



Эволюция диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и их применения в клинической практике

Лутухина Ю. А.¹, Благова О. В.¹, Шестак А. Г.², Заклязьминская Е. В.², Александрова С. А.³, Недоступ А. В.¹

Данная статья посвящена эволюции критериев аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ). Детально разбираются новые диагностические критерии АКПЖ, опубликованные в 2020г, среди которых впервые выделены признаки бивентрикулярной и левожелудочковой форм АКПЖ. Необходимость разработки новых критериев была продиктована накоплением новых данных об АКПЖ, в частности, существенным прогрессом в области магнитно-резонансной томографической диагностики этого заболевания за счет совершенствования технических возможностей томографов и программ для обработки данных. Новые критерии сохранили высокую чувствительность и специфичность в отношении классической правожелудочковой формы АКПЖ и стали более чувствительными в отношении бивентрикулярной и левожелудочковой форм.

Тем не менее добавление левожелудочковых форм снижает специфичность критериев в целом, поскольку поражение левого желудочка со сходной клинической картиной может иметь разнообразную этиологию, выходящую за рамки АКПЖ, даже при выявлении мутаций в типичных генах, что демонстрируют описанные в статье клинические случаи. Как и предыдущие две версии, новые критерии в полной мере будут оценены лишь проспективно на большой выборке больных, т.е. в результате их внедрения в повседневную клиническую практику врачей кардиологов.

Ключевые слова: диагностические критерии, аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, некомпактный миокард, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, миокардит.

Отношения и деятельность: нет.

¹Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва; ³ФГБНУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия.

Лутухина Ю. А.* — ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Благова О. В. — д.м.н., про-

фессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Шестак А. Г. — н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-4596-8950, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-6244-9546, Александрова С. А. — к.м.н., врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии рентгенодиагностического отдела, ORCID: 0000-0002-7795-9709, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5426-3151.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lebedeva12@gmail.com

АКПЖ — аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, НКМ — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ФТК — Факультетская терапевтическая клиника им. В. Н. Виноградова, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, LGE — отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement), TFC-2010 (Task Force Criteria) — критерии АКПЖ рабочей группы 2010г, VUCS — вариант с неясным клиническим значением (variants of uncertain clinical significance).

Рукопись получена 14.07.2021

Рецензия получена 16.08.2021

Принята к публикации 31.08.2021



Для цитирования: Лутухина Ю. А., Благова О. В., Шестак А. Г., Заклязьминская Е. В., Александрова С. А., Недоступ А. В. Эволюция диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка и их применения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4593. doi:10.15829/1560-4071-2021-4593

Evolution of diagnostic criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and their application in clinical practice

Lutokhina Yu. A.¹, Blagova O. V.¹, Shestak A. G.², Zaklyazminskaya E. V.², Aleksandrova S. A.³, Nedostup A. V.¹

This article describes evolution of criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C). The novel diagnostic criteria for ARVD/C published in 2020 are analyzed in detail, among which biventricular and left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy are identified for the first time. The need to develop novel criteria was fed on the accumulation of new data on ARVD/C, in particular, significant advances in magnetic resonance imaging technologies. The novel criteria retained high sensitivity and specificity in relation to traditional right ventricular disease form and became more sensitive in relation to the biventricular and left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy.

Nevertheless, the addition of left-dominant disease forms reduces the criteria specificity in general, since left ventricle involvement with a similar clinical performance can have different etiology that goes beyond the ARVD/C, even when mutations are detected in typical genes, which is demonstrated by case reports described in the article. Like the previous two versions, the novel criteria will be fully assessed only with a large sample of patients after their introduction into the routine cardiology clinical practice.

Keywords: diagnostic criteria, arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, myocardial noncompaction, ventricular premature beats, ventricular tachycardia, myocarditis.

Relationships and Activities: none.

¹V. N. Vinogradov Faculty Therapy Clinic, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²B. V. Petrovsky Russian Research Center for Surgery, Moscow; ³A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia.

Lutokhina Yu. A.* ORCID: 0000-0002-7154-6794, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Shestak A. G. ORCID: 0000-0002-4596-8950, Zaklyazminskaya E. V. ORCID: 0000-0002-6244-9546, Aleksandrova S. A. ORCID: 0000-0002-7795-9709, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0002-5426-3151.

*Corresponding author:
lebedeva12@gmail.com

Received: 14.07.2021 Revision Received: 16.08.2021 Accepted: 31.08.2021

For citation: Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Shestak A. G., Zaklyazminskaya E. V., Aleksandrova S. A., Nedostup A. V. Evolution of diagnostic criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and their application in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4593. doi:10.15829/1560-4071-2021-4593

Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) в классическом варианте представляет собой наследственное заболевание миокарда, характеризующееся фиброзно-жировым замещением миокарда правого желудочка (ПЖ) и проявляющееся агрессивными желудочковыми нарушениями ритма [1]. Именно так описал эту болезнь G. Fontaine в 1977г [2]. На тот момент АКПЖ считалась редким заболеванием, однако по мере расширения клинических и морфологических представлений об этой нозологии, появления магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и разработки ДНК-диагностики сведения о распространенности этой кардиомиопатии изменились: на сегодняшний день частота АКПЖ, в зависимости от популяции, варьирует от 1:1000 до 1:5000 [3, 4]. На долю АКПЖ приходится до 20% случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых лиц [5], что делает своевременную диагностику и грамотное лечение данного заболевания исключительно актуальным.

Первые критерии диагностики АКПЖ были предложены группой экспертов в этой области в 1994г [6]. Их успешно применяли >10 лет, однако в дальнейшем стало ясно, что при высокой специфичности критерии не обладают достаточной чувствительностью, а также не учитывают последних достижений в области визуализации и генетической диагностики. Они подверглись пересмотру, и в 2010г были опубликованы Модифицированные критерии диагностики АКПЖ (TFC-2010) [7]. Примерно с 2017г в профессиональном сообществе стала активно обсуждаться доработка этих критериев с учетом накопления данных о бивентрикулярных и левожелудочковых формах АКПЖ. В результате в 2020г группой ведущих экспертов были разработаны обновленные (названные падуанскими) критерии АКПЖ [8], детальному анализу которых на примере клинических случаев посвящена эта статья.

Диагностика АКПЖ сложна и требует комплексного подхода, поскольку нет диагностического метода, при помощи которого можно было бы однозначно подтвердить либо исключить этот диагноз. Даже эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) и ДНК-диагностика не являются абсолютными при АКПЖ. Поскольку фиброзно-жировое замещение миокарда носит очаговый характер и на ранних стадиях заболевания локализуется субэпикардially, чувствительность ЭМБ в диагностике АКПЖ не превышает 70% [9]. Что касается ДНК-диагностики, несмотря на существенный прогресс в этой области, описаны

далеко не все гены, ответственные за развитие данной кардиомиопатии, поэтому отрицательный результат не обладает исключительной силой.

