23,1%)	n=3 (23,1%)	n=1 (6,7%)	n=1 (6,7%)	--	

ЭКГ - электрокардиография; ХМ-ЭКГ - холтеровское мониторирование ЭКГ

В гр. 1 и 3 у 13 пациентов (15,6%) изменения реполяризации сохранились в тех же отведениях ЭКГ (Табл. В. 1 раздел приложение).

У 9 пациентов (10,9%) увеличилось количество отведений, в которых регистрировались ИВТ: в гр. 1 у 8 пациентов (14,6%), в гр. 2 у 1 пациента (7,7%) (Табл. В. 2 раздел приложение).

У 13 пациентов (15,7%) уменьшилось количество отведений, в которых регистрировались ИВТ: в гр. 1 у 11 пациентов (20,0%), в гр. 2 у 2 пациентов (15,4%), а в гр. 3 осталось без изменений (Табл. В. 3 раздел приложение).

Из всех критериев ИВТ, наиболее часто наблюдался БК который сохранился на протяжении двухлетнего наблюдения, однако, отмечается динамический характер распространённости ИВТ в отведениях ЭКГ (может появляться или исчезать в ряде отведений). Динамика изменений ИВТ имела место в группах 1 и 2, где изменилось количество отведений с регистрируемыми ИВТ. Разницы между полученными результатами при помощи ХМ-ЭКГ или ЭКГ выявлено не было.

4.4 Критерии деполяризации

В динамике через 2 года, **эпсилон волна** встретилась у тех же 11 пациентов (13,3%) в гр. 1, как и при первичном обследовании, динамических изменений выявлено не было. Характер эпсилон волны ("волна" или "зазубрина") также не изменился.

4.5 Аритмии

Через 2 года при повторном обследовании **ЖТ** встретилась у 21 пациента (25,3%) (Табл. 20).

Таблица 20. Сравнение частоты выявления критериев "Аритмия" исходно и в динамике через 2 года у пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка

По данным ХМ-ЭКГ исходно и через 2 года							
Раздел Аритмии	Группа 1 (n=55)		Группа 2 (n=13)		Группа 3 (n=15)		Значение p
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	
ЖТ с отклонением ЭОС вверх (БК)	15 (27,3%)	5 (9,1%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	p=0,68

ЖТ с отклонением ЭОС вниз (МК №1)	41 (74,5%)	12 (21,8%)	8 (61,5%)	1 (7,7%)	10 (66,7%)	2 (13,3%)	p=0,58
ЖЭК >500 (МК №2)	55 (100,0%)	30 (54,5%)	11 (84,6%)	4 (30,8%)	12 (80,0%)	5 (33,3%)	p=0,01

Среди мужчин БК был выявлен у 2 пациентов (2,4%), МК - у 7 пациентов (8,4%), а среди женщин БК встретился у 3 пациентов (6,1%), МК - у 5 пациентов (6,0%).

ЖЭК > 500 (МК №2) встретился у 39 пациентов (47,0%) (p=0,01).

Все критерии АДПЖ по разделу "Аритмии" через 2 года стали регистрироваться реже. На фоне проводимого лечения количество критериев "Аритмии" уменьшилось на 45,8% у 54 пациентов (65,1%): в гр. 1 БК у 10 пациентов (18,2%), а МК у 29 пациентов (52,8%); в гр. 2 БК не было, а МК перестал регистрироваться у 7 пациентов (53,8%); а в гр. 3 БК наблюдался только у 1 пациента (6,6%), а МК был зарегистрирован только у 8 пациентов (53,3%).

Среди мужчин БК ЖТ перестал выявляться у 8 пациентов (9,6%), а МК №1 у 13 пациентов (15,6%), а среди женщин изменения в постановке БК произошли у 2 пациента (2,4%), а МК №1 у 16 пациентов (19,3%).

ЖЭК > 500 (МК №2) перестали встречаться у 38 пациентов (45,8%): в гр. 1 - у 25 пациентов (45,5%); в гр. 2 у 7 пациентов (53,8%), а в гр. 3 у 7 пациентов (46,6%) (Рис. 8).

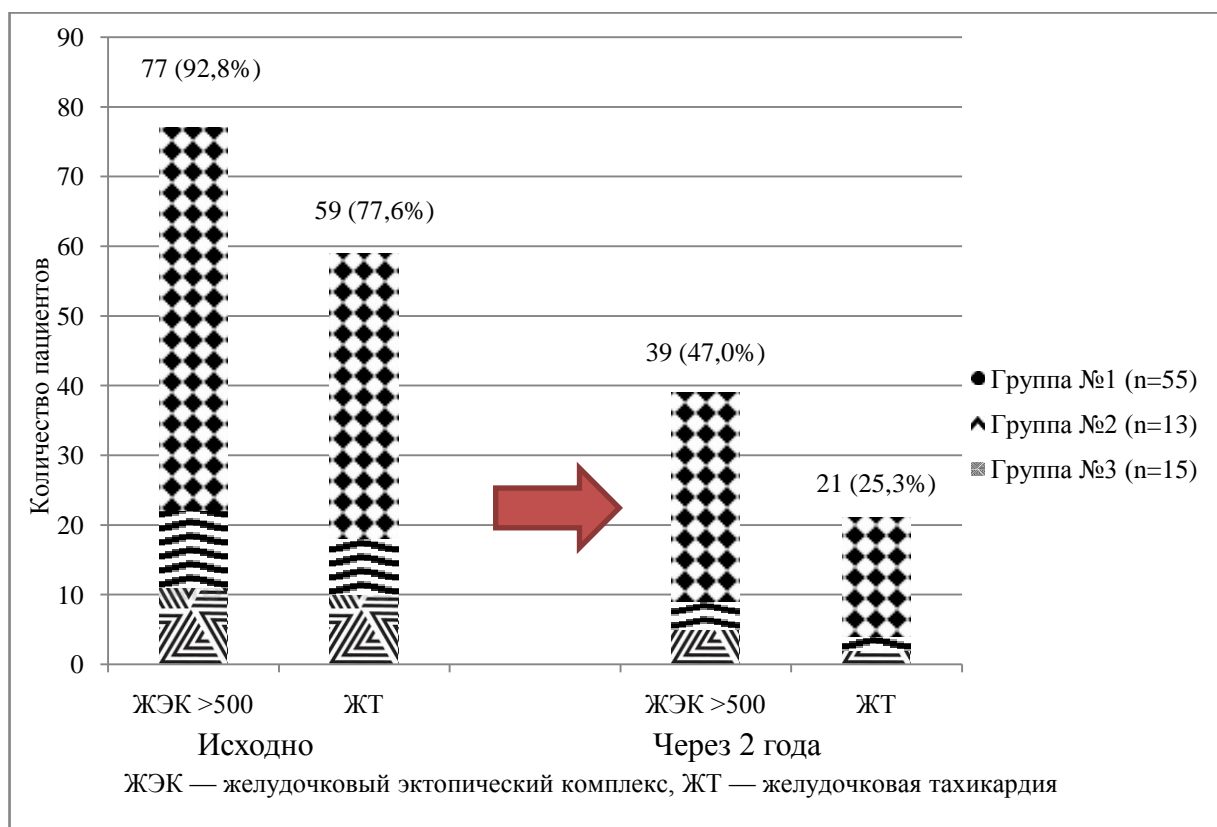


Рисунок 8. Изменение встречаемости критериев аритмогенной дисплазии правого желудочка по разделу "Аритмия" за 2 года

Наибольшие изменения произошли в гр. 1: количество пациентов, у которых регистрировался БК ЖТ уменьшилось втрое (9,1% в сравнении с 27,3%), также более, чем в 3 раза уменьшилось количество пациентов с МК №1 (21,8% в сравнении с 74,5%), в 2 раза снизилась встречаемость МК №2 (54,5% в сравнении с 100,0%). МК №1 и №2 по "Аритмиям" также стали реже встречаться у пациентов в гр. 2 и 3: у значительной части больных перестал регистрироваться МК №1 в гр. 2 (61,5% и 7,7% соответственно) и в гр. 3 (66,7% и 13,3%).

4.6 Феномен ранней реполяризации желудочков

4.6.1 Динамика феномена ранней реполяризации желудочков по данным электрокардиографии

При повторном обследовании количество пациентов, у которых был выявлен ФРРЖ по сравнению с исходными данными не изменилось (Табл. Г. 1. раздел приложение). Также не изменилось количество отведений, в которых выявлялся ФРРЖ. Наиболее часто повторно ФРРЖ по данным ЭКГ наблюдался в отведениях II, III, avL, V₅ - V₆.

За 2 года у 4 пациентов (4,8%) изменилось количество отведений, в которых регистрировался ФРРЖ: у 2 пациентов (2,4%) из гр. 1 у 2 пациентов (3,6%) увеличилось количество отведений, а у 2 пациентов (2,4%) за 2 года уменьшилось количество отведений, в которых регистрировался ФРРЖ: в гр. 1 у 2 пациентов (3,6%) (Табл. Г. 2. раздел приложение).

В целом, отмечается незначительная динамика показателя ФРРЖ за 2 года по данным ЭКГ. Количество пациентов, у которых регистрировался ФРРЖ осталось прежним; у 2 пациентов увеличилось количество отведений, в которых регистрировался ФРРЖ, а у 2 пациентов - уменьшилось, вне зависимости от варианта диагноза.

4.6.2 Динамика феномена ранней реполяризации желудочков по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии

При повторном исследовании ФРРЖ встретился у 15 пациентов (18,1%): в гр. 1 - у 10 пациентов (18,2%), в гр. 2 - у 1 пациента (7,7%), в гр. 3 - у 4 пациентов (26,7%). Количество отведений, в которых был выявлен ФРРЖ по сравнению с исходным обследованием, уменьшилось у 1 пациента (1,2%) из гр. 3. Статистически значимых различий выявлено не было (Табл. Г. 3 см. раздел приложение).

Через 2 года увеличилось количество отведений, в которых регистрировался ФРРЖ у 5 пациентов (6,0%): в гр. 1 у 3 пациентов (5,5%), в гр. 3 у 2 пациентов (13,3%), а в гр. 2 осталось без изменений (Табл. Г. 4 см. раздел приложение). Наиболее часто ФРРЖ по данным ХМ-ЭКГ наблюдался во II, III, avL, V₅ - V₆.

Через 2 года уменьшилось количество отведений, в которых регистрировался ФРРЖ у 3 пациентов (3,6%): в гр. 1 у 1 пациента (1,8%), в гр. 2 у 1 пациента (7,7%), в гр. 3 у 1 пациента (6,7%) (Табл. Г. 5 см. раздел приложение).

Вне зависимости от метода диагностики ЭКГ или ХМ-ЭКГ, ФРРЖ встречался в одинаковой степени, равномерно в отведениях II, III, avL, V₅ - V₆, отражающих боковую стенку миокарда ЛЖ.

В целом, отмечается незначительная динамика параметра ФРРЖ в течение 2 лет по данным ХМ-ЭКГ. Количество пациентов, у которых регистрировался

ФРРЖ уменьшилось на 1 пациента (1,2%), у 5 пациентов увеличилось количество отведений, с выявленной ФРРЖ, а у 3 пациентов - уменьшилось, вне зависимости от группы.

4.7 Фрагментация узкого комплекса QRS

4.7.1 Динамика фрагментации узкого комплекса QRS по данным электрокардиографии

По сравнению с исходным обследованием количество пациентов с **фрагментацией узкого комплекса QRS** (ФрУК) осталось прежним (Табл. Д. 1 см. раздел приложение). Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Количество отведений с зарегистрированным ФрУК увеличилось у 2 пациентов (3,6%) в гр. 1 (Табл. Д. 2 см. раздел приложение).

Наиболее часто повторно ФрУК по данным ЭКГ наблюдалась в отведениях II, III, avF в гр. 1.

В гр. 2 и 3 не было изменения количества отведений с выявленной ФрУК.

4.7.2 Динамика фрагментации узкого комплекса QRS по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии

Повторно через 2 года ФрУК встретилась у 4 пациентов (4,8%): в гр. 1 у 3 пациентов (5,5%), в гр. 3 у 1 пациента (6,7%), таким образом по сравнению с исходными данными количество пациентов с ФрУК увеличилось на 2 пациента (2,4%) (Табл. Д. 3 см. раздел приложение), за счёт гр. 1. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Количество отведений, в которых регистрировалась ФрУК увеличилось у 4 пациентов (4,8%): в гр. 1 - у 3 пац. (5,5%), в гр. 3 - у 1 пациента (6,7%) (Табл. Д. 4 см. раздел приложение).

Количество отведений у 1 пациента (6,7%) в гр. 3, в которых ранее регистрировалась ФрУК уменьшилось на 2. В гр. 1 и 2 динамики ФрУК не было. По данным ЭКГ он был выявлен в II, III, avF, а по данным ХМ-ЭКГ - в III, avF. В целом ФрУК в течение 2х летнего периода была устойчивым показателем, не было обнаружено взаимосвязи с прогрессированием заболевания и проводимым

лечением. Показатель чаще выявлялся по данным ХМ-ЭКГ, нежели по данным ЭКГ на 25,0%.

4.8 Фрагментация широкого комплекса QRS

4.8.1 Динамика фрагментации широкого комплекса QRS по данным электрокардиографии

Повторно через 2 года **фрагментация широкого комплекса QRS** встретилась у 8 пациентов (9,6%): в гр. 1 - у 5 пациентов (9,1%), в гр. 3 - у 3 пациентов (20,0%). По сравнению с исходным обследованием выявление ФрШК уменьшилась у 1 пациента (1,2%) из гр. 1. Статистически значимых различий между группами выявлено не было (Табл. Е. 1. см. раздел приложение).

Через 2 года увеличилось количество отведений, в которых регистрировалась ФрШК у 6 пациентов (7,2%): в гр. 1 у 3 пациентов (5,5%), в гр. 3 у 3 пациентов (20,0%). Количество отведений с ФрШК уменьшилось у 6 пациентов (7,2%): в гр. 1 у 4 пациентов (7,3%), в гр. 2 - у 1 пациента (7,7%), в гр. 3 у 1 пациента (6,7%) (Табл. Е. 2. см раздел приложение). У 1 пациента (1,8%) из гр. 1 за время наблюдения не изменилось количество отведений, в которых отмечались изменения ранее. Наиболее часто при повторном обследовании ФрШК по данным ЭКГ наблюдалась в отведениях III, avL, V₂, V₅ - V₆.

4.8.2 Динамика фрагментации широкого комплекса QRS по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии

Повторно через 2 года ФрШК встретилась у 12 пациентов (21,8%) только в гр. 1 (Табл. Е. 3. см раздел приложение). По сравнению с исходным обследованием ФрШК появилась в 6 случаях (10,9%) в гр. 1. Статистически значимых различий выявлено не было. Наиболее часто ФрШК по данным повторного ХМ-ЭКГ наблюдалась в II, III, avF. Не изменилось количество отведений, в которых регистрировалась ФрШК в гр. 1 у 2 пациентов (3,6%).

Увеличилось количество отведений только в гр. 1 у 10 пациентов (18,2%) (Табл. Е. 4. см раздел приложение).

Через 2 года уменьшилось количество отведений только в гр. 1 у 1 пациента (1,8%). По данным ЭКГ ФрШК была выявлена в III, avL, V₂, V₅ - V₆, а по данным ХМ-ЭКГ в II, III, avF. Вне зависимости от метода диагностики ЭКГ или ХМ-ЭКГ, ФрШК встречалась в отведениях, соответствующих задней или боковой стенке миокарда ЛЖ у всех пациентов.

В целом, отмечается увеличение встречаемости ФрШК в течение 2 лет по данным ХМ-ЭКГ. Количество пациентов с "уточнённым" диагнозом, у которых регистрировалась ФрШК увеличилось на 50,0%, у 10 пациентов (12,0%) увеличилось количество отведений, в которых регистрировалась ФрШК, а у 1 пациента (1,2%) - уменьшилось. Показатель чаще выявлялся по данным ХМ-ЭКГ, нежели по данным ЭКГ на 33,3%.

4.9 Максимальная продолжительность комплекса QRS желудочковой экстрасистолы

В динамике через 2 года, среднее значение максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ составило 168,1 мс. Значимых динамических изменений выявлено не было. Максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ у пациентов с "уточнённым" диагнозом АДПЖ даже несколько уменьшилась, при исходном 180 мс (порог составил > 172 мс), но она была достоверно выше, чем у пациентов с "пограничным" (порог составил < 160 мс) и "возможным" диагнозом (порог составил > 160 мс) АДПЖ.

4.10 Поздние потенциалы желудочков

В динамике через 2 года, ППЖ были выявлены у тех же пациентов, как и при первичном обследовании, динамических изменений выявлено не было.

4.11 Дисперсия интервала QT (dQT)

Повторно через 2 года у всех исследуемых была проанализирована dQT: в гр. 1 среднее значение составило - 43,6±3,0 мс; в гр. 2 среднее значение - 37,7±2,6 мс; в гр. 3 среднее значение - 38±1,9 мс (Табл. Ж. 1. см раздел приложение).

В динамике за 2 года в гр. 1 у 11 пациентов (20,0%), значение dQT не изменилось; у 22 пациентов (40,0%) отмечалось увеличение dQT, в среднем на 15 мс; уменьшение dQT - у 22 пациентов (40,0%), в среднем на 9 мс.

В гр. 2 у 3 пациентов (23,1%) значение dQT не изменилось; у 5 пациентов (38,5%) было выявлено увеличение dQT, в среднем на 9 мс; уменьшение dQT было зафиксировано у 5 пациентов (38,5%), в среднем на 6 мс.

В гр. 3 у 2 пациентов (13,3%) значение dQT не изменилось; у 4 пациентов (26,6%) dQT, в среднем увеличилось на 4 мс; уменьшение dQT отмечалось у 9 пациентов (60,0%), в среднем на 3 мс.

Статистически значимых различий в динамике dQT, а также патологического увеличения показателя за 2 года не выявлено, взаимосвязь изменений dQT с другими изучаемыми показателями также выявлено не было.

4.12. Анализ взаимосвязи структурных изменений миокарда и электрокардиографических показателей изменений де- и реполяризации у пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка

Проанализировав встречаемость различных комбинаций ЭКГ - критериев выявлено, что чаще всего выявляются комбинации со структурными изменениями миокарда (по ЭХО-КГ) плюс (+):

- ЖТ с отклонением ЭОС вниз - у 49,1% пациентов;
- изменения реполяризации (ИВТ) - у 43,6%;
- изменения деполяризации (ППЖ) - у 32,7%;
- изменения реполяризации (мВАЗТ) - у 20,0%;
- изменения деполяризации (ФРРЖ) - у 18,2%.

Проведён анализ встречаемости различных комбинаций ЭКГ критериев вместе со структурными изменениями миокарда (по МРТ) плюс (+):

- ЖТ с отклонением ЭОС вниз встречается - у 36,4% пациентов;
- изменения деполяризации (ППЖ) - у 29,1%;
- изменения реполяризации (ИВТ) - у 25,5%;
- изменения реполяризации (мВАЗТ) - у 16,4%;

- изменения деполяризации (фрагментация широкого комплекса QRS) - у 12,7%.

При рассмотрении комбинаций ЭКГ + структурные изменения миокарда (по ЭХО-КГ + ЭМБ): «ЖЭК > 500» у 32,7% и ЖТ с отклонением ЭОС вниз у 23,6% пациентов.

Также достаточно часто встречаются комбинации ЭКГ критериев вместе со структурными изменениями миокарда (по МРТ + ЭМБ) чаще остальных встречаются комбинации с ЖНР: «ЖЭК > 500» - у 20,0% пациентов и ЖТ с отклонением ЭОС вниз - у 14,5%.

Анализируя комбинации ЭКГ критериев между собой (ИВТ, ППЖ, эпсилон волна, ЖНР) достаточно часто выявлялись следующие сочетания:

- изменения деполяризации (ППЖ) + ЖТ с отклонением ЭОС вниз - у 38,2% пациентов;
- изменения реполяризации (ИВТ) + изменения деполяризации (ППЖ) - у 27,3%;
- изменения реполяризации (ИВТ) + изменения деполяризации (ППЖ) + ЖТ с отклонением ЭОС вниз - у 20,0%;
- изменения реполяризации (ИВТ) + изменения деполяризации (эпсилон волна) - у 18,2%;
- изменения деполяризации (эпсилон волна) + ЖТ с отклонением ЭОС вниз - у 16,3%;
- изменения реполяризации (ИВТ) + изменения деполяризации (эпсилон волна) + ЖТ с отклонением ЭОС вниз - у 14,5% пациентов.

В комбинациях с маркерами ЭНМ наиболее часто были выявлены:

- изменения реполяризации (мВАЗТ) + изменения реполяризации (ИВТ) у 25,5%
- изменения реполяризации (мВАЗТ) + изменения деполяризации (ППЖ) у 18,2% (Табл. 21).

