

ЛУТОХИНА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**АРИТМОГЕННАЯ ДИСПАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА:
КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ,
ЗНАЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕГО МИОКАРДИТА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Благова Ольга Владимировна

Официальные оппоненты:

Жиров Игорь Витальевич доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ведущий научный сотрудник отдела;

Леонтьева Ирина Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, Обособленное структурное подразделение - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева - ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел детской кардиологии и аритмологии, главный научный сотрудник отдела.

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в ____ на заседании диссертационного совета Д.208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) – наследственное заболевание миокарда с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением правого желудочка, клинически манифестирующее желудочковыми нарушениями ритма, [С. Basso, 2009].

Данная нозология была описана G. Fontaine относительно недавно, в 1977 г., и входила в разряд редких заболеваний [G. Fontaine, 1977], однако по последним данным распространенность АДПЖ составляет порядка 1:2000 [Smith W., 2011;]. У 15–20% людей, умерших внезапно в возрасте до 35 лет, при вскрытии обнаружены гистологические признаки АДПЖ [Thiene G., 1988; Corrado D., 1998]; несколько реже заболевание диагностируется у детей [Леонтьева И.В., 2017].

На сегодняшний день отсутствует единая общепринятая классификация АДПЖ, которая учитывала бы все клинические формы заболевания и переход от одной формы к другой. Роль сопутствующего миокардита в клиническом течении АДПЖ не ясна, хотя при гистологическом исследовании активный миокардит обнаруживается более чем у 40% пациентов с АДПЖ [Chimenti C., 2004]. Особенно остро стоит проблема дифференциального диагноза между АДПЖ и активным миокардитом: у пациентов, полностью соответствовавших критериям АДПЖ, по результатам эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) диагноз был подтвержден лишь в 30% случаев, в остальных 70% были обнаружены признаки активного миокардита [Pieroni M., 2004]. Не разработана диагностика миокардита в сочетании с АДПЖ [Жиров И.В., 2015], не изучены особенности спектра антикардиальных антител у больных с изолированной АДПЖ и сочетанным миокардитом, не установлено влияние миокардита на течение и прогноз АДПЖ, нет данных о лечении миокардита у пациентов с АДПЖ.

Таким образом, изучение клинических форм АДПЖ, разработка диагностики сопутствующего миокардита, оценка его вклада в формирование различных форм болезни, дифференциальная диагностика АДПЖ и миокардита, а также анализ особенностей течения и исходов заболевания на фоне комплексного лечения, в том числе лечения миокардита, представляется весьма актуальной задачей.

Цель исследования: установить основные клинические формы (варианты) АДПЖ с учетом различного вклада генетических и воспалительных механизмов, частоту и роль сопутствующего миокардита, особенности дифференциальной диагностики, лечения и прогноза при каждом из вариантов болезни.

Задачи исследования:

1. Выделить различные клинические формы (варианты) АДПЖ у пациентов с достоверным, вероятным и возможным диагнозом согласно международным критериям диагностики АДПЖ 2010 г.

2. Определить частоту сопутствующего миокардита и его вклад в формирование клинической картины у больных с различными вариантами АДПЖ с применением серологических, инструментальных и морфологических методов исследования в сопоставлении с группой сравнения.

3. Изучить гено-фенотипические корреляции у пациентов с позитивными результатами ДНК-диагностики и оценить эффективность ДНК-диагностики у больных с различными клиническими вариантами АДПЖ.

4. Установить спектр заболеваний, с которым необходимо проводить дифференциальную диагностику при различных клинических вариантах АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения, и разработать принципы этой диагностики.

5. Сопоставить результаты медикаментозного, в том числе противовоспалительного, и интервенционного лечения у больных с различными клиническими вариантами АДПЖ.

6. Оценить частоту и предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с различными клиническими вариантами АДПЖ.

Научная новизна исследования:

1) впервые разработан развернутый вариант клинической классификации АДПЖ, учитывающей отсутствие или наличие сопутствующего миокардита, сочетанных форм первичных кардиомиопатий и определяющей спектр диагностических и лечебных мероприятий и оценку прогноза заболевания у конкретного больного;

2) впервые выделена клиническая форма АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом левого желудочка (НКМ);

3) впервые изучены разные группы диагностических критериев, необходимых для дифференциальной диагностики различных клинических форм АДПЖ с другими заболеваниями со сходной клинической картиной (группа сравнения), доказана диагностическая значимость ряда признаков, не входящих в общепринятые критерии 2010 г.

4) изучена роль воспалительных и генетических механизмов в формировании клинической картины болезни, впервые продемонстрирован их различный вклад в зависимости от клинической формы; доказана значимость ДНК-диагностики, независимо от клинической формы и достоверности диагноза, изучены гено-фенотипические корреляции;

5) впервые изучена частота неблагоприятных исходов при различных клинических формах АДПЖ, обнаружены новые предикторы неблагоприятных исходов [смерть, оправданные срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ), фибрилляция желудочков (ФЖ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)].

6) впервые продемонстрирована целесообразность лечения сопутствующего хронического инфекционно-иммунного миокардита у пациентов с АДПЖ.

Практическая значимость исследования:

1) целесообразно использование предложенной классификации АДПЖ в клинической практике для оценки спектра диагностических и лечебных мероприятий и оценки прогноза заболевания;

2) предложены дополнительные критерии диагностики АДПЖ при всех формах болезни: низкий вольтаж комплексов QRS, жировые включения в миокарде по данным МРТ и обмороки без предвестников в анамнезе;

3) продемонстрирована значимость ДНК-диагностики при любой клинической форме АДПЖ, включая латентную аритмическую, независимо от достоверности диагноза; у больных с сочетанием АДПЖ и некомпактного миокарда целесообразно проведение ДНК-диагностики в генах, ответственных за развитие обоих заболеваний;

4) апробированы подходы к диагностике сопутствующего миокардита у больных с АДПЖ и его лечению;

5) проведена оценка эффективности антиаритмической, иммуносупрессивной терапии (при наличии сопутствующего миокардита), а также различных интервенционных вмешательств [радиочастотная абляция (РЧА), имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов, (ИКД)] у больных с различными клиническими формами АДПЖ, что позволяет проводить дифференцированный выбор лечения у разных больных;

6) разработаны калькуляторы риска летальности, возникновения устойчивой ЖТ и развития ХСН для стратификации риска неблагоприятных исходов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выделены четыре основные клинические формы АДПЖ, устойчивые во времени: I. Латентная аритмическая – частая желудочковая экстрасистолия и/или неустойчивая ЖТ. II. Развернутая аритмическая – устойчивая ЖТ/ ФЖ. III. АДПЖ с прогрессирующей ХСН (как основным клиническим проявлением заболевания). IV. Сочетание АДПЖ с НКМ.

2. При каждой из выделенных клинических форм АДПЖ имеется свой спектр наиболее информативных диагностических критериев, который позволяет наиболее эффективно

проводить дифференциальную диагностику со сходными заболеваниями; для всех форм установлена диагностическая значимость ряда диагностических признаков, не включенных в общепринятые критерии диагностики 2010 г.

3. Сопутствующий миокардит диагностирован у 70% пациентов с АДПЖ, он может иметь как первичную (инфекционную), так и вторичную (аутоиммунную) природу. Вклад генетических и воспалительных механизмов в формирование АДПЖ различается в зависимости от формы заболевания: при латентной аритмической форме для манифестации и прогрессирования заболевания необходимо присоединение миокардита, при развернутой аритмической форме роль воспаления минимальна, преобладает воздействие мутаций, а при АДПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ одинаково важно влияние обоих факторов.

