

На правах рукописи

Шомахов Руслан Анатольевич

**Неинвазивные маркеры
некоронарогенных желудочковых аритмий**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва 2016

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
академик РАН
Доктор медицинских наук,
профессор

Бокерия Лео Антонович

Макаренко Владимир Николаевич

Официальные оппоненты:

Андреев Денис Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кардиологическим отделением для больных инфарктом миокарда Университетской клинической больницы №1, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Вёрткин Аркадий Львович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии, фармакологии и скорой медицинской помощи.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр имени академика Б.В. Петровского».

Защита диссертации состоится «__» _____ 201__ г. в «__» часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ (121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ и на сайте www.bakulev.ru

Автореферат разослан «__» _____ 201__ г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на достижения современной кардиологии и кардиохирургии, по-прежнему остается на высоком уровне. В структуре кардиоваскулярной летальности в качестве особой медицинской проблемы следует выделить внезапную сердечную смерть (ВСС). По данным Американской Ассоциации Сердца и Американского Колледжа Кардиологов в США ежегодно происходит от 200 000 до 450 000 случаев ВСС. В Российской Федерации данный показатель составляет 200-250 тысяч в год (Бокерия Л.А., 2011). Желудочковые нарушения ритма (ЖНР) сердца представляют традиционный интерес врачей по причине их вклада в структуру летальности от ВСС. По данным ряда авторов в 70-80% случаев механизмом ВСС являются желудочковая тахикардия (ЖТ) и первичная фибрилляция желудочков (ФЖ), а в 20% случаев – брадиаритмии (Bayes de Luna A., 1989; Albert C.M., 2003; Бокерия Л.А., 2011). Среди этиологических факторов на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится 75-80% случаев развития ВСС. Остальные случаи ВСС обусловлены некоронарогенными заболеваниями миокарда. К ним относят кардиомиопатии, воспалительные заболевания миокарда, ионные каналопатии, врожденные и приобретенные пороки, амилоидоз и саркоидоз сердца (Бокерия Л.А., 2002). Некоронарогенные желудочковые аритмии (ЖА) составляют около 10-30 % от всех ЖНР сердца и вносят существенный вклад в структуру летальности пациентов молодого возраста, составляющих активный слой населения (Бокерия Л.А, Голухова Е.З., 2003). Большей частью, эти больные не имеют значимых отклонений, которые могут быть выявлены при диспансерных осмотрах, и включение их в группу активного диагностического поиска

становится возможным только после манифестации аритмического синдрома. До последнего времени чётко не определены критерии стратификации риска и первичной профилактики ВСС у больных с неишемическими ЖА без манифестирующей сердечной патологии. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с некоронарогенными ЖНР в большинстве случаев не нарушена, что не позволяет использовать этот параметр в качестве критерия для отбора на имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов (КВД). Новые методы диагностики, такие как магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением (МРТ с КУ), по данным исследований последних лет дают ценную информацию для прогнозирования аритмических событий. Помимо этого, использование расширенного протокола обследования позволяет во многих случаях выявить субстрат ЖА, что может радикально менять тактику лечения пациентов с некоронарогенными аритмиями. Отдельный интерес представляют результаты интервенционного лечения идиопатических ЖА. Вышеизложенные обстоятельства определяют актуальность данной научной работы.

Цель исследования: изучение комплекса неинвазивных маркеров и результатов интервенционного лечения идиопатических некоронарогенных ЖА.

Задачи исследования:

1. Исследовать морфо-функциональные особенности сердечной архитектоники, разработать алгоритм расширенной этапной диагностики, выявить возможный субстрат ЖА у пациентов с идиопатическими нарушениями ритма.
2. Оценить роль методики МРТ с КУ как маркера некоронарогенных ЖА.

3. Выявить и оценить роль классических маркеров некоронарогенных ЖА в исследуемой группе пациентов (данные аритмологического анамнеза, градация ЖА, масса миокарда ЛЖ, результаты инвазивного электрофизиологического исследования).
4. Выявить предикторы постановки антиаритмических устройств и маркеры аритмических событий в группе пациентов с имплантированными КВД в сроки наблюдения 1 год.
5. Оценить результаты и маркеры эффективной радиочастотной абляции (РЧА) некоронарогенных ЖА в сроки наблюдения 3 месяца.

Научная новизна. Впервые выполнено комплексное обследование пациентов с идиопатическими ЖНР, включающее применение инвазивного эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭФИ) и МРТ с КУ с целью выявления новых маркеров некоронарогенных ЖА.

Практическая значимость. Результаты исследования показали оправданность использования расширенного протокола обследования пациентов с идиопатическими ЖНР, который позволил выявить субстрат ЖА у большинства больных. Это дает возможность дифференцированного подхода при отборе пациентов на процедуры РЧА и имплантацию КВД. Оценка % фиброза миокарда ЛЖ, определяемого по данным МРТ с КУ имеет высокую ценность в плане прогнозирования аритмических событий в изученной группе больных. Показан хороший эффект комбинированного подхода в лечении неишемических ЖА, проанализированы результаты РЧА и критерии ее эффективности, что может быть использовано в практической деятельности.

Положения, выносимые на защиту:

Группа пациентов с некоронарогенными ЖНР без манифестирующей сердечной патологии отличается высокой клинической и нозологической гетерогенностью, применение разработанного расширенного протокола обследования позволяет в значительном числе случаев выявить субстрат ЖА.

Пациенты, имеющие значимый фиброз миокарда ЛЖ, определяемый по данным МРТ с КУ, достоверно чаще имеют синкопальные состояния в анамнезе и устойчивую ЖТ, у этой категории больных достоверно выше риск индукции устойчивой ЖТ при ЭФИ, имплантации КВД и последующей электротерапии. Линейные и объемные показатели ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) достоверно выше у пациентов, имеющих значимый фиброз миокарда ЛЖ.