Таблица 21. Ранжирование всех критериев диагностики у пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка в зависимости от значения встречаемости

Комбинация	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Значение p
ИВТ+"ЭХО-КГ"	24 (43,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p<0,0001
ЖТ с отклонением ЭОС вниз + "ЭХО-КГ"	27 (49,1%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	p<0,0001
ИВТ+"МРТ"	14 (25,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,009
ППЖ+ "ЭХО-КГ"	18 (32,7%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	p=0,006
500 ЖЭК + "ЭХО-КГ" + "ЭМБ"	18 (32,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,001
ИВТ + Эпсилон	10 (18,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,06

ЖТ с отклонением ЭОС вниз + МРТ	20 (36,4%)	5 (38,5%)	1 (6,7%)	p=0,06
МвАЗТ + ИВТ	14 (25,5%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	p=0,06
ППЖ + ЖТ с отклонением ЭОС вниз	21 (38,2%)	1 (7,7%)	3 (20,0%)	p=0,06
ИВТ+ ППЖ	15 (27,3%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	p=0,04
500 + "МРТ" + КМЦ	11 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,04
МвАЗТ + "МРТ"	9 (16,4%)	5 (38,5%)	0 (0,0%)	p=0,03
ППЖ+"МРТ"	16 (29,1%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	p=0,02
ЖТ с отклонением ЭОС вниз + "ЭХО-КГ" + "ЭМБ"	13 (23,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,02
МвАЗТ + ЭХО-КГ	11 (20,0%)	1 (7,7%)	1 (6,7%)	p=0,44
Фрагментация широкого комплекса QRS + "МРТ"	7 (12,7%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	p=0,41
МвАЗТ + ППЖ	10 (18,2%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	p=0,22
ФРРЖ + "ЭХО-КГ"	10 (18,2%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	p=0,22
ИВТ + Эпсилон + ЖТ с отклонением ЭОС вниз	8 (14,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,15
ИВТ + ППЖ + ЖТ с отклонением ЭОС вниз	11 (20,0%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	p=0,15
ЖТ с отклонением ЭОС вниз + "МРТ" + "ЭМБ"	8 (14,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,15
Эпсилон + ЖТ с отклонением ЭОС вниз	9 (16,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	p=0,11

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; мвАЗТ — микровольтная альтернация зубца Т

В оценке комбинаций не анализировались данные 16 пациентов (29,1%): 2 пациента (3,6%) из гр. 1, 6 пациентов (46,2%) из гр. 2, и 8 пациентов (53,3%) из гр. 3, из-за неполноценной информации по исследованиям.

В целом можно сказать, что достоверно чаще встречались комбинации критериев, в состав которых входят данные ЭХО-КГ, ИВТ, ППЖ и ЖА, наиболее часто они встречались в группе 1.

4.13 Критерии постановки диагноза аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка за 2 года

Наибольшие изменения за 2 года коснулись критериев аритмии:

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

Однако, исчезновение ЖНР не рассматривалось как исчезновение критериев диагностики и пересмотра диагноза АДПЖ.

У ряда пациентов изменения других критериев привели к изменению варианта диагноза АДПЖ:

- 2 пациента (2,4%) из гр. 2 перешли в гр. 1, так как изменилось количество ЭКГ - критериев: добавились МК - ППЖ.
- 1 пациент (1,2%) из гр. 3 перешёл в гр. 1, так как изменилось количество ЭКГ - критериев: перестали регистрироваться: МК №1 - ЖТ с отклонением ЭОС вниз и МК №2 - > 500 ЖЭК и появился БК - ИВТ.
- У 2 пациентов (3,6%) из гр. 1 исчез БК ИВТ, но его отсутствие не повлияло на постановку диагноза, так как оставалось достаточное количество других критериев для постановки диагноза.

В динамике появились новые критерии в виде ИВТ и ППЖ, что увеличило количество пациентов с "уточнённым" диагнозом на 3,6%, количество пациентов с "пограничным" и "возможным" диагнозами остались без изменения (Табл. 22).

Таблица 22. 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%	

В изменении диагноза через 2 года наибольшую роль играли ППЖ и БК ИВТ (Табл. 23).

Таблица 23. Изменения критериев аритмогенной дисплазии правого желудочка, повлиявших на изменение диагноза

Критерии диагноза	Количество пациентов
Отсутствие ЖА в течение 2х лет	n=21
Появление малого критерия - ППЖ	n=2
Появление большого критерия - ИВТ	n=1
Отсутствие большого критерия - ИВТ	n=2

ИВТ — инвертированные волны Т; ППЖ — поздние потенциалы желудочков;

В динамике через 2 года диагноз АДПЖ был поставлен тем же 83 пациентам с учётом изменения ЭКГ - критериев:

- 58 пациентов (69,9%) - Группа 1;
- 11 пациентов (13,2%) - Группа 2;
- 14 пациентов (16,9%) - Группа 3.

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.

Несмотря на исчезновение аритмии у большинства пациентов с АДПЖ, за 2 года происходит снижение ФВ, большее вовлечение в патологический процесс ЛЖ, но динамические изменения критериев постановки диагноза АДПЖ происходят небольшие. Вероятно, необходимо более продолжительное наблюдение для оценки их динамики.

4.14 Новые электрокардиографические - маркеры постановки диагноза аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка

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.

Попытка построить качественную логрессионную модель успехом не увенчалась ни при каких комбинациях из анализируемых показателей, что объясняется их нечеткой выраженностью. Была предпринята попытка оценить для каждого пациента количество факторов, находящихся в неблагоприятной зоне. Так как ОШ для наших показателей были одного порядка, а для выделения самых рискованных комбинаций данных было немного, то мы определили сумму неблагоприятных комбинаций, значения этой суммы колебались от 0 до 6.

Мы получили достоверные различия ($p < 0,01$) для суммы маркеров между группами "возможного", "пограничного" и "уточнённого" диагнозов, но для практического использования гораздо важнее оценка увеличения частоты при переходе от благоприятного уровня суммы маркеров в 0-2 балла к существенному увеличению риска "пограничного" диагноза при 3-4, практически к "уточнённому" диагнозу при 5-6.

Также был выявлен очень высокий коэффициент ранговой корреляции $R_g=+0,71$, показывающий насколько согласовано увеличение частоты "уточнённого" диагноза при переходах между уровнями, что очень наглядно представлено на рис. 9.

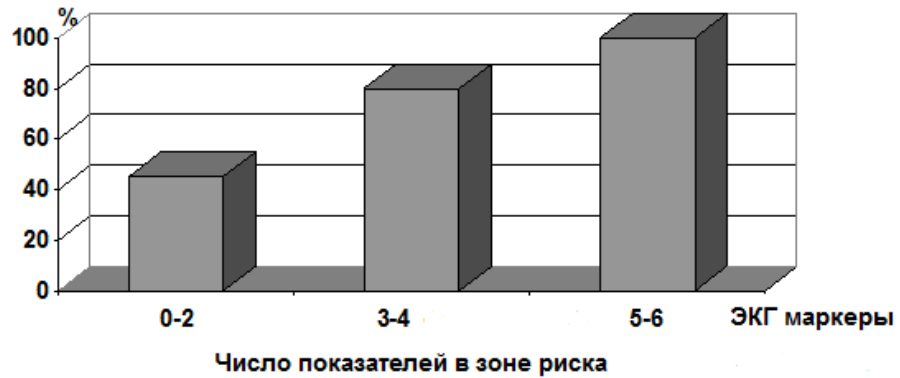


Рисунок 9. Частота "уточнённого" диагноза аритмогенной дисплазии правого желудочка при различном числе ЭКГ показателей в неблагоприятной зоне постановки диагноза по данным логрессионной модели

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.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1 Особенности диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка исследуемой группы

Было проанализировано 30000 историй болезней пациентов Центра с сердечно-сосудистой патологией, после чего была выделена группа пациентов с МК АДПЖ по Аритмиям (ЖЭК > 500 за сутки). Встречаемость АДПЖ при анализе составила 0,27%, а по данным литературы встречаемость АДПЖ в популяции - от 1 до 3 случаев на 5000 общего населения [18], что составляет около 0,02 - 0,04%. Более низкая встречаемость в общей популяции, чем в данной работе обусловлена, вероятно, тем, что исходно анализировались данные не общей популяции, а уже пациентов Центра. Встречаемость АДПЖ в популяции пациентов с сердечно-сосудистой патологией в доступной литературе не описана.

В исследование было включено 83 пациента из них 41 мужчина и 42 женщины: 66,3% пациентов (27 муж.) имели "уточнённый", 15,6% пациентов (5 муж.) - "пограничный", и 18,1% пациентов (9 муж.) - "возможный" диагнозы. По данным международных исследований, чаще АДПЖ встречается у мужчин (3:1) [84, 28,36], однако в нашем исследовании соотношение мужчин и женщин при различных вариантах диагноза было примерно одинаковым, возможно это связано с небольшой выборкой пациентов, и, возможно, относительной редкостью заболевания или особенностями заболевания на территории РФ. Чаще всего диагноз АДПЖ был выявлен в возрастной группе от 30 - 40 лет, а средний возраст при "уточнённом" диагнозе составлял - 43,7 лет, при "пограничном" - 37,8 лет, при "возможном" - 42,6 лет, что согласуется с данными других исследователей, которые в большинстве случаев выявляли АДПЖ между второй и четвертой декадой жизни [45, 84, 89]. Обращает на себя внимание постановка диагноза в том числе и в группе лиц старше 60 лет, когда другие патологии исключены. В нашем исследовании количество пожилых старше 60 лет составило 14 пациентов. Безусловно, АДПЖ актуальна для молодых, однако, по данным других авторов,

она стала чаще выявляться и у пожилых пациентов, в возрасте после 50 лет с дебюта устойчивой ЖТ (УЖТ) [24, 42, 92]. Обращает внимание, что возраст не влиял на все изученные критерии АДПЖ, за исключением ППЖ, где он чаще выявлялся в возрасте 20-40 лет. При динамическом наблюдении, у 8 (9,6%) пациентов молодого (< 20 лет) и у 14 (16,7%) пациентов пожилого (> 60 лет) возрастов чаще прогрессировала ЖТ (35,5%). Это связано с тем, что при дилатации камер сердца, ЖНР прогрессировали, что в последствии привело к имплантации ИКД (61,3%) в группе > 60 лет.

Для постановки диагноза АДПЖ и анализа течения заболевания нами были использованы все доступные для этого диагностические методики. Обращает на себя внимание, что требуется большое количество времени для постановки диагноза АДПЖ (до 8 лет), в среднем критерии для постановки диагноза появляются за 2-3 года. Это зависит, как от проявлений заболевания, так и от доступных методов диагностики.

Для оценки структуры сердца были изучены показатели ЭХО-КГ и МРТ. ЭХО-КГ является наиболее широко распространенным методом визуализации сердца, однако, в стандартный протокол часто не входит тщательный анализ ПЖ. Кроме того, зачастую идентификация морфологических нарушений ПЖ с помощью ЭХО-КГ затруднена, так как аномалии, связанные с АДПЖ, могут быть ограничены небольшими участками в стенке ПЖ [9, 126]. В нашем исследовании при ЭХО-КГ у половины пациентов (51,8%) отмечены структурные изменения, характерные для АДПЖ, так были выявлены: 1) в более трети случаев - акинезия ПЖ (34,9%); 2) дискинезия ПЖ (31,3%); а в совокупности с изменениями размеров ПЖ, такими как: PLAX RVOT \geq 32 мм., - в более половины случаев (55,4%), а PSAX RVOT \geq 36 мм., - у трети пациентов (30,1%), тогда как аневризма ПЖ встретилась всего у 8,4%. Это свидетельствует в пользу того, что наши данные, полученные с помощью Швейцарских протоколов исследования ПЖ [126], сопоставимы с результатами международных исследований и также подтверждают наиболее частое выявление изменений именно в самой стенке ПЖ, нежели выявления аневризм ПЖ. Таким образом, БК по данным ЭХО-КГ

наблюдался почти у половины пациентов у (46,9%), и значительно чаще (на 42,2%) использовался для постановки диагноза, нежели МК - 4,8% случаях.

Вторым визуализирующим методом диагностики АДПЖ является МРТ. В нашем исследовании при проведении МРТ сердца достаточно часто встречались нарушения сократимости - почти у трети пациентов: акинезия ПЖ - у 32,6%; дискинезия ПЖ - у 23,9%; диссинхронизм сокращений ПЖ у 26,1%. БК структурных изменений по данным МРТ был выявлен более в половине случаев (56,5%), и чаще (на 32,7%) использовался для постановки диагноза, нежели МК (15,2%). Чувствительность метода МРТ в постановке диагноза АДПЖ была выше, чем у ЭХО-КГ (56,5% и 46,9%, соответственно), возможно это отчасти связано с тем, что МРТ исследования, преимущественно выполнялись у пациентов с уже "уточнённым" и "пограничным" диагнозами.

Хотя АДПЖ преимущественно является заболеванием ПЖ, в настоящее время установлено, что всё чаще вовлекается ЛЖ [143]. Изучая оба желудочка, мы выявили, что изолированное поражение ЛЖ наблюдалось у 8,4% пациентов по данным ЭХО-КГ, а по данным МРТ у 10,7% пациентов т.е., в среднем у 9,5% пациентов. Наши данные соответствуют международным данным, где изолированное поражение ЛЖ по данным МРТ составило 4,0 - 9,0%, а по данным ЭХО-КГ 7,0 - 12,0% [7, 143]. Вовлечение одновременно двух желудочков (ЛЖ+ПЖ) было выявлено у 21,7% пациентов по данным ЭХО-КГ и у 23,9% пациентов по данным МРТ, что подтверждается данными других исследователей, где было выявлено вовлечение обоих желудочков в 30,0% случаев по данным МРТ, а по данным ЭХО-КГ у 35,0% пациентов [64]. Таким образом, ЛЖ вовлечен в патологический процесс примерно у трети наблюдаемых с АДПЖ пациентов.

С течением времени, через 2 года изолированное изменение ЛЖ наблюдалось у 4,8% пациентов, а вовлечение одновременно двух желудочков было выявлено у 25,3% пациентов, то есть наблюдалась положительная динамика патологического процесса в обоих желудочках (на 3,6%), что, вероятно связано с прогрессированием заболевания. Следует отметить, что МРТ более отчётливо определяет степень вовлечения камер сердца в заболевание и даёт оценку

структурным изменениям миокарда. Нельзя не согласиться, что ЭХО-КГ и МРТ - методы со своими специфическими возможностями и ограничениями, такими как низкая чувствительность (ЭХО-КГ), и доступность (МРТ) [9, 52], но их взаимодействие - облегчает неинвазивную визуализацию и степень проявления болезни.

Ещё одним методом оценки структурных изменений является ЭМБ. БК (остаточные кардиомиоциты < 60%) был выявлен у большинства пациентов (77,2%) и встретился на 39,5% чаще, нежели МК. Следует отметить что, это связано с тем, что ЭМБ зачастую выполнялась пациентам с уже подтвержденным другими методами вариантом заболевания и скорее подтверждало диагноз, нежели служила основанием для его постановки. Только в 1/3 случаев данные ЭМБ выявляли БК АДПЖ, а в 2/3 наблюдались либо МК, либо специфические изменения, в связи с чем ЭМБ всё же играл дополнительную неключевую роль в постановке диагноза. По нашим данным чувствительность метода в диагностике АДПЖ составляет - 45,5%, а специфичность - 92,9%. Для гистологического исследования свободной стенки ПЖ по данным международных исследований, чувствительность этого метода в диагностике АДПЖ составляет - 67,0%, а специфичность - 92,0% [9, 14, 17]. Чувствительность в нашем исследовании оказалась ниже, чем у других авторов, что возможно было связано с недостаточно большой выборкой, либо особенностями популяции.

5.2 Особенности дополнительных электрокардиографических критериев

Критерий деполяризации, который мы оценивали - была эпсилон волна. Она может исчезать при повторных обследованиях, хотя АДПЖ считается необратимой и прогрессирующей кардиомиопатией [128]. В нашем исследовании эпсилон волна была выявлена у 13,2% пациентов с "уточнённым" диагнозом. Она не имела динамического характера и наблюдалась у пациентов с более выраженными структурными изменениями миокарда. По данным других исследований эпсилон волна, встретилась у 16,0% - 50,0% случаев [31, 127], что

возможно также связано с большей выборкой пациентов, популяционными особенностями когорты или продолжительностью заболевания.

Следующим критерием нарушения деполяризации являются ППЖ. Описано, что при АДПЖ распространенность ППЖ намного выше (в 69,0% случаев), чем распространенность волн эpsilon (16,0%) [141]. В нашем исследовании при анализе СУ-ЭКГ, ППЖ - (МК АДПЖ), встретился у 72,0% пациентов, а эpsilon волна в 13,2% случаев, т.е. ППЖ встречались, почти в 5,5 раз чаще, чем эpsilon волна. Наличие ППЖ у пациентов с АДПЖ по мнению разных авторов составляет 50,0 - 91,0% случаев [89; 137; 98; 127], что примерно соотносится с нашими данными. Нами были проанализированы, как отдельные параметры, так и их комбинации. Параметр: TotQRSF, встретился у трети пациентов - 36,0%, показатель RMS40 больше чем у половины - 70,0%; как и показатель LAS40 - у 72,0% вне зависимости от возраста. Комбинации 2х параметров: TotQRSF + RMS40 встретилась у трети пациентов 34,0%; как и TotQRSF + LAS40 - у 32,0%; а RMS40 + LAS40 в 68,0% случаев вне зависимости от возраста. Комбинация всех 3х параметров: TotQRSF + RMS40 + LAS40 наблюдалась у трети пациентов. F. Marcus и соавторы 2010 г. [90] показали, что использование одного патологического параметра вместо двух для диагностики патологических поздних потенциалов повышает чувствительность при слегка сниженной специфичности. Однако, чувствительность метода в диагностике АДПЖ достаточно низкая 30,0% [63], и наши данные также подтвердили низкую чувствительность: 18,1%, вне зависимости от того, используется изолированный показатель или комбинация параметров.

Самый часто встречающийся ЭКГ критерий АДПЖ - это **желудочковая тахикардия**. По нашим данным ЖТ регистрировалась почти у всех пациентов в 91,6% случаях, чаще в виде МК №1 (74,5% случаев), это больше (на 47,2%), чем в виде БК (27,3%); встречаемость ЖТ не зависела от пола и варианта диагноза. ФЖ наблюдалась в 9,6% только у пациентов с "уточнённым" диагнозом. Чаще всего ЖНР имели правожелудочковое происхождение (72,3%) и встречались у пациентов с "уточнённым" диагнозом АДПЖ. По данным метаанализа общий

процент встречаемости ЖТ варьируется в разных исследованиях от 40,0% - 100,0% [81], что сопоставимо с нашими данными (77,6% случаев).

Учитывая, что существует взаимосвязь нагрузочных ЖНР, ВСС и АДПЖ, отдельно было проанализировано влияние ФН на поведение ЖА. Во время ФН были зафиксированы: ЖЭК у трети (28,9%) и ЖТ у 8,4% пациентов. На высоте нагрузки ЖЭК встретились у 22,9%, а ЖТ - у 8,4%. В восстановительном периоде ЖЭК отмечались у 6,0%. По данным международных исследований, нагрузочные ЖТ встречались у 50,0% пациентов с АДПЖ [2], т.е. чаще чем в нашем наблюдении. Это вероятно связано с тем, что исследователи изучали влияние нагрузки на группу пациентов с исключительно доказанным вариантом АДПЖ, в отличие от нашего исследования, где были включены пациенты с "пограничным" и "возможным" диагнозами. При 2х-летнем наблюдении ЖТ встретились лишь у 1/4 пациентов, а ЖЭК > 500 (МК №2) - у половины пациентов всех возрастных групп. Через 2 года количество ЖТ уменьшилось на 66,3%, а ЖЭК > 500 (МК №2) на 45,8%, что вероятно связано с проведённым антиаритмическим лечением.

Помимо аритмии важно было оценить такое изменение процессов деполяризации, как максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ. На основании проведенного анализа выявлено, что максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ была достоверно выше у пациентов мужского пола при "уточнённом" диагнозе АДПЖ. Среднее значение максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ составило 168,1 мс, при "уточнённом" диагнозе АДПЖ (порог составил > 180 мс) оно оказалось достоверно выше, чем у пациентов с "пограничным" (< 160 мс) и "возможным" диагнозом (160 мс), следовательно, показатель может проявляться у пациентов с различными вариантами диагноза АДПЖ, и напрямую связан с тяжестью симптомов. На поздних стадиях заболевания увеличение параметра максимальной продолжительностью комплекса QRS ЖЭ можно объяснить нарушением внутрижелудочковой проводимости на фоне выраженных структурных изменений, особенно в области ПЖ. Возможно, отсутствие явной динамики

показателя в нашем исследовании связано с органичным временем наблюдения за пациентами с различными вариантами диагноза АДПЖ.

