

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Лутохина Юлия Александровна

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

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
О.В. Благова

Москва, 2018 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Определение и эпидемиология аритмогенной дисплазии правого желудочка	11
1.2. Историческая справка	12
1.3. Этиология и патогенез АДПЖ.....	14
1.3.1. Теории возникновения АДПЖ.....	14
1.3.2. Генетика АДПЖ	16
1.3.3. Патофизиология АДПЖ	19
1.4. Клинические проявления АДПЖ	21
1.5. Диагностика АДПЖ.....	23
1.6. Дифференциальный диагноз.....	27
1.6.1. Дифференциальная диагностика АДПЖ и идиопатической желудочковой тахикардии из выносящего тракта ПЖ	27
1.6.2. Дифференциальная диагностика АДПЖ и саркоидоза	28
1.6.3. Дифференциальная диагностика АДПЖ и ДКМП	28
1.7. Роль сопутствующего миокардита при АДПЖ	29
1.7.1. Выявление кардиотропных вирусов у пациентов с АДПЖ и их роль в течении заболевания	29
1.7.2. Диагностика миокардита у пациентов с АДПЖ	30
1.7.3. Особенности течения АДПЖ в сочетании с миокардитом.....	32
1.7.4. Дифференциальный диагноз между АДПЖ и активным миокардитом.....	33
1.8. Клиническая классификация АДПЖ	34
1.9. Ведение пациентов с АДПЖ.....	37
1.9.1. Немедикаментозное лечение пациентов с АДПЖ	38
1.9.2. Медикаментозное лечение	39
1.9.3. Хирургическое лечение	41
1.9.4. Возможности эпигенетической терапии	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения.....	48
2.2. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование	49
2.2.1. Основная группа.....	49
2.2.2. Группа сравнения	53
2.3. Методы обследования	56
2.4. Методика проведения исследования	63
2.5. Методы статистической обработки	66

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	68
3.1. Клинические формы АДПЖ	68
3.1.1. Латентная аритмическая форма	68
3.1.2. Развернутая аритмическая форма	72
3.1.3. АДПЖ с прогрессирующей ХСН	77
3.1.4. АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом ЛЖ	82
3.1.5. Дополнительные критерии диагностики АДПЖ у больных с разными клиническими формами	87
3.2. Частота и роль сопутствующего миокардита	92
3.2.1. Клинические и структурно-функциональные параметры у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита в сопоставлении с пациентами с миокардитом из группы сравнения	92
3.2.2. Спектр титров антикардиальных антител у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита в сопоставлении с пациентами с миокардитом из группы сравнения	94
3.2.3. Клинические и структурно-функциональные параметры у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита в сопоставлении с пациентами с изолированной АДПЖ	96
3.2.4. Клинические, лабораторные и структурно-функциональные параметры у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита в сопоставлении с пациентами с изолированной АДПЖ в зависимости от клинической формы	97
3.3. Гено-фенотипические корреляции и вклад генетических и воспалительных механизмов в зависимости от клинической формы АДПЖ	100
3.3.1. Спектр мутаций, обнаруженных у пациентов основной группы	100
3.3.2. Гено-фенотипические корреляции	101
3.3.3. Вклад генетических и воспалительных механизмов в зависимости от клинической формы АДПЖ	107
3.4. Подходы к лечению у пациентов с АДПЖ и у пациентов группы сравнения	109
3.4.1. Лечение пациентов с латентной аритмической формой в сопоставлении с группой сравнения	109
3.4.1.1. Медикаментозная терапия	109
3.4.1.2. Интервенционное лечение	110
3.4.2. Лечение пациентов с развернутой аритмической формой в сопоставлении с группой сравнения	110
3.4.2.1. Медикаментозная терапия	110
3.4.2.2. Интервенционное лечение	111

3.4.3. Лечение пациентов с АДПЖ с прогрессирующей ХСН в сопоставлении с группой сравнения	112
3.4.3.1. Медикаментозная терапия	112
3.4.3.2. Интервенционное лечение	113
3.4.4. Лечение пациентов с АДПЖ в сочетании с НКМ в сопоставлении с группой сравнения	113
3.4.4.1. Медикаментозная терапия	113
3.4.4.2. Интервенционное лечение	114
3.4.5. Лечение пациентов с АДПЖ в целом в сопоставлении с группой сравнения	115
3.4.5.1. Медикаментозная терапия	115
3.4.5.2. Интервенционное лечение	117
3.4.6. Лечение миокардита у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения	117
3.4.6.1. Медикаментозное лечение миокардита у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения	117
3.4.6.2. Динамика титров антикардиальных Ат на фоне лечения миокардита у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения.....	119
3.4.6.3. Динамика структурно-функциональных показателей у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита в сопоставлении с больными с изолированной АДПЖ.....	120
3.4.6.4. Эффективность ИСТ при лечении сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ	121
3.5. Результаты динамического наблюдения за пациентами.....	126
3.5.1. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру	126
3.5.1.1. Основная группа: пациенты с АДПЖ.....	126
3.5.1.2. Группа сравнения	127
3.5.1.3. Результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в динамике у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения.....	128
3.5.2. ЭхоКГ-параметры	129
3.5.2.1. Основная группа: пациенты с АДПЖ.....	129
3.5.2.2. Группа сравнения	130
3.5.3. Динамика структурно-функциональных показателей у пациентов с АДПЖ в зависимости от клинической формы.....	130
3.6. Частота и предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с АДПЖ	133
3.6.1. Частота неблагоприятных исходов	133
3.6.2. Предикторы неблагоприятных событий	135

3.6.3. Частота и предикторы смерти у пациентов с АДПЖ	137
3.6.3.1. Структура смертности у пациентов с АДПЖ	137
3.6.3.2. Предикторы смерти у пациентов с АДПЖ	139
3.6.4. Предикторы развития устойчивой ЖТ у пациентов с АДПЖ	143
3.6.5. Предикторы адекватных срабатываний ИКД у пациентов с АДПЖ	147
3.6.6. Частота и предикторы развития ХСН у пациентов с АДПЖ	149
3.7. Клинические примеры	154
3.7.1. Латентная аритмическая форма	154
3.7.2. Развернутая аритмическая форма	157
3.7.3. АДПЖ с прогрессирующей ХСН	160
3.7.4. АДПЖ в сочетании с НКМ	161
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	164
4.1. Клиническая классификация АДПЖ	164
4.1.1. Характеристика различных клинических форм АДПЖ и особенности их диагностики	164
4.1.2. Дополнительные критерии диагностики АДПЖ	172
4.1.3. Взаимоотношение клинических форм между собой	175
4.2. Частота и роль сопутствующего миокардита	177
4.3. Гено-фенотипические корреляции и роль генетических и воспалительных механизмов в развитии клинических форм АДПЖ	182
4.4. Подходы к лечению пациентов с АДПЖ	189
4.5. Предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с АДПЖ	192
ВЫВОДЫ	197
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	199
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	201
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	204
ПРИЛОЖЕНИЕ	223

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) – наследственное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением правого желудочка, клинически манифестирующее желудочковыми нарушениями ритма, высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [5, 21, 22, 23, 41, 56, 63, 67, 68, 69, 71, 76, 105, 133, 155, 157, 176, 177, 178, 195, 206].

Данная нозология была описана G. Fontaine относительно недавно, в 1977 г., и входила в разряд редких заболеваний [83]. Однако в дальнейшем в результате разработки критериев диагностики АДПЖ и роста осведомленности о данном заболевании как клиницистов, так и морфологов сведения о частоте встречаемости в различных популяциях изменились: на сегодняшний день распространенность АДПЖ составляет порядка 1:2000 [20, 158, 183]. По данным различных исследований [62, 64, 71, 195, 188], у 15–20% людей, умерших внезапно в возрасте до 35 лет, при вскрытии обнаружены гистологические признаки АДПЖ; среди причин внезапной смерти спортсменов на АДПЖ приходится, по разным данным, от 20% до 35% [62, 64, 118].

В то же время, несмотря на немалое количество больных с АДПЖ, большая часть публикаций, посвященных лечению этой нозологии, носит обзорный характер или акцентирована на отдельных аспектах ведения таких пациентов. До сих пор отсутствует единая общепринятая классификация АДПЖ, которая учитывала бы все клинические формы заболевания и переход от одной формы к другой. Еще один нерешенный вопрос – роль сопутствующего миокардита в клиническом течении АДПЖ. Согласно работам морфологов, при гистологическом исследовании активный миокардит обнаруживается более чем у 40% пациентов с верифицированной АДПЖ [10, 50]. Особенно остро стоит проблема дифференциального диагноза между АДПЖ и активным миокардитом: по данным M. Pieroni и C. Chimenti, у пациентов, полностью соответствовавших критериям АДПЖ, по результатам эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) диагноз был подтвержден лишь в 30% случаев, в остальных 70% были обнаружены признаки активного миокардита [50]. Не разработана диагностика миокардита в сочетании с АДПЖ, не изучены особенности спектра антикардиальных антител у больных с изолированной АДПЖ и сочетанным миокардитом, не установлено влияние миокардита на течение и прогноз АДПЖ.

Таким образом, изучение клинических форм АДПЖ, разработка диагностики сопутствующего миокардита и дифференциальной диагностики АДПЖ и миокардита, а

также анализ особенностей течения и исходов заболевания на фоне комплексного лечения 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 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) 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 при стратификации риска неблагоприятных исходов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выделены четыре устойчивых во времени основные клинические формы АДПЖ: 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 формировании АДПЖ различается в зависимости от формы заболевания: в латентной аритмической форме для манифестации и прогрессирования заболевания необходимо присоединение миокардита, в 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 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 левого желудочка (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 СРБ $\geq 0,2$ мг/дл ($p = 0,05$).

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на Российских национальных конгрессах кардиологов (Екатеринбург, 2016 г.; Санкт-Петербург, 2017 г.; Москва, 2018 г.), 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, 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 исследования

Предложенная клиническая классификация АДПЖ внедрена в лечебный и учебный процесс Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова и кафедры факультетской терапии № 1 Первого МГМУ имени 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, 14.

Публикации

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

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, в которых представлены обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования и заключения; выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и приложения. Диссертация написана на русском языке в объеме 226 страниц, иллюстрирована 60 таблицами, 58 рисунками. В библиографии указаны 213 источников литературы, из них 12 отечественных и 211 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и эпидемиология аритмогенной дисплазии правого желудочка

Аритмогенная дисплазия правого желудочка – наследственное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением правого желудочка, клинически манифестирующее желудочковыми нарушениями ритма, высоким риском внезапной сердечной смерти [5, 21, 22, 23, 41, 56, 63, 67, 68, 69, 71, 76, 105, 133, 155, 157, 176, 177, 178, 195, 206].

Представления о распространенности АДПЖ с момента описания этого заболевания в 1977 г. G. Fontaine [83] по настоящее время претерпели существенные изменения. Изначально АДПЖ входила в разряд редких заболеваний, однако постепенно по мере совершенствования представлений о нозологии, разработки критериев диагностики и создания регистров сведения о распространенности изменились и на сегодняшний день колеблются от 1:1000 [158] до 1:5000 [20, 183]. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [70]. Дебют заболевания приходится на возраст до 40 лет у 80% пациентов [70].

Летальность пациентов с АДПЖ значительно варьирует в различных исследованиях и составляет от 0,08% в год при среднем периоде наблюдения 8,5 года [148] до 3,6% в год при среднем периоде наблюдения 4,6 года [121].

Поскольку одной из основных черт АДПЖ является высокий риск внезапной смерти, необходимо отдельно рассмотреть место АДПЖ в структуре ВСС. Гистологические признаки АДПЖ у пациентов, умерших внезапно, выявляются с различной частотой. Результаты зависят от регионов, в которых проводилось исследование. Существуют «эндемичные» по АДПЖ регионы, такие как область Veneto в Италии или греческий остров Наксос, где в 20% случаев среди молодых умерших (до 35 лет) при вскрытии выявляются признаки АДПЖ [195]. По данным D. Corrado и соавт., АДПЖ стала причиной ВСС у 26% детей и подростков в возрасте до 20 лет, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний [66]. В результате роста осведомленности морфологов о гистологических критериях АДПЖ при дальнейших исследованиях стало известно, что место АДПЖ в структуре внезапной смерти в других странах Европы и Нового Света не намного ниже, чем в Италии [166]. В Великобритании проводилось исследование, в котором изучались причины внезапной смерти 118 молодых атлетов: 14% при вскрытии был поставлен диагноз АДПЖ, причем у половины отмечена бивентрикулярная форма заболевания [74]. Еще более впечатляющий результат был получен Larsson и соавт., которые в своей работе изучили результаты

аутопсии у 16 внезапно умерших молодых спортсменов из Швеции: у каждого четвертого из них морфологические изменения, обнаруженные в сердце, соответствовали АДПЖ [118]. В целом на сегодняшний день АДПЖ является одной из самых распространенных кардиомиопатий, приводящих к ВСС лиц в возрасте до 35 лет [21, 73].

1.2. Историческая справка

АДПЖ как нозология была описана лишь в конце 70-х гг. XX в., однако описания заболевания, схожего с АДПЖ, можно встретить в литературе намного раньше [116, 117]. Первый, в чьих работах удалось обнаружить подобную информацию, был Giovanni Maria Lancisi (1654–1720), выдающийся итальянский врач и исследователь [91]. В своих трудах «*De Motu Cordis et Aneurysmatibus*» и «*De subitaneis mortibus*» он описал несколько семей, в которых на протяжении 3-4 поколений отмечались синкопальные состояния и внезапные смерти [116, 117]. Нескольким членам этих семей были выполнены вскрытия, при которых обнаружили дилатация правого желудочка (ПЖ), а также его аневризматические выпячивания. При этом Ланчизи обращает внимание на то, что левые отделы сердца абсолютно интактны, несмотря на значительную дилатацию ПЖ [21]. С большой долей вероятности можно говорить о том, что речь идет именно об АДПЖ. Известно, что распространенность этого заболевания в Италии, в особенности в регионе Венето, превышает таковую в общей популяции. Это связано с тем, что, по всей видимости, мутация возникла *de novo* в одной из семей. В дальнейшем из-за распространенных в то время близкородственных браков и большого количества детей в семьях количество носителей мутантного гена увеличилось и заболевание закрепилось в популяции.

Также в средние века появились сведения о болезни, поражающей многих жителей греческого острова Наксос. В дальнейшем за ней так и закрепилось название «болезнь Наксоса». Клиническими проявлениями этого заболевания являются фенотипические особенности (ладонно-стопный кератоз по типу пемфигоида, шерстистые волосы), а также жизнеугрожающие нарушения ритма, в том числе ВСС [13] (рисунок 1). Из-за географической изоляции на этом острове также распространены близкородственные браки. В дальнейшем выяснилось, что у этих пациентов присутствуют мутации в генах семейства десмосом, как и при АДПЖ, отличие состоит лишь в том, что для болезни Наксоса характерен аутосомно-рецессивный тип наследования [13, 163]. У больных отмечаются типичные для АДПЖ изменения на ЭКГ. Диагноз был подтвержден и при морфологическом исследовании. Интересно, что этот остров был оккупирован венецианскими купцами с 1207 по 1566 г. [79], в связи с чем можно предположить, что патогенная мутация была завезена на остров Наксос именно из Венеции. Есть данные и о том, что человек с признаками кератоза ладоней и стоп

был изображен на монете с острова Наксос, датируемой ещё 400 г. до н.э. [12]. Вполне вероятно, что мутация, завезенная венецианскими купцами на остров Наксос, в дальнейшем наследовалась сцеплено с геном, ответственным за развитие кератоза ладоней и стоп.

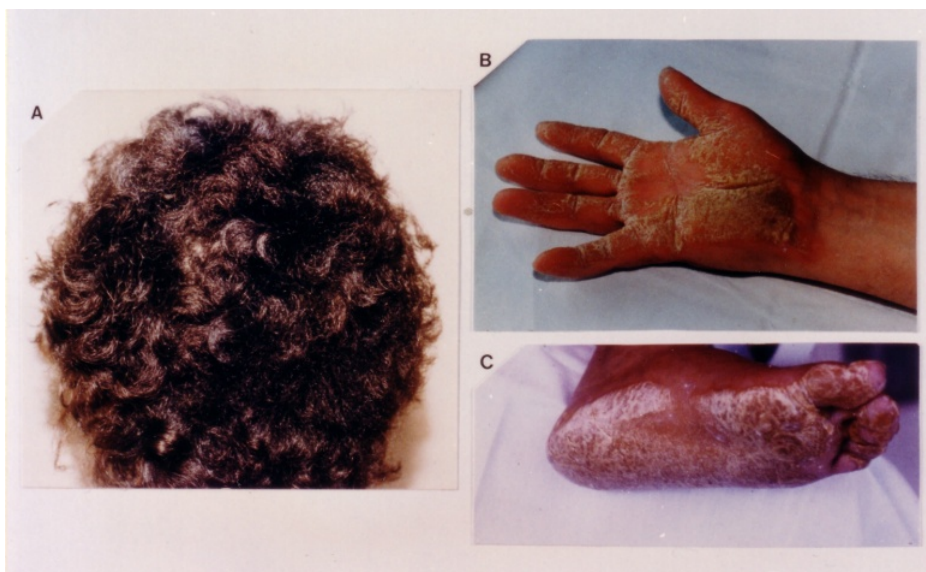


Рисунок 1. Проявления болезни Наксоса:

А – феномен шерстистых волос; В – пальмарный кератоз; С – плантарный кератоз

В дальнейшем, в конце XIX – начале XX в., описание жировой инфильтрации сердца с истончением ПЖ встречалось в работах таких выдающихся врачей, как R. Laennec и W. Osler. В 1952 г. H.Uhl описал случай полного фиброзного замещения ПЖ у ребенка в возрасте 8 месяцев. В дальнейшем это заболевание получило название аномалия Уля [202].

Первое современное описание заболевания было представлено в 1977 г. G. Fontaine [83]. Термин «аритмогенная дисплазия правого желудочка» был предложен для обозначения болезни, ведущей к внезапной смерти у молодых людей с правожелудочковой тахикардией, не имеющих структурных аномалий сердца. К 1982 г. было описано 56 случаев заболевания, 24 из которых диагностировали G. Fontaine и соавт. [133] В англоязычных странах считается, что АДПЖ описана в 1982 г. F. Marcus (США) в соавт. с G. Fontaine [133].

В 1995 г., согласно обновленной классификации кардиомиопатий Всемирной организации здравоохранения, АДПЖ была официально включена в группу кардиомиопатий наравне с дилатационной, гипертрофической и рестриктивной [168].

Следует отметить, что в 2000 г. впервые было описано, что классические признаки АДПЖ встречаются не только у человека, но и у кошек [89] и собак [143]. Дальнейшее изучение течения АДПЖ у животных позволит улучшить понимание патогенеза и расширить представления о способах лечения данного заболевания.

1.3. Этиология и патогенез АДПЖ

Несмотря на то, что АДПЖ активно изучается уже на протяжении четырех десятков лет, единого и целостного представления об этиологии и патогенезе этого заболевания до сих пор нет.

1.3.1. Теории возникновения АДПЖ

Существуют многочисленные теории возникновения АДПЖ.

Первая из них – *дизонтогенетическая*. Согласно этой теории, АДПЖ считалась врожденным пороком развития, по сути, разновидностью аномалии Уля [23, 167, 202]. В пользу этой теории приводились данные о том, что еще в процессе эмбриогенеза начинается фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ, которое затем продолжается в постнатальном периоде вплоть до взрослого возраста [86]. В подтверждение этой теории был описан случай обнаружения у плода в возрасте 27 недель правожелудочковой аневризмы и нарушений ритма, при морфологическом исследовании обращало на себя внимание большое количество адипоцитов, разобщающих кардиомиоциты, и небольшое количество фиброзной ткани [79, 94]. Таким образом, именно неоднородный за счет жировых и фиброзных включений миокард ПЖ являлся субстратом для развития желудочковых нарушений ритма.

В рамках этой теории впервые было сформулировано понятие «треугольник дисплазии», который включает в себя участки ПЖ, типичные для локализации аневризм и истончений стенки ПЖ [133]. В треугольник дисплазии входят верхушка ПЖ, приточный отдел ПЖ и нижнедиафрагмальная часть ПЖ под створкой трикуспидального клапана (ТК) (последнюю вершину треугольника ряд авторов определяет как непосредственно выносящий тракт ПЖ) [133, 166]. Именно вследствие первоначального предположения, что АДПЖ является врожденным пороком развития, в названии этой нозологии закрепился термин «дисплазия». В настоящее время эта теория имеет по большей части историческую ценность, а представления о природе АДПЖ претерпели существенные изменения.

В основе *дегенеративной* теории лежит представление о гибели кардиомиоцитов вследствие ультраструктурного или метаболического наследственного дефекта [23]. Предполагалось, что мутация, ответственная за развитие заболевания, находится в гене 14q23-q24, локализованном в 14-й хромосоме, и ведет к структурному дефекту α -актина, который структурно гомологичен с концевым доменом дистрофина [166]. Мутация в этом же гене выявляется у пациентов с миопатией Дюшена и миопатией Беккера [23]. Таким образом, АДПЖ представлялась определенным видом «миокардиодистрофии». Тем не менее у

пациентов с АДПЖ не наблюдается изменений со стороны скелетной мускулатуры [23], которых следовало бы ожидать в рамках этой теории.

Апоптотическая теория предполагает прогрессирующую утрату миокарда обоих желудочков (клиника поражения ПЖ преобладает, так как изначально миокард в нем значительно тоньше, нежели в левом желудочке (ЛЖ)) в результате нарушения процессов регуляции апоптоза – программируемой гибели клеток [209]. В пользу этой теории говорит повышение уровня протеаз, необходимых для процесса апоптоза, в миокарде пациентов с АДПЖ по сравнению с контрольной группой без заболеваний сердца [128]. Согласно этой теории, аномалия Уля также является результатом апоптотической деструкции ПЖ, которая протекает более агрессивно и быстро (вплоть до полной резорбции миокарда ПЖ), чем при АДПЖ, где процесс апоптоза идет постепенно [112].

Большой интерес представляет **инфекционно-воспалительная** теория. Известно, что при гистологическом исследовании активный миокардит обнаруживается более чем у 40% пациентов с верифицированной АДПЖ [10, 50]. Согласно этой теории, в результате инфекционно-иммунного миокардита в миокарде образуются очаги некроза, которые впоследствии замещаются фиброзно-жировой тканью [196]. В экспериментальной работе у мышей, инфицированных вирусом Коксаки, наблюдался миоперикардит с преимущественным вовлечением ПЖ, в дальнейшем было продемонстрировано развитие аневризм ПЖ [137]. Есть данные, что в миокарде пациентов с АДПЖ достоверно чаще, чем в контрольной группе, выявляются кардиотропные вирусы (парвовирус В19, цитомегаловирус, аденовирусы, энтеровирусы) [35]. Остается открытым вопрос относительно того, что является первичным: миокардит, вследствие которого появляются участки фиброзно-жирового замещения миокарда, или изначально имеется предрасположенность к миокардиту и генетически запрограммированная гибель клеток ведет к ответной воспалительной реакции. В дальнейшем мы рассмотрим этот вопрос более подробно.

В связи с тем, что наиболее яркими чертами АДПЖ являются жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма и высокий риск внезапной смерти в сочетании с изменениями в правых грудных отведениях, одно время была довольно распространена теория, согласно которой АДПЖ является **особой формой синдрома Бругада**. Однако при дальнейшем изучении АДПЖ было продемонстрировано, что характерные для этой нозологии ЭКГ-признаки, изменения при МРТ, а главное, мутации, выявляемые при ДНК-диагностике, нехарактерны для синдрома Бругада [145].

Несмотря на большое количество различных теорий касательно этиологии АДПЖ, наиболее общепринятой на сегодняшний день является **генетическая теория**. АДПЖ относится к моногенным заболеваниям, т.е. для развития этого заболевания достаточно

мутации в одном гене. В настоящее время описано 17 генетических вариантов АДПЖ, при этом для 2 из них точная локализация генетического дефекта неизвестна, таблица 1 [47]. На сегодняшний день мутации удастся выявить более чем у 60% пациентов с АДПЖ [99]. Таким образом, АДПЖ, несомненно, является генетической кардиомиопатией.

Таблица 1

Гены, ответственные за развитие АДПЖ [47]

Ген	Локус	Белок
<i>Десмосомные гены</i>		
DSP	6p24	Десмоплакин
PKP2	12p11	Плакофилин
DSG2	18q12.1	Десмоглеин
DSC2	18q21	Десмоколлин
JUP	17q21	Плакоглобин
<i>Недесмосомные гены</i>		
TGFB3	14q23-q24	Трансформирующий фактор роста β -3
CTNNA3	10q21.3	α T-катенин
?	14q12-q22	-
?	2q32.1-32.3	-
TMEM43	3p21.3	Трансмембранный белок 43
PLN	6q22.1	Фосфоламбан
LMNA	1q22	Ламин А и С
DES	2q35	Десмин
TTN	2q31.2	Титин
LDB3	10q23.2	ЛИМ-связывающий домен
FLNC	7q32.1	Филамин С
CDH2	18q12.1	N-кадгерин

Хотя наиболее совершенной и обоснованной на сегодняшний день является генетическая теория, в каждой из вышеназванных теорий есть рациональное зерно и они могут использоваться для комплексного объяснения патогенеза АДПЖ.

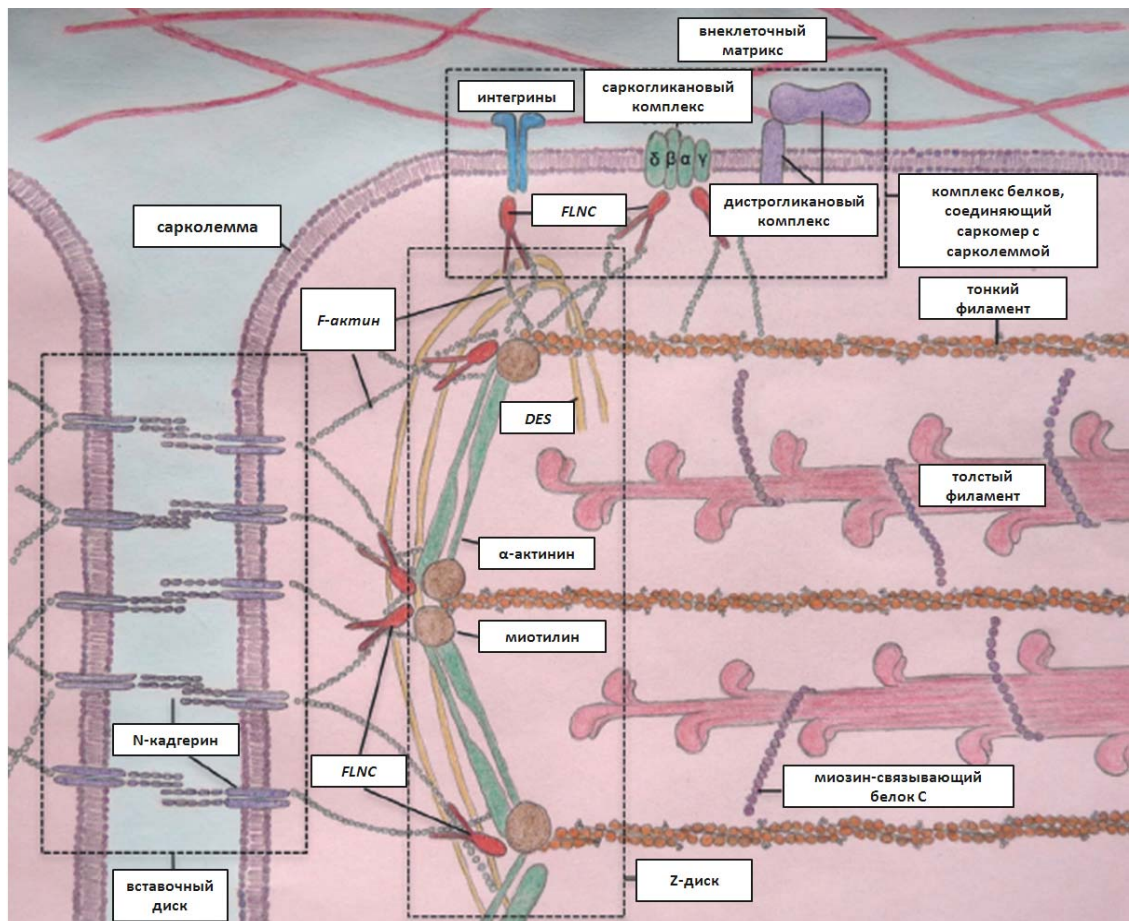
1.3.2. Генетика АДПЖ

Семейный характер заболевания был известен давно, однако предположить тип наследования было сложно в связи с тем, что экспрессивность и пенетрантность АДПЖ сильно варьировали даже в пределах одной семьи [42, 166]. Лишь в 1998 г. при обследовании

пациентов с болезнью Наксоса, для которой, в отличие от остальных форм АДПЖ, характерны 100% пенетрантность в подростковом возрасте и, помимо кардиальных проявлений, особенности внешнего вида пациентов, упрощающие диагностику, была выявлена патогенная мутация в гене белка десмосом: гомозиготная делеция 2 пар нуклеотидов в гене плакоглобина, локализованном в 17-й хромосоме (17q21) [53, 141]. Обнаружение мутации в гене плакоглобина – белка, входящего в состав десмосом, задавало учёным дальнейшее направление для поиска мутаций в генах, кодирующих семейство десмосомных белков. Вскоре группами исследователей из Эквадора и Индии была описана мутация в гене десмоплакина у пациентов с кожными проявлениями, аналогичными таковым при болезни Наксоса, и кардиомиопатией с преимущественным поражением ЛЖ. Заболевание получило название «синдром Carvajal» [42, 150]. Последний может сочетаться с НКМ [28, 185, 210].

В 2002 г. были опубликованы данные об обнаружении у пациента с АДПЖ патогенной мутации с аутомосно-доминантным типом наследования в гене, кодирующем десмосомный белок. Мутация была выявлена в гене десмоплакина (*DSP*) и затрагивала домен этого белка в области его прикрепления к плакоглобину [165]. В дальнейшем были описаны мутации в генах, кодирующих другие десмосомные белки: плакофилин 2, непосредственно взаимодействующий с плакоглобином и десмоплакином; десмоглеин 2 и десмоколлин 2 [191].

Существуют также формы АДПЖ, ассоциированные с мутациями в недесмосомных генах. Первый из таких локусов был описан А. Rampazzo и соавт. еще в 1994 г., он кодирует трансформирующий фактор роста β -3 (*TGF β 3*) [144]. Роль данного гена в патогенезе АДПЖ не совсем ясна, однако предполагается, что *TGF β 3* может способствовать фиброзным изменениям миокарда [27]. Также к недесмосомным генам относятся следующие: ген трансмембранного белка 43 (*TMEM43*), который сопряжен с особенно высоким риском ВСС и, по-видимому, участвует в образовании адипоцитов и может способствовать фиброзно-жировому замещению [60, 144]; ген, кодирующий фосфоламбан (*PLN*) – регуляторный белок, который определяет скорость потребления Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулом кардиомиоцитов; а также гены десмина (*DES*), титина (*TTN*) и белка, обеспечивающего образование десмин-дистрофинового комплекса (*LDB3* или *ZASP*), мутация в последних трёх ассоциирована не только с АДПЖ, но и с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [126, 191]. Относительно недавно список генов, которые могут быть ответственны за развитие АДПЖ, пополнился N-кадгеринном [138], входящим в состав вставочных дисков кардиомиоцитов, и филамином-С (актин-связывающий белок, присутствующий в цитоскелете), мутации в котором ассоциированы с повышенным риском ВСС, рисунок 2 [199].



**Рисунок 2. Область вставочного диска кардиомиоцитов
(пояснения в тексте) [199]**

Несмотря на значительный прогресс в сфере изучения генетики АДПЖ, остается ряд нерешенных вопросов. С одной стороны, мутацию удастся выявить более чем у 60% пациентов [99], однако есть исследования, которые демонстрируют, что лишь 30% пациентов с верифицированной десмосомной мутацией удовлетворяют модифицированным критериям диагностики АДПЖ 2010 г. [198]. Это связано с тем, что экспрессивность и пенетрантность очень вариабельны, даже если речь идет о конкретной мутации, выявленной у различных членов одной семьи. Кроме того, по всей видимости, значительную роль в формировании фенотипа играют различные факторы, такие как пол, возраст, физическая нагрузка, сопутствующие инфекционные заболевания, гормональный фон, эмоциональный стресс [7, 182].

Описано несколько случаев АДПЖ у моно- и дизиготных близнецов: у одного из монозиготных близнецов отмечалась развернутая клиническая картина АДПЖ, в то время как у второго заболевание протекало совершенно бессимптомно; напротив, у обоих дизиготных близнецов отмечались клинические проявления [38]. Это говорит о том, что важен не столько сам генотип, сколько его реализация в конкретном организме при взаимодействии с факторами внешней среды.

Роль генетической диагностики велика в сомнительных диагностических случаях. Так, зачастую именно благодаря положительным результатам ДНК-диагностики пациенты переходят из категории «возможного» или «вероятного» диагноза в категорию «достоверного» диагноза, что влияет на дальнейшую тактику ведения больного, в особенности на мероприятия, направленные на профилактику ВСС. Есть данные, что раннее и более значимое вовлечение в патологический процесс ЛЖ с развитием ХСН выявляется достоверно чаще у пациентов, у которых были обнаружены патогенные мутации [26, 179, 181]. Также описано, что у обладателей мутации в гене десмоплакина достоверно чаще развивается систолическая дисфункция ЛЖ (40%) и ХСН (13%), нежели чем у пациентов с мутацией в гене плакофилина [25, 151, 179].

Для пациентов с мутацией в гене фосфоламбана характерно более позднее развитие клинических проявлений, однако менее благоприятный отдаленный прогноз с большей частотой развития дисфункции ЛЖ и ХСН. Считается, что риск вовлечения ЛЖ и развития ХСН зависит от того, в каком гене локализована мутация. Напротив, отмечаются одинаково высокий риск развития жизнеугрожающих нарушений ритма и одинаковые показатели выживаемости у носителей одиночных мутаций, независимо от мутантного гена. Наличие более чем одной мутации ассоциировано с тяжелым клиническим течением. Характерны более раннее начало клинических проявлений и появление стойких нарушений ритма, большая вероятность появления устойчивой ЖТ/ФЖ, а также пятикратное увеличение риска развития дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности, чем у тех, кто является носителем одной мутации [29].

Были обнаружены и другие гено-фенотипические корреляции, однако их клиническое значение до конца не изучено и в этой области требуется проведение дальнейших исследований.

1.3.3. Патофизиология АДПЖ

Благодаря достижениям в исследовании генетики АДПЖ большинство авторов рассматривает эту нозологию как «болезнь десмосом» [42, 130, 148, 166].

Поскольку АДПЖ – генетическое заболевание и мутация имеется в ДНК каждого кардиомиоцита, возникает закономерный вопрос: почему в процесс вовлечен преимущественно ПЖ? Вследствие миллионов сердечных сокращений происходит постепенное нарушение межклеточных контактов, что, в свою очередь, приводит к разобщению кардиомиоцитов в обоих желудочках, но стенка ПЖ изначально значительно тоньше, чем стенка ЛЖ, и поэтому более чувствительна к разрывам межклеточных связей [130]. В области выносящего тракта,

верхушки ПЖ и в подклапанном пространстве ТК, где стенка ПЖ наиболее тонка и испытывает значительную гемодинамическую перегрузку, миокард больше всего подвержен описанным изменениям, что и является причиной существования так называемого «треугольника дисплазии» [10]. Что касается вовлечения в патологический процесс ЛЖ, то, помимо патологии десмосом, рассматривается еще несколько возможных механизмов: это наличие сопутствующего миокардита, за счет чего ускоряется процесс фиброзно-жирового замещения ЛЖ, а также сдавление ЛЖ значительно увеличенным ПЖ, в результате чего происходит снижение ФВ ЛЖ [86].

Интенсивные физические нагрузки (в особенности, аэробные, такие как бег, велоспорт, горнолыжный спорт) способствуют увеличению ЧСС и усиленным сокращениям миокарда, что ведет к нарушению межклеточных контактов в более раннем возрасте [55, 130]. Кроме того, ЛЖ и ПЖ по-разному реагируют на длительную интенсивную физическую нагрузку: так, полость ЛЖ уменьшается за счет гипертрофии, в то время как полость ПЖ увеличивается за счет повышенного венозного возврата [75]. Был продемонстрирован неблагоприятный эффект регулярных физических нагрузок на степень клинических проявлений: у пациентов с АДПЖ, которые регулярно занимались спортом, симптомы заболевания появились в более молодом возрасте, также в этой группе достоверно чаще наблюдались синкопальные состояния и ВСС, нежели у пациентов без регулярных физических нагрузок. По данным различных исследователей, более чем у 60% пациентов с АДПЖ ВСС наступает непосредственно во время или сразу после физических нагрузок [66, 74, 118, 194].

Эти факты отчасти объясняют различную экспрессию мутантного гена даже у членов одной семьи с одинаковой верифицированной мутацией, а также значительное преобладание в структуре заболеваемости мужчин (мужчины больше занимаются спортом), несмотря на то, что тип наследования АДПЖ преимущественно аутосомно-доминантный и ожидаемое соотношение мужчин и женщин должно было бы быть 1:1 [130, 179]. Механизм непосредственно фибро- и липогенеза в миокарде пациентов с АДПЖ до конца не ясен. Согласно последним данным, нарушения в структуре плакоглобина и десмоплакина ведут не только к нарушению структуры десмосом, но и к ошибкам в трансмембранной передаче сигналов в кардиомиоцитах по путям Wnt и Hippo, что приводит к избыточному образованию фиброзной ткани и превращению прогениторных клеток в адипоциты вместо зрелых кардиомиоцитов [94, 125].

Граница участков фиброзно-жировой ткани и сохранного миокарда в ПЖ формируют субстрат, создающий электрофизиологические условия для развития re-entry, лежащей в основе злокачественных аритмий [148]. Следует отметить, что десмосомы обеспечивают не только плотные межклеточные контакты, необходимые для нормального сокращения

миокарда, но и участвуют в процессе проведения электрического импульса посредством взаимодействия с $\text{Na}_v1.5$ – альфа-субъединицей натриевых каналов [166]. В результате при уменьшении количества десмосом снижается интенсивность натриевого тока и замедляется проведение электрического импульса, что, в свою очередь, также усугубляет электрическую неоднородность миокарда и ведет к нарушениям ритма [173].

1.4. Клинические проявления АДПЖ

Клинические признаки АДПЖ в 80% случаев появляются в возрасте до 40 лет [95]. Считается, что наиболее типичный возраст пациента на момент дебюта заболевания составляет от 30 до 50 лет, а манифестация симптомов ранее 12 лет и позже 60 является крайне редкой [71].

Нередко первым и единственным проявлением заболевания является ВСС, которая развивается вследствие трансформации устойчивой ЖТ в ФЖ с последующей остановкой сердца [170]. До 6% случаев АДПЖ могут протекать абсолютно бессимптомно [147]. В связи с этим особенно важной задачей является своевременное выявление заболевания на ранних стадиях у членов семей пациентов, внезапно умерших от АДПЖ [165].

Наиболее частыми клиническими проявлениями АДПЖ являются перебои в работе сердца (их испытывают более 67% больных, [147]). У этих пациентов регистрируется частая желудочковая экстрасистолия, эпизоды неустойчивой или устойчивой ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса [147]. У трети пациентов отмечаются синкопальные состояния, которые являются следствием устойчивой ЖТ. Как правило, эпизоды потери сознания связаны с физическими нагрузками и возникают во время или сразу после них [166]. Кроме того, на ЭКГ можно выявить полную (15%) или неполную (18%) блокаду правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) (чувствительный, хотя и не специфичный признак), эpsilon-волну (до 30%), являющуюся высокоспецифичным признаком для АДПЖ, а также инверсию зубца *T* в правых грудных отведениях в отсутствие блокады ПНПГ [80, 131].

Обнаружение инверсии зубца *T* в левых грудных отведениях, как правило, говорит о вовлечении в патологический процесс ЛЖ [80]. Следует отметить, что нередко у тренированных спортсменов изменения на ЭКГ могут отсутствовать вовсе [95]. При ЭКГ высокого разрешения у пациентов с АДПЖ с желудочковой тахикардией частота выявления поздних потенциалов желудочков (ППЖ) может достигать 50–80%. Частота обнаружения ППЖ напрямую зависит от степени выраженности фиброзно-жирового замещения ПЖ и степени снижения его ФВ [201].

Около четверти пациентов беспокоят боли в области сердца, не связанные с физическими нагрузками [147]. Природа этих болей не совсем ясна, однако, возможно, у ряда пациентов связана с пролиферацией t.medii коронарных артерий, вплоть до почти полной окклюзии дистальных отделов сосудов. Это объясняет тот факт, что у некоторых пациентов эти боли купируются приемом нитроглицерина [79].

Признаки сердечной недостаточности (правожелудочковой или бивентрикулярной) имеются, по разным данным, у 7–49% пациентов [32, 71, 97, 108, 114, 132], причем самый высокий процент ХСН был получен на большой выборке, которая насчитывала 289 пациентов [97]. Считается, что правожелудочковая сердечная недостаточность развивается через 4–8 лет после появления полной блокады ПНПГ [159]. По статистическим данным, наиболее часто признаки ХСН проявляются у лиц в возрасте между 40 и 50 годами, хотя возможно и гораздо более раннее начало [159]. Отмечается, что у пациентов с генетически верифицированной АДПЖ ХСН встречается достоверно чаще, также для них характерны раннее появление симптомов сердечной недостаточности и ее более тяжелое течение [179]. Особенностью правожелудочковой сердечной недостаточности при АДПЖ является отсутствие легочной гипертензии [95].

Вовлечение в патологический процесс ЛЖ отмечается более чем в 60% случаев и, как правило, связано с двумя причинами: распространением патологического процесса на миокард ЛЖ и присоединением миокардита. Частота вовлечения в процесс ЛЖ увеличивается с возрастом и может значительно утяжелить течение заболевания [63]. Есть мнение, что вовлечение в процесс ЛЖ является обязательной стадией в естественном течении АДПЖ, поэтому грамотнее использовать термин «аритмогенная кардиомиопатия». Тем не менее, на сегодняшний день в клинической практике наиболее широко используется термин «аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка» [170].