Первые критерии диагностики АКПЖ, предложенные в 1994г, включают в себя структурные, гистологические, электрокардиографические, аритмические и наследственные признаки этого заболевания [6]. В каждой категории имеются большие и малые критерии, в зависимости от их специфичности для АКПЖ. На основании количества больших и малых критериев диагноз расценивается как достоверный, вероятный или возможный. Эти критерии обладали высокой специфичностью, однако при этом не были лишены ряда недостатков. Во-первых, они были сфокусированы исключительно на правожелудочковом варианте АКПЖ, который на тот момент считался основным. Во-вторых, из-за недостаточно высокой чувствительности критерии зачастую не “срабатывали” при ранних формах заболевания [7]. В критериях TFC-2010, которыми мы пользовались по сей день (табл. 1), появилось несколько принципиальных отличий: были введены количественные параметры (объем и систолическая функция ПЖ, процент сохранных кардиомиоцитов при фиброзном замещении), а наличие жира в миокарде ПЖ перестало считаться обязательным ввиду его недостаточной специфичности для АКПЖ. Было показано, что TFC-2010, по сравнению с критериями 1994г, обладают более высокой чувствительностью, однако не уступают в специфичности [7, 10].

В 2019г был опубликован документ, посвященный аритмогенным кардиомиопатиям в широком смысле [11]. В нем обобщены данные о диагностике, стратификации риска ВСС и ведении пациентов с любыми кардиомиопатиями, для которых типичны нарушения ритма, в отсутствие ишемии миокарда, значимой гипертонии и клапанного поражения. Помимо АКПЖ, сюда вошли гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии, некомпактный миокард (НКМ) левого желудочка (ЛЖ), болезни накопления, митохондриальные болезни, включая синдром Кернса-Сейра и также каналопатии. На наш взгляд, объединение столь разнородных заболеваний под единым понятием “аритмогенные кардиомиопатии” нецелесообразно, поскольку генетическая основа, патогенез, клинические проявления, лечение и прогноз у них принципиально различны. Таким образом, не теряет актуальности дальнейшее усовершенствование критериев диагностики классической АКПЖ с учетом левожелудочкового и бивентрикулярного вариантов.

Критерии диагностики АКПЖ (пересмотр 2010г) [7]

| | Большие критерии | Малые критерии |
|--|--|--|
| I. Глобальная/ региональная дисфункция и структурные изменения | <p>при ЭхоКГ:</p> <p>1) региональная акинезия, дискинезия или аневризма ПЖ</p> <p>2) и один или более признак (конец диастолы):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПЖ (длинная ось) ≥ 32 мм (индекс ≥ 19 мм/м²) • ПЖ (короткая ось) ≥ 36 мм (индекс ≥ 21 мм/м²) • или региональные нарушения $\leq 33\%$ <p>при МРТ:</p> <p>1) региональная акинезия или дискинезия, или диссинхрония сокращения ПЖ</p> <p>2) и один или более признак:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отношение КДО ПЖ к площади поверхности тела ≥ 110 мл/м² (у мужчин) и ≥ 100 мл/м² (у женщин) • или ФВ ПЖ $\leq 40\%$ <p>при вентрикулографии ПЖ:</p> <p>региональная акинезия, дискинезия или аневризма ПЖ</p> | <p>при ЭхоКГ:</p> <p>1) региональная акинезия или дискинезия ПЖ</p> <p>2) и один или более признак (конец диастолы):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПЖ (длинная ось) 29-31 мм (индекс 16-18 мм/м²) • ПЖ (короткая ось) 32-35 мм (индекс 18-20 мм/м²) • или региональные нарушения 34-40% <p>при МРТ:</p> <p>1) региональная акинезия или дискинезия, или диссинхрония сокращения ПЖ</p> <p>2) и один или более признак:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отношение КДО ПЖ к площади поверхности тела 100-109 мл/м² (у мужчин) и 90-99 мл/м² (у женщин) • или ФВ ПЖ 41-45% |
| II. Гистология | сохранные миоциты $< 60\%$ при морфометрическом анализе (или $< 50\%$ при точной оценке) с фиброзным замещением миокарда свободной стенки ПЖ в ≥ 1 участке, с жировым замещением ткани (при ЭМБ) или без него | сохранные миоциты 60-75% при морфометрическом анализе (50-65% при точной оценке) с фиброзным замещением миокарда свободной стенки ПЖ в ≥ 1 участке, с жировым замещением ткани (при ЭМБ) или без него |
| III. Нарушения реполяризации | инверсия зубцов Т в правых грудных отведениях (V ₁ -V ₃) или дальше у лиц старше 14 лет (в отсутствие полной блокады ПНПГ с шириной QRS ≥ 120 мс) | <ul style="list-style-type: none"> • инверсия зубцов Т в отведениях V₁-V₂ у лиц старше 14 лет (в отсутствие полной блокады ПНПГ) или в V₄-V₅ или в V₆ • инверсия зубцов Т в отведениях V₁-V₄ у лиц старше 14 лет при наличии полной блокады ПНПГ |
| IV. Нарушения деполаризации/ проведения | эпсилон-волна (воспроизводимый низкоамплитудный сигнал между окончанием комплекса QRS и началом зубца Т) в правых грудных отведениях (V ₁ -V ₃) | <p>1) поздние потенциалы желудочков (по 1-3 параметрам) на сигнал-усредненной ЭКГ в отсутствие расширения QRS ≥ 110 мс на стандартной ЭКГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фильтрованная длительность QRS ≥ 114 мс • продолжительность конечной части QRS (длительность низкоамплитудного сигнала) ≥ 38 мс • RMS вольтаж конечной части QRS ≤ 20 мВ <p>2) продолжительность конечной активации QRS ≥ 55 мс (от вершины зубца S до конца QRS, включая R' в отведениях V₁, V₂ или V₃ при отсутствии полной блокады ПНПГ)</p> |
| V. Аритмии | неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса и верхней осью (отрицательные или неопределенные комплексы QRS в отведениях II, III, aVF и положительные в отведении aVL) | <ul style="list-style-type: none"> • неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия из выводного тракта ПЖ или с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса и нижней осью (положительные комплексы QRS в отведениях II, III, aVF и отрицательные в отведении aVL) или неизвестной осью • > 500 ЖЭС в сут. (холтеровское мониторирование) |
| VI. Семейный анамнез | <ul style="list-style-type: none"> • АКПЖ у родственников первой степени (согласно критериям диагноза) • АКПЖ, подтвержденная морфологически, у родственников первой степени • идентификация у самого пациента патогенных мутаций с доказанной или вероятной связью с АКПЖ | <ul style="list-style-type: none"> • АКПЖ у родственников первой степени (когда невозможно определить, удовлетворяют ли члены семьи критериям диагноза) • внезапная сердечная смерть (в возрасте до 35 лет) вследствие предполагаемой АКПЖ у родственников первой степени • АКПЖ, подтвержденная морфологически или согласно критериям диагноза у родственников второй степени |

Примечание: достоверный диагноз: 2 больших критерия или 1 большой + 2 малых критерия (из различных категорий), или 4 малых (из различных категорий); вероятный диагноз: 1 большой критерий + 1 малый, или 3 малых критерия (из различных категорий); возможный диагноз: 1 большой критерий, или 2 малых критерия (из различных категорий).

Сокращения: АКПЖ — аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно-диастолический объем, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия правого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография.