Синкопальные состояния, спонтанная ЖТ, индукция ЖТ при ЭФИ, нахождение источника аритмии в ЛЖ, большой объем фиброза ЛЖ, расширение камер сердца и наличие структурной патологии (некомпактный миокард ЛЖ, аритмогенная дисплазия ПЖ) достоверно ассоциированы с имплантацией КВД и разрядами КВД. Отсутствие перечисленных признаков, а также локализация источника аритмии в ПЖ (выводной отдел ПЖ, приточный отдел ПЖ) определяют группу пациентов низкого риска.

Предикторами имплантации КВД являются наличие синкопальных состояний, спонтанная устойчивая ЖТ, значимый фиброз миокарда ЛЖ, индукция ЖТ при ЭФИ, наличие некомпактного миокарда ЛЖ (НМЛЖ) и аритмогенной дисплазии ПЖ (АДПЖ), а также нахождение источника аритмии в ЛЖ, в частности в области приточного отдела ЛЖ. Также у пациентов с имплантированными КВД достоверно больше линейные и объемные показатели камер сердца.

Факторами, ассоциированными с эффективностью РЧА некоронарогенных ЖА, являются нахождение очага аритмии в ПЖ, в частности в области выводного отдела ПЖ. Возраст, % фиброза миокарда ЛЖ и конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ у пациентов с эффективной РЧА достоверно ниже.

Маркерами неэффективности комбинированного лечения (РЧА + антиаритмическая терапия) являются наличие синкопальных состояний, устойчивая ЖТ, комбинированное бивентрикулярное накопление контраста и значимый фиброз миокарда ЛЖ по данным МРТ. Вероятность неэффективного лечения увеличивает также индукция ЖТ при ЭФИ, наличие НМЛЖ и АДПЖ, нахождение очага аритмии в ЛЖ, в частности в области приточного отдела ЛЖ.

Реализация результатов работы. Результаты исследования внедрены в клиническую практику и применяются при обследовании и лечении пациентов с ЖА в ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ. Так же могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике кардиохирургических и кардиологических центров Российской Федерации.

Апробация работы. Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на XX и XXI Всероссийских съездах сердечно - сосудистых хирургов (Москва, 2014-2015); XIX и XX Ежегодной научной сессии ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2015-2016). Диссертация апробирована на объединенной научной конференции отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, рентгенодиагностического отдела, лаборатории интраоперационной диагностики и лечения аритмий (Москва, 27 апреля 2016 года).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 работ в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура диссертации. Диссертация содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, изложение полученных результатов, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Библиография включает 131 источник: 29 отечественных и 102 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками и 33 таблицами. Материал исследования изложен на 169 страницах.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных

В исследование включено 99 пациентов с идиопатическими ЖНР высоких градаций, проходивших обследование и лечение в отделении неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии НЦССХ им. А.Н. Бакулева с 2007 по 2015 год. Средний возраст пациентов составил $37,5 \pm 15,3$ лет, из них 53 (53,5%) мужчин. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Среднее значение	% (n)
Возраст, лет	$37,5 \pm 15,3$	-
Пол, мужчины	-	53,5% (53)
Синкопе	-	24,2% (24)
Спонтанная ЖТ	-	49,5% (49)
Устойчивая ЖТ	-	15,2% (15)
Неустойчивая ЖТ	-	34,3% (34)
Число ЖЭС/сутки	19483 ± 11969	-

Критерии включения в исследование: пациенты, имеющие ЖНР высоких градаций по модифицированной шкале М. Ryan, частую

желудочковую экстрасистолию (ЖЭС) более 10 000 в сутки, пароксизмы устойчивой и неустойчивой ЖТ.

Критерии исключения: различные формы ИБС, наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или инвазивной ангиографии, положительная проба с физической нагрузкой при проведении тредмил-теста.

Методы

При обследовании пациентов применялся комплексный подход, включающий сбор анамнеза, физикальное обследование, стандартную ЭКГ, холтеровское мониторирование (ХМ), тредмил-тест, трансторакальную ЭХОКГ, МРТ с КУ с обсчетом % фиброза миокарда ЛЖ, инвазивное ЭФИ с программированной стимуляцией желудочков с целью индукции ЖА, селективную коронарографию или МСКТ коронарных артерий (по показаниям). Для оценки эффективности лечения всем пациентам при поступлении в стационар, на 2-3 сутки после РЧА или имплантации КВД, а также через 3 месяца после выписки проводилось ХМ ЭКГ. Критерии эффективного лечения были определены как элиминация эктопической желудочковой активности более чем на 90% от исходных показателей с отсутствием групповых ЖЭС и пароксизмов ЖТ при ХМ.

Статистическая обработка. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ «Microsoft Excel» и «IBM SPSS Statistics» v.19.0.

Результаты собственных исследований

Алгоритм этапной диагностики и нозологическая характеристика пациентов с некоронарогенными ЖНР. Средние объемные и линейные показатели размеров камер сердца, масса

миокарда и фракция выброса (ФВ) ЛЖ, измеренные при помощи МРТ сердца представлены в таблице 2.