4. Наиболее значимыми предикторами смерти стали наличие устойчивой ЖТ ($p = 0,028$), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) $\geq 0,6$ мг/дл ($p = 0,001$), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$; предикторами устойчивой ЖТ – объем правого предсердия (ПП) ≥ 80 мл ($p = 0,004$) и наличие неустойчивой ЖТ ($p = 0,033$); предиктором адекватных срабатываний ИКД – конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ ≥ 5 см ($p = 0,038$), а предикторами развития ХСН – объем ПП ≥ 70 мл ($p < 0,001$), давность заболевания $\geq 5,5$ года ($p = 0,007$) и повышение уровня СРБ $\geq 0,2$ мг/дл ($p = 0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация работы проведена 6 сентября 2018 года на заседании кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Материалы диссертации доложены на Российских национальных конгрессах кардиологов (Екатеринбург, 2016 г.; Санкт-Петербург, 2017 г.; Москва, 2018 г.), Международном конгрессе Кардиостим (Санкт-Петербург, 2018 г.), Европейских конгрессах по сердечной недостаточности (Heart Failure Congress, Париж, 2017 г.; Вена, 2018 г.), 14th International Symposium on Variants in the Genome: detection, sequencing & interpretation (Сантьяго-де-Компостела, 2017 г.).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, его проведении, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической и клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в лечебный и учебный процесс Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова и кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам паспорта кардиологии 4, 7, 11, 14.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, включая 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 226 страницах машинописи и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка (213 источников литературы: 12 отечественных и 211 иностранных) и приложения. Диссертация иллюстрирована 60 таблицами, 58 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основную группу включено 54 пациента с диагнозом АДПЖ, установленным в соответствии с модифицированными критериями 2010 г. (TFC) [Marcus F., McKenna W., 2010]. Средний возраст пациентов $38,7 \pm 14,1$ лет, мужчины - 23 (42,6%). Достоверный диагноз был поставлен 34 больным, вероятный - 18, возможный - 2. Срок наблюдения составил 21 [6; 60] мес.

В группу сравнения вошел 61 пациент, у этих больных имелись лишь отдельные диагностические критерии АДПЖ, которых недостаточно для постановки возможного диагноза. Средний возраст пациентов в группе сравнения $45,6 \pm 14,2$ лет, мужчины - 28 (45,9%). Срок наблюдения составил 13 [7,5; 28] мес.

Обязательным условием для участия в исследовании было наличие письменного информированного согласия, текст которого разработан автором и одобрен Локальным Комитетом по этике Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (протокол № 11-15 от 16.02.2015 г.).

В исследование не включались пациенты с декомпенсированными врожденными пороками сердца с перегрузкой правых отделов сердца, пациенты с тромбоэмболией легочной

артерии, первичной легочной гипертензией, легочным сердцем, а также лица младше 18 лет, беременные, кормящие и пациенты с декомпенсированными психическими расстройствами.

Всем пациентам в обеих группах были выполнены сбор жалоб и анамнеза, стандартный набор лабораторной диагностики, определение ДНК кардиотропных вирусов в крови (Herpes Simplex Virus Type 2, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus Type 1, Epstein-Barr virus, Varicella zoster virus, Parvovirus B19, HumanHerpesVirus 6, HumanHerpesVirus 8), электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография (ЭхоКГ).

Всем пациентам в основной группе была проведена ДНК-диагностика АДПЖ (лаборатория медицинской генетики РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского). Поиск мутаций осуществлялся в кодирующих и прилежащих интронных последовательностях десмосомных (*PKP2, DSG2, DSP, DSC2, JUP*) и недесмосомных генов (*TMEM43, TGFB3, PLN, LMNA, DES, EMD, SCN5A, LDB3, CTTNA3, CRYAB, FLNC*). Определение уровня антикардиальных антител [Ат, антинуклеарный фактор (с антигеном сердца быка), антитела к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца] методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа (отдел клинической патологии ФНИЦ трансплантологии и искусственных органов имени акад. В.И. Шумакова) выполнено 79,6% пациентов в основной группе и 86,9% в группе сравнения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца выполнена 90,7% и 51,6% пациентов в основной группе и в группе сравнения соответственно. Морфологическое исследование миокарда (эндомиокардиальная биопсия правого желудочка, ПЖ, аутопсия) проведено 7,4% пациентов в основной группе и 16,4% в группе сравнения.

У большей части пациентов *диагностика миокардита* осуществлялась неинвазивным образом. Для этого проводилась комплексная оценка следующих параметров: наличие анамнестической триады (связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией; острое начало; давность заболевания менее 1 года), повышение титров антикардиальных антител, системные иммунные проявления, отсроченное накопление контрастного препарата при МРТ и/или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца и др. [Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В., 2017]. У 2 пациентов в основной группе и у 8 в группе сравнения наличие миокардита было подтверждено морфологически.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В зависимости от результатов обследования пациенты разделялись на основную группу (в случае, если у них были критерии достоверного, вероятного или возможного диагноза АДПЖ) и группу сравнения (пациенты с отдельными критериями, недостаточными для диагноза АДПЖ). В дальнейшем внутри основной группы были выделены три подгруппы в зависимости от клинического течения заболевания: пациенты с латентной аритмической формой АДПЖ ($n = 29$, частая желудочковая

экстрасистолия (ЖЭС) и/или неустойчивая ЖТ); развернутой аритмической формой ($n = 11$, устойчивая ЖТ/ФЖ); АДПЖ с прогрессирующей ХСН ($n = 14$, ХСН является основным клиническим проявлением заболевания).