Такие критерии были предложены группой ученых из Падуи в 2020г (табл. 2) [8]. Специалисты из Италии обладают наибольшим опытом в области АКПЖ, поскольку Венеция, где расположена Падуя, является эн-

демичным регионом по данной кардиомиопатии [12]. Кроме того, в экспертный совет вошли и другие признанные специалисты из Великобритании, Греции, Германии, США, Норвегии и Швейцарии.

Таблица 2

Падуанские критерии диагностики АКПЖ (пересмотр 2020г) [8]

| | ПЖ (обновленные критерии TFC-2010) | ЛЖ |
|--|---|--|
| I. Морфо-функциональные изменения желудочков | <p><i>ЭхоКГ, МРТ или вентрикулография</i></p> <p>Большой</p> <ul style="list-style-type: none"> • локальный акинез, дискинез или выбухание ПЖ <i>плюс одно</i> из следующих проявлений: <ul style="list-style-type: none"> — дилатация ПЖ (увеличение КДО в соответствии с номограммами для конкретного метода визуализации) — систолическая дисфункция ПЖ (снижение ФВ в соответствии с номограммами для конкретного метода визуализации) <p>Малый</p> <ul style="list-style-type: none"> • локальный акинез, дискинез или аневризма свободной стенки ПЖ | <p><i>ЭхоКГ, МРТ или вентрикулография</i></p> <p>Малый</p> <ul style="list-style-type: none"> • систолическая дисфункция ЛЖ (снижение ФВ ЛЖ или снижение глобальной продольной деформации при ЭхоКГ), с дилатацией ЛЖ или без нее (увеличение КДО в соответствии с номограммами для конкретного метода визуализации, с учетом возраста, пола и площади поверхности тела) <p>Малый</p> <ul style="list-style-type: none"> • локальный акинез или дискинез свободной стенки ЛЖ и/или перегородки |
| II. Структурные изменения миокарда | <p><i>МРТ</i></p> <p>Большой</p> <ul style="list-style-type: none"> • Трансмуральное LGE (паттерн полос) в ≥ 1 области ПЖ (входной, выходной тракты и верхушка в 2 ортогональных проекциях) <p><i>ЭМБ (ограниченные показания):</i></p> <p>Большой</p> <ul style="list-style-type: none"> • фиброзное замещение миокарда в ≥ 1 образце, с жировой тканью или без нее | <p><i>МРТ</i></p> <p>Большой</p> <ul style="list-style-type: none"> • LGE в ЛЖ (паттерн полос) в ≥ 1 сегменте ("бычий глаз" в 2 ортогональных проекциях) свободной стенки (субэпикардially или интрамиокардially) и/или перегородки (кроме LGE в области соединения межжелудочковой перегородки со свободной стенкой) |
| III. Нарушения реполяризации | <p>Большой</p> <ul style="list-style-type: none"> • инверсия зубцов Т в правых грудных отведениях (V_1-V_3) или дальше у лиц старше 14 лет (в отсутствие полной блокады ПНПГ) <p>Малый</p> <ul style="list-style-type: none"> • инверсия зубцов Т в отведениях V_1-V_2 у лиц старше 14 лет (в отсутствие полной блокады ПНПГ) • инверсия зубцов Т в отведениях V_1-V_4 у лиц старше 14 лет при наличии полной блокады ПНПГ | <p>Малый</p> <ul style="list-style-type: none"> • инверсия зубцов Т в левых грудных отведениях V_4-V_6 (в отсутствие полной блокады ЛНПГ) |
| IV. Нарушения деполяризации | <p>Малый</p> <ul style="list-style-type: none"> • эпсилон-волна (воспроизводимый низкоамплитудный сигнал между окончанием комплекса QRS и началом зубца Т) в правых грудных отведениях (V_1-V_3) • продолжительность конечной активации QRS ≥ 55 мс (от вершины зубца S до конца QRS, включая R' в отведениях V_1, V_2 или V_3 при отсутствии полной блокады ПНПГ) | <p>Малый</p> <ul style="list-style-type: none"> • низкий вольтаж комплекса QRS ($< 0,5$ мВ) в отведениях от конечностей (при отсутствии ожирения, эмфиземы или выпота в полости перикарда) |
| V. Желудочковые нарушения ритма | <p>Большой</p> <ul style="list-style-type: none"> • частая ЖЭС (> 500/сут.), неустойчивая и/или устойчивая ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ (кроме ЖЭС и ЖТ из выносящего тракта ПЖ) <p>Малый</p> <ul style="list-style-type: none"> • частая ЖЭС (> 500/сут.), неустойчивая и/или устойчивая ЖТ из выносящего тракта ПЖ (морфология блокады ЛНПГ, нижняя ось) | <p>Малый</p> <ul style="list-style-type: none"> • частая ЖЭС (> 500/сут.), неустойчивая и/или устойчивая ЖТ с морфологией блокады ПНПГ (за исключением фасцикулярной тахикардии) |
| VI. Семейный анамнез и генетика | <p>Большие</p> <ul style="list-style-type: none"> • АКПЖ у родственников первой степени родства (согласно критериям диагноза) • АКПЖ, подтвержденная морфологически, у родственников первой степени родства • идентификация у самого пациента патогенных мутаций с доказанной или вероятной связью с АКПЖ <p>Малые</p> <ul style="list-style-type: none"> • АКПЖ у родственников первой степени родства (когда невозможно определить, удовлетворяют ли члены семьи критериям диагноза) • внезапная сердечная смерть (в возрасте до 35 лет) вследствие предполагаемой АКПЖ у родственников первой степени родства • АКПЖ, подтвержденная морфологически или согласно критериям диагноза у родственников второй степени родства | |

Сокращения: АКПЖ — аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия правого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement).

В основе падуанских критериев АКПЖ по-прежнему лежат морфофункциональные и структурные изменения, нарушения реполяризации, деполяри-

зации, желудочковые аритмии и семейный анамнез в сочетании с генетическими данными. В отличие от TFC-2010, есть категории, в которые входят только

большие либо только малые критерии. Сохранился подход к различной степени достоверности диагноза. Это имеет важное клиническое значение, т.к. пациенты с вероятным и возможным диагнозом также требуют тщательного наблюдения, а нередко и лечения, поскольку они находятся в группе риска ВСС наряду с больными с достоверным диагнозом АКПЖ. Принципиальным отличием в структуре критериев является отдельная часть, посвященная диагностике левожелудочковых форм АКПЖ.

Кратко остановимся на новых аспектах в каждой из категорий.

При оценке **морфофункциональных изменений** решено вновь отказаться от количественной оценки степени дилатации и систолической дисфункции ПЖ. Это связано с тем, что в TFC-2010 за референсные значения были приняты усредненные МРТ-параметры группы контроля (462 чел.) из исследования об атеросклерозе MESA 2006г [8, 13], когда оценка объема камер сердца проводилась при помощи устаревших методик, далеких от совершенства. В обновленных критериях рекомендовано основываться на номограммах, используемых в данной популяции, которые учитывают пол, возраст и антропометрические показатели пациента. Кроме того, как отдельный малый критерий добавлены гипо-/акинезы ПЖ, что позволяет диагностировать АКПЖ на ранних стадиях, когда еще не появилось дилатации ПЖ и снижение его фракции выброса (ФВ). Аналогичный подход предусмотрен и в отношении левожелудочковых форм АКПЖ.