В естественном течении АДПЖ принято выделять следующие 4 фазы [179]:

1. *Начальная (скрытая) фаза*: структурные изменения отсутствуют или минимальны, однако пациент уже имеет повышенный риск ВСС.
2. *Фаза явных электрических нарушений*: желудочковые нарушения ритма с морфологией блокады ЛПНГ. На этой стадии возможно визуализировать структурные изменения, локализующиеся исключительно в ПЖ и, чаще всего, носящие очаговый характер.
3. *Изолированная правожелудочковая недостаточность*: отмечается снижение ФВ ПЖ. Кроме того, возможно начало вовлечения в патологический процесс ЛЖ, однако изменения носят локальный характер и систолическая функция ЛЖ сохранна.
4. *Бивентрикулярная сердечная недостаточность*: происходит дальнейшее вовлечение в процесс ЛЖ с прогрессирующим снижением его ФВ и клиникой бивентрикулярной сердечной недостаточности.

Данные клинические фазы довольно четко соотносятся с первой клинической классификацией G. Fontaine [82]: фаза явных электрических нарушений соответствует аритмической форме, которая может сочетаться с правожелудочковой недостаточностью различной степени выраженности (следующая фаза), и, наконец, последняя фаза соответствует клинической форме с прогрессирующей деградацией миокарда и развитием тяжелой бивентрикулярной ХСН.

Считается, что естественное течение заболевания представляет собой довольно длительный процесс и при адекватном лечении временной промежуток от скрытой фазы до развития бивентрикулярной сердечной недостаточности может занимать несколько десятилетий [82]. Тем не менее встречаются как пациенты, у которых на протяжении всей жизни наблюдается практически бессимптомное течение, так и те, у кого уже в молодом возрасте развивается тяжелая бивентрикулярная сердечная недостаточность [181]. По всей видимости, это обусловлено значительной вариабельностью пенетрантности мутантного гена и совокупностью факторов внешней среды, в частности наличием или отсутствием сопутствующего миокардита. Поэтому, на наш взгляд, целесообразно выделение не только различных фаз течения заболевания, но отдельных клинических форм, учитывающих индивидуальные особенности развития АДПЖ у пациента.

1.5. Диагностика АДПЖ

Диагноз АДПЖ всегда сложен, поскольку на сегодняшний день не существует такого диагностического метода, который бы со стопроцентной точностью позволил подтвердить или опровергнуть этот диагноз. Абсолютными не являются ни данные ЭМБ, ни результаты ДНК-диагностики. ЭМБ при диагностике АДПЖ обладает высокой специфичностью (92%) при довольно низкой чувствительности (67%), так как изменения в ПЖ сперва возникают субэпикардially и лишь потом распространяются по направлению к эндокарду, а также могут носить локальный характер и не попасть в биоптат вовсе [24] (рисунок 3). Аналогично обстоит ситуация и с ДНК-диагностикой, отрицательный результат которой не обладает исключительной силой, хотя в течение последних 10 лет было обнаружено много новых генов, ответственных за развитие АДПЖ, и мутации удастся обнаружить более чем у 60% пациентов с АДПЖ [99].

Для точной диагностики этого заболевания необходим комплексный подход, включающий в себя оценку результатов разнообразных методов исследований. Первые критерии диагностики АДПЖ были предложены в 1994 г. и основаны на структурных, гистологических, электрокардиографических, аритмических и наследственных чертах этого заболевания [140]. Отклонения от нормы были разделены на большие и малые критерии согласно специфичности их связи с АДПЖ.

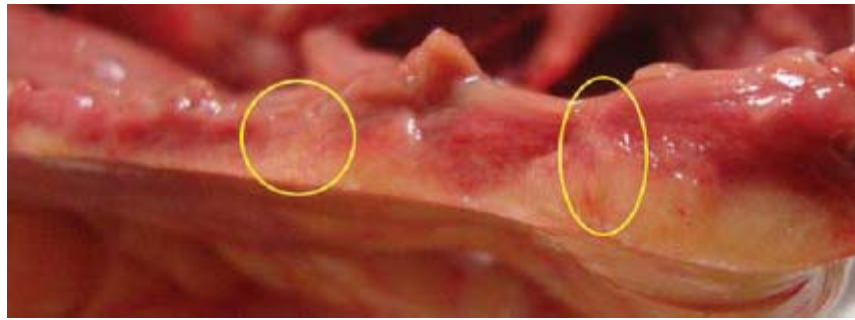


Рисунок 3. Распространение участков фиброзно-жирового замещения в направлении от эпикарда к эндокарду ПЖ (обведены участки с трансмуральным распространением фиброзно-жирового замещения) [77]

Так, например, инверсия зубца *T* в правых грудных отведениях была отнесена к малым критериям из-за частой встречаемости при других состояниях, включающих в себя гипертрофию ЛЖ и ишемию его передней стенки. Аритмии, исходящие из ПЖ, важнейший признак АДПЖ, также были отнесены к малым критериям из-за встречаемости при других заболеваниях, в особенности при идиопатической тахикардии из выносящего тракта ПЖ [140]. Критерии 1994 г. были сконцентрированы на правожелудочковых проявлениях и оговаривают отсутствие или лишь небольшое вовлечение ЛЖ в связи с необходимостью исключить такие заболевания, как ИБС или ДКМП. В результате критерии 1994 г. были высокоспецифичны, однако им недоставало чувствительности для диагностики ранних и семейных форм заболевания [129].

Таким образом, важной задачей было усовершенствовать имеющиеся критерии с целью повышения их чувствительности, но без потери специфичности [70]. Спустя 15 лет на основе накопленных об АДПЖ знаний и результатов применения новых диагностических методов были разработаны Модифицированные критерии диагностики АДПЖ 2010 г. [129]. Важнейшим отличием стало то, что они включают количественные параметры, в особенности для методов визуализации. В них сохранен подход к разделению структурных, гистологических, электрокардиографических, аритмических и генетических признаков заболевания на большие и малые критерии. Еще одним отличием Модифицированных критериев стала переоценка значимости обнаружения жира в ПЖ при гистологическом исследовании: его наличие перестало быть обязательным признаком АДПЖ. Было продемонстрировано, что новые критерии отличаются более высокой чувствительностью без потери диагностической специфичности [70, 129].

В соответствии с Модифицированными критериями 2010 г. (TFC-2010, таблица 2) возможны следующие градации относительно вероятности диагноза АДПЖ у пациента:

- *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).

Таблица 2

Критерии диагностики АДПЖ (пересмотр 2010 г.) [129]

	Большие критерии	Малые критерии
I. Глобальная/региональная дисфункция и структурные изменения	при ЭхоКГ: 1) региональная акинезия, дискинезия или аневризма правого желудочка 2) <i>и</i> один или более признак (конец диастолы): ▪ ПЖ (длинная ось) ≥ 32 мм (индекс ≥ 19 мм/м²) ▪ ПЖ (короткая ось) ≥ 36 мм (индекс ≥ 21 мм/м²) ▪ <i>или</i> региональные нарушения $\leq 33\%$ при МРТ: 1) региональная акинезия или дискинезия, или диссинхрония сокращения правого желудочка 2) <i>и</i> один или более признак: ▪ отношение конечного диастолического объема (КДО) ПЖ к поверхности тела ≥ 110 мл/м² (у мужчин) и ≥ 100 мл/м² (у женщин) ▪ <i>или</i> ФВ правого желудочка $\leq 40\%$ при вентрикулографии правого желудочка: региональная акинезия, дискинезия или аневризма правого желудочка	при ЭхоКГ: 1) региональная акинезия или дискинезия правого желудочка 2) <i>и</i> один или более признак (конец диастолы): ▪ ПЖ (длинная ось) 29–31 мм (индекс 16–18 мм/м²) ▪ ПЖ (короткая ось) 32–35 мм (индекс 18–20 мм/м²) ▪ <i>или</i> региональные нарушения 34–40% при МРТ: 1) региональная акинезия или дискинезия, или диссинхрония сокращения правого желудочка 2) <i>и</i> один или более признак: ▪ отношение КДО ПЖ к поверхности тела 100–109 мл/м² (у мужчин) и 90–99 мл/м² (у женщин) ▪ <i>или</i> ФВ правого желудочка 41–45%
II. Гистология	сохранные миоциты $< 60\%$ при морфометрическом анализе (или $< 50\%$ при точной оценке) с фиброзным замещением миокарда свободной стенки правого желудочка в ≥ 1 участке, с жировым замещением ткани (при эндомикардиальной биопсии) или без него	сохранные миоциты 60–75% при морфометрическом анализе (50–65% при точной оценке) с фиброзным замещением миокарда свободной стенки правого желудочка в ≥ 1 участке, с жировым замещением ткани (при эндомикардиальной биопсии) 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 правой ножки пучка Гиса с шириной QRS ≥ 120 мс)	▪ инверсия зубцов Т в отведениях V_1–V_2 у лиц старше 14 лет (в отсутствие полной блокады правой ножки пучка Гиса) или в V_4–V_5 или в V_6 ▪ инверсия зубцов Т в отведениях V_1–V_4 у лиц старше 14 лет при наличии полной блокады правой ножки пучка Гиса

	Большие критерии	Малые критерии
IV. Нарушения деполяризации/ проведения	эпсилон-волна (воспроизводимый низкоамплитудный сигнал между окончанием комплекса QRS и началом зубца T) в правых грудных отведениях (V_1 – V_3)	1) поздние потенциалы желудочков (по 1–3 параметрам) на сигнал-усредненной ЭКГ в отсутствие расширения QRS ≥ 110 мс на стандартной ЭКГ: ■ фильтрованная длительность QRS ≥ 114 мс ■ продолжительность конечной части QRS (длительность низкоамплитудного сигнала) ≥ 38 мс ■ RMS вольтаж конечной части QRS ≤ 20 мВ 2) 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 правой ножки пучка Гиса)
V. Аритмии	неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса и верхней осью (отрицательные или неопределенные комплексы QRS в отв. II, III, aVF и положительные в отв. aVL)	■ неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия из выводного тракта правого желудочка или с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса и нижней осью (положительные комплексы QRS в отв. II, III, aVF и отрицательные в отв. aVL) или неизвестной осью ■ более 500 желудочковых экстрасистол (ЖЭС) в сутки (холтеровское мониторирование)
VI. Семейный анамнез	■ АДПЖ у родственников первой степени (согласно критериям диагноза) ■ АДПЖ, подтвержденная морфологически, у родственников первой степени ■ идентификация у самого пациента патогенных мутаций с доказанной или вероятной связью с АДПЖ	■ АДПЖ у родственников первой степени (когда невозможно определить, удовлетворяют ли члены семьи критериям диагноза) ■ Внезапная сердечная смерть (в возрасте до 35 лет) вследствие предполагаемой АДПЖ у родственников первой степени ■ АДПЖ, подтвержденная морфологически или согласно критериям диагноза у родственников второй степени

Данные критерии получили широкое применение во всем мире, и на сегодняшний день это наиболее полные и совершенные критерии диагностики АДПЖ. Тем не менее каждый из диагностических признаков имеет определенную чувствительность и специфичность, поэтому TFC-2010 не являются абсолютными и сохраняются различные уровни вероятности диагноза, что делает целесообразным поиск дополнительных критериев АДПЖ.

1.6. Дифференциальный диагноз

Существует ряд заболеваний, симптомы которых сходны с АДПЖ и требуют тщательного проведения дифференциальной диагностики. Особенно сложен дифференциальный диагноз между АДПЖ и хроническим инфекционно-иммунным миокардитом: этот вопрос будет раскрыт в параграфе 1.7.4.

1.6.1. Дифференциальная диагностика АДПЖ

и идиопатической желудочковой тахикардии из выносящего тракта ПЖ

Наиболее часто приходится дифференцировать АДПЖ с идиопатической ЖТ из выносящего тракта ПЖ. Последняя представляет собой относительно доброкачественное заболевание, в основе которого лежит механизм аномального автоматизма, а не re-entry, в отличие от АДПЖ [166]. Оба этих заболевания могут проявляться ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) с нижней осью.

Дифференциальный диагноз основывается на том, что при идиопатической ЖТ отсутствуют данные о семейном характере заболевания, типичные для АДПЖ изменения на ЭКГ при синусовом ритме и какие-либо структурные изменения сердца. Как правило, ЖТ из выносящего тракта имеет одну устойчивую морфологию и нижнюю ось, при АДПЖ, напротив, ЖТ может иметь несколько морфологий и для нее более специфична верхняя ось [41, 110, 166].

Отдельную сложность может представлять дифференциальный диагноз на ранних стадиях АДПЖ, когда отсутствуют структурные изменения ПЖ [41]. Существует несколько исследований, направленных на изучение особенностей комплекса QRS с морфологией блокады ЛНПГ при ЖЭС и ЖТ у данных групп пациентов. Подтверждено, что продолжительность QRS в отведении V_1 более 120 мс при ЖЭС или ЖТ позволяет с большей долей вероятности говорить о наличии у пациента АДПЖ, нежели идиопатических нарушений ритма [107].

Отличать эти состояния важно, так как идиопатическая тахикардия из выносящего тракта ПЖ имеет благоприятный прогноз и хорошо поддается лечению как при помощи катетерной РЧА аритмогенного фокуса, так и при назначении антиаритмических препаратов [110]. Подход к дифференциальной диагностике этих заболеваний нуждается в расширении и усовершенствовании. Еще сложнее обстоит ситуация с дифференциальным диагнозом начальных стадий АДПЖ и частой правожелудочковой экстрасистолии (идиопатической или являющейся проявлением аритмической формы хронического инфекционно-иммунного

миокардита). Принципы дифференциальной диагностики этих состояний на сегодняшний день не разработаны.

1.6.2. Дифференциальная диагностика АДПЖ и саркоидоза

В ряде случаев возникает необходимость дифференцировать АДПЖ и саркоидоз с поражением сердца. Есть данные относительно того, что Модифицированные критерии диагностики 2010 г. недостаточно специфичны, когда заходит речь о дифференциальном диагнозе с саркоидозом [59].

Саркоидоз следует заподозрить в тех случаях, когда имеет место поздний дебют заболевания, семейный анамнез по АДПЖ не отягощен, имеются нарушения атрио-вентрикулярной (АВ) проводимости (как удлинение интервала PQ, так и АВ блокада более высоких градаций), а при МРТ обращает на себя внимание отсроченное контрастирование в области межжелудочковой перегородки (МЖП) [123]. Также при подозрении на саркоидоз необходимо активно искать экстракардиальные проявления: в особенности, внутригрудную лимфаденопатию, а также другие системные проявления [59]. Есть данные о сочетании АДПЖ и саркоидоза [81]. В ряде случаев для установления диагноза возможно выполнение ЭМБ, однако есть риск, что как гранулемы, так и очаги фиброзно-жирового замещения могут не попасть в биоптат [41]. Также следует отметить, что для максимальной информативности необходимо брать биоптаты как из области МЖП, так и из свободной стенки ПЖ.

1.6.3. Дифференциальная диагностика АДПЖ и ДКМП

ДКМП необходимо дифференцировать с бивентрикулярной формой АДПЖ. В случае, если у пациента с ДКМП отмечается несоответствие между выраженностью систолической дисфункции и тяжестью и упорством желудочковых нарушений ритма, следует подумать о возможной бивентрикулярной АДПЖ или об АДПЖ с преимущественным вовлечением ЛЖ [166]. ЭМБ позволяет облегчить дифференциальную диагностику в подобных случаях, однако ее результаты не всегда однозначны. Существует мнение, которого придерживаются многие патологоанатомы: наличие жировой ткани в миокарде правого желудочка при ДКМП – обычное явление. Однако критерием АДПЖ является обнаружение не столько жировой ткани, сколько фиброза с формированием соединительнотканых септ и перестройкой архитектоники; при этом вовлечение ЛЖ (фиброз, жир, инфильтраты), в отличие от ДКМП, развивается поздно [166]. Группа ученых из Падуанского университета продемонстрировала, что процент жировой ткани в миокарде при ДКМП (0,07%) сопоставим

с контролем (0,33%) и никогда не бывает столь высок, как при АДПЖ (13,3%). Содержание жира в биоптатах более 3,21% говорит в пользу АДПЖ (чувствительность 67% и специфичность 92%). АДПЖ отличается от банальной ДКМП также большей выраженностью фиброза (24,6 и 21,8%) и меньшим количеством сохраненных кардиомиоцитов (47,3 и 63,4%) [14]. Тем не менее выполнение ЭМБ пациентам с синдромом ДКМП не всегда возможно по техническим причинам и целесообразно разработать подход к дифференциальной диагностике с АДПЖ, который бы опирался не только на данные ЭМБ.

1.7. Роль сопутствующего миокардита при АДПЖ

Несмотря на то, что АДПЖ довольно всесторонне изучается на протяжении четырех десятков лет, роль миокардита в развитии и прогрессировании, а также в прогнозе данного заболевания не вполне ясна [129]. При гистологическом исследовании активный миокардит обнаруживается более чем у 40% пациентов с верифицированной АДПЖ [10, 50]. Частота обнаружения лимфоцитарной инфильтрации, не достигающей критериев активного миокардита, варьирует от 60% до 90% [23, 39, 42, 88, 100, 124, 166].

1.7.1. Выявление кардиотропных вирусов у пациентов с АДПЖ и их роль в течении заболевания

В целом ряде исследований была продемонстрирована высокая частота инфицированности кардиомиоцитов вирусами у пациентов с АДПЖ даже в том случае, когда миокардит не был обнаружен [8, 35, 40]. При этом в подавляющем большинстве случаев выявлялось сочетание инфекционных агентов – энтеровирусов (выявляется наиболее часто, по некоторым данным, до 100%, [8, 9, 103]) с парвовирусом В19, аденовирусом и вирусом гепатита С [124]. Ряд авторов считает, что выявление кардиотропных вирусов в кардиомиоцитах свидетельствует не только о вкладе вирусной инфекции в развитие активного миокардита, но и о персистировании вирусов после перенесенного миокардита. По их мнению, присутствие кардиотропных вирусов в кардиомиоцитах и сосудах миокарда у всех больных АДПЖ, а также большая площадь поражения миокарда позволяют предположить, что персистирующая вирусная инфекция является триггером прогрессирования заболевания [8].

Кроме того, имеются сведения, что антитела, вырабатываемые к некоторым кардиотропным вирусам, способствуют активации перфорин-гранзимовой системы, лежащей в основе апоптоза [124]. Впоследствии погибшие в результате апоптоза клетки служат

субстратом для присоединения вторичного воспаления [189]. Также есть данные относительно того, что на фоне миокардита, обусловленного вирусной инфекцией, происходит выработка антидесмосомных аутоантител, что может быть причиной вторичной АДПЖ [46]. Возможна бессимптомная персистенция вирусов в миокарде [54], однако у пациентов с АДПЖ достоверно чаще выявляли кардиотропные вирусы (9 из 12 биоптатов), чем в контрольной группе (3 вирус-позитивных образца из 215) [35]. Таким образом, АДПЖ является благоприятной почвой для присоединения вирусной инфекции и, как следствие, для развития вирусно-иммунного миокардита.

Работ, посвященных изучению связи между типом выявленных кардиотропных вирусов, частотой и степенью активности сопутствующего миокардита, а также исследований, направленных на оценку результатов лечения вирусных инфекций у пациентов с верифицированным вирусным миокардитом, обнаружить не удалось.

1.7.2. Диагностика миокардита у пациентов с АДПЖ

«Золотым стандартом» для диагностики миокардита у пациентов с АДПЖ является ЭМБ, однако существуют попытки разработки способов неинвазивной диагностики сопутствующего миокардита.

Одним из самых многообещающих методов является МРТ сердца с оценкой фазы отсроченного контрастирования. Еще 10 лет назад малая толщина свободной стенки ПЖ значительно затрудняла оценку степени отсроченного накопления контрастного препарата, однако в настоящее время значительно улучшились как разрешающая способность МР-томографов, так и возможности программного обеспечения, используемого для анализа полученных изображений. Отсроченное накопление контрастного препарата при АДПЖ выявляется с высокой частотой и отмечается у 61% пациентов в ЛЖ, у 39–61% в ПЖ и у 78% – в обоих желудочках [136, 190], однако его значение при АДПЖ до конца не ясно.

В Санкт-Петербурге проводилось исследование, в котором сопоставлялись результаты ЭМБ и МРТ с оценкой фазы отсроченного контрастирования: миокардит при ЭМБ был подтвержден данными МРТ во всех случаях [10]. Не совсем ясно, на какие МРТ-критерии опирались авторы при постановке диагноза «миокардит»: вероятно, субэпикардальное отсроченное накопление контрастного препарата рассматривалось как проявление активного воспалительного процесса. Полученные результаты говорят о том, что в составе комплексной диагностики сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ целесообразно использование данных МРТ. Тем не менее к интерпретации отсроченного контрастирования у пациентов с АДПЖ нужно подходить крайне осторожно. Японские ученые провели исследование, в котором

сопоставили результаты гистологического исследования сердца при аутопсии или эксплантированных сердец с данными МРТ при различных кардиомиопатиях: при АДПЖ зоны, в которых отмечалось отсроченное накопление контрастного препарата, располагались преимущественно субэпикардially и соответствовали участкам фиброзно-жирового замещения, а области, в которых не накапливался контраст, соответствовали практически неизменным участкам миокарда [101]. Помимо АДПЖ, в данном исследовании рассматривались гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, а также саркоидоз, амилоидоз сердца и гигантоклеточный миокардит. Странно, что воспалительные инфильтраты описаны только при гигантоклеточном миокардите, хотя можно было бы ожидать их и при АДПЖ, и при ДКМП, и при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Возможно, в этом исследовании учитывались только изменения, соответствующие острому миокардиту высокой степени активности. Таким образом, феномен отсроченного накопления контрастного препарата при АДПЖ требует дальнейшего изучения для его более точной интерпретации.

Группой ученых из Нидерландов был предложен другой способ неинвазивной оценки воспаления в миокарде пациентов с АДПЖ. Всем больным проводилось определение уровня провоспалительных цитокинов, а также параллельно, для оценки воспалительной активности в миокарде, проводилась сцинтиграфия миокарда с гадолинием-67. В результате отмечено, что у пациентов с АДПЖ достоверно выше, чем в контрольной группе, уровень интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухолей альфа. Уровень захвата гадолиния-67 у пациентов с АДПЖ также был выше, нежели в контрольной группе. При этом отмечено, что уровень захвата гадолиния-67 правым желудочком был выше, чем МЖП и свободной стенкой ЛЖ [44]. Полученные результаты представляют немалый интерес, однако минус исследования в том, что полученные неинвазивно результаты не сопоставлялись с данными ЭМБ. При этом эффективность сцинтиграфии миокарда с гадолинием-67 в оценке воспаления была доказана лишь в экспериментальной модели на крысах, у которых миокардит был вызван введением монокроталина [45].

На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные относительно неинвазивного способа диагностики миокардита при помощи определения титров антикардиальных антител у пациентов с АДПЖ, хотя данная методика, на наш взгляд, представляет большой интерес. Диагностическая ценность этого исследования была продемонстрирована в работе, посвященной изучению клинических, лабораторных и инструментальных критериев миокардита, установленных в сопоставлении с морфологическим исследованием миокарда, которое было выполнено 100 пациентам (20 «аритмическим» пациентам и 80 – с ДКМП различной этиологии). Данные морфологического исследования миокарда сопоставили с титрами антикардиальных антител. Чувствительность этого метода в отношении диагностики миокардита составляет 45,7%, специфичность 80,0%, положительная и

отрицательная предсказательная ценность 80,4% и 45,0%, соответственно, максимальной специфичностью 93,3% обладают антитела к ядрам кардиомиоцитов в титре 1:160-1:320 [4]. Среди обследованных пациентов АДПЖ была диагностирована у 1 больного с «идиопатическими» аритмиями и у 2 – с синдромом ДКМП (в том числе, у одного с сочетанием НКМ и АДПЖ). Исследований, в которых изучался спектр титров антикардиальных антител у большего количества пациентов с АДПЖ, не проводилось. На наш взгляд, использование данного метода целесообразно для неинвазивной диагностики миокардита у этой группы пациентов.

1.7.3. Особенности течения АДПЖ в сочетании с миокардитом

Наименее изученным вопросом остается роль миокардита в развитии и прогрессировании АДПЖ. До сих пор среди ученых нет единого мнения относительно того, что является первичным: генетически неполноценный миокард подвержен вирусным инфекциям с последующим развитием миокардита или же, напротив, миокардит является триггером, способствующим активации аномальной генетической программы [23, 46, 79, 85, 86]. Также существует предположение, что сама АДПЖ может являться следствием перенесенного инфекционно-иммунного миокардита в результате образования антидесмосомных аутоантител (однако в разрез с этой теорией идут данные о генетической природе АДПЖ) [46]. По всей видимости, данный вопрос останется без ответа на протяжении многих лет, и его решение требует диалектического подхода. На сегодняшний день общепринятым считается, что наличие активного миокардита у пациентов с АДПЖ способствует увеличению площади фиброзной ткани, а это, в свою очередь, значительно увеличивает риск возникновения (если речь идет о скрытой фазе заболевания) или усугубления уже имеющихся нарушений ритма [79].

Степень клинических проявлений миокардита у пациентов с АДПЖ может значительно варьировать: от бессимптомного течения до фульминантного миокардита с развитием острой сердечной недостаточности, требующей трансплантации сердца [3, 46, 79, 85, 86, 88, 98]. Долгое время не удавалось установить корреляцию между наличием миокардита и тяжестью клинических проявлений. Первые предположения о том, что как острый, так и хронический инфекционно-иммунный миокардит у пациентов с АДПЖ ведут к вовлечению в патологический процесс ЛЖ и снижению ФВ ЛЖ, что утяжеляет течение заболевания, были высказаны G. Fontaine и соавт. в 1995 г. [85]. В 2012 г. были опубликованы данные исследования, в котором тщательному гистологическому анализу были подвергнуты 36 посмертных образцов сердец пациентов с АДПЖ, верифицированной прижизненно. Продемонстрировано, что наличие воспалительных инфильтратов сопряжено

со значительно более тяжелыми формами заболевания, в частности с дилатацией ПЖ или бивентрикулярным поражением, которые клинически проявляли себя сердечной недостаточностью. Воспалительные инфильтраты были отмечены в 62% случаев и локализовались не только в желудочках, но и в обоих предсердиях. Напротив, при изолированном поражении ПЖ без снижения его насосной функции воспалительные изменения отмечались реже, лишь в 7% образцов [46].

В целом, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как правожелудочковая, так и бивентрикулярная, требующая медикаментозной коррекции, развивается, по разным данным, у 7–50% пациентов с АДПЖ [32, 71, 102, 108, 132]. Считается, что в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности важную роль играют именно наличие сопутствующего миокардита и степень его активности [46, 85]. Описано несколько случаев повышения уровня кардиоспецифических ферментов (тропонин I) у пациентов с АДПЖ на фоне дебюта заболевания с острого миокардита [115, 119, 156]. У всех пациентов отмечались пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии, в связи с чем каждому был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор [115, 119, 156]. Таким образом, повышение уровня тропонина I было предложено считать своего рода маркером «горячей фазы заболевания» [156].

От наличия воспаления во многом зависит тяжесть клинических проявлений АДПЖ. По всей видимости, сопутствующий миокардит играет важную роль в формировании клинической картины и определении исходов заболевания [46].

1.7.4. Дифференциальный диагноз между АДПЖ и активным миокардитом

Особенно остро стоит проблема дифференциального диагноза между АДПЖ и активным миокардитом. В исследовании, посвященном этому вопросу (2004 г.), была взята выборка из 30 человек, полностью соответствовавших критериям диагностики АДПЖ 1994 г. [140]. Всем пациентам была выполнена ЭМБ, при оценке результатов которой диагноз АДПЖ был подтвержден лишь в 30% (9 чел.) случаев, а у остальных 70% (21 чел.) был диагностирован активный миокардит (согласно далласским критериям). При морфометрической оценке гистологических образцов были выявлены значимые различия в процентном соотношении жировой ткани и кардиомиоцитов между пациентами с АДПЖ и миокардитом ($p < 0,001$). Напротив, при сравнении данных ЭКГ, ЭХО-КГ, коронароангиографии и МРТ достоверных различий между этими группами больных выявлено не было. При дальнейшем наблюдении (23 ± 14 мес.) состояние всех пациентов с миокардитом оставалось стабильным на фоне консервативной антиаритмической терапии, в то время как 5 из 9 пациентов с верифицированной АДПЖ потребовалась имплантация кардиовертера-дефибриллятора [50].

Следует отметить, что в данном исследовании не было описано ни одного случая сочетания АДПЖ с миокардитом, хотя, согласно предыдущим работам, лимфоцитарные инфильтраты выявляются более чем у 60–77% пациентов с АДПЖ [23, 39, 100, 124]. Результаты вызвали немалое удивление в научной среде, поскольку критерии 1994 г., которые были использованы для диагностики АДПЖ, обладают высокой специфичностью при относительно небольшой чувствительности [15, 134, 140, 204]. Возможно, что полученные результаты были связаны с тем, что поражение миокарда ПЖ при АДПЖ носит очаговый характер и измененные участки не попали в биоптат, однако нельзя исключать и вероятность того, что активный миокардит может полностью имитировать клиническую картину АДПЖ.

В 2009 г. были обнародованы данные аналогичного исследования [162], отличающегося от предыдущего лишь тем, что ЭМБ выполнялась под контролем электро-анатомического картирования, чтобы максимально повысить информативность биопсии. В результате у 50% пациентов (15 чел.) был подтвержден диагноз АДПЖ, а у других 50% выявлен активный миокардит согласно далласским критериям. При этом отмечается, что снижение вольтажа комплексов QRS регистрировалось не только у пациентов с АДПЖ, но и у пациентов с миокардитом. Случаи сочетания АДПЖ и миокардита по-прежнему не были описаны [162]. Данная работы вызвала широкий резонанс среди ученых и целый ряд ответных публикаций [52, 193, 197], в которых были высказаны сомнения в результатах, поскольку не проводилось генетического обследования пациентов и нет данных не только о сочетании АДПЖ с миокардитом, но и об обнаружении фиброза у пациентов с активным миокардитом, что также представляется маловероятным.

Большой интерес, который вызвали работы, направленные на проведение дифференциального диагноза между АДПЖ и миокардитом, демонстрирует, насколько велика значимость этой проблемы.

Таким образом, крайне важными задачами представляются разработка неинвазивных методов диагностики миокардита у пациентов с предполагаемым диагнозом АДПЖ, а также изучение роли сопутствующего миокардита в клиническом течении заболевания, прогнозе и подходах к лечению. Информации об особенностях лечения миокардита у пациентов с АДПЖ в литературе обнаружить не удалось.

1.8. Клиническая классификация АДПЖ

Аритмогенная дисплазия правого желудочка как нозология была описана в 1977 г., однако до сих пор отсутствует единая общепринятая классификация АДПЖ, которая бы учитывала все клинические формы заболевания и возможность перехода от одной формы к другой.

Первая попытка классифицировать клинические формы заболевания была предпринята G. Fontaine в 1995 г. Классификация была разработана им на основе девятилетнего наблюдения за 4 пациентами с различным клиническим течением АДПЖ. В итоге было выделено 3 формы заболевания [82]:

1-й тип. «Аритмическая» форма. Автор считает ее наиболее часто встречающейся формой АДПЖ. Для нее характерна нормальная ФВ ЛЖ (>50%), нарушения ритма полностью контролируются адекватной антиаритмической терапией, а клинические проявления могут варьировать в зависимости от степени дилатации ПЖ.

2-й тип. Стабильная форма с вовлечением ЛЖ. Отмечается снижение ФВ ЛЖ до 30–50% в связи с распространением процесса фиброзно-жирового замещения на миокард ЛЖ или, в том числе, вследствие присоединения миокардита. Данная форма может оставаться стабильной на протяжении многих лет при условии адекватной антиаритмической терапии.

3-й тип. Прогрессирующая дегенерация миокарда с развитием тяжелой бивентрикулярной сердечной недостаточности. Развивается в течение 10 лет от манифестации клинических симптомов заболевания. Сходна с первичной ДКМП. Морфологически отмечается наличие интерстициального фиброза с бивентрикулярной лимфоцитарной инфильтрацией, что предполагает «аутоиммунный феномен» [82].

Широкого клинического использования данная классификация не получила. На наш взгляд, она оставляет немало нерешенных вопросов. Так, не совсем ясна роль миокардита в развитии заболевания и не ясно, являются ли эти типы последовательными стадиями заболевания.

Следующий вариант классификации клинических форм АДПЖ был предложен в 1998 г. [79]. Он включал в себя следующие состояния.

1. Изолированные правожелудочковые формы АДПЖ:

- классическая форма АДПЖ;
- болезнь Наксоса;
- венецианская кардиомиопатия – форма АДПЖ, эндемичная для региона Венето, на семейные формы заболевания приходится до 50%, часто сочетается с синдромом дисплазии соединительной ткани [149];
- некоронарогенный подъем сегмента ST в правых грудных отведениях – синдром с высоким риском внезапной смерти во время сна. Наиболее часто наблюдается в Юго-Восточной Азии [146]. У некоторых умерших были выявлены морфологические признаки АДПЖ [58, 84]. В некоторых случаях синдрома Поккури (Pokkuri death syndrome: ВСС молодых мужчин во сне в районе полуночи), описанного в Японии, также была морфологически верифицирована АДПЖ [153];

- тахикардия из выносящего тракта ПЖ – желудочковая тахикардия с соответствующей морфологией может быть обусловлена АДПЖ с локализацией очага в области выносящего тракта ПЖ [48];

- доброкачественные правожелудочковые экстрасистолы – правожелудочковая экстрасистолия из выносящего тракта может быть проявлением АДПЖ [79];

- аномалия Уля – редкая врожденная патология, проявляющаяся выраженной гипоплазией или почти полным отсутствием миокарда ПЖ вследствие его замещения жировой тканью. Ведет к рефрактерной сердечной недостаточности в раннем возрасте и смерти через несколько недель или месяцев [96].

- пролапс митрального клапана – выделяется в отдельную форму, так как у 2/3 пациентов с пролапсом МК в регионе Венето есть гистологические признаки АДПЖ [65];

- неаритмическая форма АДПЖ – у пациентов отсутствуют желудочковые нарушения ритма при наличии других клинических и морфологических признаков АДПЖ [79].

2. АДПЖ с преимущественным вовлечением левого желудочка:

- классическая бивентрикулярная форма АДПЖ: происходит распространение патологического процесса на ЛЖ, что в дальнейшем ведет к развитию бивентрикулярной сердечной недостаточности [92];

- АДПЖ, осложненная миокардитом: помимо гистологической картины АДПЖ у пациентов отмечаются признаки активного миокардита, что существенно ухудшает прогноз [85], важна дифференциальная диагностика с ДКМП.

Данная классификация не применяется на практике, а также не является патогенетически или клинически обоснованной и сводится к объединению всевозможных состояний, которые могут подразумевать наличие АДПЖ, кроме того, наличие сопутствующего миокардита допускается лишь в одной из левожелудочковых форм.

В Факультетской терапевтической клинике имени В.Н. Виноградова на основании анализа течения болезни у 15 пациентов в 2012 г. было предложено выделять следующие формы заболевания [3]:

1. Типичная (латентная аритмическая) форма.

А. Изолированная правожелудочковая экстрасистолия без миокардита.

Б. Неустойчивая желудочковая тахикардия без миокардита.

В. Изолированная правожелудочковая экстрасистолия/неустойчивая желудочковая тахикардия с миокардитом.

2. Развернутая (аритмическая) форма.

А. Устойчивая желудочковая тахикардия без дилатации правого желудочка без миокардита.

Б. Устойчивая желудочковая тахикардия с дилатацией правого желудочка без миокардита.

В. Устойчивая желудочковая тахикардия с миокардитом.

3. *АДПЖ с прогрессирующей сердечной недостаточностью.*

А. Изолированная правожелудочковая недостаточность без миокардита.

Б. Бивентрикулярная недостаточность без миокардита.

В. Бивентрикулярная недостаточность с миокардитом.

Данная классификация представляется нам наиболее клинически и патогенетически обоснованной, поскольку в ней предусмотрен переход к более тяжелым вариантам внутри одной формы, а также от одной формы к другой и учитывается наличие или отсутствие сопутствующего миокардита. В то же время с 2012 г. нам удалось существенно расширить собственный регистр пациентов с АДПЖ, и появились новые данные, с учетом которых настоящая классификация нуждается в доработке и расширении.

1.9. Ведение пациентов с АДПЖ

С момента описания АДПЖ накоплено немало сведений о различных подходах к лечению АДПЖ, включающих в себя как медикаментозные, так и хирургические методы. Тем не менее в связи с относительно невысокой распространенностью заболевания рандомизированных исследований в этой области практически не проводилось, поэтому большинство имеющихся на сегодняшний день рекомендаций основаны на результатах исследований-наблюдений и мнениях отдельных экспертов и имеют уровень доказательности В и С [68].

Пациенты с диагнозом АДПЖ должны наблюдаться врачом-кардиологом на протяжении всей жизни с целью выявления новых симптомов заболевания и оценки прогрессирования уже имеющихся клинических проявления. Крайне важно осуществлять динамическое наблюдение за выраженностью желудочковых нарушений ритма и систолической функцией правого и левого желудочков, поскольку ухудшение этих параметров может потребовать переоценки риска ВСС и изменения тактики ведения больного.

Обследование пациента с АДПЖ должно включать в себя [68]:

- ЭКГ в покое в 12 отведениях;
- суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру;
- трансторакальную ЭХО-КГ;
- нагрузочную пробу (с целью выявления желудочковых нарушений ритма, провоцируемых физической нагрузкой).

Данный набор исследований рекомендовано выполнять один раз в 1-2 года, в зависимости от возраста пациента, степени выраженности симптомов и тяжести течения заболевания [68].

Согласно Рекомендациям по ведению пациентов с АДПЖ от 2015 г. [68], **главными целями лечения являются:**

I. Снижение смертности (как аритмической, так и в результате прогрессирования сердечной недостаточности).

II. Предотвращение прогрессирования заболевания, ведущего к развитию у пациентов правожелудочковой, левожелудочковой или бивентрикулярной сердечной недостаточности.

III. Уменьшение выраженности клинических проявлений и улучшение качества жизни за счет устранения (или уменьшения частоты) ощущений аритмичного/учащенного сердцебиения, эпизодов ЖТ, срабатываний ИКД (как адекватных, так и неадекватных).

IV. Снижение функционального класса сердечной недостаточности.

Лечение пациентов с АДПЖ – непростая задача, которая требует комплексного подхода с учетом индивидуальных особенностей пациентов и включает в себя коррекцию образа жизни, медикаментозное и хирургическое (выполнение катетерной РЧА, имплантация ИКД, трансплантация сердца) лечение.

1.9.1. Немедикаментозное лечение пациентов с АДПЖ

Известно, что существует четкая связь между интенсивными физическими нагрузками и увеличением риска ВСС у пациентов с АДПЖ. Продemonстрировано, что соревновательные виды спорта с высоким уровнем физических нагрузок и длительными тренировками увеличивают частоту ВСС в пять раз [57]. Кроме того, регулярные занятия спортом у пациентов с АДПЖ ведут к более тяжелому течению заболевания, увеличению риска ЖТ и ФЖ, возникновению и прогрессированию сердечной недостаточности [111, 171]. Целесообразно рекомендовать пациентам с достоверным диагнозом АДПЖ отказаться от участия в соревновательных видах спорта, а также в видах спорта, требующих выносливости (класс I). Нежелательны занятия легкой атлетикой в любом виде, за исключением активного отдыха с низкой интенсивностью физических нагрузок (класс IIa) [68]. Кроме того, ограничение участия в соревновательных видах спорта можно порекомендовать членам семей пациентов с АДПЖ без клинических проявлений заболевания: как здоровым носителям мутаций (класс IIa), так и лицам с неизвестным генотипом (класс IIb) [68].

1.9.2. Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение пациентов с АДПЖ включает в себя назначение антиаритмических препаратов, β -блокаторов, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (или блокаторов рецепторов ангиотензина II) и диуретиков в рамках лечения сердечной недостаточности [68]. Возможно назначение пероральных антикоагулянтов при наличии соответствующих показаний [68].

Антиаритмические препараты

Целью антиаритмической терапии у пациентов с АДПЖ являются улучшение качества жизни и профилактика ВСС путем предотвращения желудочковых нарушений ритма. Оценка эффективности различных антиаритмических препаратов сложна, поскольку для пациентов с АДПЖ характерны частые смена препаратов и коррекция их доз [120, 207]. Доступная информация ограничена исследованиями «случай-контроль», ретроспективным анализом, клиническими регистрами.

Первое большое исследование, посвященное изучению эффективности различных классов антиаритмических препаратов у пациентов с АДПЖ было проведено R. Wichter и соавт. в 1992 г. Максимально эффективен оказался соталол как у пациентов с индуцируемой, так и с неиндуцируемой ЖТ (68% и 82%, соответственно), преимущественно в дозах 320–480 мг/сут. Максимальные дозы достигали 640 мг/сут. При этом отмечались хорошая переносимость препарата и относительно небольшое количество побочных эффектов. Эффективность амиодарона составила всего 15,4–25%, а антиаритмики I класса оказались эффективны лишь у 14,8–18,5% пациентов [207]. По данным другого исследования, проводившегося несколько позже, у пациентов с АДПЖ с ИКД, высокая эффективность отмечалась у комбинации кордарона с β -блокаторами: уменьшалась частота срабатываний, для купирования ЖТ чаще оказывалось достаточным применение антитахикардитической стимуляции [120].

В 2009 г. было проведено еще одно довольно масштабное исследование ($n = 95$), результаты которого можно назвать противоположными исследованию R. Wichter. Было продемонстрировано, что ни соталол, ни β -блокаторы не обеспечивают должной защиты от жизнеугрожающих нарушений ритма, а соталол, напротив, увеличивает потенциальный риск возникновения ЖТ [135]. Столь разные результаты могли быть обусловлены тем, что дозы соталола в данном исследовании были значительно ниже, нежели у R. Wichter, и в основном не превышали 240 мг/сут. Наиболее эффективным оказался амиодарон в дозах 200–400 мг/сут., который достоверно снижал количество клинически значимых аритмических событий, при этом амиодарон получали лишь 10 человек из 95 больных, включенных в это исследование [135].

