

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ (КЛАССИФИКАЦИЯ) АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Лутохина Ю. А.¹, Благова О. В.¹, Недоступ А. В.¹, Шестак А. Г.², Заклязьминская Е. В.^{2,3}

Цель. Выделить устойчивые клинические формы аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ) с учетом различного вклада генетических и воспалительных механизмов, проанализировать особенности дифференциальной диагностики и лечения при каждом из вариантов болезни.

Материал и методы. Основную группу составили 50 пациентов с достоверным (n=26), вероятным (n=13) или возможным (n=11) диагнозом АДПЖ, средний возраст 38,1±14,6 лет, мужчины — 20 (40%), срок наблюдения 13,5 [4; 34] мес. Группу сравнения составили 58 пациентов, имеющих отдельные критерии диагноза АДПЖ, недостаточные для постановки диагноза. Всем пациентам выполнены ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, дополнительно в основной группе — ДНК-диагностика (n=46), МРТ сердца (n=44), ЭКГ высокого разрешения (n=16), эндомикардиальная биопсия ПЖ (ЭМБ, n=2), аутопсия (n=2). В группе сравнения МРТ выполнена 32 больным, ЭМБ (n=7), аутопсия (n=1).

Результаты. На основании анализа клинических данных и характера течения заболевания выделены 4 стабильных во времени клинических формы АДПЖ, которые не склонны к взаимному переходу: латентная аритмическая (50% больных), развернутая аритмическая (20%), АДПЖ с преобладанием бивентрикулярной хронической сердечной недостаточности (ХСН, 16%) и АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом (НКМ) левого желудочка (14%). Развитие той или иной формы определяется как генетическими факторами, так и присоединением миокардита (в % соответственно для каждой формы). В диагностике латентной аритмической формы (частая правожелудочковая экстрасистолия, ЖЭ, и/или неустойчивая правожелудочковая тахикардия, ЖТ) основное значение имели женский пол, синкопе в анамнезе (16%), внезапная смерть в семье (12%), ЭКГ-критерии и положительные результаты ДНК-диагностики (24%), развернутой аритмической формы (устойчивая ЖТ, УЖТ) — внезапная смерть в семье (у 20%), МРТ-критерии (увеличение ПЖ со снижением его ФВ), ЭКГ-критерии и положительные результаты ДНК-диагностики (50%), АДПЖ с прогрессирующей ХСН — наличие устойчивой ЖТ (50%), синкопе (37,5%), преобладание недостаточности ПЖ с резким снижением его ФВ (25,7±15,0%), большие МРТ- и ЭКГ-критерии, снижение вольтажа QRS и положительные результаты ДНК-диагностики (38%). Сочетание АДПЖ и НКМ отличают частая ЖЭ, агрессивная ЖТ (57,1%), синкопе (42,9%) и ХСН с достоверно меньшей, чем при ДКМП, ФВ ПЖ. Летальность при I-IV формах составила соответственно 0%, 10%, 25% и 14,3%, оправданные срабатывания зарегистрированы у 8 из 13 (61,5%) больных с ИКД.

Заключение. Целесообразно использование предложенной классификации АДПЖ в клинической практике с целью определения спектра диагностиче-

ских и лечебных мероприятий и оценки прогноза заболевания у конкретного больного.

Российский кардиологический журнал 2018, 2 (154): 19–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-19-31>

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, миокардит, эндомикардиальная биопсия, хроническая сердечная недостаточность, некомпактный миокард.

¹Факультетская терапевтическая клиника им. В.Н. Виноградова, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва; ³ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Лутохина Ю.А. — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Благова О.В.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Недоступ А.В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Шестак А.Г. — н.с. лаборатории медицинской генетики, Заклязьминская Е.В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): blagovao@mail.ru

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МА — мерцательная аритмия, НКМ — некомпактный миокард левого желудочка, НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, РЧА — радиочастотная абляция, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, TFC (Task Force Criteria) — критерии рабочей группы.

Рукопись получена 25.12.2017

Рецензия получена 26.12.2017

Принята к публикации 09.01.2018

CLINICAL TYPES (CLASSIFICATION) OF THE RIGHT VENTRICLE ARRHYTHMOGENIC DYSPLASIA: SPECIFICS OF DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT

Luokhina Yu. A.¹, Blagova O. V.¹, Nedostup A. V.¹, Shestak A. G.², Zaklyazminskaya E. V.^{2,3}

Aim. To classify established clinical types of the right ventricle arrhythmogenic dysplasia (RVAD) taken a variety of genetic and inflammatory mechanisms, and to analyze the specifics of differential diagnostics and management of the respective types.

Material and methods. Main group consisted of 50 patients with evident (n=26), probable (n=13) and possible (n=11) RVAD diagnosis, mean age 38,1±14,6 y.o., males — 20 (40%), follow up time 13,5 [4; 34] months. Comparison group consisted of 58 patients with some of the RVAD criteria insufficient for evident diagnosis. All patients underwent ECG, Holter ECG 24 hours, EchoCG; in the main group additionally — DNA-diagnostics (n=46), cardiac MRI (n=44), high definition ECG (n=16), endomyocardial biopsy of the RV (n=2), autopsy (n=2). In comparison group, MRI was done in 32 patients, biopsy to 7, and in 1 case — autopsy.

Results. Based upon the clinical data and specifics of the disease course, 4 types of established clinical RVAD were selected, that do not tend to overlap: latent

arrhythmic (50% patients), manifest arrhythmic (20%), RVAD with predominant biventricular chronic heart failure (CHF, 16%), and RVAD with non-compaction left ventricle myocardium (14%). The development of one or another type is based on genetic factors, as on comorbid myocarditis (in percent in the following, respectively). In diagnostics of the latent arrhythmic type (frequent right ventricle extrasystole, VE and/or non-sustained right ventricular tachycardia, VT) the key role played female sex, syncopes in anamnesis (16%), family history of sudden death (12%), ECG-criteria and positive results of DNA diagnostics (24%). For manifest arrhythmic type (sustained VT) — sudden death family anamnesis (in 20%), MRI-criteria (enlarged RV with lower EF), ECG-criteria and positive DNA tests (50%). For RVAD with progressing CHF — sustained VT (50%), syncopes (37,5%), predominance of RV failure with its severely reduced EF (25,7±15,0%), major MRI- and ECG-criteria, decreased QRS-voltage and positive DNA test (38%). Comorbidity of RVAD and non-compaction myocardium differ by frequent VE, aggressive VT

(57,1%), syncope (42,9%) and CHF with significantly lower than in DCMP EF LV. Mortality rate in I-IV types was, respectively, 0%, 10%, 25%, 14,3%, and relevant shocks in 8 of 13 (61,5%) patients with ICD.

Conclusion. It is worthy to use the proposed RVAD classification in clinical practice to define the spectrum of diagnostical and management events and assess the individual patient prognosis.

Russ J Cardiol 2018, 2 (154): 19–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-19-31>

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) — наследственное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением правого желудочка (ПЖ), клинически манифестирующее желудочковыми нарушениями ритма, с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [1, 2].

Распространенность АДПЖ составляет 1:2000–1:5000, в зависимости от региона [3]. У 20% умерших внезапно в возрасте до 35 лет при аутопсии обнаруживают признаки АДПЖ [4, 5]; среди причин ВСС спортсменов на долю АДПЖ приходится от 20% до 35% [6]. Вопреки представлению об АДПЖ как о редком заболевании, она является одной из самых распространенных кардиомиопатий: например, в городе с населением 1 млн. человек проживают, как минимум, 200 пациентов с АДПЖ. Важность ее своевременной диагностики, лечения и профилактики ВСС сложно переоценить.

С тех пор, как данная нозология была описана в 1977г Fontaine G, et al., прошло 40 лет. Однако, несмотря на существенный прогресс в изучении АДПЖ, до сих пор отсутствует единая общепринятая классификация АДПЖ, которая бы учитывала все клинические формы заболевания и подразумевала особый подход к ведению пациента в зависимости от варианта болезни. Немалый интерес представляют формы АДПЖ с сердечной недостаточностью, особенностями которых также требуют изучения.

Цель: выделить устойчивые клинические формы (разработать клиническую классификацию) АДПЖ с учетом различного вклада генетических и воспалительных механизмов, проанализировать особенности дифференциальной диагностики и лечения при каждом из вариантов болезни.