Структурные изменения подразумевают степень фиброзно-жирового замещения миокарда. В данной категории присутствуют только большие критерии, основанные на данных ЭМБ или МРТ. Из-за относительно невысокой чувствительности ЭМБ [9] в новых критериях рекомендуется выполнять ее только при несемейных формах АКПЖ в сочетании с отрицательными результатами ДНК-диагностики в рамках дифференциального диагноза с миокардитом, саркоидозом. Кроме того, в сомнительных случаях ЭМБ позволит выявить сочетание АКПЖ и миокардита, которое по нашим данным встречается более чем у 70% пациентов с АКПЖ [14]. Гистологический критерий засчитывается при наличии фиброзного замещения как минимум в одном образце. При этом процент сохранных кардиомиоцитов, который присутствовал в TFC-2010, не обговаривается, а наличие жира по-прежнему не считается обязательным. Фиброз по результатам ЭМБ ЛЖ не рассматривается как критерий ввиду его низкой специфичности, кроме того, ЭМБ ЛЖ выполняется реже, чем ПЖ.

Что касается МРТ-признаков фиброзного замещения, разрешающая способность современных томографов и специальные протоколы исследования

позволяют оценить даже тканевые характеристики истонченной стенки ПЖ [15, 16]. В связи с этим трансмуральное отсроченное накопление гадолиния (LGE) в ПЖ отнесено к большим критериям АКПЖ. Для левожелудочковой формы предложено трактовать как большой критерий только субэпикардальное или интрамиокардиальное LGE в ЛЖ. Тем не менее трактовать LGE в ЛЖ следует осторожно и с учетом клинического контекста, поскольку этот признак недостаточно специфичен и часто встречается не только при АКПЖ, но и при миокардите, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиях, НКМ ЛЖ, саркоидозе и амилоидозе [17-20]. Разнообразие причин LGE в полной мере показано в работе японских ученых, где данные МРТ сопоставлялись с результатами морфологического исследования миокарда [21].

Нарушения деполяризации в TFC-2010 включали в себя наличие эpsilon-волны в качестве большого критерия, а также наличие поздних потенциалов желудочков на электрокардиограмме (ЭКГ) высокого разрешения и увеличение продолжительности конечной активации QRS ≥ 55 мс в качестве малых. В обновленной версии в этой категории большие критерии отсутствуют. Эpsilon-волну было решено "понизить" до малого критерия. Этот признак типичен для АКПЖ, хотя и не является патогномичным, однако нередко возникают сложности с его однозначной интерпретацией. В 2016г было проведено экстравагантное исследование, в котором непосредственно авторам TFC-2010 было предложено проанализировать ряд кардиограмм пациентов с АКПЖ и дать заключение, есть ли там эpsilon-волна: мнение экспертов полностью совпало лишь в трети случаев [22]. Увеличение продолжительности конечной активации QRS по-прежнему рассматривается как малый критерий, а данные ЭКГ высокого разрешения было решено исключить вовсе, т.к. этот метод использовался в практике редко, и, по мнению авторов падуанских критериев, он недостаточно специфичен. Для диагностики левожелудочковых форм предложено считать малым критерием снижение вольтажа QRS в отведениях от конечностей. Ранее было показано, что низкий вольтаж является предиктором развития сердечной недостаточности у пациентов с АКПЖ, в т.ч. и за счет поражения левых отделов [23]. Тем не менее низкий вольтаж ЭКГ не является специфичным для левожелудочковых форм АКПЖ. Этот признак может встречаться при распространенном поражении ПЖ в рамках АКПЖ, других кардиомиопатиях (дилатационная, НКМ), целом ряде болезней накопления (в особенности, при амилоидозе), и вследствие экстракардиальных причин.

Что касается **нарушений реполяризации**, эта категория претерпела минимальные изменения: критерии

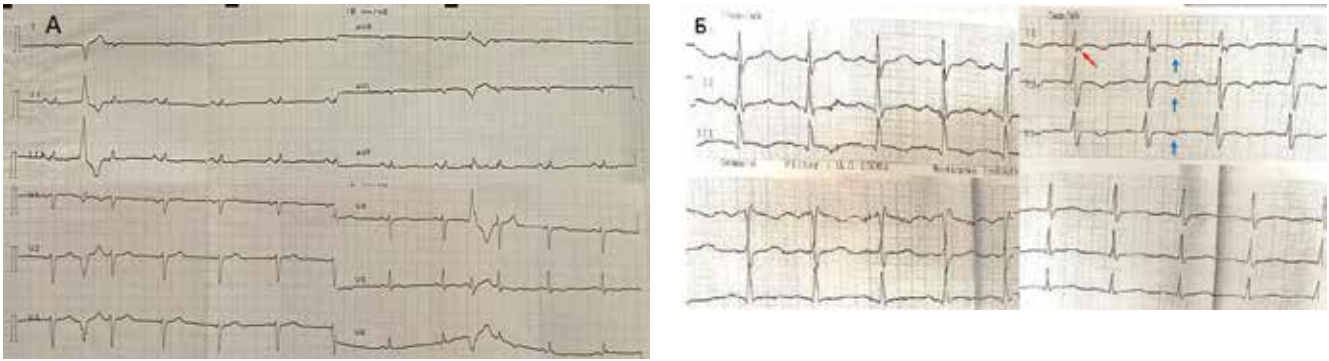


Рис. 1. Кардиограммы пациентки Э. (клинический пример № 1). **А** — ЭКГ в 2020г; **Б** — ЭКГ в 2010г.

Примечание: красной стрелкой показана эпсилон-волна, синими стрелками — негативные зубцы Т. Объяснения в тексте. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

рии для АКПЖ с преимущественным вовлечением ПЖ остались прежними, а для диагностики левожелудочковых форм был добавлен малый критерий в виде негативных зубцов Т в отведениях V₄-V₆. Тем не менее негативные зубцы Т в левых отведениях могут быть и отражением выраженной дилатации и фиброзно-жирового замещения ПЖ [17].

Несколько изменился подход к оценке основного проявления АКПЖ — **желудочковых нарушений ритма**. Если в предыдущей версии критериев значение предавалось только оценке топики желудочковой тахикардии (ЖТ), то в падуанских критериях предлагается определять и источник желудочковых экстрасистол (ЖЭС). К большому критерию для правожелудочковых форм относят >500 ЖЭС/сут. и/или ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), а к малому >500 ЖЭС/сут. и/или ЖТ из выносящего тракта ПЖ. Малым критерием для левожелудочковой формы АКПЖ являются >500 ЖЭС/сут. и/или ЖТ с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса (ПНПГ).

Последняя категория, **данные семейного анамнеза и ДНК-диагностики**, осталась прежней. Критерии общие для правожелудочковой и левожелудочковой форм.