Вопрос об оптимальной антиаритмической терапии у пациентов с АДПЖ не теряет своей актуальности и по-прежнему остается открытым. Не изучались особенности подбора

антиаритмической терапии в зависимости от клинической формы АДПЖ. Согласно Рекомендациям по ведению пациентов с АДПЖ от 2015 г. [68], антиаритмическая терапия используется в качестве дополнительной к ИКД терапии у пациентов с АДПЖ с частыми адекватными срабатываниями аппарата (класс I). Также возможно назначение антиаритмических препаратов в качестве средства для уменьшения выраженности клинических симптомов у пациентов с частой желудочковой экстрасистолой и неустойчивой ЖТ (класс IIa). Кроме того, антиаритмическая терапия может рассматриваться как дополнительное лечение в сочетании с катетерной аблацией у пациентов с АДПЖ без ИКД с рецидивирующей гемодинамически стабильной ЖТ (класс IIb) [68].

β-блокаторы

Показания к назначению β-блокаторов при АДПЖ основаны на их доказанной эффективности для предотвращения желудочковых аритмий, провоцируемых физическими нагрузками [213], и на их доказанной эффективности в лечении сердечной недостаточности, а также на потенциальной способности препятствовать прогрессированию заболевания путем уменьшения негативных воздействий на стенку ПЖ [57, 69, 111]. Исследования, посвященные непосредственно сравнению эффективности различных β-блокаторов в лечении пациентов с АДПЖ, отсутствуют. Есть данные, что атенолол превосходит по эффективности метопролол, бисопролол и карведилол [135], однако нельзя исключить, что его получали менее тяжелые пациенты с низким риском внезапной смерти.

На сегодняшний день назначение β-блокаторов рекомендовано пациентам с АДПЖ с рецидивирующей ЖТ, адекватными срабатываниями ИКД и неадекватными срабатываниями ИКД, обусловленными синусовой тахикардией, наджелудочковой тахикардией или фибрилляцией/трепетанием предсердий с высокой частотой желудочковых сокращений (класс I). В целом, назначение β-блокаторов должно обсуждаться для всех пациентов с АДПЖ, независимо от наличия или отсутствия аритмии (класс IIa). Общепринятым является использование β-блокаторов без вазодилатирующего эффекта в максимально переносимых дозах [68].

Антикоагулянтная терапия

Тромбоэмболические осложнения у пациентов с АДПЖ встречаются нечасто, не более чем 4% пациентов. Факторами риска образования внутрисердечных тромбов у этих больных являются дилатация ПЖ и ЛЖ со снижением их фракции выброса, аневризмы ПЖ, а также локальные нарушения сократимости. Частота тромбоэмболических осложнений у пациентов со значительным увеличением ПЖ составляет 0,5% в год (средний период наблюдения 99±64 мес.) [212]. Назначение пероральных антикоагулянтов показано пациентам с АДПЖ с верифицированными тромбами в полостях сердца или тромбоэмболическими

осложнениями (класс I). Профилактическое назначение антикоагулянтной терапии пациентам с дилатацией или нарушением локальной или глобальной сократимости ЛЖ или ПЖ не рекомендовано (класс III) [68].

1.9.3. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение пациентов с АДПЖ включает в себя такие методы, как имплантация кардиовертера-дефибриллятора, РЧА аритмогенных очагов и трансплантация сердца [68]. Применяемые ранее методы лечения, такие как вентрикулотомия и пластика ПЖ широчайшей мышцей спины, продемонстрировали свою низкую эффективность и в настоящее время не используются [21].

Радиочастотная абляция

Поскольку в основе патогенеза АДПЖ лежит очаговое фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ, создается благоприятный субстрат для возникновения желудочковой тахикардии. Желудочковая тахикардия у пациентов с АДПЖ, как правило, является проявлением макро-реентри с циркуляцией возбуждения вокруг полей фиброзно-жирового замещения [72, 87, 93, 161].

Выполнение РЧА рекомендовано пациентам с АДПЖ с рецидивирующей ЖТ или частыми адекватными срабатываниями ИКД, если:

- а) неэффективна адекватная антиаритмическая терапия, включающая в себя амиодарон (класс I);
- б) неэффективны любые антиаритмические препараты, кроме амиодарона (класс IIa);
- в) пациенты отказываются от приема антиаритмических препаратов (класс IIb) [68].

Следует отметить, что РЧА у пациентов с АДПЖ существенно отличается от таковой у пациентов с идиопатической желудочковой тахикардией. У последних РЧА позволяет практически радикально излечить аритмию, в том время как у пациентов с АДПЖ крайне высока частота рецидива как в силу прогрессирующего характера заболевания, так и в связи с большим количеством аритмогенных очагов. Нередко для достижения эффекта требуется проведение повторной процедуры [42, 72, 87]. Так, продемонстрировано, что после выполнения РЧА (24 пациентам было проведено 48 РЧА) ЖТ отсутствовала у 75%, 50% и 25% пациентов через 1,5 мес., 5 мес. и 14 мес. наблюдения, соответственно.

Другой особенностью пациентов с АДПЖ является то, что очаги часто располагаются субэпикардially, так как фиброзно-жировое замещение происходит именно в направлении от эпикарда к эндокарду, поэтому нередко эндокардиальная РЧА оказывается неэффективна [93]. У пациентов с АДПЖ, у которых оказалась неэффективной одна или более попытка

эндокардиальной РЧА, рекомендовано проводить РЧА эпикардиальным доступом (класс I) [68]. Также возможно выполнение комбинированной эндо-, эпикардиальной РЧА. Эффективность подобной процедуры у пациентов с АДПЖ довольно высока, и ЖТ отсутствует у 83%, 76% и 70% пациентов, соответственно, через 6, 12 и 24 месяца наблюдения [161]. Выбор данного подхода в качестве изначальной тактики проведения РЧА рекомендован лишь в том случае, если в данном конкретном медицинском учреждении имеется опыт выполнения этого вмешательства у пациентов с АДПЖ (класс IIa) [68].

Важно отметить, что РЧА не является альтернативой имплантации ИКД для предотвращения ВСС (класс III). РЧА возможно рассматривать как терапию первой линии лишь для отдельной группы пациентов с АДПЖ без ИКД с гемодинамически стабильной ЖТ одной морфологии, резистентной к медикаментозной терапии (класс IIb) [68].

Информация относительно особенностей и эффективности РЧА у пациентов с различными клиническими формами АДПЖ, а также у больных с сочетанием АДПЖ и сопутствующего миокардита в литературе отсутствует.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора

Наиболее надежным способом профилактики ВСС у пациентов с АДПЖ на сегодняшний день является ИКД. Эффективность и безопасность этого метода были продемонстрированы в целом ряде исследований: наличие ИКД достоверно улучшает исход у пациентов с АДПЖ с высоким риском ВСС [30, 59, 61, 208]. По разным данным, у 48–78% пациентов отмечается, как минимум, одно адекватное срабатывание ИКД в течение среднего периода наблюдения от 2 до 7 лет [174]. Есть данные, что «электрический шторм» также нередкое явление у пациентов с АДПЖ [68], однако конкретных сведений о частоте развития этого феномена в литературе обнаружить не удалось.

Особенностью всех исследований, посвященных изучению функционирования ИКД у пациентов с АДПЖ, является то, что по этическим причинам невозможно формирование группы сравнения из пациентов без ИКД. Поэтому для того, чтобы рассчитать, насколько наличие ИКД увеличивает выживаемость, условно принято приравнивать к смерти эпизоды срабатывания ИКД для купирования быстрой ЖТ (более 240 уд./мин) и ФЖ, поскольку в случае отсутствия ИКД подобные нарушения ритма могли бы с высокой долей вероятности привести к смертельному исходу [59, 61, 208]. По результатам самого масштабного мультицентрового исследования выживаемость при отсутствии ИКД составила бы 72% в течение 36 мес., в то время как фактическая выживаемость составила 98% [59]. Наличие ИКД увеличило расчетную выживаемость на 26% [59]. По результатам самого большого одноцентрового исследования увеличение расчетной выживаемости составило 23%, 32% и 35% через 1, 3 года и 7 лет наблюдения, соответственно [208]. Эти результаты были подтверждены в серии других публикаций, в которых адекватные срабатывания отмечались у 30–50% пациентов [68]. Время

между имплантацией ИКД и первым срабатыванием у большей части пациентов составляет более 1 года, самый большой временной промежуток составил 5,5 года [174]. Прогноз пациентов с АДПЖ во многом зависит именно от наличия ИКД [99].

Помимо очевидной пользы от имплантации ИКД возможен и ряд осложнений. Частота осложнений, связанных с электродами/устройством или неадекватными срабатываниями ИКД, составляет 3,7% и 4,4% в год, соответственно [174]. Выделяют ранние и поздние осложнения. К ранним относятся технические сложности при позиционировании электродов (отмечается у 18,4% пациентов [174]): в силу того, что в ходе прогрессирования заболевания происходит очаговое фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ возможны перфорация миокарда ПЖ, разрыв аневризмы ПЖ, неадекватная чувствительность электрода при попадании в область рубца [170].

Следующей особенностью является молодой возраст пациентов, поэтому у них велик риск развития поздних осложнений, большая часть из которых также связана с электродами: нарушение работы электродов (9,8%), диспозиция электрода (3,3%), инфекция (1,4%) [174]. К поздним осложнениям ряд авторов относит и неадекватные срабатывания аппарата, которые происходят у 10–25% пациентов. Они более характерны для молодых больных и, как правило, обусловлены синусовой или предсердной тахикардией [122, 210]. Кроме того, у пациентов с ИКД отмечаются снижение качества жизни, повышение уровня тревоги, нарушения сна, в связи с чем пациентам с ИКД желательно наблюдаться у психолога [175].

При ведении пациента с АДПЖ крайне важным этапом является стратификация риска неблагоприятных исходов (ВСС, развитие ФЖ, срабатывание ИКД или необходимость в сверхчастой стимуляции для купирования эпизода ЖТ, трансплантация сердца, смерть от других причин). Факторы риска были выявлены на основании данных различных исследований, посвященных анализу предикторов неблагоприятных событий у пациентов с АДПЖ.

Долгое время отсутствовали четкие показания к имплантации больным с АДПЖ, однако в 2015 г. в Рекомендациях по лечению АДПЖ были озвучены показания, разработанные группой экспертов в данной области [68]. Пациентов предложено разделить на три группы риска:

1. *Группа высокого риска.* У данной группы пациентов риск жизнеугрожающих аритмических событий составляет более 10% в год, и польза от имплантации ИКД у таких больных максимальна [59, 123, 205]. В эту группу входят пациенты с устойчивой ЖТ, ФЖ, остановкой сердца в анамнезе, а также с тяжелой систолической дисфункцией ПЖ, ЛЖ или обоих желудочков (ФВ менее 35%), независимо от наличия нарушений ритма [59, 108, 121].

2. *Группа среднего риска.* Риск ВСС составляет 1–10% в год. У пациентов должен присутствовать 1 и более «большой» фактор риска (синкопе неясного генеза, неустойчивая

желудочковая тахикардия, умеренная систолическая дисфункция ПЖ, ЛЖ или обоих желудочков (ФВ 36–45%)) или же один из «малых» факторов риска [30, 61]:

- мужской пол [31, 169];
- комбинированная (компаунд-мутация) или дигенная мутации в гетерозиготном состоянии в генах, кодирующих белки десмосом [169];
- диагноз поставлен в молодом возрасте [59, 123];
- пациент является пробандом [31];
- случаи, когда при ЭФИ во время программируемой стимуляции желудочков удалось индуцировать ЖТ, ФЖ [30, 208]. Хотя данный вопрос является дискуссионным в отношении влияния этого фактора риска на прогноз [68];
- наличие электроанатомического «рубца» [142];
- появление отрицательного зубца *T* более чем в трех грудных отведениях или появление его в II, III, aVF (как минимум, в двух из трех указанных стандартных отведений) [31, 59, 172];
- низкий вольтаж QRS [172];
- расщепление комплекса QRS (зазубрины в начале комплекса QRS, на его вершине или в нижней части зубца *S*, либо в отведении *V*₁, либо в двух и более других отведениях) [172].

3. *Группа низкого риска.* Риск ВСС не превышает 1% в год. В эту группу входят бессимптомные пациенты без факторов риска, а также здоровые носители гена [61, 68].

На сегодняшний день рекомендации по имплантации ИКД пациентам с АДПЖ звучат следующим образом:

- имплантация ИКД *рекомендована* пациентам с АДПЖ с 1 и более эпизодом гемодинамически нестабильной устойчивой ЖТ или ФЖ в анамнезе (класс I);
- имплантация ИКД *рекомендована* пациентам с АДПЖ с тяжелой систолической дисфункцией ПЖ, ЛЖ или обоих желудочков, независимо от наличия аритмий (класс I);
- имплантация ИКД *должна быть рассмотрена* для пациентов с АДПЖ с 1 и более эпизодом гемодинамически стабильной устойчивой ЖТ в анамнезе (класс IIa);
- имплантация ИКД *должна быть рассмотрена* для пациентов с «большими» факторами риска, такими как необъяснимые обмороки, умеренная дисфункция желудочков, неустойчивая ЖТ (класс IIa);
- имплантация ИКД *может быть рассмотрена* для пациентов с АДПЖ с «малыми» факторами риска после тщательного обсуждения отдаленных рисков и пользы от ИКД (класс IIb);
- профилактическая имплантация ИКД *не рекомендована* бессимптомным пациентам с АДПЖ без факторов риска или здоровым носителям гена (класс III) [68].

Трансплантация сердца

Трансплантация сердца выполняется пациентам с АДПЖ в том случае, если развивается рефрактерная бивентрикулярная сердечная недостаточность или неконтролируемые жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма, не поддающиеся ни медикаментозной коррекции, ни хирургическому лечению [194]. Есть данные, что трансплантация сердца требуется достоверно чаще тем пациентам, у которых выявлено 2 и более патогенные мутации [29, 42]. Это объясняет тот факт, что у большей части пациентов, которым потребовалось выполнение трансплантации сердца, отмечались ранний дебют заболевания и быстрое прогрессирование симптомов [29, 192].

На сегодняшний день существует единственный регистр пациентов с АДПЖ с трансплантацией сердца. Он насчитывает всего 18 человек. Двум третям пациентов операция была выполнена в связи с рефрактерной сердечной недостаточностью, трети – в связи с упорными нарушениями ритма. Средний возраст пациентов на момент выполнения трансплантации сердца составил 40 ± 14 лет, а возраст на момент дебюта заболевания – 24 ± 13 лет. Однолетняя выживаемость после операции равнялась 94%. Выживаемость в течение всего периода наблюдения за пациентами (в среднем $6,2 \pm 4,8$ года) составила 88% [192].

1.9.4. Возможности эпигенетической терапии

В 2014 г. впервые были опубликованы данные о разработках лечения АДПЖ, направленного на устранение последствий патогенных мутаций на биохимическом уровне (т.н. эпигенетической терапии) [100]. В основе лежит использование ингибиторов киназы гликоген-синтазы (GSK3 β). Киназа гликоген-синтазы представляет собой фермент внутриклеточного регуляторного пути WNT, участвующий в каскаде фосфорилирования различных белков, в частности β -катенина. В результате фосфорилирования последнего запускается процесс его деградации под воздействием убиквитина, вследствие чего нарушается процесс регуляции экспрессии генов, ответственных за нормальное формирование десмосомного комплекса [49, 100].

В нескольких экспериментальных моделях АДПЖ с использованием рыбы-зебры и мышей была наглядно продемонстрирована роль GSK3 β в патогенезе этого заболевания. У здоровых особей GSK3 β равномерно распределена в цитоплазме клеток, в то время как у животных с АДПЖ отмечалось перераспределение этого фермента в область вставочных дисков, которые и являются мишенью при АДПЖ [19, 49].

Использование ингибитора GSK3 β SB2 (полное название молекулы – SB216763) у мышей с АДПЖ (были созданы линии с мутациями в генах плакоглобина, плакофилина и

десмоглеина) продемонстрировало уменьшение выраженности фиброза и воспаления в миокарде, а также замедление процессов апоптоза. Клинически отмечались уменьшение количества ЖЭС, увеличение ФВ обоих желудочков и нормализация продолжительности комплекса QRS, а также улучшилась переносимость физических нагрузок и увеличилась выживаемость мышей при интенсивных физических нагрузках на 70% [49]. Важно отметить, что хороший эффект наблюдался у всех мышей, получавших терапию SB2, независимо от того, в каком гене десмосом была локализована мутация.

В настоящее время подобные исследования находятся лишь на самых ранних стадиях разработки и, по всей видимости, специфические ингибиторы GSK3 β не скоро будут применены у пациентов с АДПЖ. Тем не менее есть надежда, что в дальнейшем при своевременной диагностике АДПЖ использование эпигенетической терапии позволит предотвратить прогрессирование заболевания и уменьшить выраженность уже имеющихся клинических проявлений.

* * *

Таким образом, на сегодня общепризнанной является генетическая теория возникновения АДПЖ, в соответствии с которой в основе заболевания лежат мутации в десмосомных и недесмосомных генах, ведущие к нарушению межклеточных контактов и фиброзно-жировому замещению миокарда ПЖ. Граница между участками фиброзного замещения и сохранного миокарда является субстратом для желудочковых нарушений ритма. Есть данные по отдельным гено-фенотипическим корреляциям, однако этот вопрос заслуживает более широкого рассмотрения, не изучались корреляции различных мутаций с клиническими формами заболевания.

Диагностика АДПЖ сложна и требует комплексного подхода. В настоящее время используются критерии TFC-2010: на основании структурных, гистологических, электрокардиографических, аритмических и генетических признаков заболевания оцениваются большие и малые критерии, в соответствии с которыми выделяются разные степени достоверности диагноза (достоверный, вероятный, возможный). Чувствительность и специфичность любого признака не являются 100%, поэтому целесообразен поиск дополнительных критериев АДПЖ.

Одним из самых острых вопросов является роль миокардита при АДПЖ. Сопутствующий миокардит диагностирован у 40% пациентов с АДПЖ, частота выявления кардиотропных вирусов миокарде достигает 60–100%. Есть мнение, что острый миокардит может являться «горячей фазой» заболевания и наблюдается в дебюте АДПЖ. Также считается, что наличие миокардита ассоциировано с более тяжелым течением АДПЖ и

развитием ХСН за счет прогрессирования фиброзно-жирового замещения миокарда. Природа миокардита (первичная или вторичная, аутоиммунная) и его роль в клиническом течении и исходах заболевания неясны, отсутствуют сведения о лечении миокардита у пациентов с АДПЖ. Не разработаны принципы дифференциальной диагностики АДПЖ и изолированного миокардита, который может полностью имитировать клиническую картину АДПЖ.

Представлены имеющиеся на сегодняшний день классификации АДПЖ. Классификация G. Fontaine создана на основе наблюдения за 4 пациентами, в ней не совсем ясны взаимоотношения между предложенными клиническими формами, а также роль миокардита при каждой из них. Во второй классификации выделялись правожелудочковые и левожелудочковые формы, однако отдельные подтипы АДПЖ представляли всевозможные клинические состояния, в основе которых, согласно TFC-2010, может и не лежать АДПЖ, а наличие миокардита допускалось лишь при одной из левожелудочковых форм. Ни одна из этих классификаций не получила широкого применения в клинической практике, поскольку не определяет подходов к лечению.

Освещены вопросы медикаментозного и интервенционного лечения пациентов с АДПЖ, в том числе первые и на сегодняшний день единственные Рекомендации по ведению пациентов с АДПЖ от 2015 г. В настоящее время отсутствуют данные о подходах к лечению пациентов с АДПЖ в зависимости от клинической формы болезни, нет рекомендаций по выбору конкретных антиаритмических препаратов, при выборе тактики лечения не учитывается отсутствие или наличие сопутствующего миокардита.

Таким образом, цель настоящего исследования – установить основные клинические формы 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 – представляется нам весьма актуальной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Критерии включения и невключения в исследование, критерии исключения

В исследовании были выделены основная группа и группа сравнения. Обязательными *критериями включения* пациента в исследование, независимо от группы, были возраст старше 18 лет и наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании, 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., форма информированного согласия представлена в Приложении).

В основную группу вошли пациенты с достоверным, вероятным или возможным диагнозом АДПЖ в соответствии с международными критериями диагностики 2010 г. [129], таблица 2 (см. в главе 1). Нами принято решение включать в исследование не только пациентов с достоверным диагнозом АДПЖ, так как пациенты с вероятным и возможным диагнозом АДПЖ также находятся в группе повышенного риска ВСС и нуждаются в наблюдении, в ходе которого степень достоверности диагноза нередко изменяется в большую сторону. Это происходит как в силу естественного течения заболевания (появляются новые критерии АДПЖ), так и в связи с генетическим подтверждением диагноза.

В группу сравнения включались пациенты, которые имели лишь отдельные критерии АДПЖ, недостаточные для постановки вероятного, возможного или определенного диагноза:

- частая правожелудочковая экстрасистолия (более 5000/сут.) и/или неустойчивая правожелудочковая тахикардия при отсутствии очевидного структурного заболевания сердца;
- устойчивая правожелудочковая тахикардия при отсутствии очевидного структурного заболевания сердца;
- дилатация правого желудочка больше 35 мм по данным ЭхоКГ, при отсутствии пороков сердца, первичной легочной гипертензии и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

В исследование *не включались* пациенты, у которых имелся хотя бы один из следующих критериев:

- 1) возраст младше 18 лет;
- 2) беременность, кормление грудью;
- 3) умственная отсталость, недееспособность;
- 4) декомпенсированные психические расстройства;

5) декомпенсированные врожденные пороки сердца с перегрузкой правых отделов сердца;

6) тромбоэмболия легочной артерии;

7) первичная легочная гипертензия;

8) легочное сердце;

9) несоответствие критериям включения в основную группу и группу сравнения.

Критерии 5–8 были введены в связи с тем, что в результате перечисленных состояний могут отмечаться значительная дилатация ПЖ со снижением его ФВ и нарушения ритма, которые удовлетворяют критериям диагностики АДПЖ, однако в основе этих изменений лежат другие заболевания.

Единственным *критерием исключения* был отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.2. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

2.2.1. Основная группа

В основную группу вошло 54 пациента, средний возраст которых составил $38,7 \pm 14,1$ года (от 18 до 79 лет), 31 женщина и 23 мужчины (57,4% и 42,6%, соответственно). Средний срок наблюдения составил 21 [6; 60] мес. (от 1 мес. до 19 лет). Достоверный диагноз АДПЖ был установлен 34 пациентам (63%), вероятный – 18 (33,3%), а возможный – 2 (3,7%). Частота встречаемости больших и малых критериев АДПЖ у пациентов с различной вероятностью диагноза представлена в таблице 3.

Из больших ЭКГ-критериев наиболее часто отмечались нарушения деполяризации (наличие ϵ -волны) и реполяризации (негативные зубцы T в правых грудных отведениях), а также ЖТ типичной морфологии. Под ϵ -волной мы понимали дополнительную отрицательную волну сразу после окончания зубца S в отведениях V_1 – V_2 , которая воспроизводилась на повторных ЭКГ. У ряда пациентов мы наблюдали ее только в нижних отведениях (II, III, aVF), но к диагностическим критериям этот признак не относили, а рассматривали лишь как проявление выраженных электрических изменений ПЖ. В случае, если изменения на ЭКГ не являются типичной ϵ -волной, однако есть основания предполагать у пациента АДПЖ, выполнялась ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) с целью детекции ППЖ и оценивалась продолжительность конечной активации QRS. Негативные зубцы T отличались выраженной лабильностью и не всегда регистрировались постоянно даже на ЭКГ у пациентов с достоверным диагнозом по другим группам критериев. Мы учитывали наличие негативных зубцов T в качестве большого

критерия даже в тех случаях, когда они были переменными. К ЖТ типичной морфологии в соответствии с Критериями диагностики АДПЖ от 2010 г. мы относили устойчивую или неустойчивую ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ и верхней осью (негативные или неопределенные комплексы QRS в отведениях II, III, aVF и положительные в aVL).

Таблица 3

**Частота встречаемости критериев АДПЖ у пациентов
с различной вероятностью диагноза**

Признак	Диагноз		
	достоверный	вероятный	возможный
Количество пациентов	34	18	2
<i>Большие критерии</i>	2 [2; 3]	1 [0,75; 1]	0
МРТ-критерий (индексированный объем ПЖ по TFC и/или ФВ менее 40%)	23	12	0
ε-волна	13	1	0
отрицательные T в V_1-V_3	15	1	0
ЖТ типичной морфологии	13	0	0
морфологический критерий	3	0	0
патогенная мутация	14	0	1
<i>Малые критерии</i>	1 [1; 2]	1 [1; 1,5]	2 [2; 2]
МРТ-критерий (индексированный объем ПЖ по TFC и/или ФВ 40- 45%)	5	3	0
ППЖ и/или конечная часть $QRS_{V_1} \geq 55$ мс	12	2	0
отр. T в V_1-V_2 или до V_4 с полной блокадой ЛНПГ или отр. T в V_5-V_6	9	2	1
более 500 ЖЭ в сутки или ЖТ нетипичной морфологии	21	18	2
ВСС или вероятная АДПЖ в семье	2	1	1
<i>Дополнительные критерии</i>			
низкий вольтаж QRS	16	0	0
жир в миокарде (МРТ и/или МСКТ)	17	10	1

Важным этапом постановки диагноза являлось проведение ДНК-диагностики, так как обнаружение патогенной мутации является дополнительным большим критерием и переводит диагноз из категории вероятного или возможного в категорию достоверного.

В качестве дополнительных критериев диагностики нами использовались снижение вольтажа комплекса QRS в отведениях от конечностей на стандартной ЭКГ (амплитуда $QRS < 0,5$ mV во всех отведениях) и наличие включений жира в миокарде, выявляемое при МРТ или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца. Поскольку эти критерии в настоящее время не являются официально утвержденными, на степень достоверности диагноза они не влияли и имели вспомогательное диагностическое значение.

У абсолютного большинства пациентов в силу основного заболевания отмечались желудочковые нарушения ритма. Среднее количество ЖЭС в сутки составило 16,9 [3,3; 33,5] тыс. Количество ЖЭС более 500 в сутки, что является малым критерием АДПЖ, регистрировалось у 476 (87%) пациентов. У остальных пациентов, у которых ЖЭС отсутствовали или их количество не достигало диагностически значимого, регистрировалась ЖТ (в основном, устойчивая). ЖТ (устойчивая и/или неустойчивая) регистрировалась у 31 (57,4%) пациента. Обмороки в анамнезе отмечались реже – лишь у 17 (31,5%) человек. У 16 из 17 пациентов обмороки возникали внезапно, без предвестников и вегетативной симптоматики, поэтому их генез с большой долей вероятности расценивается нами как аритмический. Обращает на себя внимание факт практически полного отсутствия наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) у пациентов в основной группе: 4 [0; 17]. Более подробно структура нарушения ритма у пациентов основной группы представлена в таблице 4.

Таблица 4

**Основные нарушения ритма и проводимости сердца
у пациентов основной группы**

Признак	<i>n</i>	%
Число ЖЭС/сутки (тысячи)	16,9 [3,3; 33,5]	--
Наличие неустойчивой ЖТ	31	57,4
Наличие устойчивой ЖТ	19	35,2
ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ и верхней осью	13	24,1
ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ и нижней или неизвестной осью	18	33,3
Число НЖЭС/сутки, шт.	4 [0; 17]	–
Наличие мерцательной аритмии (МА)	10	18,5
Наличие трепетания предсердий (ТП)	1	1,9
Синдром слабости синусового узла (СССУ)	2	3,7
Атриовентрикулярная (АВ) блокада I ст.	8	14,8
Полная блокада ПНПГ	5	9,3
Неполная блокада ПНПГ	8	14,8
Полная блокада ЛНПГ	1	1,9
Блокада передней ветви ЛНПГ	2	3,7

При оценке структурных и функциональных изменений ПЖ мы отдавали предпочтение МРТ сердца, так как при ЭхоКГ в связи со сложной геометрией ПЖ оценка его размеров и наличия локальных нарушений сократимости (региональная акинезия, дискинезия или аневризма) представляет объективные трудности. ЭхоКГ-критерии АДПЖ оценивались нами лишь у 1 пациента, которому невозможно было провести МРТ сердца в связи с имплантированным ИКД, а при ЭхоКГ визуализировалось несомненное увеличение размеров ПЖ в сочетании с его гипокинезами. Частота встречаемости больших и малых МРТ-критериев представлена в таблице 3. МРТ сердца в основной группе было выполнено подавляющему большинству пациентов: 49 (90,7%). Основным противопоказанием к исследованию было

наличие имплантированных устройств (электрокардиостимулятор (ЭКС), ИКД). Усредненные МРТ и ЭХО-КГ параметры пациентов основной группы отражены ниже в таблице 5.

Таблица 5

ЭхоКГ- и МРТ-параметры пациентов основной группы

Признак	Значение
<i>МРТ-параметры</i>	
КДР ПЖ, см	4,1±1,1
Индексированный объем ПЖ, мл/м ²	88,8±25,4
ФВ ПЖ, %	42,8±11,8
КДО ПЖ, мл	159,6±55
Конечный систолический объем (КСО) ПЖ, мл	88,4±32,3
<i>ЭхоКГ-параметры</i>	
КДР ЛЖ, см	5,2±0,8
КДО ЛЖ, мл	112,8±35,4
ФВ ЛЖ, %,	60 [49,3; 65,8]
ПП, мл	48 [36; 68]
ЛП, мл	64,8±37,7
Передне-задний размер (ПЗР) ПЖ, см	2,8±1,0
Толщина свободной стенки ПЖ, мм	3,25 [3,0; 4,0]
Митральная регургитация (МР), степень	1 [1;0]
Трикуспидальная регургитация (ТР), степень	1 [1;0]
Е/А	1,3±0,4
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), мм рт. ст.	22,5 [20,3; 26,8]

Клинические проявления ХСН в основной группе отмечены у 21 (38,9%) пациента, однако на первое место в клинической картине ХСН выходила лишь у 8 больных (14,8%). Средние значения стадии ХСН по Стражеско – Василенко и функционального класса по NYHA среди пациентов, у которых диагностирована ХСН, составили IIА [I; IIБ], и 2 [1; 2,75], соответственно. Структура стадий и функционального класса ХСН представлена на рисунке 4.

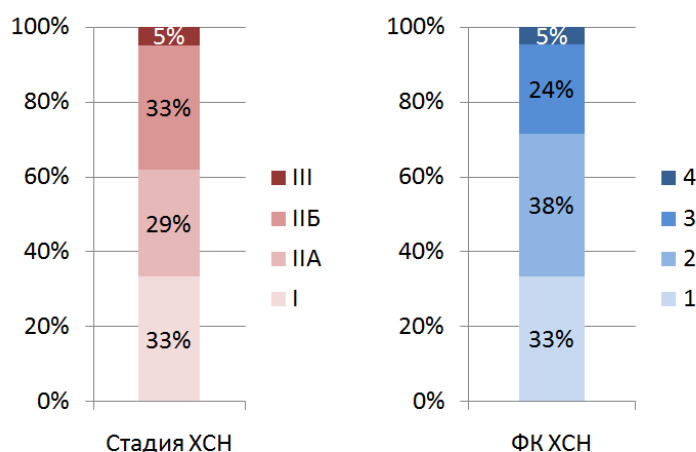


Рисунок 4. Стадия ХСН по Стражеско – Василенко и функциональный класс ХСН по NYHA у пациентов основной группы с клиническими проявлениями ХСН

2.2.2. Группа сравнения

В группу сравнения вошел 61 пациент. Средний возраст больных составил $45,6 \pm 14,2$ года (от 18 до 81 года), 33 женщины и 28 мужчин (54,1% и 45,9%, соответственно). Средний срок наблюдения составил 13 [7,5; 28] мес. (от 1 мес. до 22 лет).

Целью набора группы сравнения было выявить отличия пациентов с различными (в том числе не вполне типичными) клиническими формами АДПЖ от сходных с ними по ключевым клиническим проявлениям больных без АДПЖ, которые нуждались в проведении дифференциальной диагностики с данным заболеванием, и разработать уточненные критерии дифференциальной диагностики для каждой из форм АДПЖ.

Больные в группе сравнения были подобраны таким образом, чтобы клинически они походили на пациентов с АДПЖ по одному из ключевых признаков. У любого пациента из группы сравнения присутствовал лишь один из малых критериев АДПЖ (частая правожелудочковая экстрасистолия и/или ЖТ без очевидного структурного заболевания сердца или дилатация ПЖ). В случае, если у пациента в ходе обследования обнаруживался хотя бы еще один малый критерий АДПЖ, такие пациенты исключались из группы сравнения и переводились в основную группу, так как наличие двух малых критериев соответствует возможному диагнозу АДПЖ. Таким образом, в зависимости от того, какие критерии АДПЖ отмечались у пациентов, в группе сравнения было выделено три основных подгруппы пациентов:

- 1) с изолированной частой ЖЭС или неустойчивой ЖТ в отсутствие очевидного структурного заболевания сердца;
- 2) с устойчивой ЖТ без очевидного структурного заболевания сердца;
- 3) с дилатацией ПЖ.

В подгруппу с изолированной частой ЖЭС или в сочетании с эпизодами неустойчивой ЖТ без структурного заболевания сердца было включено 24 пациента. Среди них преобладали женщины (70,8%), средний возраст $39,6 \pm 14$ лет (от 18 до 64 лет). Среднее количество ЖЭС за сутки составило 15,8 [9,6; 22,3] тыс. Эпизоды неустойчивой ЖТ регистрировались у 8 (33,3%) больных. Средний срок наблюдения за этими пациентами составил 18,5 [9,75; 51,7] мес. (от 1 мес. до 7 лет). Дифференциальный диагноз в этой подгруппе, помимо АДПЖ, проводился с активным миокардитом.

В подгруппу с устойчивой правожелудочковой тахикардией без структурного заболевания сердца было включено 9 пациентов. Подбор этих больных представлял наибольшую сложность в связи с их редкой встречаемостью. Среди них так же, как и в предыдущей подгруппе, преобладали женщины, $n = 8$ (88,9%), средний возраст $53,3 \pm 15$ лет

(от 18 до 64 лет). Среднее количество ЖЭС за сутки составило 5,5 [0,4; 16] тыс. При этом у 3 пациентов количество ЖЭС/сут. было менее 500. Средний срок наблюдения за этими больными составил 9 [1; 28] мес. (от 1 мес. до 22 лет). В этой подгруппе дифференциальный диагноз проводился с АДПЖ, каналопатиями, НКМ, активным миокардитом и ишемической болезнью сердца (ИБС). Типичных для ИБС жалоб не предъявлял никто из этих пациентов. В рамках исключения ИБС, помимо нагрузочных проб, 1 пациенту была выполнена коронароангиография (КАГ, коронарные артерии интакты), ещё 5 пациенткам – МСКТ коронарных артерий (у трех обнаружен гемодинамически незначимый изолированный стеноз передней межжелудочковой артерии, не превышающий 50%).

В подгруппу с дилатацией ПЖ при отсутствии пороков сердца, первичной легочной гипертензии и ТЭЛА вошло 20 больных. У подавляющего большинства пациентов в этой группе отмечается синдром ДКМП различного генеза (рисунок 5) с преобладанием поражения правых отделов (соотношение КДР ЛЖ к переднезаднему размеру ПЖ, измеренных при ЭХО-КГ, не более 1,5). Диагнозы миокардита и саркоидоза подтверждены морфологически у 8 и 1 больного, соответственно, в остальных случаях диагноз поставлен на основании данных комплексного обследования. Диагноз генетически детерминированной ДКМП был основан на ряде признаков, типичных для генетических кардиомиопатий (КМП), и результатах ДНК-диагностики (у 1 больного обнаружена мутация в гене ламина, еще у 2 результаты в работе). В этой подгруппе преобладали мужчины (80%). Средний возраст пациентов $48,7 \pm 12,3$ года. Среднее количество ЖЭС за сутки в этой подгруппе было самым малочисленным из всей группы сравнения: 1 [0,17; 3] тыс. Средний срок наблюдения за этими больными составил 10,5 [4,3; 21,3] мес. (от 1 мес. до 7 лет). В этой подгруппе основной дифференциальный диагноз проводился с первичной ДКМП, легочным сердцем, ТЭЛА и миокардитом.

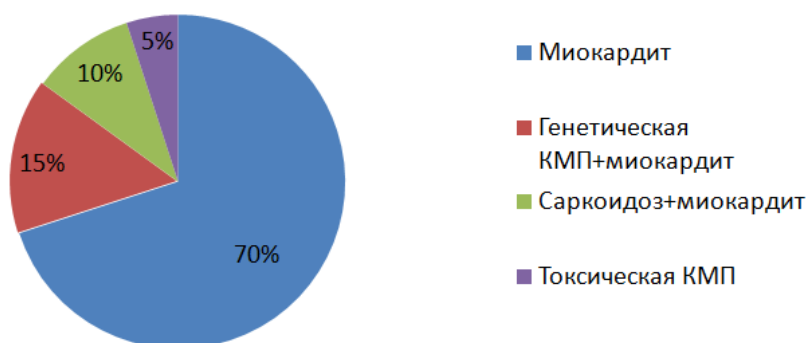


Рисунок 5. Структура этиологии ДКМП в подгруппе с дилатацией ПЖ

Структура нарушения ритма и проводимости, которые регистрировались в группе сравнения, представлена в виде таблицы 6. Синкопальные состояния в группе сравнения

были отмечены у 7 (11,5%) пациентов в группе сравнения и еще у 5 (8,2%) – предобморочные состояния. С учетом верифицированных у этих больных желудочковых нарушений ритма нельзя исключить аритмическую природу этих обмороков.

Таблица 6

**Основные нарушения ритма и проводимости сердца
у пациентов группы сравнения**

Признак	N	%
Число ЖЭ/сутки (тысячи)	5,9 [0,8; 16]	–
Наличие неустойчивой ЖТ	42	68,9
Наличие устойчивой ЖТ	12	19,7
Наличие МА	21	34,4
Наличие ТП	2	3,3
СССУ	1	1,6
АВ блокада I ст.	8	13,1
Полная блокада ПНПГ	4	6,6
Неполная блокада ПНПГ	3	4,9
Полная блокада ЛНПГ	4	6,6
Блокада передней ветви ЛНПГ	3	4,9

Для оценки размеров камер сердца, клапанного аппарата и систолической функции ЛЖ в группе сравнения мы отдавали предпочтение ЭхоКГ, так как это исследование было выполнено всем пациентам ($n = 61$), а МРТ – лишь 33 (54,1%). ЭхоКГ-параметры пациентов, вошедших в группу сравнения, представлены в таблице 7.

Таблица 7

Эхо-КГ-параметры пациентов группы сравнения

Эхокардиографические параметры	Значения
КДР ЛЖ, см	5,4±0,8
КДО ЛЖ, мл	124 [102; 149]
КСО ЛЖ, мл	64,3±33,1
Фракция выброса ЛЖ, мл	56 [31;60]
Объем ЛП, мл	74 [41,8; 115]
Объем ПП, мл	50,5 [36,3; 118,3]
ПЗР ПЖ, см	2,8 [2,1; 4,0]
СДЛА, мм. рт. ст.	42,9±10,6
Толщина свободной стенки ПЖ, мм	3,5 [3; 4]
Толщина МЖП, мм	9 [8;10]
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	9 [9;10]
МР, степень	1 [0; 2]
ТР, степень	0,5 [0; 2]

Клинические проявления ХСН отмечены у 29 (47,5%) пациентов в группе сравнения. Средние значения стадии ХСН по Стражеско – Василенко и функционального класса по NYHA среди пациентов, у которых диагностирована ХСН, составили IIБ [IIА; IIБ], и 3 [2; 3], соответственно. Структура стадий и функционального класса ХСН представлена на рисунке 6.

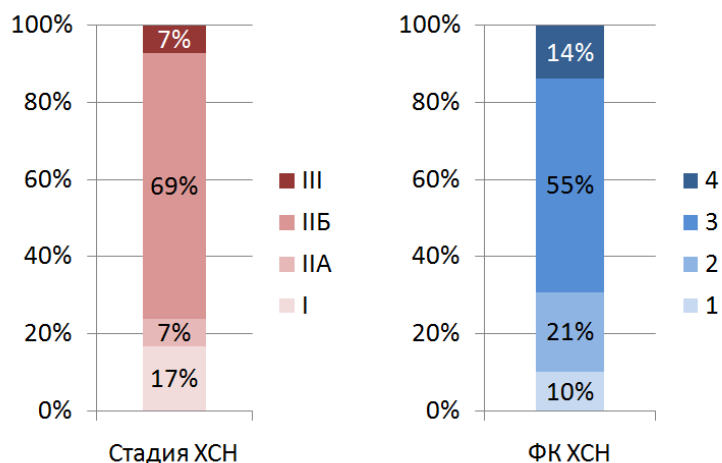


Рисунок 6. Стадия ХСН по Стражеско – Василенко и функциональный класс ХСН по NYHA у пациентов группы сравнения с клиническими проявлениями ХСН

2.3. Методы обследования

Обследование и лечение пациентов проводились на базе кардиологического отделения Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова (ФТК) и межклинических отделений функциональной, ультразвуковой диагностики, отдела лучевой диагностики, кабинета ЭХО-КГ клиники кардиологии, а также отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения и интервенционной кардиологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета, до 2017 г. – ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова) в период с 2008 г. по 2018 г. Исследование является частично ретроспективным, частично – проспективным.

Общеклиническое обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза и объективное обследование больного.

При сборе семейного анамнеза большое значение уделялось внезапным смертям у родственников, в особенности, в возрасте до 35 лет, наличию кардиомиопатий, нарушений ритма и проводимости у родственников первой и второй степени. Тщательно уточнялись давность дебюта заболевания, связь с перенесенной инфекцией, наличие острого начала, сопутствующих иммунологических проявлений с целью диагностики сопутствующего

АДПЖ или изолированного миокардита. Собирались сведения о нарушениях ритма, регистрировавшихся до обращения в ФТК, об объеме проводимой ранее антиаритмической терапии, ее эффекте, о синкопальных состояниях в анамнезе (их частота, наличие предобморочных состояний, продолжительность потери сознания). Кроме того, детально анализировались старые ЭКГ пациентов, если таковые имелись, с целью оценки динамики изменений реполяризации (наличие ϵ -волны, уширения QRS, расщепления QRS) и депполяризации (негативные зубцы T в различных отведениях).