Материал и методы

В основную группу включено 50 пациентов с диагнозом АДПЖ, установленным в соответствии с модифицированными критериями 2010г (Task Force Criteria, TFC) [7]. Достоверный диагноз поставлен 26 больным, вероятный — 13, возможный — 11. Средний возраст составил $38,1 \pm 14,6$ лет, мужчины — 20 (40%), срок наблюдения 13,5 [4; 34] мес.

В группу сравнения (n=58) вошли пациенты, имеющие лишь отдельные критерии диагноза АДПЖ,

Key words: arrhythmogenic dysplasia/cardiomyopathy of the right ventricle, ventricular extrasystoly, ventricular tachycardia, myocarditis, endomyocardial biopsy, chronic heart failure, non-compaction myocardium.

¹V.N. Vinogradov Faculty Clinics of Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow; ²V.B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

которых недостаточно для постановки достоверного, вероятного или возможного диагноза. Средний возраст составил $44,6 \pm 13,5$ лет, мужчин 28 (48,3%), срок наблюдения 12,5 [8; 26,8] мес.

В исследование не включались пациенты с декомпенсированными врожденными пороками сердца и перегрузкой правых отделов сердца, тромбоэмболией легочной артерии, первичной легочной гипертензией, легочным сердцем.

Методы исследования. Всем пациентам обеих групп выполнены электрокардиография в 12 отведениях (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), дополнительно в основной группе — магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (n=44), ЭКГ высокого разрешения для выявления поздних потенциалов желудочков (ППЖ, n=16), эндомиокардиальная биопсия ПЖ (ЭМБ, n=2), аутопсия (n=2). В группе сравнения МРТ выполнена 32 больным, морфологическое исследование миокарда — 10 (ЭМБ — 7, интраоперационная биопсия миокарда — 1, исследование эксплантированного сердца — 1, аутопсия — 1). Диагноз миокардита ставился по результатам комплексного клинико-морфологического обследования с обязательным определением уровня антикардиальных антител (ИФА).

ДНК-диагностика проводилась 46 больным основной группы в лаборатории медицинской генетики РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского с применением технологии Next Generation Sequencing (NGS). Поиск мутаций осуществлялся в кодирующих и прилежащих интронных последовательностях десмосомных (*PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*, *JUP*) и не-десмосомных генов (*TMEM43*, *TGFB3*, *PLN*, *LMNA*, *DES*, *EMD*, *SCN5A*, *LDB3*, *CTTNA3*, *CRYAB*, *FLNC*). Обнаруженные при NGS мутации подтверждались методом прямого секвенирования по Сенгеру, их эффект оценивался с применением биоинформатического анализа.

Статистический анализ. Использовалась программа IBM SPSS v.22. Дискретные данные представлены в виде абсолютного значения и процентов, непрерывные данные — в виде среднего арифметического \pm среднееквадратичное отклонение в случае нормального распределения или в виде квартилей 50 [25; 75], если распределение отличается от нормаль-

Таблица 1

**Клинические характеристики пациентов
с латентной аритмической формой АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения**

Признак	Латентная аритмическая форма	Группа сравнения (пациенты с частой ЖЭ)	p
Количество пациентов	25	24	-
Срок наблюдения, мес.	19 [6; 30]	18,5 [10; 52]	0,26
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	12	0	0,13
Миокардит, %	76,0	87,5	0,25
Количество ЖЭ/сутки* (тысячи)	20,3 [12,3; 47,5]	15,8 [9,59; 22,4]	0,02
Обмороки*, %	16	4,2	0,05
НУЖТ	10	8	0,4
низкий вольтаж на ЭКГ, %	3 (12,5%)	0	0,125
КДО ПЖ (МРТ), мл	142,5±48,6	118,5±33,5	0,3
ФВ ПЖ (МРТ)*, %	45,4±10,1	59,1±3,3	<0,001
Жир при МРТ*, %	52	20,8	0,03
РЧА (общее количество/эффективна)	8/6	7/7	-
Амиодарон*, %	60	25	0,02
Мерцательная аритмия, %	4,0	12,5	0,3

Сокращения: ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, КДО — конечный диастолический объем, ФВ — фракция выброса, РЧА — радиочастотная абляция.

Примечание: * — параметры, по которым получены достоверные различия между группами.

ного. Сравнение пациентов по группам проводилось при помощи χ^2 или точного теста Фишера для категориальных дихотомических переменных, для остальных — при помощи Т-теста Стьюдента (при нормальном распределении и числе наблюдений свыше 25) или U-теста Манна-Уитни. Достоверными считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (№ протокола 11-15).

Результаты

В соответствии с особенностями клинических проявлений и течения заболевания у пациентов основной группы, нами выделено 4 клинические формы АДПЖ:

I. Латентная аритмическая форма — проявляется частой желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) и/или пробежками неустойчивой желудочковой тахикардии (НУЖТ) в отсутствие устойчивой (УЖТ).

II. Развернутая аритмическая форма — наличие УЖТ/фибрилляции желудочков (ФЖ).

III. АДПЖ с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью (ХСН является ведущим клиническим проявлением).

IV. АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом левого желудочка (НКМ ЛЖ).

В соответствии с этим, в группу сравнения набраны 4 подгруппы: 1) больные с частой правожелудочковой экстрасистолией (более 5000/сутки) при отсутствии структурного заболевания сердца (n=24); 2) пациенты с устойчивой и неустойчивой правожелудочковой тахикардией при отсутствии структур-

ного заболевания сердца (n=6); 3) больные с дилатацией ПЖ (согласно ТФС) в рамках дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) как синдрома, желудочковыми аритмиями и соотношением конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ к переднезаднему размеру (ПЗР) ПЖ, измеренных при ЭхоКГ, не более 1,5 (n=20); 4) больные с характеристиками первой или третьей подгруппы в сочетании с НКМ ЛЖ (n=8). В дальнейшем подгруппы, выделенные в основной группе и группе сравнения, сравнивались попарно.

Остановимся подробнее на особенностях каждой из клинических форм АДПЖ в сопоставлении с соответствующей подгруппой сравнения.

1. Латентная аритмическая форма (табл. 1).

Данный вариант АДПЖ в нашей когорте больных встречался наиболее часто (n=25). Преобладали женщины (72%), средний возраст 35 ± 12 лет. Достоверный диагноз поставлен 8, возможный 8 и вероятный 9 пациентам. Процент достоверного диагноза в этой группе был самым низким. У большинства пациентов АДПЖ заподозрена в связи с частой ЖЭ — в среднем 20,3 тыс. В группе сравнения частота ЖЭ была достоверно ниже (15,8 тыс., $p=0,02$), реже отмечались синкопальные состояния (4,2% vs 16,0%, $p=0,05$). Семейный анамнез по ВСС отягощен у 12% пациентов с АДПЖ, чего не отмечено в группе сравнения.

Для постановки диагноза АДПЖ наиболее важными были данные, полученные при ЭКГ и МРТ. Наличие хотя бы одного малого ЭКГ- или МРТ-критерия в сочетании с частой ЖЭ позволяло говорить, как минимум, о возможном диагнозе АДПЖ. На ЭКГ у 3 пациентов выявлена эпсилон-волна в правых

