

ЭКГ — ПРИЗНАКИ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ (ФЕНОМЕН И СИНДРОМ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ)

Гордеева М.С., Земсков И.А., Соколова А.А., Пармон Е.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Гордеева Мария Сергеевна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: mariagord@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.08.2018
и принята к печати 06.09.2018.

Резюме

Цель: изучить феномен ранней реполяризации желудочков (ФРРЖ) у пациентов с неишемическими заболеваниями миокарда (миокардитами и с аритмогенной кардиомиопатией/дисплазией правого желудочка (АК/ДПЖ)).

Материалы и методы: В исследование были включены две группы пациентов: 1 группа — 29 пациентов с диагнозом миокардит (21 мужчина, средний возраст $48,7 \pm 13,5$ лет); 2 группа — 51 пациент с уточнённым диагнозом АК/ДПЖ (27 мужчин, средний возраст 33 ± 7 лет). ФРРЖ оценивался по критериям 2015 г, также анализировались результаты эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ). Для статистического анализа использовалась SPSS Statistics 17.0, метод хи-квадрат и точный критерий Фишера.

Результаты: В 1-ой группе ФРРЖ обнаружен у 13,8% обследованных (4 пациента), во 2-ой группе ФРРЖ — у 17,6% пациентов (9 пациентов).

У всех пациентов с ФРРЖ из 1-ой группы по данным ЭМБ был выявлен активный миокардит, фиброз — у 25% (1 пациент). У пациентов с АК/ДПЖ ФРРЖ зарегистрирован в 22,2% случаев (2 пациента) без структурных изменений по данным ЭМБ и у 78,8% (7 пациентов) с уменьшением количества кардиомиоцитов <60%.

Выводы: ФРРЖ зарегистрирован у 16,3% пациентов из всех обследованных. У пациентов с миокардитами ФРРЖ чаще встречался в стандартных отведениях в виде зазубрины, а у пациентов с АК/ДПЖ — в грудных отведениях и в виде сглаженности. У большинства пациентов (84,6%) были выявлены структурные изменения по данным ЭМБ.

Ключевые слова: феномен ранней реполяризации желудочков; синдром ранней реполяризации желудочков; аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка

Для цитирования:

Гордеева М.С., Земсков И.А., Соколова А.А., Пармон Е.В. ЭКГ — признаки ранней реполяризации желудочков (феномен и синдром ранней реполяризации желудочков). Трансляционная медицина. 2018; 5(4): 23–34.

EARLY REPOLARIZATION ON ECG (EARLY REPOLARIZATION PATTERN AND SYNDROME)

Gordeeva M.S., Zemskov I.A., Sokolova A.A., Parmon E.V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Maria S. Gordeeva
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: mariagord@mail.ru

Received 22 August 2018; accepted 06 September 2018.

Abstract

Purpose To study the early repolarization pattern (ERP) in patient with nonischemic cardiomyopathies (acute myocarditis and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C)).

Materials and methods: We analyzed 2 groups of patients: The 1st group — 29 patients with acute myocarditis (21 male, age 48,7±13,5); the 2nd — 51 patients with confirmed diagnose of ARVD/C (27 male, age 33±7). We used the criteria by Macfarlane P.W. et al., 2015 to identify ERP. Also we analyzed the results of endomiocardial biopsy (EMB). **Results:** In the 1st group ERP was detected in 13,8% (4) patients), in the 2nd ERP was detected in 17,6% (9) patients. There was no significant difference between frequency of ERP in these groups ($p>0.05$). In the 1st group in all patients was detected inflammation by EMB, myocardial fibrosis was found in 25% (1) patients. In the 2nd group in 22,2% (2) patients with ERP there were no structural abnormalities detected by EMB, and other 78% patients had residual myocytes.

Conclusions. On the example of myocarditis and ARVD/C we demonstrated that the ERP was not studied for all diseases that have a pathogenetic basis for its occurrence. Further prospective studies are necessary to evaluate the relationship with the arrhythmias, including malignant ones.

Key words: early repolarization pattern, early repolarization syndrome, arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy

For citation:

Gordeeva M.S., Zemskov I.A., Sokolova A.A., Parmon E.V. Early repolarization on ecg (early repolarization pattern and syndrome). *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2018;5(4): 23–34 pages. (In Russ.)

Список сокращений

АК/ДПЖ — аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка

ВСС — внезапная сердечная смерть

ЖТ — желудочковая тахикардия

ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИМ — инфаркт миокарда

ЛЖ — левый желудочек

СБ — синдром Бругада

СНВЖП — синдром нарушения внутрижелудочковой проводимости

СРРЖ — синдром ранней реполяризации желудочков

ФЖ — фибрилляция желудочков

ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков

ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ

ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия

Введение

Прежде всего стоит отметить, что до сих пор не существует единого определения феномена ранней реполяризации желудочков (ФРРЖ) и синдрома ранней реполяризации желудочков (СРРЖ). Отсутствует и консолидированное мнение о его природе и клинической значимости. Тем не менее,

результаты ряда исследований указывают на важность этого ЭКГ-феномена. Эта работа посвящена обобщению имеющейся информации о ФРРЖ, также, мы приведем собственные результаты изучения ФРРЖ у различных групп пациентов.

Подъем сегмента ST у здоровых людей впервые описали R. Shipley и W. Halleran в 1936 г. Для обозначения подобных изменений Grant R. в 1951 г. ввел термин «ранняя реполяризация». В 1953 г. Osborn J. выявил еще один ЭКГ-паттерн — J-волну, отражающую изменения реполяризации у пациентов с гипотермией. В течении длительного времени подобные нарушения реполяризации рассматривались как доброкачественные, но с момента публикации Otto C. и соавт. в 1984 г. отношение к данному ЭКГ-феномену изменилось. Этими исследователями впервые были описаны случаи фибрилляции

желудочков (ФЖ) у трех молодых людей с J-волной на ЭКГ без структурной патологии миокарда [1]. Многие исследователи стали рассматривать его как один из возможных предикторов развития жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти (ВСС).