Стандартное лабораторное обследование проводилось на базе ПМГМУ имени И.М. Сеченова и включало в себя общий и биохимический анализы крови, электрофорез белков, иммунологический анализ крови (уровень СРБ, антистрептолизина-О, РФ, стандартного АНФ, антител к ДНК), определение тиреоидных гормонов, коагулограмму с уровнем фибриногена.

Помимо стандартных лабораторных исследований подавляющему большинству пациентов проводились специализированные исследования, такие как определение титров антикардиальных антител (Ат), определение маркеров кардотропной вирусной инфекции. В основной группе всем пациентам проведена ДНК-диагностика АДПЖ.

Определение титров антикардиальных Ат в сыворотке крови выполнялось методом непрямого иммунофлюоресцентного анализа в отделе клинической патологии ФНИЦ трансплантологии и искусственных органов имени акад. В.И. Шумакова. Определялись титры Ат к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца и ядер кардиомиоцитов. Фрагменты миокарда быка замораживали в жидком азоте, затем приготовленные в криостате срезы обрабатывали сывороткой пациента в различных разведениях. После инкубации срезы промывались фосфатным буфером и на них наносились антитела против IgG человека, меченные ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом) производства ФНИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи. После инкубации срезы промывались фосфатным буфером и закрывались покровными стеклами с использованием 60% глицерина.

Для учета результатов применялся люминесцентный микроскоп Leica (DM4000B) при увеличении $\times 400$. Оценивалось наличие флюоресцентного свечения различных структур миокарда быка, обработанного сывороткой пациента в каждом из разведений (от 1:40 до 1:320). Нормальные значения представлены в таблице 8. Диагностически значимыми считалось обнаружение антинуклеарных Ат в любом титре, остальных Ат – в титрах 1:160-1:320 и выше. Проводилась комплексная оценка всего спектра Ат пациента.

Данный метод применяется с 1970-х гг. и изначально использовался для определения антикардиальных Ат у больных ревматизмом [1]. При обследовании здоровых доноров регистрировались нормальные или незначительно повышенные титры антикардиальных Ат, существенного повышения не регистрировалось [6].

Нормы титров антикардиальных антител

Показатель	Норма
Антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов (АНФ)	нет
Антитела к антигенам эндотелия (АтЭ)	титр Ат 1:40 (дети и лица до 30 лет) 1:80 (взрослые)
Антитела к антигенам кардиомиоцитов (АтКМЦ)	
Антитела к антигенам гладкой мускулатуры (АтГМК)	
Антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца (АтВПС)	

Это исследование выполнено 43 пациентам в основной группе (79,6%) и 53 (86,9%) в группе сравнения. Титры антикардиальных Ат в динамике оценены у 22 (40,7%) пациентов в основной группе и у 27 (44,3%) – в группе сравнения. Временной интервал между первым и последним анализами составил в основной группе и в группе сравнения 26 [12; 52] мес. и 8 [6; 12] мес., соответственно.

Качественное определение генома кардиотропных вирусов в крови и/или в миокарде методом полимеразной цепной реакции проводилось в иммунологической лаборатории «ДНК-технология», центре молекулярной диагностики ФГУ ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Использовались праймеры к следующим вирусам: Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV1), Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV2), Cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV), Varicella zoster virus (VZV), Parvovirus B19 (PVB19), Human Herpes Virus 6 (HHV6), Human Herpes Virus 8 (HHV8). Данное исследование выполнено всем пациентам в основной группе и в группе сравнения.

Медико-генетическое консультирование с последующим молекулярно-генетическим исследованием проводилось в лаборатории медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ имени акад. Б.В. Петровского.

ДНК выделяли из периферической крови пациентов стандартным методом фенол-хлороформной депротеинизации. Амплификацию исследуемых фрагментов ДНК проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторах Veriti (Applied Biosystems, США) и «Терцик» («ДНК-технология», Россия).

Анализ кодирующих и прилежащих интронных последовательностей генов из диагностического списка АКПЖ: плакофиллина 2 (*PKP2*), десмоглеина 2 (*DSG2*), десмоплакина (*DSP*), десмоколлина (*DSC2*), плакоглобина (*JUP*), трансмембранного белка 43 (*TMEM43*), трансформирующего фактора роста бета-3 (*TGFB3*), фосфоламбана (*PLN*), ламина (*LMNA*), десмина (*DES*), α Т-катенина (*CTTN A3*), а также генов эмерина (*EMD*), α -субъединицы натриевых каналов (*SCN5A*), LIM-связывающего домена (*LDB3*), кристаллина (*CRYAB*), филамина С (*FLNC*) проводили методами:

1) прямого двунаправленного секвенирования по Сенгеру на автоматическом секвенаторе ABI 3730 XL (Applied Biosystems);

2) высокопроизводительного полупроводникового секвенирования на платформе PGM IonTorrent (Thermo Fisher Scientific). Дизайн панели генов для высокопроизводительного секвенирования проводили по технологии AmpliSeq (Thermo Fisher Scientific). Среднее покрытие областей панели 16 исследуемых генов 91,9%. Наличие выявленных мутаций подтверждалось при секвенировании по Сенгенру.

Далее производилась оценка частот встречаемости выявленных генетических вариантов в группе здоровых добровольцев, биоинформатический анализ эффекта выявленных мутаций при помощи ресурсов Polyphen и SIFT.

ДНК-диагностика проводилась всем пациентам в основной группе.

Стандартное инструментальное обследование было выполнено всем пациентам в основной группе и в группе сравнения и включало в себя поверхностную ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальную ЭхоЭКГ.

Регистрация ЭКГ проводилась при помощи аппаратов «Schiller» и «Marquette Mac 6» со скоростью 25 мм/с и амплитудой 10 мм/мВ в положении пациента лежа на спине. Проводился стандартный анализ ЭКГ. Особое внимание уделялось определению вольтажа комплекса QRS в отведениях от конечностей, анализу конечной части комплекса QRS, изменениям зубцов *T*. В случае, если удавалось зарегистрировать эпизоды устойчивой или неустойчивой ЖТ, оценивались их морфология и ось: наличие ЖТ, типичной для АДПЖ (форма QRS, как при блокаде ЛНПГ, верхняя ось), является большим критерием диагностики, любой другой ЖТ – малым. При подозрении на ϵ -волну или при оценке продолжительности конечной активации QRS выполнялась ЭКГ на скорости 50 мм/с. В случае, когда имеющиеся изменения конечной части QRS не являлись типичной ϵ -волной и продолжительность конечной активации QRS не достигала диагностически значимых критериев, пациенту проводилось ЭКГ высокого разрешения.

ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР): регистрация ЭКГ выполнялась в трёх ортогональных отведениях по Франку (X, Y, Z). Во время записи больной находился в горизонтальном положении, в состоянии полного покоя. Уровень шума не превышал 0,3 мкВ. Ввод сигнала (300 синусовых комплексов) в персональный компьютер осуществлялся при помощи электрокардиоанализатора «Кардис» («Геолинк-электроникс», РФ). В ходе компьютерной обработки происходили усиление, фильтрация и усреднение кардиоциклов, при помощи фильтров Баттерворда и быстрого преобразования Фурье входящий сигнал раскладывался на гармонические колебания, из которых анализировались низкоамплитудные (5–20 мкВ) и высокочастотные (20–50 Гц) составляющие. Показатели ППЖ и их нормы (использовались значения из Модифицированных критериев диагностики АДПЖ 2010) представлены в таблице 9. Малым критерием АДПЖ считалось наличие ППЖ

по 1-3 параметрам при условии отсутствия расширения QRS ≥ 110 мс на стандартной ЭКГ. Данное исследование выполнено 20 пациентам, ППЖ зарегистрированы у половины из них.

Таблица 9

Показатели поздних потенциалов желудочков

Показатель	Характеристика	Норма
Total QRSf	Продолжительность фильтрованного QRS	< 114 мс
LAS 40	Продолжительность низкоамплитудных сигналов (< 40 мкВ) в конце QRS	< 38 мс
RMS 40	Среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS	> 20 мкВ

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с помощью аппаратов «Schiller MT-100» и «Холтер ДМС МЭКГ-НС-02м». Особое внимание уделялось наличию и характеристике желудочковых нарушений ритма. Малому критерию АДПЖ соответствует более 500 ЖЭС/сут. или наличие устойчивой/неустойчивой ЖТ из ПЖ. Наличие типичной для АДПЖ ЖТ является большим критерием, но точно оценить морфологию ЖТ при помощи Холтеровского мониторирования ЭКГ невозможно, поэтому полученные при суточном мониторировании ЭКГ данные расценивались только как малый критерий. Исследование проводилось как на чистом фоне, так и на фоне антиаритмической терапии для оценки её эффекта.

Контрольное суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру выполнено 31 (57,4%) пациенту в основной группе и 43 (70,5%) – в группе сравнения. Средний временной интервал между первым и последним исследованиями составил 28 [12; 60] мес. в основной группе и 12 [9; 21] мес. в группе сравнения.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась с помощью аппаратов «Acuson Sequoia C256» и «General Electric Vivid 7» по стандартному протоколу в положении больного лежа на левом боку и на спине. Оценивались размеры камер сердца, толщина стенок, ФВ ЛЖ (по Simpson в четырехкамерной и двухкамерной проекциях), диастолическая функция ЛЖ (по соотношению E/A), состояние клапанного аппарата, наличие легочной гипертензии, НКМ ЛЖ (с расчетом соотношения толщины компактного и некомпактного слоев определением лакунарного кровотока).

Контрольная ЭхоКГ выполнена 28 (52%) пациентам в основной группе и 25 (41%) – в группе сравнения. Средний временной интервал между первым и последним исследованиями составил 30 [12; 59] мес. в основной группе и 9 [4; 13,5] мес. в группе сравнения.

МРТ сердца с контрастным усилением гадолинием (препарат гадовист) с толщиной срезов 4–6 мм проводилась в ЛРЦ Росздрава или НЦССХ имени А.Н. Бакулева. Особое

внимание уделялось характеристикам ПЖ: его ФВ, КДО, соотношению КДО и ППТ, толщине стенки и участкам ее истончения, наличию гипо-/дискинезов, аневризм, включений жировой плотности, «наползанию» на миокард ПЖ эпикардального жира. Кроме того, оценивались размеры остальных камер сердца, наличие жидкости в полости перикарда и уплотнение листков перикарда, отсроченного накопления контрастного препарата. МРТ сердца проведено 49 пациентам в основной группе и 33 – в группе сравнения.

Мультиспиральная компьютерная томография сердца (МСКТ) с в/в контрастированием омнипаком-350 проводилась в отделении лучевой диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова. Использовался 320-спиральный компьютерный томограф Toshiba Aquillion One. Оценивались состояние коронарных артерий, наличие отсроченного накопления контрастного препарата, некомпактного слоя в миокарде, участков жировой инфильтрации миокарда, внутрисердечного тромбоза. Пациентам с имплантированными устройствами (ЭКС, ИКД) выполнялось МСКТ сердца в связи с невозможностью проведения МРТ. Исследование выполнено 17 больным в основной группе и 6 – в группе сравнения.

Сцинтиграфия миокарда проводилась в отделении радионуклидной диагностики ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова. Исследование проводилось с использованием радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc , который представляет собой комплекс технеция-99м с 2-метоксиизобутилизонитрилом. Оценивалось наличие диффузного неравномерного распределения РФП и очаговых дефектов перфузии в покое. Исследование выполнено 5 пациентам в основной группе и 17 – в группе сравнения.

КАГ выполнялась в условиях отделения ангиографии через бедренную или плечевую артерию, с внутривенным контрастированием визипаком. Исследование проводилось для исключения коронарного атеросклероза у ряда больных с синдромом ДКМП и/или устойчивой ЖТ, а также для уточнения данных МСКТ. КАГ выполнена 9 пациентам в основной группе и 13 – в группе сравнения.

Морфологическое исследование миокарда. Материал для исследования был получен либо в ходе ЭМБ ПЖ, либо интраоперационной биопсии миокарда, если пациентам выполнялась операция на открытом сердце, либо при исследовании эксплантированного сердца, либо при аутопсии. Анализ полученного материала выполнялся на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова и включал в себя стандартное гистологическое исследование в световом микроскопе с окраской гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону (для выявления соединительной ткани), по дополнительным показаниям – PAS-реакция с реактивом Шиффа (выявление гликогена и других сложных углеводов), окраска конго-рот на амилоид с исследованием препаратов в поляризирующем свете. В основной группе ЭМБ выполнена 2 пациентам, аутопсия – 2. В группе сравнения морфологическое исследование миокарда выполнено

10 больным (ЭМБ – 7, интраоперационная биопсия миокарда – 1, исследование эксплантированного сердца – 1, аутопсия – 1). Перед проведением ЭМБ больному предоставлялись информация для пациента, которому предполагается проведение эндомикардиальной биопсии, и согласие на ее проведение (одобрены Межвузовским комитетом по этике, протокол № 03-08).

Кроме того, в процессе обследования пациенты подписывали общепринятые в Первом МГМУ имени И.М. Сеченова согласия на обследование в рамках медико-экономических стандартов и на проведение ряда стандартных инструментальных исследований (сцинтиграфии миокарда, МСКТ сердца с в/в контрастированием, КАГ), а также информированное согласие на хранение биологического материала и генетическое исследование, которое применяется в лаборатории медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ имени акад. Б.В. Петровского.

Частота проведения различных исследований в основной группе и в группе сравнения представлена в таблице 10.

Таблица 10

Частота проведения исследований в основной группе и в группе сравнения

Исследование	Основная группа	Группа сравнения
Определение титров антикардиальных Ат в сыворотке крови (первично/в динамике), %	79,6/40,7	86,9/44,3
Качественное определение генома кардиотропных вирусов в крови и/или в миокарде, %	100	100
ДНК-диагностика АДПЖ, %	100	0
Стандартное ЭКГ, %	100	100
ППЖ, %	33,3	3,3
Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (первично/в динамике), %	100/57,4	100/70,5
Трансторакальная ЭхоКГ (первично/в динамике), %	100/52	100/41
МРТ сердца, %	90,7	51,6
МСКТ сердца, %	31,5	9,8
Сцинтиграфия миокарда, %	9,3	27,9
КАГ, %	16,7	21,3
Морфологическое исследование миокарда, %	7,4	16,4

2.4. Методика проведения исследования

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 7. На этапе обследования пациентов в первую очередь оценивалось наличие критериев включения и невключения в исследование. 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 ЖЭ и/или неустойчивая ЖТ); развернутой аритмической формой ($n = 11$, устойчивая ЖТ/ФЖ); АДПЖ с прогрессирующей ХСН ($n = 14$, ХСН является основным клиническим проявлением заболевания).

В группе сравнения больные были также разделены на три подобные подгруппы: пациенты с частой правожелудочковой экстрасистолой без структурного заболевания сердца ($n = 28$); с устойчивой ЖТ без структурного заболевания сердца ($n = 9$); дилатацией ПЖ и желудочковыми нарушениями ритма ($n = 24$). В ходе статистической обработки данных проводилось как сравнение отдельных подгрупп попарно, так и сопоставление основной группы и группы сравнения целиком.

Кроме того, у каждого больного учитывалось наличие или отсутствие сопутствующего миокардита. Сравнивались между собой пациенты с миокардитом и без в основной группе, а также пациенты с миокардитом в основной группе и в группе сравнения.

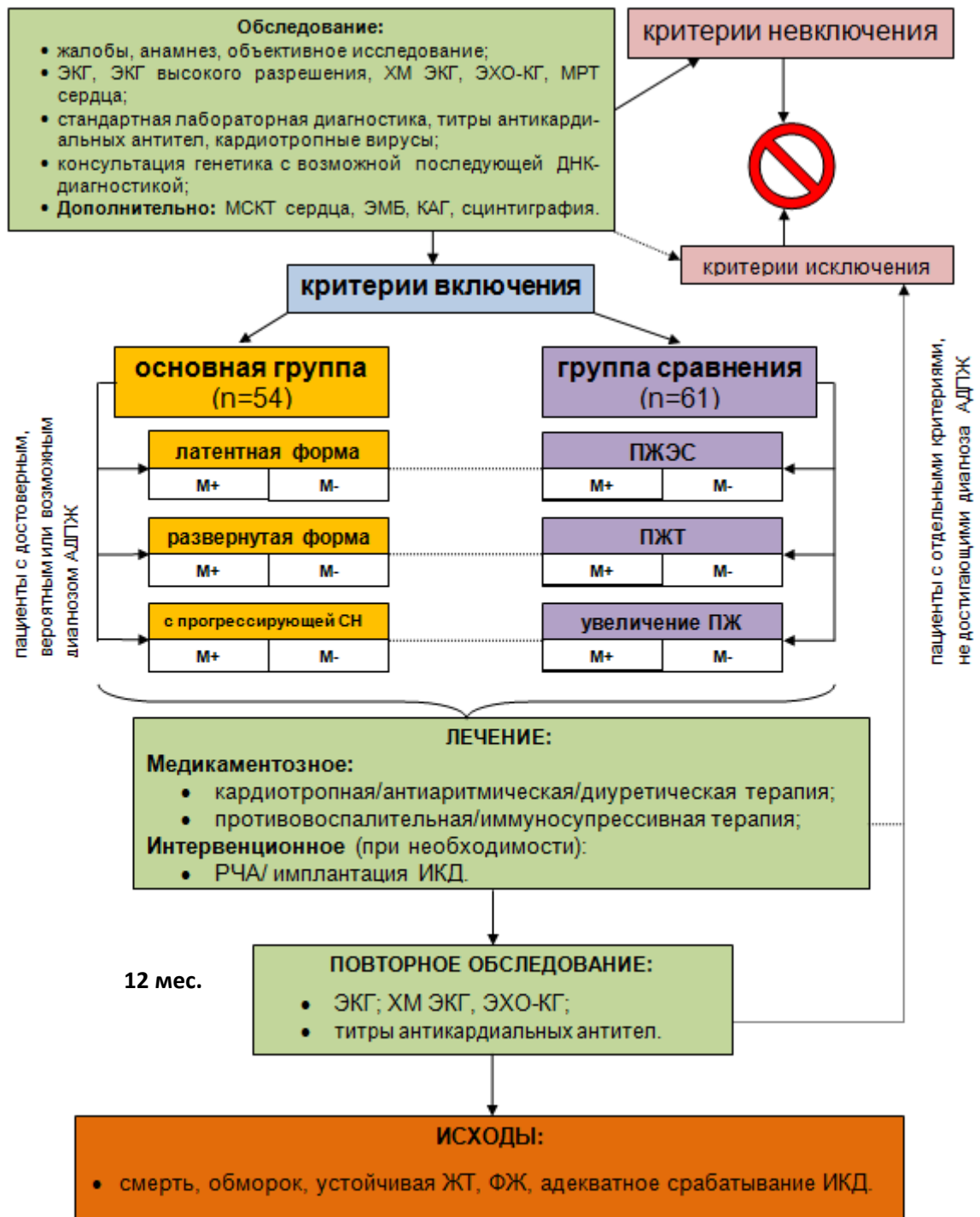
У большей части пациентов диагностика миокардита осуществлялась неинвазивным образом. Для этого использовался предложенный ранее алгоритм неинвазивной диагностики миокардита для больных с аритмическим вариантом и синдромом ДКМП. Алгоритм разработан на основании оценки значимости различных неинвазивных критериев в сопоставлении с данными морфологического исследования миокарда у 100 больных [4]. Наиболее значимые диагностические признаки миокардита подразделялись на большие критерии, за каждый из которых пациенту начислялось по 2 балла, и малые критерии, за наличие каждого из которых начислялось по 1 баллу.

Большие критерии миокардита:

- анамнестическая триада (связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией; острое начало; давность заболевания менее 1 года) или острое начало + связь с инфекцией;
- системные иммунные проявления;
- высокие титры антикардиальных антител.

Малые критерии миокардита:

- возраст от 40 лет;
- острое начало;



М+ – есть миокардит, М– – нет миокардита

Рисунок 7. Дизайн исследования

- связь дебюта/обострения симптомов с инфекцией;
- давность до года;
- ангины/тонзиллит;
- микроваскулярная стенокардия/ишемия (может сочетаться с атеросклерозом);
- вирусный геном в крови;
- лейкоцитоз, СРБ, увеличение СОЭ, фибриногена;

- повышение АСЛО;
- общие иммунные изменения в крови;
- положительный тропонин;
- патологический Q/ комплексы QS на ЭКГ;
- атриомегалия (для пациентов с аритмиями);
- локальные гипокинезы (ЭхоКГ);
- выпот в перикарде;
- нарушения перфузии (сцинтиграфия);
- отсроченное накопление (КТ/МРТ).

После подсчета баллов применялось диагностическое правило, в соответствии с которым определялась вероятность миокардита у пациента:

- 1-2 балла (1 большой / 2 и менее малых критерия) – **низкая**;
- 3-4 (2 больших/ 1 большой и 1-2 малых/ 3-4 малых) – **средняя**;
- 5-7 (3 больших/ 2 больших и 1 малый/ 1 большой и 3-5 малых) – **высокая**;
- 8 и более (3 больших и 2 малых/ 2 больших и 4 малых) – **очень высокая**.

У 2 пациентов в основной группе и у 8 в группе сравнения наличие миокардита было подтверждено морфологически.

На этапе лечения пациентов проводились медикаментозная терапия и, при наличии показаний, интервенционное лечение. Медикаментозное лечение включало в себя подбор антиаритмической и кардиотропной терапии, назначение диуретиков при наличии клинических проявлений ХСН; в случае выявления активного миокардита проводился курс иммуносупрессивной терапии. Интервенционное лечение включало в себя выполнение РЧА аритмогенного фокуса при частой мономорфной ЖЭС или устойчивой ЖТ и имплантацию ИКД. Полностью структура лечения в каждой из подгрупп будет раскрыта в разделе «Результаты».

На этапе контроля через 12 месяцев проводилось повторное обследование пациента, которое подразумевало выполнение ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, ЭХО-КГ, 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. В течение 18 – 24 – 36 – 48 – >60 мес. наблюдалось 33 (61%) – 24 (44%) – 21 (39%) – 18 (33%) – 14 (26%) больных в основной группе и 28 (46%) – 17 (28%) – 14 (23%) – 12 (20%) – 9 (15%) в группе сравнения. Средний срок наблюдения за пациентами основной группы составил 21,5 [6; 60] мес., а в группе сравнения 13 [7,5; 28] мес. Данные о том, скольким пациентам и в какие сроки было проведено в динамике каждое из заявленных исследований, отражены в части 2.3. В случае, если пациент наблюдался в клинике в течение длительного времени и неоднократно проходил вышеперечисленные обследования, при статистической обработке

оценивались данные последних исследований. Часть пациентов из основной группы наблюдались в клинике еще до начала исследования, а в ходе данной научной работы приглашались на контроль. Таким образом, наше исследование является частично ретроспективным, частично – проспективным.

Следует отметить, что набор больных в основную группу продолжался на протяжении всех трех лет диссертационного исследования, так как большее количество пациентов в каждой подгрупп позволяло получить более детальные представления о каждой из клинических форм, однако у пациентов, набранных менее чем за 6 мес. до окончания исследования, не оценивалась динамика показателей. На момент окончания исследования контакт утрачен с 3 пациентами из основной группы и с 9 – из группы сравнения.

При повторных контактах с пациентами, помимо данных лабораторных и инструментальных исследований, оценивались следующие *исходы (конечные точки исследования)*: смерть от кардиологических и иных причин, обмороки, зарегистрированные эпизоды устойчивой ЖТ, ФЖ, адекватные срабатывания ИКД, развитие сердечной недостаточности.

На каждом из этапов исследования пациент мог по собственному желанию выйти из исследования (это единственный критерий исключения), однако таких больных не было.

2.5. Методы статистической обработки

Для статистического анализа данных использовалась программа IBM SPSS Statistics v.22. Дискретные данные представлены в виде распределения абсолютных значений и процентов. Непрерывные данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ среднеквадратичное отклонение в случае приблизительно нормального распределения или в виде квартилей 50 [25; 75] в том случае, если распределение полученных значений значительно отличается от нормального. Для проверки нормальности распределения использовался одновыборочный тест Колмогорова – Смирнова. 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 противном случае использовался *U*-тест Манна – Уитни. При повторных измерениях использовался критерий Уилкоксона. Достоверными (статистически значимыми) считались различия при $p \leq 0,05$.

Для оценки связи между двумя показателями для метрических переменных с приблизительно нормальным распределением использовался коэффициент корреляции Пирсона, для метрических переменных, распределение которых значительно отличается от

нормального, а также для категориальных дихотомических и порядковых переменных использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

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. Также использовался анализ выживаемости по Манну – Уитни, факторы риска искали при помощи регрессии Кокса. В случае если фактор риска был представлен непрерывной переменной, предварительно при помощи ROC-кривых определялось пороговое значение (точка с максимальной суммой чувствительности и специфичности), в соответствии с которым наблюдения разделялись на две группы. Графически показатели выживаемости, в зависимости от отсутствия или наличия факторов риска, представлены в виде кривых Каплана – Майера.

Полученные при статистическом анализе результаты представлены в виде таблиц, графиков и диаграмм, созданных при помощи программы SPSS statistics v.22 и пакета приложений Microsoft Office 2007.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. 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;
- II. Развернутая аритмическая форма – наличие устойчивой ЖТ/ФЖ;
- III. АДПЖ с прогрессирующей ХСН (ХСН является ведущим клиническим проявлением);
- IV. АДПЖ в сочетании с НКМ.

Остановимся подробнее на особенностях каждой из клинических форм АДПЖ по отдельности и в сопоставлении с группой сравнения.

3.1.1. Латентная аритмическая форма

Латентная аритмическая форма проявляется частой желудочковой экстрасистолой и/или эпизодами неустойчивой ЖТ, устойчивая ЖТ не регистрируется.

Данный клинический вариант АДПЖ преобладал в нашей когорте и диагностирован у половины пациентов ($n = 27$). Среди пациентов 2/3 женщины ($n = 18$). Средний возраст $36,7 \pm 11,9$ года (от 18 до 69 лет). Средний срок наблюдения за больными составил 26 [12; 60] мес. Достоверный диагноз был поставлен 14 (51,9%), возможный – 12 (44,4%) и вероятный – 1 (3,7%) пациенту. Процент достоверного диагноза в этой группе был самым низким.

Группа сравнения для этой клинической формы была представлена 24 пациентами с изолированной частой ЖЭС или ЖЭС в сочетании с эпизодами неустойчивой ЖТ без структурного заболевания сердца, среди которых преобладали женщины (70,8%), средний возраст $39,6 \pm 14$ лет (от 18 до 64 лет). Средний срок наблюдения за этими пациентами составил 18,5 [9,75; 51,7] мес. (от 1 мес. до 7 лет).

У большинства пациентов диагноз АДПЖ был заподозрен в связи с частой правожелудочковой экстрасистолой: 20 [9,5; 36] тыс./сут. Частота ЖЭС в группе сравнения была ниже: 15,8 [9,6; 22,4] тыс./сут. Эпизоды неустойчивой ЖТ регистрировались одинаково часто в обеих группах. У 3 пациентов с АДПЖ имелись случаи ВСС в семье, чего не отмечено ни у одного больного в группе сравнения. Кроме того, в основной группе чаще возникали

синкопальные состояния в анамнезе: 3 (11,1%) vs 1 (4,2%). Наиболее частым ошибочным диагнозом, с которым к нам направлялись пациенты с этой клинической формой, была идиопатическая ЖЭС. Основным дифференциальный диагноз латентной аритмической формы АДПЖ проводился с изолированным активным миокардитом. Клинические характеристики основной группы и группы сравнения представлены в таблице 11.

Таблица 11

**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	-
Срок наблюдения, мес.	26 [12; 60]	18,5 [10; 52]	н/д
Возраст, лет	36,7±11,9	39,6±14,1	н/д
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	11,1	0	н/д
Количество ЖЭС/сутки (тысячи)	20 [9,5; 36]	15,8 [9,6; 22,4]	н/д
Обмороки, %	11,1	4,2	н/д
Неустойчивая ЖТ, %	33,3	33,3	н/д
Низкий вольтаж QRS на ЭКГ, %	18,5	0	0,034
АВ блокада I степ., %	11,1	0	н/д
Неполная блокада ПНПГ, %	11,1	0	н/д
Мерцательная аритмия, %	7,4	12,5	н/д
Мутация, %	11,1	—	-
Сопутствующий миокардит, %	74,1	87,5	н/д
Наличие ХСН, %	7,4	4,2	н/д
Функциональный класс (ФК) ХСН (NYHA)	0 [0; 0]	0 [0; 0]	н/д

Помимо данных анамнеза и диагностированных желудочковых нарушений ритма, для постановки диагноза АДПЖ важными в этой подгруппе были данные, полученные при анализе ЭКГ и МРТ сердца. Наличие хотя бы одного малого ЭКГ- или МРТ-критерия в сочетании с частой правожелудочковой экстрасистолой позволяло говорить, как минимум, о возможном диагнозе АДПЖ.

На ЭКГ у 4 пациентов в основной группе выявлена ε-волна в правых грудных отведениях (еще у 4 – подозрение на ε-волну в виде зазубрины на восходящем колене QRS, рисунок 8). В качестве дополнительного метода, позволяющего выявить скрытые нарушения реполяризации, использовалась ЭКГ ВР: это исследование было проведено 12 пациентам с латентной аритмической формой, ППЖ были зарегистрированы у 7 из них. Еще у двоих при тщательном анализе стандартной ЭКГ в 12 отведениях на скорости 50 мм/с выявлено увеличение продолжительности конечной активации QRS до 60 мс, что также является

малым критерием АДПЖ из группы нарушений деполяризации. Нарушения реполяризации отмечались у 8 больных: у 5 отрицательные зубцы T в правых грудных отведениях с V_1 по V_3 , а у 3 – в отведениях V_1 – V_2 . У 5 пациентов (18,5%) на ЭКГ обращал на себя внимание низкий вольтаж QRS, чего не было зарегистрировано ни у одного больного в группе сравнения ($p = 0,034$). Этот признак также широко использовался нами в качестве вспомогательного критерия диагностики АДПЖ. Нормальная ЭКГ (за исключением ЖЭС) регистрировалась у 15 (55%) пациентов основной группы. В группе сравнения у 4 пациентов отмечены изменения зубца T в отведении V_1 , у 2 – в нижних и у 2 – в боковых отведениях, у остальных существенных изменений на ЭКГ, помимо ЖЭС, не отмечено.

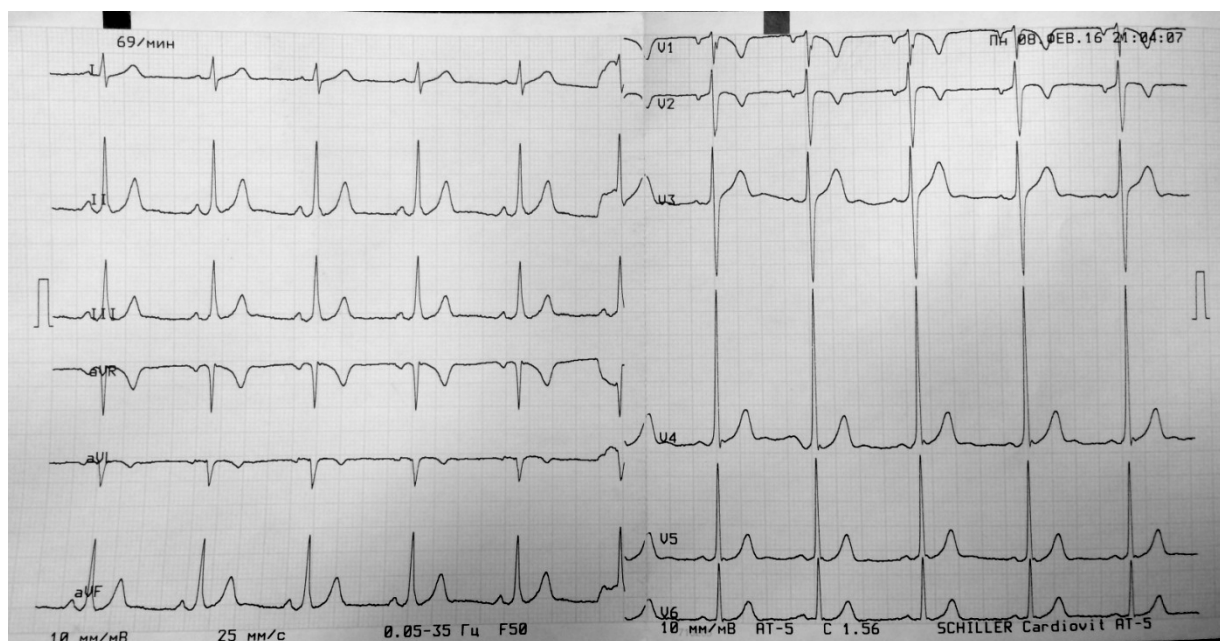


Рисунок 8. ЭКГ пациента с латентной аритмической формой АДПЖ

Скорость записи 25 мм/с. В отведении V_1 – подозрение на ϵ -волну (зубчик на восходящем колене комплекса QRS), продолжительность конечной активации QRS > 55 мс, отрицательные зубцы T в отведениях V_1 – V_2

При МРТ сердца увеличение КДР ПЖ более 4,0 см отмечалось у 11 пациентов, однако отношение КДО/BSA выходило за рамки референсных значений по TFC 2010 лишь у 5 (18,5%) пациентов. Достоверных различий КДР ПЖ и КДО ПЖ с группой сравнения не получено. Основным признаком, выявленным при МРТ, который позволил заподозрить АДПЖ, стало снижение ФВ ПЖ, которая была достоверно ниже, чем у пациентов из группы сравнения ($45,6 \pm 10,4$ vs $59,1 \pm 3,3$, $p < 0,001$). Дополнительным МРТ-признаком, заставляющим подумать о диагнозе АДПЖ, является обнаружение жировых включений в миокарде ПЖ, а также повышенное содержание эпикардального жира с «наполнением» на миокард ПЖ, что встречается достоверно чаще у пациентов основной группы ($55,5\%$ vs $20,8\%$, $p = 0,03$). Отсроченное накопление контрастного препарата регистрировалось

преимущественно субэпикардiallyно и выявлялось у 40,7% в основной группе и у 25% больных в группе сравнения ($p > 0,05$). ЭхоКГ-параметры у подавляющего большинства пациентов в обеих группах находились в пределах нормальных значений. Данные, полученные при ЭХО-КГ, существенного значения в постановке диагноза не имели. Основные МРТ- и ЭХО-КГ параметры пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 12.

Таблица 12

**Усредненные ЭхоКГ- и МРТ-параметры пациентов с латентной аритмической формой
в сопоставлении с группой сравнения**

Признак	Латентная аритмическая форма	Группа сравнения (пациенты с частой ЖЭС)	<i>p</i>
<i>МРТ-параметры</i>			
КДР ПЖ, см	3,9±0,8	3,6±0,8	н/д
Индексированный объем ПЖ, мл/м ²	85,1±25,7	65±0	н/д
ФВ ПЖ, %	45,6±25,7	59,1±3,3	0,009
КДО ПЖ, мл	137,0 [106,8; 170,3]	105,5 [95; 153]	н/д
Выносящий тракт ПЖ, см	2,6±0,5	2,6±0,5	н/д
Выявление жира, %	55,5	20,8	0,03
Дис-, гипокинезы ПЖ, %	100	45,8	0,03
Отсроченное накопление контрастного препарата, %	40,7	25,0	н/д
КДР ЛЖ / КДР ПЖ	1,3±0,2	1,4±0,3	н/д
<i>ЭхоКГ-параметры</i>			
КДР ЛЖ, см	5,0±0,6	4,8±0,4	н/д
КДО ЛЖ, мл	102±27,8	103,4±21,6	н/д
ФВ ЛЖ, %	63,0±6,2	61,0±4,0	н/д
ПП, мл	44,8±15,2	38,2±13,1	н/д
ЛП, мл	51,8±18,3	45,9±18,1	н/д
ПЗР ПЖ, см	2,2 [1,8; 2,9]	2 [1,7; 2,5]	н/д
Толщина свободной стенки ПЖ, мм	3,3 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 3,5]	н/д
КДР ЛЖ / КДР ПЖ	2,3±0,6	2,5±0,5	н/д
МР, степень	0 [0; 1,0]	0 [0; 0,4]	н/д
ТР, степень	0 [0; 1,0]	0 [0; 0,4]	н/д
Е/А	1,4±0,5	1,4±0,5	н/д

Патогенные мутации были обнаружены у 3 пациентов в генах *DSG2*, *FLNC* и *SCN5A*. Кроме того, еще у 3 пациентов в генах, ассоциированных с АДПЖ (*PKP2*, *JUP* и *LDB3*), обнаружены варианты с неизвестным клиническим значением, которые также могут оказаться патогенными. Их роль в настоящее время уточняется. Мутации были обнаружены у 1 пациента с достоверным диагнозом, поставленным еще до проведения ДНК-диагностики, и у 2 с вероятным, благодаря чему диагноз также перешел в категорию достоверного.

Хронический инфекционно-иммунный миокардит диагностирован у 20 (74%) пациентов с АДПЖ, у 4 из них (20% больных с миокардитом) – вирус-позитивный по крови (EBV: $n = 2$; EBV+HHV4: $n = 1$; HSV1: $n = 1$), в группе сравнения миокардит выявлен у 21 пациента (87,5%), у 1 (4,8% больных с миокардитом) – вирус-позитивный по крови (EBV), рисунок 9. По частоте сопутствующего миокардита в основной группе и группе сравнения достоверных различий не отмечено. Давность заболевания была достоверно больше в основной группе (120 [36; 250] нед. vs 24 [7,5; 69] нед., $p = 0,001$). Связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией отмечалась лишь у 8 (30% от больных с миокардитом) человек в основной группе в сопоставлении с 14 (2/3 от больных с миокардитом) в группе сравнения ($p = 0,008$), острое начало – у 10 (половина больных с миокардитом) в основной группе и у 17 (81% больных с миокардитом) в группе сравнения ($p = 0,092$). При латентной аритмической форме отмечается корреляция наличия миокардита и ПЗР ПЖ ($r = 0,4$, $p = 0,046$), а также отрицательная корреляция с частотой выявления жира в ПЖ при МРТ ($r = -0,46$, $p = 0,021$). Последняя может отражать как более раннюю стадию заболевания до появления визуально определяемых жировых включений, когда для манифестации АДПЖ необходимо было присоединение миокардита, так и имитацию миокардитом клинической картины АДПЖ.

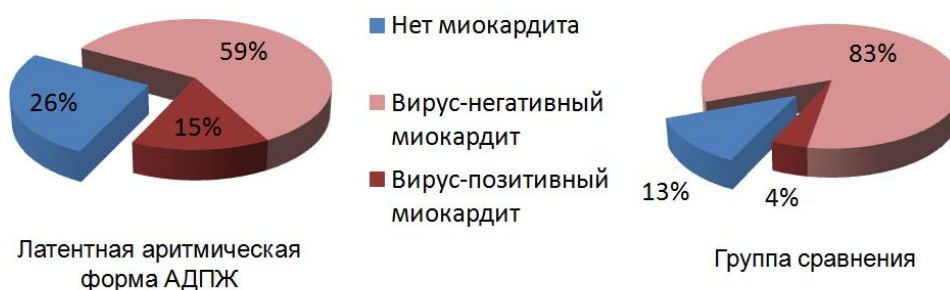


Рисунок 9. Частота сопутствующего миокардита у пациентов с латентной аритмической формой и в группе сравнения

Летальных исходов в основной группе не зарегистрировано. В группе сравнения за всё время наблюдения умерло 2 пациента (1 – ТЭЛА, 1 – насильственная смерть).

3.1.2. Развернутая аритмическая форма

Развернутая аритмическая форма проявляется эпизодами устойчивой ЖТ, источник которой локализуется в ПЖ, и/или ФЖ. Развернутая аритмическая форма диагностирована у 11 (20,4%) пациентов из нашей когорты. Преобладали женщины (7, 63,6%), мужчин 4

(36,4%), средний возраст пациентов $36,1 \pm 17,4$ года (от 18 до 71 года). Срок наблюдения 51 [6; 107] мес. В этой группе у 7 пациентов диагноз АДПЖ достоверный, у 4 – вероятный.

В группу сравнения вошло 9 больных с устойчивой правожелудочковой тахикардией без структурного заболевания сердца. Среди них так же, как и в основной группе, преобладали женщины, $n = 8$ (88,9%), средний возраст $53,3 \pm 15$ лет (от 18 до 64 лет). Средний срок наблюдения за этими больными составил 9 [1; 28] мес. (от 1 мес. до 22 лет).

В основной группе семейный анамнез отягощен по ВСС у 3 пациентов, в группе сравнения при анализе семейного анамнеза ни одного подобного случая не отмечено. У 2/3 пациентов с АДПЖ были обмороки аритмической природы в анамнезе, в группе сравнения они отмечались в два раза реже: лишь у трети пациентов. У 6 больных с АДПЖ, помимо устойчивой ЖТ, регистрировалась частая ЖЭС. Интересно, что у 3 больных ЖЭС не регистрировались вовсе, а ещё у 1 их было менее 500/сут. У 2 пациентов без ЖЭС диагноз достоверный, а у остальных 2 больных диагноз АДПЖ на данный момент является вероятным. В группе сравнения также была 1 больная без ЖЭС, еще у двоих их количество не превышало 500/сут. Клинические характеристики пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 13.

Таблица 13

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

Признак	Развернутая аритмическая форма	Группа сравнения (пациенты с устойчивой ЖТ/ФЖ)	<i>p</i>
Количество пациентов	11	9	-
Срок наблюдения, мес.	51 [6; 107]	9 [1; 28]	н/д
Возраст, лет	$36,1 \pm 17,4$	$53,3 \pm 15,0$	
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	27,3	0	н/д
Количество ЖЭС/сутки (тысячи)	15,6 [0,025; 37]	5,5 [0,4; 16,1]	н/д
Обмороки, %	63,6	33,3	н/д
Низкий вольтаж QRS на ЭКГ, %	27,3	11,1	н/д
АВ-блокада 1 степ., %	9,0	11,0	н/д
Неполная блокада ПНПГ, %	27,3	33,3	н/д
Полная блокада ПНПГ, %	9,0	11,1	н/д
Мерцательная аритмия, %	27,3	11,1	н/д
Мутация, %	45,5	-	-
Сопутствующий миокардит, %	36,4	77,8	н/д
Наличие ХСН, %	45,5	33,3	н/д
ФК ХСН (NYHA)	0 [0; 1]	0 [0; 1,5]	н/д

Наиболее частым ошибочным диагнозом, с которым к нам направлялись пациенты при развернутой аритмической форме, была ИБС. Типичной для ИБС клинической картины

не отмечалось ни у одного пациента как в основной группе, так и в группе сравнения. С целью исключения ИБС, помимо проведения нагрузочных проб, для оценки состояния коронарного русла КАГ была выполнена 1 больному в основной группе и 1 в группе сравнения, МСКТ сердца – 3 больным в основной группе и 5 – в группе сравнения: данных за наличие гемодинамически значимых стенозов не получено. Также дифференциальный диагноз проводился с каналопатиями, НКМ, активным миокардитом и идиопатической ЖТ.