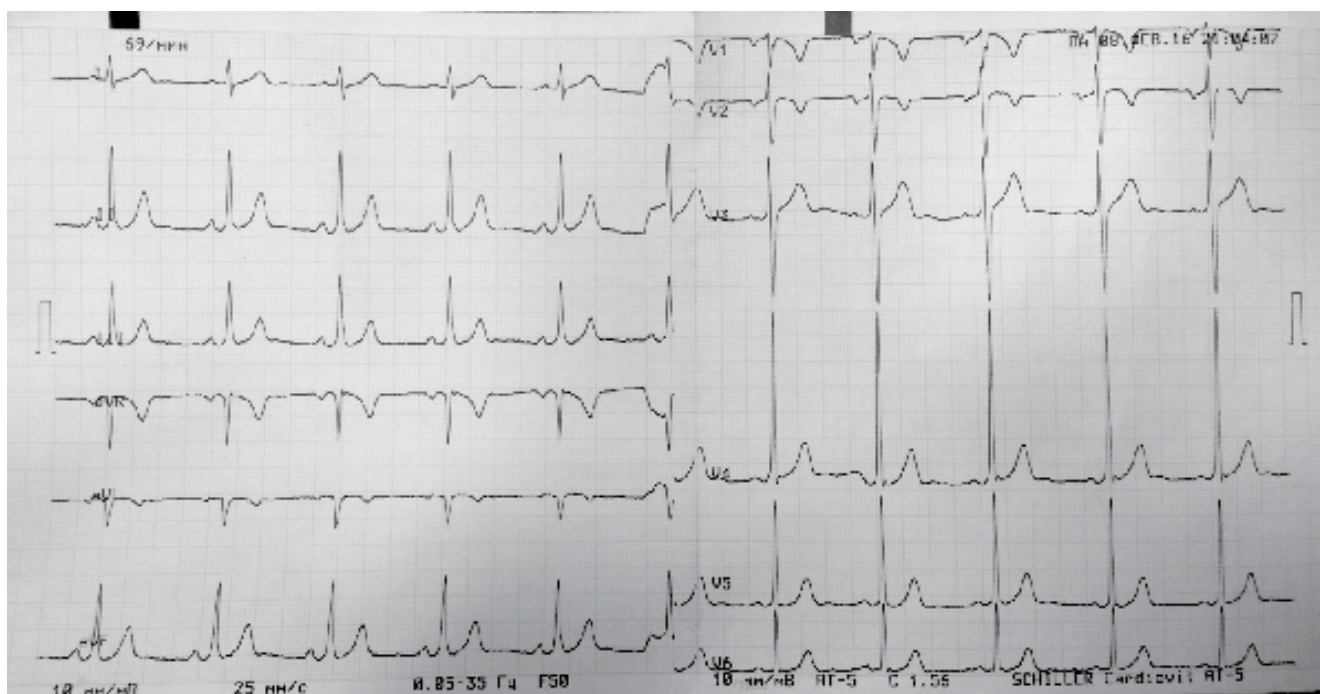


Рис. 1. ЭКГ пациента с латентной аритмической формой АДПЖ.

Примечание: скорость записи 25 мм/с. В отведении V1 — подозрение на ε-волну (засубрина на восходящем колене комплекса QRS), продолжительность конечной активации QRS > 55 мс, отрицательные зубцы Т в отведениях V₁-V₂.

грудных отведениях (еще у 4 — подозрение на эпсилон-волну в виде засубрины на восходящем колене QRS, рис. 1). ППЖ зарегистрированы у 6 из 11 пациентов. Нарушения реполяризации отмечались у 6 больных: у 4 отрицательные зубцы Т в отведениях V₁-V₃, а у 2 — в отведениях V₁-V₂. У троих пациентов (12,5%) на ЭКГ обратил на себя внимание низкий вольтаж QRS (использовался нами в качестве вспомогательного критерия диагностики АДПЖ). Следует отметить, что нормальная ЭКГ не исключала АДПЖ.

При МРТ сердца увеличение размеров ПЖ отмечалось лишь у 4 пациентов, достоверных различий КДР и конечного диастолического объема (КДО) ПЖ с группой сравнения не получено. Основным МРТ-признаком, который позволил заподозрить АДПЖ, стало снижение фракции выброса (ФВ) ПЖ, которая была достоверно ниже, чем в группе сравнения (45,4±10,1% vs 59,1±3,3, p<0,001). Дополнительным МРТ-критерием служило обнаружение жировых включений в миокарде ПЖ, а также повышенное содержание эпикардального жира с “наполнением” на миокард ПЖ, что встречается достоверно чаще у пациентов основной группы (52,0% vs 20,8%, p<0,05).

Патогенные мутации выявлены у 3 больных в генах *DSG2*, *FLNC* и *SCN5A*. Еще у 3 больных в генах, ассоциированных с АДПЖ, обнаружены варианты с неизвестным клиническим значением, которые также могут оказаться патогенными. Их роль в настоящее время уточняется. Мутации были обнаружены у 1 больного с достоверным диагнозом,

поставленным еще до проведения ДНК-диагностики, и у 2 с вероятным, благодаря чему диагноз также перешел в разряд достоверного. Хронический инфекционно-иммунный миокардит диагностирован у 19 (76%) пациентов с АДПЖ, у 2 — вирус-положительный, в группе сравнения — у 21 пациента (87,5%), у 1 — вирус-положительный (достоверных различий не отмечено). Мерцательная аритмия (МА) практически не встречалась при данной форме АДПЖ, но отмечена у 12,5% пациентов группы сравнения (как проявление миокардита).

Всем пациентам обеих групп назначались антиаритмические препараты IС класса (этацинин, аллапинин), II (бисопролол, метопролол) и III класса (амиодарон, соталол), наиболее часто — этацинин (68% в основной и 83,3% пациентов в группе сравнения). У больных с АДПЖ достоверно чаще приходилось использовать амиодарон (60% vs 25%, p<0,02). Радиочастотная абляция аритмогенного фокуса (РЧА) выполнена 8 пациентам с латентной аритмической формой АДПЖ (32%), двум из них — повторно, с хорошим эффектом — у 6 (75%). В группе сравнения РЧА проведена 7 больным со 100% эффектом, потребности в повторных процедурах не было.

Кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) был имплантирован лишь одной пациентке с латентной аритмической формой в связи с частыми пробежками НУЖТ и эпизодом потери сознания аритмогенного характера в анамнезе в сочетании с потребностью в постоянной стимуляции (синдром слабости синусо-

**Клинические характеристики пациентов
с развернутой аритмической формой АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения**

Признак	Развернутая аритмическая форма	Группа сравнения (пациенты с УЖТ)	p
Количество пациентов	10	6	-
Срок наблюдения, мес.	26,5 [5; 106]	10,5 [1; 16]	0,2
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	20	0	0,38
Миокардит, %	30	83	0,06
Количество ЖЭ/сутки (тысячи)	12 [0; 21,5]	1 [0,3; 13,2]	0,66
Обмороки, %	60	50	0,4
низкий вольтаж на ЭКГ, %	30	16,5	0,51
КДО ПЖ (МРТ), мл	165±11,4	150±12,7	0,25
ФВ ПЖ (МРТ), %	42,7±3,8	50,5±6,4	0,25
Жир при МРТ*, %	50	0	0,027
РЧА (общее количество/эффективны)	3/1	2/2	-
ИКД, %	40	16,7	0,35
Адекватные срабатывания, % от пациентов с ИКД	50	0	0,4
Мерцательная аритмия, %	20	0	0,34
Смерть, %	10	0	0,62

Сокращения: ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, КДО — конечный диастолический объем, ФВ — фракция выброса, РЧА — радиочастотная абляция, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Примечание: * — параметры, по которым получены достоверные различия между группами.

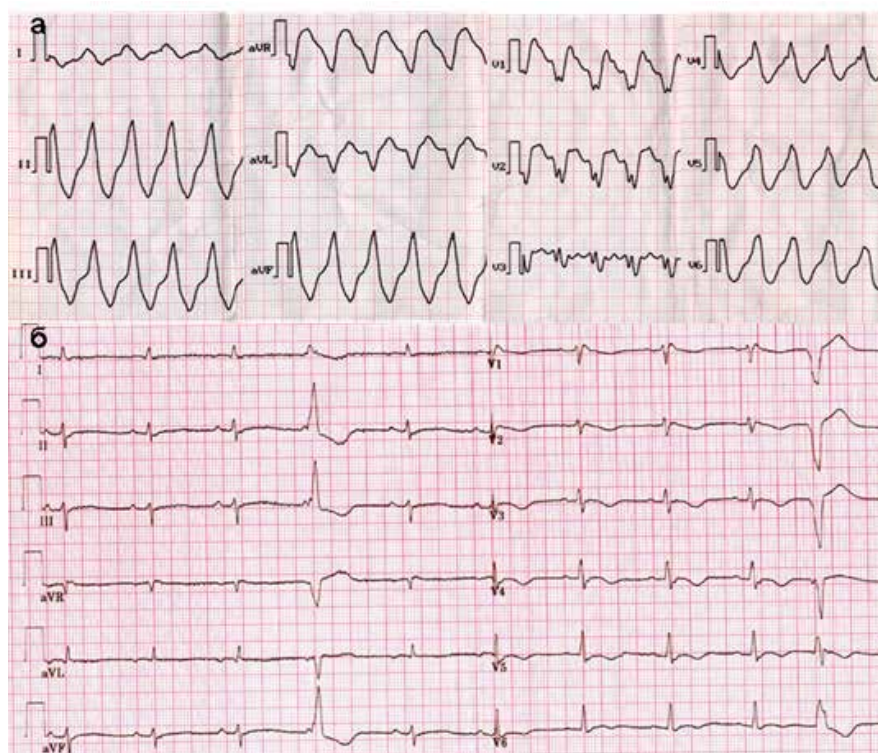


Рис. 2 (а, б). ЭКГ пациента с развернутой аритмической формой АДПЖ.