Таблица 2. МРТ-параметры общей популяции больных с некоронарогенными ЖА

Параметр	Среднее значение
КСР ЛЖ, см	$3,2 \pm 0,7$
КДР ЛЖ, см	$5,0 \pm 0,6$
КСО ЛЖ, мл	$55,1 \pm 21,8$
КДО ЛЖ, мл	$135,1 \pm 32,8$
УО ЛЖ, мл	$80,3 \pm 19,5$
ФВ ЛЖ, %	$60,0 \pm 9,0$
Масса миокарда ЛЖ, г.	$110,5 \pm 29,3$
КСР ПЖ, см	$2,6 \pm 0,6$
КДР ПЖ, см	$3,8 \pm 0,6$
КСО ПЖ, мл	$63,4 \pm 29,9$
КДО ПЖ, мл	$125,1 \pm 41,0$
ФВ ПЖ, %	$50,1 \pm 10,3$

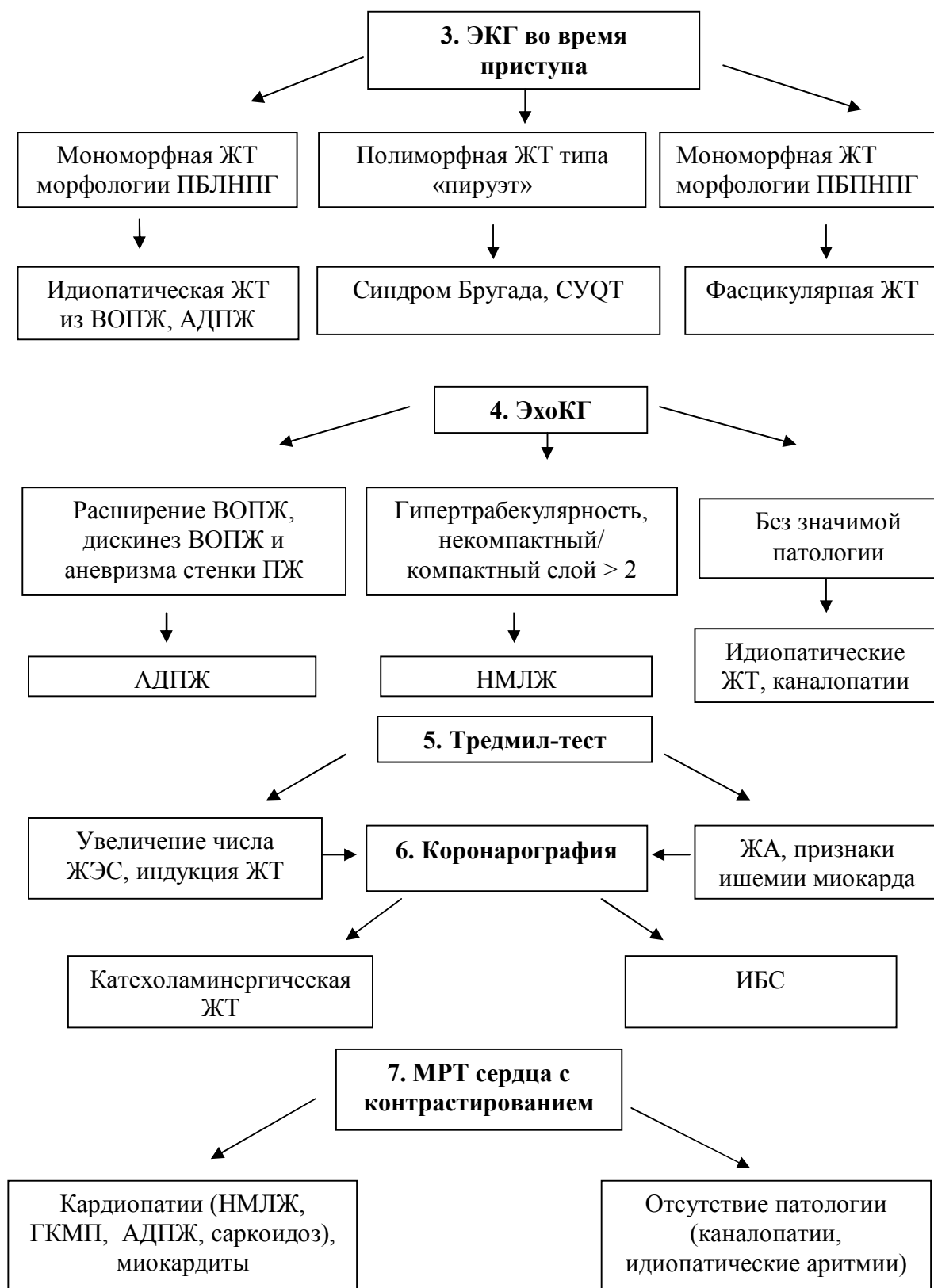
Всем пациентам выполнен развернутый протокол диагностики с применением МРТ с КУ, что позволило повысить диагностическую точность, выявить субстрат некоронарогенных ЖА у значительного числа больных (таблица 3).

Таблица 3. Алгоритм этапной диагностики у пациентов с ЖА



Таблица 3. Алгоритм этапной диагностики у пациентов с ЖА

(продолжение)



По данным нашего исследования, значимые органические заболевания сердца были выявлены у 69 (69,7%) из 99 пациентов. Нозологическая характеристика пациентов с некоронарогенными ЖА представлена в таблице 4.

Таблица 4. Нозологическая характеристика пациентов с некоронарогенными ЖА

Нозология	n (%)
Постмиокардитический кардиосклероз (ПМКС)	52 (52,6)
АДПЖ	7 (7,1)
НМЛЖ	4 (4,0)
Фасцикулярная ЖТ	2 (2,0)
Синдром Бругада	1 (1,0)
Миксоматоз митрального клапана	1 (1,0)
Двустворчатый аортальный клапан	1 (1,0)
Коронаро-сердечная фистула	1 (1,0)
Идиопатические аритмии	30 (30,3)

Оценка зон позднего накопления гадолиния по данным МРТ как маркера аритмических событий у пациентов с некоронарогенными ЖА. МРТ сердца выполнена в 87,9% случаев (n=87), МРТ с КУ в 81,8% (n=81). Наличие зон позднего накопления гадолиния выявлено в 79,3% случаев (n=69). У 71% (n=49) пациентов выявлено комбинированное бивентрикулярное накопление контрастного препарата (КП). Во всех случаях отмечалось субэпикардальное или интрамиокардиальное накопление КП, либо их сочетание.