Определение степени достоверности диагноза по суммарному числу больших и малых критериев из различных категорий также не претерпело изменений, однако изменился подход к диагностике различных форм. Так, для *изолированной правожелудочковой формы* необходимо наличие как минимум одного морфофункционального либо структурного критерия, кроме того, не должно быть признаков вовлечения ЛЖ. Для *бивентрикулярного варианта* должно быть хотя бы по одному морфофункциональному либо структурному критерию поражения и ЛЖ, и ПЖ. Наконец, для формы с *преимущественным поражением ЛЖ* обязательными являются наличие структурного критерия и мутации в типичных для АКПЖ генах, в отсутствие изменений со стороны ПЖ.

Наличие мутации особенно важно, т.к., по мнению авторов, именно она исключает другие, более типичные, причины поражения ЛЖ. Тем не менее даже обнаружение мутаций не совсем однозначно, поскольку генетика кардиомиопатий гораздо сложнее и описаны многочисленные перекресты генотипов и фенотипов: мутации, типичные для АКПЖ, могут встречаться и при НКМ, и при дилатационной, и при гипертрофической, и даже при рестриктивной (например, мутации в гене десмина) кардиомиопатии [24]. Именно за счет добавления левожелудочковых форм критерии в некоторой степени утрачивают свою высокую специфичность в целом, сохраняя таковую лишь в отношении классической правожелудочковой формы.

Клинический пример 1

Пациентка Э., 39 лет, поступила в отделение кардиологии Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова (ФТК) в январе 2021г в связи с эпизодом дискомфорта за грудиной, сопровождавшимся чувством сдавления, удушьем, пресинкопальным состоянием продолжительностью ~5 мин, который развился в конце ноября 2020г. При амбулаторном обследовании после приступа на ЭКГ были отмечены изменения в виде резкого снижения вольтажа QRS в отведениях от конечностей, комплексов QS в V₁-V₃ (рис. 1 А), при холтеровском мониторинге зарегистрировано 3,7 тыс. ЖЭС, в связи с чем больная была направлена в ФТК с подозрением на миокардит. Впервые ЖЭС выявлена 10 лет назад после первой беременности (~1000/сут.), лечение не назначалось. Уже на тот момент на ЭКГ присутствовали типичные для АКПЖ изменения: эпсилон-волна и отрицательные зубцы Т в отв. V₁-V₃ в отсутствие блокады ПНПГ (рис. 1 Б), однако диагноз не был поставлен. Известно, что в феврале 2020г по возвращении из Италии у всей семьи был эпизод неустановленного инфекционного заболевания с лихорадкой, что не позволяет исключить перенесенную COVID-19 в нетяжелой форме. Новая коронавирус-

ная инфекция (COVID-19) могла стать как причиной присоединения миокардита, так и триггером для прогрессирования генетической кардиомиопатии.

При исследовании уровня антикардиальных антител в крови получено повышение титров антител к антигенам ядер кардиомиоцитов до 1:160 (в норме отсутствуют), гладкой мускулатуры и проводящей системы (1:160 при норме до 1:40). На ЭКГ в покое картина аналогична ЭКГ после приступа дискомфорта за грудиной. При ЭКГ высокого разрешения по двум критериям из трёх выявлены поздние потенциалы желудочков (Std QRS 90 мс при норме <114 мс, LAS 40–60 мс при норме <29 мс), что служит дополнительным подтверждением диагнозу АКПЖ. При эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечено умеренное снижение ФВ ЛЖ (47%), остальные параметры без отклонений от нормы.

Для уточнения характера поражения миокарда выполнена МРТ сердца (рис. 2): описаны дискинезы ПЖ в области “треугольника дисплазии”, в остальном ПЖ не изменен; также получены убедительные данные в пользу АКПЖ с поражением ЛЖ: “наполнение” жира на миокард в области межжелудочковой перегородки, что соответствует зоне исчезновения зубцов R на ЭКГ, умеренное снижение сократимости ЛЖ (ФВ 54%) с его дилатацией (отношение конечно-диастолического объема/площади поверхности тела к ЛЖ 107 мл/м² при норме 41–81 мл/м²), выраженное LGE субэпикардиальной локализации в ЛЖ и межжелудочковой перегородки. Кроме того, обращал на себя внимание некомпактный слой миокарда в ЛЖ (соотношение с компактным до 2,1), что не достигает критериев некомпактной кардиомиопатии (>2,3 по Petersen [25]), однако свидетельствует в пользу первичной кардиомиопатии. Отмечены магнитно-резонансные признаки отека миокарда ЛЖ, что, в комплексе с перенесенной инфекцией в анамнезе и значимым повышением титров антикардиальных антител, подтверждает наличие сопутствующего миокардита; назначен гидроксихлорохин 400 мг/сут. При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру на “чистом” фоне было зарегистрировано 1300 ЖЭС, назначен соталол без существенного эффекта. В связи с небольшим количеством ЖЭС последний был заменен на биспролол 5 мг/сут. Показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора обнаружено не было. Пациентка была проконсультирована генетиком, при ДНК-диагностике обнаружены мутация и вариант с неясным клиническим значением (VUCS) в гене *DSP*, что подтверждает диагноз и в полной мере соответствует клинической картине, поскольку для мутаций в десмоплактине характерно вовлечение левых отделов [8], а также наличие НКМ [26]. Критерии диагноза пациентки суммированы в таблице 3: диагностирована бивентрикулярная форма АКПЖ, однако поражение ЛЖ имеет более

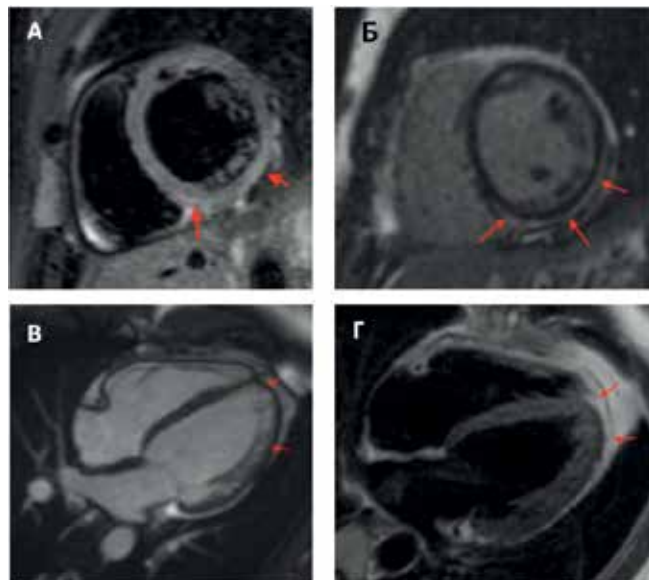


Рис. 2. МРТ сердца пациентки Э. (клинический пример № 1). **А** — TIRM-последовательность (T2 FS), короткая ось на базальном уровне, визуализируется повышение интенсивности магнитно-резонансного сигнала от задне-перегородочного и задне-бокового сегментов; **Б** — PSIR-последовательность, короткая ось на базальном уровне, визуализируются участки отсроченного накопления контрастного вещества (LGE) по задне-боковому сегменту с распространением на задний сегмент и по задне-перегородочному сегменту; **В** — кино-последовательность (SSFP), 4-камерная плоскость, диастола, визуализируется повышение трабекулярности; **Г** — T2-взвешенная последовательность, 4-камерная плоскость, визуализируется утолщение эпикардиального жира с признаками распространением на миокард ЛЖ и верхушку сердца.