Примечание: скорость записи 25 мм/с, **а** — пароксизм устойчивой ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ с нижней осью; **б** — ЭКГ после купирования ЖТ: низкий вольтаж комплексов QRS, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ПЖ экстрасистолия, отрицательные зубцы Т в V_1 - V_6 .

вого узла). Адекватных срабатываний ИКД не было. За время наблюдения смертей в основной группе не отмечено, в группе сравнения умерло 2 больных (1 — тромбоэмболия легочной артерии, 1 — насильственная смерть).

2. Развернутая аритмическая форма (табл. 2).

Развернутая аритмическая форма АДПЖ диагностирована у 10 больных (4 мужчины, 40%, средний возраст $48 \pm 12,6$ лет). У 7 пациентов диагноз АДПЖ достоверный, у 3 — вероятный. Основной отличич-

тельной особенностью этих больных являются эпизоды УЖТ из ПЖ (рис. 2); у 60% отмечались аритмогенные обмороки в анамнезе, у 6 регистрировалась частая ЖЭ. Интересно, что у 3 больных ЖЭ не регистрировались вовсе, а ещё у 1 их было менее 500: у одной пациентки без ЖЭ диагноз достоверный, а у остальных на данный момент вероятный. В группу сравнения вошло 6 женщин с УЖТ, у 2 из них регистрировалось не более 100 ЖЭ в сутки; синкопальные состояния в анамнезе отмечены у половины.

Семейный анамнез отягощен по ВСС у 20% пациентов с развернутой аритмической формой АДПЖ и ни у одного из больных в группе сравнения. При анализе ЭКГ выявлены типичные для АДПЖ изменения, которые, в сочетании с УЖТ, значительно упрощали постановку диагноза: типичная эпсилон-волна регистрировалась у 3, еще у 2 — зубрины на восходящем колене QRS в правых грудных отведениях (у одного из них выявлены ППЖ); у половины больных — отрицательные зубцы Т в отведениях V₁-V₃ (рис. 2). Снижение вольтажа QRS отмечено у 30% в основной группе и у 16,5% в группе сравнения.

При МРТ сердца увеличение индексированного объема ПЖ (отношение КДО ПЖ к площади поверхности тела) отмечено лишь у 2 пациентов, снижение ФВ ПЖ менее 45% также у 2. Достоверных различий с группой сравнения не получено, что может быть обусловлено малым объемом групп. Жировые включения в миокарде ПЖ и повышенное содержание эпикардального жира с “наполнением” на миокард ПЖ в основной группе выявлены у половины больных, в группе сравнения не отмечены ни разу ($p < 0,05$).

У одной пациентки с развернутой аритмической формой для верификации диагноза АДПЖ и исключения миокардита была выполнена ЭМБ: в субэндокардиальных отделах ПЖ адипоциты (25-50% площади) и фиброз; миокард разделен фиброзными септами на дольки (выраженное нарушение архитектоники); признаков миокардита нет. У половины больных с развернутой аритмической формой АДПЖ диагноз генетически верифицирован: обнаружены мутации в генах *PKP2* ($n=3$), *TMEM43* ($n=1$), в одном случае — в генах *DSG2* и *DES* (значение последней мутации уточняется). Мутации выявлены у 4 пациентов с исходно достоверным диагнозом и одной с возможным (в связи с чем ее диагноз стал достоверным). У пациентов с развернутой аритмической формой сопутствующий миокардит выявлялся наиболее редко по сравнению с остальными формами АДПЖ — у 3 больных (30%), вирус-положительный у 2. В группе сравнения вирус-негативный миокардит выявлен в 83% ($p=0,046$). МА отмечена у 20% больных с данной формой АДПЖ и ни разу не встретилась в группе сравнения, для которой была характерна изолированная УЖТ.

Из антиаритмиков в основной группе на разных этапах наиболее часто назначались амиодарон (50%), соталол (30%) и этацин (30%), в группе сравнения каждый из них получало 50% больных. Достоверных различий не было. Анализ структуры антиаритмической терапии при АДПЖ всегда представляет сложность в связи с частой сменой препаратов и их комбинаций у одного больного. Следует отдельно отметить, что у одной из пациенток с генетически и морфологически верифицированным диагнозом АДПЖ (без миокардита) после беременности удалось полностью отказаться от антиаритмической терапии: в течение последних нескольких лет ЖЭ и ЖТ не рецидивируют.

РЧА эндокардиальным доступом выполнена 3 больным основной группы: полный эффект достигнут у одного из них, в одном случае РЧА оказалась успешной в отношении ЖТ (но сохранялась частая ЖЭ), у третьего пациента эффекта не было вовсе; повторной РЧА (в т.ч. эпикардиальным доступом) не проводилось, нарушения ритма контролируются медикаментозно. Еще у двух больных с недостаточным эффектом антиаритмиков от проведения РЧА решено воздержаться в связи с риском индукции электрического шторма. В группе сравнения РЧА была выполнена 2 больным с полным эффектом.

ИКД имплантирован 4 (40%) пациентам с развернутой аритмической формой АДПЖ, адекватные срабатывания зарегистрированы у 50%, в том числе у одного больного — неоднократные срабатывания по поводу ФЖ; один пациент от имплантации ИКД отказался. В группе сравнения ИКД имплантирован 1 (16,7%) пациентке, срабатываний на данный момент не было. За время наблюдения за пациентами в основной группе умер 1 пациент без ИКД (вероятно, аритмическая смерть), в группе сравнения смертей нет.

3. АДПЖ с прогрессирующей ХСН (табл. 3).

Признаки ХСН в нашей когорте отмечены у 19 (38%) пациентов, однако эта клиническая форма диагностирована лишь у тех, у кого проявления ХСН, дилатация ПЖ со снижением ФВ, выраженной трикуспидальной регургитацией (ТР) и развитием застоя по большому кругу выходят на первый план в клинической картине. В группу вошло 8 пациентов, преобладают мужчины (62,5%), средний возраст $45,8 \pm 19,6$ лет. Несмотря на то, что ХСН не считается типичным проявлением АДПЖ, именно в этой группе диагноз достоверен у всех больных. Вместе с тем, количество ЖЭ у них значительно меньше, чем при других формах АДПЖ (в среднем 1,6 тыс.) и мало отличается от количества ЖЭ в группе сравнения (1 тыс.). Тем не менее, в основной группе существенно чаще отмечались пароксизмы УЖТ (50% vs 10%, $p < 0,05$) и синкопальные состояния (37,5% vs 5%), $p = 0,058$.

Отягощенный по ВСС семейный анамнез отмечен у 1 пациента в основной группе. У больных с АДПЖ доминировала правожелудочковая недостаточность,

Таблица 3

Клинические характеристики пациентов с АДПЖ с прогрессирующей ХСН в сопоставлении с группой сравнения

Признак	АДПЖ с прогрессирующей ХСН	Группа сравнения (пациенты с ДКМП)	p
Количество пациентов	8	20	-
Срок наблюдения, мес.	6,5 [1,75; 17]	10,5 [4; 21]	0,4
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	12,5	0	0,28
Миокардит, %	87,5	95	0,5
Количество ЖЭ/сутки (тысячи)	1,6 [0,5; 3,5]	1 [0,2; 3]	0,95
Обмороки, %	37,5	5	0,058
УЖТ*	4 (50%)	2 (10%)	0,038
низкий вольтаж на ЭКГ, %	4 (50%)	5 (25%)	0,28
ФВ ЛЖ (ЭХО-КГ)*, %	43,8±13,1	28,5±7,8	0,001
КДР ПЖ (МРТ), мм	54,3±12,6	45±4,5	0,28
КДР ЛЖ (МРТ), мм	47,1±26,0	64,8±4,1	0,09
ФК ХСН (NYHA)	2 [2; 3]	3 [3; 3]	0,1
ИКД, %	50	35	0,4
Адекватные срабатывания, % от пациентов с ИКД	50	14,3	0,28
Мерцательная аритмия, %	37,5	65,0%	0,18
Смерть, %	25	40	0,39

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, КДР — конечный диастолический размер, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Примечание: * — параметры, по которым получены достоверные различия между группами.