Произведен статистический анализ частоты аритмических событий в зависимости от % рубцовой зоны ЛЖ. В соответствии с результатами ROC-анализа пациенты были разделены на две группы - с фиброзом ЛЖ более 4% включительно и менее 4%. Общая характеристика двух групп представлена в таблице 5.

У пациентов со значимым объемом рубцового поражения ЛЖ ($\geq 4\%$) линейные размеры и объемные показатели ЛЖ и ПЖ были достоверно выше, а ФВ ЛЖ закономерно ниже, хотя и находилась в пределах нормальных значений. При этом суточное число ЖА у

пациентов с фиброзом ЛЖ $\geq 4\%$ было ниже, а масса миокарда ЛЖ в двух группах больных достоверно не различалась.

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов с фиброзом ЛЖ более 4% и менее 4% (Ме - медиана)

Параметр	Фиброз ЛЖ $\geq 4\%$	Фиброз ЛЖ $< 4\%$	p - уровень
Число пациентов	13	65	-
Возраст, лет	$43,4 \pm 16,8$	$37,4 \pm 14,9$	0,2
ЖЭС/сутки, Ме	1551	22256	0,0008
КСР ЛЖ, см	$3,5 \pm 1,1$	$3,1 \pm 0,6$	0,081
КДР ЛЖ, см	$5,4 \pm 0,8$	$4,8 \pm 0,5$	0,0027
КСО ЛЖ, мл	$76,6 \pm 28,4$	$51,5 \pm 18,7$	0,0001
КДО ЛЖ, мл	$169,2 \pm 38,2$	$129,9 \pm 28,3$	0,0001
УО ЛЖ, мл	$93,6 \pm 24,1$	$78,7 \pm 17,7$	0,011
ФВ ЛЖ, %	$55,6 \pm 9,4$	$61,2 \pm 8,8$	0,044
Масса миокарда ЛЖ, г	$122,2 \pm 26,6$	$108,4 \pm 30,1$	0,15
КСР ПЖ, см	$2,9 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,6$	0,047
КДР ПЖ, см	$4,1 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,6$	0,042
КСО ПЖ, мл	$90,3 \pm 52,8$	$57,5 \pm 20,0$	0,0005
КДО ПЖ, мл	$165,3 \pm 61,2$	$117,4 \pm 31,7$	0,0002
ФВ ПЖ, %	$46,8 \pm 13,7$	$51,4 \pm 8,9$	0,14

При сравнительном анализе частоты аритмических событий в двух группах были получены данные, представленные в таблице 6.

Пациенты с фиброзом миокарда ЛЖ $\geq 4\%$ достоверно чаще имели синкопальные состояния в анамнезе (отношение шансов (ОШ)=8,8; $p=0,0017$), документированную ЖТ (ОШ=4,1; $p=0,017$), в частности устойчивую ЖТ (ОШ=19,2; $p=0,0002$). Кроме того, у этих пациентов чаще индуцировалась ЖТ при эндокардиальном ЭФИ (ОШ=8,3; $p=0,005$), в том числе устойчивая (ОШ=19,7; $p=0,012$) и полиморфная ЖТ (ОШ=17,7; $p=0,004$). Также больным с объемом рубца $\geq 4\%$ значительно чаще имплантировались КВД (ОШ=14,0; $p=0,0017$), при этом срабатывания антиаритмических устройств отмечены более чем у половины пациентов (53,8%), в то время, как ни один больной с фиброзом миокарда ЛЖ $< 4\%$ не перенес разряда КВД ($p=0,0006$).

Таблица 6. Сравнительный анализ различных долей признаков между 2-мя группами

Параметр	Фиброз ЛЖ $\geq 4\%$		Фиброз ЛЖ $< 4\%$		р-уровень	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%			от	до
Число пациентов	13	100	65	100	-	-	-	-
Синкопе	8	61,5	10	15,4	0,0017	8,8	2,39	32,5
Спонтанная ЖТ	10	76,9	29	44,6	0,017	4,1	1,04	16,4
Неустойчивая ЖТ	2	15,4	24	36,9	0,07	0,3	0,06	1,5
Устойчивая ЖТ	8	61,5	5	7,7	0,0002	19,2	4,54	81,2
Индукция ЖТ при ЭФИ	7	53,8	8	12,3	0,005	8,3	2,23	31,1
Индукция неустойчивой ЖТ	2	15,4	6	9,2	0,56	1,8	0,32	10,0
Индукция устойчивой ЖТ	5	38,5	2	3,1	0,012	19,7	3,26	118,8
Индукция полиморфной ЖТ	6	46,2	3	4,6	0,004	17,7	3,61	86,9
Индукция ФЖ	1	7,7	2	3,1	0,55	2,6	0,22	31,3
РЧА	8	61,5	53	81,5	0,17	0,4	0,10	1,3
Имплантация КВД	7	53,8	5	7,7	0,0017	14,0	3,38	58,0
Разряды КВД	7	53,8	0,0	53,8	0,0006	-	-	-

Предикторы имплантации КВД и маркеры аритмических событий в отдаленные сроки наблюдения у пациентов с некоронарогенными ЖА. По результатам проведенных исследований и на основании данных анамнеза 12 пациентам (12,1%) из 99 был установлен КВД. Сравнительная характеристика пациентов с КВД и без КВД представлена в таблице 7.