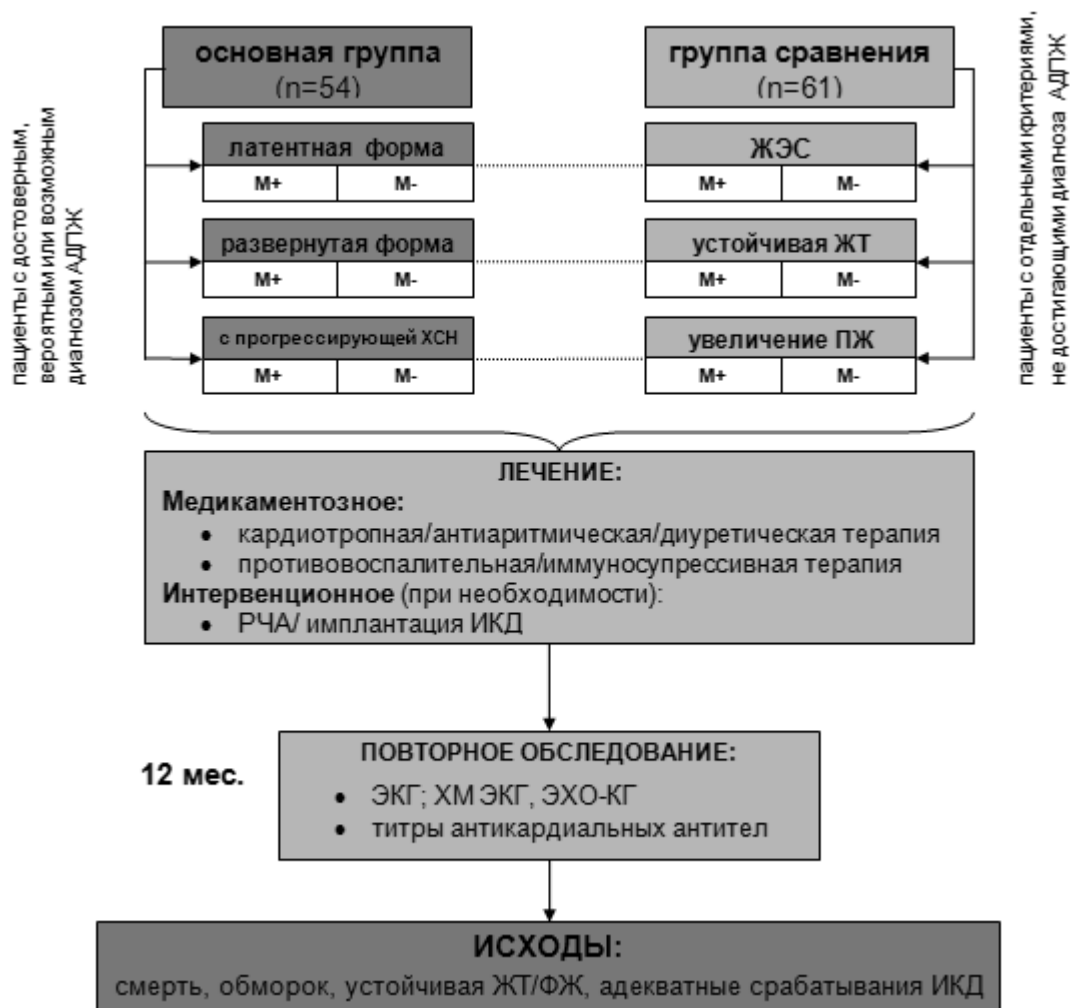


Рисунок 1. Дизайн исследования (M+ - есть миокардит, M- - нет миокардита)

В группе сравнения больные были также разделены на три подобные подгруппы: 1) больные с частой правожелудочковой экстрасистолией (более 5000/сут.) при отсутствии структурного заболевания сердца ($n = 24$); 2) пациенты с устойчивой правожелудочковой тахикардией при отсутствии структурного заболевания сердца ($n = 9$); 3) больные с дилатацией ПЖ более 35 мм по данным ЭхоКГ, $n = 20$);

В ходе статистической обработки данных проводилось как сравнение соответствующих подгрупп попарно, так и сопоставление основной группы и группы сравнения в целом. У каждого больного учитывалось наличие или отсутствие сопутствующего миокардита. Сравнивались между собой пациенты с миокардитом и без миокардита в основной группе, а также пациенты с миокардитом в основной группе и в группе сравнения.

На *этапе лечения* проводились медикаментозная терапия и, при наличии показаний, интервенционное лечение. Медикаментозное лечение включало в себя подбор оптимальной антиаритмической и кардиотропной терапии, назначение диуретиков при наличии клинических проявлений ХСН; в случае выявления активного миокардита у части больных проводился курс иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Интервенционное лечение включало в себя выполнение РЧА аритмогенного фокуса при частой мономорфной ЖЭС или устойчивой ЖТ и имплантацию ИКД.

На *этапе контроля* через 12 месяцев проводилось повторное обследование пациента, которое подразумевало выполнение ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, определение титров антикардиальных Ат в динамике. Срок наблюдения превысил 12 мес. у 38 (70%) пациентов в основной группе и у 37 (58%) - в группе сравнения. Средний срок наблюдения в основной группе составил 21,5 [6; 60] мес., а в группе сравнения 13 [7,5; 28] мес.

В исследовании оценивались следующие *исходы (конечные точки)*: смерть от кардиологических и иных причин, обмороки, зарегистрированные эпизоды устойчивой ЖТ, ФЖ, адекватные срабатывания ИКД, развитие сердечной недостаточности.

Для *статистического анализа данных* использовалась программа IBM SPSS Statistics v.22. Дискретные данные представлены в виде распределения абсолютных значений и процентов, непрерывные – в виде среднего арифметического \pm среднеквадратичное отклонение в случае приблизительно нормального распределения или в виде квартилей 50 [25; 75], если распределение величин значительно отличается от нормального. Сравнение пациентов по группам (независимые выборки) проводилось при помощи χ^2 (для таблиц 2×2 – в варианте точного теста Фишера), а для остальных типов переменных – при помощи *T*-теста Стьюдента в случае приблизительно нормального распределения и числа наблюдений свыше 50, в противоположном случае использовался *U*-тест Манна – Уитни. При повторных измерениях использовался критерий Уилкоксона. Достоверными (статистически значимыми) считались различия при $p \leq 0,05$. При оценке предикторов исходов заболевания рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ), а также для однофакторного и многофакторного анализа использовались линейная и логистические регрессии, регрессия Кокса. Для определения пороговых значений при анализе предикторов и оценки диагностической ценности различных параметров применялся ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинические формы АДПЖ.

У пациентов основной группы были проанализированы особенности клинических проявлений и течения заболевания, в соответствии с которыми нами выделено 4 основные клинические формы АДПЖ:

I. Латентная аритмическая форма – проявляется частой ЖЭС и/или эпизодами неустойчивой ЖТ в отсутствие устойчивой ЖТ. Основной дифференциальный диагноз при этой клинической форме следует проводить с идиопатической ЖЭС и миокардитом. Данная клиническая форма характеризуется отсутствием фатальных аритмических событий и летальных исходов, а также относительно высокой эффективностью РЧА (71%), по сравнению с другими формами. У пациентов с АДПЖ чаще, чем в группе сравнения, отмечались отягощенный по ВСС семейный анамнез и обмороки, а также достоверно чаще выявлялись низкий вольтаж комплекса QRS на ЭКГ и жир в ПЖ при МРТ сердца (таблица 1).

Таблица 1

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

Признак	Латентная аритмическая форма	Группа сравнения (пациенты с частой ЖЭС)	p
Количество пациентов	27	24	-
Женщины, %	66	71	н/д
Возраст, лет	36,7±11,9	39,6±14,1	н/д
ЖЭС/сут (тысячи)	20 [9,5; 36]	15,8 [9,6; 22,4]	н/д
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	11,1	0	н/д
Обмороки, %	11,1	4,2	н/д
Низкий вольтаж комплекса QRS на ЭКГ, %	18,5	0	0,034
ФВ ПЖ, % (МРТ)	45,6±25,7	59,1±3,3	0,009
Выявление жира, % (МРТ)	55,5	20,8	0,03

II. Развернутая аритмическая форма характеризуется наличием устойчивой ЖТ/ФЖ. Дифференциальный диагноз проводился с ишемической болезнью сердца, каналопатиями, НКМ и миокардитом. Для этой формы типичны высокая частота оправданных срабатываний ИКД (75%), умеренная эффективность РЧА (60%) и высокая летальность (18%).

Таблица 2

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

Признак	Развернутая аритмическая форма	Группа сравнения (пациенты с устойчивой ЖТ/ФЖ)	p
Количество пациентов	11	9	-
Женщины, %	63,6	88,9	н/д
Возраст, лет	36,1±17,4	53,3±15	н/д
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	27,3	0	н/д
Обмороки, %	63,6	33,3	н/д
Выявление жира при МРТ, %	54,5	0	0,017

Более чем у четверти пациентов с АДПЖ семейный анамнез отягощен по ВСС, синкопальные состояния в основной группе отмечались вдвое чаще, чем в группе сравнения,

также важную роль при проведении дифференциального диагноза играло наличие жира в миокарде ПЖ при МРТ, который выявлялся достоверно чаще у пациентов с АДПЖ (таблица 2).

III. АДПЖ с прогрессирующей ХСН (ХСН является ведущим клиническим проявлением). При данной клинической форме основной дифференциальный диагноз проводился с первичной дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), легочным сердцем (включая тромбоэмболию легочной артерии) и миокардитом. Частота срабатываний ИКД при этой форме составила 50% vs 25% в группе сравнения. Летальность вследствие ХСН была ниже, чем при ДКМП иной этиологии (25% vs 30%). АДПЖ с прогрессирующей ХСН отличалась от других форм относительно нечастой ЖЭС, однако у половины пациентов регистрировалась устойчивая ЖТ (таблица 3). У пациентов с АДПЖ достоверно чаще регистрировались синкопальные состояния, обращало на себя внимание резкое снижение ФВ ПЖ при относительно сохранном ЛЖ.