ФВ ЛЖ у них была достоверно выше, чем в группе сравнения, представленной пациентами с ДКМП иной этиологии (43,8±13,1 vs 28,5±7,8, p<0,01). Функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA был также ниже у пациентов основной группы (2 [2; 3] vs 3 [3; 3], p=0,1). В то же время вовлечение в патологический процесс ЛЖ в той или иной степени наблюдалось практически у всех пациентов с АДПЖ и ХСН: ФВ ЛЖ <50% отмечена у 87,5% из них, отрицательные зубцы Т в левых и/или в нижних грудных отведениях — у 75,0%. Причиной вовлечения ЛЖ могут быть как бивентрикулярная форма АДПЖ, так и сопутствующий миокардит, который диагностирован у 7 (87,5%) пациентов в основной группе. В группе сравнения частота миокардита составила 95%.

На ЭКГ у пациентов с АДПЖ и ХСН регистрировался как минимум один большой критерий АДПЖ (у половины — эpsilon-волна, у 75% — негативные зубцы Т в правых грудных отведениях). Характерным для этой формы является снижение вольтжажа QRS: в основной группе этот признак отмечен у половины пациентов, а в группе сравнения — лишь у четверти. У 5 из 6 больных при МРТ отмечено увеличение КДР ПЖ (рис. 3). ФВ ПЖ оценивалась у 3, была резко снижена и в среднем составила 25,7±15,0%. При сопоставлении с группой сравнения достоверных различий не отмечено, что, скорее всего, обусловлено тем, что МРТ была выполнена лишь 4 больным. В сравнении с пациентами с синдромом ДКМП иной этиологии, больных с АДПЖ отличали больший раз-

мер ПЖ (54,3±12,6 мм vs 45±4,5 мм), при ДКМП же, наоборот, ведущим является поражение ЛЖ (КДР ЛЖ 47,1±26,0 при АДПЖ vs 64,8±4,1 при ДКМП), а ПЖ при этом отстает в размерах.

При ДНК-диагностике у 3 больных выявлены мутации в генах *DSG2*, *DSP* и *FLNC*. Следует отметить, что ни у одного больного с АДПЖ и ХСН не было мутаций в гене *PKP2*, которые преобладали при развернутой аритмической форме. У двух больных достоверный диагноз АДПЖ был поставлен еще до проведения ДНК-диагностики, в то время как у одной пациентки с сопутствующим миокардитом положительный результат ДНК-диагностики подтвердил наличие АДПЖ: диагноз из вероятного перешел в категорию достоверного.

Антиаритмическая терапия в подавляющем большинстве случаев была представлена амиодароном: его получали 75% пациентов в обеих группах. Бета-блокаторы были назначены 62,5% и 75% больных в основной группе и группе сравнения соответственно. Лечение ХСН включало также назначение петлевых диуретиков, антагонистов альдостерона и ингибиторов АПФ. РЧА выполнена 1 больному из основной группы и 1 из группы сравнения, в обоих случаях по поводу трепетания предсердий. ИКД имплантирован 4 (50%) пациентам с АДПЖ и 7 (35%) больным из группы сравнения. Адекватные срабатывания зарегистрированы у 50% пациентов с ИКД из основной группы и лишь у 1 (14%) в группе сравнения.

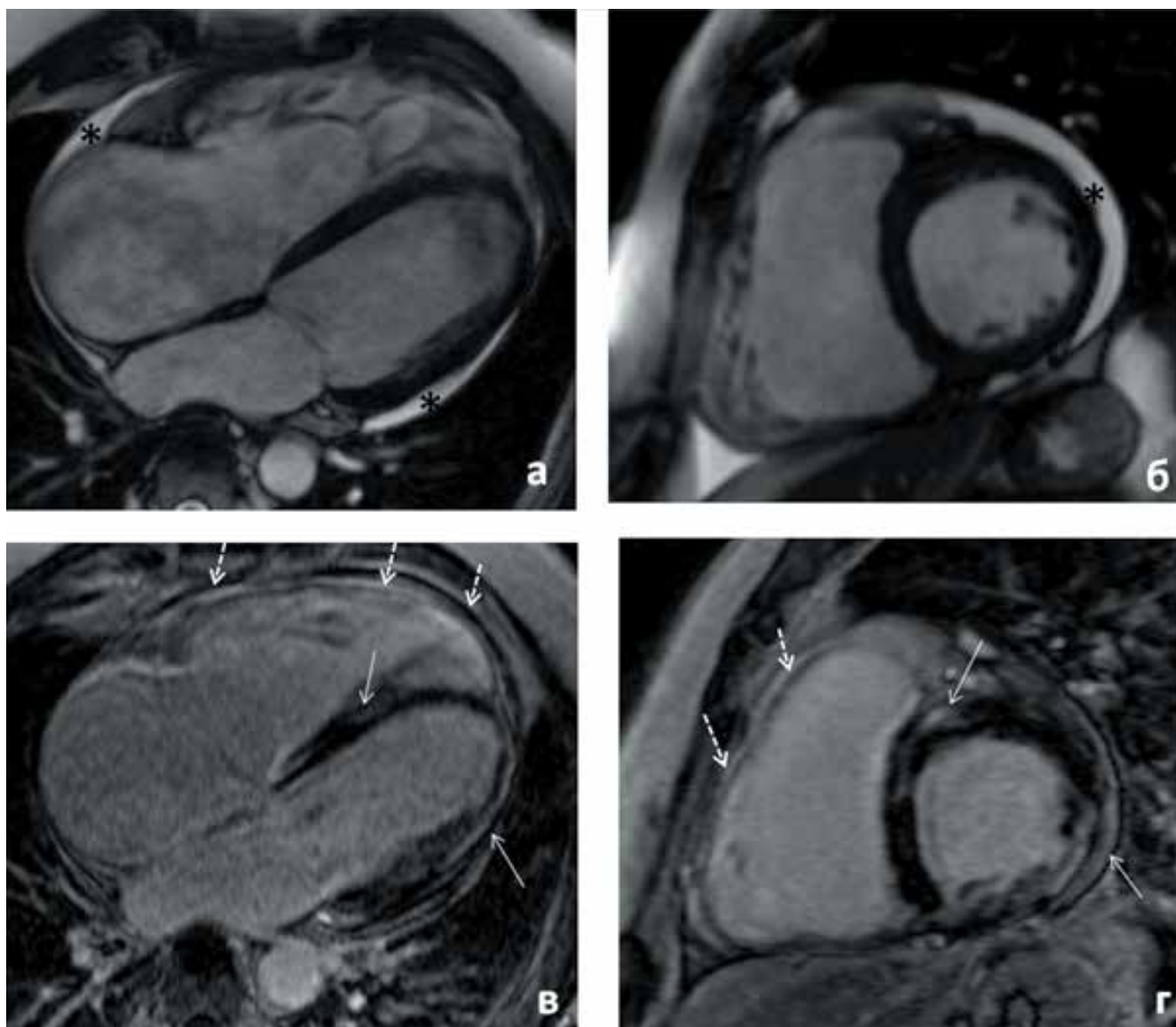


Рис. 3 (а, б, в, г). МРТ сердца больного АДПЖ с прогрессирующей ХСН.

Примечание: исследование выполнено в ЛРЦ МЗ РФ (к.м.н. Е.А. Мершина, профессор В.Е. Синицын): **а)** кино МРТ, длинная ось ЛЖ, 4-х камерная проекция; **б)** кино МРТ, короткая ось; **в), г)** отсроченное контрастирование, выраженные линейные зоны интрамиокардиального и субэпикардиального контрастирования миокарда ЛЖ, диффузное контрастирование миокарда ПЖ (сопутствующий миоперикардит). Стрелками указаны участки интрамиокардиального и субэпикардиального контрастирования миокарда ЛЖ, пунктирными стрелками — контрастирование миокарда ПЖ, * — выпот в полости перикарда.