У пациентов с имплантированными устройствами линейные размеры и объемные показатели ЛЖ и ПЖ были достоверно выше, а ФВ достоверно не различалась. Процент фиброза миокарда ЛЖ оказался значительно выше у больных с КВД (5,0% против 1,0%). Масса миокарда ЛЖ также была выше в группе пациентов с антиаритмическими устройствами, уровень различий между группами

стремился к достоверному ($p=0,067$). Суточное число ЖЭС у больных с КВД было достоверно ниже (1997 против 21308).

Таблица 7. Сравнительная характеристика пациентов с КВД и без КВД
(Ме-медиана)

Параметр	КВД (+)	КВД (-)	p - уровень
Число пациентов	12	87	-
Возраст, лет	$43,6 \pm 14,6$	$36,6 \pm 15,3$	0,14
% фиброза миокарда ЛЖ, Ме	5,0	1,0	0,0001
ЖЭС/сутки, Ме	1997	21308	0,0019
КСР ЛЖ, см	$3,6 \pm 1,1$	$3,2 \pm 0,6$	0,05
КДР ЛЖ, см	$5,3 \pm 0,8$	$4,9 \pm 0,5$	0,06
КСО ЛЖ, мл	$78,3 \pm 31,6$	$51,9 \pm 18,2$	0,0001
КДО ЛЖ, мл	$172,1 \pm 37,0$	$130,0 \pm 28,9$	0,0001
УО ЛЖ, мл	$94,6 \pm 24,8$	$78,3 \pm 17,9$	0,0006
ФВ ЛЖ, %	$56,0 \pm 12,2$	$60,6 \pm 8,5$	0,099
Масса миокарда ЛЖ, г	$126,2 \pm 23,7$	$108,0 \pm 29,4$	0,067
КСР ПЖ, см	$3,1 \pm 0,8$	$2,5 \pm 0,6$	0,004
КДР ПЖ, см	$4,2 \pm 0,7$	$3,7 \pm 0,6$	0,026
КСО ПЖ, мл	$95,9 \pm 57,2$	$58,4 \pm 19,3$	0,0001
КДО ПЖ, мл	$176,7 \pm 58,4$	$117,1 \pm 31,2$	0,0001
ФВ ПЖ, %	$48,3 \pm 14,7$	$50,3 \pm 9,6$	0,57

При сравнительном анализе различий двух групп были получены данные, представленные в таблице 8.

В группе пациентов с имплантированными КВД достоверно чаще встречались синкопе в анамнезе (ОШ=14,4; $p=0,001$), спонтанная устойчивая ЖТ (ОШ=22,9; $p=0,0001$). Помимо этого, при проведении ЭФИ среди этих больных чаще индуцировалась ЖТ (ОШ=43,3; $p=0,0001$), в том числе устойчивая (ОШ=14,8; $p=0,012$), неустойчивая (ОШ=11,7; $p=0,015$) и полиморфная ЖТ ($p=0,0001$).

Наличие фиброза миокарда ЛЖ $\geq 4\%$ значительно увеличивало вероятность имплантации КВД (ОШ=14,0; $p=0,0012$). Необходимость постановки антиаритмических устройств чаще возникала у больных с диагнозом НМЛЖ (ОШ=8,5; $p=0,018$) и АДПЖ (ОШ=6,9; $p=0,0097$). Локализация аритмогенных очагов в следующих зонах была

ассоциирована с имплантацией КВД: приточный отдел ЛЖ (ПОЛЖ), выводной отдел ЛЖ (ВОЛЖ) и верхушка ПЖ ($p=0,062$). В целом нахождение источника аритмии в ЛЖ было достоверно связано с более частой постановкой КВД (ОШ=6,2; $p=0,008$). Аритмии, исходящие из ПЖ, в частности из выводного отдела ПЖ (ВОПЖ), протекали более доброкачественно и реже требовали имплантации антитахикардических устройств (ОШ=0,14; $p=0,001$).

Таблица 8. Сравнительный анализ различий долей признаков между 2-мя группами (* - критерий Хи-квадрат)

Параметр	КВД (+)		КВД (-)		р - уровень	ОШ	95% ДИ	
	п	%	п	%			от	до
Число пациентов	12	100	87	100	-	-	-	-
Синкопе	9	75,0	15	17,2	0,0001	14,4	2,39	32,5
Спонтанная ЖТ	12	100	37	42,5	0,0002*	-		
Неустойчивая ЖТ	4	33,3	30	34,5	0,94	0,9	0,26	3,4
Устойчивая ЖТ	8	66,7	7	8,0	0,0001	22,9	5,48	95,3
Фиброз миокарда ЛЖ $\geq 4\%$	7	58,3	6	9,1	0,0012	14,0	3,38	58,0
Индукция ЖТ при ЭФИ	10	83,3	9	10,3	0,0001	43,3	8,18	229,7
Индукция неустойчивой ЖТ	5	41,7	5	5,7	0,015	11,7	2,72	50,5
Индукция устойчивой ЖТ	5	41,7	4	4,6	0,012	14,8	3,23	68,1
Индукция полиморфной ЖТ	9	75,0	0	0,0	0,0001	-	-	-
Индукция ФЖ	3	25,0	0	0,0	0,062	-	-	-
НМЛЖ	2	16,7	2	2,3	0,018*	8,5	1,08	67,1
АДПЖ	3	25,0	4	4,6	0,0097*	6,9	1,33	35,9
ПЖ аритмии	6	50,0	73	83,9	0,026	0,2	0,05	0,68
ЛЖ аритмии	7	58,3	16	18,4	0,008	6,2	1,75	22,1
ВОПЖ	3	25,0	61	70,1	0,001	0,14	0,04	0,6
Верхушка ПЖ	3	25,0	0	0,0	0,062	-	-	-
ПОЛЖ	4	33,3	4	4,6	0,04	10,4	2,17	49,6
ВОЛЖ	3	25,0	0	0,0	0,062	-	-	-

С целью определения маркеров аритмических событий был произведен анализ данных пациентов с имплантированными КВД.