сложный характер и, по всей видимости, обусловлено комбинацией АКПЖ, миокардита и повышенной трабекулярности ЛЖ.

Клинический пример 2

Пациент И., 35 лет, впервые поступил в отделение ФТК в сентябре 2018г в связи с сохраняющимися на фоне терапии амиодароном и биспрололом желудочковыми нарушениями ритма, умеренной сердечной недостаточностью. Нарушения ритма регистрировались >10 лет, в 29 лет по поводу частой желудочковой эктопии (6 тыс. экстрасистол и 153 пробежки неустойчивой ЖТ) в центре им. В. А. Алмазова выполнена попытка радиочастотной абляции аритмогенного фокуса в ЛЖ без существенного эффекта, при ЭМБ получена картина активного лимфоцитарного миокардита, лечение которого не проводилось. В анамнезе был пролеченный в 2008г сифилис, что останавливало врачей в плане назначения иммуносупрессивной терапии (не исключалась его этиологическая роль в развитии и поддержании миокардита). Аритмия была лишь частично подавлена с помощью амиодарона, однако наличие нелеченного миокардита затрудняло определение показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Для решения вопросов о базисной терапии миокардита

Таблица 3

Критерии диагноза у пациентки Э. в клиническом примере 1

| Падуанские критерии 2020г | ПЖ | ЛЖ | Может быть при миокардите? |
|--|--|--|---|
| I. Морфо-функциональные изменения желудочков (МРТ) | • дискинезы ПЖ | • ФВ ЛЖ (МРТ) 54% • КДО/площадь поверхности тела к ЛЖ 107 мл/м ² при N 41-81 мл/м ² | да |
| II. Структурные изменения миокарда | нет | • субэпикардальное LGE | да |
| III. Нарушения реполяризации | • инверсия зубцов Т в правых грудных отведениях (V₁-V₃) | нет | да |
| IV. Нарушения деполаризации | • эпсилон-волна | • низкий вольтаж комплекса QRS в отведениях от конечностей | не характерно |
| V. Желудочковые нарушения ритма | • частая ЖЭС (>500/сут.) | • частая ЖЭС (>500/сут.) | да |
| VI. Семейный анамнез и генетика | мутация и VUCS в гене DSP | | может быть фоном для присоединения миокардита |

Примечание: жирным шрифтом выделены большие критерии.

Сокращения: ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, LGE — отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement), VUCS — вариант с неясным клиническим значением (variants of uncertain clinical significance).

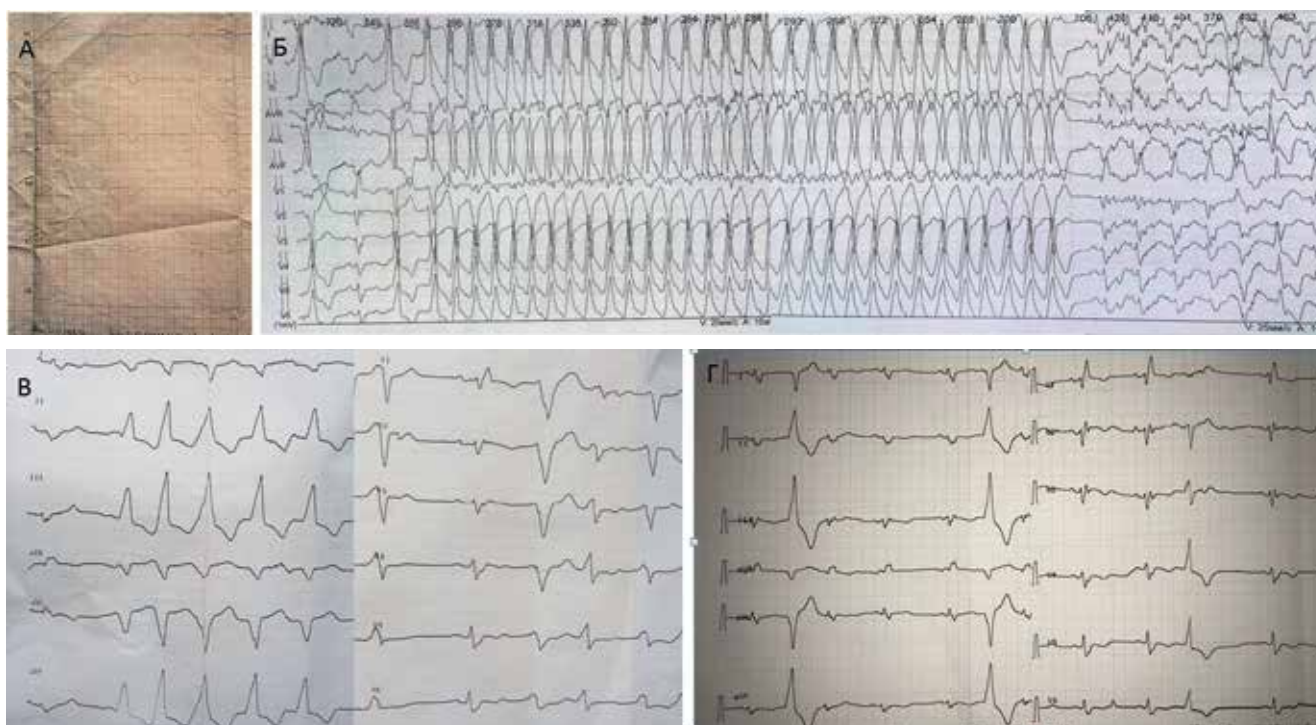


Рис. 3. Кардиограммы пациента И. (клинический пример № 2). А — ЭКГ на диспансеризации в 21 год; Б, В — пароксизмы ЖТ; Г — ЭКГ при поступлении в клинику.

и целесообразности интервенционного лечения был направлен в ФТК.

В пользу сохраняющего активность миокардита свидетельствовала связь последующих обострений заболевания (нарастание одышки с падением ФВ до 33%, появление устойчивых пароксизмов ЖТ) с перенесенными инфекциями (ветряная оспа, коклюш, острая респираторная вирусная инфекция). Тем не менее, в результате комплексного обследования больного и анализа медицинской документации основной причиной желудочковых аритмий представляется АКПЖ. Еще на ЭКГ, снятой в 21 год во время

диспансеризации, присутствовали негативные зубцы Т во всех грудных отведениях, которые расценивались как неспецифические изменения (рис. 3 А), позднее появилась ЖТ с морфологией блокады ЛНПП с нижней осью (рис. 3 Б, В). На ЭКГ, зарегистрированной при поступлении в ФТК, обращало на себя внимание выраженное снижение вольтажа комплексов QRS в стандартных отведениях (рис. 3 Г). Оценить наличие эпсилон-волны не представлялось возможным в связи с развитием полной блокады ПНПП. При Холтеровском мониторинге ЭКГ, проведенном на фоне терапии амиодароном, реги-

стрировалось >25 тыс. ЖЭС в сут., сохранялись частые эпизоды неустойчивой ЖТ. Были запрошены данные биопсии миокарда — в полученном заключении упоминались участки липоматоза (попытки получить исходный морфологический материал успеха не имели).