За время наблюдения в основной группе умерли 2 человека (25%) в связи с терминальной ХСН (1 пациент отказался от трансплантации сердца). В одном случае мы располагаем данными аутопсии: наряду с тотальным фиброзно-жировым замещением миокарда ПЖ выявлены признаки активного миокардита, методом ПЦР в миокарде обнаружен геном вируса герпеса человека 6 типа. В группе сравнения умерло 8 (40%) пациентов: половина — в связи с терминальной ХСН, 1 — ВСС, 1 — от проявлений полиорганной недостаточности на фоне терминальной ХСН, 1 — от туберкулеза; еще двоим (10%) была выполнена трансплантация сердца.

4. АДПЖ в сочетании с НКМ (табл. 4).

Сперва мы не выделяли больных с сочетанием АДПЖ и НКМ в отдельную форму, но их количество росло и к настоящему моменту достигло 7 человек: 2 из них ранее входили в группу с латентной аритмической формой, 5 — в группу АДПЖ с прогрессирующей ХСН. Этим больным присущ ряд особенностей, который отличает их от других пациентов с АДПЖ и, очевидно, обусловлен именно наличием НКМ. В группе преобладают мужчины (n=5, 62,5%), средний возраст $47,4 \pm 12,9$ лет. Достоверный диагноз НКМ установлен в соответствии с общепринятыми визуальными критериями на основании данных

Таблица 4

Клинические характеристики пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ в сопоставлении с группой сравнения

Признак	Сочетание АДПЖ и НКМ	Группа сравнения (пациенты с НКМ)	p
Количество пациентов	7	8	-
Срок наблюдения, мес.	12 [2; 40]	15,5 [7; 22]	0,5
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	14,3	0	0,47
Миокардит, %	85,7	87,5	0,73
Количество ЖЭ/сутки (тысячи)	15,4 [5,6; 33,2]	2 [0,5; 5,8]	0,03
Обмороки, %	42,9%	25%	0,43
УЖТ	57,1%	12,5%	0,1
низкий вольтаж на ЭКГ, %	42,9%	0	0,077
КДР ПЖ (МРТ), мм	42±7,5	45,8±12,7	0,7
ФВ ПЖ (МРТ), %	38,8±12,3	60,5±0,7	0,017
Жир при МРТ, %	57,1	0	0,07
ФВ ЛЖ, %	43,1±9,3	38,8±17,2	0,054
КДО ЛЖ, мл	141±32	148,9±33,3	0,7
ФК ХСН (NYHA)	2 [0; 2,5]	1,75 [0; 2,5]	0,8
ИКД, %	57,1	37,5	0,41
Адекватные срабатывания, % от пациентов с ИКД	75	33,3	0,37
Мерцательная аритмия, %	28,6	50,0%	0,4
Амиодарон, %	71,4	50	0,24
Смерть, %	14,3	0	0,47

Сокращения: НКМ — некомпактный миокард, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, УЖТ — устойчивая желудочковая тахикардия, ПЖ — правый желудочек, КДО — конечный диастолический объем, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

ЭхоКГ, МСКТ и/или МРТ. Диагноз АДПЖ был достоверным у 4 больных (57,1%), вероятным у 2 (28,6%) и возможным у 1 (14,3%). В группу сравнения вошло 8 пациентов с достоверным диагнозом НКМ, как “аритмических” (n=4), так и с фенотипом ДКМП и ХСН (n=4).

Семейный анамнез отягощен по ВСС у 1 пациента из основной группы. Больных с сочетанием АДПЖ и НКМ отличали более тяжелые аритмии: количество ЖЭ составило у них в среднем 15,4 тыс. (больше, чем при II и III формах АДПЖ), в то время как в группе сравнения — лишь 2,1 тыс., $p < 0,05$. УЖТ регистрировалась в 57,1% в сопоставлении с 12,5% в группе сравнения, синкопальные состояния в анамнезе отмечены в 42,9% в сравнении с 25,0%. Проявления ХСН у пациентов с АДПЖ и НКМ и у больных с изолированным НКМ практически не отличались: ФК по NYHA 2 [0; 2,5] vs 1,75 [0; 2,5], что говорит о ведущем вкладе НКМ в развитие ХСН. От больных АДПЖ с прогрессирующей ХСН этих больных отличали большие размеры ЛЖ, но при этом более низкий ФК ХСН, несмотря на то, что ФВ ЛЖ при этих формах была практически одинаковой.

На ЭКГ у 3 (42,9%) больных с сочетанием НКМ и АДПЖ регистрировалась эпсилон-волна, у одного пациента с непостоянной эпсилон-волной выявлены ППЖ. Отрицательные зубцы Т в правых грудных отведениях были зарегистрированы лишь в одном

случае, у двоих они регистрировались в левых грудных отведениях, еще у двоих — в нижних, что может быть обусловлено и наличием НКМ. При МРТ сердца размеры ПЖ в основной группе и группе сравнения достоверно не отличались, в то время как ФВ ПЖ была достоверно ниже у пациентов с АДПЖ и НКМ (38,8±12,3 vs 60,5±0,7, $p < 0,05$) (рис. 4).

Особого внимания заслуживают результаты ДНК-диагностики: у 1 пациентки обнаружена типичная для АДПЖ патогенная мутация в гене *DSP*, у другой — сочетание двух мутаций в генах саркомерных белков (*MYH7* и *MyBPC3*), что типично для НКМ. Ее отличает рецидивирующая УЖТ, резистентная к медикаментозной терапии и повторным РЧА. Еще у одного больного в типичном для АДПЖ гене *PKP2* обнаружен вариант с неизвестным клиническим значением, роль которого требует уточнения. РЧА в основной группе выполнялась лишь упомянутой больной, в группе с изолированным НКМ — одному пациенту по поводу частой ЖЭ с хорошим эффектом. Процент миокардита был высок как в основной группе, так и в группе сравнения (85,7% и 87,5%, соответственно). МА как в данной группе, так и при АДПЖ с ХСН встречалась реже, чем при ДКМП иной этиологии и изолированном НКМ, что отражает меньшую степень поражения левых отделов.

ИКД имплантирован 4 (57,1%) больным в основной группе, у 3 (75%) отмечены адекватные срабаты-

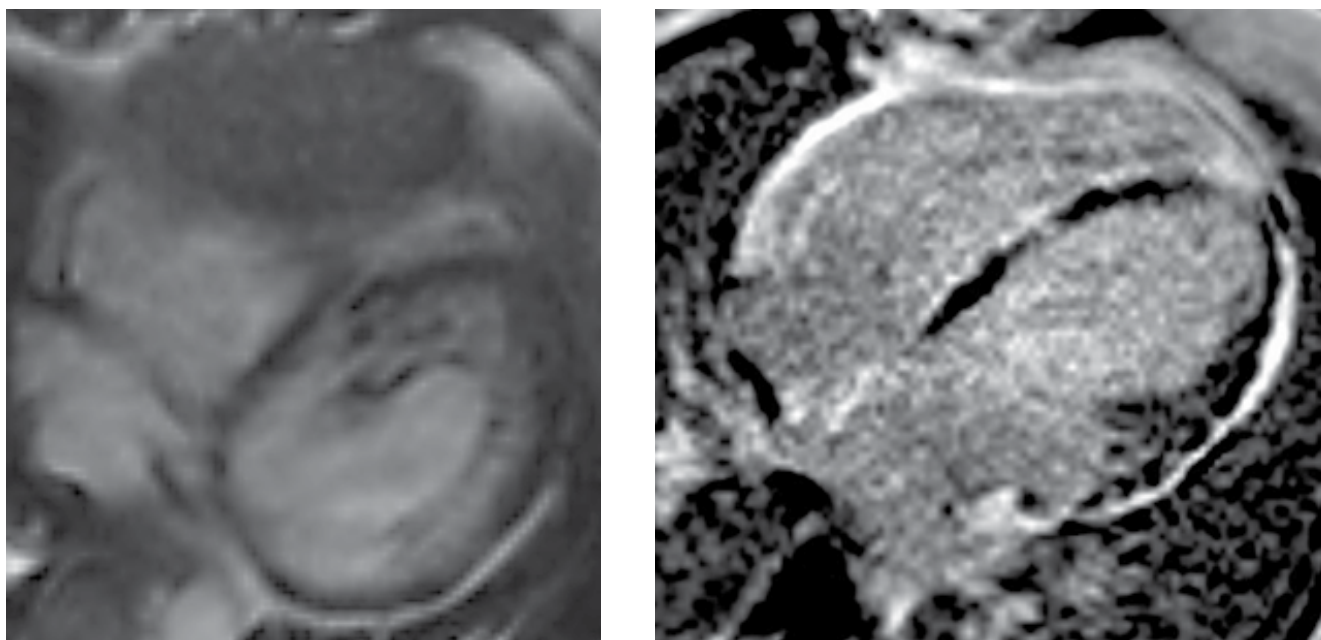


Рис. 4 (а, б). МРТ сердца пациентки с сочетанием АДПЖ и некомпактного миокарда.