В некоторых случаях было доказано [58], что уже на скрытой стадии АДПЖ, когда морфологические изменения еще не выражены, возникает ЭНМ, которая может отражаться в значимом увеличении максимальной продолжительности комплекса QRS ЖЭ и даже обнаруживаться раньше, чем изменения миокарда по данным ЭХО-КГ и МРТ. В нашем исследовании более выраженная максимальная продолжительность комплекса QRS ЖЭ значительно чаще регистрировалась у пациентов со структурными изменениями по данным ЭХО-КГ.

К маркерам ЭНМ, которые требуют отдельного рассмотрения, относится и **фрагментированный широкий комплекс QRS**, который исходно, по данным ЭКГ, встретился у 10,8% в группах с "уточнённым" и "возможным" диагнозами, где все пациенты - 100,0% имели ЖНР разных градаций и структурные изменения (по данным ЭХО-КГ). Наиболее часто показатель по данным ЭКГ наблюдался чаще во II, III, avL, V₅ - V₆. По данным ХМ-ЭКГ показатель встретился у 7,2% при "уточнённом" диагнозе в отведениях II, III, V₃, и в среднем, наблюдался в 9,0% случаев по результатам 2х ЭКГ методик. Хотя по данным других авторов [29, 32] показатель наблюдался чаще (в 59,0 - 85,0% случаях), но в тех же отведениях, что и у наших пациентов. Повторно через 2 года показатель встретился у 9,6% пациентов; по сравнению с исходным обследованием выявление ФрШК уменьшилось на 1,2% случаев по данным ЭКГ. По данным ХМ-ЭКГ ФрШК встретился на 10,9% чаще, чем исходно, в отведениях II, III, avF. ХМ-ЭКГ в среднем на 0,6% является более чувствительным методом для выявления фрагментации широкого комплекса QRS, чем ЭКГ.

Описание **фрагментированного узкого комплекса QRS** у пациентов с АДПЖ в международной литературе встречается довольно редко [29]. В нашем исследовании этот показатель на ЭКГ исходно встретился у 3,6%, а по данным ХМ-ЭКГ - у 2,4%, в среднем по данным 2х ЭКГ методик в 3,0% при "уточнённом" диагнозе. Вне зависимости от метода диагностики ЭКГ или ХМ-ЭКГ, ФрУК

встречалась в отведениях, соответствующих задней стенке миокарда (II, III, avF). Это, вероятно, свидетельствует о вовлечении в патологический процесс нижних и боковых отделов миокарда, что подтверждено данными ЭХО-КГ у этих пациентов. Повторно через 2 года количество пациентов с ФрУК по сравнению с исходным обследованием по данным ХМ-ЭКГ увеличилось на 2,4% за счёт группы пациентов с "уточнённым" диагнозом. ФрУК и ФрШК в нашем исследовании чаще выявлялись по данным ХМ-ЭКГ, нежели по данным ЭКГ на 25,0% и 33,3%, соответственно. В международной литературе не приводится сравнение этих 2х ЭКГ методик.

Следующим маркером является **феномен ранней реполяризации желудочков**. За 2х летний период наблюдения ФРРЖ встретился в 19,3%, как по данным ЭКГ, так и по данным ХМ-ЭКГ. ФРРЖ регистрировался реже, чем в исследовании С. Chan и соавторами 2015 г. - 64,4% [31], но сопоставимо с данными S. Peters с соавторами 2008 г. - 21,8% [112]. Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании ФРРЖ чаще наблюдался в отведениях соответствующих боковой стенке ЛЖ (II, III, avL, V₅ - V₆), чаще у пациентов с "уточнённым" диагнозом, в отличие от вышеупомянутого исследования S. Peters, где он чаще встречался в отведениях нижней стенки, возможно, это связано с тем, что нами для анализа ФРРЖ использовались оба метода: ХМ-ЭКГ и ЭКГ. Динамические двухлетние изменения не коснулись отведений, в которых ранее регистрировался ФРРЖ, что позволяет сделать вывод, об устойчивом характере данного феномена.

Одним из критериев нарушения процессов реполяризации ЭКГ являются **инвертированные волны Т** - наиболее часто встречающиеся изменения на ЭКГ у пациентов с АДПЖ [128, 141]. В нашем исследовании ИВТ (БК и МК) встретились почти в половине случаев (42,2%). БК выявлялся намного чаще (на 65,7%), чем МК, и чаще (на 67,7%) играл роль в постановке диагноза у пациентов с "уточнённым" диагнозом. По нашим данным при повторном исследовании через 2 года встречаемость ИВТ уменьшилась на 2,4%. БК исчез у 3,6% пациентов, но его отсутствие не повлияло на постановку диагноза у пациентов с "уточнённым"

вариантом АДПЖ. В исследованиях Quarta G., 2010 г. и Saguner A., 2015 г. было также подтверждено, что ИВТ также могут носить переходящий характер [127, 122, 128, 141].

Положительная альтернация зубца Т встретилась у трети пациентов (42,2%), преимущественно при "уточнённом" диагнозе АДПЖ и явными структурными изменениями миокарда. По литературным данным встречаемость мвАЗТ разнится: от 22,0% Т. Ikeda и соавторы 2012 г. [69] до 86,0% О. Kinoshita и соавторы 2003 г. [77], и также связана со структурными изменениями миокарда. МвАЗТ вместе с эpsilon волной и максимальной продолжительностью комплекса QRS ЖЭ в нашем исследовании встречалась только у пациентов с "уточнённым" диагнозом и с явными структурными изменениями по данным визуализирующих методик. Указаний на подобную комбинацию маркеров АДПЖ в литературных источниках не встретилось.

Дисперсия QT была выявлена при всех вариантах диагноза. При "уточнённом" диагнозе она встретилась у большей части пациентов (66,3%), среднее значение - 449 мс, что соответствует данным других исследований > 440 мс, J. Kazmierczak и соавторы 1998 г. [76] и M. Fagundes и соавторы 2000 г. [51]. Дисперсия QT интервала, увеличена у пациентов с АДПЖ, однако степень дисперсности не была связана с тяжестью симптомов и ААТ, что подтверждается и данными других исследователей [22]. За 2 года наблюдения патологическое увеличение dQT не было выявлено.

В результате анализа критериев можно сделать вывод, о том что по критериям F. Marcus и соавторы 2010 г., диагноз поставлен меньшему количеству больных, нежели по критериями W. McKenna и соавторы 1994 г., т.е. ранее наблюдалась гипердиагностика АДПЖ, по нашим данным гипердиагностика заболевания составила 4,3%, при оценке международных исследований, упоминаний о сравнении критериев постановки диагноза найдено не было.

5.3 Влияние проводимой терапии

В нашем исследовании из медикаментозной антиаритмической терапии пациенты с АДПЖ принимали: ААТ II кл. (75,9%), ААТ III кл. (68,7%) и комбинацию ААТ II кл. + ААТ III кл. (46,9%), которая была достаточно эффективна. РЧА была выполнена более половине пациентов (62,6%), что сопоставимо с данными других исследователей [79, 84, 100]. Безусловно РЧА может быть единственным вариантом лечения, но - паллиативным. ААТ и РЧА могут уменьшить рецидивы ЖТ, но нет никаких доказательств того, что они также эффективны для предотвращения ВСС [109]. У пациентов с перенесённой клинической смертью или гемодинамически значимой ЖТ, имплантация ИКД однозначно обязательна для предотвращения угрожающих жизни рецидивов ЖТ и ВСС [138]. За период наблюдения ИКД был имплантирован трети пациентам из гр. 1 (37,3%), срабатывание произошло в половине случаев (51,6%), в том числе у 3 пациентов при ФН, что сходится с данными А. Bhonsale с соавторами 2015 г. [24], и другими результатами международных рандомизированных исследований, где было доказано, что ИКД является эффективным методом профилактики ВСС, и с целью первичной профилактики ВСС имплантируется более, чем 66,0% пациентам [69, 138] с доказанной АДПЖ. По данным В. Philips и соавторы 2015 г. [116] у 18 пациентов с АДПЖ после ТС, выживаемость через 1 год составила 94,0%, по нашим данным ТС была выполнена 4 пациентам (4,8%) при "уточнённом" диагнозе, выживаемость через 1 год составила 100,0%.

При анализе ЭКГ критериев обращает на себя внимание, что достаточно часто были выявлены комбинации уже известных ЭКГ - критериев (ИВТ, ППЖ, эpsilon волна, ЖНР) с маркерами ЭНМ. В нашем исследовании наиболее часто встречались изменения деполяризации. Так ППЖ встречались с ЖЭК (малым критерием №1 по "Аритмиям") почти у половины пациентов; вместе с изменениями реполяризации (ИВТ) - у 1/3 пациентов; а сочетание изменений реполяризации (ИВТ) + с малым критерием №1 по аритмиям - у 1/4 пациентов; а также с изменениями реполяризации (мВАЗТ) у 1/5 пациентов. Изменения

реполяризации (ИВТ) вместе с реполяризацией (мвАЗТ) были обнаружены у 1/4 пациентов, с изменениями деполяризации (эпсилон волна) - у 1/5 пациентов; совместно изменения деполяризации (эпсилон волна) с малым критерием №1 по аритмиям были у 1/6 пациентов. Согласно международным исследованиям ранее такие комбинации не были проанализированы.

В целом, у пациентов с АДПЖ чаще всего регистрировались: большие критерии по данным обеих визуализирующих методикам, количеству кардиомиоцитов и реполяризации, а также малые критерии деполяризации и раздела «Аритмии» при "уточнённом" диагнозе.

Анализируя данные полученные с помощью поверхностной ЭКГ и ХМ-ЭКГ обращает на себя внимание, что ХМ-ЭКГ на 25,0% чаще, чем ЭКГ выявлял ФрУК и на 33,3% ФрШК. В отношении выявляемости ИВТ и ФРРЖ разницы выявлено не было.

При анализе критериев АДПЖ по гендерному различию обращает на себя внимание, что значимо чаще (в 1,8-2,7 раза) у женщин встречались нарушения процессов реполяризации такие как БК и МК №1 и №2 по ИВТ и мвАЗТ, что соответствует литературным данным о большей частоте изменений реполяризации у женщин. Незначительно чаще наблюдались у женщин такие показатели как: МК по ЭХО-КГ, ППЖ, МК по семейному анамнезу, ФрУК и суправентрикулярные аритмии, все остальные показатели преобладают у мужчин.

Применение маркеров ЭНМ в постановке диагноза АДПЖ приводит к более точной диагностике заболевания у большего количества пациентов, что способствует полноценной первичной профилактике ВСС.

5.4 Limitation (Ограничения настоящего исследования)

Ограничения количества проведенных исследований связаны с рядом технических сложностей при проведении МРТ, таких как нарушение синхронизации (из-за большого количества ЖЭК), наличием ИКД, а также учётом стоимости исследования; а при оценке ППЖ с невозможностью достижения нужного предела уровня шума у ряда пациентов. Следует также учесть

технические и финансовые ограничения при проведении ЭМБ и генетического исследования.

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 Т, 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.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1

Пациент А., 55 лет, рос и развивался соответственно возрасту. В течение жизни профессиональным спортом не занимался, отягощенной наследственности не имеет.

Длительный анамнез гипертонической болезни с макс цифрами АД 180/100 мм.рт.ст. На фоне постоянной антигипертензивной терапии адаптирован к цифрам АД 120-130/90 мм.рт.ст.

По данным медицинской документации в 1995 году, в возрасте 46 лет после ангины перенес инфекционно-аллергический миокардит. Проходил стационарное лечение по месту жительства. После чего занимался физическими нагрузками без ограничения. Постоянной терапии не получал. Ночью в 2008 г - впервые зарегистрирован пароксизм ЖТ, купирован ЭИТ в городской больнице Кировска (Рис. 10).

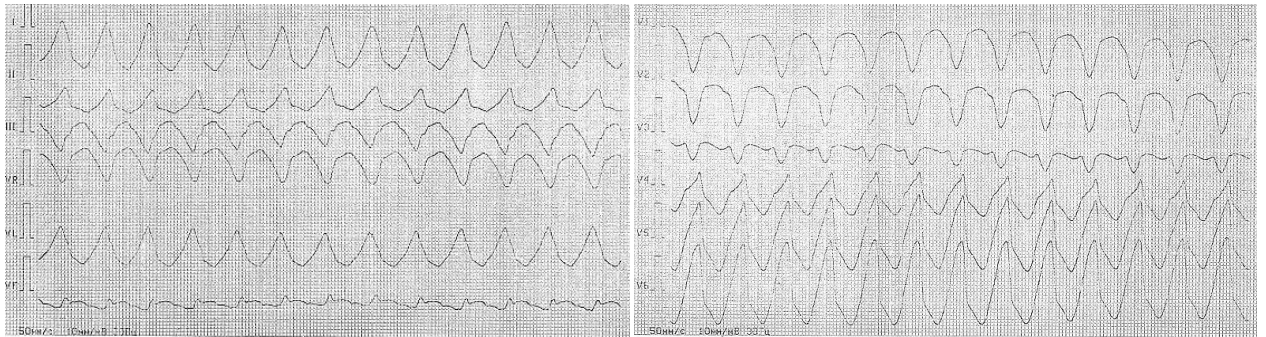


Рисунок 10. Электрокардиограмма пациента А., 46 лет, устойчивая желудочковая тахикардия малый критерий аритмогенной дисплазии правого желудочка по разделу "Аритмии"

По данным 2009 и 2013 годов, по результатам коронароангиографии - признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий нет.

Таблица 24. Динамика эхокардиографии пациента А., 46 лет с аритмогенной дисплазией правого желудочка на протяжении 8 лет

Год выполнения	ФВ ЛЖ %	PLAXR VOT, мм	PSAXRV OT, мм	Толщина стенки ПЖ, мм	Структурные изменения ПЖ
2009	56	41	43	3	Дилатация ПЖ
10.2015	64	44	45	2	Дилатация правых отделов сердца, больше ПЖ, истончение миокарда ПЖ
11.2015	50	50	49	2	Дилатация ПЖ на уровне срединных и

					верхушечных сегментов свободной стенки, а также на уровне ВТПЖ. Акинезия стенок ПЖ с участком диастолической деформации в области верхушечного и срединного сегментов свободной стенки. Систолическая функция ПЖ снижена (TAPSE 14 мм, TASV 7 см/с, FAC 17%). Диастолическая дисфункция ПЖ.
2016	51	49	53	2	ПЖ значительно расширен, миокард разнородной эхоплотности, множественные участки диастолической деформации и истончение свободной стенки ПЖ. Систолическая функция ПЖ снижена (TAPSE 15 мм, TASV 8 см/с)

PLAX (parasternal long-axis view) - изображение по парастеральной длинной оси; PSAX (parasternal short-axis view) - изображение по парастеральной короткой оси; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ПЖ - правый желудочек; ВТПЖ - выходной тракт правого желудочка; TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion; TASV - tricuspid annular systolic velocity; FAC - fractional area change

По данным ЭХО-КГ (Рис. 11 и Рис. 12):

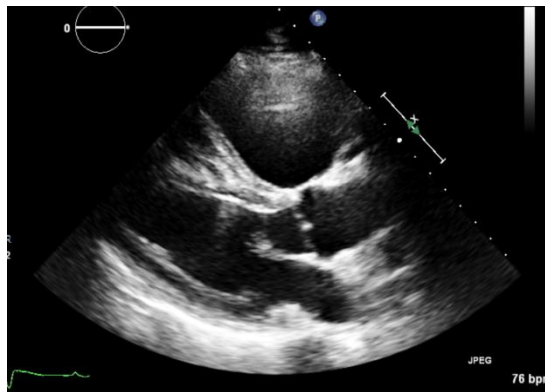


Рисунок 11. Эхокардиография пациента А., 46 лет, расширение правого желудочка в парастеральной позиции по длинной оси

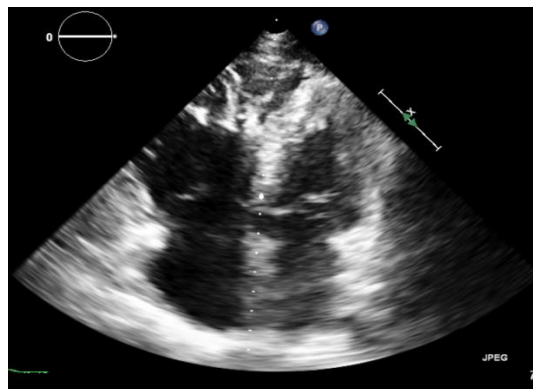


Рисунок 12. Эхокардиография пациента А., 46 лет, 4х камерная позиция, расширение и деформация правого желудочка

При изучении ЭХО-КГ обращает на себя внимание за 8 лет изменение размеров: PLAX RVOT на 8 мм, PSAX RVOT на 10 мм, истончение стенки, и

изменение структуры ПЖ, нарастание дилатации, а также появление систолической и диастолической дисфункции ПЖ (Табл. 25).

Таблица 25. Динамика магнитно-резонансной томографии сердца пациента А., 46 лет с аритмогенной дисплазией правого желудочка на протяжении 7 лет

Год выполнения	ФВ ЛЖ%	ФВ ПЖ%	КДО ПЖ, мл	КДО/BSA ПЖ, (мл/м ²)	Структурные изменения ПЖ
2009	61	28	289	142,6	Дилатация ПЖ, гипокинезия и парадоксальное движение стенки ПЖ
2015	54	8	346	172,9	Дилатация правых камер сердца, снижение общей сократимости ПЖ, трансмуральные фиброзные изменения миокарда правого желудочка и предсердия. Повышена трабекулярность миокарда апикальной части ПЖ. Толщина свободной стенки и апикального отдела ПЖ в диастолу истончена до 2-3 мм. ПЖ имеет неровный контур за счет микроаневризматического выпячивания верхушки и участков локального дискинеза передней стенки и верхушки ПЖ. Снижена общая систолическая функция ПЖ.

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ПЖ - правый желудочек; КДО ПЖ - конечно - диастолический объем ПЖ; BSA - body surface area (площадь поверхности тела)

По данным МРТ выявляется динамика прогрессирования изменений ПЖ в виде снижения общей сократимости ПЖ, появления трансмуральных фиброзных изменений миокарда, а также микроаневризматического выпячивания верхушки и участков локального дискинеза передней стенки и верхушки ПЖ (Табл. 26).

Данные МРТ (Рис. 13 и Рис. 14):

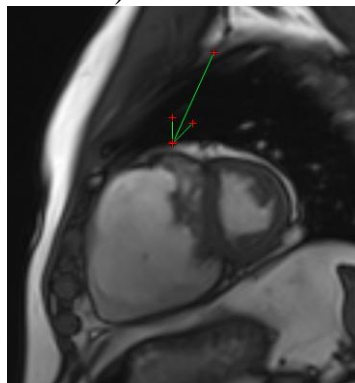


Рисунок 13. Магнитно - резонансная томография сердца пациента А., 46 лет, дилатация полости правого желудочка, намного превышающая размеры левого желудочка

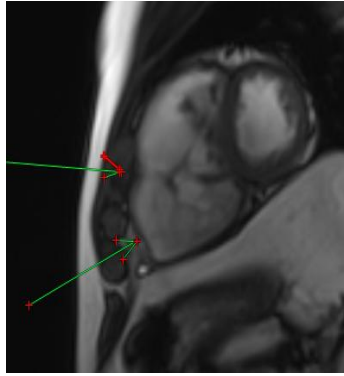


Рисунок 14. Магнитно - резонансная томография сердца пациента А., 52 лет, размер выходного тракта правого желудочка > 33 , диастолическая деформация передней стенки и верхушки и микроаневризмы

По данным ЭХО-КГ и МРТ были выявлены большие критерии структурных изменений миокарда.

Следует отметить, что одиночные и парные полиморфные ЖЭК (выявляемые при ХМ-ЭКГ) сохраняются в небольшом количестве на всём протяжении наблюдения пациента с 2009 года и по настоящее время (Рис. 15 и 16).



Рисунок 15. Холтеровское мониторирование ЭКГ пациента А., 53 г., полиморфные одиночные желудочковые экстрасистолы 1 и 2 типа

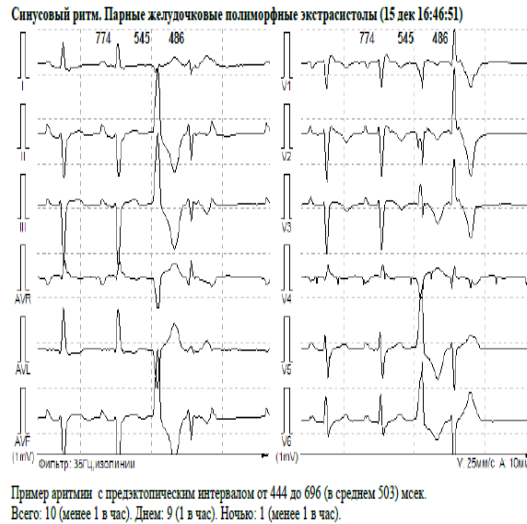


Рисунок 16. Холтеровское мониторирование ЭКГ пациента А., 54 г., парные полиморфные желудочковые экстрасистолы

Хотя пациенту были выполнены 2 РЧА по поводу пароксизмальной устойчивой ЖТ, 100,0% антиаритмического эффекта от хирургического лечения достичь не удалось (Табл. 26).