Споры о прогностической значимости этого ЭКГ-феномена, критериях его определения, механизмах его возникновения (в том числе на клеточном и молекулярном уровнях) привели к созданию двух важных согласительных документов: «Early repolarisation pattern: consensus paper», P.W. Macfarlane, C. Antzelevitch и соавт., 2014 г. [2], посвященный, в большей степени, методологическим моментам определения ранней реполяризации и «J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge»

Таблица 1. Шанхайская шкала для диагностики синдрома ранней реполяризации желудочков (адаптировано из [3])

I. Анамнез болезни	
А. Необъяснимый сердечный арест, документированная ФЖ или полиморфная ЖТ;	3
В. Синкопы, предположительно аритмического генеза;	2
С. Синкопы неясного генеза/неясной этиологии;	1
*Баллы начисляются только один раз в этой категории за пункт с максимальным количеством баллов.	
II. 12-канальная ЭКГ	
А. Ранняя реполяризация ≥ 0.2 mV в ≥ 2 нижних и/или боковых отведениях с горизонтальным/нисходящим ST сегментом;	2
В. Динамический подъем J-точки (≥ 0.1 mV) в ≥ 2 нижних и/или боковых отведениях;	1,5
С. Подъем J-точки ≥ 0.1 mV в как минимум 2 нижних и/или боковых отведениях;	1
*Баллы начисляются только один раз в этой категории за пункт с максимальным количеством баллов.	
III. Холтеровское мониторирование ЭКГ	
А. Желудочковые экстрасистолы с коротким интервалом сцепления (R на T);	2
IV. Семейный анамнез	
А. Родственники с установленным СРРЖ;	2
В. ≥ 2 родственников первой линии с ЭКГ- признаками ФРРЖ;	2
С. Родственники первой линии с П.А. ЭКГ- признаками ФРРЖ;	1
Д. Необъясненная внезапная смерть у лиц моложе 45 лет среди родственников первой или второй линии;	0,5
*Баллы начисляются только один раз в этой категории за пункт с максимальным количеством баллов.	
V. Результат генетического тестирования	
А. Вероятные патогенетические мутации ассоциированные с СРРЖ;	0,5
Подсчет баллов (в первую очередь, требуется обнаружение ЭКГ-феномена ранней реполяризации как минимум в одном ЭКГ отведении): ≥ 5 баллов: возможный/определенный СРРЖ 3–4,5 балла: возможный СРРЖ <3 баллов: не диагностирован	

СРРЖ — синдром ранней реполяризации желудочков; ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика J-синдрома и нарушений внутрижелудочковой проводимости (Адаптировано из [3])

Признаки	J -синдром	Нарушения внутрижелудочковой проводимости
Преимущественно мужчины	Да	Нет
Средний возраст	Молодые	Пожилые
Наиболее частая морфология	Куполообразный, сглаженный подъем J — волна	Относительно «резкий» подъем J — зубрина
Зависимость от частоты сердечных сокращений	Увеличение амплитуды J-волны на фоне брадикардии, пауз, может сопровождаться инверсией зубца Т	Увеличение амплитуды зубрины на фоне тахикардии и экстрасистолии
Структурные заболевания сердца	Редко	Часто, в том числе при инфаркте миокарда или кардиомиопатиях

Таблица 3. Состояния, ассоциированные с появлением J-паттерна на ЭКГ (адаптировано из [3])

- Ювенильный ST паттерн
- Заболевания перикарда (перикардит, киста перикарда, опухоль перикарда)
- Гипотермия
- Гипертермия
- Опухоль миокарда (липома)
- Гипертоническая болезнь
- Спортивное сердце
- ИБС
- ИМ с подъемом ST
- Фрагментированный QRS (зубрина в конце комплекса QRS)
- Гипокальциемия
- Гиперкалиемия
- Тимома
- Расслоение аорты
- Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка
- Кардиомиопатия Такоцубо
- Неврологические причины (внутричерепное кровоотечение, острая ЧМТ)
- Миокардиты
- Болезнь Чагаса
- Употребление кокаина

ЧМТ — черепно-мозговая травма

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

2016 г., С. Antzelevitch, G.X. Yan, Michael J. и соавт, 2016 г. [3], в котором содержится мнение ведущих экспертов, в том числе членов Общества сердечного ритма (HRS), Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA), Азиатско-Тихоокеанского общества сердечного ритма и др. о механизмах возникновения и прогностическом значении ФРРЖ.

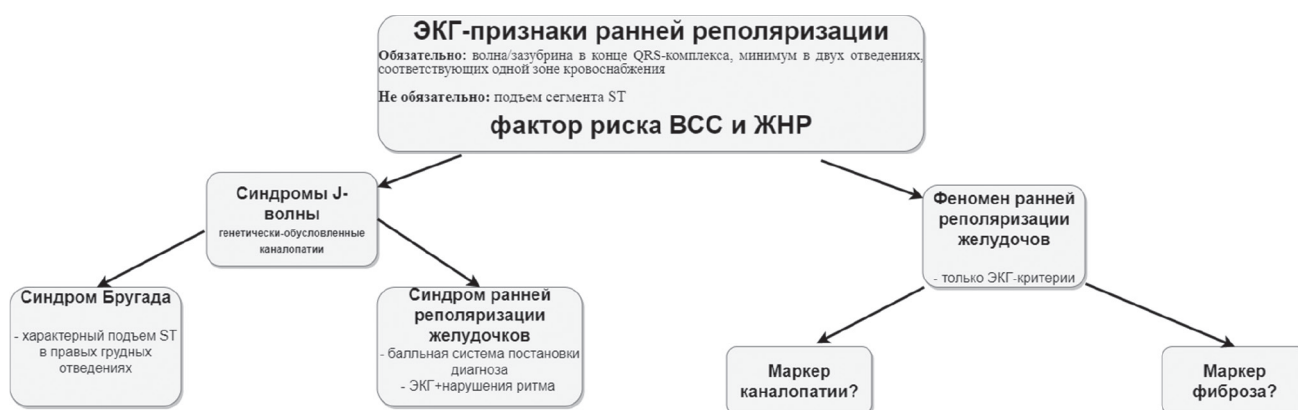
Терминология

Согласно имеющимся рекомендациям, следует различать феномен и синдром ранней реполяризации желудочков [2, 3]. Наличие только характерных элек-