При анализе ЭКГ пациентов с АДПЖ обращали на себя внимание типичные изменения, которые, в сочетании с устойчивой ЖТ, значительно упрощали постановку диагноза. Так, типичная ϵ -волна регистрировалась у 3 пациентов, еще у 2 – зазубрены на восходящем колене QRS в правых грудных отведениях, у 1 из этих больных обнаружены ППЖ, еще у одного – увеличение продолжительности конечной активации QRS до 65 мс. Негативные зубцы T в правых грудных отведениях V_1 – V_2 выявлены у 1 пациента, а в V_1 – V_3 и далее – у 4 (рисунок 10).

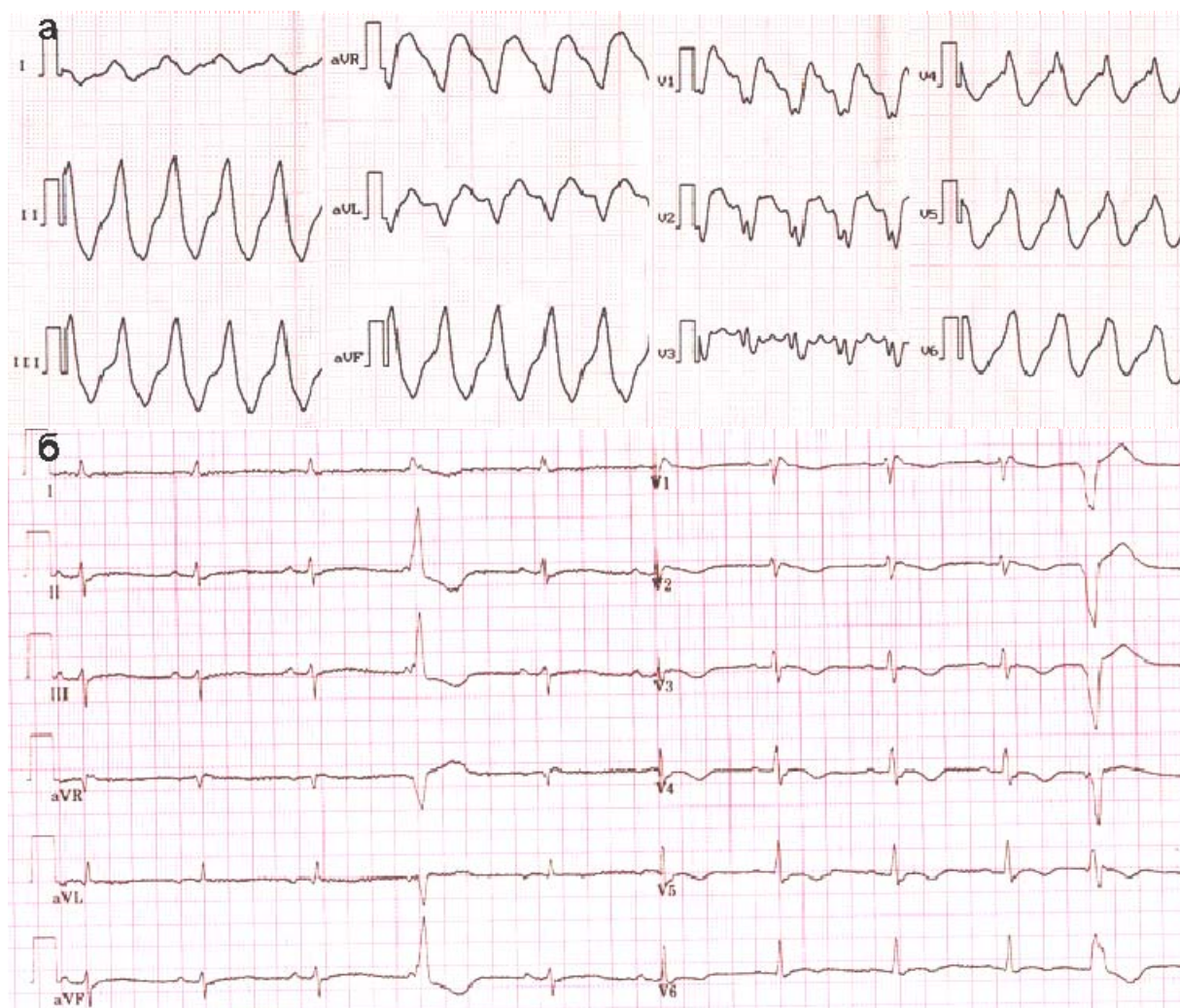


Рисунок 10. ЭКГ пациента с развернутой аритмической формой АДПЖ

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

В целом, ЭКГ-критерии АДПЖ регистрировались у 8 (72,7%) больных с развернутой аритмической формой АДПЖ, у 3 ЭКГ была не изменена. В группе сравнения лишь у 1 пациентки отмечалось наличие сглаженных зубцов *T* в грудных отведениях. Снижение вольтажа QRS отмечено у 27,3% в основной группе и у 11,1% в группе сравнения.

При МРТ сердца в основной группе увеличение индексируемого объема ПЖ отмечено лишь у 2 пациентов, увеличение его КДР более 4,0 см зарегистрировано у 5 больных основной группы, а снижение ФВ ПЖ менее 45% – у 2. Достоверных различий с группой сравнения по этим показателям не получено, однако это может быть обусловлено малым объемом групп. Еще одним важным признаком, который позволял заподозрить АДПЖ при анализе результатов МРТ, стало обнаружение жировых включений в миокарде ПЖ, а также повышенное содержание эпикардального жира с «наполнением» на миокард ПЖ: в основной группе этот признак встречался у 6 из 11 пациентов, а в группе контроля не отмечен ни у кого ($p = 0,017$). Отсроченное накопление контрастного препарата выявлялось практически в два раза чаще у пациентов основной группы (хотя сопутствующий миокардит у них диагностирован примерно в два раза реже), что может указывать на то, что этот признак не только отражает воспалительные или поствоспалительные изменения, но и является непосредственно проявлением АДПЖ. Сепарация листков перикарда, визуализирующаяся при МРТ, выявлялась достоверно чаще у пациентов основной группы ($p = 0,009$). Уплотнение листков перикарда также чаще выявлялось у пациентов основной группы (72,7% vs 11,1%, $p = 0,07$). Вероятно, данные изменения носят воспалительный характер. ЭхоКГ играла вспомогательную роль при оценке состояния правых отделов: достоверных различий между группами по ПЗР ПЖ не получено, однако обращает на себя внимание достоверно более низкая ФВ ЛЖ у пациентов в группе сравнения: $65,1 \pm 8,2$ vs $58,7 \pm 7$, $p = 0,05$. МРТ- и ЭхоКГ-параметры представлены в таблице 14.

Одной пациентке с развернутой аритмической формой для верификации диагноза АДПЖ была выполнена ЭМБ: в субэндокардиальных отделах ПЖ адипоциты (25–50% площади) и фиброз; миокард разделен фиброзными септами на дольки (выраженное нарушение архитектоники); признаков миокардита нет.

У 5 пациентов (45,5%) с развернутой аритмической формой АДПЖ диагноз генетически верифицирован: преобладали мутации в гене *PKP2* ($n = 3$), у одного больного обнаружена мутация в гене *TMEM43*, еще у одной пациентки – в гене *DSG2* в сочетании с мутацией в гене *DES* (клиническое значение мутации в гене десмина в настоящее время уточняется). Мутации были обнаружены у 4 пациентов с достоверным диагнозом, который был установлен еще до проведения ДНК-диагностики, и у 1 пациентки с возможным диагнозом, в связи с чем диагноз перешел в разряд достоверного.

**Усредненные ЭхоКГ- и МРТ-параметры пациентов
с развернутой аритмической формой АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения**

Признак	Развернутая аритмическая форма	Группа сравнения (пациенты с устойчивой ЖТ/ФЖ)	<i>p</i>
<i>МРТ-параметры</i>			
КДР ПЖ, см	3,5±1,5	3,4±0,6	н/д
Индексированный объем ПЖ, мл/м ²	79,7±19,8	-	-
ФВ ПЖ, %	47,2±4,2	50,5±6,4	н/д
КДО ПЖ, мл	159 [116; 173,5]	150 [141; -]*	н/д
Выявление жира, %	54,5	0	0,017
Дис-, гипокинезы ПЖ, %	100	22,2	0,05
Сепарация листков перикарда, мм	2,5 [0,75; 3,75]	0	0,009
Уплотнение листков перикарда, %	72,7	11,1	0,07
Отсроченное накопление контрастного препарата, %	45,5	22,2	н/д
КДР ЛЖ / КДР ПЖ	1,3±0,4	1,5±0,3	н/д
<i>ЭхоКГ-параметры</i>			
КДР ЛЖ, см	5,0±0,5	4,8±0,5	н/д
КДО ЛЖ, мл	101,0±23,5	97,3±20,7	н/д
ФВ ЛЖ, %	65,1±8,2	58,7±7,0	0,05
ПП, мл	50,3±18,7	25,0±30,3	н/д
ЛП, мл	53,9±17,1	58,0±27,5	н/д
ПЗР ПЖ, см	2,9±0,9	2,7±0,7	н/д
Толщина свободной стенки ПЖ, мм	3,0 [4,0; 7,75]	3,0 [3,0; -]*	н/д
КДР ЛЖ / КДР ПЖ	2,0±0,4	2,0±0,8	н/д
МР, степень	0,75 [0; 1]	1 [0,25; 1,25]	н/д
ТР, степень	1 [0; 1]	0,5 [0,25; 1]	н/д
Е/А	1,2±0,8	1,1±0,5	н/д

Примечание. * – количество наблюдений менее 4 не позволяет рассчитать верхний квартиль.

У пациентов с развернутой аритмической формой сопутствующий миокардит выявлялся наиболее редко по сравнению с остальными формами АДПЖ: его частота составила всего 36,4% (рисунок 11). У 1 из 4 пациентов с миокардитом был вирус-позитивным по крови (HSV1+CMV: $n = 1$). В группе сравнения процент сопутствующего миокардита оказался, напротив, высок и составил 77,0% ($p = 0,08$), все пациенты были вирус-негативными. Как и при латентной аритмической форме, у пациентов с развернутой аритмической формой АДПЖ отмечалась бóльшая давность заболевания в сопоставлении с группой сравнения: 75 [25,5; 300] нед. vs 48 [16; 150] нед. Данные об остром начале заболевания были сопоставимы в обеих группах: у 3 пациентов с АДПЖ и 5 – в группе

сравнения (75% и 71,4% от больных миокардитом, соответственно). Связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией прослеживалась реже у пациентов с АДПЖ: 3 vs 6 (75% и 85,7% от больных миокардитом, соответственно).

У пациентов с развернутой аритмической формой наличие миокардита отрицательно коррелировало с количеством больших критериев и положительно – с количеством малых ($r = -0,64$, $p = 0,035$ и $r = 0,66$, $p = 0,027$, соответственно). Кроме того, отмечались отрицательные корреляции с синкопальными состояниями ($r = -0,61$, $p = 0,048$) и толщиной свободной стенки ПЖ ($r = -0,71$, $p = 0,048$). Вероятно, эти связи отражают более легкое течение АДПЖ у пациентов с миокардитом, и фактором манифестации и прогрессирования заболевания у них являлось именно воспаление, а не патогенные мутации.

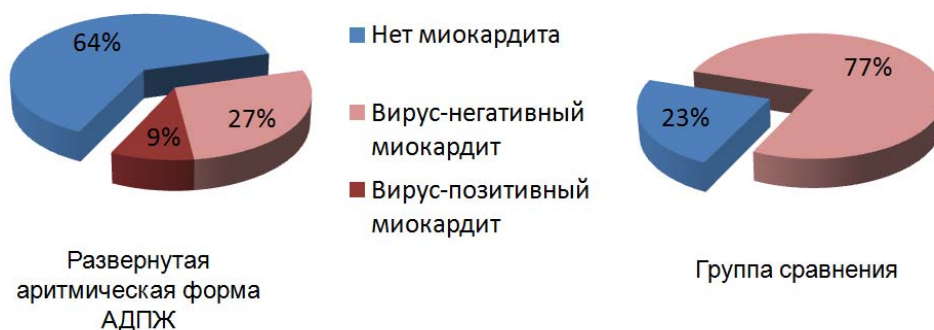


Рисунок 11. Частота сопутствующего миокардита у пациентов с развернутой аритмической формой АДПЖ и в группе сравнения

Частота летальных исходов в развернутой аритмической форме составила 18,2%, оба случая смерти, вероятно, носили аритмический характер (подробнее об этом будет сказано в параграфе 3.6.3.1). В группе сравнения смертей не было.

3.1.3. АДПЖ с прогрессирующей ХСН

Признаки сердечной недостаточности в нашей когорте отмечены у 21 (38,9%) пациента, однако к этой форме мы отнесли лишь тех пациентов, у которых на первый план в клинической картине выходят именно проявления ХСН, отмечаются дилатация ПЖ со снижением его ФВ и развитием застойных явлений по большому кругу кровообращения, наличие выраженной ТР. В группу вошло 8 (14,8%) пациентов, преобладали мужчины (62,5%), средний возраст $45,8 \pm 19,6$ года, срок наблюдения 10,5 [4,25; 19,25] мес.

В соответствующую группу сравнения вошло 20 пациентов с синдромом ДКМП различного генеза (14 – миокардит, 3 – генетически детерминированная кардиомиопатия,

в том числе 1 пациент с ламинопатией, 2 – саркоидоз, 1 – алкогольная кардиомиопатия) с преобладанием дилатации правых отделов (при ЭХО-КГ соотношение КДР ЛЖ к переднезаднему размеру ПЖ не превышало 1,5) и желудочковыми нарушениями ритма. Средний возраст пациентов $48,7 \pm 12,3$ года, преобладали мужчины (80%), срок наблюдения составил $10,5 [4,3; 21,3]$ мес.

Несмотря на то, что ХСН не принято считать типичным проявлением АДПЖ, именно в этой клинической форме диагноз был достоверным у всех пациентов. Вместе с тем при постановке нозологического диагноза у многих пациентов мы столкнулись с трудностями. Количество ЖЭС у них было значительно меньше, чем при других клинических формах АДПЖ, оно составляет 1580 [492; 3540] и мало отличается от количества ЖЭС в группе сравнения (1000 [168; 3000]). Тем не менее в основной группе достоверно чаще отмечались пароксизмы устойчивой ЖТ (4 (50%) vs 2 (10%), $p = 0,038$) и синкопальные состояния (3 (37,5%) vs 1 (5%), $p = 0,058$). Отягощенный семейный анамнез отмечен у 1 пациента в основной группе: его брату по поводу пароксизмов устойчивой ЖТ имплантирован ИКД, отмечались неоднократные оправданные срабатывания, что заставляет нас с большой долей вероятности подозревать АДПЖ у родственника первой степени.

Наиболее частым ошибочным диагнозом, который ставился пациентам с этой клинической формой АДПЖ, была собственно ДКМП. Дифференциальный диагноз проводился с миокардитом, первичными генетически детерминированными кардиомиопатиями, легочным сердцем, ТЭЛА.

У пациентов с АДПЖ на первый план в клинической картине выходили проявления правожелудочковой недостаточности, ФВ ЛЖ у них была достоверно выше, чем у группы сравнения, представленной пациентами с ДКМП иной этиологии ($43,8 \pm 13,1$ vs $28,5 \pm 7,8$, $p = 0,002$). ФК ХСН по NYHA был также ниже у пациентов основной группы (2 [2; 3] vs 3 [3; 3], $p = 0,1$). В то же время вовлечение в патологический процесс ЛЖ в той или иной степени наблюдалось практически у всех пациентов с АДПЖ: ФВ ЛЖ $< 50\%$ отмечена у 87,5%, а наличие отрицательных зубцов *T* в левых и/или в нижних грудных отведениях – у 75%, что также косвенно отражает заинтересованность левых отделов. Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 15.

На ЭКГ у каждого пациента с АДПЖ с прогрессирующей ХСН регистрировался, как минимум, один большой критерий АДПЖ (у половины пациентов регистрировалась ϵ -волна, у 75% – негативные зубцы *T* в правых грудных отведениях), рисунок 12. Характерным для этой формы является снижение вольтажа QRS: в основной группе этот признак отмечен у половины пациентов, а в группе сравнения – лишь у четверти. Кроме того, полная блокада ПНПГ у пациентов с АДПЖ регистрировалась в три раза чаще, чем в группе сравнения.

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

Признак	АДПЖ с прогрессирующей ХСН	Группа сравнения (пациенты с ДКМП)	<i>p</i>
Количество пациентов	8	20	-
Срок наблюдения, мес.	6,5 [1,75; 17]	10,5 [4; 21]	н/д
Возраст, лет	45,8±19,6	48,7±12,3	н/д
Отягощенный семейный анамнез, %	12,5	0	н/д
Количество ЖЭС/сутки, тыс.	1,6 [0,5; 3,5]	1,0 [0,2; 3,0]	н/д
Обмороки, %	37,5	5,0	0,058
Неустойчивая ЖТ, %	62,5	100,0	0,06
Устойчивая ЖТ, %	50,0	10,0	0,038
Низкий вольтаж QRS на ЭКГ, %	50,0	25,0	н/д
АВ блокада I степ., %	37,5	25,0	н/д
Неполная блокада ПНПГ, %	12,5	0	н/д
Полная блокада ПНПГ, %	37,5	10,0	н/д
Полная блокада ЛНПГ, %	12,5	10,0	н/д
Мерцательная аритмия, %	37,5	65,0	н/д
Мутация, %	50,0	-	-
Сопутствующий миокардит, %	87,5	95,0	0,5
Стадия ХСН	IIБ [IIА; IIБ]	IIБ [IIБ; IIБ]	н/д
ФК ХСН (NYHA)	2 [2; 3]	3 [3; 3]	н/д

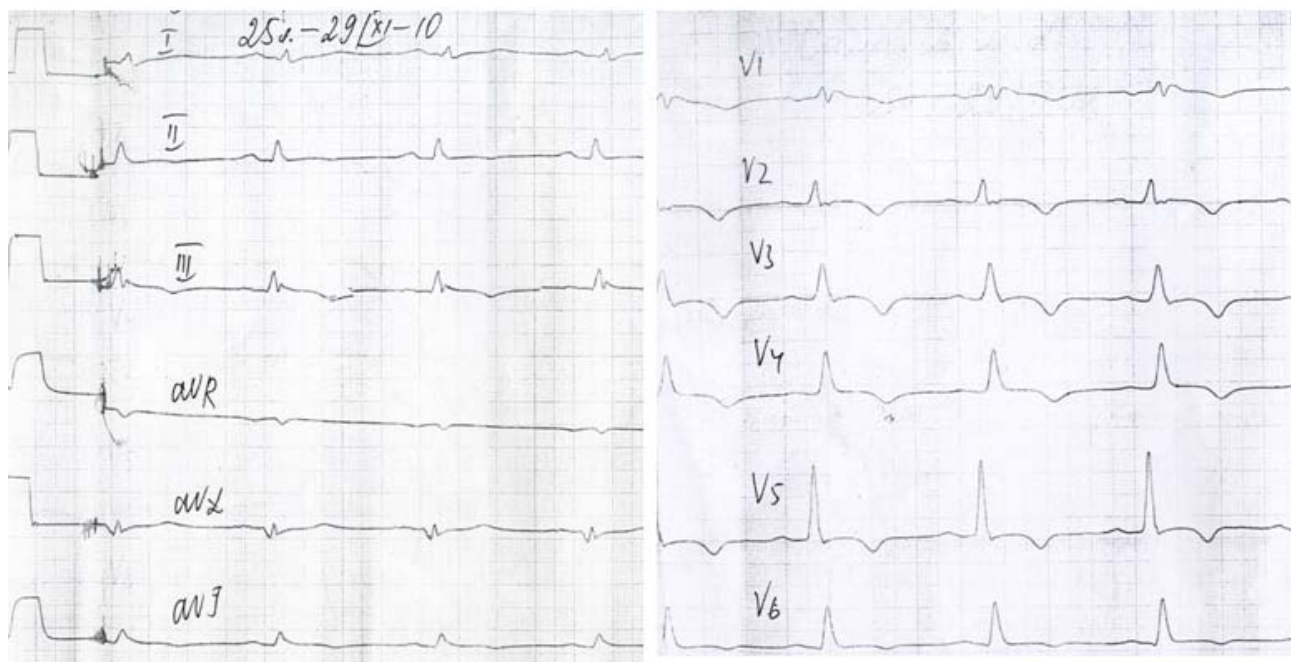


Рисунок 12. ЭКГ пациента с АДПЖ с прогрессирующей ХСН

Скорость записи 50 мм/с. Низкий вольтаж комплексов QRS в отведениях от конечностей; полная блокада ПНПГ; негативные зубцы T в грудных отведениях с V₁ по V₆

МРТ сердца была выполнена 6 из 8 пациентов основной группы. У 5 из них отмечено увеличение КДР ПЖ ($54,3 \pm 12,6$ мм), рисунок 13. ФВ ПЖ оценивалась у 3 пациентов: у всех она была снижена и в среднем составила $25,7 \pm 15,0\%$. При сопоставлении с группой сравнения достоверных различий по этим параметрам не отмечено, что, скорее всего, обусловлено тем, что МРТ было выполнено лишь 4 больным. Отсроченное накопление контрастного препарата регистрировалось у 25% пациентов в основной группе и у 10% в группе сравнения ($p > 0,05$). Его локализация была различной (помимо наиболее частой в нашей когорте субэпикардиальной локализации встречались интрамиокардиальное и диффузное контрастирование) и отмечалась как в левом, так и в правом желудочке. Это может говорить о том, что в основной группе данные изменения носят не только воспалительный или поствоспалительный характер, но и могут быть проявлением АДПЖ, в том числе, с вовлечением в патологический процесс ЛЖ.

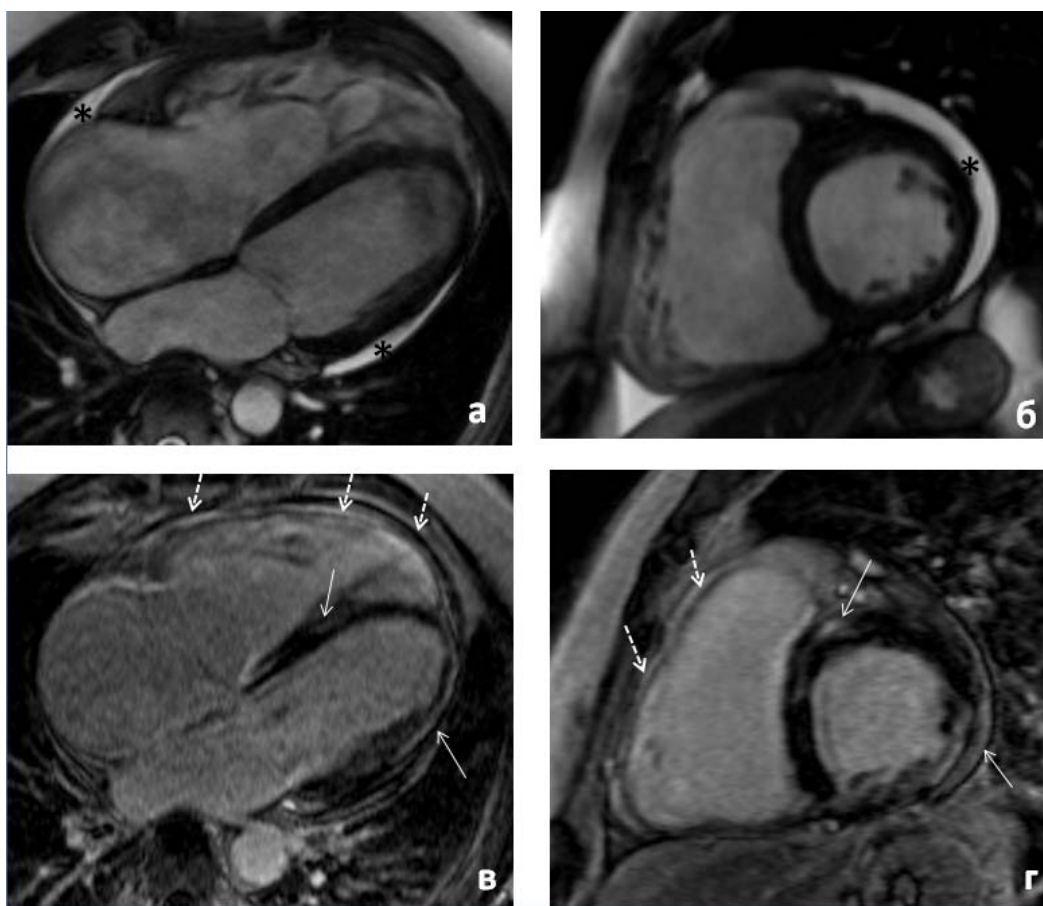


Рисунок 13. МРТ сердца больного АДПЖ с прогрессирующей ХСН.

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

В целом, при анализе данных МРТ сложилось впечатление, что от пациентов с синдромом ДКМП иной этиологии больных с АДПЖ отличает больший размер ПЖ ($54,3 \pm 12,6$ мм vs $45 \pm 4,5$ мм), при ДКМП же, наоборот, ведущим является поражение ЛЖ со снижением его ФВ (ФВ ЛЖ $43,3 \pm 13,6\%$ при АДПЖ vs $19,5 \pm 13,2$ при ДКМП, $p = 0,024$) и дилатацией (КДР ЛЖ $47,1 \pm 26,0$ при АДПЖ vs $64,8 \pm 4,1$ при ДКМП), а ПЖ при этом отстает в размерах. Это хорошо видно при анализе соотношения КДР ЛЖ к КДР ПЖ ($1,1 \pm 0,4$ при АДПЖ vs $1,5 \pm 0,2$ при ДКМП). Та же тенденция наблюдалась и при ЭхоКГ (таблица 16).

Таблица 16

Усредненные ЭхоКГ- и МРТ-параметры пациентов с АДПЖ с прогрессирующей ХСН в сопоставлении с группой сравнения

Признак	АДПЖ с прогрессирующей ХСН	Группа сравнения (пациенты с ДКМП)	<i>p</i>
<i>МРТ-параметры</i>			
КДР ПЖ, см	$5,4 \pm 1,3$	$4,5 \pm 0,5$	н/д
КДР ЛЖ, см	$4,7 \pm 2,6$	$6,5 \pm 0,4$	н/д
Индексированный объем ПЖ, мл/м ²	$117,0 \pm 31,0$	$115,0$	н/д
ФВ ПЖ, %	$25,7 \pm 15,0$	$46,0$	н/д
ФВ ЛЖ, %	$43,3 \pm 13,6$	$19,5 \pm 13,2$	0,024
Выявление жира, %	$12,5$	0	н/д
Сепарация листков перикарда, мм	$0 [0;6]$	$0,5 [0; 5,5]$	н/д
Отсроченное накопление контрастного препарата, %	$25,0$	$10,0$	н/д
КДР ЛЖ / КДР ПЖ	$1,1 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,2$	н/д
<i>ЭхоКГ-параметры</i>			
КДР ЛЖ, см	$5,5 \pm 1,1$	$6,1 \pm 0,5$	0,04
КДО ЛЖ, мл	$124,6 \pm 43,9$	$167,0 \pm 51,0$	$0,056$
ФВ ЛЖ, %,	$43,8 \pm 13,1$	$28,5 \pm 7,8$	0,002
ПП, мл	$151,5 [32,0; 173,0]$	$130,0 [82,5; 161,5]$	н/д
ЛП, мл	$105,8 \pm 79,4$	$120,6 \pm 37,7$	н/д
ПЗР ПЖ, см	$3,8 \pm 1,4$	$4,2 \pm 0,5$	н/д
Толщина свободной стенки ПЖ, мм	$3,7 \pm 1$	$4,3 \pm 0,7$	н/д
КДР ЛЖ / КДР ПЖ	$1,7 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,1$	н/д
МР, степень	$1 [1;2]$	$2 [1; 2,5]$	н/д
ТР, степень	$2,75 [0,5; 3]$	$2,5 [1; 3]$	н/д
СДЛА, мм рт. ст.	$27 [22; 45]$	$43 [35; 50]$	н/д

При ДНК-диагностике у половины пациентов основной группы выявлены мутации в следующих генах: *DSG2*, *DSP*, *DSC* и *FLNC*. Следует отметить, что ни у одного больного с АДПЖ с прогрессирующей ХСН не было выявлено мутаций в гене *PKP2*, которые преобладали у больных с развернутой аритмической формой. У троих пациентов

достоверный диагноз АДПЖ был поставлен еще до проведения ДНК-диагностики, а у 1 больной положительный результат ДНК-диагностики подтвердил наличие заболевания, и диагноз из вероятного перешел в разряд достоверного.

Сопутствующий миокардит выявлен у 7 (87,5%) пациентов в основной группе и у 19 (95%) в группе сравнения. ДНК кардиотропных вирусов была обнаружена у двоих (28,6% от больных с миокардитом, 1 из них – вирус-положительный по миокарду, остальные – по крови) в основной группе (EBV $n = 1$, HHV6: $n = 1$) и у 7 (37% больных с миокардитом) – в группе сравнения (по крови, EBV: $n = 6$; EBV+CMV: $n = 1$), рисунок 14. Следует отметить, что у многих больных в группе сравнения синдром ДКМП развился именно как проявление миокардита. Пациенты с АДПЖ отличались от других больных достоверно большей давностью заболевания (180 [19; 350] нед. vs 20 [10; 60] нед., $p = 0,04$), как и в предыдущих группах. Кроме того, у пациентов с АДПЖ достоверно реже, чем в группе сравнения, прослеживались острое начало заболевания и связь с инфекцией: 4 (57,1%) vs 20 (100%), $p = 0,02$, и 2 (28,6%) vs 14 (73,7%), $p = 0,014$, соответственно (указан % от больных с миокардитом).

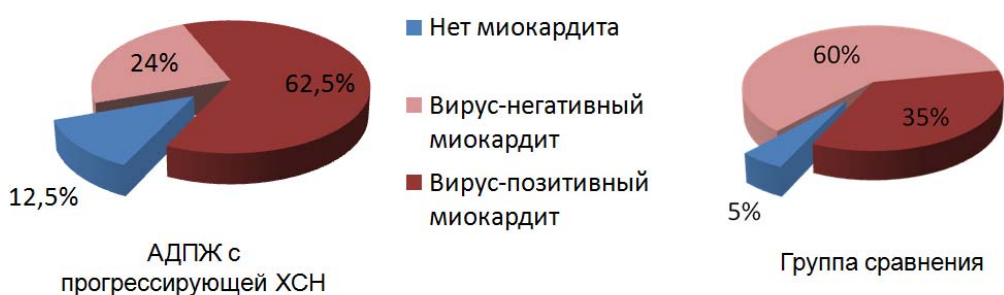


Рисунок 14. Частота сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ с прогрессирующей ХСН и в группе сравнения

Частота летальных исходов в этой клинической форме была самой высокой и составила 50%, причиной смерти 2 пациентов стала терминальная ХСН, 1 – инсульт, 1 – онкологическое заболевание. В группе сравнение умерло 8 (40%) пациентов: 6 (30%) – терминальная ХСН, 1 – инсульт, 1 – туберкулез. При этом следует отметить, что летальность от ХСН была несколько ниже у пациентов с АДПЖ по сравнению с таковой среди пациентов с ДКМП (25% vs 30%).

3.1.4. АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом ЛЖ

К этой клинической форме мы отнесли больных, у которых диагностированы признаки одновременно двух генетически детерминированных кардиомиопатий: АДПЖ и НКМ. Изначально единичные пациенты с сочетанием АДПЖ и НКМ относились,

в зависимости от клинического течения, либо к латентной аритмической ($n = 2$) форме, либо к АДПЖ с прогрессирующей ХСН ($n = 6$). Когда эти случаи перестали быть единичными, было принято решение выделить отдельную клиническую форму, поскольку этим больным присущ ряд особенностей, который отличает их от других пациентов и, очевидно, обусловлен именно наличием НКМ. К этой клинической форме принадлежат 8 (14,8%) человек.

Среди пациентов преобладают мужчины: 5 (62,5%), средний возраст $41,6 \pm 7,8$ года, срок наблюдения 12 [2,25; 40] мес. Диагноз НКМ не вызывает сомнений у всех 8 пациентов: он устанавливался в соответствии с общепринятыми на сегодняшний день визуальными критериями диагностики [51, 113, 160, 186] на основании данных ЭХО-КГ, МСКТ и МРТ сердца. Для достоверного диагноза НКМ необходимо было подтвердить его наличие при помощи, как минимум, двух методов визуализации. Методы визуализации, при помощи которых было верифицировано наличие НКМ в основной группе и в группе сравнения, представлены в таблице 17. Диагноз АДПЖ был достоверным у 5 пациентов (62,5%), у 2 (25%) – вероятным и у 1 (12,5%) – возможным.

Таблица 17

**Методы визуализации, использовавшиеся для верификации диагноза НКМ
у пациентов с АДПЖ+НКМ и в группе сравнения**

Методы визуализации (количество пациентов, у которых применены)	АДПЖ в сочетании с НКМ	Группа сравнения (пациенты с изолированным НКМ)
ЭхоКГ+МРТ+МСКТ	1	1
ЭхоКГ+МРТ	3	2
ЭхоКГ+МСКТ	4	3
МРТ+МСКТ	0	1

Примечание. МРТ – МРТ сердца, МСКТ – МСКТ сердца.

Для этой клинической формы была набрана специальная группа сравнения, в которую вошло 8 пациентов с достоверным диагнозом НКМ, причем среди этих пациентов были как «аритмические» больные ($n = 3$), так и те, у кого на первом месте в клинической картине стоят проявления ХСН ($n = 5$). В группе также преобладали мужчины 5 (62,5%), средний возраст составил $47,8 \pm 12,9$ года, срок наблюдения 15,5 [7; 22] мес.

В связи с наличием у пациентов двух кардиомиопатий, для которых типичны нарушения ритма, больных с сочетанием АДПЖ и НКМ отличали более тяжелые аритмии (таблица 18). Количество ЖЭС в сутки в основной группе составило 19,5 [7,1; 31,2] тыс., а в группе сравнения – лишь 2,0 [0,6; 5,8] тыс., $p = 0,009$. Количество ЖЭС при этом варианте заболевания

превышало таковое и у описанных выше II и III клинических форм. Устойчивая ЖТ регистрировалась у 4 (50%) больных в основной группе и лишь у 1 (12,5%) пациента в группе сравнения $p = 0,059$, синкопальные состояния в анамнезе отмечены у 3 (37,5%) больных с сочетанием АДПЖ и НКМ и у 2 (25%) пациентов в группе сравнения. Один случай ВСС в семье был у пациента основной группы, в группе сравнения таковых не отмечено.

Таблица 18

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

Признак	АДПЖ в сочетании с НКМ	Группа сравнения (изолированный НКМ)	<i>p</i>
Количество пациентов	8	8	-
Срок наблюдения, мес.	12,0 [2,25; 40]	15,5 [7; 22]	н/д
Возраст, лет	41,6±7,8	47,8±12,9	
Отягощенный по ВСС семейный анамнез, %	12,5	0	н/д
Количество ЖЭС/сутки (тысячи)	19,5 [7,1; 31,1]	2,0 [0,6; 5,8]	0,009
Обмороки, %	37,5	25,0	н/д
Неустойчивая ЖТ, %	75,0	75,0	н/д
Устойчивая ЖТ, %	50,0	12,5	0,059
Низкий вольтаж QRS на ЭКГ, %	50,0	0	0,038
АВ блокада I степ., %	12,5	12,5	н/д
Неполная блокада ПНПГ, %	12,5	0	н/д
Полная блокада ПНПГ, %	12,5	0	н/д
Полная блокада ЛНПГ, %	0	25,0	н/д
Мерцательная аритмия, %	25,0	50,0	н/д
Мутация, %	37,5	-	-
Сопутствующий миокардит, %	87,5	87,5	н/д
Наличие ХСН	75,0	62,5	н/д
Стадия ХСН	ПА [0; ПБ]	ПА [0; ПБ]	н/д
ФК ХСН (NYHA)	1,25 [0,25; 2,75]	2 [0; 3]	н/д

На ЭКГ у 3 (37,5%) больных с сочетанием НКМ и АДПЖ регистрировалась ϵ -волна, еще у одного пациента, у которого ϵ -волна присутствовала непостоянно (рисунок 15). У двоих пациентов зарегистрированы ППЖ, еще у двоих – увеличение продолжительности конечной активации QRS до 70 и 80 мс. Типичные отрицательные зубцы *T* в правых грудных отведениях были зарегистрированы лишь в 2 случаях, у двоих регистрировались отрицательные *T* в левых грудных отведениях, еще у троих – в нижних, что, по всей видимости, обусловлено наличием НКМ. В группе сравнения у 1 пациента отмечались двухфазные зубцы *T* в правых грудных отведениях, у 1 – в левых. Снижение вольтажа в отведениях от конечностей выявлено у половины пациентов с АДПЖ, при этом в группе сравнения этого признака не отмечено ни у одного из пациентов, $p = 0,038$.

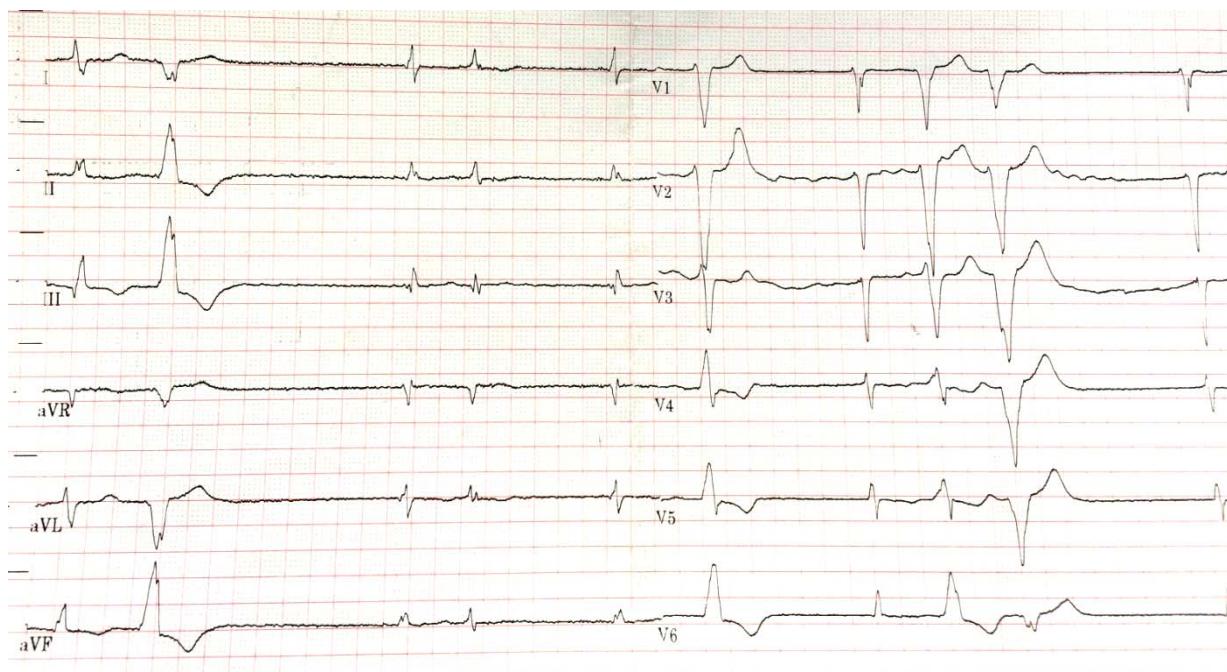


Рисунок 15. ЭКГ пациента с сочетанием АДПЖ и НКМ

Фибрилляция предсердий. Низкий вольтаж комплекса QRS в отведениях от конечностей. Отсутствует прогрессия зубца R в правых грудных отведениях и снижена в левых. ε-волна в отведении V₁. Частая ЖЭС с морфологией блокады ЛНПГ

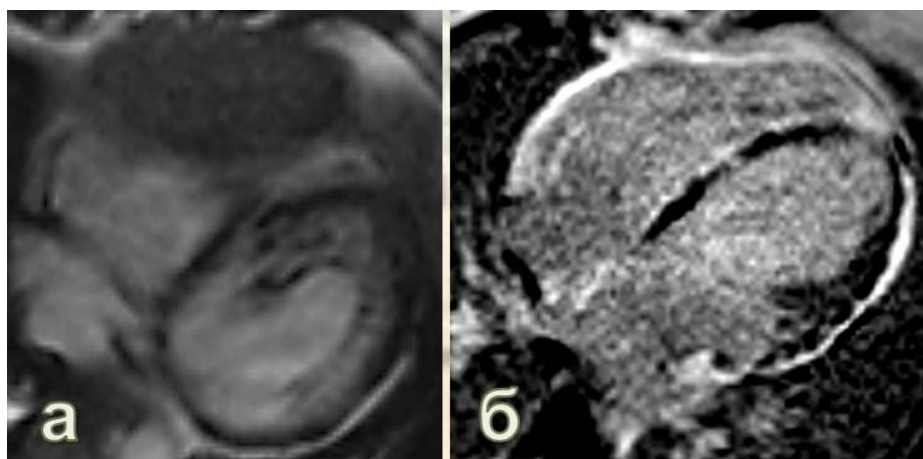
При МРТ сердца у 62,5% пациентов с АДПЖ отмечалась дилатация ПЖ, а у 37,5% – снижение его ФВ. Размеры ПЖ в основной группе и группе сравнения достоверно не отличались ($4,2 \pm 0,8$ vs $4,6 \pm 1,3$), а вот ФВ ПЖ была достоверно ниже у пациентов с АДПЖ+НКМ ($38,6 \pm 11$ vs $60,5 \pm 0,7$, $p = 0,04$). При анализе данных ЭхоКГ достоверных различий между группами не отмечено (таблица 19). Отсроченное накопление контрастного препарата регистрировалось у половины пациентов как в основной группе, так и в группе сравнения: в ПЖ оно чаще локализовалось субэпикардially, а в ЛЖ – интрамурально (рисунок 16).