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	-
Мужчины, %	62,5	80	н/д
Возраст, лет	45,8±19,6	48,7±12,3	н/д
ЖЭС/сутки (тысячи)	1,6 [0,5; 3,5]	1,0 [0,2; 3,0]	н/д
Устойчивая ЖТ, %	50	10	0,038
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	12,5	0	н/д
Обмороки, %	37,5	5	0,058
ФВ ПЖ, % (МРТ)	25,7±15,0	46,0	н/д
ФВ ЛЖ, %,	43,8±13,1	28,5±7,8	0,002
КДО ЛЖ, мл	124,6±43,9	167±51	0,056

IV. АДПЖ в сочетании с НКМ. Сочетание этих двух кардиомиопатий может быть обусловлено мутациями как в десмосомных, так и в саркомерных генах. Данная форма изначально не закладывалась в дизайн исследования, однако была выделена нами как самостоятельная, когда подобные случаи перестали быть единичными и проявили свои характерные особенности. Была сформирована соответствующая группа сравнения из пациентов с изолированным НКМ. Данная форма отличается агрессивными желудочковыми нарушениями ритма (таблица 4) и максимальной частотой оправданных срабатываний ИКД (100% vs 33% в группе сравнения). Основной дифференциальный диагноз проводился с изолированным НКМ, первичной ДКМП и миокардитом. У пациентов с АДПЖ+НКМ достоверно чаще регистрировался низкий вольтаж комплекса QRS на ЭКГ, достоверно ниже была ФВ ПЖ и в нем достоверно чаще выявлялся жир при МРТ.

**Клинические характеристики пациентов с АДПЖ в сочетании с НКМ
в сопоставлении с группой сравнения**

Признак	АДПЖ + НКМ	Группа сравнения (пациенты с изолированным НКМ)	р
Количество пациентов	8	8	-
Мужчины, %	62,5	62,5	н/д
Возраст, лет	41,6±7,8	47,8±12,9	н/д
ЖЭС/сут. (тысячи)	19,5 [7,1; 31,1]	2,0 [0,6; 5,8]	0,009
Устойчивая ЖТ, %	50,0	12,5	0,059
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	12,5	0	н/д
Низкий вольтаж QRS на ЭКГ, %	50,0	0	0,038
ФВ ПЖ (МРТ) %	38,7±11,0	60,5±0,7	0,046
Выявление жира, (МРТ) %	50,0	0	0,045

2. Дополнительные критерии диагностики АДПЖ.

На основании сопоставления между собой основной группы и группы сравнения нами верифицированы дополнительные критерии АДПЖ, не входящие в TFC (таблица 5), для всех клинических форм. Из них наибольшей диагностической ценностью обладает жир в ПЖ, выявленный при МРТ или МСКТ сердца.

Таблица 5

Дополнительные критерии диагностики АДПЖ

Параметр	AUC	P	Ч, %	С, %	+ПЦ, %	-ПЦ, %
Жир в миокарде ПЖ, выявленный при МРТ и/или МСКТ сердца	0,724	<0,001	59,5	84,8	84,8	59,9
Снижение вольтаж комплекса QRS на стандартной ЭКГ	0,620	0,01	29,6	88,5	69,6	58,7
Синкопальные состояния в анамнезе	0,597	0,004	33,3	88,5	72	60

Ч - чувствительность, С - специфичность,
+ПЦ и -ПЦ – положительная и отрицательная предсказательная ценность

3. Роль сопутствующего миокардита.

Миокардит диагностирован у 70,4% больных основной группы и 88,5% больных группы сравнения. Для оценки особенностей клинического течения миокардита у пациентов с АДПЖ мы сравнили между собой пациентов с миокардитом в основной группе и в группе сравнения (таблица 6). Больных с АДПЖ отличали достоверно большая давность заболевания, у них достоверно реже отмечалась связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией и острое начало болезни, в то время как у трети больных в группе сравнения отмечалась полная анамнестическая триада (связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией; острое начало; давность заболевания менее 1 года). Таким образом, у пациентов с АДПЖ миокардит имеет более скрытое, латентное течение. При этом уровень иммунологической активности

миокардита (титры антикардиальных Ат) в основной группе и в группе сравнения достоверно не отличался.

Таблица 6

**Характеристики пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита
в сопоставлении с пациентами с миокардитом в группе сравнения**

Признак	Основная группа	Группа сравнения	р
Миокардит, %	70,4	88,5	0,014
Вирус-позитивный миокардит, %	21,1	14,8	н/д
Давность заболевания (ДЗ), нед.	120,0 [28,8; 294,5]	20,0 [9,0; 61,0]	<0,001
Острое начало, %	60,5	88,9	0,001
Связь с инфекцией, %	47,4	70,4	0,005

С целью уточнения влияния миокардита на течение АДПЖ произведено сравнение пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита и с изолированной АДПЖ. Пациенты не отличались ни по основным структурно-функциональным параметрам (выраженность нарушений ритма, ФВ ПЖ и ЛЖ, размеры камер сердца, ФК ХСН и т.п.), ни по эффективности РЧА, ни по частоте неблагоприятных исходов. У пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита реже отмечались обмороки (26% vs 50%, $p = 0,09$), реже обнаруживался жир в ПЖ (45% vs 69%, $p = 0,078$) и меньше была потребность в назначении β -блокаторов (42% vs 69%, $p = 0,047$). На основании этих данных могло сложиться впечатление, что миокардит не влияет на течение АДПЖ, однако нужно принять во внимание тот факт, что 2/3 пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита получали ИСТ (58% - гидроксихлорохин, 18% - глюкокортикостероиды, 5% - азатиоприн) и противовирусную терапию (16%). На фоне лечения отмечалась достоверная положительная динамика в титрах антикардиальных антител. Для оценки эффективности и целесообразности лечения миокардита мы сравнили пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита, получавших и не получавших ИСТ (таблица 7).

Таблица 7

**Исходные параметры и конечные точки у пациентов с АДПЖ
в сочетании с миокардитом, получавших и не получавших ИСТ**

Признак	ИСТ+	ИСТ-	р
ИСХОДНЫЕ ПАРАМЕТРЫ			
Давность заболевания, нед.	180,0 [50,0; 355,0]	37,5 [16,0; 123,8]	0,02
Титр Ат к кардиомиоцитам	1:80 [1:80; 1:80]	1:40 [1:40; 1:80]	0,028
Ширина комплекса QRS, мс	106,8±21,8	89,2±12,4	0,005
КСР ПЖ (МРТ), см	3,2 [2,7; 3,6]	2,4 [2,1; 3,2]	0,039
КДО ЛЖ (МРТ), мл	181,5±50	127,9±37,7	0,005
КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ			
Летальность, %	4,0	30,8	0,03
Адекватные срабатывания ИКД, часть от больных с ИКД	4/4	1/3	0,14

ИСТ+ и ИСТ- – пациенты, получавшие и не получавшие иммуносупрессивную терапию;

Исходно пациенты, получавшие ИСТ, были тяжелее по ряду параметров (таблица 7), по остальным исходным структурно-функциональным параметрам они достоверно не отличались. При сравнении конечных точек у пациентов, получавших ИСТ, была отмечена достоверно более низкая летальность. При оценке показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и ЭхоКГ в динамике в группе пациентов, получавших ИСТ, отмечена достоверная положительная динамика в отношении всех желудочковых нарушений ритма, ФВ ЛЖ оставалась стабильной, в то время как в группе без ИСТ отмечалась тенденция к ее снижению и к дилатации левых отделов (таблица 8). Таким образом, наглядно продемонстрирована целесообразность лечения сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ.