трокардиографических изменений при отсутствии в анамнезе клинической смерти, ЖТ или фибрилляции желудочков (ФЖ) следует называть феноменом ранней реполяризации (ФРРЖ) (в англоязычной литературе встречаются такие термины, как J-паттерн (признак) и J-волна). J-признак может рассматриваться и как маркер нарушения проводимости вследствие фиброзных изменений миокарда, что трактуется при анализе ЭКГ как синдром нарушения внутрижелудочковой проводимости (СНВЖП).

Сочетание у пациентов ЭКГ-критериев ФРРЖ и жизнеугрожающих нарушений ритма или оста-

Рисунок 1. Классификация ЭКГ-признаков ранней реполяризации.



ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖНР — желудочковые нарушения ритма

новки сердца без структурной патологии миокарда следует расценивать как СРРЖ [3]. Для диагностики СРРЖ в 2016 г. была предложена Шанхайская шкала диагностики СРРЖ (таб. №1). Не так давно был предложен термин «синдромы J-волны», объединяющий на основании ряда общих характеристик два синдрома — синдром Бругада (СБ) и СРРЖ. Для этих синдромов характерные ЭКГ-изменения, затрагивающие точку J, они имеют сходные патогенетические механизмы и связаны с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма и ВСС у молодых людей без структурной патологии миокарда. Различия между двумя этими синдромами заключаются в локализации процесса (выходной тракт правого желудочка и нижняя стенка левого желудочка), присутствии структурных аномалий при СБ, но не при СРРЖ, регистрации поздних потенциалов на сигнал-усредненной ЭКГ (СБ — 60%, СРРЖ 7%), более выраженном подъеме в точке J (элевация сегмента ST) в ответ на блокаторы натриевых каналов и превалирование фибрилляции предсердий при СБ [3]. Дифференциальная диагностика ФРРЖ, СРРЖ и СНВЖП представлена в таблицах 1, 2, 3.

Стоит отметить, что наличие J-волны на ЭКГ всегда следует рассматривать, как фактор риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма вне зависимости от его причины, как при врожденной каналопатии, так и при нарушении проведения на фоне фиброза миокарда. При обнаружении ранней реполяризации на ЭКГ необходимо исключить обратимые причины этого ЭКГ-феномена, и, в первую очередь, наличие ишемии. Также, риск развития ФЖ у пациентов с ранней реполяризацией на ЭКГ возрастает при наличии изменений QRS-комплекса, связанных с гипертрофией левого желудочка и/или блокадой ножек пучка Гиса [4].

На рисунке 1 представлена классификация ЭКГ-феномена ранней реполяризации.

Методология определения ЭКГ-признаков ранней реполяризации желудочков

Долгое время не существовало общепринятого определения ранней реполяризации: разными исследователями использовались отличные ЭКГ-критерии диагностики ранней реполяризации. Широкое применение получили критерии, опубликованные в 1976 г. Kambara H. и Phillips J., основанные на выводах Wasserburger R.H. и соавт. 1961 г., согласно которым ЭКГ-критериями ФРРЖ следует считать: 1) зубурину или сглаженность в конце QRS; 2) подъем сегмента ST; 3) восходящий наклон сегмента ST, за которым следуют высокие, симметричные зубцы T [5]. По результатам исследования Haissaguerre M. и соавт., в 2008 г. ранняя реполяризация была определена как "подъем точки перехода QRS в ST-сегмент (J-точки) по крайней мере в 2 отведениях» (в пределах одной области; например, в отведениях, соответствующих нижним или боковым стенкам левого желудочка) [6]. Следует отметить, что наличие только изолированного подъема сегмента ST, без подъема точки J не может быть отнесено к ранней реполяризации.

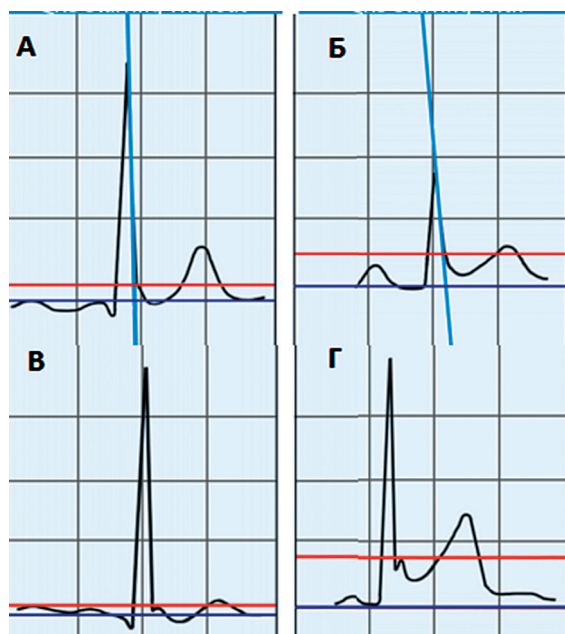
В 2015 г. были опубликованы новые критерии ФРРЖ (рис. №1), согласно которым ФРРЖ на ЭКГ следует считать: наличие зубурины или волны в конце QRS-комплекса на нисходящем колене зубца R выше изолинии. Пик J должен быть больше или равен 0.1 mV в двух или более смежных отведениях, за исключением отведений с V_1 - V_3 . Важно отметить, что J-феномен можно оценивать только в комплексах продолжительностью менее 120 мс.