Средние сроки наблюдения составили $34,4 \pm 19,8$ месяцев (от 14 до 82 месяцев). В указанные сроки наблюдения оправданный разряд КВД по поводу ЖТ/ФЖ был зарегистрирован у 7 (58,3%) из 12 пациентов.

Сравнительная характеристика исследуемых параметров представлена в таблице 9.

Таблица 9. Сравнительная характеристика пациентов с разрядами КВД и без разрядов КВД (Ме-медиана)

Параметр	Разряд КВД (+)	Разряд КВД (-)	p -уровень
Число пациентов	7	5	-
Возраст, лет	$46,6 \pm 16,3$	$39,4 \pm 12,1$	0,43
% фиброза миокарда ЛЖ, Ме	6,0	2,0	0,08
ЖЭС/сутки, Ме	1085	20143	0,13
КСР ЛЖ, см	$3,8 \pm 1,4$	$3,3 \pm 0,5$	0,42
КДР ЛЖ, см	$5,6 \pm 0,9$	$4,8 \pm 0,4$	0,09
КСО ЛЖ, мл	$88,0 \pm 32,2$	$64,6 \pm 28,0$	0,22
КДО ЛЖ, мл	$190,3 \pm 26,7$	$146,6 \pm 36,2$	0,04
УО ЛЖ, мл	$103,7 \pm 22,6$	$81,8 \pm 23,9$	0,14
ФВ ЛЖ, %	$55,1 \pm 12,0$	$57,2 \pm 13,8$	0,79
Масса миокарда ЛЖ, г	$126,5 \pm 24,3$	$125,8 \pm 26,4$	0,96
КСР ПЖ, см	$3,3 \pm 0,9$	$2,8 \pm 0,8$	0,37
КДР ПЖ, см	$4,4 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,8$	0,21
КСО ПЖ, мл	$113,2 \pm 68,5$	$70,0 \pm 22,5$	0,27
КДО ПЖ, мл	$203,2 \pm 61,2$	$137,0 \pm 22,1$	0,076
ФВ ПЖ, %	$47,7 \pm 16,4$	$49,3 \pm 14,0$	0,88

Среднее значение КДО ЛЖ было достоверно выше у пациентов, перенесших разряд КВД (190,3 мл против 146,6 мл; $p=0,04$), такая же тенденция отмечалась в отношении КДО ПЖ (203,2 мл против 137 мл; $p=0,076$). Процент фиброза миокарда ЛЖ был выше у больных, получивших электротерапию (6,0% против 2,0%), хотя различия не достигали статистически значимого уровня ($p=0,08$).

При сравнительном двух групп было получено, что лишь наличие устойчивой ЖТ в анамнезе достоверно ассоциировано с разрядами КВД ($p=0,004$). Остальные изученные параметры не увеличивали вероятность электротерапии у пациентов с КВД, что вероятно связано с малым количеством пациентов в сравниваемых группах.

Результаты интервенционного лечения некоронарогенных ЖА. Оперативное лечение выполнено у 92,9% больных (n=92); в том числе РЧА ЖА в 80,8% случаев (n=80), имплантация КВД в 12,1% (n=12). Эффективность изолированной РЧА в группе больных с ПЖ аритмиями составила 67,2 % (43 пациента из 64). Значимо ниже эффективность абляции была у пациентов при локализации очага в ЛЖ – 33,3% (4 пациента из 12). РЧА была неэффективна у всех больных с множественными очагами (n=4), располагающимися в обоих желудочках. Наибольшая эффективность (71,2%) отмечалась при локализации аритмии в ВОПЖ, у 37 пациентов из 52 абляция в данной анатомической области дала свободу от аритмий и приема лекарственных препаратов в изученные сроки наблюдения.

С целью определения факторов, ассоциированных с хорошими результатами изолированной РЧА, был произведен сравнительный статистический анализ в двух группах пациентов (таблица 10).

Таблица 10. Сравнительная характеристика пациентов с эффективной и неэффективной РЧА (Ме-медиана)

Параметр	Эффективная РЧА	Неэффективная РЧА	р - уровень
Число пациентов	47	42	-
Возраст, лет	32,5 ± 15,3	42,2 ± 14,5	0,003
% фиброза миокарда ЛЖ, Ме	1,0	2,0	0,043
ЖЭС/сутки, Ме	24274	14123	0,002
КСР ЛЖ, см	3,3 ± 0,6	3,2 ± 0,8	0,55
КДР ЛЖ, см	4,9 ± 0,5	5,0 ± 0,7	0,47
КСО ЛЖ, мл	51,2 ± 18,6	58,1 ± 25,3	0,14
КДО ЛЖ, мл	126,7 ± 28,9	140,9 ± 35,4	0,041
УО ЛЖ, мл	76,1 ± 17,9	83,0 ± 20,3	0,09
ФВ ЛЖ, %	60,5 ± 9,0	59,7 ± 9,4	0,68
Масса миокарда ЛЖ, г	100,7 ± 27,4	115,3 ± 29,3	0,043
КСР ПЖ, см	2,5 ± 0,6	2,7 ± 0,7	0,25
КДР ПЖ, см	3,7 ± 0,7	3,9 ± 0,6	0,045
КСО ПЖ, мл	58,8 ± 20,5	69,0 ± 39,1	0,19
КДО ПЖ, мл	115,0 ± 32,0	134,1 ± 50,8	0,07
ФВ ПЖ, %	49,1 ± 11,2	50,1 ± 9,8	0,69

При выполнении анализа в группу неэффективной РЧА также были включены пациенты (n=9), которым был имплантирован КВД, ввиду невозможности выполнения РЧА (быстрые некартируемые аритмии, индуцированные при ЭФИ и сопровождавшиеся нестабильной гемодинамикой). В группе эффективной изолированной РЧА средний возраст пациентов был достоверно ниже (32,5 года против 42,2 лет; $p=0,003$), также были ниже % фиброза миокарда (1,0% против 2,0%; $p=0,043$) и средние значения КДО ЛЖ (126,7 мл против 140,9 мл; $p=0,041$). Помимо этого, достоверно различалась масса миокарда ЛЖ (100,7 г против 115,3 г; $p=0,043$); КДР ПЖ (3,7 см против 3,9 см; $p=0,045$) и суточное число ЖЭС (24274 против 14123; $p=0,002$).