Проявления ХСН у пациентов с АДПЖ+НКМ и у больных с изолированным НКМ мало отличались (таблица 18), что говорит о том, что симптомы ХСН в основной группе обусловлены, в первую очередь, именно наличием НКМ. От клинической формы АДПЖ с прогрессирующей ХСН пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ отличали бóльшие размеры ЛЖ, но при этом более низкий ФК ХСН, несмотря на то, что ФВ ЛЖ при этих формах была практически одинаковая (таблицы 15, 16, 18, 19).

Особого внимания заслуживают результаты ДНК-диагностики. Патогенные мутации обнаружены у 37,5% больных в основной группе: у 2 пациентов обнаружена мутация в гене *DSP*, типичная для АДПЖ, у одной пациентки – сочетание двух мутаций в генах саркомерных белков (*MYH7* и *MyBPC3*), что типично для НКМ. Последнюю больную отличают тяжелые желудочковые нарушения ритма, резистентные к медикаментозной терапии и РЧА. Еще у одного пациента в типичном для АДПЖ гене *PKP2* обнаружен вариант с неизвестным клиническим значением, роль которого требует уточнения.

**Усредненные ЭхоКГ- и МРТ-параметры пациентов с АДПЖ в сочетании с НКМ
в сопоставлении с группой сравнения**

Признак	АДПЖ в сочетании с НКМ	Группа сравнения (пациенты с НКМ)	<i>p</i>
<i>МРТ-параметры</i>			
КДР ПЖ, см	4,2±0,8	4,6±1,3	н/д
КДР ЛЖ, см	6,3±0,9	6,2±0,7	н/д
КДО ПЖ, мл	199,0±53,7	210,0±65,0	н/д
Индексированный объем ПЖ, мл/м ²	98,0±23,4	121,0±0	н/д
ФВ ПЖ, %	38,7±11,0	60,5±0,7	0,046
ФВ ЛЖ, %	42,0±11,1	42,4±23,5	н/д
Выявление жира, %	50,0	0	0,045
Отсроченное накопление контрастного препарата, %	50,0	50,0	н/д
КДР ЛЖ / КДР ПЖ	1,5±0,1	1,4±0,4	н/д
<i>ЭхоКГ-параметры</i>			
КДР ЛЖ, см	6,0±0,6	5,8±0,6	н/д
КДО ЛЖ, мл	149,0±37,5	149,0±33,3	н/д
ФВ ЛЖ, %,	42,4±8,9	38,8±17,2	н/д
ПП, мл	59,0 [53,8; 153,0]	55,0 [44,0; 120,0]	н/д
ЛП, мл	84,0±25,0	103,3±45,5	н/д
ПЗР ПЖ, см	3,7±0,8	3,1±1,1	н/д
Толщина свободной стенки ПЖ, мм	3,9±1,7	4,5±2,2	н/д
КДР ЛЖ / КДР ПЖ	1,6±0,4	2,0±0,8	н/д
МР, степень	1 [1; 1,4]	0,75 [0; 2,75]	н/д
ТР, степень	1 [1; 2,75]	1,25 [0; 2]	н/д
СДЛА, мм рт. ст.	22,5 [21,5; 43,0]	46,0 [43,0; 49,0]	0,068



**Рисунок 16. МРТ сердца пациентки с сочетанием АДПЖ и некомпактного миокарда.
Исследование выполнено в НЦССХ имени А.Н. Бакулева (к.м.н. С.А. Александрова):
а) некомпактный слой миокарда ЛЖ; б) выраженная дилатация ПЖ и отсроченное контрастирование в миокарде обоих желудочков и МЖП со стороны ПЖ
(сопутствующий миокардит, верифицированный с помощью биопсии миокарда)**

Процент миокардита одинаково высок как в основной группе, так и в группе сравнения и составил 87,5%, что, по всей видимости, обусловлено тем, что вдвойне генетически неполноценный миокард – благоприятная почва для развития сопутствующего миокардита. Один пациент с АДПЖ оказался вирус-позитивным по миокарду (HSV1+HHV6, данные аутопсии), рисунок 17. Как и в предыдущих клинических формах, сохранилась тенденция достоверно бóльшей давности заболевания у пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ (150 [50; 520] нед. vs 20 [3; 36] нед., $p = 0,035$). Связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией отмечена у 71,4% больных с миокардитом в основной группе и у 57% в группе сравнения, а острое начало у 85,7% в основной группе и у всех пациентов в группе сравнения.

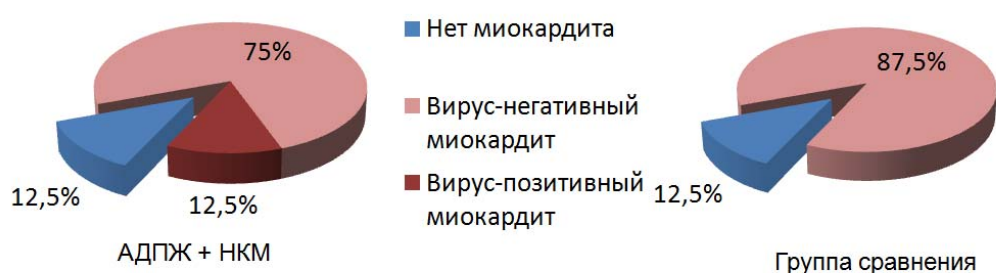


Рисунок 17. Частота сопутствующего миокардита у пациентов с сочетанием АДПЖ с НКМ и в группе сравнения

Летальность в данной клинической форме составила 12,5% (1 ВСС у пациента без ИКД), в группе сравнения все пациенты живы.

3.1.5. Дополнительные критерии диагностики АДПЖ у больных с разными клиническими формами

При анализе отдельных клинических форм обращает на себя внимание, что помимо стандартных критериев TFC-2010, которыми мы руководствовались при диагностике АДПЖ, у наших пациентов имел диагностическое значение (в сопоставлении с группой сравнения) ряд дополнительных критериев, которые не входят в TFC-2010: это обнаружение жира в миокарде ПЖ при МРТ и/или МСКТ, низкий вольтаж комплексов QRS, а также синкопальные состояния в анамнезе. Оценим диагностическую ценность каждого из этих параметров по отдельности и сравним их между собой.

1. Наличие жира в миокарде. Результаты по обнаружению жира в миокарде ПЖ у пациентов с АДПЖ и в группе сравнения представлены в таблице сопряженности (таблица 20).

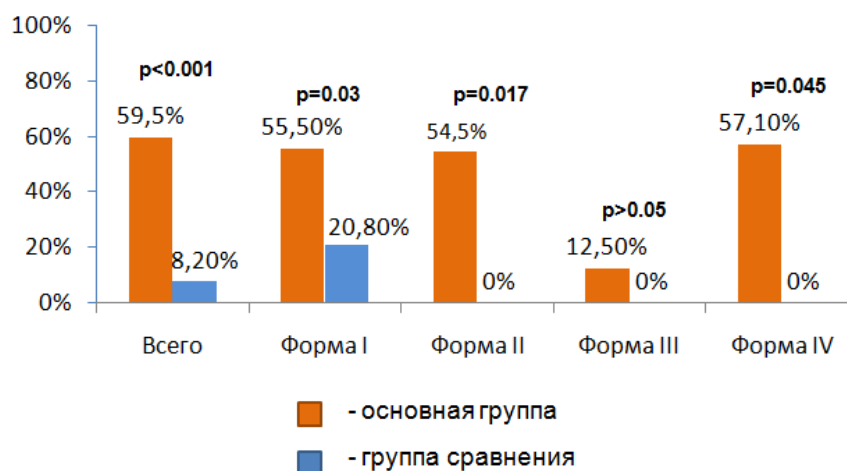
Жир в миокарде выявлялся достоверно чаще у пациентов основной группы: 59,5% vs 8,2%, $p < 0,001$, однако следует учесть, что МРТ и/или МСКТ были проведены лишь 54% пациентов в основной группе. У 2 пациентов в основной группе жир был обнаружен не только в миокарде ПЖ, но и в миокарде ЛЖ, что, по всей видимости, говорит о вовлечении в патологический процесс ЛЖ. Клинически вовлечение ЛЖ подтверждается тем, что у обеих пациенток отмечалась не только правожелудочковая, но и левожелудочковая сердечная недостаточность и негативные зубцы *T* в левых грудных отведениях. Кроме того, нами была проанализирована частота выявления жира при каждой из клинических форм: жир в ПЖ выявлялся более чем у половины пациентов в каждой из форм, причем достоверно чаще, чем в группе сравнения, за исключением группы АДПЖ с прогрессирующей ХСН (возможно, за счет малого количества пациентов и того, что МРТ в этой подгруппе, как и в соответствующей подгруппе сравнения, проведено не всем больным), рисунок 18. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе сравнения жир в миокарде ПЖ выявлялся только в подгруппе пациентов с изолированной частой правожелудочковой экстрасистолой.

Таблица 20

**Частота выявления жира в миокарде при МРТ и/или МСКТ
у пациентов основной группы (АД0,62ПЖ) и группы сравнения**

	Группа		Всего
	основная (АДПЖ)	сравнение	
Нет жира	19	28	47
Есть жир	28	5	33
Всего	47	33	80

Чувствительность – 59,5%; специфичность – 84,8%; отрицательная предсказательная ценность – 59,5%; положительная предсказательная ценность – 84,8%; площадь под кривой – 0,724.



**Рисунок 18. Частота обнаружения жира в миокарде ПЖ у пациентов основной группы
в сопоставлении с группой сравнения**

2. *Синкопальные состояния в анамнезе.* Частота синкопальных состояний у пациентов с АДПЖ и в группе сравнения представлена в таблице сопряженности (таблица 21). Обмороки в анамнезе отмечались достоверно чаще у пациентов с АДПЖ: 33,3% vs 11,5%, $p = 0,004$. Самая низкая частота обмороков была у пациентов с латентной аритмической формой, самая высокая – у пациентов с развернутой аритмической формой, что, очевидно, было обусловлено гемодинамически нестабильной устойчивой ЖТ в этой группе (рисунок 19). Частота обмороков при АДПЖ с прогрессирующей ХСН и АДПЖ+НКМ составила по 37,5%, что, вероятно, также является последствием гемодинамически нестабильной устойчивой ЖТ. Частота устойчивой ЖТ в этих группах также совпадает и составляет по 50%. Достоверных различий по частоте обмороков в основной группе и группе сравнения при анализе отдельных клинических форм не получено.

Таблица 21

Частота синкопальных состояний в анамнезе у пациентов основной (АДПЖ) группы и группы сравнения

	Группа		Всего
	основная (АДПЖ)	сравнение	
Нет обмороков	36	54	90
Есть обмороки	18	7	25
Всего	54	61	115

Чувствительность – 33,3%; специфичность – 88,5%; отрицательная предсказательная ценность – 60%; положительная предсказательная ценность – 72%; площадь под кривой – 0,597.

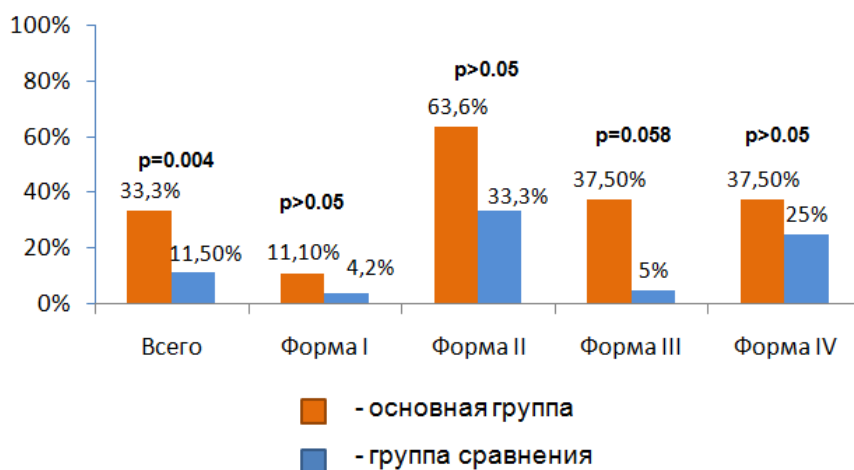


Рисунок 19. Частота обмороков в анамнезе у пациентов основной группы в сопоставлении с группой сравнения

3. *Снижение вольтажа комплекса QRS.* Частота снижения вольтажа комплекса QRS ($< 0,5$ mV) в отведениях от конечностей на стандартной поверхностной ЭКГ регистрировалась достоверно чаще у пациентов с АДПЖ: 29,6% vs 11,5%, $p = 0,01$.

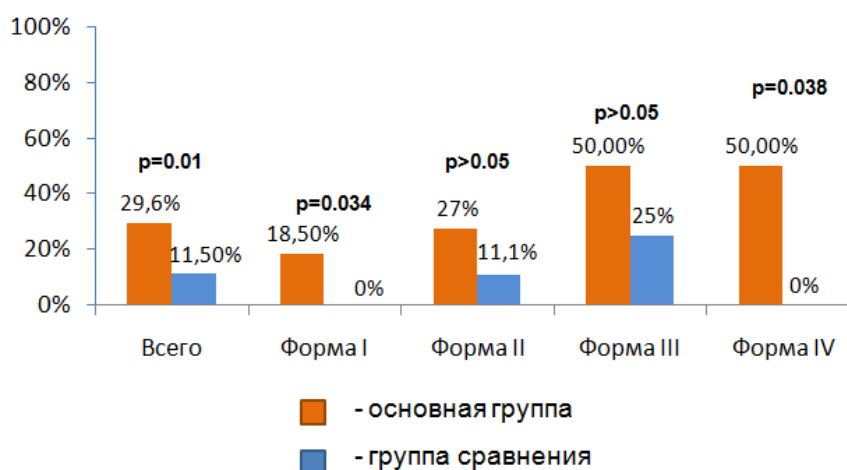
Результаты представлены в таблице сопряженности (таблица 22). Из рисунка 20 видно, что частота снижения вольтажа в каждой из групп по отдельности неодинакова и нарастает от 18,5% в I клинической форме к III и IV, где частота этого признака составляет уже по 50%. Достоверные различия с группой сравнения по частоте снижения вольтажа выявлены у пациентов с латентной аритмической формой и с сочетанием АДПЖ+НКМ.

Таблица 22

**Частота выявления низкого вольтажа комплекса QRS при поверхностной ЭКГ
у пациентов основной и группы сравнения**

	Группа		Всего
	основная (АДПЖ)	сравнение	
Не снижен вольтаж	38	54	92
Снижен вольтаж	16	7	23
Всего	54	61	115

Чувствительность – 29,6%; специфичность – 88,5%; отрицательная предсказательная ценность – 58,7%; положительная предсказательная ценность – 69,6%; площадь под кривой – 0,620.



**Рисунок 20. Частота снижения вольтажа QRS у пациентов основной группы
в сопоставлении с группой сравнения**

Таким образом, мы видим, что все эти критерии обладают достаточно высокой специфичностью, но низкой чувствительностью. Тем не менее они могут использоваться как дополнительные критерии, которые будут помогать в диагностике АДПЖ. Для того, чтобы сопоставить различающую способность каждого из этих критериев, мы построили ROC-кривые для каждого из этих признаков (рисунок 21). Площадь под кривой (AUC) показана в таблице (таблица 23). Итак, на основании ROC-анализа можно сделать вывод, что из трех дополнительных критериев наибольшей диагностической ценностью обладает выявление жира в миокарде (AUC = 0,724).

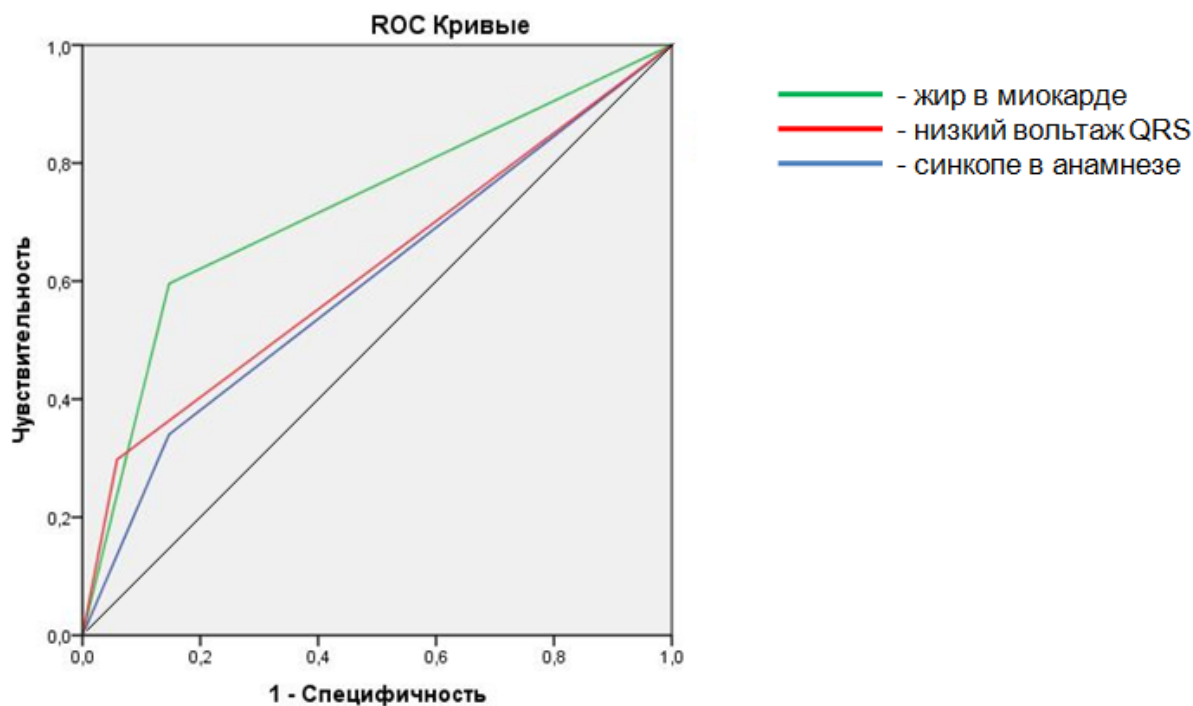


Рисунок 21. ROC-кривые для дополнительных критериев диагностики АДПЖ

Таблица 23

Площадь под кривой, вычисленная при помощи ROC-анализа,
проведенного для оценки дополнительных критериев АДПЖ

Параметр	AUC	<i>p</i>
Жир в миокарде, выявленный при МРТ и/или МСКТ сердца	0,724	< 0,001
Снижение вольтажа комплекса QRS на стандартной ЭКГ	0,620	0,01
Синкопальные состояния в анамнезе	0,597	0,004

* * *

Итак, на основании анализа клинических данных и характера течения заболевания выделены 4 клинических формы АДПЖ: латентная аритмическая (50% больных, проявляется частой ЖЭС и/или неустойчивой ЖТ), развернутая аритмическая (20%, проявляется устойчивой ЖТ/ФЖ), АДПЖ с прогрессирующей ХСН (15%, проявления ХСН доминируют в клинической картине) и АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом ЛЖ (15%). В качестве дополнительных достоверных диагностических критериев разных форм АДПЖ верифицированы наличие обмороков в анамнезе (AUC 0,597; чувствительность – 33,3%; специфичность – 88,5%), снижения вольтажа комплексов QRS на ЭКГ (AUC 0,620; чувствительность – 29,6%; специфичность – 88,5%), наличие жировых включений в миокарде по данным МРТ/МСКТ (AUC 0,724; чувствительность – 59,5%; специфичность – 84,8%).

3.2. Частота и роль сопутствующего миокардита

Большинством исследователей признается высокая частота сопутствующего миокардита или воспалительных инфильтратов, не достигающих критериев активного миокардита, у пациентов с АДПЖ, однако роль воспаления в течении заболевания до сих пор не известна, равно как не изучены особенности течения сопутствующего миокардита у этих пациентов. Мы сопоставили пациентов с сочетанием миокардита и АДПЖ и пациентов с изолированным миокардитом из группы сравнения; кроме того, по тем же параметрам мы сравнили пациентов с АДПЖ с миокардитом и без. Отдельно будут рассмотрены особенности лечения миокардита у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения.

3.2.1. Клинические и структурно-функциональные параметры

у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита

в сопоставлении с пациентами с миокардитом из группы сравнения

Среди пациентов с АДПЖ сопутствующий миокардит был диагностирован у 38 (70,4%) пациентов, а в группе сравнения – у 54 (88,5%). Частота миокардита была достоверно выше в группе сравнения ($p = 0,014$). Следует отметить, что частота сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ, в зависимости от степени достоверности диагноза, существенно не отличалась: у пациентов с достоверным диагнозом она составила 68%, с вероятным – 72%, а с возможным – 100%, однако к последней категории относятся только 2 пациента, поэтому данное значение не показательно. Дальнейшие показатели рассчитывались и сравнивались исключительно среди пациентов с миокардитом как в основной группе, так и в группе сравнения (таблица 24). Среди пациентов с АДПЖ 8 (21,1%) были вирус-позитивными: 2 по миокарду (HHV6: $n = 1$; HSV1+HHV6: $n = 1$), а 6 – по крови (EBV: $n = 3$; EBV+HHV4: $n = 1$; HSV1: $n = 1$; CMV+HSV1: $n = 1$). В группе сравнения доля вирус-позитивных больных была меньше, 8 (14,8%), эти пациенты были вирус-позитивны по крови, причем все – по вирусу EBV (EBV: $n = 7$; EBV+CMV: $n = 1$). Таким образом, спектр обнаруженных кардиотропных вирусов у пациентов с АДПЖ был значительно разнообразнее, чем у больных с изолированным миокардитом. Пациенты в группе сравнения были достоверно старше ($44,2 \pm 12,8$ vs $39,1 \pm 14,3$, $p = 0,045$), однако разница в возрасте между группами отмечалась еще до отбора пациентов с миокардитом, поэтому эти различия никак не связаны с наличием миокардита.

Клинические и структурно-функциональные параметры у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита в сопоставлении с пациентами с миокардитом из группы сравнения

Признак	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>
Пол (муж/жен), %	39,5/60,5	46,3/53,7	н/д
Возраст	39,1±14,3	44,2±12,8	0,045
Давность заболевания, 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
Вирус-позитивный миокардит, %	21,1	14,8	н/д
ЖЭС, тыс.	19,8 [3,1; 36,5]	6,0 [0,9; 15,2]	0,005
Устойчивая ЖТ, %	31,6	18,5	н/д
Мерцательная аритмия, %	15,8	35,2	0,03
ХСН, %	39,5	48,1	н/д
Стадия ХСН	0 [0; 2А]	0 [0; 2Б]	н/д
ФК ХСН (NYHA)	0 [0; 2]	0 [0; 3]	н/д
Снижение вольтажа QRS, %	23,7	11,1	н/д
<i>MPT-параметры</i>			
КДР ПЖ, см	4,2±0,9	3,7±0,8	н/д
ФВ ПЖ, %	42,2±11,6	56,8±5,8	< 0,001
КДО ПЖ, мл	157,4±53,7	143,1±50,2	н/д
Отсроченное накопление контрастного препарата, %	42,1	24,1	н/д
<i>ЭхоКТ-параметры</i>			
КДР ЛЖ, см	5,3±0,8	5,4±0,8	н/д
КДО ЛЖ, мл	117,3±37,8	136,6±49,5	н/д
ФВ ЛЖ, %,	60,0 [48,8; 64,8]	55,5 [30,8; 59,3]	0,004
ПП, мл	49 [35,2; 69,5]	48 [35; 110]	н/д
ЛП, мл	68,1±42,0	82,5±47,3	н/д
ПЗР ПЖ, см	2,9±1,1	3±1,1	н/д
МР, степень	1 [0; 1]	1 [0; 2]	н/д
ТР, степень	1 [0; 1]	0,5 [0; 2]	н/д

Тенденция к бóльшей давности заболевания у пациентов в основной группе, которая отмечалась при анализе отдельных клинических форм, сохранилась и при анализе всей когорты (120 [28,8; 294,5] нед. vs 20 [9; 61] нед., $p < 0,001$). При анализе анамнеза заболевания у пациентов с АДПЖ достоверно реже, чем в группе сравнения, прослеживались острое начало заболевания (60,5% vs 88,9, $p = 0,001$) и связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией (47,4% vs 70,4%, $p = 0,005$). Повышение титров антикардиальных антител отмечено как в основной группе, так и в группе сравнения, и достоверных различий по их уровню не получено, детально титры антикардиальных антител будут представлены ниже.

У пациентов с АДПЖ регистрировалось достоверно большее количество ЖЭС ($p = 0,005$), что обусловлено основным заболеванием, достоверных различий по частоте

устойчивой ЖТ не получено. Мерцательная аритмия встречалась чаще в группе сравнения (35,2% vs 15,8, $p = 0,03$), что обусловлено большим количеством пациентов с ДКМП в группе сравнения ($n = 22$, 40,1%), при этом мерцательная аритмия регистрировалась у 15 (68%) из них.

Достоверных различий по частоте, стадии и функциональному классу ХСН между группами не получено. ЭКГ-параметры также существенно не отличались, за исключением тенденции к более частому снижению вольтажа комплекса QRS среди пациентов с АДПЖ (23,7% vs 11,1%, $p = 0,09$), что можно объяснить наличием очагов фиброзно-жирового замещения у этих больных.

При МРТ сердца обращала на себя внимание достоверно более низкая ФВ ЛЖ у пациентов с АДПЖ, однако это различие обусловлено особенностью самого заболевания. Отсроченное контрастирование выявлялось почти в два раза чаще у пациентов с АДПЖ, однако в группе сравнения этот показатель может быть существенно занижен, так как данный параметр оценивался не у всех пациентов, кроме того, МРТ в группе сравнения была проведена меньшей части пациентов в целом. При ЭхоКГ у пациентов в группе сравнения ФВ ЛЖ была достоверно ниже, чем у пациентов с АДПЖ, что также обусловлено довольно большим количеством пациентов с синдромом ДКМП воспалительной этиологии в группе сравнения. Другие структурно-функциональные параметры достоверно не отличались.

Таким образом, самые принципиальные отличия между пациентами с АДПЖ в сочетании с миокардитом и с изолированным миокардитом наблюдались в отношении давности заболевания, наличия острого начала и анамнестической связи с перенесенной инфекцией, что указывает на различное течение миокардита в этих группах. У больных с изолированным миокардитом его течение более явное и является основной причиной нарушений ритма и/или ХСН, в отличие от пациентов с АДПЖ, где миокардит протекает более латентно, параллельно с основным заболеванием. Кроме того, у пациентов с АДПЖ была существенно разнообразнее структура выявленных кардиотропных вирусов, что также может являться особенностью этиологии миокардита у данной группы пациентов.

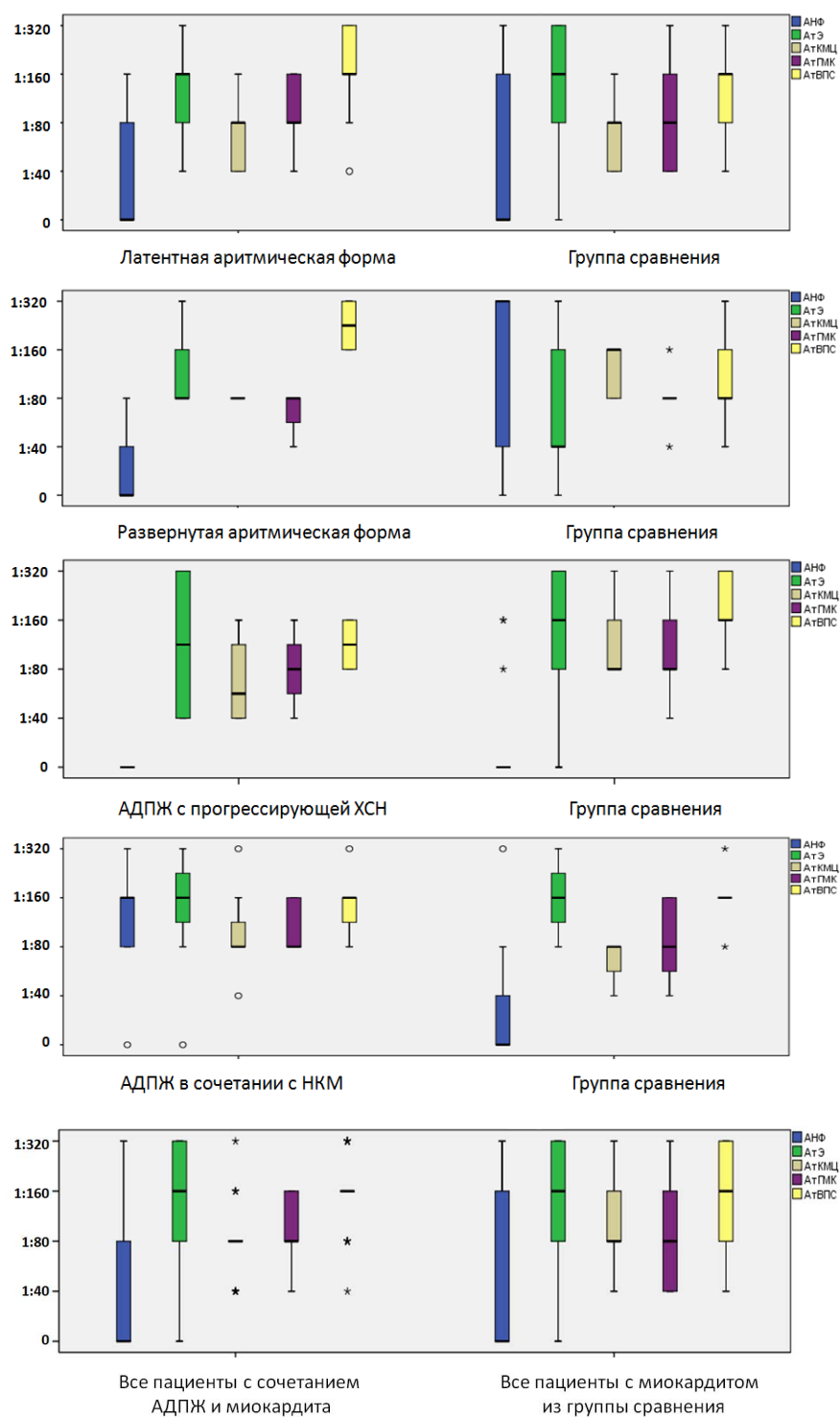
3.2.2. Спектр титров антикардиальных антител

у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита

в сопоставлении с пациентами с миокардитом из группы сравнения

Для оценки особенностей течения миокардита у пациентов с АДПЖ мы изучили структуру титров антикардиальных Ат у пациентов с АДПЖ в сочетании с миокардитом в сопоставлении с пациентами с миокардитом из группы сравнения. Анализ был проведен по каждой клинической форме в отдельности и по всей когорте целиком (рисунок 22). Достоверных различий по уровню антикардиальных Ат не получено. Единственный показатель, различия по которому были близки к достоверным, оказался уровень АтВПС среди пациентов с АДПЖ с

прогрессирующей ХСН в сопоставлении с АтВПС в соответствующей подгруппе сравнения: 1:80-1:160 [1:80; 1:160] vs 1:160 [1:160; 1:320], $p = 0,065$. Напомним, что в норме титр АНФ не должен превышать 1:40, а титры остальных антител – 1:80.



o – выбросы, превышающие 1,5-3 длины «ящика»; * – выбросы, превышающие 3 длины «ящика»; Ат – антитела; АНФ – Ат к антигенам ядер кардиомиоцитов, АтЭ – Ат к антигенам эндотелия; АтКМЦ – Ат к антигенам кардиомиоцитов, АтГМК – Ат к антигенам гладкомышечных клеток; АтВПС – Ат к антигенам волокон проводящей системы (сердца).

Рисунок 22. Показатели титров антикардиальных антител у пациентов с различными клиническими формами АДПЖ и во всей когорте в сопоставлении с аналогичными показателями в группе сравнения

Таким образом, серологические показатели активности миокардита не отличались у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита и больных с изолированным миокардитом.

3.2.3. Клинические и структурно-функциональные параметры у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита в сопоставлении с пациентами с изолированной АДПЖ

В этом параграфе мы рассмотрим особенности пациентов с миокардитом и без в пределах основной группы (таблица 25). Сопутствующий миокардит диагностирован у 38 (70,4%) пациентов, а у 16 (29,6%) оставшихся пациентов, соответственно, изолированная АДПЖ. Пациенты с миокардитом и без него не отличались ни по степени достоверности диагноза, ни по количеству больших и малых критериев. Основные параметры, по которым эти группы отличались, отражают наличие миокардита и во многом стали основанием для его диагностики: у пациентов с миокардитом достоверно чаще отмечались связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией (47,4% vs 18,7%, $p = 0,016$), наличие кардиотропных вирусов в крови или в миокарде (21,1% vs 0%, $p = 0,05$), а также повышение титров антикардиальных Ат: АНФ 0 [0; 1:80] vs 0 [0; 0], $p = 0,079$; АтЭ 1:160 [1:80; 1:320] vs 1:80 [1:40; 1:80], $p = 0,008$; АтВПС 1:160 [1:80-1:160; 1:160-1:320] vs 1:80 [1:80; 1:80], $p = 0,002$.

Таблица 25

Клинические и структурно-функциональные параметры у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита в сопоставлении с пациентами с изолированной АДПЖ

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	p
Пол (муж/жен), %	39,5/60,5	50,0/50,0	н/д
Возраст	39,1±14,3	37,7±13,9	н/д
Давность заболевания, нед.	120,0 [28,8; 294,5]	150,0 [36,0; 360,0]	н/д
Острое начало, %	60,5	56,2	н/д
Связь с инфекцией, %	47,4	18,7	0,016
Вирус-позитивный пациент %	21,1	0	0,05
Обмороки в анамнезе, %	26,3	50,0	0,09
ЖЭС, тыс.	19,8 [3,1; 36,5]	15,5 [4,5; 19,3]	н/д
Устойчивая ЖТ, %	31,6	50,0	н/д
ХСН, %	39,5	37,5	н/д
Стадия ХСН	0 [0; 2А]	0 [0; 1]	н/д
ФК ХСН (NYHA)	0 [0; 2]	0 [0; 1]	н/д
Потребность в β-блокаторах, %	42,1	68,8	0,047
Снижение вольтажа QRS, %	23,7	43,8	н/д

Окончание таблицы 25

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	<i>p</i>
<i>MPT-параметры</i>			
КДР ПЖ, см	4,2±0,9	4,1±1,0	н/д
ФВ ПЖ, %	42,2±11,6	44,4±12,8	н/д
Выявление жира в ПЖ, %	44,7	68,8	0,078
Отсроченное накопление контрастного препарата, %	42,1	37,5	н/д
<i>ЭхоКГ-параметры</i>			
КДР ЛЖ, см	5,3±0,8	5,0±0,6	н/д
ФВ ЛЖ, %,	56,0 [47,0; 82,0]	62,0 [56,5; 66,3]	н/д
ПЗР ПЖ, см	2,9±1,1	2,7±0,9	н/д
ПП, мл	49,0 [35,2; 69,5]	44,0 [36,0; 68,0]	н/д
ЛП, мл	68,1±42,0	56,5±15,6	н/д

У пациентов с миокардитом реже отмечались синкопальные состояния (26,3% vs 50,0%, $p = 0,09$) и была достоверно ниже потребность в назначении β -блокаторов (42,1% vs 68,8%, $p = 0,047$); кроме того, у них реже обнаруживались жировые включения при МРТ (44,7% vs 68,8%, $p = 0,078$). Это может говорить о том, что сама АДПЖ протекает легче у этих больных, и для манифестации заболевания было необходимо присоединение миокардита.

В остальном пациенты с АДПЖ с миокардитом и без него достоверно не отличались ни по размерам камер сердца и систолической функции ЛЖ и ПЖ, ни по потребности в назначении антиаритмических препаратов (за исключением β -блокаторов), ни по частоте неблагоприятных исходов. Различий в частоте имплантации ИКД и его адекватных срабатываний, а также в потребности в выполнении РЧА и ее эффективности также не отмечено.

3.2.4. Клинические, лабораторные и структурно-функциональные параметры у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита в сопоставлении с пациентами с изолированной АДПЖ в зависимости от клинической формы

С целью уточнения вклада сопутствующего миокардита в развитие отдельных клинических форм мы проанализировали различия между пациентами с миокардитом и без него внутри каждой клинической формы. В таблицах 26 и 27 указаны лишь те параметры, по которым различия были достоверными или близкими к достоверным. Статистический анализ был проведен для всех клинических форм, однако данные представлены только по латентной и развернутой аритмическим формам. При сравнении пациентов с миокардитом и без него при АДПЖ с прогрессирующей ХСН и АДПЖ в сочетании с НКМ различий не обнаружено, что, скорее всего, обусловлено малым размером анализируемых подгрупп: среди 8 пациентов было лишь по 1 человеку без миокардита.

Таблица 26

**Клинические и структурно-функциональные параметры
у пациентов с латентной аритмической формой АДПЖ в сочетании с миокардитом
в сопоставлении с пациентами с латентной аритмической формой АДПЖ без миокардита**

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	<i>p</i>
Количество пациентов	20 (74,1%)	7 (25,9%)	-
Наличие критериев из группы нарушений реполяризации, %	20,0	57,1	0,09
Потребность в β-блокаторах, %	25,0	85,7	0,01
АтЭ	3,0 [2,0; 3,25]	2,0 [1,0; 2,0]	0,04
АтВПС	3,0 [2,75; 4,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,03
Фибриноген, г/л	2,9±0,3	3,6±0,6	0,02
Выносящий тракт ПЖ (МРТ), см	2,5±0,5	2,9±0,3	0,035
Выявление жира в ПЖ (МРТ), %	45,0	85,7	0,028
Наличие пролапса МК (ЭхоКГ), %	0	57,1	0,002
Соотношение КДР ЛЖ / ПЗРПЖ (ЭхоКГ)	2,2±0,6	2,7±0,3	0,047

Таблица 27

**Клинические и структурно-функциональные параметры
у пациентов с развернутой аритмической формой АДПЖ в сочетании с миокардитом
в сопоставлении с пациентами с развернутой аритмической формой АДПЖ без миокардита**

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	<i>p</i>
Количество пациентов	4 (36,4%)	7 (63,6%)	-
Количество больших критериев	1,0 [0,25; 1,0]	2,0 [1,0; 4,0]	0,028
Связь с инфекцией, %	75,0	14,3	0,046
АтКМЦ	2,0 [2,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,75]	0,04
АтВПС	3,5 [3,0; 4,0]	2,0 [2,0; 2,0]	0,013
Толщина ПЖ (ЭхоКГ), мм	3,0±0	6,2±2,2	0,055
Количество неблагоприятных событий	1,0 [1,0; 1,75]	2 [2; 4]	0,047

Аналогично с данными, полученными при анализе всей когорты как при латентной, так и при развернутой аритмической форме, пациентов с миокардитом отличали более высокие титры антикардиальных антител, при развернутой аритмической форме у пациентов с миокардитом достоверно чаще отмечалась связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией. Эти параметры являются проявлением миокардита и в комплексе с другими данным использовались для его диагностики. Среди лабораторных показателей у пациентов с латентной аритмической формой несколько неожиданным стал достоверно более высокий уровень фибриногена у пациентов **без** миокардита (3,6±0,6 vs 2,9±0,3, *p* = 0,02). Возможно, это отражает некий вклад неспецифических воспалительных механизмов в развитие АДПЖ, даже в отсутствие активного миокардита, однако с учетом нормального среднего уровня фибриногена в обеих группах возможна и случайность различия.

При латентной аритмической форме у пациентов без миокардита чаще выявлялись критерии из группы нарушений реполяризации, достоверно чаще обнаруживались жировые

включения в миокарде ПЖ, выше была потребность в назначении β -блокаторов. Соотношение КДР ЛЖ / ПЗР ПЖ было достоверно ниже у пациентов с миокардитом ($2,2 \pm 0,6$ vs $2,7 \pm 0,3$, $p = 0,047$), что, по всей видимости, обусловлено тенденцией к дилатации ПЖ не только за счет АДПЖ, но и за счет миокардита.

При развернутой аритмической форме у пациентов без миокардита отмечается достоверно большее количество больших критериев, тенденция к утолщению свободной стенки ПЖ, а также большее количество неблагоприятных событий (смерть, обморок, оправданное срабатывание ИКД, устойчивая ЖТ/ФЖ) на одного пациента.

Эти данные могут быть отражением более тяжелого течения заболевания у пациентов с изолированной АДПЖ по сравнению с теми, у кого триггером для дебюта заболевания послужило присоединение миокардита. Аналогичная тенденция отмечалась и при сравнении пациентов с АДПЖ с миокардитом и без него во всей когорте, независимо от клинических форм.

* * *

Таким образом, 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. Тенденция к большей давности заболевания у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения отмечалась как при анализе отдельных клинических форм, так и при анализе всей когорты. У пациентов в основной группе достоверно реже, чем в группе сравнения, прослеживались острое начало заболевания и связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией. Повышение титров антикардиальных антител отмечено как у пациентов с миокардитом в основной группе, так и в группе сравнения, достоверных различий по их уровню не получено. В целом, при АДПЖ миокардит течет более латентно и скрыто, чем у пациентов с изолированным миокардитом в группе сравнения, где примерно у 1/3 больных можно было наблюдать полную анамнестическую триаду.

При сравнении между собой пациентов с АДПЖ с миокардитом и с изолированной АДПЖ у первых отмечалось более легкое течение заболевания по ряду параметров: реже отмечались синкопальные состояния, реже обнаруживались жировые включения при МРТ, была достоверно ниже потребность в назначении β -блокаторов. Вероятно, сама АДПЖ протекает легче у этих больных, и для манифестации и прогрессирования заболевания было необходимо присоединение миокардита. В остальном пациенты с АДПЖ с миокардитом и без него достоверно не отличались ни по структурно-функциональным параметрам, ни по частоте неблагоприятных исходов, ни по потребности в имплантации ИКД и его срабатываниях, ни по потребности в РЧА и ее эффективности.