Отдельно рекомендуется оценивать изменения сегмента ST. Если он имеет косовосходящий наклон,

ЭКГ-феномен должен быть описан как «ранняя реполяризация с восходящим сегментом ST». Если сегмент ST имеет горизонтальную или косонисходящую депрессию, ЭКГ-феномен должен быть описан как «ранняя реполяризация с горизонтальной или нисходящей депрессией ST». Если подъем ST-сегмента наблюдается по крайней мере в двух отведениях, соответствующих одной зоне кровоснабжения, при этом так же есть горизонтальная или косонисходящая депрессия в одном отведении, то это должно быть описано, как подъем ST. Если ST-сегмент горизонтальный в нижних отведениях и восходящий в боковых отведениях, конечная интерпретация будет зависеть от того, где ранняя реполяризация наиболее выражена: больше отведений, наибольшая амплитуда волны или зазубрины.

Изолированный подъем сегмента ST без волны или зазубрины не следует считать ранней реполяризацией [2]. Таким образом, для диагностики ФРПЖ необходимо наличие волны или зазубрины в конце QRS-комплекса. При этом не имеет значения регистрируются ли изменения сегмента ST (депрессия, элевация) или нет (рис. 2).

Рисунок 2. Виды возможных вариантов ФРПЖ (адаптировано из [2])



А — Волна в конце QRS-комплекса без изменений сегмента ST; Б — Волна в конце QRS-комплекса с подъемом сегмента ST; В — Зазубрина в конце QRS-комплекса без изменений сегмента ST; Г — Зазубрина в конце QRS-комплекса с подъемом сегмента ST.

При анализе J-точки рекомендуется описывать следующие параметры: 1) Jo (J onset) — начало J; Jp (J peak) — пик J; Jt (J termination) — окончание J (рис. 3).

Для точного описания рекомендованы следующие измерения:

Зазубрина QRS комплекса.

1. Амплитуда Jo в начале зазубрины.
2. Амплитуда Jp на пике зазубрины
3. Амплитуда Jt в конце зазубрины.
4. Продолжительность D1 (рис. 3) от начала до пика J.
5. Продолжительность D2 (рис. 3) от начала до окончания J.

Волна в конце комплекса QRS

1. Амплитуда пика J как начало волны.
2. Амплитуда окончания J как конец волны.
3. Продолжительность D2 (рис. 3) от пика J до окончания J.

Наклон сегмента ST

1. Наклон сегмента ST следует измерять от окончания J.
2. Наклон сегмента ST следует рассматривать как горизонтальный или косонисходящий, если амплитуда сегмента ST через 100 мс после окончания J (интервал M, рис. №3) меньше или равна амплитуде окончания точки J. Наклон ST сегмента следует рассматривать как косовосходящий, если амплитуда ST-сегмента через 100 мс после окончания J (интервал M, рис. 4) больше, чем амплитуда окончания J.

3. Если при оценке J-признака на ЭКГ не использовалась точка Jt при измерении наклона, следует указать, использовался ли интервал в 100 мс в таких точках как K, L, M (рис. 4).

Именно эти подходы к оценке J-признака на сегодняшний день являются наиболее обоснованными и рекомендованными к применению [2, 3].

Генетические дефекты при синдроме ранней реполяризации желудочков

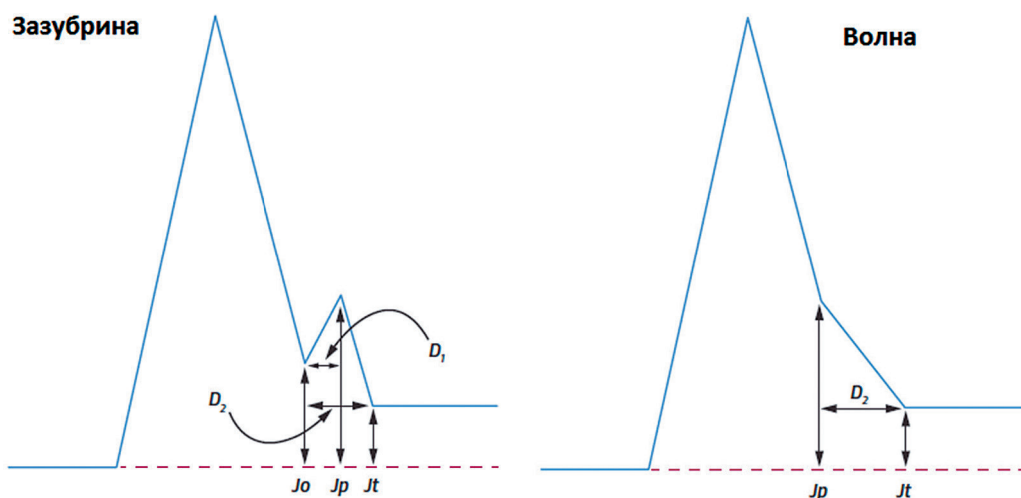
СРПЖ ассоциирован с мутациями в генах, кодирующих белки, образующие субъединицы ионных каналов. В настоящее время известно 7 таких генов (таб. 4).

Ряд этих генов сходен с генами, ассоциированными с СБ [3]. Важно отметить, что только небольшая часть известных генных вариаций была протестирована и изучена на различных биологических и компьютерных моделях, что является существенным ограничивающим фактором в использовании генетического тестирования. Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов 2017 г. генетическое тестирование не рекомендовано для диагностики синдрома ранней реполяризации [4].