Примечание: исследование выполнено в НЦССХ им. А. Н. Бакулева (к.м.н. С. А. Александрова): **а)** некомпактный слой миокарда ЛЖ; **б)** выраженная дилатация ПЖ и отсроченное контрастирование в миокарде обоих желудочков и МЖП со стороны ПЖ (сопутствующий миокардит, верифицированный с помощью биопсии миокарда).

вания. В группе сравнения ИКД был имплантирован 3 (37,5%) пациентам, адекватное срабатывание зафиксировано у одного (33%). Процент имплантации ИКД и адекватных шоков у больных с АДПЖ+НКМ наиболее высок, что также подтверждает агрессивность аритмий при подобном особо неблагоприятном сочетании. Из антиаритмиков назначались преимущественно препараты III класса (амиодарон и сотагексал по 71,4%), а также аллапинин (42,9%), пропafenон и этацизин (по 28,6%). В группе сравнения половина больных получала амиодарон, 37,5% — соталол, четверть — этацизин и 12,5% — аллапинин. В основной группе внезапно умер 1 пациент с явлениями тяжелой бивентрикулярной ХСН, который отказывался от имплантации CRT-D и трансплантации сердца. При аутопсии, наряду с признаками АДПЖ и НКМ, выявлен активный вирусный миокардит. В группе сравнения все пациенты живы.

Обсуждение

В настоящем исследовании продолжено изучение клинических форм (вариантов) течения АДПЖ, начатое нами в 2011 г. Исходно на основании анализа клинической картины заболевания были выделены три основных формы, названные нами латентная аритмическая, развернутая аритмическая и АДПЖ с прогрессирующей ХСН [8]. Обследование существенно большего количества больных и длительное наблюдение за ними полностью подтвердили стабильность

данных форм: пациенты с диагностированным изначально вариантом (при максимальной давности наблюдения 10 лет) сохраняли его черты и практически никогда не демонстрировали перехода к более тяжелой форме. Кроме того, в данном исследовании была выделена новая клиническая форма: АДПЖ в сочетании с НКМ.

По прошествии 40 лет после описания нозологии G. Fontaine общепринятой клинической классификации АДПЖ не существует. Первая версия классификации была предложена в 1995 г G. Fontaine на основании девятилетнего наблюдения за 4 больными с различным клиническим течением заболевания. При этом не вполне ясно, считал ли G. Fontaine разными этапами болезни описанные им 3 формы: 1) аритмическая (наиболее частая, с ФВ ЛЖ >50% и стабильным эффектом антиаритмической терапии); 2) стабильная форма со снижением сократимости ЛЖ (ФВ 30-50%) в результате фиброзно-жирового замещения или присоединения миокардита; 3) прогрессирующая по прошествии 10 и более лет деградация миокарда с развитием тяжелой бивентрикулярной ХСН вследствие “аутоиммунного феномена” (бивентрикулярной лимфоцитарной инфильтрации) [9].

Классификация G. Fontaine оставляет неясным вопрос о взаимоотношениях разных форм; в ней отсутствует разделение аритмической формы на латентную и развернутую, что имеет значение для диагностики и выбора тактики профилактики ВСС; не ясна роль

миокардита в появлении и прогрессировании ХСН, как правожелудочковой, так и левожелудочковой. Следующий вариант классификации АДПЖ был предложен Fontaine G, et al. в 1998г [10]. Он включал в себя следующие состояния: 1. Изолированные правожелудочковые формы АДПЖ (классическая форма АДПЖ; болезнь Наксоса; венецианская кардиомиопатия, эндемичная для региона Венето, в т.ч. пролапс митрального клапана; некоронарогенный подъем сегмента ST в правых грудных отведениях с высоким риском ВСС во сне; японский синдром Поккури; тахикардия или доброкачественная экстрасистолия из выносящего тракта ПЖ; аномалия Уля; неаритмическая форма АДПЖ); основанием для отнесения к АДПЖ столь широкого спектра заболеваний послужили, в первую очередь, типичные морфологические признаки у части больных. 2. АДПЖ с преимущественным вовлечением ЛЖ (классическая бивентрикулярная форма АДПЖ; АДПЖ, осложненная миокардитом).

Данная классификация также не нашла практического применения, и, на наш взгляд, не является патогенетически или клинически обоснованной, а сводится только к объединению всевозможных состояний, наличие АДПЖ при которых вызывает сомнения по современным критериям диагностики заболевания. Мы не отрицаем, что в отдельно взятых случаях в основе этих состояний может лежать АДПЖ, однако причисление к АДПЖ всех пациентов с такими клиническими проявлениями представляется нам недостаточно обоснованным. Кроме того, данная классификация учитывает возможное наличие миокардита лишь в одной из левожелудочковых форм заболевания.

Исходя из анализа собственных данных, представленных в настоящей работе, мы предлагаем следующий вариант клинической классификации АДПЖ:

1. Внезапная аритмическая смерть как единственное клиническое проявление.

2. Латентный аритмический вариант.

- изолированная правожелудочковая экстрасистолия;
- правожелудочковая экстрасистолия с пробежками неустойчивой ЖТ;
- неустойчивая желудочковая эктопия при наличии сопутствующего миокардита.

3. Развернутый аритмический вариант.

- устойчивая ЖТ/ФЖ;
- устойчивая ЖТ/ФЖ в сочетании с правожелудочковой недостаточностью;
- устойчивая ЖТ/ФЖ при наличии сопутствующего миокардита.

4. Вариант с преобладанием сердечной недостаточности.

- преимущественно правожелудочковая недостаточность;

- бивентрикулярная сердечная недостаточность;
- бивентрикулярная сердечная недостаточность при наличии миокардита.

5. Сочетания АДПЖ с некомпактным миокардом ЛЖ.

- аритмическая форма без проявлений ХСН;
- бивентрикулярная сердечная недостаточность;
- сочетание АДПЖ, НКМ и миокардита.

6. Неаритмическая форма АДПЖ.

- с сопутствующим миокардитом;
- без миокардита.

Сразу охарактеризуем первый и последний варианты, которые мы в данном исследовании не наблюдали. Внезапная аритмическая смерть как единственное клиническое проявление АДПЖ представляет собой отдельную форму заболевания, которая может быть диагностирована только при аутопсии, в т.ч. молекулярной (посмертной ДНК-диагностике). Среди умерших внезапно в возрасте до 35 лет гистологические признаки АДПЖ обнаруживают в 20% [4, 5]. Неаритмическая форма АДПЖ подразумевает отсутствие желудочковых нарушений ритма при наличии диагностических критериев из других групп. Считается, что у таких больных имеется скрытый аритмогенный субстрат [10]: стратификация риска ВСС является у них сложной задачей. Кроме того, необходимо помнить, что ТФС не являются абсолютными и каждый критерий обладает своей чувствительностью и специфичностью. В наше поле зрения попадали единичные “неаритмические” пациенты, однако ввиду их небольшого количества мы не включали их в данное исследование.