Таблица 26. Динамика холтеровского мониторирования ЭКГ на протяжении 8 лет

Дата выполнения	Средняя ЧСС	Число нарушений ритма в сутки			
		ЖЭ 1 типа	ЖЭ 2 типа	ЖЭ 3 типа	Парная полиморфная ЖЭ
2009	67	2181	-	-	-
27.11.2015	70	73	53	16	-
15.12.2016	81	334	142	60	10

В 2017 выполнено СУ-ЭКГ, по данным которого обнаружены поздние потенциалы желудочков (ППЖ) в 100,0% (Табл. 27).

Таблица 27. Критерии поздних потенциалов желудочков у пациента А., 55 лет с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Параметр	Максимум	Минимум	Среднее	В зоне ППЖ
TotQRSF (Гц)	172	172	172	100,0%
RMS40 (Гц)	5	5	5	100,0%
LAS40 (Гц)	136	136	136	100,0%
Использовался фильтр с частотой среза 40 Гц, поздние потенциалы желудочков были обнаружены в 100,0% анализируемых отведений				

По данным электрокардиограммы от 2015 г. определяется синусовый ритм с ЧСС 67 уд./мин., присутствует эпсилон волна в $V_1 - V_2$, инвертированные волны Т с $V_1 - V_4$ при ПБПНПГ (Рис. 17). В динамике через 2 года по данным ЭКГ от 2017

г. отмечается эpsilon волна в $V_1 - V_2$, и динамика инвертированных волн Т с $V_1 - V_6$ при ПБНПГ (Рис. 18), такая динамика может говорить о прогрессировании заболевания и о вовлечении ЛЖ в патологический процесс.

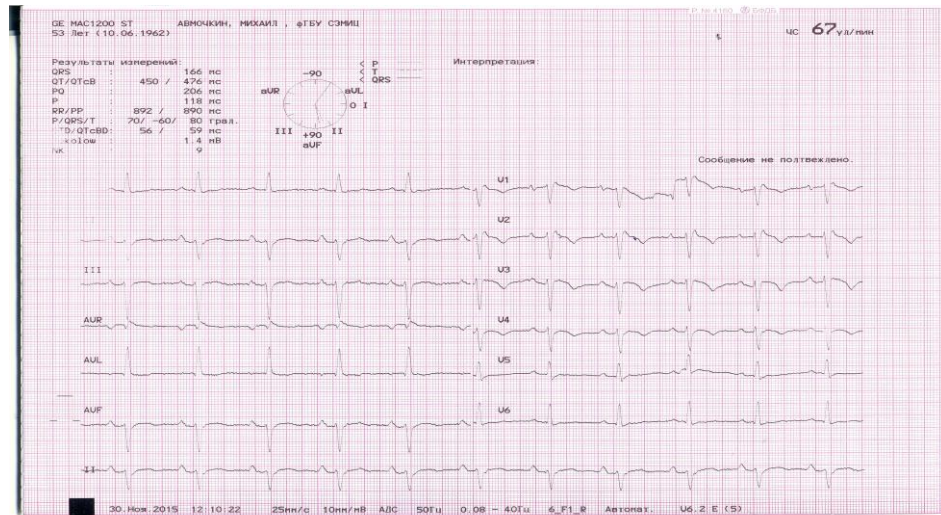


Рисунок 17. Электрокардиограмма пациента А., 53 лет с аритмогенной дисплазией правого желудочка от 2015 года

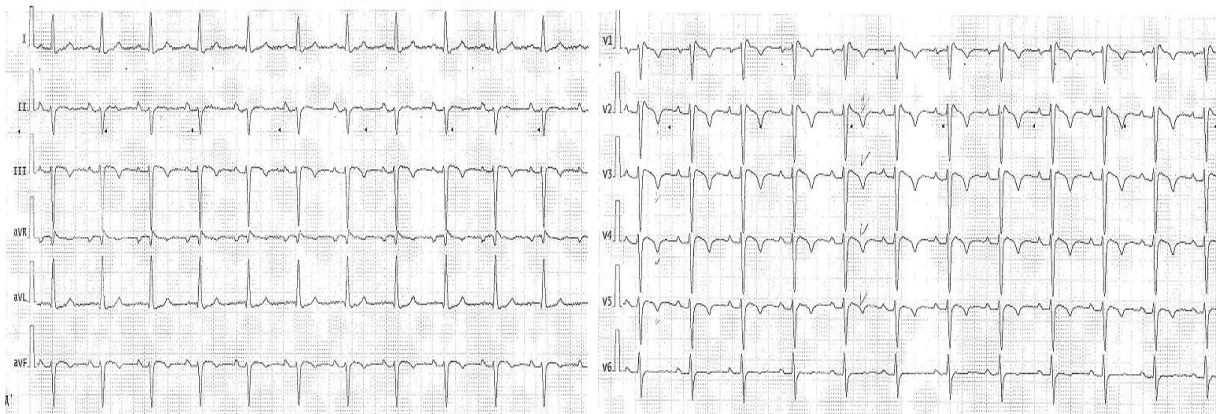


Рисунок 18. Двухлетняя динамика электрокардиограммы пациента А., 55 лет с аритмогенной дисплазией правого желудочка, появление инвертированных волн Т во всех грудных отведениях

При эндоЭФИ от 04.2009 г. индуцированы пароксизмы ЖТ из выходного тракта ПЖ, выполнены попытки РЧА очага ЖТ - без эффекта. В 2009 г. выполнена имплантация ИКД в режиме VVIR.

С 2010 года после выраженной физической нагрузки - пресинкопальное состояние, со слов пациента, почувствовал срабатывание дефибриллятора.

Обращает на себя внимание, что 1 приступ ЖТ был в ночное время, а последующие через 2 года - после выраженных физических нагрузок.

абляция желудочковой тахикардии в условиях электроанатомического картирования CARTO 3. Исходно: желудочковая тахикардия с ЧСС 150 в минуту (Рис. 20 и Рис. 21).

Определяются обширные рубцовые поля, характерные для зон АДПЖ. На зону регистрации диастолических потенциалов серия РЧ аппликаций (под трикуспидальным клапаном, задне-боковая область) с устранением ЖТ и восстановлением стойкого синусового ритма.

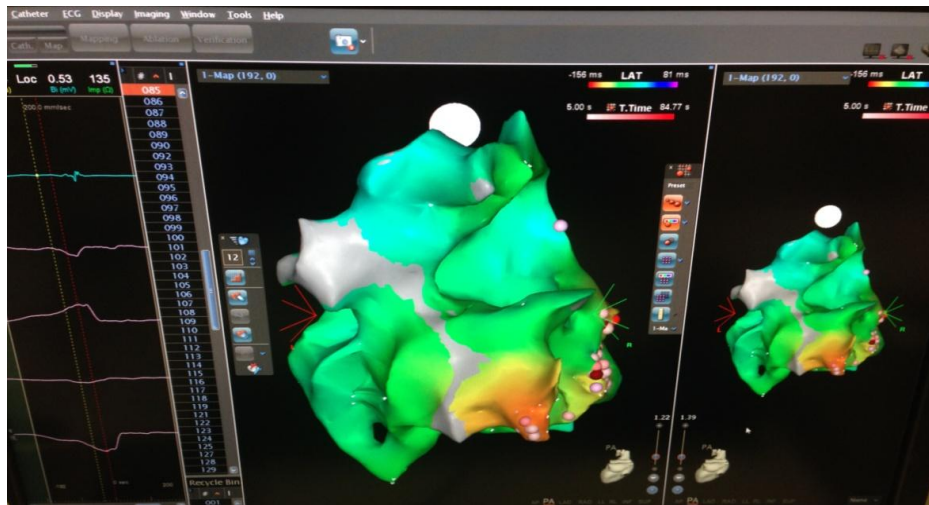


Рисунок 20. Выполнение радио-частотной абляции в условиях CARTO 3, пациент А., 55 лет с аритмогенной дисплазией правого желудочка, обширная рубцовая область

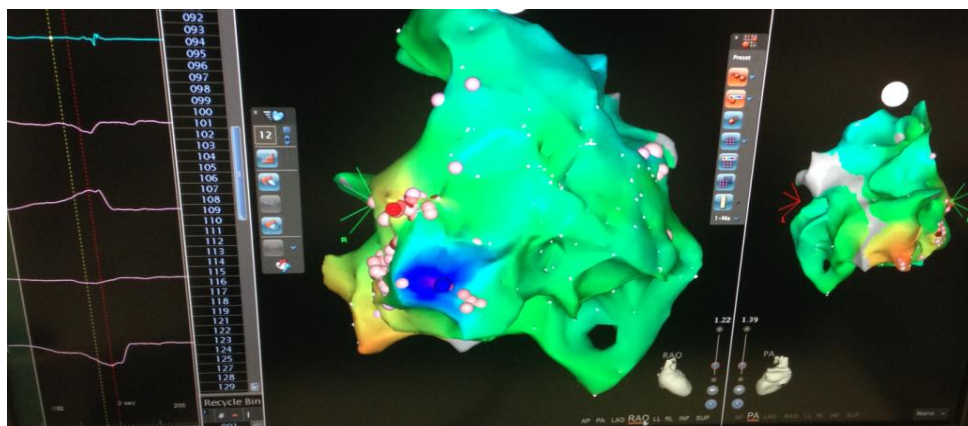


Рисунок 21. Выполнение радио-частотной абляции в условиях CARTO 3, пациент А., 55 лет с аритмогенной дисплазией правого желудочка, дополнительные радио-частотные аппликации на зоны поздних потенциалов в перегородочной области

Во время оперативного вмешательства выполнена эндомиокардиальная биопсия. По данным ЭМБ выявился большой критерий АДПЖ (Рис. 22):

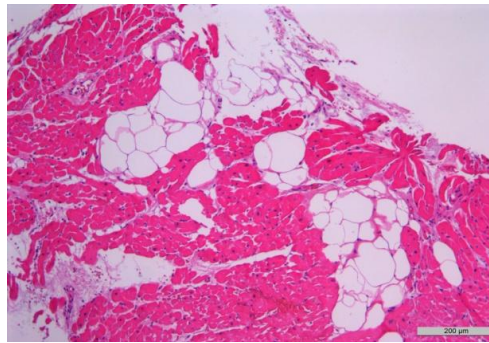


Рисунок 22. Данные эндомикардиальной биопсии: кардиомиоциты < 60,0% - большой критерий аритмогенной дисплазии правого желудочка

Учитывая сохраняющиеся рецидивирующие устойчивые ЖТ, с неэффективной ААТ было, показано хирургическое лечение. 06.2017г. имплантация ИКД (Inogen EL ICD DR) в экстренном порядке по жизненным показаниям. После постановки ИКД к терапии были добавлены минералкортикоиды.

У пациента А., 55 лет, проявление болезни АДПЖ началось в возрасте 46 лет с развития эпизода устойчивой ЖТ в ночное время, в течение 10 лет имеет следующие особенности заболевания: нарастающая симптоматика заболевания, учащение ЖТ, сложности подбора ААТ, особенности хирургического лечения в виде выполнении 2 РЧА и 2 ИКД. При этом неоднократно на ХМ-ЭКГ выявлялось незначительное количество ЖНР, пациент группы риска по ИБС, с перенесённым инфекционно-аллергическим миокардитом и со следующими критериями АДПЖ:

- 1 большой критерий по структурным изменениям (по данным МРТ и ЭХО-КГ);
- 1 большой критерий по данным ЭМБ (остаточные кардиомиоциты < 60,0%);
- 1 большой критерий по нарушениям процессов деполяризации (эпсилон волна в $V_1 - V_2$);
- 1 малый критерий по нарушениям процессов реполяризации (инвертированные волны Т в прекардиальных грудных отведениях $V_1 - V_6$, при наличии ПБПНПГ);
- 1 малый критерий по нарушениям процессов деполяризации (наличие поздних потенциалов желудочков);

- 1 малый критерий по желудочковым нарушениям ритма (неустойчивая или устойчивая ЖТ с морфологией БЛНПГ и отклонением ЭОС вниз (положительный QRS в отведениях II, III и aVF и отрицательный в отведении aVL), а также (> 500 ЖЭК за сутки)).

По наличию критериев постановки диагноза, можно сказать об "уточнённом" варианте диагноза - Аритмогенной дисплазии правого желудочка (3 больших критерия и 3 малых критерия). Также обращает на себя внимание наличие у пациента фрагментации широкого QRS и ФППЖ, динамика ИВТ с V₁ - V₄ на V₁ - V₆, изменение морфологии ЖТ после первой попытки РЧА ЖТ в 2009 г. - все эти особенности могут говорить о значительном прогрессировании заболевания ПЖ за 8 лет и о вовлечении ЛЖ, то есть о заключительной стадии заболевания - бивентрикулярной СН.

Пример 2

Пациентка П., 20 лет, росла и развивалась соответственно возрасту. Отягощенной наследственности не имеет, профессиональным спортом не занималась.

Патология сердца была заподозрена 8 лет назад, в возрасте 12 лет при проведении скринингового обследования в школе (Рис 23).

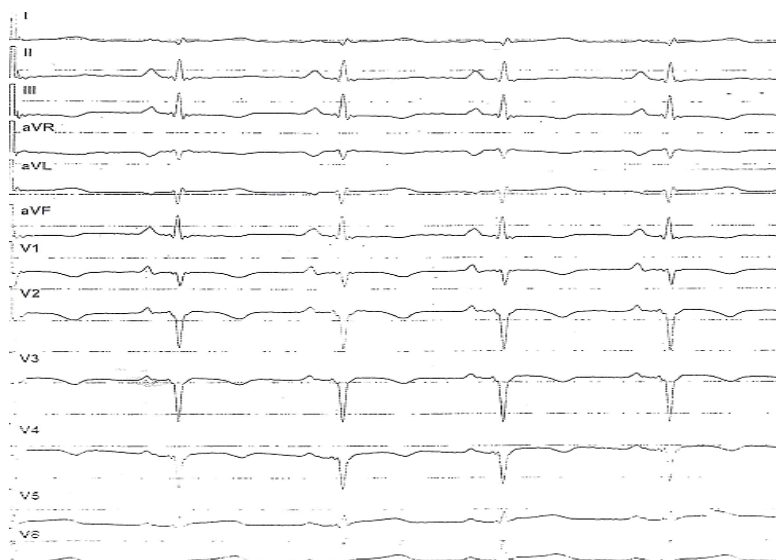


Рисунок 23. Электрокардиограмма пациента П., 12 лет, синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 75 уд/мин., признаки нагрузки на правое предсердие. Диффузные нарушения процессов реполяризации (инвертированные волны Т в V₁ - V₄)

В мае 2010 года (в возрасте 11 лет) при плановой госпитализации были выявлены нарушения ритма в виде желудочковой полиморфной экстрасистолии высоких градаций. Данные ЭХО-КГ (Табл. 28).

Таблица 28. Динамика эхокардиографии на протяжении 7 лет у пациентки с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Дата	Состояние правого желудочка		Состояние левого желудочка		Структурные изменения обоих желудочков
	PLAX RVOT мм	Структурные изменения ПЖ	ФВ% ЛЖ	Структурные изменения ЛЖ	
Январь 2011	47	Диффузная гипокинезия ПЖ с диастолической деформацией, акинезией и истончением (до ~0,2 см) миокарда, сократимость ПЖ снижена (TAPSE - 1,0 см)	40	Выраженная гипокинезия нижней и задней стенки ЛЖ. Парадоксальное движение МЖП	Локальные нарушения сократимости, нарушение систолической функции обоих желудочков
Апрель 2012	50	Сократимость ПЖ снижена (TAPSE - 1,0 см)	32	Акинезия ЗСЛЖ. Гипокинезия МЖП	Снижение сократимости миокарда обоих желудочков
Июль 2012	52	Выраженная диффузная гипокинезия ПЖ с диастолической деформацией, акинезией и истончением (до ~0,2 см)	29	Акинезия нижней и задней стенки ЛЖ, гипокинезия боковой стенки ЛЖ. Парадоксальное движение МЖП	Снижение сократимости миокарда обоих желудочков
Январь 2013	53	Выраженная диффузная гипокинезия ПЖ, TAPSE - 1,0 =>0,6 см, TAVS - 8-9 => 3-4 см/с	29	Акинезия нижней и задней стенки ЛЖ, гипокинезия боковой стенки ЛЖ. Парадоксальное движение МЖП. Диастаз створок ТК увеличен до 1,4 см	Снижение сократимости миокарда обоих желудочков
Декабрь 2013	58	Свободная стенка ПЖ утолщена до 8 мм неравномерной эхоплотности на всем протяжении.	20	Выраженная диффузная гипокинезия =>дискинезия в области верхушки, верхушечных и срединных сегментов циркулярно. Парадоксальное движение МЖП как признак гемодинамической перегрузки ПЖ.	Глобальное снижение сократимости миокарда обоих желудочков
Состояние после трансплантации сердца 23.09.2014					
Октябрь 2014	21	Диффузная гипокинезия ПЖ, парадоксальное движение МЖП Общая сократимость ПЖ снижена (TAPSE - 0,9 см, TASV 9 см/с)	58	Функция ЛЖ - сохранена	Нарушений сократимости миокарда обоих желудочков не

Сентябрь 2015	21	Систолическая функция ПЖ снижена (TAPSE - 10 мм, S' - 7 см/сек).	59	Стенки ЛЖ утолщены (за счет МЖП), диастол. ф-ция ЛЖ не нарушена	выявлено
Февраль 2016	22	Систолическая функция ПЖ снижена (TAPSE - 9 мм, S' - 6-7 см/сек).	59	Стенки ЛЖ утолщены (за счет МЖП), диастол. ф-ция ЛЖ не нарушена	
Июнь 2017	24	Глобальная сократимость миокарда ПЖ немного снижена.	66	Миокард ЛЖ не гипертрофирован, глобальная сократимость сохранена	

PLAX (parasternal long-axis view) - изображение по парастеральной длинной оси; ЛЖ - левый желудочек; ПЖ - правый желудочек; МЖП - межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка; TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion; TASV - pulsed dopler peak at the annulus

При изучении ЭХО-КГ, обращает на себя внимание нарастание изменений размеров всех камер сердца, истончение стенок миокарда, изменения структуры ПЖ и ЛЖ, нарастание дилатации, а также появление систолической и диастолической дисфункции ПЖ и ЛЖ.

В течении осени этого же года наблюдалось ухудшение самочувствия, нарастание проявлений сердечной недостаточности, на фоне полиморфной желудочковой экстрасистолии зарегистрирован эпизод ЖТ (Рис. 24).



Рисунок 24. Электрокардиограмма пациентки П., 12 лет с аритмогенной дисплазией правого желудочка, пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии

В конце марта 2011 года зафиксирован длительный приступ ЖТ с ЧСС до 240 уд/мин, сопровождающийся нарастанием сердечной недостаточности. Данные ХМ-ЭКГ (Табл. 29).

Таблица 29. Динамика холтеровского мониторирования ЭКГ на протяжении 7 лет у пациентки с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Дата	Средняя ЧСС уд/мин	ЖЭ Всего / час	Парная полиморфная ЖЭ	УЖТ/НУЖТ Всего / час	ФП/ТП
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора от 16.05.11 г.					
Декабрь 2012	51	37 (1 в час)		НУЖТ с ЧСЖ от 57 до 120 уд/мин. 107 (2 в час)	ТП с ЧСС средняя 73 уд/мин.
Сентябрь 2013	64	Желудочковые нарушения ритма не зарегистрированы			-
Декабрь 2013	62	353 (19 в час)	5 (> 1 в час)	-	Пароксизмы неустойчивой наджелудочковой тахикардии с ЧСС от 109-123 уд/мин. 33 (2 в час)
Январь 2014	52	1119 (49 в час)	2 (>1 в час)	Пароксизм тахикардии с широкими комплексами, наиболее вероятно ТП с проведение 2:1 и ЧСЖ от 175 до 206 уд/мин. Пароксизм купирован ИКД (частота 220/ мин)	Наджелудочковая эктопическая активность не обнаружена
Трансплантация сердца от 23.09.2014 г.					
Декабрь 2014	110	Желудочковые нарушения ритма не зарегистрированы			Наджелудочковая эктопическая активность не обнаружена
Сентябрь 2015	109				
Июнь 2016	85				

УЖТ - устойчивая желудочковая тахикардия; НУЖТ - неустойчивая желудочковая тахикардия; ФП - фибрилляция предсердий; ТП - трепетание предсердий

При неоднократном ХМ-ЭКГ были зарегистрированы: полиморфные ЖЭ (243/час), парные полиморфные ЖЭ (10/час), НУЖТ с ЧЖС от 100-151/час (пароксизмы до 1,5 часа).