Ионные и клеточные механизмы

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что J-волна возникает в следствие трансму-

Рисунок 3. Схема определения параметров J-волны (адаптировано из [2])

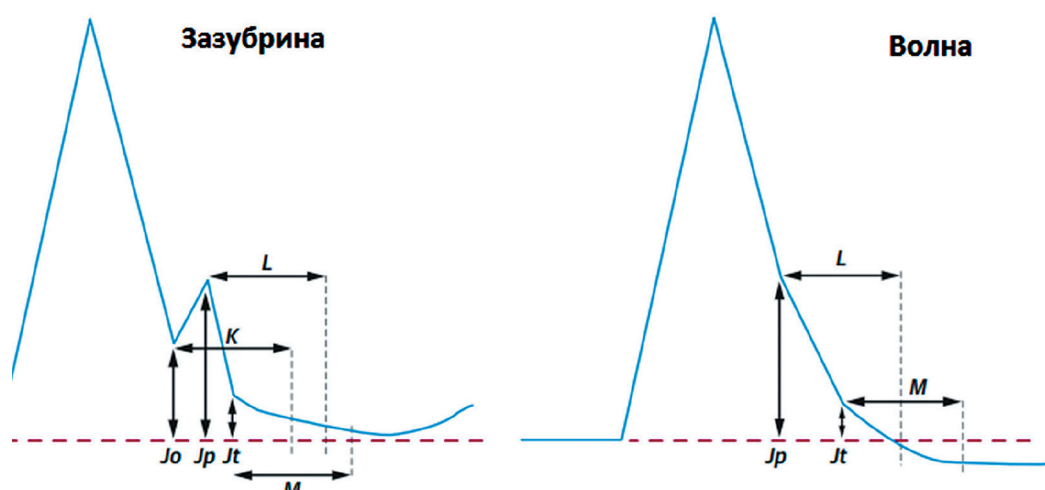


Jo (J onset) — начало J, Jp (J peak) — пик J, Jt (J termination) — окончание J

D1 — расстояние от начала до пика зазубрины (сегмент Jo- Jt)

D2 — расстояние от начала до окончания J-волны или зазубрины (сегмент Jp- Jt)

Рисунок 4. Схема определения наклона сегмента ST (адаптировано из [2])



Jo — J onset — начало J; Jp — J peak — пик J; Jt — J termination — окончание J;

L — интервал в 100 мс от Jp; K — интервал в 100 мс от Jo; M — интервал в 100 мс от Jt

рального градиента напряжения, вызванного изменениями потенциала действия в эпикарде из-за неоднородного трансмурального распределения каналов, обеспечивающих ток калия из клетки (I_{to}) [8]. Возможные клеточные механизмы, лежащие в основе синдромов J-волны являются предметом дискуссий [3, 10].

В случае с СБ существуют две принципиальные гипотезы. Согласно *гипотезе реполяризации* внешний сдвиг ионных токов в эпикарде правого желудочка может привести к нарушениям реполяризации, в результате чего создаются условия для фазы 2 ре-ентри, что тесно связано с механизмами

появления экстрасистолии, которая может провоцировать ЖТ или ФЖ. *Гипотеза деполяризации* предполагает, что медленное проведение в выходном тракте правого желудочка вторично по отношению к фиброзу и снижению концентрации коннексина-43, приводит к нарушению непрерывности проведения, играя основную роль в появлении ЭКГ-феномена и развитии аритмий. Необходимо отметить, что теории реполяризации и деполяризации не являются взаимоисключающими и могут быть синергичными [3, 10].

Обе эти теории изначально относились к СБ, однако, позже, в экспериментах было доказано,

Таблица 4. Генетические дефекты, ассоциированные с СРРЖ (из [3])

	Локус	Ген/белок	Ионные каналы	Встречаемость
СРРЖ1	12p11.23	KCNJ8, Kir6.1	↑IK-ATP	Редко
СРРЖ2	12p13.3	CACNA1C, Cav1.2	↓ ICa	4.1%
СРРЖ3	10p12.33	CACNB2b, Cavβ2b	↓ ICa	8.3%
СРРЖ4	7q21.11	CACNA2D1, Cava2δ1	↓ ICa	4.1%
СРРЖ5	12p12.1	ABCC9, SUR2A	↑ IK-ATP	Редко
СРРЖ6	3p21	SCN5A, Nav1.5	↓ INa	Редко
СРРЖ7	3p22.2	SCN10A, Nav1.8	↓ INa	Редко

СРРЖ — синдром ранней реполяризации желудочков

что они так же применимы и к ФРРЖ в целом. Так, используя экспериментальную модель СРРЖ, Kocsz и соавт. доказали, что появление J-феномена обусловлено сходным с СБ патогенетическим механизмом и связано с наличием трансмурального градиента в стенке левого желудочка (ЛЖ) [11]. В более поздних исследованиях с использованием неинвазивного ЭКГ-картирования были выявлены аномально короткие интервалы активации-восстановления в нижних и боковых отделах ЛЖ и маркеры дисперсии реполяризации, что также подтверждает сходство патогенеза СРРЖ с СБ [12].

Существует еще одна теория, объясняющая патогенез ФРРЖ. Как известно, нарушения проводимости вследствие структурной неоднородности миокарда приводят к возникновению насечек или зазубрин на QRS-комплексе. Если зазубрина расположена на восходящем колене зубца R, это связано с нарушением проведения внутри желудочка. Если насечка располагается на конечной части QRS-комплекса, «маскируясь» под J-волну, это может быть проявлением как нарушений проведения, так и нарушений реполяризации [3, 13, 14]. Следовательно, J-волна имеет некоторые сходства с фрагментацией QRS-комплекса. J-волна у пожилых пациентов, как правило, обусловлена в большей степени нарушением проведения на фоне фиброзных изменений миокарда [14].

Риск-стратификация

Популяционные исследования. В целом, распространенность ФРРЖ в общей популяции оценивают от 2% до 31% [15].