Наибольший прикладной интерес представляют именно 4 клинических варианта, рассмотренные в разделе “Результаты”. В зависимости от того, какая из этих форм имеется у пациента, возможно прогнозировать дальнейшее клиническое течение заболевания и, исходя из этого, выбрать оптимальную тактику ведения и профилактики ВСС. Так, пациентам с латентной аритмической формой целесообразно ограничиться назначением антиаритмической терапии и/или проведением РЧА аритмогенного фокуса; больным с развернутой аритмической формой, помимо медикаментозного и интервенционного лечения аритмий, необходима имплантация ИКД; у пациентов с прогрессирующей ХСН и сочетанием АДПЖ и НКМ, кроме имплантации ИКД и лечения ХСН и нарушений ритма, необходимо уделить особое внимание диагностике и лечению сопутствующего миокардита. При наличии миокардита назначение иммуносуппрессивной и/или противовирусной терапии целесообразно при любой клинической форме АДПЖ. В случае развития рефрактерной ХСН (III, IV формы) или неконтролируемых жизнеугрожающих нарушений ритма (II, IV) встает вопрос о трансплантации сердца.

Подозрение на тот или иной клинический вариант АДПЖ позволяет очертить спектр заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз. Так, латентную аритмическую форму, в первую очередь, следует дифференцировать с идиопатической ЖЭ, развернутую аритмическую форму — с ИБС, идиопатической ЖТ и каналопатиями, а III и IV формы — с синдромом ДКПМ иной этиологии. В зависимости от клинической формы, отличался вклад разных групп критериев ТФС в диагностику АДПЖ: при латентной аритмической форме практически не играли роли большие и малые МРТ-критерии (ПЖ не достигал диагностически значимых размеров), при относительной мягкости аритмии важным было генетическое подтверждение диагноза (получено в 24%); при развернутой аритмической форме типичная аритмия сочеталась с большими критериями из всех групп, в то время как при АДПЖ с ХСН и/или НКМ могло не быть УЖТ, типичных ЭКГ- или МРТ-критериев и даже частой ЖЭ. При всех формах диагностическое значение имели критерии, не вошедшие в ТФС: жировые включения в миокарде и низкий вольтаж QRS. Значимость последнего признака ранее была показана лишь в единичных работах [11] — на наш взгляд, он должен найти отражение в критериях АДПЖ. В положительную сторону переоценивается и значение жира в миокарде, в последние годы считавшегося неспецифичным признаком [12]. Во всех случаях необходимо проводить дифференциальный диагноз с изолированным активным миокардитом, а также исключать его при соединении при наличии несомненной АДПЖ.

Учитывая различную тяжесть выделенных нами клинических форм АДПЖ, можно было предполагать, что они являются последовательными стадиями заболевания, и переход в следующую фазу — лишь вопрос времени. Действительно, существует, наряду с классификацией G. Fontaine, представление о естественном течении (стадийности) АДПЖ [13]: 1. Начальная (скрытая) фаза: структурные изменения отсутствуют или минимальны, однако уже повышен риск ВСС. 2. Фаза явных электрических нарушений: желудочковые нарушения ритма с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (структурные изменения локализируются исключительно в ПЖ и носят очаговый характер). 3. Изолированная недостаточность ПЖ (снижение ФВ), возможно начальное вовлечение ЛЖ. 4. Бивентрикулярная ХСН: поражение ЛЖ со снижением ФВ.

Тем не менее, в ходе наблюдения за нашей когортой больных (в среднем 13,5 [4; 34] мес.) перехода пациента от одной формы к другой не происходило: ни у одного больного с латентной аритмической формой не отмечено появления УЖТ, равно как и ни у одного больного с развернутой аритмической формой симптомы ХСН не выходят на первый план,

при том, что двое пациентов этой группы старше 70 лет. Средний возраст больных в группе с ХСН всё же выше, чем в других группах, однако, во-первых, в этой группе есть 3 пациента моложе 35 лет, у которых непосредственно в дебюте заболевания в клинической картине превалировала ХСН, а во-вторых, у остальных пациентов тоже не удается проследить в анамнезе период, когда их можно было бы отнести к аритмическим формам.

На наш взгляд, принадлежность к той или иной форме генетически обусловлена. Эту гипотезу подтверждает и различный спектр мутаций, в зависимости от клинической формы. В то же время, необходимо помнить, что экспрессивность и пенетрантность АДПЖ крайне вариабельны, даже если речь идет о конкретной мутации, выявленной у различных членов одной семьи. Важную роль в формировании фенотипа играют такие факторы, как пол, возраст, физическая нагрузка. И совершенно особым фактором, присоединение которого может играть очень существенную роль в определении фенотипа болезни, является сопутствующий миокардит, изучению которого будет посвящена отдельная часть работы.

Следует еще раз особо подчеркнуть роль ДНК-диагностики у пациентов с АДПЖ: нередко в сомнительных случаях именно обнаружение патогенной мутации (что соответствует большому критерию) позволяло верифицировать диагноз. Положительные результаты ДНК-диагностики позволили увеличить достоверность диагноза у 4 пациентов: у троих больных с вероятным и у 1 — с возможным, диагноз перешел в категорию достоверного. Тем не менее, ДНК-диагностика целесообразна и у больных с достоверным диагнозом АДПЖ. Обнаружение мутации у пробанда позволит быстро и с минимальными финансовыми затратами провести семейный скрининг, сделает возможной пренатальную диагностику. Кроме того, в зависимости от локализации генетического дефекта можно предположить особенности прогрессирования заболевания. Так, у пациентов с мутацией в гене *DSP* чаще отмечаются проявления ХСН (до 40%), что не характерно для мутации в гене *RK2* [14, 15]. Подтверждение этой закономерности отмечается и в нашей когорте больных.

Заключение

На основании анализа клинических данных и характера течения заболевания при среднем сроке наблюдения 13,5 [4; 34] мес. выделены 4 стабильные во времени клинические формы АДПЖ, которые не склонны к взаимному переходу: латентная аритмическая (50% больных), развернутая аритмическая (20%), АДПЖ с преобладанием бивентрикулярной ХСН (16%) и АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом ЛЖ (14%). Развитие той или иной формы определяется как генетическими факторами, так

и присоединением сопутствующего миокардита. Разработаны критерии дифференциальной диагностики данных форм с идиопатическими ЖЭ/ЖТ, изолированным миокардитом и НКМ, синдромом ДКМП иной этиологии. Выявлены различия в осложнениях и исходах при разных формах болезни. Гено-фенотипические корреляции должны учитываться при определении формы АДПЖ. В качестве дополнительных диагностических критериев АДПЖ при всех формах

целесообразно использование низкого вольтажа комплексов QRS и жировых включений в миокарде по данным МРТ. При всех формах должны проводиться активная диагностика и лечение сопутствующего миокардита. Полагаем целесообразным использовать предложенную классификацию АДПЖ в клинической практике с целью определения спектра диагностических и лечебных мероприятий и оценки прогноза заболевания у конкретного больного.

Литература

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (2): 270-6.
- Corrado D, Wichter T, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J.* 2015; 36: 3227-37.
- Warren S, FRACP, Members of the CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the Diagnosis and Management of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Heart, Lung and Circulation* 2011; 20: 757-60.
- Gordeeva MV, Mitrofanova LB, Pakhomov AB, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia as a cause of sudden cardiac death of young adults. *Vestnik Arrhythmology* 2012; 69: 38-48. (In Russ.) Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти у молодых людей. *Вестник аритмологии* 2012; 69: 38-48.
- Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988; 318: 129-33.
- Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med.* 1998; 339: 364-9.
- Marcus F, McKenna W, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J.* 2010; 31: 806-14.
- Blagova OV, Nedostup AV, Morozova NS, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: the polymorphism of clinical manifestations. *Cardiology* 2012; 52 (4): 85-94. (In Russ.)
- Благова О.В., Недоступ А.В., Морозова Н.С. и соавт. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений. *Кардиология* 2012; 52 (4): 85-94.
- Fontaine G, Brestescher C, Fontaliran F et al. Outcome of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Apropos of 4 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995; 88: 973-9.
- Fontaine G, Fontaliran F, Frank R. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathies: Clinical Forms and Main Differential Diagnoses. *Circulation* 1998; 97: 1532-5.
- Saguner A, Ganahl S, Baldinger S, et al. Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1728-34.
- Aquaro G, Barison A, Todiere G, et al. Usefulness of Combined Functional Assessment by Cardiac Magnetic Resonance and Tissue Characterization Versus Task Force Criteria for Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016; 118 (11): 1730-6.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007; 115: 1710-20.
- Bhonsale A, Groeneweg J, James C, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* 2015; 36 (14): 847-55.
- Bauce B, Basso C, Rampazzo A, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J* 2005; 26: 1666-75.