В 16.05.2011 году учитывая высокий риск возникновения ВСС и пароксизмальной ЖТ проведена имплантация однокамерного кардиовертера-дефибриллятора.

В связи с тяжелым течением ХСН, прогрессирующим снижением сократительной способности миокарда (Рис. 25), жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, эпизодами нестабильной гемодинамики, неэффективностью медикаментозной терапии единственно возможным методом лечения являлась аллотрансплантация сердца; пациентка была внесена в лист ожидания на ТС.

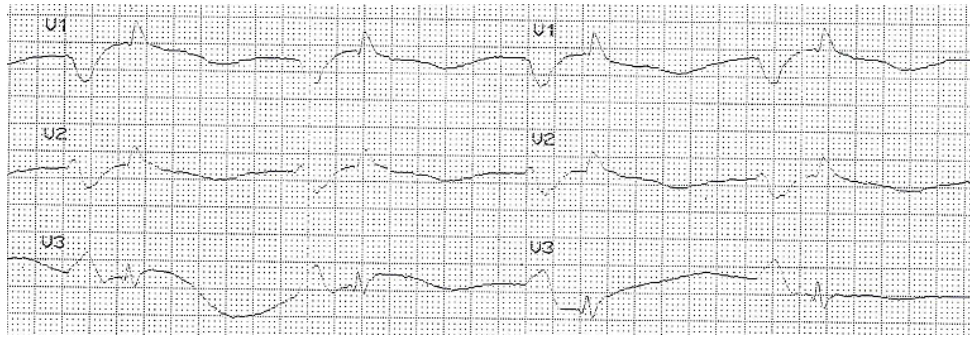


Рисунок 25. Электрокардиограмма пациентки П., 14 лет, синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 72 уд./мин., наличие эпсилон волны в $V_1 - V_2$ (большой критерий аритмогенной дисплазии правого желудочка)

За время нахождения в листе ожидания на ТС многократные ухудшения состояния: длительные пароксизмы трепетания предсердий с дестабилизацией гемодинамики, синкопальным состоянием, с ЧСС выше 130 уд/мин.

По данным коронароангиографии (2011, 2016 гг.) коронарные артерии без значимого стенозирования. Кровоток удовлетворительный. TIMI III.

Ежедневно пациентка принимала: антиаритмический препарат III кл., мочегонные препараты, антикоагулянтный препарат, противосудорожный препарат.

14.12.2013 эпизод ЖТ с синкопальным состоянием, проведены эффективные реанимационные мероприятия, восстановлен синусовый ритм с ЧСС 60. Динамика состояния свидетельствовала о прогрессирующей декомпенсации с высоким риском развития инкурабельного состояния, что потребовало подключения механической поддержки до этапа трансплантации и 27.12.13 была проведена имплантация системы ЭКМО.

17.01.2014 - имплантация системы экстракорпоральной поддержки кровообращения EXCOR (бивентрикулярный обход).

23.09.2014 выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии (Рис. 26).

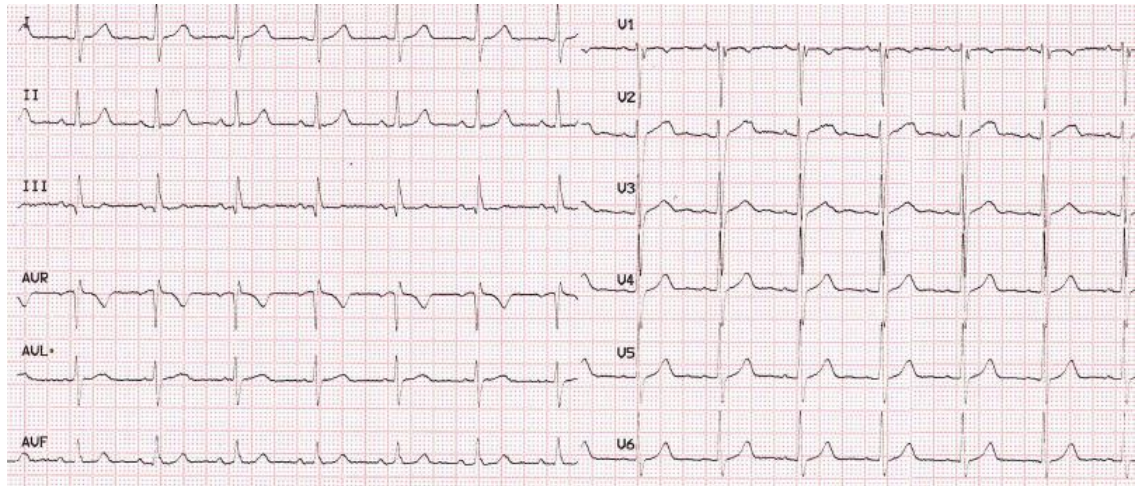


Рисунок 26. Электрокардиограмма пациентки П., 16 лет, после трансплантации сердца. Нет наблюдаемых ранее признаков аритмогенной дисплазии правого желудочка (изменений де- и реполяризации)

Течение раннего послеоперационного периода протекало с явлениями умеренной сердечно-сосудистой недостаточности, проведена иммуносупрессивная терапия по схеме. Выполнены 3 ЭМБ: ЭМБ №1 от 7.10.2014 года выявила клеточное отторжение, гемодинамически незначимое, что потребовало пульс-терапию метилпреднизолоном с положительной динамикой. По данным контрольной ЭМБ №2 — криз острого отторжения купирован. По данным ЭМБ №3 отторжения миокарда нет.

В дальнейшем были последующие госпитализации для выполнения лабораторного контроля, проведения ЭМБ, ЭХО-КГ и коррекции иммуносупрессивной терапии. При лабораторном контроле - маркеры воспаления отрицательные. По ХМ-ЭКГ - синусовый ритм, жизнеугрожающих нарушений ритма не выявлено. По данным ЭХО-КГ: сократительная способность ЛЖ и ПЖ сохранена, зон гипо- и акинезии нет, клапанный аппарат интактен.

После ТС было выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследования миокарда, по данным которого было выявлено поражение обоих желудочков: ЛЖ (Рис. 27) и ПЖ (БК АДПЖ) (Рис. 28). Проведено генетическое исследование всех кодирующих экзонов гена РКР2, методом двунаправленного секвенирования, выявившее мутацию К 859R и T23321 в гене плакофилина (РКР2). Обнаруженные мутации, наиболее вероятно, являются причиной АДПЖ.

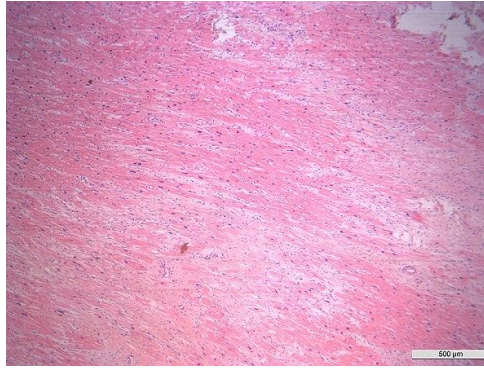


Рисунок 27. Биоптат левого желудочка: остаточные миоциты < 60% при морфометрическом анализе в сочетании с фиброзным замещением свободной стенки левого желудочка, окраска по гематоксилин-эозин х4

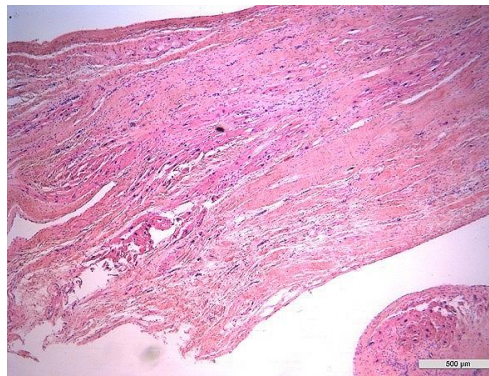


Рисунок 28. Биоптат правого желудочка: остаточные миоциты < 60% при морфометрическом анализе в сочетании с фиброзным замещением свободной стенки правого желудочка, окраска по гематоксилин-эозин х4, (большой критерий по эндомикардиальной биопсии)

У данной пациентки наблюдаются следующие критерии диагностики АДГЖ:

- 1 большой критерий по структурным изменениям (по данным ЭХО-КГ);
- 1 большой критерий по данным ЭМБ (остаточные кардиомиоциты < 60%);
- 1 большой критерий по нарушениям деполяризации/проведения (эпсилон волна);
- 1 большой критерий по нарушениям процессов реполяризации (инвертированные волны Т в прекардиальных грудных отведениях $V_1 - V_3$, при наличии ПБПНПГ);
- 1 малый критерий по желудочковым нарушениям ритма (неустойчивая или устойчивая ЖТ с морфологией БЛНПГ и отклонением ЭОС вниз (положительный QRS в отведениях II, III и avF и отрицательный в отведении avL), а также (> 500 ЖЭК за сутки).

По наличию критериев постановки диагноза, у пациентки с 12 лет наблюдается "уточнённый" вариант диагноза - Аритмогенная дисплазия правого желудочка (4 больших критерия и 1 малый критерий). Диагноз АДПЖ был поставлен через год от появления первых признаков на ЭКГ и развитием клинической симптоматики. Проявление болезни АДПЖ началось в возрасте 12 лет с изменений процессов реполяризации в правых грудных отведениях на ЭКГ и нарушений ритма в виде желудочковой полиморфной экстрасистолии высоких градаций, с быстрым нарастанием клинической симптоматики и структурных изменений миокарда (за 2 года снижение ФВ в 2 раза), нарастание аритмического синдрома со злокачественным течением, сложностями подбора ААТ и необходимостью подстановки ИКД. По итогам всех обследований, постановки диагноза АДПЖ, проведенному лечению пациентка была включена в международный многоцентровой регистр АДПЖ. Данный клинический пример демонстрирует уникальное сочетание 4 больших критериев, злокачественного течения заболевания, развития сердечной недостаточности, что потребовало ТС, в течение 4 лет от начала заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААТ — антиаритмическая терапия;
- АК/ДПЖ — аритмогенная кардиомиопатия / дисплазия правого желудочка;
- БАБ — бета-адреноблокаторы;
- БК — большой критерий;
- БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса;
- БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса;
- ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения;
- ВД — возможный диагноз;
- ВТПЖ — выходной тракт правого желудочка;
- ВСС — внезапная сердечная смерть;
- ГБ — гипертоническая болезнь;
- ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия;
- ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка;
- ДКМП — дилатационная кардиомиопатия;
- ЖА — желудочковая аритмия;
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт;
- ЖНР — желудочковые нарушения ритма;
- ЖТ — желудочковая тахикардия;
- ЖЭ — желудочковая экстрасистолия;
- ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс;
- ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента;
- ИБС — ишемическая болезнь сердца;
- ИВТ — инвертированная волна Т;
- ИКД — имплантация кардиовертера-дефибриллятора;
- КАГ — коронароангиография;
- КДО — конечно-диастолический объем;
- КМЦ — кардиомиоцит;
- КПД — критерий постановки диагноза;

ЛЖ — левый желудочек;
ЛП — левое предсердие;
МК — малый критерий;
МРТ — магнитно-резонансная томография;
МвАЗТ — микровольтная альтернация зубца Т;
НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса;
НБЛНПГ — неполная блокада левой ножки пучка Гиса;
НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия;
НМИЦ — Национальный Медицинский Исследовательский Центр;
НЭЖК — незаменимые (эссенциальные) жирные кислоты;
ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса;
ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса;
ПЖ — правый желудочек;
ПД — пограничный диагноз;
ППЖ — поздние потенциалы желудочков;
ПП — правое предсердие;
РФ — Российская Федерация;
РЧКА — радиочастотная катетерная абляция;
СН — сердечная недостаточность;
СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия;
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания;
СУ-ЭКГ — сигнал усреднённая электрокардиограмма;
УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия;
УД — уточнённый диагноз;
ТС — трансплантация сердца;
ТФН — толерантность к физической нагрузке;
ФГБУ — Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение;
ФЖ — фибрилляция желудочков;
ФН — физическая нагрузка;
ФП — фибрилляция предсердий;

ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков;
ФрУК — фрагментация узкого комплекса QRS
ФрШК — фрагментация широкого комплекса QRS
ФЦ — федеральный центр;
ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ;
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких;
ХСН — хроническая сердечная недостаточность;
ЧСС — частота сердечных сокращений;
ЭКГ — электрокардиография;
ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия;
ЭНМ — электрическая нестабильность миокарда;
ЭФИ — электрофизиологическое исследования;
ЭХО-КГ — эхокардиография;
RyR2 — рианодиновые рецепторы.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

Таблица А.1 Критерии диагностики АДПЖ 2010 года [Marcus F. et al. 2010]

Критерии диагностики АДПЖ 2010 года (Marcus F. et al.).
И. Глобальная или региональная дисфункция и структурные изменения*
<p style="text-align: center;"><u>Большие критерии:</u> <u>С помощью 2D-ЭХО-КГ</u></p> <p>Регионарная акинезия, дискинезия или аневризма И 1 из следующих критериев (позднediaстoлических):</p> <ul style="list-style-type: none"> – PLAXRVOT ≥ 32 мм (коррегированный к размеру тела [PLAX/BSA] ≥ 19 мм/мм²) – PSAXRVOT ≥ 36 мм (коррегированный к размеру тела [PSAX/BSA] ≥ 21 мм/мм²) – или фракционное изменение площади $\leq 33\%$ <p style="text-align: center;"><u>С помощью МРТ:</u></p> <p>Регионарная акинезия или дискинезия или диссинхронизм сокращения ПЖ И 1 из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Отношение конечно-диастoлического объема ПЖ к площади поверхности тела (BSA) ≥ 110 mL/m² (мужчины) или ≥ 100 mL/m² (женщины) – или ФВ ПЖ $\leq 40\%$ <p style="text-align: center;"><u>С помощью ангиографии ПЖ:</u></p> <p>Регионарная акинезия, дискинезия или аневризма ПЖ</p> <p style="text-align: center;"><u>Малые критерии:</u> <u>С помощью 2D-ЭХО-КГ:</u></p> <p>Регионарная акинезия или дискинезия И 1 из следующих критериев (позднediaстoлических):</p> <ul style="list-style-type: none"> – PLAXRVOT ≥ 29 мм до <32мм (коррегированный к размеру тела [PLAX/BSA] ≥ 16 до 19 мм/мм²) – PSAXRVOT ≥ 32 до <36 мм (коррегированный к размеру тела [PSAX/BSA] ≥ 18 до <21 мм/мм²) – или фракционное изменение площади $>33\%$ до $\leq 40\%$ <p style="text-align: center;"><u>С помощью МРТ:</u></p> <p>Регионарная акинезия или дискинезия или диссинхронизм сокращения ПЖ И 1 из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Отношение конечно-диастoлического объема ПЖ к площади поверхности тела (BSA) ≥ 100 до <110 mL/m² (мужчины) или ≥ 90 до <100 mL/m² (женщины) – или ФВ ПЖ $>40\%$ до $\leq 45\%$
II. Характеристика ткани стенки
<p style="text-align: center;"><u>Большие критерии:</u></p> <p>Остаточные кардиомиоциты $<60\%$ при морфометрическом анализе (или предположительно $<50\%$) с фиброзным замещением свободной стенки миокарда ПЖ в ≥ 1 образце, с или без жирового замещения ткани при ЭМБ.</p> <p style="text-align: center;"><u>Малые критерии:</u></p> <p>Остаточные кардиомиоциты $60\%-70\%$ при морфометрическом анализе (или предположительно $50\%-65\%$) с фиброзным замещением свободной стенки миокарда ПЖ в ≥ 1 образце, с или без жирового замещения ткани при ЭМБ.</p>

III. Изменения реполяризации
<p style="text-align: center;"><u>Большие критерии:</u></p> <p>Инвертированные волны Т в правых прекардиальных отведениях (V_1-V_3) и ниже у пациентов > 14 лет, при отсутствии ПБПНПГ ≥ 120 мсек.</p> <p style="text-align: center;"><u>Малые критерии:</u></p> <p>Инвертированные волны в отведениях V_1-V_2 у пациентов > 14 лет (при отсутствии ПБПНПГ) или в V_4-V_6.</p> <p>Инвертированные волны в отведениях V_1-V_4 у пациентов > 14 лет, при наличии ПБПНПГ.</p>
IV. Изменения деполяризации/проведения
<p style="text-align: center;"><u>Большие критерии:</u></p> <p>Эпсилон волна (воспроизводимые низкоамплитудные сигналы между концом QRS комплекса до начала волны Т) в правых прекардиальных отведениях (V_1-V_3).</p> <p style="text-align: center;"><u>Малые критерии:</u></p> <p>Поздние потенциалы при СУ-ЭКГ ≥ 1 из 3 параметров в отсутствие продолжительности QRS ≥ 110 мсек при стандартной ЭКГ.</p> <p>Продолжительность фильтрованного QRS (fQRS) ≥ 114 мсек.</p> <p>Продолжительность терминального QRS $< 40 \mu V$ (продолжительность низкоамплитудного сигнала) ≥ 38 мсек.</p> <p>Среднеквадратичный вольтаж терминального QRS $\leq 20 \mu V$.</p> <p>Продолжительность терминальной активации QRS ≥ 55 мсек, измеренная от зазубрины S волны до окончания QRS, включая R' в V_1-V_2 или V_3 при отсутствии ПБПНПГ.</p>
V. Аритмии
<p style="text-align: center;"><u>Большие критерии:</u></p> <p>Неустойчивая или устойчивая ЖТ с морфологией БЛНПГ и отклонением ЭОС вверх (отрицательный или неопределенный QRS в отведениях II, III и avF и положительный в отведении avL).</p> <p style="text-align: center;"><u>Малые критерии:</u></p> <p>Неустойчивая или устойчивая ЖТ с конфигурацией ЖТ выходного тракта ПЖ, с морфологией БЛНПГ и отклонением ЭОС вниз (положительный QRS в отведениях II, III и avF и отрицательный в отведении avL) или неопределенной оси.</p> <p>Более 500 желудочковых экстрасистол за 24 часа при (ХМ ЭКГ).</p>
VI. Семейный анамнез
<p style="text-align: center;"><u>Большие критерии:</u></p> <p>АДПЖ, подтвержденная по существующим критериям у родственников первой линии.</p> <p>АДПЖ, подтвержденная патологоанатомически при аутопсии или операции у родственников первой линии.</p> <p>Идентификация патологической мутации ассоциированной или возможно ассоциированной с АДПЖ при обследовании пациента.</p> <p style="text-align: center;"><u>Малые критерии:</u></p> <p>Анамнез АДПЖ у родственников первой линии, однако, невозможно практически установить отвечает ли он настоящим критериям.</p> <p>Семейный анамнез ВС у родственников первой линии < 35 лет с предполагаемой АДПЖ.</p> <p>АДПЖ, подтвержденная патологоанатомически или по существующим критериям у родственников второй линии.</p>

Таблица А.2. Чувствительность и специфичность критериев визуализации правого желудочка (Marcus F. et al. 2010).