В большинстве исследований, в которых использовались критерии Haissaguerre и соавт., было показано, что наличие ЭКГ-феномена ранней реполяризации, особенно в нижних отведениях, коррелирует с развитием ЖНР и ВСС [7, 11]. Так, в популяционном исследовании, выполненном Jani T. Tikkanen

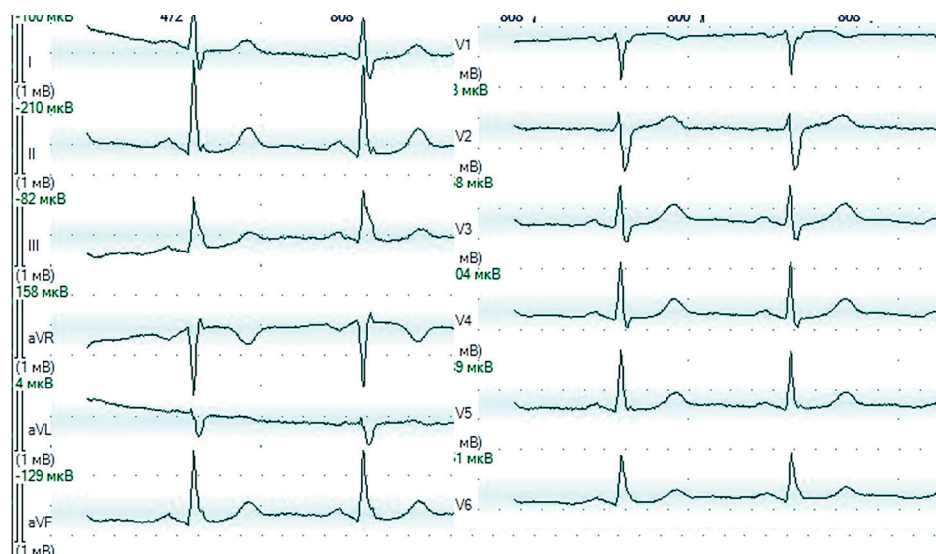
и соавт., изучившими 10846 ЭКГ (без ограничения по наличию патологии миокарда) при долгосрочном наблюдении (30 лет), ФРРЖ был ассоциирован с высоким риском ВСС. Тогда же было продемонстрировано, что наибольшее предсказательное значение имеет ЭКГ-феномен ранней реполяризации в нижних и боковых отведениях [16]. В японском популяционном исследовании (7630 пациентов, длительность наблюдения — 15 лет) ФРРЖ был независимым предиктором риска смерти от сердечных причин у лиц среднего возраста [17]. Мало исследований, в которых прогностическая значимость ФРРЖ не была подтверждена, а их результаты можно объяснить иными использованными ЭКГ-критериями ФРРЖ, наличием критериев исключения (острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий и др.), а также включением в исследуемую группу африканцев или афроамериканцев, у которых ФРРЖ встречается значительно чаще, чем в общей популяции, но не связан с высоким риском ВСС [3].

Риск-стратификация у пациентов с ИБС

Результат ряда исследований показал прогностическое значение ФРРЖ у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) [18, 19]. Patel R. и соавт., проанализировав ЭКГ у пациентов с ИМ в анамнезе и с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, установили, что ФРРЖ в данной группе ассоциирован с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма независимо от фракции выброса левого желудочка [20]. Интересные данные получены в 2015 г. корейскими учеными, которые выявили взаимосвязь между ФРРЖ и наличием гемодинамически значимого асимптомного стеноза коронарных артерий [21].

Риск-стратификация у пациентов с неинфарктной структурной патологией миокарда. В мета-анализе, включившем 7268 пациентов с известной неинфарктной структурной патологией

Рисунок 5. ФРРЖ в виде зазубрины в отведениях II, aVF у пациента М., 29 лет с миокардитом, подтвержденным по данным ЭМБ и МРТ



миокарда, было установлено, что ФРРЖ ассоциирован с повышенным риском развития ЖТ/ВСС [22]. Naruse Y. и соавт. установили, что наличие ЭКГ-феномена ранней реполяризации у пациентов с неишемическими кардиомиопатиями является независимым предиктором срабатывания ИКД [23]. Так же была выявлена высокая, по сравнению с общей популяцией, распространенность ФРРЖ среди пациентов, перенесших остановку сердца, не связанную с ишемией миокарда [24]. ФРРЖ оказался предиктором развития жизнеугрожающих нарушений ритма у пациентов с катехоламинергической полиморфной тахикардией [25]. У пациентов с кардиомиопатией Такоцубо данный ЭКГ-феномен также ассоциирован с повышенным риском ВСС или ЖТ [26]. При аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка (АК/ДПЖ) ФРРЖ встречается довольно часто, по разным данным его распространенность колеблется от 22% до 64% [27]. Доказана связь между ФРРЖ и развитием фатальных аритмий у пациентов с АК/ДПЖ особенно в начальный период заболевания [27]. Встречаемость ФРРЖ при миокардитах не изучена.

Собственные данные

Целью нашего исследования было изучить ФРРЖ у пациентов с неишемическими заболеваниями миокарда (миокардитами и с АК/ДПЖ).

Материалы и методы: В исследование включено две группы пациентов: 1 группа — 29 пациентов с диагнозом миокардит (21 мужчина, средний возраст $48,7 \pm 13,5$ лет); 2 группа — 51 пациент с уточненным диагнозом АК/ДПЖ (27 мужчин, средний возраст 33 ± 7 лет). Оценивалась ЭКГ при стандарт-

ных настройках (12-канальная запись ЭКГ: фильтр высоких частот: 0,05-20 Гц, фильтр низких частот: 100-150 Гц, скорость бумаги: 25-50 мм/с, напряжение: 1 мм/м. ФРРЖ оценивался по критериям 2015 года [2]. Также анализировались результаты эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) и холтеровского мониторингирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ).

Во время проведения статистического анализа была сформирована база данных, для анализа использовалась SPSS Statistics 17.0 (для вычисления значений точного критерия Фишера). При анализе бинарных данных использовался метод хи-квадрат и точный критерий Фишера.

Результаты: В 1-ой группе ФРРЖ обнаружен у 13,8% обследованных (4 пациента), во 2-ой группе ФРРЖ зарегистрирован у 17,6% пациентов (9 пациентов). При проведении статистического анализа разницы между частотой встречаемости ФРРЖ у пациентов с миокардитами и АК/ДПЖ выявлено не было ($p > 0,05$).