При ЭхоКГ отмечена умеренная дилатация ЛЖ до 6,2 см, со снижением его ФВ до 52%, ПЖ 3,4 см. По данным МРТ индексированный объем ПЖ был >110 мл еще в 2012г в 29 лет, ФВ ПЖ <40% зарегистрирована и в 2012г и при повторной МРТ в ФТК, присутствовали дискинезы ПЖ, ФВ ЛЖ снижена до 40%. Кроме того, при последней МРТ выявлены достоверные признаки НКМ (рис. 4). Присоединение миокардита типично как для АКПЖ [14], так и для некомпактного миокарда [27]. В крови отмечено повышение титров антител к антигенам эндотелия,



Рис. 4. МРТ сердца пациента И. (клинический пример № 2).

Примечание: кино-последовательность (SSFP), 4-камерная плоскость, диастола, визуализируются признаки некомпактного миокарда ЛЖ (зелеными стрелками показан компактный слой, красными стрелками — некомпактный слой). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

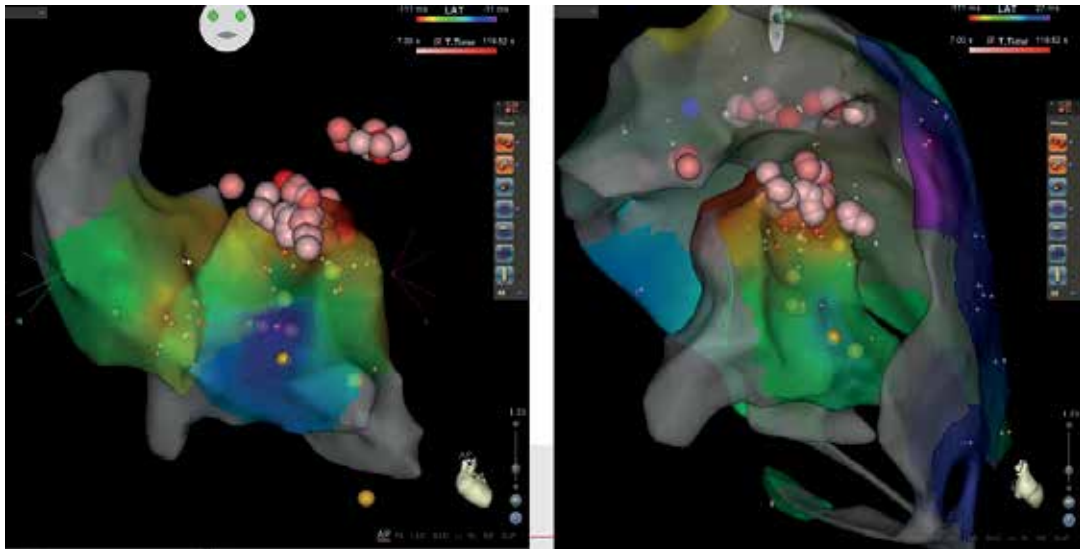


Рис. 5. Схема картирования при радиочастотной абляции у пациента И. (клинический пример № 2).

Таблица 4

Критерии диагноза у пациента И. в клиническом примере 2

| Падуанские критерии 2020г | ПЖ | ЛЖ | Может быть при миокардите? |
|--|---|--|---|
| I. Морфо-функциональные изменения желудочков (МРТ) | <ul style="list-style-type: none"> ФВ ПЖ 33% КДО/площадь поверхности тела 97 мл/м² | <ul style="list-style-type: none"> ФВ ЛЖ (МРТ) 40% КДР ЛЖ 6,4 см | да |
| II. Структурные изменения миокарда | нет | нет | да |
| III. Нарушения реполяризации | <ul style="list-style-type: none"> инверсия зубцов Т в правых грудных отведениях (V₁-V₃) | <ul style="list-style-type: none"> инверсия зубцов Т в левых грудных отведениях (V₄-V₆) | да |
| IV. Нарушения деполяризации | нет | <ul style="list-style-type: none"> низкий вольтаж комплекса QRS в отведениях от конечностей | не характерно |
| V. Желудочковые нарушения ритма | <ul style="list-style-type: none"> частая ЖЭС (>500/сут.), неустойчивая и устойчивая ЖТ (?) с нижней осью | нет | не столь характерны агрессивные и резистентные к терапии желудочковые нарушения ритма |
| VI. Семейный анамнез и генетика | VUCS в генах <i>DSP</i> и <i>TMEM43</i> | | может быть фоном для присоединения миокардита |

Примечание: жирным шрифтом выделены большие критерии.

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, LGE — отсроченное накопление гадолиния (late gadolinium enhancement), VUCS — вариант с неясным клиническим значением (variants of uncertain clinical significance).

гладкой мускулатуры и проводящей системы до 1:160 (норма до 1:40), в связи с чем к лечению был добавлен метилпреднизолон 16 мг (с последующим снижением дозы до 4 мг) в сочетании с азатиоприном 150 мг/сут. (с последующей заменой на гидроксихлорохин 200 мг/сут.). Спустя 6 мес. отмечена положительная динамика в титрах антикардиальных антител, ФВ стабильно поддерживалась на уровне 55%, практически полностью купировалась одышка, число ЖЭС снизилось до 510. Постепенно (к концу 2020г) иммуносупрессивная терапия была полностью отменена.

Однако частая желудочковая эктопия сохранялась: на фоне отмены амиодарона регистрировались >18 тыс. ЖЭС, 33 эпизода неустойчивой ЖТ с частотой сердечных сокращений до 130/мин. Выполнена повторная радиочастотная абляция аритмогенного фокуса в области верхней трети передней межжелудочковой борозды комбинированным эндо- и эпикардиальным доступом (рис. 5), однако процедура оказалась неэффективна: сохранялись частая (до 15 тыс.) ЖЭС, эпизоды неустойчивой ЖТ, в связи с чем возобновлена терапия амиодароном.

Проведена ДНК-диагностика: выявлены VUCS в гене *DSP*, что типично для сочетания АКПЖ и НКМ [26, 28], а также в гене *TMEM43*, мутации в котором ассоциированы с высоким риском ВСС [29, 30]. Клиническое значение VUCS нуждается в дальнейшем уточнении, однако при биоинформатическом анализе обнаруженных изменений в программе PolyPhen-2 оба варианта расценены как патогенные с высокой вероятностью. Учитывая наличие фенотипа двух генетически детерминированных кардиомиопатий, резистентных к интервенционному лечению агрессивных желудочковых нарушений ритма, дополнительных факторов риска ВСС (VUCS в *DSP* и *TMEM43*, присоединение миокардита, низкий вольтаж комплексов QRS), в рамках первичной профилактики ВСС в Центре трансплантологии им. В. И. Шумакова был имплантирован CRT-D (без подключения желудочкового электрода). На данный момент состояние пациента стабильное, получает соталол 240 мг/сут., эплеренон 50 мг/сут., периндоприл 2,5 мг/сут. Срабатываний дефибриллятора пока не зафиксировано. В декабре

2020г перенес COVID-19 в легкой форме, нарастающая одышка и нарушений ритма не отмечено.