Метод	Критерии	Показатели	Значения	Чувствительность	Специфичность
ЭХО-КГ	БОЛЬШЕ	PLAXRVOT (в диастолу)	≥ 32 мм	75%	95%
		Корректированный к размеру тела [PLAX/BSA] (в диастолу)	≥ 19 мм/м ²		
		PSAXRVOT (в диастолу)	≥ 36 мм	62	95
		Корректированный к размеру тела [PSAX/BSA] (в диастолу)	≥ 21 мм/м ²		
		Фракционное изменение площади ПЖ	$\leq 33\%$	55	95
	МАЛЫЕ	PLAXRVOT (в диастолу)	≥ 29 мм	87	87
		Корректированный к размеру тела [PLAX/BSA] (в диастолу)	$\geq 16 \leq 18$ мм/м ²		
		PSAXRVOT (в диастолу)	≥ 32 мм	80%	80%
		Корректированный к размеру тела [PSAX/BSA] (в диастолу)	$\geq 18 \leq 20$ мм/м ²		
		Фракционное изменение площади ПЖ	$\leq 40\%$	76%	76%
МРТ	БОЛЬШЕ	Отношение КДО ПЖ к BSA (мужчины)	≥ 110 мл/м ²	76%	90%
		(женщины)	≥ 100 мл/м ²	68%	98%
		ФВ ПЖ	$\leq 40\%$		
	МАЛЫЕ	Отношение КДО ПЖ к BSA: (мужчины)	≥ 100 мл/м ²	79%	85%
(женщины)		≥ 90 мл/м ²	89%	97%	
	ФВ ПЖ	$\leq 45\%$			

Приложение Б (Рисунки)

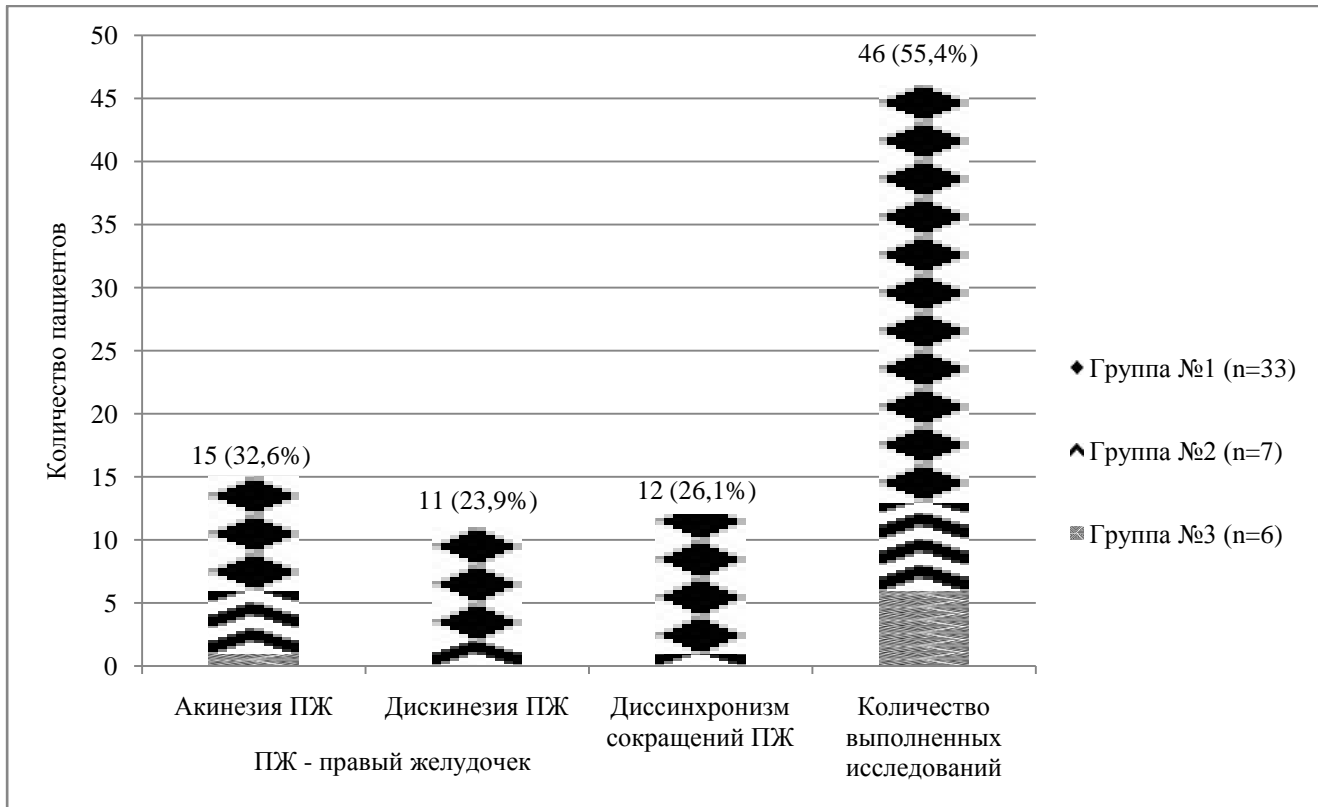


Рисунок 1. Встречаемость нарушений сократимости миокарда правого желудочка у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка выявленных с помощью магнитно-резонансной томографии

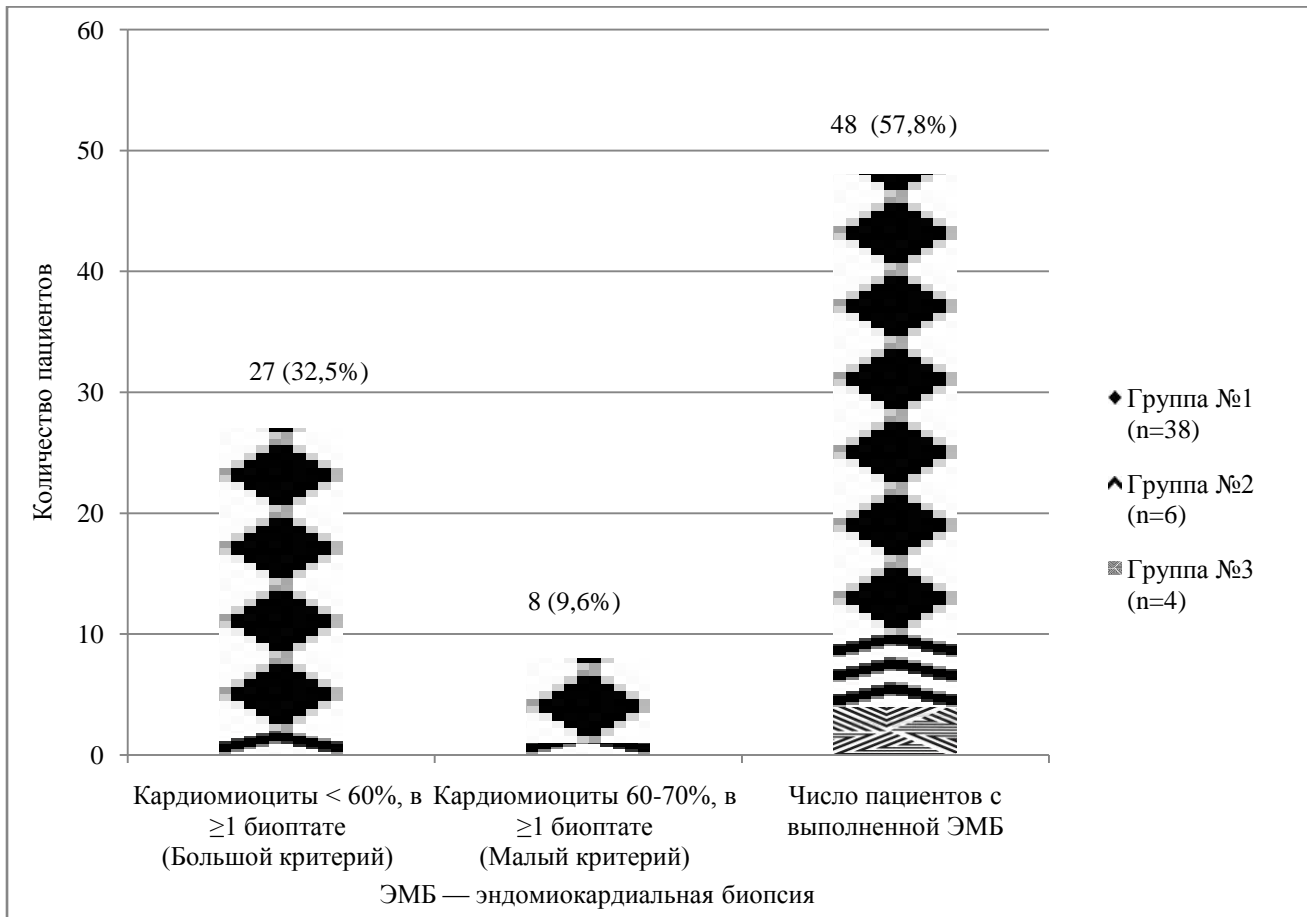


Рисунок 2. Встречаемость критериев постановки диагноза аритмогенной дисплазией правого желудочка по данным эндомикардиальной биопсии (n=48)

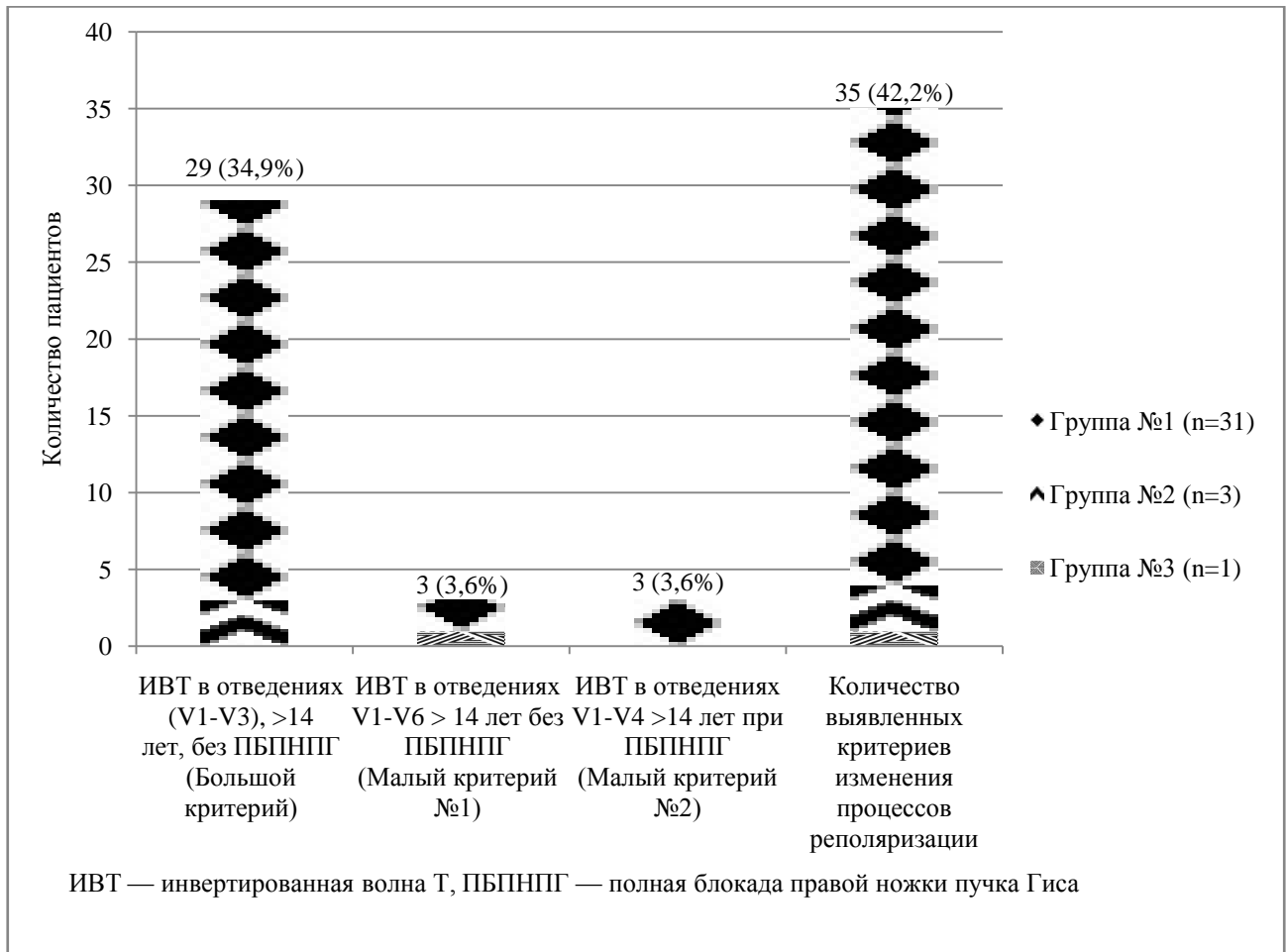


Рисунок 3. Встречаемость инвертированных волн Т среди пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка по данным электрокардиографии

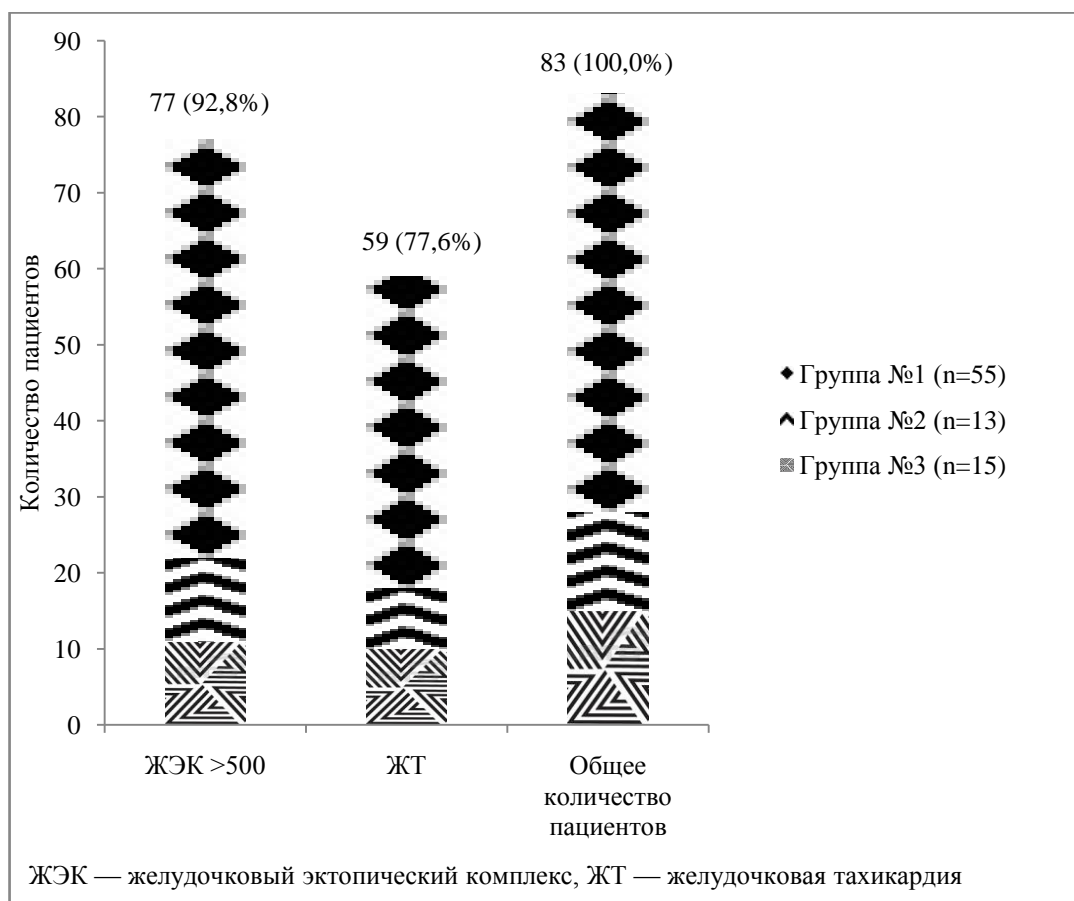


Рисунок 4. Выявление желудочковой экстрасистолии и желудочковой тахикардии у пациентов с различными вариантами диагноза аритмогенной дисплазией правого желудочка

Приложение В

Таблица В. 1. Локализация инвертированных волн Т у пациентов, у которых не изменились процессы реполяризации

Исследуемые группы	Грудные отведения ЭКГ					
	V ₁ -V ₃	V ₁ -V ₂	V ₁ -V ₅	V ₁ -V ₄	V ₂ -V ₆	V ₄ -V ₆
Группа 1 (n=55)	6 пац.(10,9%)	2 пац.(3,6%)	2 пац.(3,6%)	1 пац.(1,8%)	1 пац. (1,8%)	
Группа 3 (n=15)						1 пац.(6,7%)

Таблица В. 2. Динамика инвертированных волн Т в течение 2х лет у пациентов с увеличением количества отведений, в которых он регистрировался

Исследуемые группы	1 отведение		2 отведения		3 отведения		Пациенты
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	
Группа 1 (n=55)	V ₁ -V ₃	V ₁ -V ₄					1 (1,8%)
	V ₁ -V ₂	V ₁ -V ₃					1 (1,8%)
	V ₁ -V ₄	V ₁ -V ₅					1 (1,8%)
	V ₃ -V ₆	V ₂ -V ₆					1 (1,8%)
			V ₁ -V ₄	V ₁ -V ₆			1 (1,8%)
			V ₁ -V ₂	V ₁ -V ₄			1 (1,8%)
			V ₁ -V ₂	V ₃ -V ₆			1 (1,8%)
Группа 2 (n=13)	V ₁ -V ₃	V ₁ -V ₄			0	V ₃ -V ₆	1 (1,8%)
							1 (7,7%)

Таблица В. 3. Динамика ИВТ в течение 2х лет у пациентов с уменьшением количества отведений, в которых он регистрировался

Исследуемые группы	1 отведение		2 отведения		3 отведения		4 отведения		Пациенты
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	
Группа 1 (n=55)	V ₁ -V ₅	V ₁ -V ₄							1 (1,8%)
	V ₁ -V ₃	V ₁ -V ₂							1 (1,8%)
	V ₁ -V ₆	V ₁ -V ₅							1 (1,8%)
			V ₁ -V ₂	0					1 (1,8%)
			V ₁ -V ₄	V ₁ -V ₂					1 (1,8%)
			V ₁ -V ₂	0					1 (1,8%)
			V ₁ -V ₄	V ₁ -V ₂					1 (1,8%)
			V ₁ -V ₄	V ₁ -V ₂					1 (1,8%)
			V ₁ -V ₅	V ₁ -V ₃					1 (1,8%)
					V ₁ -V ₅	V ₁ -V ₂			1 (1,8%)
Группа 2 (n=13)	V ₁ -V ₄	V ₁ -V ₃					V ₁ -V ₆	V ₁ -V ₂	1 (7,7%)
			V ₁ -V ₄	V ₁ -V ₂					1 (7,7%)

Приложение Г

Таблица Г. 1. Локализация феномена ранней реполяризации желудочков у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка повторно по данным электрокардиограммы

Исследуемые группы	Отведения ЭКГ												Пациенты
	I	II	III	avR	avL	avF	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	
Группа 1 (n=55)			+			+							1 (1,8%)
		+	+			+							1 (1,8%)
										+	+		1 (1,8%)
										+	+	+	1 (1,8%)
			+			+							1 (1,8%)
			+			+		+					1 (1,8%)
			+			+							1 (1,8%)
											+	+	1 (1,8%)
Группа 2 (n=13)	+	+				+					+	+	1 (7,7%)
Группа 3 (n=15)		+	+										1 (6,7%)
		+									+	+	1 (6,7%)
	+	+				+							1 (6,7%)
		+	+			+							1 (6,7%)
		+	+			+							1 (6,7%)
										+	+	+	1 (6,7%)

Таблица Г. 2. Изменение локализации феномена ранней реполяризации желудочков у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка в течение 2х лет по данным электрокардиограммы

Исследуемые группы	1 отведение		2 отведения		3 отведений		Пациенты
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	
Группа 1 (n=55)			<i>V₅-V₆</i>	<i>0</i>	0	III, avF, V₂	2 (3,6%)
			0	III, avR	<i>I, V₅-V₆</i>	<i>0</i>	2 (3,6%)
Группа 2 (n=13)							
Группа 3 (n=15)							

* курсивом выделены отведения, в которых перестал регистрировался ФРРЖ;

** жирным шрифтом выделены отведения, в которых появился ФРРЖ.

Таблица Г. 3. Локализация феномена ранней реполяризации желудочков у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка повторно по данным холтеровского мониторирования ЭКГ

Отведения ЭКГ	Отведения ЭКГ												Пациенты
	I	II	III	avR	avL	avF	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	
Группа 1 (n=55)			+			+							1 (1,8%)
		+	+			+					+	+	1 (1,8%)
		+	+			+							1 (1,8%)
										+	+		1 (1,8%)
		+	+			+				+	+	+	1 (1,8%)
			+			+							1 (1,8%)
			+			+							1 (1,8%)
											+	+	1 (1,8%)
		+	+			+				+	+	+	1 (1,8%)
Группа 2 (n=13)	+	+				+					+	+	1 (7,7%)
Группа 3 (n=15)		+	+								+	+	1 (6,7%)
		+									+	+	1 (6,7%)
	+	+				+			+	+	+	+	1 (6,7%)
		+	+	+		+				+	+	+	1 (6,7%)

Таблица Г. 4. Динамика феномена ранней реполяризации желудочков в течение 2х лет, с увеличением количества отведений, в которых зарегистрирован этот показатель

Исследуемые группы	1 отведение		2 отведения		7 отведений		Пациенты
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	
Группа 1 (n=55)	II, III, avF, V ₅ -V ₆	II, III, avF, V ₄ -V ₆					1 (1,8%)
	II, III, avF, V ₆	II, III, avF, V ₅ -V ₆					1 (1,8%)
			0	III, avR			1 (1,8%)
Группа 3 (n=15)			avF, V ₃ -V ₆	I, II, avF, V ₃ -V ₆			1 (6,7%)
					0	II, III, avR, avF, V ₄ -V ₆	1 (6,7%)

Таблица Г. 5. Анализ феномена ранней реполяризации желудочков у пациентов, у которых в динамике он перестал регистрироваться

Исследуемые группы	2 отведения		3 отведения		6 отведений		Пациенты
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	
Группа 1 (n=55)	V ₄ -V ₅	0					1 (1,8%)
Группа 2 (n=13)					II, III, avR, avF, V ₅ -V ₆	0	1 (7,7%)
Группа 3 (n=15)			II, III, avF	0			1 (6,7%)

Приложение Д

Таблица Д. 1. Изменение локализации фрагментированного узкого комплекса QRS у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка в течение 2х лет по данным электрокардиограммы

Диагноз	1 отведение		2 отведение		3 отведение		4 отведение		Пациенты
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	
Группа 1					<i>0</i>	<i>II, III, avF</i>			1 (1,8%)
			<i>0</i>	<i>II, V₄</i>					1 (1,8%)
					II, III, avF	0			1 (1,8%)
							I, avR, V₂-V₃	0	1 (1,8%)
Группа 2									
Группа 3									

* курсивом выделено увеличилось количество отведений с зарегистрированным ФрУК у 2 пациентов (3,6%) в группе 1. В группах 2 и 3 динамики ФрУК не было;

** жирным шрифтом выделено уменьшилось количество отведений, у 2 пациентов (3,6%) в группе 1. В группах 2 и 3 динамические изменения не произошли.