У всех пациентов из первой группы (с миокардитами) ФРРЖ зарегистрирован в виде зазубрины на нисходящем сегменте QRS-комплекса (рис. 5). Во 2-ой группе у 55,6% (5 пациентов) ФРРЖ наблюдался в виде сглаженности, у 44,4% (4 пациента) — зазубрины. В 1-ой группе у 75% (3 пациента) J-паттерн зарегистрирован в стандартных отведения (I, II, III, aVL, aVF), у 25% (1 пациента) — в отведениях V_1 - V_4 . Во 2-ой группе в стандартных отведениях (II, III, aVL, aVR, aVF) ФРРЖ выявлен у 44,4% (4 пациента), в грудных отведениях (V_4 - V_6) — у 55,6% (5 пациентов).

У всех пациентов с ФРРЖ из 1-ой группы по данным ЭМБ был выявлен активный миокардит,

фиброз — у 25% (1 пациент). У пациентов с АК/ДПЖ ФРРЖ зарегистрирован в 22,2% случаев (2 пациента) без структурных изменений по данным ЭМБ и у 78,8% (7 пациентов) с уменьшением количества кардиомиоцитов <60%.

В 1-ой группе (у пациентов с миокардитами) желудочковые нарушения ритма по данным ЭКГ (ХМ-ЭКГ) выявлены у 86,2% (25 пациентов), более 500 желудочковых экстрасистол (ЖЭК) в сутки — 37,9% (у 11 обследованных). У 20,6% (6 обследованных) регистрировались пароксизмы неустойчивой ЖТ. У всех пациентов с ФРРЖ регистрировались ЖЭК, только у 3,4% (1 пациент) — менее 500 ЖЭК в сутки. Пароксизмы ЖТ зарегистрированы у 11,1% (1 пациент) с ФРРЖ.

Во 2-ой группе (среди пациентов с АК/ДПЖ) у всех пациентов зарегистрированы желудочковые нарушения ритма (ЖЭК и/или ЖТ), более 500 ЖЭК выявлено у 96,1% (49 пациентов), ЖТ регистрировалась у 86,3% (44 пациентов). Среди пациентов с ФРРЖ в данной группе пароксизмы ЖТ выявлены у 88,9% (8 обследованных).

Таким образом, ФРРЖ зарегистрирован у 16,3% пациентов (13 обследованных из 80). У пациентов с миокардитами ФРРЖ чаще встречался в стандартных отведениях в виде зазубрины, в то время как у пациентов с АК/ДПЖ — в грудных отведениях и в виде сглаженности в конце QRS-комплекса. У большинства пациентов (84,6%) были выявлены структурные изменения по данным ЭМБ.

Обсуждение результатов

Морфологические изменения при миокардитах (фиброз и воспаление) приводят к возникновению электрической нестабильности миокарда и развитию желудочковых нарушений ритма. Однако, в настоящее время недостаточно методик, способных предсказать развитие жизнеугрожающих нарушений ритма у данной группы пациентов. ФРРЖ у пациентов с миокардитами практически не изучен. Тем не менее, и фиброз, и воспаление (в результате воздействия на ионные каналы) могут отражаться на ЭКГ в виде ФРРЖ. ФРРЖ у данной группы пациентов можно рассматривать в рамках синдрома нарушения внутрижелудочковой проводимости на фоне фиброза или, учитывая воздействие цитокинов и медиаторов воспаления на ионные каналы мембран кардиомиоцитов, как некую «приобретенную» каналопатию. В нашем исследовании мы выявили взаимосвязь между фиброзом и наличием активного воспаления, что подтверждает данное предположение. В данном случае мы можем провести аналогию с теориями возникновения ЖНР при миокардитах: одни авторы считают, что ЖНР

при миокардитах ассоциированы с фиброзными изменениями миокарда и чаще регистрируются на поздних стадиях заболевания [28], другие авторы именно воспалительными изменениями отдают ведущую роль в генезе ЖНР, объясняя, таким образом развитие нарушений ритма на ранних стадиях [29]. Исходя из этого, мы считаем, что ФРРЖ у пациентов в острую стадию миокардита может стать маркером развития жизнеугрожающих нарушений ритма, что требует дальнейшего изучения этого ЭКГ-феномена у данной группы пациентов.

У пациентов с АК/ДПЖ ФРРЖ изучен лучше. Известно, что ФРРЖ ассоциирован с тяжестью симптомов и может использоваться, как маркер риска развития аритмий у данной группы пациентов. На поздних стадиях заболевания ФРРЖ можно объяснить наличием выраженных структурных изменений, также в рамках нарушения внутрижелудочковой проводимости. Однако, было доказано, что уже на ранних стадиях АК/ДПЖ, когда происходит нарушение функции десмосомальных белков, но морфологические изменения еще не выражены, возникает электрическая нестабильность миокарда, которая может отражаться в появлении ФРРЖ и обнаруживаться раньше, чем изменения миокарда по данным кардиовизуализирующих методик [26]. В нашем исследовании ФРРЖ значительно чаще регистрировался у пациентов со структурными изменениями по данным ЭМБ. Мы предполагаем, что именно эти пациенты могут иметь наибольший риск злокачественного течения заболевания в дальнейшем. Подтверждение данной теории требует дальнейших проспективных наблюдений. Регистрация ФРРЖ у пациентов с АК/ДПЖ преимущественно в грудных отведениях обусловлена локализацией патологического процесса.

В нашем исследовании не было выявлено различий в частоте встречаемости ФРРЖ у пациентов с миокардитами и АК/ДПЖ. Учитывая небольшой объем выборки, мы не можем сделать достоверных выводов, характеризующих частоту ФРРЖ в этих группах пациентов, требуется дальнейшее наблюдение.