Как видно из приведенного клинического случая, несмотря на наличие очевидных критериев АКПЖ (изменения на ЭКГ, снижение ФВ ПЖ в сочетании с дискинезами по данным МРТ еще в 2012г, желудочковые нарушения ритма), диагноз не был своевременно поставлен. При биопсии миокарда выявлен лимфоцитарный миокардит (предполагалась этиологическая роль сифилиса), иммуносупрессивная терапия не назначалась. Только в результате комбинации базисной терапии миокардита и антиаритмических препаратов была достигнута стабилизация состояния. В соответствии с обновленными критериями 2020г, у пациента достоверный диагноз бивентрикулярной АКПЖ (табл. 4). Тем не менее, как и в предыдущем случае, изменения ЛЖ не могут быть однозначно расценены, т.к., помимо несомненной АКПЖ, присутствуют НКМ и миокардит.

Заключение

Падуанские критерии включают в себя клинические проявления АКПЖ, чувствительность и специфичность которых проверены многолетней практикой. Вместе с тем, критерии модифицированы с учетом новых диагностических возможностей и данных, полученных при изучении этой кардиомиопатии на протяжении последнего десятилетия, что делает их более чувствительными в отношении бивентрикулярной и левожелудочковой форм АКПЖ. Тем не менее добавление левожелудочковых форм снижает специфичность критериев в целом, поскольку поражение ЛЖ со сходной клинической картиной может иметь разнообразную этиологию, выходящую за рамки АКПЖ, даже при нахождении мутаций в типичных генах. Как и предыдущие две версии, новые критерии в полной мере будут оценены лишь проспективно на большой выборке больных, т.е. в результате их внедрения в повседневную клиническую практику врачей кардиологов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv162.
- Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, et al. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: H. K, editor. *Reentrant Arrhythmias*. Lancaster: MTP Publishers; 1977:334-50.
- Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004;97(3):499-501. doi:10.1016/j.ijcard.2003.10.037.
- Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A review and update. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(5):383-94. doi:10.1007/s00392-011-0295-2.
- Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A United States experience. *Circulation*. 2005;112(25):3823-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542266.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1994;71(3):215-8. doi:10.5005/jp/books/12437_10.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-14. doi:10.1093/eurheartj/ehq025.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-14. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.

9. Basso C, Ronco F, Marcus F, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An *in vitro* validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J*. 2008;29(22):2760-71. doi:10.1093/eurheartj/ehn415.
10. Cox MGPJ, Van Der Smagt JJ, Noorman M, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Diagnostic Task Force Criteria impact of new Task Force Criteria. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2010;3(2):126-33. doi:10.1161/CIRCEP.109.927202.
11. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hear Rhythm*. 2019;16(11):301-72. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
12. Nava A, Thiene G, Canciani B, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: A study involving nine families. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(5):1222-8. doi:10.1016/0735-1097(88)92603-4.
13. McClelland RL, Chung H, Detrano R, et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580696.
14. Blagova OV, Lutokhina YA, Kogan EA, et al. Myocarditis in right ventricular arrhythmogenic dysplasia/cardiomyopathy: frequency, role in phenotype development, results of treatment. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2020;8(3):59-72. (In Russ.) Благова О. В., Лутохина Ю. А., Коган Е. А. и др. Миокардит при аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка: частота, роль в формировании фенотипа, результаты лечения. 2020;8(3):59-72. doi:10.33029/2308-1198-2020-8-3-59-72.
15. Te Riele ASJM, Tandri H, Bluemke DA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): Cardiovascular magnetic resonance update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):50. doi:10.1186/s12968-014-0050-8.
16. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(1):98-103. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.053.
17. De Lazzari M, Zorzi A, Cipriani A, et al. Relationship between electrocardiographic findings and cardiac magnetic resonance phenotypes in arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22). doi:10.1161/JAHA.118.009855.
18. Boban M, Pesa V, Persic V, et al. Overlapping phenotypes and degree of ventricular dilatation are associated with severity of systolic impairment and late gadolinium enhancement in non-ischemic cardiomyopathies. *Med Sci Monit*. 2018;24:5084-92. doi:10.12659/MSM.909172.
19. Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F, et al. High Prevalence of Myocarditis Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Differential Diagnosis by Electroanatomic Mapping-Guided Endomyocardial Biopsy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(8):681-9. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.017.
20. Steckman DA, Schneider PM, Schuller JL, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging to differentiate cardiac sarcoidosis from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012;110(4):575-9. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.029.
21. Hashimura H, Kimura F, Ishibashi-Ueda H, et al. Radiologic-pathologic correlation of primary and secondary cardiomyopathies: MR imaging and histopathologic findings in hearts from autopsy and transplantation. *Radiographics*. 2017;37(3):719-36. doi:10.1148/rg.2017160082.
22. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, et al. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Hear Rhythm*. 2016;13(1):208-16. doi:10.1016/j.hrthm.2015.08.031.
23. Lutokhina YA, Blagova O V, Nedostup AV. Predictors of adverse outcomes in the Russian population of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Kardiologi i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2020;13(4):333-40. (In Russ.) Лутохина Ю. А., Благова О. В., Недоступ А. В. Прединдикторы неблагоприятных исходов в российской популяции пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(4):333-40. doi:10.17116/kardio202013041333.
24. Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Den Berg MP, Van Tintelen JP. DNA analysis in inherited cardiomyopathies: Current status and clinical relevance. In: *PACE — Pacing and Clinical Electrophysiology. Pacing Clin Electrophysiol*; 2008;31 Suppl 1:S46-9. doi:10.1111/j.1540-8159.2008.00956.x.
25. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
26. Lutokhina YA, Blagova OV, Shestak AG, et al. Combination of arrhythmogenic right ventricular dysplasia with left ventricular non-compaction as a special form of cardiomyopathies: Clinic, diagnostics, genetic, natural course. *Vestn Ross Akad Meditsinskikh Nauk*. 2020;75(6):594-604. (In Russ.) Лутохина Ю. А., Благова О. В., Шестак А. Г. и др. Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка как особая форма кардиомиопатии: клиника, диагностика, генетическая природа, течение. *Вестник РАМН*. 2020;75(6):594-604. doi:10.15690/vramn1245.
27. Blagova OV, Pavlenko V, Varionchik NV, et al. Myocarditis as a legitimate phenomenon in non-compaction myocardium: Diagnostics, management and influence on outcomes. *Russ J Cardiol*. 2018;(2):44-52. (In Russ.) Благова О. В., Павленко Е. В., Вариончик Н. В. и др. Миокардит как закономерный феномен у больных с первичным некомпактным миокардом: диагностика, лечение и влияние на исходы. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):44-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-44-52.
28. López-Ayala JM, Gómez-Milanés I, Muñoz JJ, et al. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: Characterizing a phenotype. *Europace*. 2014;16(12):1838-46. doi:10.1093/europace/euu128.
29. Corrado D, Basso C, Piliouchou K, et al. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart*. 2011;97(7):530-9. doi:10.1136/hrt.2010.193276.
30. Murray B. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): A review of molecular and clinical literature. *J Genet Couns*. 2012;21(4):494-504. doi:10.1007/s10897-012-9497-7.