Таблица Д. 2. Динамика фрагментированного узкого комплекса QRS через 2 года по данным электрокардиограммы

Исследуемые группы	Отведения ЭКГ												Пациенты
	I	II	III	avR	avL	avF	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	
Группа 1 (n=55)		+	+			+							1 (1,8%)
	+	+							+	+			1 (1,8%)
Группа 3 (n=15)		+	+			+							1 (6,7%)

Таблица Д. 3. Локализация фрагментированного узкого комплекса QRS у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка повторно по данным холтеровского мониторинга ЭКГ

Исследуемые группы	Отведения ЭКГ												Пациенты
	I	II	III	avR	avL	avF	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	
Группа 1 (n=55)		+	+			+							1 (1,8%)
										+	+		1 (1,8%)
			+			+		+	+				1 (1,8%)
Группа 3 (n=15)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1 (6,7%)

Таблица Д. 4. Динамика фрагментированного узкого комплекса QRS в течение 2х лет с увеличением количества отведений, в которых он регистрировался по данным холтеровского мониторинга ЭКГ

Локализация ФрУК	2 отведение		3 отведения		4 отведений		Пациенты
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	
Группа 1 (n=55)	0	V ₄ -V ₅	0	II, III, avF			1 (1,8%)
					0	III, avF, V ₂ -V ₃	1 (1,8%)
							1 (1,8%)
Группа 3 (n=15)	I- III, avR-avF, V ₂ -V ₅	I- III, avR-avF, V ₁ - V ₆					1 (6,7%)

Приложение Е

Таблица Е. 1. Изменение локализации фрагментированного широкого комплекса QRS у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка в течение 2х лет по данным электрокардиограммы

Исследуемые группы	1 отведение		2 отведения		4 отведения		5 отведений		6 отведений		7 отведений		Пациенты
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	
Группа 1	II, III, avL, V₄-V₆	I, II, avR, avL, V₄-V₆											1 м. (1,8%)
			0	III, avF									1 ж. (1,8%)
											0	I- III, avR, avL, V₁-V₂	1 ж. (1,8%)
	<u>V₁-V₃</u>	<u>V₁-V₂</u>											<u>1 м. (1,8%)</u>
							<u>II, III, avL, V₄-V₆</u>	<u>0</u>					<u>1 ж. (1,8%)</u>
							<u>I- III, avL, avF</u>	<u>0</u>					<u>1 ж. (1,8%)</u>
Группа 2			<u>V₂-V₄</u>	<u>0</u>									<u>1 ж. (1,8%)</u>
							<u>II, III, avR-avF</u>	<u>0</u>					<u>1 м. (7,7%)</u>
Группа 3			0	III, avF									1 м. (6,7%)
			0	V₅-V₆									1 м. (6,7%)
					I- III, avR-avF, V₅-V₆	12 отв.							1 м. (6,7%)
									<u>I- III, avR- avF</u>	<u>0</u>			<u>1 м. (6,7%)</u>

* жирным шрифтом выделено увеличилось количество отведений у 6 пациентов (7,2%): в группе 1 у 3 пациентов (5,5%), в группе 3 у 3 пациентов (20,0%), а в группе 2 динамические изменения не произошли;

**курсивом выделено уменьшилось количество отведений, у 6 пациентов (7,2%): в группе 1 у 4 пациентов (7,3%), в группе 2 у 1 пациента (7,7%), в группе 3 у 1 пациента (6,7%).

Таблица Е. 2. Локализация фрагментированного широкого комплекса QRS у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка повторно по данным ЭКГ

Исследуемые группы	Отведения ЭКГ												Пациенты
	I	II	III	avR	avL	avF	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	
Группа 1 (n=55)	+	+		+	+					+	+	+	1 (1,8%)
							+	+					1 (1,8%)
								+	+	+	+	+	1 (1,8%)
			+			+							1 (1,8%)
Группа 3 (n=15)	+	+	+	+	+		+	+					1 (1,8%)
			+			+							1 (6,7%)
											+	+	1 (6,7%)
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1 (6,7%)

Таблица Е. 3. Локализация фрагментированного широкого комплекса QRS у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка повторно по данным холтеровского мониторинга ЭКГ

Исследуемые группы	Отведения ЭКГ												Пациенты
	I	II	III	avR	avL	avF	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	
Группа 1 (n=55)							+	+	+	+			1 (1,8%)
	+	+			+								1 (1,8%)
	+	+	+	+	+	+							1 (1,8%)
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1 (1,8%)
			+			+							1 (1,8%)
			+			+							1 (1,8%)
			+			+							1 (1,8%)
		+	+			+							1 (1,8%)
		+	+			+							1 (1,8%)
	+	+			+								1 (1,8%)
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1 (1,8%)
		+	+			+				+	+		1 (1,8%)

Таблица Е. 4. Двухлетняя динамика фрагментированного широкого комплекса QRS с увеличением количества отведений, в которых он был зарегистрирован по данным холтеровского мониторинга ЭКГ

Исследуемые группы	2 отведения		3 отведения		5 отведений		9 отведений		Пациенты
	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	Исходно	Ч/з 2 г.	
Группа 1 (n=55)			0	I, II, avL					1 (1,8%)
							V ₁ -V ₃	12отв	1 (1,8%)
	0	II,III							1 (1,8%)
	0	III, avF							1 (1,8%)
			0	II, III, avF					1 (1,8%)
			0	II, III, avF					1 (1,8%)
	0	V ₂ -V ₃							1 (1,8%)
	0	I, II							1 (1,8%)
						II, III, avR- avF, V ₃ -V ₄	12 отв.		1 (1,8%)
		II, III	II, III, avF, V ₄ -V ₅					1 (1,8%)	

Приложение Ж

Таблица Ж. 1. Средние величины дисперсии интервала QT наблюдаемые через 2 года у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка

Показатели дисперсии QT	Группа 1 (n=55)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=15)	Значение p
QTmin мс	400 (370-420)	380 (340-400)	350 (350-380)	p =0,003
QTmax мс	440 (400-470)	400 (380-440)	400 (370-410)	p=0,003
DispQT мс	40 (30-60)	30 (20-40)	40 (20-50)	p=0,22
Всего	n=55	n=13	n=15	-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список литературы:

1. Value of fat suppression in the MRI evaluation of suspected arrhythmogenic right ventricular dysplasia / S. Abbara, R. Migrino, D. Sosnovik [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2004. — Vol. 182. — Is. 3. — P. 587–591.
2. Abe, A. Comparison of Late Potentials for 24 Hours Between Brugada Syndrome and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using a Novel Signal-Averaging System Based on Holter ECG / A. Abe, K. Kobayashi // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* — 2012. — Vol. 5. — Is. 4. — P. 789–795.
3. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies / MJ. Ackerman, SG. Priori, S. Willems [et al.] // *Europace.* — 2011. — Vol. 13. — Is. 8. — P. 1077–1109.
4. Ahmed, M. E. Resting ECG abnormalities among asymptomatic Arab men and comparison with other ethnic populations / M. E. Ahmed, A. S. Shatoor, A. Board // *Ethn. Dis.* — 2001. — Vol. 11. — Is. 3. — P. 446–453.
5. Akdis, D. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Electrical and Structural Phenotypes / D. Akdis // *Arrhythm Electrophysiol Rev.* — 2016. — Vol. 15. — Is. 2. — P. 90–101.
6. Alizade, E. Evaluation of Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio, and Tp-e/QTc Ratio in Patients with Asymptomatic Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / E. Alizade, M. Yesin // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* — 2017. — Vol. 22. — Is. 1. — P. 123–162.
7. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death / S. M. Al-Khatib. WG. Stevenson, MJ. Ackerman [et al.] // *Heart Rhythm.* — 2017. — Vol. 17. — Is. 1. — P. 1547-5271.
8. Aneq, M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy Is it right?: University Medical Dissertations / M. Aneq. — Linköping, 2011. — 97 p.

9. Aneq, M. Evaluation of right and left ventricular function using speckle tracking echocardiography in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and their first degree relatives / M. Aneq, J. Engvall // *Cardiovascular Ultrasound*. — 2012. — Vol. 10. — Is. 37. — P. 10–37.

10. Anh, D. Biventricular Pacing Attenuates T-Wave Alternans and T-Wave Amplitude Compared to Other Pacing Modes / D. Anh, U. Srivatsa // *PACE*. — 2008. — Vol. 31. — Is. 6. — P. 714–721.

11. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos Disease) in families from Greece and Cyprus: genotype–phenotype relations, diagnostic features and prognosis / L. Antoniadis, A. Tsatsopoulou, A. Anastasakis [et al.] // *European Heart Journal*. — 2006. — Vol. 27. — Is. 18. — P. 2008–2016.

12. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A. Asimaki, H. Tandri, H. Huang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — Is. 11. — P. 1075–1084.

13. Arrhythmogenic right ventricular disease: MR imaging vs angiography / W. Auffermann, T. Wichter [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 1993. — Vol. 161. — Is. 3. — P. 549–555.

14. Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / A. Avella, G. D'Amati, A. Pappalardo [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2008. — Vol. 19. — Is. 11. — P. 1127–1134.

15. Awad, M. M. Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / M. M. Awad, H. Calkins, D. P. Judge // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. — 2008. — Vol. 5. — Is. 5. — P. 258–267.

16. Bae, M. Changes in Follow-Up ECG and Signal-Averaged ECG in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / M. Bae, J. Kim // *PACE*. — 2014. — Vol. 37. — Is. 4. — P. 430–438.

17. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria / C. Basso, F. Ronco, F. Marcus [et al.] // *Eur.Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — Is.22. — P. 2760–2771.
18. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? / C. Basso, G. Thiene, D. Corrado [et al.] // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94. — Is. 5. — P. 983–991.
19. Bastiaenen, R. The ventricular ectopic QRS interval (VEQSI): Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in patients with incomplete disease expression / R. Bastiaenen, A. Pantazis // *Heart Rhythm.* — 2016. — Vol. 13. — Is. 7. — P. 1504–1512.
20. Novel electrocardiographic criteria for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / VN. Batchvarov, R. Bastiaenen, PG. Postema [et al.] // *Europace.* — 2016. — Vol. 18. — Is. 9. — P. 1420–1426.
21. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: an electrocardiogram-based review / A. Baye's de Luna, Neto Jose Nunes de Alencar, A. Baranchuk [et al.] // *European Heart Journal.* — 2017. — Vol. 20. — Is. FI1. — P. 1-10.
22. Benn, M. QT dispersion in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia / M. Benn, S. Hansen // *European Heart Journal.* — 1999. — Vol. 20. — P. 764–770.
23. Hypoplasia of the right ventricular myocardium with ventricular tachycardia / S. Bharati, AW. Feld, R. Bauernfeind [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1983. — Vol. 107. — Is. 5. — P. 249–253.
24. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers / A. Bhonsale, JA. Groeneweg, CA. James [et al.] // *Eur Heart J.* — 2015. — Vol. 36. — Is. 14. — P. 847–855.
25. Cardiac Phenotype and Long Term Prognosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia Patients with Late Presentation / A. Bhonsale, A. te Riele, A. Sawant [et al.] // *Heart Rhythm.* — 2017. — Vol. 14. — Is. 6. — P. 883–891.

26. Brugada, J. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden death / J. Brugada, P. Brugada // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1997. — Vol. 8. — Is. 3. — P. 325–331.
27. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? / A. Burke, A. Farb, G. Tashko [et al.] // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — Is. 16. — P. 1571–1580.
28. Calkins, H. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy / H. Calkins, J. Circ // *Three Decades of Progress.* — 2015. — Vol. 79. — Is. 5. — P. 901–913.
29. Fragmented QRS complex predicts the arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / U. Canpolat, G. Kabakçi, K. Aytémir [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* — 2013. — Vol. 24. — Is. 11. — P. 1260–1266.
30. Lifelong arrhythmic risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: distribution of events and impact of periodical reassessment / C. Cappelletto, D. Stolfo, A. De Luca [et al.] // *Europace.* — 2017. — Vol. 20. — Is. F11. — P. 1–10.
31. Chan, C. Early repolarization of surface ECG predicts fatal ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and symptomatic ventricular arrhythmias / C. Chan, Y. Lin // *International Journal of Cardiology.* — 2015. — Vol. 222. — Is. 1. — P. 300–305.
32. Chatterjee S. Fragmented QRS Complex: A Novel Marker of Cardiovascular Disease / S. Chatterjee, N. Changawala // *Clinical Cardiology.* — 2010. — Vol. 33. — Is. 2. — P. 68–71.
33. Chauhan, V. Increased ventricular repolarization heterogeneity in patients with ventricular arrhythmia vulnerability and cardiomyopathy: a human in vivo study / V. Chauhan, E. Downar // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2006. — Vol. 290. — Is. 1. — P. 79–86.
34. Cieplucha, A. Microvolt T wave alternans in adults with congenital heart diseases characterized by right ventricle pathology or single ventricle physiology: a case

control study / A. Cieplucha, O. Trojnarska // *BMC Cardiovascular Disorders*. — 2013. — P. 13–26.

35. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Need for an international registry / D. Corrado, G. Fontaine, F. I. Marcus [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — Is. 11. — P. 101–106.

36. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia An International Task Force Consensus Statement / D. Corrado, T. Wichter, MS. Link [et al.] // *Circulation*. — 2015. — Vol. 132. — Is. 5. — P. 441–453.

37. Corrado, D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment / D. Corrado, C. Basso, G. Thiene // *Heart*. — 2000. — Vol. 83. — Is. 5. — P. 588–595.

38. Spectrum of clinicopathologic manifestation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study / D. Corrado, C. Basso, G. Thiene [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1997. — Vol. 30. — Is. 6. — P. 1512–1520.

39. Corrado, D. Pathological findings in victims of sport-related sudden cardiac death / D. Corrado, C. Basso, G. Thiene // *Sports Exerc Injury*. — 1996. — Vol. 50. — Is. 2. — P. 78–86.

40. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / D. Corrado, L. Leoni, MS. Link [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — Is. 22. — P. 3084–3091.

41. Right precordial-directed electrocardiographical markers identify arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the absence of conventional depolarization or repolarization abnormalities / D. Cortez, A. Svensson, J. Carlson [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. — 2017. — Vol. 17. — Is. 1. — P. 17–261.

42. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia cardiomyopathy diagnostic task force criteria: impact of new task force criteria / MG. Cox, JJ. van der Smagt, M. Noorman [et al.] // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* — 2010. — Vol. 3. — Is. 2. — P. 126–133.

43. Cox, MG. New ECG Criteria in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy / MG. Cox, J. van der Smagt // *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* — 2009. — Vol. 2. — Is. 5. — P. 524–530.

44. Longterm efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / D. Dalal, R.Jain, H. Tandri [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — Is. 5. — P. 432–440.

45. Daliento, L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences / L. Daliento, P. Turrini // *J Am Coll Cardiol.* — 1995. — Vol. 25. — Is. 3. — P. 655–664.

46. Das, M. Fragmented QRS: A predictor of mortality and sudden cardiac death / M. Das, D. Zipes // *Heart Rhythm.* — 2009. — Vol. 6. — Is. 3 Suppl. — P. 8–14.

47. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis / M. Das, H. Suradi, W. Maskoun [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* — 2008. — Vol. 1. — Is. 4. — P. 258–268.

48. Diagnostic value of isoproterenol testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A. Denis, F. Sacher, N. Derval [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* — 2014. — Vol. 7. — Is. 4. — P. 590–597.

49. Efremidis, M. Endocardial Late Potentials During Sinus Rhythm Define the Re-Entry Circuit of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / M. Efremidis, E. Prappa // *Hellenic J Cardiol.* — 2013. — Vol. 54. — Is. 1. — P. 394–396.

50. Emkanjoo, Z. Electrocardiographic (ECG) clues to differentiate idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia (RVOTT) from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) / Z. Emkanjoo, R. Reza Mollazdeh // *Indian heart journal.* — 2014. — Vol. 66. — Is. 6. — P. 607–611.

51. Fagundes, M. Arrhythmogenic Cardiomyopathy of the Right Ventricle. Predictive Value of QT Interval Dispersion to Assess Arrhythmogenic Risk and Sudden Death / M. Fagundes, I. Maia // *Arq Bras Cardiol.* — 2000. — Vol. 75. — Is. 2. — P. 120–124.

52. Folino, A. Long-term follow-up of the signal-averaged ECG in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: correlation with arrhythmic events and echocardiographic findings / A. Folino, B. Bauce // *Europace*. — 2006. — Vol. 8. — Is. 2. — P. 423–429.

53. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / G. Fontaine, B. Pinamonti, F. Brun, [et al.] // *IMAJ*. — 2014. — Vol. 6. — Is. 12. — P. 375–376.

54. Fontaine, G. Epsilon wave on an electronic loop in a case of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia with myocarditis: an updated definition of the Epsilon wave / G. Fontaine, G. Duthoit // *Europace*. — 2017. — Vol. 19. — Is. 7. — P. 1–7.

55. Fontaine, G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a clinical model for the study of chronic ventricular tachycardia / G. Fontaine, R. Frank // *Jpn Circ J*. — 1984. — Vol. 48. — Is. 6. — P. 515–538.

56. Furushima, H. Comparison of conduction delay in the right ventricular outflow tract between Brugada syndrome and right ventricular cardiomyopathy: investigation of signal average ECG in the precordial leads / H. Furushima, M. Chinushi // *Europace*. — 2007. — Vol. 9. — Is. 10. — P. 951–956.

57. Intracardiac ultrasound to detect aneurysm in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / C. Gabriel, M. Puiu, R. Rosu [et al.] // *Oxford Medical Case Reports*. — 2018. — Vol. 6. — Is. 1. — P. 35–36.

58. The ventricular ectopic QRS interval (VEQSI): Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in patients with incomplete disease expression / M. Gallagher, R. Behr, Elijah, William J. McKenna [et al.] // *Heart Rhythm*. — 2016. — Vol. 13. — Is. 7. — P. 1504–1512.

59. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ECG progression over time and correlation with long-term follow-up / C. Galloa, A. Blandinob, C. Giustetto [et al.] // *J Cardiovasc Med*. — 2016. — Vol. 17. — Is. 6. — P. 418–424.

60. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / B. Gerull, A. Heuser, T. Wichter [et al.] // *Nat Genet*. — 2004. — Vol. 36. — Is. 11. — P. 1162–1164.

61. ACC/AHA 2002 Update for Exercise Testing: Summary Article / R.J. Gibbons, GJ. Balady, JT. Bricker [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — Is. 17. — P. 1883–1892.

62. Gjesdal, K. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy - time for Nordic cooperation! Scandinavian / K. Gjesdal // *Cardiovascular Journal*. 2008. — Vol. 42. — Is. 12. — P. 363–365.

63. Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death / JJ. Goldberger, ME. Cain, SH. Hohnloser [et al.] // *HeartRhythm*. — 2008. — Vol. 5. — Is. 10. — P. 1–21.

64. Right ventricular outflow tract dimensions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia—a multicentre study comparing echocardiography and cardiovascular magnetic resonance / A. Gotschy, AM. Saguner, M. Niemann [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. — 2017. — Vol. 19. — Is. 5. — P. 1–8.

65. Grimm, W. Magnetic Resonance Imaging and Signal-Averaged Electrocardiography in Patients with Repetitive Monomorphic Ventricular Tachycardia and Otherwise Normal Electrocardiogram / W. Grimm, E. List-Hellwig // *PACE*. — 1997. — Vol. 20. — Is. 7. — P. 1826–1833.

66. Haapalahti, P. Electrocardiographic ventricular repolarization during cardiovascular autonomic function testing in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / P. Haapalahti, M. Viitasalo // *Cardiovascular Journal*. — 2008. — Vol. 42. — Is. 6. — P. 375–382.

67. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria / MS. Hamid, M. Norman, A. Quraishi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2002. — Vol. 40. — Is. 8. — P. 1445–1450.

68. Hoffmayer, K. Electrocardiographic Characteristics of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / K. Hoffmayer, M. Scheinman // *Card Electrophysiol Clin*. — 2014. — Vol. 58. — Is. 8. — P. 595–601.

69. Ikeda, T. Various patterns of intracardiac electrogram T-wave alternans prior to ventricular tachyarrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients / T. Ikeda, S. Yusu // *Heart Rhythm*. — 2012. — Vol. 9. — Is. 7. — P. 1033–1037.

70. Jain, A. Prevalence of left ventricular regional dysfunction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / A. Jain, ML. Shehata // *Circ Cardiovasc Imaging*. — 2010. — Vol. 3. — Is. 3. — P. 290–297.

71. Jongman, J. Relationship between echocardiographic right-ventricular dimensions and signal-averaged electrocardiogram abnormalities in endurance athletes / J. Jongman, A. Zaidi // *Europace*. — 2015. — Vol. 17. — Is. 9. — P. 1441–1448.

72. Kamath, G. Value of the Signal-Averaged Electrocardiogram in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia / G. Kamath, W. Zareba // *Heart Rhythm*. — 2011. — Vol. 8. — Is. 2. — P. 256–262.

73. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease) / SR. Kaplan, JJ. Gard, N. Protonotarios [et al.] // *Heart Rhythm*. — 2004. — Vol. 1. — Is. 1. — P. 3–11.

74. Katritsis, D. Prognostic Significance of Ambulatory ECG Monitoring for Ventricular Arrhythmias / D. Katritsis, G. Siontis // *UK PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES*. — 2013. — Vol. 56. — Is. 2. — P. 133–142.

75. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a review / H. Kayser, E. Wall, M. Sivananthan [et al.] // *Radiographics*. — 2002. — Vol. 22. — Is. 3. — P. 639–648.

76. Kazmierczak, J. Electrocardiographic and morphometric features in patients with ventricular tachycardia of right ventricular origin / J. Kazmierczak, R. Tavernier // *Heart*. — 1998. — Vol. 79. — P. 388–393.

77. Kinoshita, O. T-Wave Alternans in Patients with Right Ventricular Tachycardia / O. Kinoshita, T. Tomita // *Cardiology*. — 2003. — Vol. 3. — Is. 2. — P. 86–92.

78. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER) / AD. Krahn,

J.S. Healey, V. Chauhan [et al.] // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120. — Is. 4. — P. 278–285.

79. Kusano, KF. Ablation of Ventricular Tachycardia by Isolating the Critical Site in a Patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / KF. Kusano, T. Emori // *J Cardiovasc Electrophysiol*. — 2000. — Vol. 11. — Is. 1. — P. 102–105.

80. Larsson, E. Sudden unexpected cardiac death among young Swedish orienteers-morphological changes in heart and other organs / E. Larsson // *APMIS*. — 1999. — Vol. 107. — Is. 3. — P. 325–336.

81. Le Guludec, D. Prognostic value of radionuclide angiography in patients with right ventricular arrhythmias / D. Le Guludec, H. Gauthier // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — Is. 15. — P. 1972–1976.

82. Early repolarization syndrome: is it always benign? / KP. Letsas, M. Efremidis, LK. Pappas [et al.] // *Int. J. Cardiol*. — 2007. — Vol. 114. — Is. 3. — P. 390–392.

83. Libbus, I. Autonomic regulation therapy suppresses quantitative T-wave alternans and improves baroreflex sensitivity in patients with heart failure enrolled in the ANTHEM-HF study / I. Libbus, B. Nearing // *Heart Rhythm*. — 2016. — Vol. 13. — Is. 3. — P. 1–8.

84. Gender differences in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Clinical manifestations, electrophysiological properties, substrate characteristics, and prognosis of radiofrequency catheter ablation / C. Lin, F. Chung, Y. Lina [et al.] // *International Journal of Cardiology*. — 2017. — Vol. 127. — P. 930–937.

85. Liu, F. Ventricular Tachycardia with Right Bundle Branch Block Morphology in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / F. Liu, Y. Zhang // *International Journal of Cardiology*. — 2015. — Vol. 201. — P. 326–327.

86. The Early Repolarization Pattern: A Consensus Paper / PW. Macfarlane, C. Antzelevitch, M. Haissaguerre [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 2015. — Vol. 66. — Is. 4. — P. 470–477.

87. Right ventricular outflow tract dimensions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia—a multicentre study comparing echocardiography and cardiovascular magnetic resonance / R. Manka, C. Felix Tanner, Firat Duru [et al.] // *European Society of Cardiology*. — 2017. — Vol. 19. — Is. 5. — P. 1–8.

88. Multichannel electrocardiogram diagnostics for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / R. Marcinkevics, J. O'Neill, H. Law [et al.] // *Europace*. — 2017. — Vol. 20. — Is. FI1. — P. 1–7.

89. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases / FI. Marcus, GH. Fontaine, G. Guiraudon [et al.] // *Circulation*. — 1982. — Vol. 65. — Is. 2. — P. 384–397.

90. Diagnosis of Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy: Proposed modification of the task force criteria / FI. Marcus, WJ. MsKenna, D. Sherrill [et al.] // *Eur.Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — Is. 7. — P. 806–881.

91. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C). A multidisciplinary study: Design and protocol / FI. Marcus, J. Towbin, W. Zareba [et al.] // *Ibid.* — 2003. — Vol. 107. — Is. 23. — P. 2975–2978.

92. Marcus, FI. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia, Clinical Presentation and Diagnostic Evaluation: Results from the North American Multidisciplinary Study / FI. Marcus, W. Zareba, H. Calkins // *Heart Rhythm*. — 2009. — Vol. 6. — Is. 7. — P. 984–992.

93. Marine, EJ. ECG Features that suggest a potentially life-threatening arrhythmia as the cause for syncope / EJ. Marine // *Journal of Electrocardiology*. — 2013. — Vol. 46. — Is. 1. — P. 561–568.

94. Differences in right and left atrial structure and electrophysiology in ARVD / R. Martsinkevich, B. Stegemann, AV. Holden [et al.] // *Heart Rhythm Oxford University Press*. — 2017. — P. 38–38.

95. Evaluation of Structural Progression in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy / TP. Mast, CA. James, H. Calkins [et al.] // *JAMA Cardiol.* — 2017. — Vol. 2. — Is. 3. — P. 293–302.

96. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology / W. J. McKenna, G. Thiene, A. Nava [et al.] // *Br. Heart J.* — 1994. — Vol. 71. — Is. 3. — P. 215–218.

97. McNally, EG. Ultrasound of the small joints of the hands and feet: current status / EG. McNally // *Skeletal Radiol.* — 2008. — Vol. 37. — Is. 2. — P. 99–113.

98. Ventricular tachycardias of right ventricular origin: markers of subclinical right ventricular disease / D. Mehta, M. J. Davies, D. E. Ward [et al.] // *Am. Heart J.* — 1994. — Vol. 127. — Is. 2. — P. 360–366.

99. Spin-echo nuclear magnetic resonance for tissue characterisation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / L. Menghetti, C. Basso, A. Nava [et al.] // *Heart.* — 1996. — Vol. 76. — Is. 6. — P. 467–470.

100. Molina-Martin de Nicolas, J. A particular malignant case of untreatable ventricular arrhythmias in arrhythmogenic cardiomyopathy / J. Molina-Martin de Nicolas, A. Cerezuela // *Spain International Journal of Cardiology.* — 2015.— Is. Vol. 182. — Is. 15. — P. 307–308.

101. Morin, D. Usefulness of Precordial T-Wave Inversion to Distinguish Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy from Idiopathic Ventricular Tachycardia Arising from the Right Ventricular Outflow Tract / D. Morin, A. Mauer // *Am J Cardiol.* — 2010. — Vol. 105. — Is. 12. — P. 1821–1824.

102. Nasir, K. Electrocardiographic Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy According to Disease Severity A Need to Broaden Diagnostic Criteria / K. Nasir, C. Bomma // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — Is. 2. — P. 1527–1534.

103. Nasir, K. Utility of a Combined Signal-Averaged Electrocardiogram and QT Dispersion Algorithm in Identifying Arrhythmic Right Ventricular Dysplasia in Patients With Tachycardia of Right Ventricular Origin / K. Nasir, C. Bomma // *The American Journal of Cardiology.* — 2003. — Vol. 92. — Is. 1. — P. 105–109.

104. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes / A. Nava, L. Rossi, G. Thiene [et al.] // *N Engl J Med.* — 1998. — Vol. 339. — Is. 6. — P. 364–369.
105. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy: an electrocardiogram-based review / J. Neto, A. Baranchuk, A. Baye's-Genis [et al.] // *Europace.* — 2017. — Vol. 20. — Is. FI1. — P. 1–10.
106. Surgery for ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia / K. Nimrhedkar, C. Hilton, S. S. Furniss [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 19. — Is. 1. — P. 1079–1084.
107. Novel mutation in desmoplakin causes rrythmogenic left ventricular cardiomyopathy / M. Norman, N. Simpson, J. Mogensen [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — Is. 5. — P. 636–642.
108. Pathak, R. Ablation of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / R. Pathak, F. Garcia // *Card Electrophysiol Clin.* — 2017. — Vol. 17. — Is. 4. — P. 99–106.
109. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy An update on pathophysiology, genetics, diagnosis, and risk stratification / M. Paul, T. Wichter, L. Fabritz [et al.] // *Herzschr Elektrophys.* — 2012. — Vol. 23. — Is. 3. — P. 186–195.
110. Peters, S. Early repolarization pattern in patients with provokable Brugada phenocopy: a marker of additional arrhythmogenic cardiomyopathy? / S. Peters // *Int J Cardiol.* — 2013. — Vol. 168. — P. 4928–4929.
111. Peters, S. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / S. Peters, H. Peters, L. Thierfelder // *Int. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 71. — Is. 1. — P. 243–250.
112. Peters, S. Early repolarization phenomenon in arrhythmogenic right ventricular dysplasia–cardiomyopathy and sudden cardiac arrest due to ventricular fibrillation / S. Peters, D. Selbig // *Europace.* — 2008. — Vol. 10. — Is. 5. — P. 1447–1449.
113. Peters, S. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia– cardiomyopathy / S. Peters, M. Trümmel // *Heart Rhythm.* — 2008. — Vol. 5. — Is. 10. — P. 1417–1421.

114. High prevalence of catecholamine-facilitated focal ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / B. Philips, S. Madhavan, J. Cynthia [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. — 2013. — Vol. 6. — Is. 1. — P. 160–166.

115. Philips, B. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia cardiomyopathy / B. Philips, S. Madhavan // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. — 2012. — Vol. 5. — Is. 3. — P. 499–505.

116. Outcomes and VT recurrence characteristics after epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / B. Philips, AS. Te Riele, A. Sawant [et al.] // *Heart Rhythm*. — 2015. — Vol. 12. — Is. 4. — P. 716–725.

117. Pietrasik, G. QRS fragmentation: Diagnostic and prognostic significance / G. Pietrasik, W. Zaręba // *Cardiology Journal*. — 2012. — Vol. 19. — Is. 2. — P. 114–121.

118. Pinamonti, B. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry / B. Pinamonti, A. Dragos // *European Heart Journal*. — 2011. — Vol. 32. — Is. 9. — P. 1105–1113.

119. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / P. Platonov, H. Calkins, RN. Hauer [et al.] // *Heart Rhythm*. — 2016. — Vol. 13. — Is. 1. — P. 208–216.

120. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) / SG. Priori, C. Blomström-Lundqvist, A. Mazzanti [et al.] // *European Heart Journal Advance Access*. — 2015. — Vol. 36. — Is. 41. — P. 2793-2867.

121. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes

/ SG. Priori, AA. Wilde, M. Horie [et al.] // *Europace*. — 2013. — Vol. 15. — Is. 10. — P. 1389–1406.

122. Dynamic electrocardiographic changes in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / G. Quarta, D. Ward, MT. Tomé Esteban [et al.] // *Heart*. — 2010. — Vol. 96. — Is. 7. — P. 516-522.

123. Incremental value of cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmic risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated desmosomal mutation carriers / As. te Riele, A. Bhonsale, CA. James [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 2013. — Vol. 62. — Is. 19. — P. 1761–1769.

124. Approach to family screening in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / As. te Riele, C. James, J. Groeneweg [et al.] // *European Heart Journal*. — 2016. — Vol. 37. — Is. 9. — P. 755–763.

125. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy / JE. Saffitz, FI. Marcus, A. Nava [et al.] // Springer Verlag. — 2007. — Vol. 2. — Is. 45. — P. 45–52.

126. Saguner, A. ARVC Echo Study USZ ECHOCARDIOGRAPHIC ACQUISITION PROTOCOL. Multicenter zurich ARVC program echocardiographic acquisition protocol / A. Saguner, A. Biaggi, J. Tanner // *Universitats Spital Zurich*. — 2011.

127. Saguner, A. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy: A paradigm shift from right to biventricular disease / A. Saguner, C. Brunckhorst, F. Duru // *World J Cardiol*. — 2014. — Vol. 6. — Is. 4. — P. 154–174.

128. Saguner, A. Electrocardiographic features of disease progression in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / A. Saguner, S. Ganahl // *BMC Cardiovascular Disorders*. — 2015. — Vol. 15. — Is. 4. — P. 15–24.

129. Intracardiac alternans compared to surface T-wave alternans as a predictor of ventricular arrhythmias in humans / RK. Sandhu, O. Costantini, JE. Cummings [et al.] // *Heart Rhythm*. — 2008. — Vol. 5. — Is. 7. — P. 1003–1008.

130. Selvaraj, R. Steeper restitution slopes across right ventricular endocardium in patients with cardiomyopathy at high risk of ventricular arrhythmias / R. Selvaraj, P.

Picton // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2007. — Vol. 292. — Is. 5. — P. 1262–1268.

131. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, SK. Prasad [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52. — Is. 25. — P. 2175–2187.

132. ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry / JS. Steinberg, N. Varma, I. Cygankiewicz [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* — 2017. — Vol. 14. — Is. 7. — P. 124–147.

133. Take, Y. Fragmented QRS: What Is The Meaning? / Y. Take, H. Morita // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal.* — 2016. — Vol. 12. — Is. 5. — P. 213–225.

134. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people / G. Thiene, A. Nava, D. Corrado [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318. — Is. 5. — P. 129–133.

135. Turrini, P. Dispersion of Ventricular Depolarization-Repolarization A Noninvasive Marker for Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / P. Turrini, D. Corrado // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — Is. 25. — P. 3075–3080.

136. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome / H. Watanabe, T. Makiyama, T. Koyama [et al.] // *Heart Rhythm.* — 2010. — Vol. 7. — Is. 5. — P. 647–652.

137. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an analysis using ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy / T. Wichter, G. Hindricks, H. Lerch [et al.] // *Circulation.* — 1994. — Vol. 89. — Is. 1. — P. 667–683.

138. Wichter, T. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow up and complications in 60 patients / T. Wichter, M. Paul // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — Is. 12. — P.1503–1508.

139. Wolk, R. Is QT dispersion a reliable index of heterogeneity of ventricular repolarization and a pro-arrhythmic marker? / R. Wolk // *European Heart Journal*. — 2000. — Vol. 11. — Is. 8. — P. 79–80.

140. Yalin, K. Distinguishing Right Ventricular Cardiomyopathy From Idiopathic Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia with T-wave Alternans / K. Yalin, E. Golcuk // *Am J Med Sci*. — 2015. — Vol. 350. — Is. 6. — P. 463–466.

141. Zhang, L. The Electrocardiographic Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / L. Zhang, L. Liu // *Current Cardiology Reviews*. — 2014. — Vol. 10. — Is. 3. — P. 237–245.

142. Zipes, DP. Fragmented QRS: A predictor of mortality and sudden cardiac death / DP. Zipes // *Heart Rhythm*. — 2009. — Vol. 4. — Is. 3. — P. 8–14.

143. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / DP. Zipes, AJ. Camm, M. Borggrefe [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2006. — Vol. 48. — Is. 5. — P. 247–346.

144. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy / PA. Zwaag, IA. van Rijsingen, A. Asimaki [et al.] // *Eur J Heart Fail*. — 2012. — Vol. 14. — Is. 11. — P. 1199–1207.

145. Prognostic significance of right ventricular extrasystoles / B. Zweytick, P. Pignoni-Mory, G. Zweytick [et al.] // *Europace*. — 2004. — Vol. 6. — Is. 2. — P. 123–129.

146. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс информ, 2007. — 328 с.

147. Бокерия, Л.А. Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, А.Ш. Темирбулатова // *Анналы аритмологии*. — 2010. — Т. 7. — № 3. — С. 47–56.

148. Бокерия, Л.А. Желудочковые аритмии (современные аспекты консервативной терапии и хирургического лечения) / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревешвили, А.В. Ардашев. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 272 с.
149. Боровиков, В. П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В.П. Боровиков. — СПб. : Питер, 2001. — 656 с.
150. Васичкина, Е.С. Совершенствование подходов к диагностике и лечению жизнеопасных нарушений ритма и проводимости сердца у детей: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.08 и 14.01.05 / Васичкина Елена Сергеевна. – СПб., 2016. — 328 с.
151. Голухова, Е.З. Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка / Е.З. Голухова // Анналы аритмологии. — 2008. — Т. 3. — С. 5-23.
152. Диагностика некоронарогенных заболеваний у пациентов с желудочковыми тахикардиями / В.В. Грохотова, Р.Б. Татарский, Д.С. Лебедев [и др.] // Вестник аритмологии. — 2014. — Т. 75. — С. 41–48.
153. Поздние потенциалы у лиц с синдромом ранней реполяризации желудочков / Г.В. Гусаров, В.С. Морозкин, И.С. Антонова [и др.] // Вестник Аритмологии. — 1998. — Т. 10. — С. 55–57.
154. Кардиомиопатии и миокардиты : учебное пособие / П.Х. Джанашия, В.А. Круглов, В.А. Назаренко [и др.] — М.: Рос. гос. мед. ун-т, 2000. — С. 66–69.
155. Генетические Аспекты Внезапной Смерти / А.С. Жакупова, Д.Э. Ибрашева, Ж.М. Нуркина [и др.] // Биотехнология. Теория и практика. — 2012. — № 3. — С. 16-30.
156. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца (причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): руководство для врачей / М.С. Кушаковский. — СПб.: Гиппократ, 1992. — 544 с.
157. Хирургическое лечение некоронарогенных желудочковых тахикардий: возможности и трудности: тезисы / Д.С. Лебедев, А.С. Немков, Т.В. Трешкур [и др.] // Анналы аритмологии. — 2006. — Прил. А. — С. 106.

158. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. — 3-е изд. — М.: Медпрактика-М, 2008. — 456 с.
159. Овечкина, М.А. Сравнительный анализ эффективности радиочастотной катетерной абляции и консервативной антиаритмической терапии у пациентов с некоронарогенной желудочковой парасистолией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Овечкина Мария Андреевна. — СПб., 2012. — 103 с.
160. Пармон, Е.В. Особенности аритмогенной дисплазии правого желудочка / Е.В. Пармон // Бюллетень федерального центра сердца крови и эндокринологии им.В. А. Алмазова. — 2011. — С. 5–15.
161. Пармон, Е. В. Аритмогенная дисплазия правого желудочка - правильная постановка диагноза или гипердиагностика / Е.В. Пармон, И.А. Земсков // Сборник тезисов Инновации и прогресс в кардиологии. — 2014. — 193 с.
162. Пармон, Е.В. Реестр пациентов с АДПЖ / Е.В. Пармон, И.А. Земсков, Т.А. Куриленко // Сборник тезисов 16-й конгресс РОХМиНЭ. — 2015. — С. 50-51.
163. Пармон, Е.В. Как правильно диагностировать аритмогенную дисплазию правого желудочка / Е.В. Пармон, И.А. Земсков // Сборник тезисов LXXIII научно-практическая конференция. — 2014. —С. 67.
164. Реброва О.В. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.В. Реброва. — М.: Медиа-Сфера, 2002. — 312 с.
165. Некоронарогенные желудочковые нарушения ритма: классификация, диагностика, клинические проявления, лечение и прогноз / Т. Ф. Склярова, А. А. Шаварова, С. В. Волошко [и др.] // В кн.: Клиническая аритмология / А.В. Ардашев. — М.: Медпрактика-М, 2009. — С. 454–479.
166. Фогорос Р.Н. Антиаритмические средства / Р.Н. Фогорос; пер с англ. под ред. Ю. М. Позднякова, А.В. Тарасова. — 2-е изд. — М.: БИНОМ, 2009. — 200 с.