Заключение

ФРРЖ известен довольно давно, однако, применение его в риск-стратификации ЖНР и ВСС ограничено. Вероятно, отсутствие стандарта определения этого ЭКГ-феномена стало причиной, по которой в различных исследованиях были получены противоречивые результаты о его риск-стратификационной значимости. Создание единого консенсуса, посвященного методологическим особенностям определения этого феномена, должно решить эту проблему и определить границы применения в практике.

Еще один вопрос, остающийся открытым на сегодняшний день, это — патогенез ФРРЖ. Существуют различные теории, не исключая друг друга. Но будет ли изменяться риск-стратификационная значимость ФРРЖ в зависимости от причин, которые привели к его возникновению? Однозначного ответа в настоящее время не существует. Однако большинство ученых склоняется к мнению, что и в рамках каналопатий, и как отражение фиброза, ФРРЖ может быть маркером высокого риска развития нарушений ритма.

На примере миокардитов и АК/ДПЖ мы продемонстрировали, что ФРРЖ изучен не при всех заболеваниях, имеющих патогенетическую основу для его возникновения. Необходимо проведение проспективного наблюдения за пациентами, чтобы оценить взаимосвязь с возникновением нарушений ритма, в том числе и злокачественных и понять, насколько ЭКГ-признаки ранней реполяризации желудочков являются проявлением электрической нестабильности миокарда.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Список литературы / References

1. Otto C, Tauxe R, Cobb L, et al. Ventricular fibrillation causes sudden death in Southeast Asian immigrants. *Ann Intern Med.* 1984;101:45-7.
2. Macfarlane P, Antzelevitch C, Haissaguerre M, et al. The Early Repolarization Pattern: A Consensus Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(4):470-7.
3. Antzelevitch C, Yan G, Ackerman M, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm.* 2016;13(10):e295-324.
4. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2017. pii: S0735-1097(17)41306-41304.
5. Kambara H, Phillips J. Long-term evaluation of early repolarization syndrome (normal variant RST-T segment elevation). *Am J Cardiol.* 1976;38: 157-61.
6. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med.* 2008;358:2016-2023.
7. Schwartz P, Ackerman M, George A, et al. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62: 169-180.
8. Yan G, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation.* 1996;93:372-379.
9. Antzelevitch C, Yan G. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm.* 2015;12:1852-1866.
10. Hoogendijk M, Opthof T, Postema P, et al. The Brugada ECG pattern: a marker of channelopathy, structural heart disease, or neither? Toward a unifying mechanism of the Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:283-290.
11. Koncz I, Gurabi Z, Patocska B, et al. Mechanisms underlying the development of the electrocardio-graphic and arrhythmic manifestations of early repolarization syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;68C:20-28.
12. Mahida S, Derval N, Sacher F, et al. History and clinical significance of early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2015;12:242-249.
13. Antzelevitch C. J wave syndromes: molecular and cellular mechanisms. *J Electrocardiol* 2013;46:510-518.
14. Huikuri H. Separation of benign from malignant J waves. *Heart Rhythm* 2015;12:384-385.
15. Maury P, Rollin A. Prevalence of early repolarization/ J wave patterns in the normal population. *J Electrocardiol* 2013;46:411-6.
16. Tikkanen J, Anttonen O, Junttila M, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009;361:2529-2537.
17. Hisamatsu T, Ohkubo T, Miura K, et al. NIPPON DATA90 Research Group. Association between J-point elevation and death from coronary artery disease-15-year follow up of the NIPPON DATA90. *Circ J.* 2013;77(5):1260-1266.
18. Naruse Y, Tada H, Harimura Y, et al. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5(3):506-513.
19. Rudic B, Veltmann C, Kuntz E, et al. Early repolarization pattern is associated with ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2012; 9(8):1295-300.
20. Patel R, Ng J, Reddy V, et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease. *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3, 489-495.
21. Suh B, Park S, Shin D, et al. Early repolarization is associated with significant coronary artery stenosis in asymptomatic adults. *Atherosclerosis.* 2016(3);245-250.
22. Cheng Y, Li Z, Yao F, et al. Early repolarization is associated with a significantly increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with structural heart diseases. *Heart Rhythm.* 2017. pii: S1547-5271(17)30450-30452.
23. Naruse Y, Nogami A, Shinoda Y, et al. J Waves Are Associated With the Increased Occurrence of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmia in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(12):1448-1453.
24. Holmström LTA, Haukilahti MA, Tikkanen JT, et al. Inferolateral early repolarization among non-ischaemic sudden cardiac death victims. *Europace.* 2018;20(F11):f93-f98.
25. Tülümen E, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, et al. Early repolarization pattern: a marker of increased risk in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace.* 2016;18(10):1587-1592.
26. Shimizu M, Nishizaki M, Yamawake N, et al. J Wave and Fragmented QRS Formation During the Hyperacute Phase in Takotsubo Cardiomyopathy — Possible Markers

for Severity of Myocardial Damage. Circulation Journal. 2014; 78(4):943-949.

27. Chan C, Lin Y, Chang S, et al. Early repolarization of surface ECG predicts fatal ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and symptomatic ventricular arrhythmias. Int J Cardiol. 2015;197:300-305.

28. Okura Y, Dec G, Hare J, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2003;41(2):322-329.

29. Angelini A, Crosato M, Boffa G, et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. Heart. 2002;87(3):210-215.

Информация об авторах:

Гордеева Мария Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Земосков Иван Александрович, аспирант кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Соколова Алена Александровна, студентка ПСПБГМУ им. Акад И.П. Павлова;

Пармон Е.В., к.м.н., доцент, директор Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Author information:

Maria S. Gordeeva, postgraduate student, Almazov National Medical Research Centre;

Ivan A. Zemskov postgraduate student, Almazov National Medical Research Centre;

Alena S. Sokolova, student, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Elena V. Parmon, MD, assistant professor, Almazov National Medical Research Centre.