Таблица 8

Параметры холтеровского мониторирования ЭКГ и ЭхоКГ в динамике у пациентов с АДПЖ в сочетании с миокардитом, получавших и не получавших ИСТ

Показатель	ИСТ+			ИСТ-		
	Исходно	Динамика	P	Исходно	Динамика	P
ЖЭС/сут., тыс.	11,7 [2,6; 37]	0,8[0,01; 4,5]	< 0,001	20 [19,8; 66,0]	3 [0,002; 24,0]	0,07
НУЖТ, %	57,9	26,3	0,034	80,0	20,0	0,08
УЖТ, %	31,6	0	0,014	0	0	--
ФВ ЛЖ, %	52,1±14,8	52,4±13,5	0,58	64,3±8,8	57,2±9,4	0,058
ЛП, мл	69 [52; 99]	69 [57; 92]	0,72	51 [29; 99]	60 [5; 126]	0,41
КДР ЛЖ/ ПЗРПЖ	2,0±0,8	2,0±0,5	0,66	2,2±0,4	2,6±0,4	0,028

НУЖТ - неустойчивая ЖТ; **УЖТ** - устойчивая ЖТ; **КДР** - конечный диастолический размер; **ЛП** - левое предсердие; **ПЗРПЖ** - переднезадний размер ПЖ.

3. Результаты ДНК-диагностики, гено-фенотипические корреляции и вклад генетических и воспалительных механизмов в формирование клинической картины.

Патогенные мутации были обнаружены у 28% пациентов с АДПЖ. Среди них преобладали мутации в десмосомных генах *PKP2*, *DSP* и *DSG2* (рисунок 2). Мутации в гене *PKP2* коррелировали с агрессивными желудочковыми нарушениями ритма (в том числе, ФЖ) и синкопальными состояниями, адекватными срабатываниями ИКД, утолщением свободной стенки ПЖ, снижением вольтажа QRS и с отсутствием миокардита. Мутации в *DSP* ассоциированы со старшим возрастом, вовлечением ЛЖ (обнаружение жира в ЛЖ при МРТ), развитием бивентрикулярной ХСН, неполным эффектом антиаритмической терапии (ААТ) и наличием НКМ. У пациентов с мутацией в *DSG2* отмечалось относительно благоприятное течение заболевания. Мутации в *FLNC* и *SCN5A* коррелировали с наличием миокардита и латентной аритмической формой.

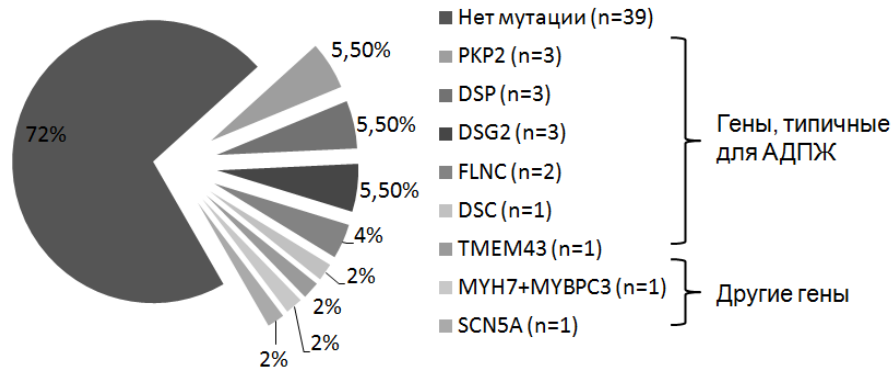


Рисунок 2. Спектр мутаций, обнаруженных у пациентов с АДПЖ

Проанализировав частоту сопутствующего миокардита и выявления мутаций при каждой из клинических форм АДПЖ (рисунок 3), мы пришли к выводу, что вклад генетических и воспалительных механизмов в формирование клинической картины неодинаков: при латентной аритмической форме ведущая роль принадлежит воспалению, при развернутой аритмической форме, напротив, преобладает вклад патогенных мутаций, а при АДПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ вклад генетических и воспалительных факторов одинаково важен. Одновременное наличие патогенных мутаций и миокардита отмечено соответственно у 11,0%, 9,0%, 7,5% и 25,0% при I-IV формах.

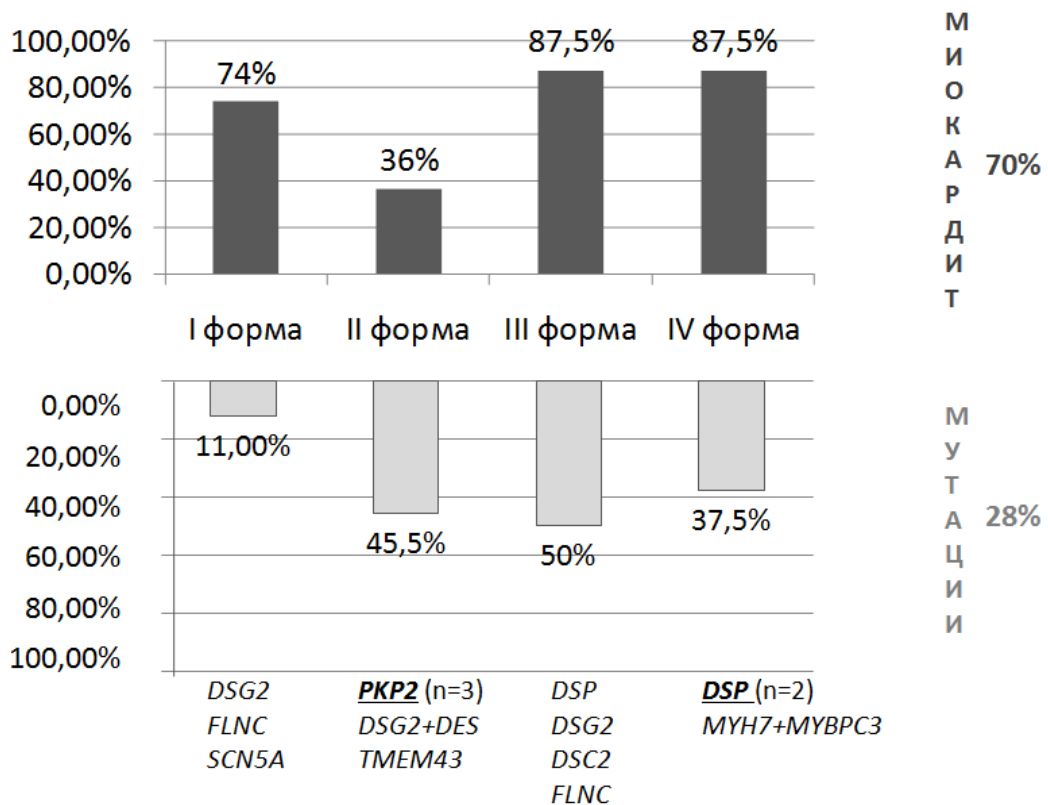


Рисунок 3. Частота сопутствующего миокардита и мутаций в зависимости от клинической формы

4. Взаимоотношение клинических форм между собой.

На основании наблюдения за пациентами в динамике (срок наблюдения 21 [6; 60] мес., срок от дебюта заболевания до последнего контакта с пациентом 6,5 [2,9; 10,3] лет) не отмечалось перехода от одной клинической формы к другой. Ни у одного пациента с латентной аритмической формой не появилось пароксизмов устойчивой ЖТ, равно как ни у одного из больных с аритмическими формами не появилось клинически значимых симптомов ХСН. По всей видимости, выделенные нами клинические формы стабильны во времени и не являются последовательными стадиями заболевания.