При сравнительном анализе двух групп было выявлено, что нахождение очага аритмии в ПЖ значимо увеличивало эффективность абляции и свободу от приема антиаритмических препаратов (ОШ=5,4; 95% ДИ 1,6-18,0; $p=0,0038$). Данная закономерность наиболее справедливо прослеживалась в отношении ЖА из ВОПЖ (ОШ=4,5; 95% ДИ 1,8-11,3; $p=0,0009$).

По результатам ХМ, выполненного через 3 месяца после выписки больных, определено, что в 8 случаях РЧА, дополненная антиаритмической терапией, была неэффективна, при этом 3 больным в последующем потребовалась имплантация КВД. Помимо этого, у 9 пациентов выполнить РЧА не представлялось возможным (быстрые некартируемые при ЭФИ аритмии, сопровождавшиеся нестабильной гемодинамикой), им также в последующем был имплантирован КВД. Таким образом, эффективность комбинированного лечения составила 80,9%.

Произведен анализ причин неэффективного комбинированного лечения (таблица 11). У пациентов с неэффективными результатами

комбинированного лечения % фиброза миокарда ЛЖ был значимо выше (3,0% против 1,0%; $p=0,0018$), также достоверно выше были объемные параметры ЛЖ, линейные и объемные параметры ПЖ.

Таблица 11. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от эффективности комбинированного лечения (Ме-медиана)

Параметр	Неэффективное лечение	Эффективное лечение	р - уровень
Число пациентов	17	72	-
Возраст, лет	40,3 ± 15,2	36,3 ± 15,7	0,35
% фиброза миокарда ЛЖ, Ме	3,0	1,0	0,0018
ЖЭС/сутки, Ме	10441	22604	0,0012
КСР ЛЖ, см	3,5 ± 1,0	3,2 ± 0,6	0,12
КДР ЛЖ, см	5,1 ± 0,7	4,9 ± 0,6	0,13
КСО ЛЖ, мл	68,4 ± 31,3	51,2 ± 18,2	0,0033
КДО ЛЖ, мл	157,5 ± 28,9	127,8 ± 28,5	0,0005
УО ЛЖ, мл	90,2 ± 22,1	76,8 ± 17,7	0,009
ФВ ЛЖ, %	58,4 ± 11,3	60,5 ± 8,6	0,39
Масса миокарда ЛЖ, г	116,0 ± 28,1	105,8 ± 29,3	0,25
КСР ПЖ, см	2,9 ± 0,7	2,5 ± 0,6	0,035
КДР ПЖ, см	4,1 ± 0,6	3,7 ± 0,6	0,023
КСО ПЖ, мл	83,7 ± 52,1	58,3 ± 20,1	0,006
КДО ПЖ, мл	158,0 ± 60,4	115,2 ± 32,0	0,0007
ФВ ПЖ, %	49,1 ± 12,7	49,7 ± 10,0	0,87

При сравнительном анализе было получено, что факторами, ассоциированными с неэффективностью комбинированного лечения, являются наличие синкопе в анамнезе (ОШ=5,1; 95% ДИ 1,6-5,7; $p=0,008$), спонтанная ЖТ (ОШ=10,5; 95% ДИ 2,2-49,4; $p=0,0001$), в частности устойчивая ЖТ (ОШ=12,4; 95% ДИ 3,5-43,9; $p=0,0006$). Значимо чаще у пациентов с неудовлетворительными результатами лечения определялось комбинированное бивентрикулярное накопление КП при МРТ (ОШ=3,4; 95% ДИ 1,1-10,5; $p=0,023$), фиброз миокарда ЛЖ $\geq 4\%$ (ОШ=7,7; 95% ДИ 2,2-27,6; $p=0,009$), индуцировалась ЖТ при ЭФИ (ОШ=14,7; 95% ДИ 4,3-50,2; $p=0,0001$). Наличие НМЛЖ (ОШ=9,5; 95% ДИ 0,8-111,3; $p=0,033$) и АДПЖ (ОШ=4,9; 95% ДИ 0,9-27,0; $p=0,046$) также было ассоциировано с неэффективностью

комбинированного лечения. Также неблагоприятным фактором явилось нахождение очага аритмии в ЛЖ (ОШ=5,6; 95% ДИ 1,8-17,5; $p=0,006$), в частности в области ПОЛЖ (ОШ=10,8; 95% ДИ 1,8-65,0; $p=0,05$) и ВОЛЖ ($p=0,0003$).