3.3. Гено-фенотипические корреляции и вклад генетических и воспалительных механизмов в зависимости от клинической формы АДПЖ

3.3.1. Спектр мутаций, обнаруженных у пациентов основной группы

В этом разделе будут рассмотрены результаты ДНК-диагностики у пациентов с АДПЖ во всей когорте в целом, а также в зависимости от клинической формы. ДНК-диагностика проводилась всем пациентам, однако в силу того, что это сложный и длительный процесс, который был начат еще в «допанельную эпоху», до внедрения в практику лаборатории технологии NGS (Next Generation Sequencing), у ряда больных рассмотрены не все гены или не все экзоны отдельных генов. В настоящее время патогенные мутации выявлены у 15 (28%) пациентов, еще у 4 обнаружены варианты с неизвестным клиническим значением (VUCs), которые тоже могут оказаться патогенными. В настоящее время их роль уточняется.

Мутации были обнаружены в 6 генах, типичных для АДПЖ (*PKP2*, *DSP*, *DSG2*, *FLNC*, *DSC2*, *TMEM43*), а также в 3 нетипичных генах (*SCN5A* ($n = 1$), сочетание *MYH7+MYBPC3* ($n = 1$)). VUCs были обнаружены в генах *PKP2*, *JUP* и *LDB3*, с их учетом мутации выявлены у 35% пациентов. Поскольку нет единого мнения, учитывать или нет VUCs в качестве мутации до тех пор, пока не будет полностью подтвержден их вклад в развитие заболевания, мы представим структуру обнаруженных мутаций в нашей выборке в двух версиях: с учетом VUCs и без них (рисунки 23, 24), однако в дальнейшем все представленные расчеты и результаты будут основаны только на несомненных мутациях.

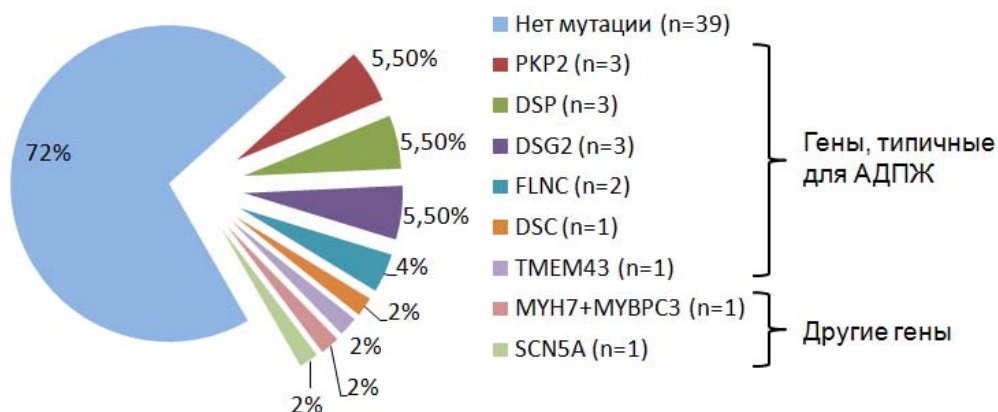


Рисунок 23. Мутации, обнаруженные у пациентов с АДПЖ
без учета VUCs

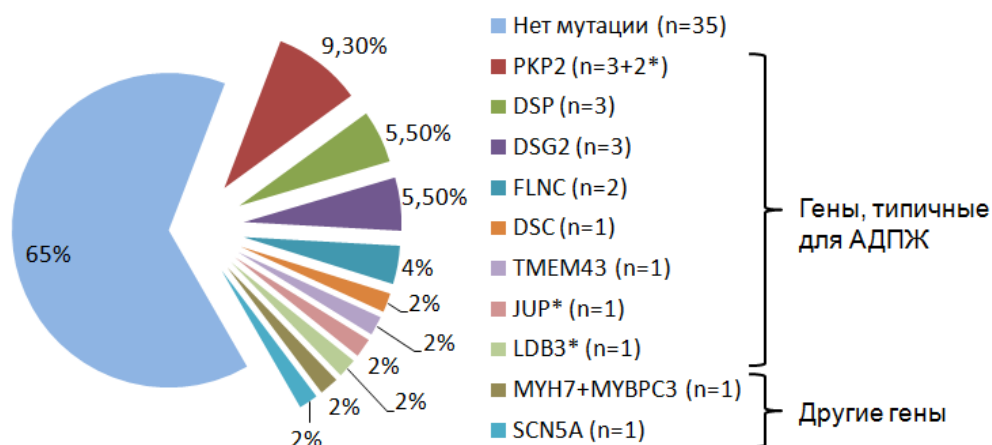


Рисунок 24. Мутации, обнаруженные у пациентов с АДПЖ, включая VUCs (отмечены *).

3.3.2. Гено-фенотипические корреляции

С целью оценки вклада мутаций в развитие той или иной клинической картины мы провели корреляционный анализ (таблица 28). Для того, чтобы убедиться в том, что это истинные корреляции, по обнаруженным признакам было выполнено сравнение пациентов, разделенных на две группы, с мутацией и без нее, кроме того, к сравнению был добавлен ряд других признаков, которые также интересно оценить в этом ключе (таблица 29).

Таблица 28

Взаимосвязь наличия у пациента мутации с другими показателями

Параметр	<i>R</i>	<i>p</i>
Имплантация ИКД	0,4	0,004
Наличие ХСН	0,32	0,025
Снижение вольтажа комплексов QRS	0,36	0,010
Ширина комплекса QRS в отведении V_1	0,46	0,003
Количество отведений с негативными зубцами Т на ЭКГ	0,30	0,037
КДО/BSA (МРТ)	0,43	0,027
ФВ ЛЖ (МРТ)	-0,34	0,042
Обнаружение жира в ЛЖ (МРТ)	0,35	0,033
Отсроченное накопление контрастного препарата (МРТ)	0,38	0,048
Назначение глюкокортикостероидов (ГКС)	0,37	0,016
Назначение азатиоприна	0,31	0,030

Сравнение пациентов основной группы с мутацией и без нее

Параметр	С мутацией	Без мутации	<i>p</i>
Количество пациентов	15	39	
Возраст	35,6±13,8	39,8±14,2	н/д
Пол (муж/жен)	6/9	17/22	н/д
Количество ЖЭС, тыс.	15,3 [2,6; 23,7]	18 [3,8; 35,7]	н/д
Устойчивая ЖТ, %	53,3	28,2	н/д
Обмороки, %	46,7	28,2	н/д
Смерть, %	6,7	15,4	н/д
Имплантация ИКД, %	53,3	12,8	0,002
Проведение РЧА, %	33,0	23,0	н/д
Наличие ХСН, %	66,7	28,2	0,01
Стадия ХСН (среди больных с ХСН)	I-IIA [I; IIA]	2Б [2А; 2Б]	0,07
Мерцательная аритмия, %	20,0	17,9	н/д
Наличие миокардита, %	66,7	71,8	н/д
Снижение вольтажа QRS, %	53,3	20,5	0,02
Ширина QRS V_1	110 [109; 140]	100 [96; 110]	н/д
Блокада ПНПГ (полная/неполная, %)	13,3/26,7	7,7/10,3	н/д
Количество отведений с негативными зубцами <i>T</i> на ЭКГ	2 [1;6]	1 [0;4]	0,08
КДО ПЖ/BSA (МРТ)	104,4±21,0	83,4±24,8	0,03
ФВ ЛЖ (МРТ, %)	47,7±12,4	57,7±16,4	0,02
ФВ ПЖ (МРТ, %)	35,8±12,6	45±10,9	н/д
КДР ПЖ (МРТ, см)	4,6±1,3	4,5±0,8	н/д
Жир в ПЖ (МРТ, %)	33,3	53,8	н/д
Жир в ЛЖ (МРТ, %)	13,3	0	0,02
Отсроченное накопление контраста (МРТ, %)	53,3	35,9	0,03
Назначение ГКС (%)	33,3	5,1	0,008
Назначение азатиоприна (%)	13,3	0	0,02

Таким образом, в нашей выборке пациенты с мутацией и без нее не отличались ни по полу, ни по возрасту. Хотя различия по нарушениям ритма недостоверны, имелась тенденция к большей частоте устойчивой ЖТ и обмороков в группе пациентов с мутациями. Имплантация ИКД выполнялась достоверно чаще пациентам с мутациями: 53,3% vs 12,8%, $p = 0,002$. У больных с мутациями достоверно чаще диагностировалась ХСН, однако при этом у них отмечено более легкое ее течение: I-IIA [I; IIA] vs 2Б [2А; 2Б], $p = 0,07$. При анализе ЭКГ-параметров пациентов с мутациями отличают достоверно более частое снижение вольтажа (53,3% vs 20,5, $p = 0,019$), а также большее количество отведений с негативными зубцами *T* и тенденция к уширению QRS в V_1 (в том числе за счет блокады ПНПГ). При анализе МРТ у пациентов с мутациями обращали на себя внимание достоверно

большой коэффициент КДО/BSA и достоверно более низкая ФВ ЛЖ, кроме того, у 2 пациенток с мутацией в гене десмоплакина при МРТ обнаружен жир в ЛЖ, чего не отмечено у других пациентов во всей когорте. Наличие мутации не влияло на частоту сопутствующего миокардита, однако для лечения миокардита у пациентов с мутацией достоверно чаще приходилось прибегать к назначению ГКС и азатиоприна.

Рассмотрим особенности течения заболевания по основным параметрам у пациентов с различными мутациями (таблица 30).

Таблица 30

Базовые фенотипические характеристики больных, в зависимости от генотипа

Параметр	Мутация							
	десмосомные гены				недесмосомные гены			
	<i>PKP2</i>	<i>DSP</i>	<i>DSG2</i>	<i>DSC2</i>	<i>FLNC</i>	<i>TMEM43</i>	<i>MYH7+ MYBPC3</i>	<i>SCN5A</i>
<i>N</i>	3	3	3	1	2	1	1	1
Клинические формы	II	II, IV	I, II, III	III	I, III	II	IV	I
Муж.	2	1	1	1	1	0	0	0
Возраст, средний	35,3	42	26	48	29,5	20	59	38
ЖЭС, медиана, тыс.	12	6,4	20	2,6	7,8	69	23,6	19,5
ЖТ	3	2	2	1	1	1	1	0
Устойчивая ЖТ	3	1	1	1	0	1	1	0
Обмороки	3	1	1	1	0	0	1	0
Адекват. срабат. ИКД/ имплант. ИКД	3/3	1/1	0/2	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0
Миокардит	0	3	1	1	2	1	1	1
ХСН	2	3	1	1	1	1	1	0
ФВ ЛЖ, ЭХО, средняя, %	63	40	64	49	49	85	48	71
ФВ ПЖ, МРТ, средняя, %	40	32	37	11	47	-	-	-
РЧА эффект/РЧА	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/1	0/1	1/1
Амиодарон	3	3	1	1	1	0	1	0
НКМ	0	2	0	0	0	0	1	0

Пациентов с мутацией в гене ***PKP2*** отличают агрессивные желудочковые нарушения ритма с синкопальными состояниями. У всех отмечались адекватные срабатывания ИКД по поводу ЖТ/ФЖ (в том числе на фоне насыщения амиодароном), при этом ни у одного из этих больных не диагностировано сопутствующего миокардита, а систолическая функция ЛЖ в пределах нормальных значений. Фенотипические корреляции с наличием мутации в гене РКР представлены в таблице 31. Обращают на себя внимание корреляции с общим количеством неблагоприятных событий и, в частности, ФЖ, а также с утолщением свободной стенки ПЖ по данным ЭхоКГ и снижением вольтажа комплекса QRS, что, возможно, является субстратом для правожелудочковых нарушений ритма.

Фенотипические корреляции с наличием мутации в гене *PKP2*

Параметр	<i>R</i>	<i>p</i>
Количество больших критериев	0,331	0,014
Наличие критериев из группы нарушений реполяризации	0,281	0,039
Наличие миокардита	–0,374	0,005
Количество неблагоприятных событий (смерть, обморок, оправданное срабатывание ИКД, устойчивая ЖТ/ФЖ) у 1 пациента	0,468	< 0,001
Обмороки	0,343	0,011
Устойчивая ЖТ	0,316	0,02
ФЖ	0,480	< 0,001
Потребность в имплантации ИКД	0,431	0,001
Наличие МА	0,299	0,029
Уровень СРБ	0,414	0,011
Снижение вольтажа комплекса QRS	0,374	0,005
Толщина сводной стенки ПЖ (ЭхоКГ)	0,664	< 0,001

Пациенты с мутацией в гене *DSP* имели более старший возраст, устойчивая ЖТ с адекватными срабатываниями ИКД отмечена лишь у одной пациентки с этой мутацией, однако обращает на себя внимание тот факт, что у 2 из 3 пациентов обнаружено сочетание АДПЖ с НКМ, и у всех 3 больных с этой мутацией диагностированы бивентрикулярная сердечная недостаточность и сопутствующий миокардит. Обнаруженные гено-фенотипические корреляции представлены в таблице 32. Самая сильная и достоверная из них – наличие жира в ЛЖ при МРТ: он был выявлен при МРТ лишь у двух пациенток из всей когорты, и у обеих из них были обнаружены мутация в гене *DSP* и признаки вовлечения ЛЖ. Другие корреляции также наглядно демонстрируют вовлечение левых отделов с развитием ХСН, а также подтверждают, что мутация в данном гене у пациентов с АДПЖ ассоциирована с наличием НКМ. Корреляция наличия мутации в гене *DSP* с неполным эффектом антиаритмической терапии (сохранение на фоне лечения эпизодов неустойчивой ЖТ) обусловлена именно сочетанием АДПЖ и НКМ, которое проявляется агрессивными желудочковыми нарушениями ритма.

Фенотип пациентов с мутацией в гене *DSG2* в нашей когорте достаточно вариабелен, все три пациента относятся к разным клиническим формам. Следует отметить, что ни у одного больного с этой мутацией не было зарегистрировано адекватных срабатываний ИКД на фоне антиаритмической терапии (при корреляционном анализе также была выявлена отрицательная связь со срабатываниями ИКД у пациентов с мутацией в этом гене: $R = -0,64$, $p = 0,019$). Еще одна корреляция, которая была обнаружена у носителей мутации в гене *DSP* – связь с наличием неполной блокады ПНПГ ($R = 0,373$ $p = 0,008$).

Фенотипические корреляции с мутацией в гене *DSP*

Параметр	<i>R</i>	<i>p</i>
Наличие ХСН	0,304	0,025
Стадия ХСН (по Стражеско – Василенко)	0,345	0,011
Наличие НКМ	0,329	0,015
Выявление жира в ЛЖ (МРТ)	0,806	< 0,001
Длительность комплекса QRS	0,297	0,041
Наличие критериев из группы нарушения деполяризации	0,274	0,045
Негативные зубцы Т в левых грудных отведениях	0,279	0,041
КДР ЛЖ (ЭхоКГ)	0,312	0,024
КДО ЛЖ (ЭхоКГ)	0,391	0,005
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ)	–0,351	0,011
Потребность в назначении ингибиторов АПФ	0,313	0,024
Наличие неустойчивой ЖТ на фоне антиаритмической терапии	0,490	0,004

В целом создается впечатление о более благоприятном течении заболевания у этих больных: так, у пациентки с латентной аритмической формой после самостоятельной отмены антиаритмической терапии нарушения ритма не рецидивируют на протяжении пяти лет, аналогичная ситуация наблюдается у второй пациентки с развернутой аритмической формой, у которой прием антиаритмических препаратов был прекращен во время беременности. У пациента с прогрессирующей ХСН более тяжелое течение, по всей видимости, обусловлено тем, что мутация в *DSG2* находится в гомозиготном состоянии, что связано с кровным родством родителей больного, причем в семейном анамнезе отсутствуют данные о кардиологических заболеваниях гетерозиготных носителей этой мутации.

У единственного пациента с мутацией в *DSC2* в нашей выборке отмечалось резкое снижение ФВ ЛЖ (до 11%), бивентрикулярная сердечная недостаточность, миоперикардит и пароксизмы устойчивой ЖТ на фоне относительно нечастой ЖЭС.

У обоих пациентов с мутацией в гене *FLNC* регистрируется частая ЖЭС, однако данных за устойчивую ЖТ не получено, один пациент относится к латентной аритмической форме, второй – к АДПЖ с прогрессирующей ХСН. Сопутствующий миокардит диагностирован у обоих больных.

Пациенток с мутациями в гене *TMEM43* и *MYH7+MYBPC3* (последние мутации в генах саркомерных белков выявлены у пациентки с сочетанием АДПЖ и НКМ) отличает частая, резистентная к медикаментозному и интервенционному лечению ЖЭС в сочетании с активным миокардитом.

Больная с мутацией в гене *SCN5A* характеризуется сочетанием АДПЖ и миокардита, частой ЖЭС, которая была успешно устранена в результате РЧА.

Проанализируем частоту обнаружения мутаций при каждой из клинических форм (рисунок 25).

I. Латентная аритмическая форма

Процент обнаружения мутаций при этой клинической форме был самый низкий и составил всего 11%, при этом обнаружены мутации в трёх различных генах: *DSG2*, *FLNC* и *SCN5A*. Четкой связи обнаруженных у пациентов мутаций с особенностями клинического течения заболевания не прослеживается, мутации в генах *DSG2* и *FLNC* обнаружены и при других клинических формах.

II. Развернутая аритмическая форма

При этой форме мутации обнаружены практически у половины пациентов, причем у троих обнаружена мутация в гене *PKP2*, которая не была выявлена при других клинических формах и, на наш взгляд ассоциирована с наиболее «типичным» в общем представлении течением АДПЖ, когда на первый план в клинической картине выходят желудочковые нарушения ритма, в частности, устойчивая ЖТ. Кроме того, в этой группе у 1 пациентки была обнаружена мутация в гене *TMEM43*, которая, на наш взгляд, также внесла вклад в развитие резистентных нарушений ритма. Еще у одной больной выявлено сочетание мутаций в генах *DSG2* и *DES* (роль мутации в десмине на данный момент уточняется, возможно, данный вариант является редким полиморфизмом).

III. АДПЖ с прогрессирующей ХСН

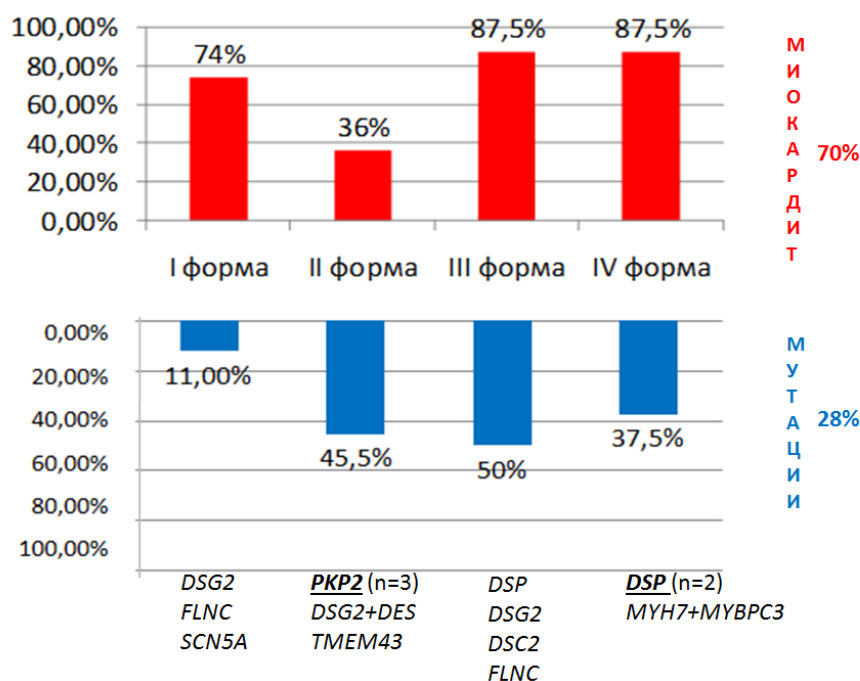
Процент выявления мутаций в этой клинической форме был самый высокий: они обнаружены у половины пациентов, причем их спектр максимально широк и представлен 4 мутациями в генах *DSP*, *DSG2*, *DSC2* и *FLNC*. Устойчивая ЖТ среди этих пациентов регистрируется только у больного с мутацией в *DSC2*, по поводу чего были зарегистрированы адекватные срабатывания ИКД.

IV. АДПЖ в сочетании с НКМ

В этой клинической форме мутации обнаружены у трех пациентов (37,5%), причем у двух человек это мутации в типичном для АДПЖ гене *DSP*, что дает нам основание предполагать связь этого гена с фенотипом АДПЖ+НКМ. Еще у одной пациентки обнаружено сочетание двух мутаций, типичных для НКМ, в генах саркомерных белков *MYH7*+*MYBPC3*. Пациентов с этой клинической формой отличают агрессивные желудочковые нарушения ритма в сочетании с ХСН, что, по всей видимости, обусловлено сочетанием двух генетически детерминированных кардиомиопатий.

3.3.3. Вклад генетических и воспалительных механизмов в зависимости от клинической формы АДПЖ

На рисунке 25, помимо частоты обнаружения мутаций, представлена частота сопутствующего миокардита при каждой из клинических форм. Заметно, что вклад генетических и воспалительных механизмов неодинаков при различных формах. Так, у пациентов с латентной аритмической формой частота сопутствующего миокардита значительно превышает частоту выявленных мутаций, что говорит о большем вкладе в формирование фенотипа воспалительных механизмов. При развернутой аритмической форме, напротив, отмечается преобладание патогенных мутаций, а процент сопутствующего миокардита при этой клинической форме был самый низкий. Что касается АДПЖ с прогрессирующей ХСН и АДПЖ+НKM, то сопутствующий миокардит диагностирован у подавляющего большинства пациентов, однако при этом процент патогенных мутаций был также высок, что говорит о равной роли генетических и воспалительных механизмов в формировании клинической картины.



**Рисунок 25. Частота сопутствующего миокардита и мутаций
в зависимости от клинической формы**

На рисунке 26 осуществлено совмещение столбцов диаграмм, изображенных на рисунке 25. Таким образом продемонстрирована частота сочетания мутаций и миокардита в каждой из клинических форм и во всей когорте. Подведем итоги: во всей когорте сопутствующий миокардит был диагностирован у 70% пациентов, мутации – у 28%, а их сочетание – у 16,7%. В латентной аритмической форме у всех пациентов с мутациями

отмечался также сопутствующий миокардит (11% больных в этой форме). В развернутой аритмической форме процент сочетания мутаций и миокардита был самым низким и составил всего 9%. При АДПЖ с прогрессирующей ХСН частота сочетания мутаций и миокардита была, напротив, самой высокой и отмечалась у 37,5% пациентов. У больных с АДПЖ+НKM подобное сочетание отмечено у четверти пациентов.

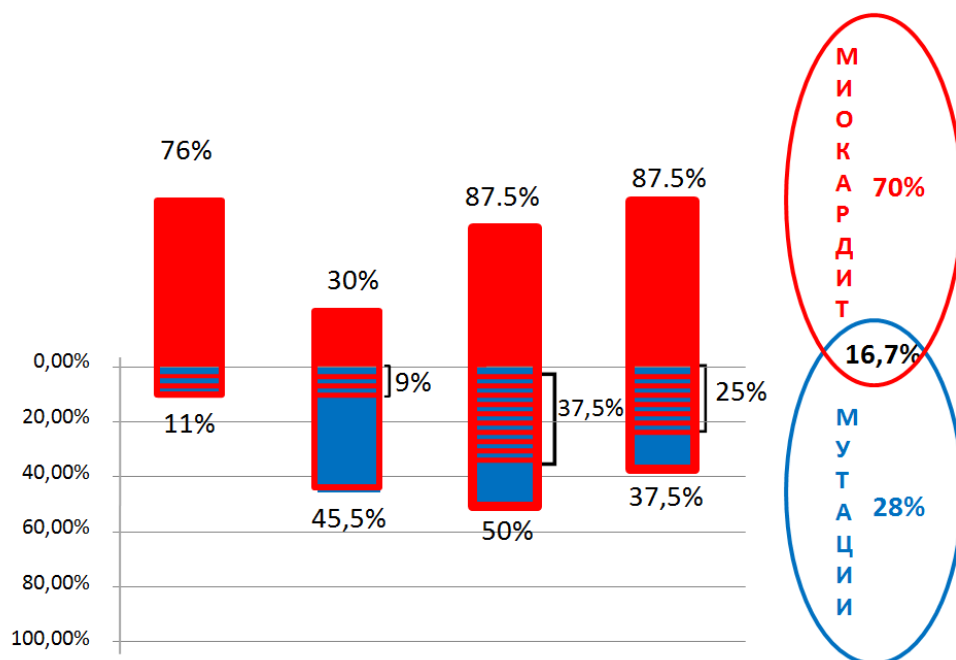


Рисунок 26. Частота сочетания сопутствующего миокардита и мутаций в зависимости от клинической формы

* * *

Таким образом, развитие той или иной формы АДПЖ определяется различным вкладом генетических и воспалительных механизмов. При латентной аритмической форме ведущая роль в манифестации и прогрессирования заболевания (при относительно низкой частоте выявления мутаций) принадлежит сопутствующему миокардиту. При развернутой аритмической форме, напротив, основную роль играют мутации в типичных (мажорных) генах. При АДПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ одинаково важен вклад обоих факторов. Выявлены корреляции между мутациями в гене *PKP2* и развитием развернутой аритмической формы с высокой потребностью в ИКД, снижением вольтажа и неблагоприятными событиями, в гене *DSP* – с одновременным наличием НКМ и миокардита, вовлечением ЛЖ и развитием ХСН, в гене *DSG2* – с относительно благоприятным течением болезни.

У пациентов с мутациями достоверно выше была потребность в имплантации ИКД, чаще диагностировалась ХСН, на ЭКГ чаще регистрировалось снижение вольтажа, а при МРТ у пациентов с мутациями был больший коэффициент КДО/BSA и достоверно ниже ФВ ЛЖ. При этом сам факт наличия мутации достоверно не влиял на частоту неблагоприятных событий (смерть, адекватные срабатывания ИКД, обмороки, устойчивая ЖТ/ФЖ).

3.4. Подходы к лечению у пациентов с АДПЖ и у пациентов группы сравнения

В этом параграфе будут представлены подходы к медикаментозному и интервенционному лечению пациентов основной группы в целом и по разным клиническим формам в сопоставлении с группой сравнения, а также результаты лечения миокардита.

В первую очередь, интерес представляет антиаритмическая терапия. При этом следует отметить, что препараты нередко менялись или комбинировались между собой, что несколько затрудняет статистическую обработку данных. Нами учитывался факт получения того или иного препарата пациентом, независимо от комбинаций.

3.4.1. Лечение пациентов с латентной аритмической формой в сопоставлении с группой сравнения

3.4.1.1. Медикаментозная терапия

Всем больным в основной группе и группе сравнения назначались антиаритмические препараты (как минимум, один) или их комбинации с индивидуальным подбором наиболее эффективного и безопасного варианта. Использовались препараты IC класса (этализин, аллапинин, пропафенон), их получало большинство пациентов в обеих группах, II (бисопролол, метопролол) и III класса (амиодарон, соталол), рисунок 27.

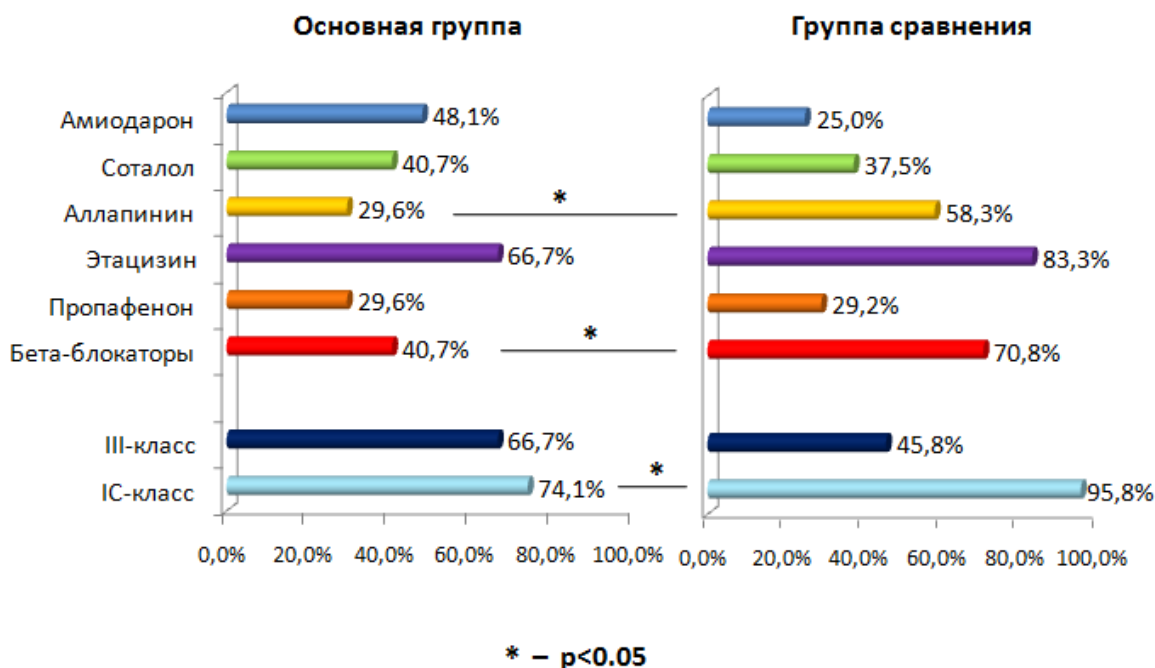


Рисунок 27. Структура антиаритмической терапии у пациентов с латентной аритмической формой АДПЖ и в соответствующей подгруппе сравнения

Наиболее часто в обеих группах назначался этализин (66,7% пациентов в основной группе и 83,3% пациентов в группе сравнения). В то же время для успешного подавления нарушений ритма у пациентов с АДПЖ чаще приходилось прибегать к назначению амиодарона (48,1% vs 25,0%, $p = 0,095$). В группе сравнения достоверно чаще, чем в основной группе, назначались этализин и препараты IC-класса в целом, а также β -блокаторы.

Помимо антиаритмических препаратов ингибиторы АПФ получали 26% пациентов в основной группе (22,2% в рамках лечения гипертонической болезни (ГБ), 7,4% – в рамках лечения ХСН) и 29% в группе сравнения (25% – лечение ГБ, 4,2% – лечение ХСН). В основной группе 1 пациент получал спиронолактон в рамках лечения ГБ и ХСН.

3.4.1.2. Интервенционное лечение

По поводу частой ЖЭС в группе пациентов с латентной аритмической формой АДПЖ РЧА аритмогенного фокуса была выполнена 7 пациентам (25,9%), двум из них РЧА была выполнена повторно. В итоге вмешательство оказалось эффективным у 5 пациентов (71,4%). В группе сравнения РЧА была проведена 7 больным (29,2%), потребности в повторных процедурах не было, так как у всех 7 пациентов был достигнут полный антиаритмический эффект. Достоверных различий с группой сравнения по количеству или эффективности РЧА не получено.

ИКД был имплантирован лишь одной пациентке с латентной аритмической формой в связи с частыми эпизодами неустойчивой ЖТ и эпизодом потери сознания аритмогенного характера в анамнезе в сочетании с потребностью в имплантации кардиостимулятора по поводу синдрома слабости синусового узла. Адекватных срабатываний ИКД у нее не было.

3.4.2. Лечение пациентов с развернутой аритмической формой в сопоставлении с группой сравнения

3.4.2.1. Медикаментозная терапия

В качестве антиаритмических препаратов пациентам с развернутой аритмической формой АДПЖ наиболее часто назначались амиодарон и β -блокаторы (по 45,5%), этализин (36,4%). Меньшее количество пациентов получало аллапинин и соталол (по 18,2%) и пропафенон (9,1%). В целом, в структуре антиаритмической терапии основной группы преобладали препараты II и III классов (рисунок 28). В группе сравнения достоверно чаще назначались β -блокаторы ($p = 0,022$): их получали все пациенты без исключения. На втором месте стояли препараты III класса, их получали 55,6% больных в группе сравнения:

амиодарон (55,6%) и соталол (44,4%). С той же частотой, что и соталол, в группе сравнения назначался этализин.

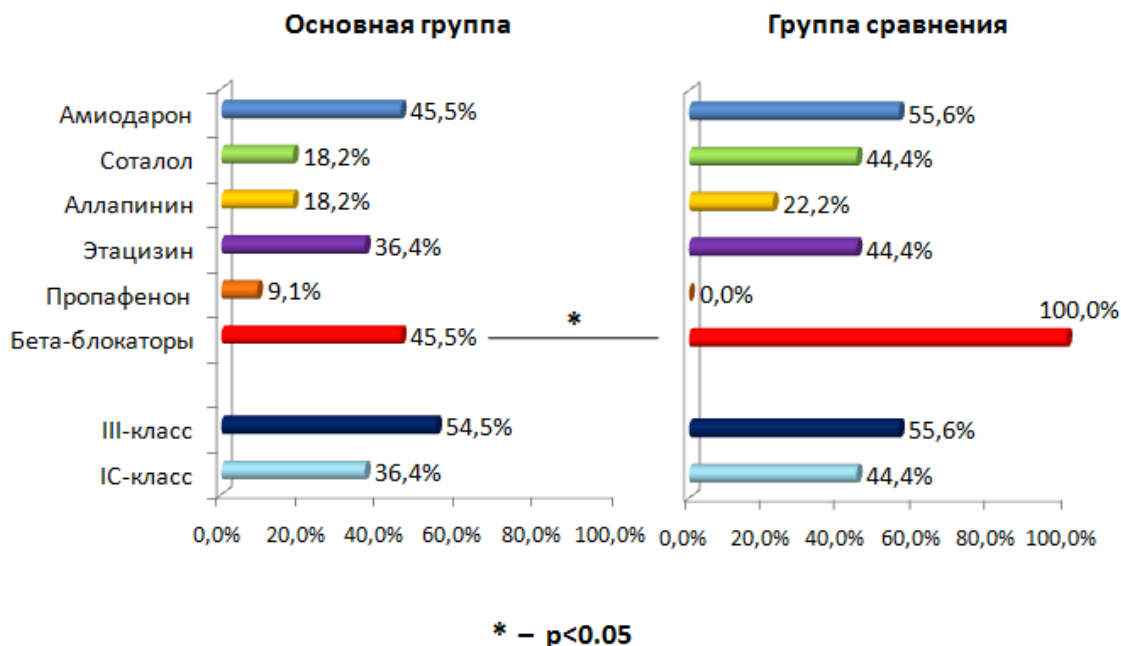


Рисунок 28. Структура антиаритмической терапии у пациентов с развернутой аритмической формой АДПЖ и в соответствующей подгруппе сравнения

В рамках лечения сопутствующей ГБ и ХСН ингибиторы АПФ получали 18,2% и 33,3% больных в основной группе и в группе сравнения, соответственно. Потребности в назначении диуретиков не было ни в основной группе, ни в группе сравнения.

3.4.2.2. Интервенционное лечение

РЧА аритмогенного фокуса эндокардиальным доступом была выполнена 5 пациентам в основной группе, 1 из них выполнялась повторная процедура. При этом полный клинический эффект достигнут лишь у 3 (60%) больных. У 1 пациентки первая РЧА была неэффективна, а вторая оказалась успешной в отношении ЖТ, однако сохранялась частая ЖЭС, еще у 1 пациентки (с мутацией в гене *TMEM43*) РЧА оказалась неэффективна вовсе. Повторных РЧА пациентам с неудовлетворительным результатом не проводилось, так как подобным больным целесообразно выполнение повторных РЧА эпикардиальным доступом, в связи с тем, что при АДПЖ фиброзно-жировое замещение ПЖ происходит по направлению от эпикарда к эндокарду, что делает подобный доступ более патогенетически обоснованным, однако у нас отсутствует такая возможность. Нарушения ритма у пациентов с неэффективной РЧА успешно контролируются при помощи антиаритмиков.

Еще двум пациентам с нарушениями ритма, плохо поддающимися медикаментозной коррекции, а в ряде случаев – даже срабатываниям ИКД, от проведения РЧА было решено

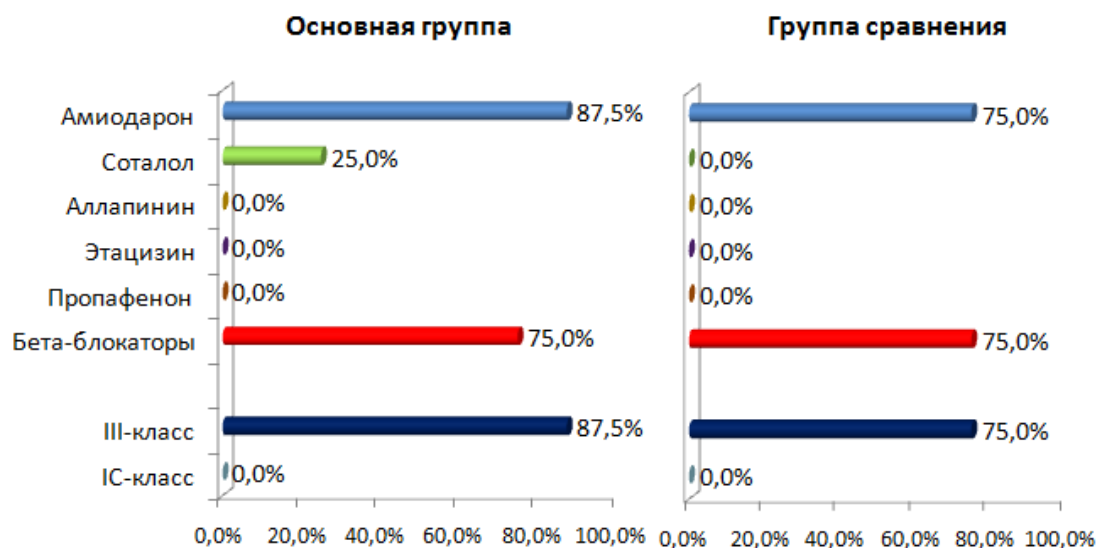
воздержаться, так как электрическая нестабильность миокарда у них велика и вмешательство может, напротив, усугубить уже имеющиеся нарушения ритма, в том числе, спровоцировать развитие электрического шторма. Таким пациентам было бы целесообразно выполнить гибридную РЧА с эндокардиальным и эпикардиальным доступами. В группе сравнения РЧА была выполнена 2 пациентам (22,2%) и в обоих случаях оказалась эффективна. Достоверных различий по количеству РЧА и их эффективности не получено в виду малого объема групп.

ИКД имплантирован 4 (36,4%) пациентам с развернутой аритмической формой. Адекватные срабатывания зарегистрированы у 3 из 4 больных (75%), в том числе у 1 больного – неоднократные срабатывания по поводу ФЖ. 1 пациент от имплантации ИКД отказался. В группе сравнения ИКД имплантирован 1 (11%) пациентке, срабатываний на данный момент не было.

3.4.3. Лечение пациентов с АДПЖ с прогрессирующей ХСН в сопоставлении с группой сравнения

3.4.3.1. Медикаментозная терапия

Антиаритмическая терапия в подавляющем большинстве случаев была представлена амиодароном: его получали 87,5% пациентов с АДПЖ и 75% пациентов в группе сравнения (рисунок 29). В основной группе четверть больных получали соталол. β-блокаторы были назначены 75% пациентов в обеих группах. Антиаритмические препараты IC класса не назначались в связи с выраженными структурными изменениями миокарда.



**Рисунок 29. Структура антиаритмической терапии
у пациентов с АДПЖ с прогрессирующей ХСН
и в соответствующей подгруппе сравнения**

Кроме того, всем пациентам проводилось лечение ХСН по общепринятой схеме, которая помимо β -блокаторов включала в себя назначение петлевых диуретиков, антагонистов альдостерона и ингибиторов АПФ. В основной группе фуросемид получали 37,5% пациентов, торасемид – 25%, а спиронолактон – 87,5%, в группе сравнения эти препараты получали – 60%, 20% и 90% больных, соответственно. Кроме того, в основной группе 25% пациентов в связи с выраженными застойными явлениями в дополнение к петлевому и калийсберегающим диуретикам получали ацетазоламид. Ингибиторы АПФ получали 87,5% и 75% пациентов в основной группе и в группе сравнения, соответственно. Достоверных различий по медикаментозной терапии между группами не отмечено.

3.4.3.2. Интервенционное лечение

РЧА выполнена 1 больному из основной группы и 1 из группы сравнения. В обоих случаях вмешательство было выполнено не с целью подавления желудочковых нарушений ритма, а в связи с трепетанием предсердий. У обоих пациентов вмешательство было эффективно.

ИКД был имплантирован 4 (50%) пациентам с АДПЖ (1 – в рамках первичной профилактики ВСС и 3 – в рамках вторичной) и 7 (35%) больным из группы сравнения. Адекватные срабатывания зарегистрированы у половины пациентов с ИКД из основной группы и лишь у 1 в группе сравнения. В группе сравнения у 6 из 7 пациентов с ИКД отмечалось снижение ФВ ЛЖ $< 35\%$, что и стало основным показанием к имплантации устройства, устойчивая ЖТ в анамнезе отмечалась лишь у 1 пациента, у которого и были адекватные срабатывания ИКД.

3.4.4. Лечение пациентов с АДПЖ в сочетании с НКМ в сопоставлении с группой сравнения

3.4.4.1. Медикаментозная терапия

В отношении антиаритмической терапии эта клиническая форма АДПЖ, по сравнению с АДПЖ с прогрессирующей ХСН, была весьма разнообразна (рисунок 30). Преобладали препараты III класса (по 87,5% пациентов в обеих группах): амиодарон и соталол получали 75% и 62,5% в основной группе и 50% и 37,5% в группе сравнения, соответственно. Однако назначались также препараты IC класса (37,5% в группе с АДПЖ+НКМ и 25% в группе сравнения). Пациенты с сочетанием АДПЖ и НКМ получали аллапинин (37,5%), пропафенон и этализин (по 25%). В группе сравнения четверть пациентов принимали этализин и 12,5% – аллапинин. β -блокаторы были назначены 62,5% пациентов в основной группе и 87,5% в группе сравнения.