5. Результаты лечения.

В отношении *медикаментозного лечения*, наибольший практический интерес представляет ААТ. В структуре ААТ в основной группе преобладали препараты III класса (70%), в частности, амиодарон (57%), IC-класса (44%) и β -блокаторы (50%). Структура ААТ несколько отличалась в зависимости от клинической формы: при латентной аритмической форме максимально эффективным был этацизин (67%), а при АДПЖ с прогрессирующей ХСН предпочтение отдавалось амиодарону (88%) и β -блокаторам (75%), структура ААТ при развернутой аритмической форме и АДПЖ в сочетании с НКМ была максимально разнообразна.

Результаты *интервенционного лечения* представлены на рисунке 4. У пациентов с АДПЖ эффективность РЧА составила 64%, в отличие от группы сравнения, где процедура была эффективна у всех больных. Частота адекватных срабатываний ИКД была достоверно выше у пациентов с АДПЖ (69% vs 9%, $p = 0,017$).

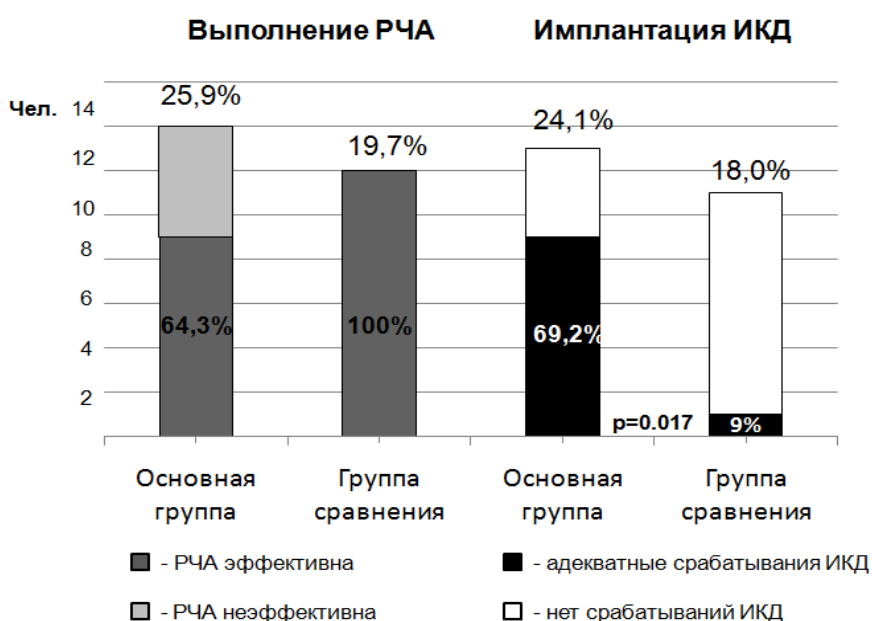


Рисунок 4. Результаты интервенционного лечения.

7. Частота и предикторы неблагоприятных исходов.

При среднем сроке наблюдения 21 [6; 60] мес. летальность среди пациентов с АДПЖ составила 13%: ВСС зарегистрирована у 3 пациентов, 2 умерли от терминальной ХСН, 1 - от инсульта и 1 от онкологического заболевания. Частота обмороков в нашей когорте составила 33%, частота развития устойчивой ЖТ составила 37%, а ФЖ - 9%. Частота неблагоприятных исходов, в зависимости от клинической формы, представлена на рисунке 5.

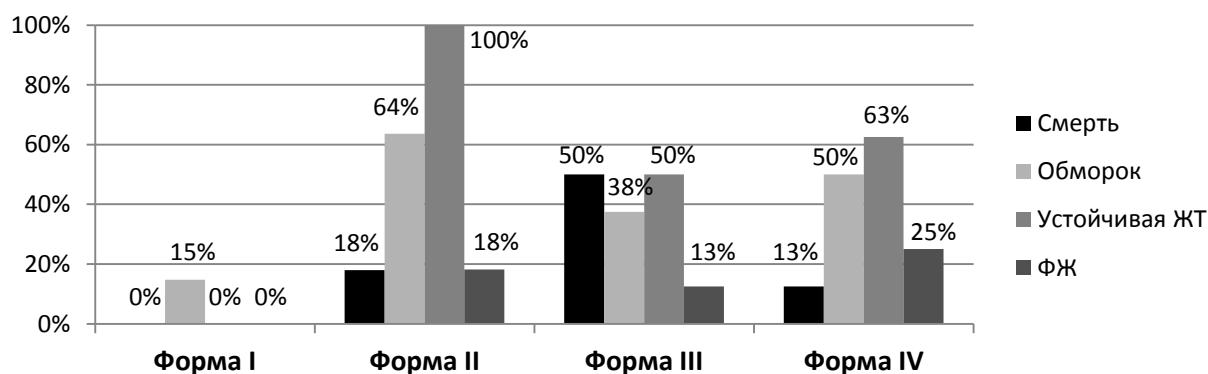


Рисунок 5. Частота неблагоприятных исходов, в зависимости от клинической формы.

Наиболее значимыми *предикторами летального исхода* при многофакторном анализе стали уровень СРБ ($p = 0.001$) и наличие устойчивой ЖТ ($p = 0.028$). Нами разработана математическая модель для расчета индекса летальности: при его значении $>0,33$ пациента характеризует высокий риск смерти:

$$(\text{СРБ} \times 0,127) + (\text{ФВ ЛЖ} \times 0,374) + (\text{ФК ХСН} \times 0,05) + (\text{Уст. ЖТ} \times 0,208) - (\text{ФП} \times 0,175) - 0,017$$

Диагностическая значимость данной модели была оценена при помощи ROC-анализа: $\text{AUC} = 1,0$, $p < 0,001$, что говорит о том, что данная модель правильно предсказала результат в 100% случаев в нашей выборке.

Наиболее значимыми *предикторами развития устойчивой ЖТ* стали наличие неустойчивой ЖТ ($p = 0,033$) и объем ПП ≥ 80 мл (ЭхоКГ, $p = 0,004$). Нами разработана математическая модель для расчета индекса риска развития устойчивой ЖТ ($\text{AUC} = 0,98$, $p < 0,001$):

$$(\text{неуст. ЖТ} \times 0,244) + (\text{ПП} \times 0,633) + (\text{ПЗРПЖ} \times 0,197) + (\text{ДЗ} \times 0,216) - (\text{ФП} \times 0,240) + (\text{обмороки} \times 0,201) - 0,104$$

При значении индекса $\leq 0,32$ риск развития устойчивой ЖТ низкий, при $0,33-0,4$ - промежуточный (1:2), а при $> 0,4$ - высокий.

Независимым *предиктором адекватных срабатываний ИКД*, рассчитаным при помощи однофакторного анализа с применением регрессии Кокса, стал КДР ЛЖ ≥ 5 см (ЭхоКГ): ОШ 9,5; 95% ДИ 1,13-79; $p = 0,038$. Многофакторного анализа не проводилось, в связи с относительно небольшим количеством пациентов с ИКД ($n = 13$).

Также нами оценивались *предикторы развития ХСН*. При многофакторном анализе свою значимость сохранили объем ПП ≥ 70 мл (ЭхоКГ, $p < 0.001$), давность заболевания $\geq 5,5$ лет ($p = 0.007$), а также уровень СРБ ≥ 0.2 мг/дл ($p = 0.05$). Предложенная нами математическая модель обладает высокой прогностической значимостью ($AUC = 100, p < 0,001$):

$$(\text{ПП} \times 0,718) + (\text{ДЗ} \times 0,398) + (\text{КДР ЛЖ} \times 0,173) + (\text{ФВ ПЖ} \times 0,025) + (\text{СРБ} \times 0,321) - 0,057$$

При значении индекса риска развития ХСН > 0.4 вероятность развития ХСН максимально велика.