Выводы

1. Группа пациентов с некоронарогенными ЖНР без манифестирующей сердечной патологии отличается высокой клинической и нозологической гетерогенностью, применение разработанного расширенного протокола обследования позволяет в 69,7% случаев выявить субстрат ЖА.
2. Пациенты, имеющие фиброз миокарда ЛЖ $\geq 4\%$, определяемый по данным МРТ с контрастированием, достоверно чаще имеют синкопальные состояния в анамнезе (ОШ=8,8) и устойчивую ЖТ (ОШ=19,2). Также у этой категории больных достоверно выше риск индукции устойчивой ЖТ при ЭФИ (ОШ=19,7), имплантации КВД (ОШ=14,0) и последующей электротерапии. Линейные и объемные показатели ЛЖ и ПЖ достоверно выше у пациентов с фиброзом миокарда ЛЖ $\geq 4\%$.
3. Синкопальные состояния, спонтанная ЖТ, индукция ЖТ при эндоЭФИ, нахождение источника аритмии в ЛЖ, большой объем фиброза ЛЖ, расширение камер сердца и наличие структурной патологии (НМЛЖ, АДПЖ) достоверно ассоциированы с имплантацией КВД и разрядами КВД. Отсутствие перечисленных признаков, а также локализация источника аритмии в ПЖ (ВОПЖ, ПОПЖ) определяют группу пациентов низкого риска.
4. Предикторами имплантации КВД являются наличие синкопальных состояний (ОШ=14,4), спонтанная устойчивая ЖТ (ОШ=22,9), фиброз миокарда ЛЖ $\geq 4\%$ (ОШ=14,0), индукция ЖТ при эндоЭФИ (ОШ=43,3),

наличие НМЛЖ (ОШ=8,5) и АДПЖ (ОШ=6,9), а также нахождение источника аритмии в ЛЖ (ОШ=6,2), в частности в области ПОЛЖ (ОШ=10,4). Также у пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами достоверно больше линейные и объемные показатели камер сердца и объем рубцовой зоны ЛЖ.

5. Эффективность изолированной РЧА в исследованной группе пациентов с некоронарогенными ЖА за 3 месяца наблюдения составляет 58,8%, наибольшая эффективность отмечается при локализации очага аритмии в ВОПЖ (71,2%). Суммарная эффективность комбинированного лечения (РЧА + антиаритмическая терапия) составляет 80,9%. Факторами, ассоциированными с эффективностью РЧА некоронарогенных ЖА, являются нахождение очага аритмии в ПЖ (ОШ=5,4), в частности в области ВОПЖ (ОШ=4,5). Возраст, процент фиброза миокарда ЛЖ и КДО ЛЖ у пациентов с эффективной РЧА достоверно ниже.

6. Маркерами неэффективности комбинированного лечения являются наличие синкопальных состояний (ОШ=5,1), устойчивая ЖТ (ОШ=12,4), комбинированное право-левожелудочковое накопление контраста по данным МРТ (ОШ=3,4), фиброз миокарда ЛЖ $\geq 4\%$ (ОШ=7,7). Вероятность неэффективного лечения увеличивает также индукция ЖТ при эндоЭФИ (ОШ=14,7), наличие НМЛЖ (ОШ=9,5) и АДПЖ (ОШ=4,9), нахождение очага аритмии в ЛЖ (ОШ=5,6), в частности в области ПОЛЖ (ОШ=10,8).

Практические рекомендации

1. Пациентам с ЖНР с целью исключения ИБС, как наиболее частой причины ЖА, показано выполнение КТ коронарных артерий или инвазивной коронароангиографии, а при низкой предтестовой

вероятности ИБС и отсутствии манифестирующих форм ионных каналопатий – ЭКГ-пробы с физической нагрузкой.

2. У больных с некоронарогенными ЖА с целью выявления структурной патологии сердца целесообразно использование расширенного протокола диагностики, включающего, наряду со стандартными исследованиями, данные МРТ сердца с контрастированием.

3. С целью стратификации риска и дифференциального подхода в лечении, определения показаний к имплантации КВД необходимо учитывать следующие параметры: эпизоды остановки сердца в анамнезе, градацию ЖА, линейные и объемные показатели желудочков сердца, объем рубцовой зоны ЛЖ, данные инвазивного ЭФИ (индукция ЖТ и локализация очага аритмии), наличие органического заболевания сердца.

4. РЧА может быть рекомендована как эффективный и безопасный метод интервенционного лечения ЖНР, особенно при локализации источника аритмии в ВОПЖ. При недостаточном эффекте интервенционного пособия рекомендуется рассмотреть вопрос о хирургическом лечении ЖА, а также имплантации КВД.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Голухова Е.З., Шомахов Р.А. Некомпактный миокарда левого желудочка. Креативная кардиология. 2013; 1: 35-45.
2. Шомахов Р.А., Макаренко В.Н., Бокерия Л.А. Эволюция методов диагностики и прогнозирования некоронарогенных желудочковых аритмий. Креативная кардиология. 2014; 2: 36-47.
3. Шомахов Р.А., Голухова Е.З. Возможности магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением у пациентов с нарушениями

ритма сердца: взгляд кардиолога. Креативная кардиология. 2014; 4: 75-82.

4. Шомахов Р.А., Голухова Е.З., Бокерия Л.А. Клинико-морфо-функциональная характеристика и результаты интервенционного лечения некоронарогенных желудочковых аритмий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2015; 16 (3): 132.

5. Шомахов Р.А., Бокерия Л.А., Макаренко В.Н., Голухова Е.З. Результаты интервенционного лечения и неинвазивные маркеры некоронарогенных желудочковых аритмий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2015; 16 (6): 234.

6. Голухова Е.З., Шомахов Р.А. Воспалительные заболевания миокарда: этиология, патофизиология, диагностика и лечение (по материалам рекомендаций американского и европейского обществ кардиологов). Креативная кардиология. 2015; 4: 46-52.

7. Шомахов Р.А., Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Макаренко В.Н., Громова О.И., Александрова С.А. Новые неинвазивные маркеры и результаты интервенционного лечения некоронарогенных желудочковых аритмий. Креативная кардиология. 2016; 10 (1): 55-68.

8. Шомахов Р.А., Голухова Е.З., Макаренко В.Н., Александрова С.А., Бокерия Л.А. Оценка зон позднего накопления гадолиния по данным МРТ как маркера аритмических событий у пациентов с некоронарогенными желудочковыми аритмиями. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2016; 17 (3): 104.