ВЫВОДЫ

1. На основании анализа клинических данных и характера течения заболевания выделены 4 стабильных во времени клинических формы АДПЖ, которые не были склонны к взаимному переходу при среднем сроке наблюдения 21 [6; 60] мес.: латентная аритмическая (50% больных), развернутая аритмическая (20%), АДПЖ с преобладанием бивентрикулярной ХСН (15%) и АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом ЛЖ (15%). Патогенные мутации выявлены соответственно у 11,0%, 45,5%, 50,0% и 37,5% больных. В качестве дополнительных диагностических критериев АДПЖ при всех формах верифицированы обмороки ($AUC 0,597$), снижение вольтажа комплексов QRS на ЭКГ ($AUC 0,620$), жировые включения в миокарде по данным МРТ/МСКТ ($AUC 0,724$).

2. Для латентной аритмической формы характерны желудочковая экстрасистолия и/или неустойчивая ЖТ, отсутствие фатальных аритмических событий и летальных исходов. Для развернутой аритмической формы характерно наличие устойчивой ЖТ, высокая частота оправданных срабатываний ИКД (75%) и летальность (18%). При АДПЖ с прогрессирующей бивентрикулярной ХСН преобладала недостаточность правого желудочка с резким снижением его ФВ при относительно сохранном левом, частота оправданных срабатываний ИКД составила 50%, летальность 25%. В основе сочетания АДПЖ и некомпактного миокарда ЛЖ могут лежать мутации как в десмосомных, так и в саркомерных генах, характерны агрессивная ЖТ, срабатывания ИКД отмечены у 100%.

3. Миокардит диагностирован у 70,4% пациентов с АДПЖ (в 74% при латентной, в 36,4% при развернутой аритмической форме, в 87,5% при АДПЖ с ХСН и в 87,5% при АДПЖ с некомпактным миокардом) и может иметь как первичную (в том числе вирусную у 21,1%), так и вторичную (аутоиммунную) природу. Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) миокардита влияет на течение заболевания: в отсутствие ИСТ отмечены достоверно большая летальность (30,8% vs 4,0%, $p = 0,03$), худшие результаты антиаритмической терапии и прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ; только у больных с АДПЖ и миокардитом, получавших ИСТ, отмечена достоверная положительная динамика в отношении всех желудочковых нарушений ритма.

4. Развитие той или иной формы АДПЖ определяется различным вкладом генетических факторов и миокардита: роль мутаций максимальна при развернутой аритмической форме, роль миокардита - при латентной аритмической форме; при АДПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ одинаково важно влияние обоих факторов. Сочетание миокардита и патогенных мутаций отмечено у 11,0%, 9,0%, 37,5% и 25,0% больных при I-IV формах соответственно.

5. Выявлены гено-фенотипические корреляции между мутациями в гене PKP2 и развитием развернутой аритмической формы, снижением вольтажа QRS и неблагоприятными событиями; в гене DSP – с одновременным наличием некомпактного миокарда, миокардита, вовлечением левого желудочка и развитием ХСН; в гене DSG2 – с относительно благоприятным течением заболевания; в недесмосомных генах FLNC и SCN5A – с наличием миокардита и латентной аритмической формой.

6. Наиболее эффективными антиаритмическими препаратами у больных АДПЖ оказались амиодарон, этацизин и соталол. Наиболее значимыми предикторами оправданного срабатывания ИКД был КДР ЛЖ ≥ 5 см (ОШ 9,5); предикторами смерти – повышение СРБ $\geq 0,6$ мг/дл (ОШ 22), ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (ОШ 32,8); устойчивой ЖТ – объем правого предсердия ≥ 80 мл (ОШ 17,8); развития ХСН – объем правого предсердия ≥ 70 мл (HR 10,2) и повышение СРБ $\geq 0,2$ мг/дл (HR 4,7). Разработаны калькуляторы для расчета риска различных неблагоприятных событий при АДПЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно использование предложенной классификации АДПЖ в клинической практике с целью определения спектра диагностических и лечебных мероприятий и оценки прогноза заболевания у конкретного больного.

2. Основаниями для проведения развернутой клинической диагностики АДПЖ должно быть выявление любого из следующих клинических сценариев: 1) частой правожелудочковой экстрасистолии (особенно более 3,0 тыс./сут.), а также эпизодов неустойчивой ЖТ из правого желудочка; 2) пароксизмов устойчивой ЖТ; 3) бивентрикулярной ХСН с преобладанием правожелудочковой в отсутствие высокой легочной гипертензии; 4) некомпактного миокарда или обмороков в сочетании с любым из перечисленных сценариев.

2. В качестве дополнительных диагностических критериев АДПЖ при всех формах целесообразно использование низкого вольтажа комплексов QRS, жировых включений в миокарде по данным МРТ/МСКТ и обмороков без предвестников в анамнезе.

3. При диагностике любой клинической формы АДПЖ, включая латентную аритмическую, независимо от достоверности диагноза, целесообразно проведение ДНК-

диагностики. У больных с сочетанием АДПЖ и некомпактного миокарда целесообразно проведение ДНК-диагностики в генах, ответственных за развитие обоих заболеваний.

4. При всех клинических формах АДПЖ, особенно при латентной аритмической, АДПЖ с прогрессирующей ХСН и АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом, необходимы активное выявление сопутствующего миокардита (определение уровня антикардиальных антител и генома кардиотропных вирусов в крови, МРТ, при необходимости ЭМБ) и его лечение. Феномен субэпикардального отсроченного контрастирования миокарда при МРТ может трактоваться в пользу миокардита при наличии других критериев этого диагноза.

5. В качестве антиаритмической терапии в отношении желудочковых нарушений ритма у пациентов с АДПЖ максимально эффективны амиодарон (при всех клинических формах), этацизин (при латентной аритмической форме) и соталол (при АДПЖ с прогрессирующей ХСН или НКМ). При отборе пациентов на интервенционное лечение аритмий необходимо учитывать, что выполнение РЧА по поводу частой желудочковой экстрасистолии наиболее эффективно (более 70%) при латентной аритмической форме, дает несколько меньший эффект (60%) при развернутой аритмической форме в отношении экстрасистолии и устойчивой ЖТ, при АДПЖ с прогрессирующей ХСН или с НКМ проведение РЧА наименее эффективно.

6. Целесообразно использование предложенных калькуляторов риска летальности (индекс более 0,33 – высокий риск), возникновения устойчивой ЖТ (индекс более 0,4 – высокий риск) и развития ХСН (индекс более 0,4 – высокий риск) при стратификации риска неблагоприятных исходов. В качестве прогностических критериев при отборе пациентов с АДПЖ на имплантацию ИКД, помимо критериев из Рекомендаций от 2015 г., могут использоваться КДР ЛЖ ≥ 5 см и низкий вольтаж комплексов QRS. Уровень СРБ от 0,6 и выше мг/дл (без преходящих причин) и снижение ФВ ЛЖ менее 35% сопряжены с высоким риском летального исхода: наличие этих факторов, наряду с клиническим статусом пациента, является основанием для постановки вопроса о включении пациента в лист ожидания на трансплантацию сердца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Благова, О.В. Сочетание некомпактного миокарда, аритмогенной дисплазии правого желудочка и миокардита: генетически и морфологически верифицированный диагноз / О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А. Коган, **Ю.А. Лутохина**, Е.В. Павленко, И.Н. Алиева, С.А. Александрова, А.Г. Шестак, Е.В. Заклязьминская // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург 20-23 сентября 2016 г. – С. 361-362.

2. Шестак, А.Г. Опыт практического использования ДНК-диагностики при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка / А.Г. Шестак, О.В. Благова, **Ю.А. Лутохина**, Ю.В.

Фролова, С.Л. Дземешкевич, Е.В. Заклязьминская // **Российский кардиологический журнал.** – 2016. – № 10 (138). – С. 21-27.

3. Поляк, М.Е. Сочетание двух мутаций у больной с аритмической формой синдрома некомпактного миокарда левого желудочка / М.Е. Поляк, А.А. Букаева, А.Г. Шестак, О.В. Благова, А.В. Свешников, **Ю.А. Лутохина**, А.В. Недоступ, Е.В. Заклязьминская // **Российский кардиологический журнал.** – 2016. – № 10 (138). – С. 98-104.

4. Хакуашева, И.А. Аритмогенная дисплазия правого желудочка как причина «идиопатической» желудочковой экстрасистолии: особенности диагностики у молодых пациентов / И.А. Хакуашева, **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова // **Сеченовский вестник.** –2017. – №1(27). – С. 10-19.

5. **Lutokhina, Y.A.** Chronic heart failure as a specific form of the arrhythmogenic right ventricle dysplasia/cardiomyopathy and a consequence of associated myocarditis. **Y.A. Lutokhina, O.V. Blagova, A.V. Nedostup, S.A. Alexandrova, E.A. Mershina, A.G. Shestak, E.V. Zaklyazminskaya** // *European Journal of Heart Failure.* – 2017. – **19** (Suppl. S1), P. 93

6. Shestak, A.G. Mutational screening of PKP2 and DSG2 genes in Russian patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A.G. Shestak1, O.V. Blagova, **Y.A. Lutokhina**, Y.V. Frolova, S.L. Dzemeshkevich, E.V. Zaklyazminskaya // *European Journal of Heart Failure.* – 2017. – **19** (Suppl. S1), P. 159

7. **Лутохина, Ю.А.** Хроническая сердечная недостаточность при аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка как особая форма болезни и следствие миокардита / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, А.В. Недоступ, С.А. Александрова, Е.А. Мершина, А.Г. Шестак, Е.В. Заклязьминская // *Материалы VII Всероссийского съезда аритмологов.* – Москва 1-3 июня 2017 г. – С.25.

8. Shestak, A.G. Mutational screening of desmosomal and nondesmosomal genes in Russian patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A.G. Shestak, O.V. Blagova, **Y.A. Lutokhina**, Y.V. Frolova, S.L. Dzemeshkevich, E.V. Zaklyazminskaya // *14th International Symposium on Variants in the Genome: detection, sequencing & interpretation, Abstracts.* – Santiago de Compostela, Spain 5 - 7 June 2017. – P.54-55.

9. Благова, О.В. Сочетание двух первичных кардиомиопатий (аритмогенной Правожелудочковой и некомпактного миокарда) как причина злокачественных желудочковых нарушений ритма и сердечной недостаточности / О.В. Благова, А.В. Недоступ, **Ю.А. Лутохина**, Е.В. Павленко, Н.В. Вариончик, В.П. Седов, А.Г. Шестак, Е.В. Заклязьминская // *Сборник тезисов XIII Международного конгресса «Кардиостим-2018».* – Санкт-Петербург, 15-17 февраля 2018 г. – С.30.

10. **Лутохина Ю.А.**, Клинические формы аритмогенной дисплазии правого желудочка с высоким риском внезапной сердечной смерти и ХСН: факторы прогрессирования и прогноза / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, А.В. Недоступ, С.А. Александрова, Е.А. Мершина, А.Г. Шестак, Е.В. Заклязьминская // Сборник тезисов XIII Международного конгресса «Кардиостим-2018». – Санкт-Петербург, 15-17 февраля 2018 г. – С.50.
11. Шестак А.Г., Спектр мутаций в десмосомных и не-десмосомных генах у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка / А.Г. Шестак, А.А. Букаева, О.В. Благова, **Ю.А. Лутохина**, С.Л. Дземешкевич, Е.В. Заклязьминская // Сборник тезисов XIII Международного конгресса «Кардиостим-2018». – Санкт-Петербург, 15-17 февраля 2018 г. – С.224.
12. **Лутохина, Ю.А.** Клинические формы (классификация) аритмогенной дисплазии правого желудочка: особенности диагностики и лечения / **Ю. А. Лутохина**, О. В. Благова, А. В. Недоступ, А. Г. Шестак, Е.В. Заклязьминская // **Российский кардиологический журнал.** – 2018. – № 2 (154). – С. 19-31.
13. **Lutokhina, Y.A.**, Clinical forms of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy with high risk of sudden cardiac death and chronic heart failure: factors of progression and prognosis / **Y.A. Lutokhina**, O.V. Blagova, A.V. Nedostup, S.A. Aleksandrova, E.A. Mershina, A.G. Shestak, E.V. Zaklyazminskaya // *European Journal of Heart Failure.* – 2018. T. 20. № S1. – P. 316-317.
14. Blagova O.V., A rare combination of two genetic cardiomyopathy (arrhythmogenic right ventricular dysplasia and left ventricular noncompaction) and the role of myocarditis in disease progression / O.V. Blagova, A.V. Nedostup, E.A. Kogan, **Y.A. Lutokhina**, N.V. Varionchik, E.V. Pavlenko, S.A. Aleksandrova, A.G. Shestak, E.V. Zaklyazminskaya // *European Journal of Heart Failure.* – 2018. T. 20. № S1. – P. 208.
15. **Лутохина, Ю.А.** Клинические формы (классификация) аритмогенной дисплазии правого желудочка: особенности дифференциальной диагностики / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, А.В. Недоступ, А.Г. Шестак, Е.В. Заклязьминская // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов.* – Москва 25-28 сентября 2018 г. – С. 752.
16. **Лутохина, Ю.А.** Предикторы неблагоприятных исходов при различных клинических формах аритмогенной дисплазии правого желудочка / **Ю.А. Лутохина**, О.В. Благова, А.В. Недоступ, А.Г. Шестак, Е.В. Заклязьминская // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов.* – Москва 25-28 сентября 2018 г. – С. 767.
17. Благова, О.В. Стратификация риска внезапной смерти и критерии отбора на имплантацию дефибрилляторов у больных с кардиомиопатиями (дилатационной, аритмогенной правожелудочковой, некомпактным миокардом) / О.В. Благова, **Ю.А. Лутохина**, Н.В.

Вариончик, Е.А. Соловьева, А.А. Букаева, А.Г. Шестак, М.Е. Поляк, А.В. Недоступ // **Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского.** – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 34–49.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

DSC2	– ген десмоколлина
DSG2	– ген десмоглеина 2
DSP	– ген десмоплакина
PKP2	– ген плакофиллина
TFC	– Task Force Criteria, международные критерии диагностики АДПЖ от 2010 г.
ААТ	– антиаритмическая терапия
АДПЖ	– аритмогенная дисплазия правого желудочка
Ат	– антикардиальные антитела
ВСС	– внезапная сердечная смерть
ДИ	– доверительный интервал
ДКМП	– дилатационная кардиомиопатия
ЖТ	– желудочковая тахикардия
ЖЭС	– желудочковая экстрасистолия
ИКД	– имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИСТ	– иммуносупрессивная терапия
КДР	– конечный диастолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НКМ	– некомпактный миокард
ПЖ	– правый желудочек
ПП	– правое предсердие
РЧА	– радиочастотная абляция
СРБ	– С-реактивный белок
ФВ	– фракция выброса
ФЖ	– фибрилляция желудочков
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭМБ	– эндомиокардиальная биопсия
ЭхоКГ	– эхокардиография