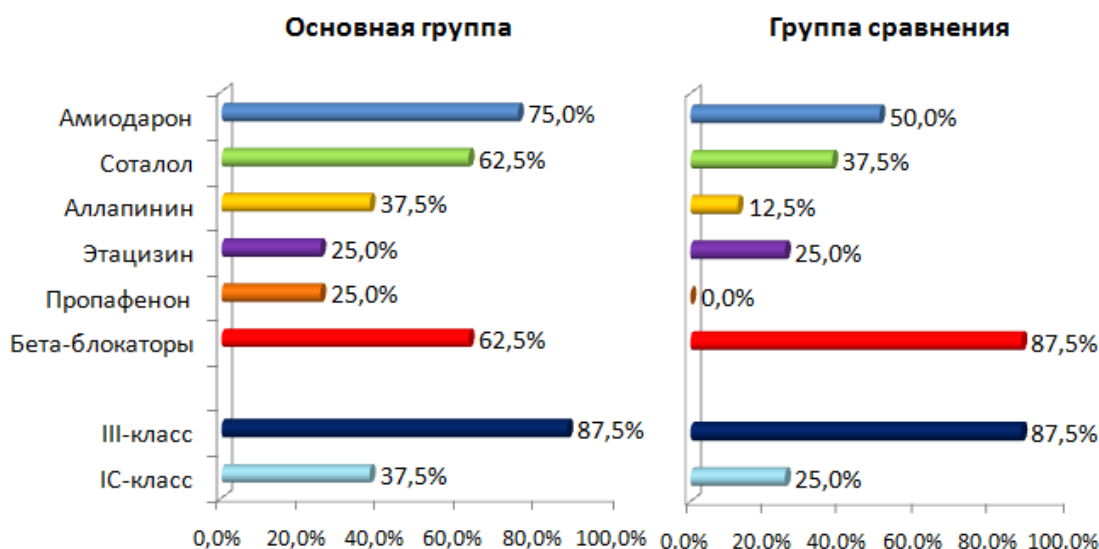


Рисунок 30. Структура антиаритмической терапии у пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ и в соответствующей подгруппе сравнения

В составе комплексной схемы лечения ХСН помимо β -блокаторов 50% пациентов с АДПЖ+НКМ и 37,5% в группе сравнения получали ингибиторы АПФ. Диуретическая терапия представлена фуросемидом у 37,5% и 25%, торасемидом у 37,5% и 25% в основной группе и в группе сравнения, соответственно, спиронолактон получала половина пациентов в обеих группах.

3.4.4.2. Интервенционное лечение

РЧА в основной группе выполнялась лишь 1 пациентке с саркомерной кардиомиопатией (мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3*) с резистентными к медикаментозной терапии нарушениями ритма, о которой говорилось выше. Обе попытки оказались неэффективны. В группе с изолированным НКМ РЧА по поводу частой ЖЭ была выполнена 1 пациенту с хорошим эффектом.

ИКД имплантирован 4 (50%) больным в основной группе, и у всех этих больных зарегистрированы адекватные срабатывания. В группе сравнения ИКД был имплантирован 3 (37,5%) пациентам и адекватное срабатывание зафиксировано лишь у одного. Процент имплантации ИКД и адекватных шоков у больных с АДПЖ+НКМ наиболее высок (рисунок 31), что также подтверждает наше мнение, что сочетание этих двух кардиомиопатий ведет к более тяжелым и агрессивным нарушениям ритма, чем при изолированных АДПЖ или НКМ. Достоверных различий по частоте срабатывания ИКД в основной группе и в группе сравнения не получено, что может быть обусловлено небольшим числом наблюдений.

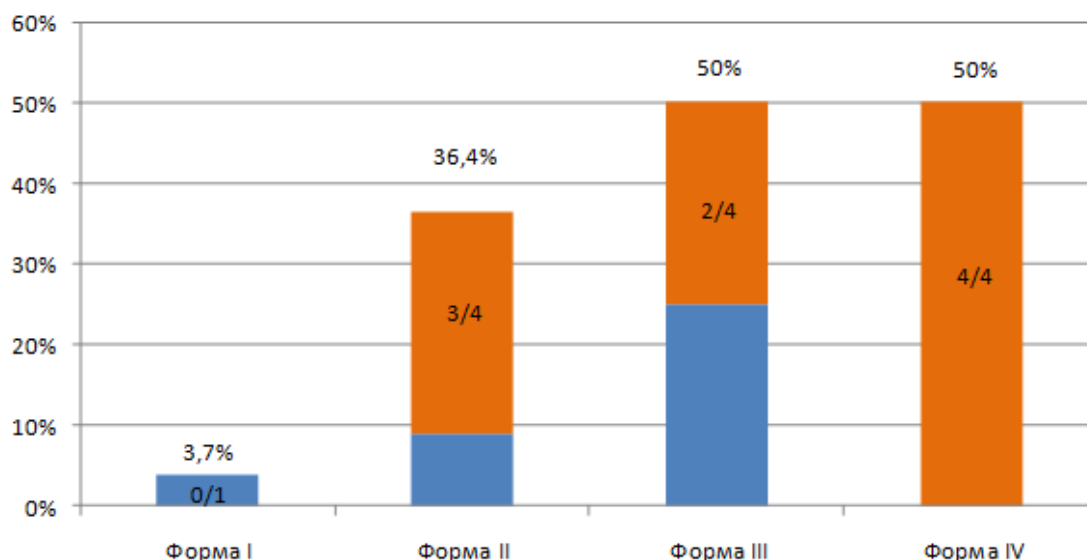


Рисунок 31. Частота имплантации и адекватных срабатываний ИКД при различных клинических формах АДПЖ

3.4.5. Лечение пациентов с АДПЖ в целом в сопоставлении с группой сравнения

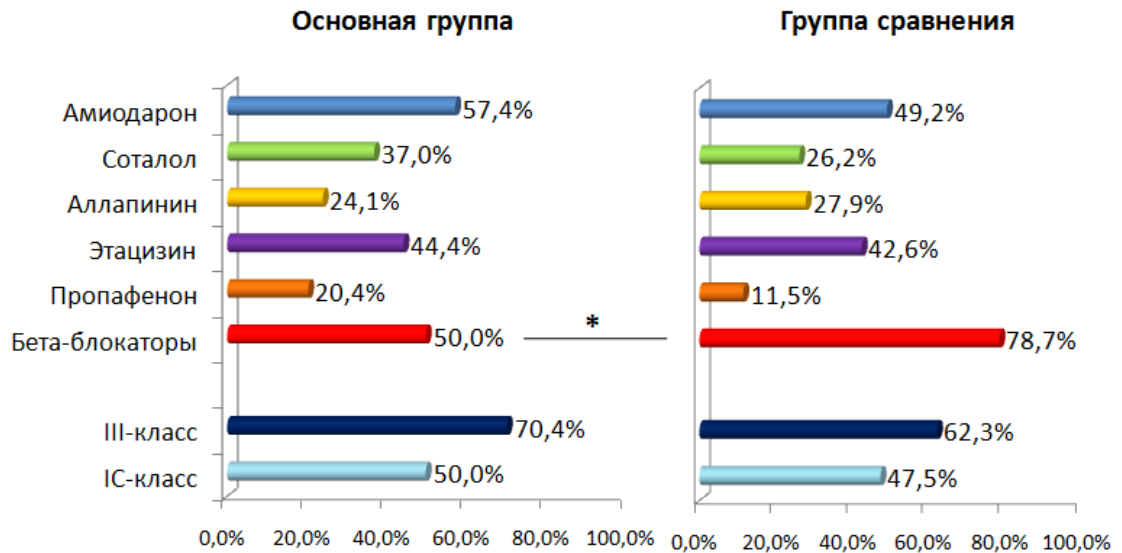
В этом параграфе будут представлены данные по медикаментозному и интервенционному лечению у пациентов в основной группе и группе сравнения в целом, без разделения на клинические формы.

3.4.5.1. Медикаментозная терапия

Антиаритмическая терапия у пациентов основной группы и группы сравнения представлена препаратами IC, II и III класса (рисунок 32). Препараты IC класса получало около половины пациентов в обеих группах. Чаще всего из антиаритмиков IC класса как пациентам с АДПЖ, так и в группе сравнения назначался этацинин (44,4% и 42,6%, соответственно), на втором месте был аллапинин (24,1% и 27,9%), на третьем – пропafenон (20,4% и 11,5%). β -блокаторы достоверно чаще получали пациенты в группе сравнения: 78,7% vs 50%, $p = 0,002$. Препараты III класса были представлены амиодароном, который принимало больше половины пациентов в основной группе (57,4%) и практически половина (49,2%) группы сравнения, и соталолом (37% в основной группе и 26,2% – в группе сравнения). Подобное многообразие препаратов в обеих группах и суммарный процент, значительно превышающий 100%, демонстрируют, что при подборе антиаритмической терапии препараты неоднократно заменялись и комбинировались.

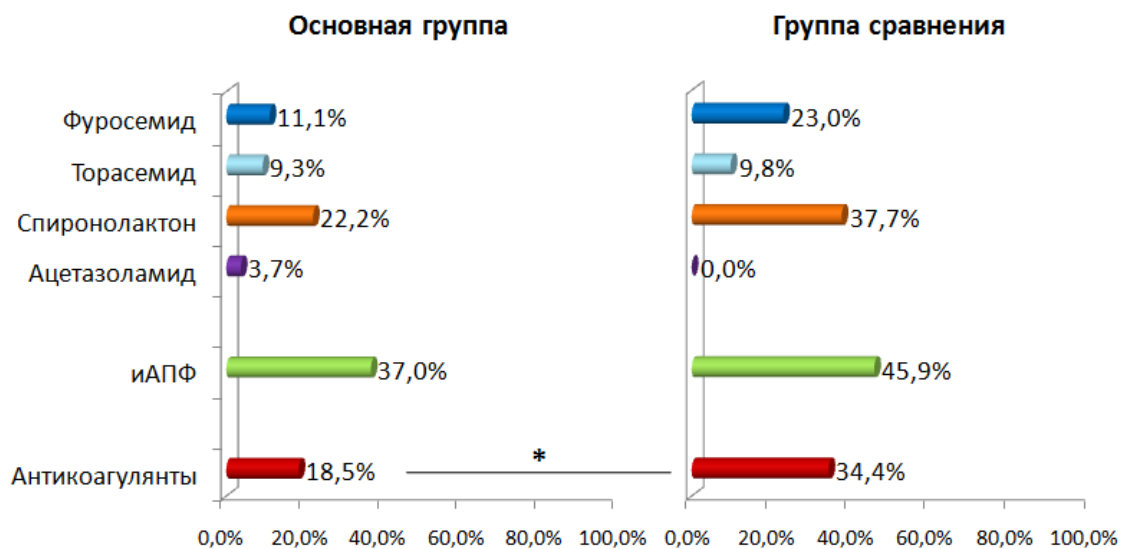
Ингибиторы АПФ назначались как с целью лечения ХСН, так и в качестве антигипертензивной терапии. Их получали 37% пациентов с АДПЖ и 45,9% в группе

сравнения (рисунок 33). Среди диуретиков по частоте преобладал спиронолактон (22,2% в основной группе и 37,7% в группе сравнения, $p = 0,06$), фуросемид получали 11,1% и 23%, а торасемид 9,3% и 9,8%, соответственно. Кроме того, как уже оговаривалось в пункте 3.4.3.1, два пациента (3,7 %) с АДПЖ с прогрессирующей ХСН в качестве дополнительной мочегонной терапии получали ацетазоламид.



* – $p < 0.05$

Рисунок 32. Структура антиаритмической терапии у пациентов с АДПЖ и в группе сравнения



* – $p < 0.05$

Рисунок 33. Структура кардиотропной, диуретической и антикоагулянтной терапии у пациентов с АДПЖ и в группе сравнения

Антикоагулянтная терапия в обеих группах назначалась пациентам с мерцательной аритмией в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc. Частота мерцательной аритмии, равно как и потребность в антикоагулянтах, были достоверно выше у пациентов в группе сравнения (34,4% vs 18,5%, $p = 0,049$), что, очевидно, обусловлено тем, что группа сравнения на треть была представлена пациентами с синдромом ДКМП различной этиологии.

3.4.5.2. Интервенционное лечение

В основной группе РЧА была выполнена 14 (25,9%) пациентам, 4 из них (28,6%) процедура выполнялась повторно в связи с неэффективностью или быстрым рецидивом. В итоге стойкий антиаритмический эффект был достигнут у 9 из 14 больных (64,3%). В группе сравнения РЧА была выполнена 12 (19,7%) пациентам, при этом у всех наблюдался 100% эффект и потребности в повторных процедурах не возникло. У пациентов с АДПЖ потребность в выполнении повторной РЧА была чаще 28,6% vs 0%, $p = 0,067$, а суммарная эффективность РЧА – ниже: 64,3% vs 100%, что, по всей видимости, обусловлено субэпикардиальной локализацией эктопических очагов у этих больных.

ИКД были имплантированы 13 (24,1%) пациентам с АДПЖ, адекватные срабатывания зарегистрированы у 9 (69,2%) из них. В группе сравнения ИКД были имплантированы 11 (18%) больным, а адекватные срабатывания были лишь у 1 пациента (9%). Процент адекватных срабатываний ИКД был достоверно выше у пациентов с АДПЖ 69,2% vs 9%, $p = 0,017$. Неадекватных срабатываний или осложнений, ассоциированных с электродами, не отмечено ни в одной из групп. Более детально вопрос об имплантированных ИКД будет раскрыт в параграфе, посвященном исходам заболевания и их предикторам (3.6).

3.4.6. Лечение миокардита у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения

3.4.6.1. Медикаментозное лечение миокардита у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения

Иммуносупрессивную терапию (ИСТ) в основной группе получали 25 (65,8%) пациентов с миокардитом, а в группе сравнения 41 (75,9%) пациент с миокардитом. Противовирусную терапию (ПВТ) получали по 6 (75%) из 8 вирус-позитивных больных в обеих группах. Рассмотрим структуру ИСТ и ПВТ. В связи с тем, что у ряда пациентов препараты комбинировались между собой, а также неоднократно менялся режим ИСТ, по аналогии с оценкой структуры антиаритмической терапии мы будем фиксировать сам факт

назначения препаратов. Для глюкокортикостероидов (ГКС) указана стартовая суточная доза в пересчете на метилпреднизолон, в дальнейшем происходило постепенное снижение дозы до поддерживающей.

Сперва рассмотрим структуру ИСТ и ПВТ отдельно в каждой из клинических форм в сопоставлении с соответствующей группой сравнения, а затем рассмотрим всю когорту целиком.

В группе с *латентной аритмической формой* ИСТ получали 12 (60%) из 20 пациентов с миокардитом (12 – гидроксихлорохин (ГХ) в дозе 200 мг/сут., 1 – ГКС в дозе 8 мг/сут.). В группе сравнения ИСТ получали 19 (90,5%) из 21 больного с миокардитом (16 – ГХ по 200 мг/сут., 6 – ГКС в средней стартовой дозе 16 [7; 26] мг/сут.). Все вирус-положительные пациенты получали в качестве ПВТ ацикловир (4 пациента с АДПЖ и 1 – в группе сравнения). Потребность в назначении ГКС была ниже у пациентов с АДПЖ (5% vs 28,6%, $p = 0,07$).

Среди пациентов с миокардитом с *развернутой аритмической формой* ИСТ получали 3 (75%) из 4 пациентов (3 – ГХ в дозе 200 мг/сут., 1 – ГКС в дозе 24 мг/сут.). В группе сравнения ИСТ получали 4 (57,1%) из 7 больных с миокардитом (4 – ГХ по 200 мг/сут., 2 – ГКС в средней стартовой дозе 16 мг/сут.). Один вирус-положительный пациент с АДПЖ получал в качестве ПВТ валацикловир.

В группе с *АДПЖ с прогрессирующей ХСН* ИСТ получали 3 (43%) из 7 пациентов с миокардитом (3 – ГХ в дозе 200 мг/сут., 2 – ГКС: один 8, второй – 32 мг/сут.). ПВТ ацикловиром получал 1 из двух вирус-положительных больных в этой клинической форме. В группе сравнения ИСТ получали 13 (68%) из 19 пациентов с миокардитом (6 – ГХ по 200 мг/сут., 7 – ГКС в средней стартовой дозе 24 [16; 40] мг/сут. и 6 – азатиоприн 150 мг/сут.). ПВТ в группе сравнения получали 5 из 7 вирус-положительных пациентов (5 – ацикловир, 2 – ганцикловир).

В клинической форме *АДПЖ в сочетании с НКМ* ИСТ получали все 7 пациентов с миокардитом (4 – ГХ в дозе 200 мг/сут., 3 – ГКС (один 8, второй – 16, третий – 32 мг/сут.) и 2 – азатиоприн 150 мг/сут.). Единственный вирус-положительный пациент ПВТ не получал, так как наличие вируса в миокарде было установлено посмертно. В группе сравнения из 7 больных с сочетанием НКМ и миокардита ИСТ получали 5 (4 – ГХ в дозе 200 мг/сут., 3 – ГКС: двое 16, один 32 мг/сут.). Вирус-положительных больных в группе сравнения не было.

Далее *лечение миокардита у пациентов с АДПЖ сопоставлено с группой сравнений в целом*. ИСТ миокардита получали 25 (66%) из 38 пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита. В ее структуре преобладал ГХ, его получали 22 пациента в дозе 200 мг/сут. На втором месте стояли ГКС, их получали 7 больных, средняя суточная доза составила 16 [8; 26] мг. На третьем месте в основной группе стоял азатиоприн: его получало

всего 2 пациента в дозе 150 мг/сут. ПВТ получали 6 (75%) из 8 вирус-положительных больных (5 – ацикловир, 1 – валацикловир). В группе сравнения ИСТ получал 41 (76%) пациент из 54 с миокардитом. На первом месте также стоял ГХ, который получали 30 человек. ГКС получали 18 пациентов, средняя доза 16 [16; 32] мг/сут. Азатиоприн принимали 6 пациентов из группы сравнения. ПВТ получали 6 (75%) из 8 вирус-положительных больных, как и в основной группе: 5 – ацикловир, 2 – ганцикловир (рисунок 34). В основной группе отмечалась тенденция к меньшей потребности в назначении ГКС (18,4% vs 33%, $p = 0,097$) и азатиоприна (5% vs 11%, $p > 0,05$), что может быть отражением более легкого течения миокардита у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с пациентами с изолированным миокардитом. Пациенты с сочетанием АДПЖ и миокардита достоверно не отличались от группы сравнения ни по частоте назначения препаратов, ни по их дозам.

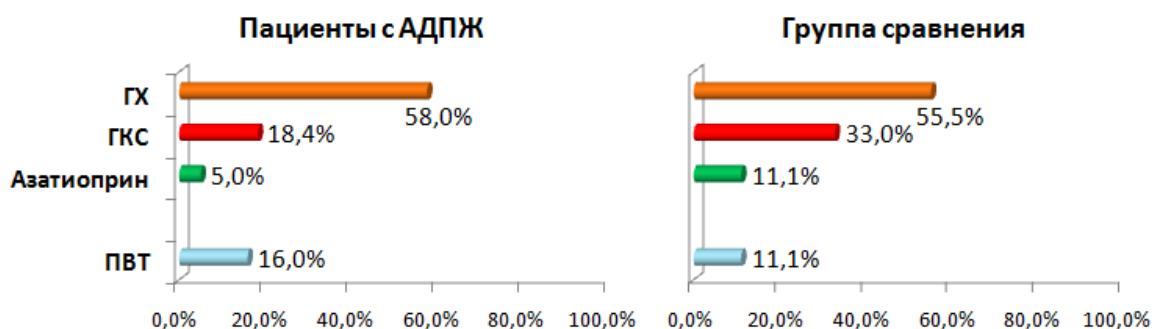


Рисунок 34. Лечение миокардита у пациентов с латентной аритмической формой АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения (все процентные соотношения по препаратам рассчитаны на количество пациентов с миокардитом в данной группе)

3.4.6.2. Динамика титров антикардиальных Ат на фоне лечения миокардита у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения

Титры антикардиальных Ат в динамике были оценены у 13 пациентов с миокардитом в основной группе и у 18 пациентов с миокардитом в группе сравнения.

Среди пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита на фоне ИСТ миокардита отмечено достоверное снижение титров АтЭ (с 1:160 [1:80; 1:160–1:320] до 1:80 [1:40; 1:80], $p = 0,05$) и АтВПС (с 1:160 [1:80-1:160; 1:320] до 1:80 [1:80; 1:80-1:160], $p = 0,018$), а также тенденция к снижению АНФ (с 0 [0; 1:80-1:160] до 0 [0; 1:40-1:80], $p = 0,07$) и АтКМЦ (1:80 [1:40-1:80; 1:80-1:160] до 1:80 [1:40; 1:80], $p = 0,08$). Титры АтГМК достоверно не изменились (рисунок 35).

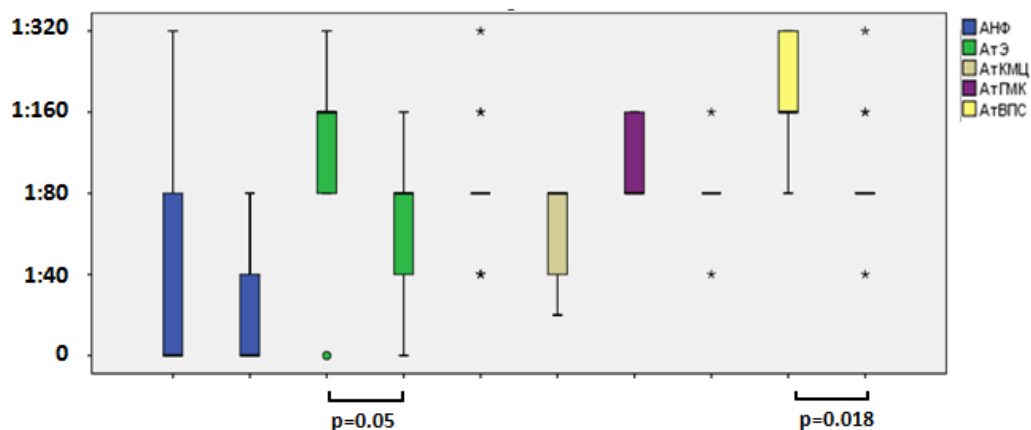


Рисунок 35. Титры антикардиальных антител у пациентов с АДПЖ с сопутствующим миокардитом исходно и в динамике (о – выбросы, превышающие 1,5–3 длины «ящика»; * – выбросы, превышающие 3 длины «ящика»)

При оценке динамики антикардиальных Ат у пациентов с миокардитом в группе сравнения достоверных различий не получено, что могло быть обусловлено относительно небольшим количеством наблюдений, однако отмечается тенденция к снижению АНФ (с 1:40 [0; 1:160] до 0-1:40 [0; 1:80], $p = 0,25$), АтЭ (с 1:160 [1:80; 1:320] до 1:80-1:160 [1:80; 1:160], $p = 0,15$) и АтКМЦ (с 1:80 [1:40; 1:160] до 1:80 [1:40; 1:80], $p = 0,2$) (рисунок 36).

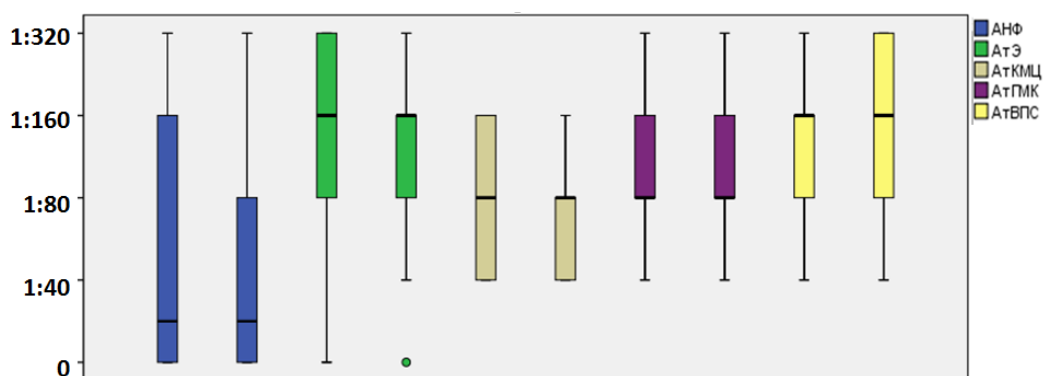


Рисунок 36. Титры антикардиальных антител у пациентов группы сравнения с миокардитом исходно и в динамике (о – выбросы, превышающие 1,5–3 длины «ящика»)

3.4.6.3. Динамика структурно-функциональных показателей у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита в сопоставлении с больными с изолированной АДПЖ

Отдельный интерес представляют различия пациентов с АДПЖ в сочетании с миокардитом и без миокардита по общим результатам лечения. Исходно эти больные достоверно не отличались ни по выраженности желудочковых нарушений ритма, ни по ЭхоКГ-параметрам.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру в динамике было выполнено 25 (65,8%) пациентам с сочетанием АДПЖ и миокардита (средний срок между первым и последним исследованием 23,5 [12; 59] мес.) и 8 (50%) пациентам с АДПЖ без миокардита (средний срок между первым и последним исследованием 41 [12; 106] мес.). Достоверных различий между этими группами пациентов не отмечено ни по количеству ЖЭС, ни по частоте регистрации устойчивой и неустойчивой ЖТ.

ЭхоКГ в динамике было выполнено 20 (52,6%) пациентам с сочетанием АДПЖ и миокардита (средний срок между первым и последним исследованием 26 [12; 59] мес.) и 8 (50%) пациентам с АДПЖ без миокардита (средний срок между первым и последним исследованием 37,5 [15; 109] мес.). При сравнении показателей ЭхоКГ в динамике обнаружены близкие к достоверным различия по трём ЭхоКГ-параметрам (таблица 33): у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита был несколько больше КДР ЛЖ ($5,4 \pm 0,9$ vs $4,8 \pm 0,4$, $p = 0,087$), более высокое СДЛА ($32,0 \pm 11,6$ vs $22,8 \pm 8,4$, $p = 0,067$) и тенденция к увеличению соотношения КДР ЛЖ /ПЗР ПЖ ($2,2 \pm 0,5$ vs $1,7 \pm 0,67$, $p = 0,088$) за счет ЛЖ. При этом при сравнении между собой исходных параметров и показателей в динамике достоверных различий по КДР ЛЖ, СДЛА или соотношению ЛЖ и ПЖ не отмечено ни у пациентов с миокардитом, ни среди пациентов без него.

Таблица 33

Отдельные показатели Эхо-КГ (исходно и в динамике) у пациентов с АДПЖ, в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего миокардита

Признак	Есть миокардит	Нет миокардита	<i>p</i>
КДР ЛЖ исходно, см	$5,3 \pm 0,8$	$5,0 \pm 0,6$	0,26
КДР ЛЖ в динамике, см	$5,4 \pm 0,9$	$4,8 \pm 0,4$	0,087
СДЛА исходно, мм рт.ст.	$28,1 \pm 11,9$	$22,8 \pm 2,5$	0,63
СДЛА в динамике, мм рт.ст.	$32,0 \pm 11,6$	$22,8 \pm 8,4$	0,067
Соотношение КДР ЛЖ /ПЗР ПЖ исходно	$2,0 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,7$	0,23
Соотношение КДР ЛЖ /ПЗР ПЖ в динамике	$2,2 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,7$	0,088

Таким образом, за счет лечения сопутствующего АДПЖ миокардита пациенты с АДПЖ в сочетании с миокардитом практически не отличались от таковых без миокардита.

3.4.6.4. Эффективность ИСТ при лечении сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ

Для подтверждения эффективности ИСТ при лечении сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ мы сравнили между собой пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита, которые получали и не получали (по различным обстоятельствам, в том числе в связи нежеланием пациента, относительно невысокой активностью миокардита при стабильном

течении АДПЖ, наличием противопоказаний) ИСТ. Из 38 пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита ИСТ получали 25 человек (65,8%).

Сперва мы проанализировали, по каким исходным параметрам различались эти пациенты, а затем оценили конечные точки и динамику титров антикардиальных Ат, данных холтеровского мониторирования ЭКГ и ЭхоКГ.

Пациенты, получавшие ИСТ, были более тяжелыми по ряду исходных параметров (таблица 34): их отличали достоверно большая давность заболевания, большие размеры ПЖ и объем ЛЖ по данным МРТ, а также более широкий комплекс QRS.

Таблица 34

Исходные параметры и конечные точки у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита, получавших и не получавших ИСТ

Признак	ИСТ+	ИСТ-	<i>p</i>
<i>Исходные параметры</i>			
Давность заболевания, нед.	180,0 [50,0; 355,0]	37,5 [16,0; 123,8]	0,02
АтКМЦ	1:80 [1:80; 1:80]	1:40 [1:40; 1:80]	0,028
Антистрептолизин-О (МЕ/мл)	0 [0; 47]	96 [0; 532]	0,047
НЖЭС за сут. (шт.)	14,0 [1,8; 25,3]	0 [0; 3]	0,005
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
<i>Конечные точки</i>			
Смерть, %	4,0	30,8	0,03
Имплантация ИКД, %	16,0	23,0	0,4
Адекватные срабатывания ИКД, часть от больных с ИКД	4/4	1/3	0,14
Потребность в РЧА, %	32,0	23,0	0,5
Эффективность РЧА, %	37,5	100	0,12

Примечание. ИСТ+ – пациенты, получавшие ИСТ; ИСТ- – пациенты, не получавшие ИСТ.

При анализе конечных точек (таблица 34) обращает на себя внимание достоверно более низкая общая смертность среди пациентов с миокардитом, получавших ИСТ (4,0% vs 30,8%, $p = 0,03$): у больных в группе с ИСТ – одна аритмическая смерть у пациента с терминальной ХСН на фоне сочетания АДПЖ и НКМ, в группе без ИСТ – 2 смерти от терминальной ХСН, 1 – инсульт, 1 – онкологическое заболевание. По потребности в имплантации ИКД, частоте его адекватных срабатываний, а также по потребности проведения РЧА и ее эффективности достоверных отличий между пациентами, получавшими и не получавшими ИСТ, не выявлено.

Антикардиальные Ат в динамике были оценены у 13 (52%) пациентов, получавших ИСТ, и у 5 (38,5%) – без ИСТ, сроки между первым и последним анализами в этих группах

составили 25 [12; 53] и 36 [19,5; 59,5] мес., соответственно. При оценке динамики в связанных выборках указанные исходные значения представляют собой усредненные показатели и проценты, рассчитанные только для тех пациентов, которым было повторно выполнено данное исследование. Динамика титров антител у пациентов с ИСТ и без представлена на рисунке 37. На фоне ИСТ отмечалось достоверное снижение титров АтЭ и АтВПС, а также тенденция к снижению АНФ и АтКМЦ (динамика антикардиальных Ат у пациентов с АДПЖ на фоне ИСТ подробнее описана выше, в параграфе 3.4.6.2). В группе без ИСТ ни по одному из показателей не отмечено достоверной положительной динамики, отмечались лишь тенденция к снижению АтЭ (с 1:80 [1:40-1:80; 1:80-1:160] до 1:40 [1:40; 1:80], $p = 0,08$) и, напротив, к увеличению АтКМЦ (с 1:40 [1:40; 1:80] до 1:80 [1:40-1:80; 1:80-1:160], $p = 0,08$).

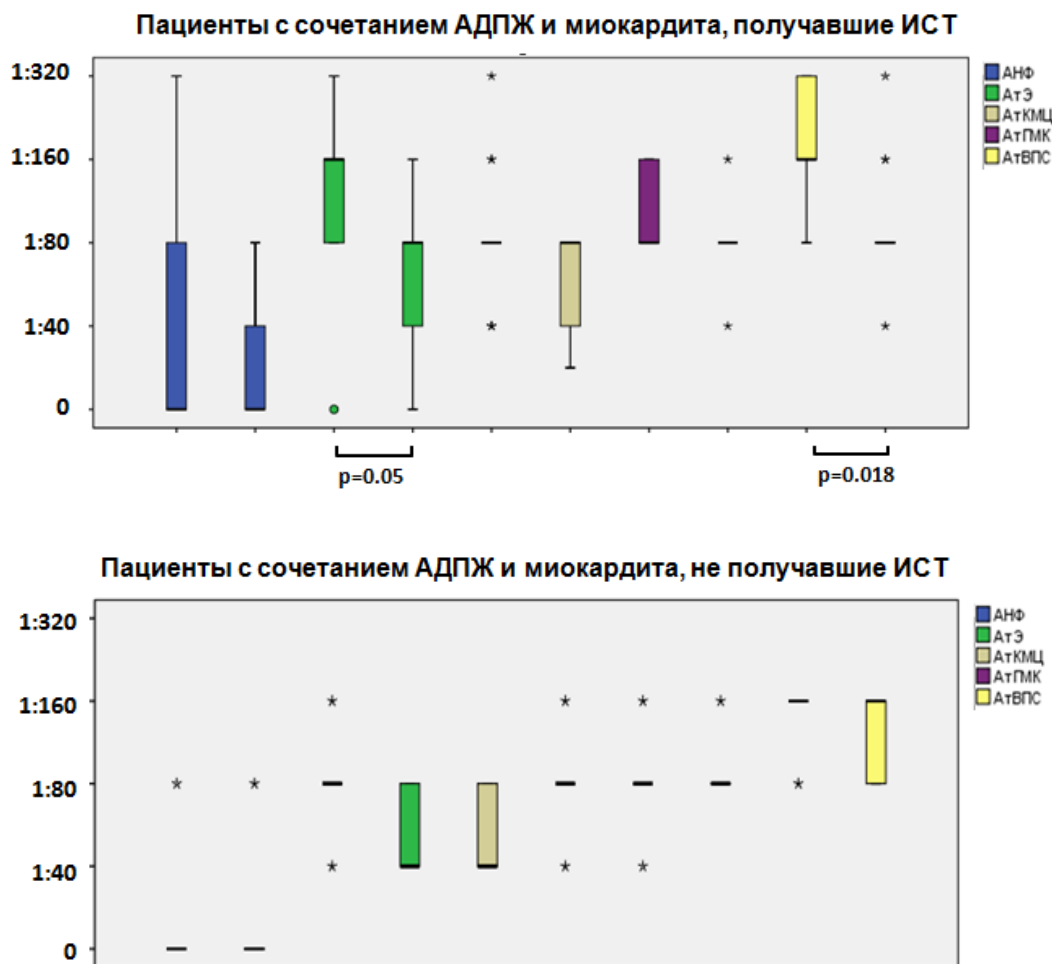


Рисунок 37. Динамика титров антикардиальных Ат у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита, получавших и не получавших ИСТ
 (о – выбросы, превышающие 1,5–3 длины «ящика»;
 * – выбросы, превышающие 3 длины «ящика»)

Результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и ЭхоКГ-параметры у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита, получавших и не получавших ИСТ, представлены в таблице 35.

Таблица 35

**Динамика параметров суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и ЭхоКГ
у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита, получавших и не получавших ИСТ**

Показатель	ИСТ+			ИСТ-		
	исходно	динамика	<i>P</i>	исходно	динамика	<i>P</i>
ЖЭС в сутки, тыс.	11,7 [2,6; 37]	0,8 [0,014; 4,5]	< 0,001	20,0 [19,8; 66,0]	3,0 [0,002; 24,0]	0,07
Неустойчивая ЖТ, %	57,9	26,3	0,034	80,0	20,0	0,08
Устойчивая ЖТ, %	31,6	0	0,014	0	0	--
КДР ЛЖ, см	5,5±0,6	5,5±0,5	0,75	5,1±1,1	5,3±1,4	0,6
КДО ЛЖ, мл	132,6±31,6	139,5±45,1	0,48	108,7±47,6	126±79,0	0,35
ФВ ЛЖ, %	52,1±14,8	52,4±13,5	0,58	64,3±8,8	57,2±9,4	0,058
ПЗР ПЖ, см	3,1±1,1	3±0,9	0,96	2,4±0,8	2,1±0,9	0,14
ЛП, мл	69,0 [52,0; 99,3]	68,5 [57,3; 92,3]	0,72	51,0 [28,8; 98,5]	60,0 [34,5; 125,5]	0,41
ПП, мл	53,0 [39,0; 110,5]	61 [42,5; 131,8]	0,39	42,0 [25,3; 102,3]	54,0 [32,0; 92,0]	1,0
КДР ЛЖ/ ПЗР ПЖ	2,0±0,8	2,0±0,5	0,66	2,2±0,4	2,6±0,4	0,028

Холтеровское мониторирование в динамике было выполнено 19 (76%) пациентам, которые получали ИСТ и 5 (38,5%) – без ИСТ, сроки между первым и последним исследованием в этих группах составили 16,0 [10,3; 58,0] и 36,0 [16,5; 63,0] мес., соответственно. В группе пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита, получавших ИСТ, отмечена достоверная положительная динамика по всем параметрам: значительно снизилось количество ЖЭС, устойчивая ЖТ полностью подавлена у всех больных, а частота регистрации неустойчивой ЖТ снизилась более чем в два раза. В группе, не получавшей ИСТ, достоверных различий по этим показателям не получено: не у всех пациентов был достигнут полный антиаритмический эффект, однако, в целом, на фоне антиаритмической терапии была тенденция к снижению количества ЖЭС и частоты возникновения неустойчивой ЖТ, устойчивой ЖТ у этих пациентов не регистрировалось изначально.

ЭхоКГ в динамике была выполнена 14 (56%) пациентам, получавшим ИСТ, и 6 (46,1%) – без ИСТ, временные интервалы между первым и последним исследованием составили 20,5 [11,5; 57,0] и 34,5 [17,8; 60,0] мес., соответственно. Среди пациентов, получавших ИСТ, достоверной динамики по размерам камер и ФВ ЛЖ не получено. У пациентов, которые не получали ИСТ, отмечена тенденция к снижению ФВ ЛЖ (64,3±8,8 vs

57,2±9,4, $p = 0,058$), а также достоверное увеличение соотношения КДР ЛЖ/ ПЗР ПЖ (2,2±0,4 vs 2,6±0,4, $p = 0,028$) за счет ЛЖ. По всей видимости, причиной ухудшения этих показателей был именно нелеченый миокардит.

Помимо оценки значимости изменений в динамике внутри групп с ИСТ и без нее, мы сравнили показатели повторных исследований непосредственно между этими двумя группами больных. Так, в группе, получавшей ИСТ, был достоверно более низкий уровень Ат КМЦ в (1:80 [1:40; 1:80] vs 1:80 [1:40-1:80; 1:80-1:160], $p = 0,07$) на фоне лечения. При повторных ЭхоКГ ПЗР ПЖ был больше в группе, получавшей ИСТ: 3,0±0,9 vs 2,1±0,9, $p = 0,017$, что обусловлено тем, что он и исходно был больше. Еще один ЭхоКГ-параметр, по которому различались эти группы – соотношение КДР ЛЖ/ПЗР ПЖ, которое было достоверно выше у пациентов, не получавших ИСТ: 2,6±0,4 vs 2,0±0,5, $p = 0,028$, что связано с увеличением левых отделов у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита без ИСТ.

Представленные результаты наглядно демонстрируют целесообразность назначения ИСТ пациентам с АДПЖ в сочетании с миокардитом.

* * *

В этом параграфе были проанализированы результаты медикаментозного, в том числе противовоспалительного, и интервенционного лечения пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения. При индивидуальном подборе лечения наиболее эффективными в отношении желудочковых нарушений ритма антиаритмиками, которыми было продолжено лечение, оказались амиодарон (при всех клинических формах), этагизин (при латентной аритмической форме) и соталол (при АДПЖ с прогрессирующей ХСН или НКМ). Выполнение РЧА в отношении частой ЖЭС наиболее эффективно (> 70%) при латентной аритмической форме, несколько меньший эффект (60%) наблюдался при развернутой аритмической форме в отношении ЖЭС и устойчивой ЖТ, при АДПЖ с прогрессирующей ХСН или с НКМ проведение РЧА нецелесообразно. У больных с АДПЖ отмечена достоверно большая частота оправданных срабатываний ИКД в сравнении с больными с ЖТ/ДКМП в группе сравнения (69,2% vs 9%, $p = 0,017$).

Между пациентами с АДПЖ с миокардитом и без него, на первый взгляд, существенных различий не отмечалось ни по исходным параметрам, ни по динамике, однако это достигалось именно за счет лечения сопутствующего миокардита. При сравнении пациентов с миокардитом, получавших и не получавших ИСТ, в группе без ИСТ была достоверно выше общая смертность (30,8% vs 4,0%, $p = 0,03$) и отмечались худшие результаты как в отношении эффекта антиаритмической терапии, так и в виде прогрессирующего снижения ФВ ЛЖ (64,3±8,8 vs 57,2±9,4, $p = 0,058$). При этом следует

отметить, что пациенты в группе, получавшей ИСТ, были несколько тяжелее по ряду исходных параметров. Таким образом, активное выявление и лечение сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ являются очень важной задачей.

3.5. Результаты динамического наблюдения за пациентами

В ходе динамического наблюдения за пациентами нами оценивались показатели ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (выполнялось на фоне подобранной индивидуально максимально эффективной антиаритмической терапии как в основной группе, так и в группе сравнения), ЭхоКГ, а также уровень антикардиальных Ат. В случае, если пациент длительно наблюдался в ФТК и ему неоднократно выполнялись данные исследования, мы брали самые последние значения, так как наибольший интерес представляла оценка динамики состояния больных за максимально продолжительный период времени в силу прогрессирующего характера заболевания. Следует оговорить тот факт, что исходные значения, указанные в этом разделе и в параграфах 3.4.2–3.4.4, представляют собой усредненные показатели и проценты, рассчитанные только для тех пациентов, которым было выполнено данное исследование в динамике.

3.5.1. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

3.5.1.1. Основная группа: пациенты с АДПЖ

Средний срок наблюдения за пациентами основной группы составил 21 [6; 60] мес. (размах от 1 мес. до 19 лет). Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру в динамике было проведено 33 (61%) пациентам (таблица 36). Средний временной промежуток между первым и последним исследованием составил 28 [12; 60] мес. На фоне проводимого антиаритмического лечения (см. раздел 3.4) отмечается достоверная положительная динамика: значительно сократилось число ЖЭС (рисунок 38), частота возникновения неустойчивой ЖТ уменьшилась в три раза, пароксизмов устойчивой ЖТ при холтеровском мониторировании не было зарегистрировано ни у одного пациента.

Таблица 36

Структура желудочковых нарушений ритма в динамике у пациентов с АДПЖ

Показатель	Исходно	В динамике	<i>p</i>
ЖЭС за сутки, тыс.	15,3 [3,1; 30,9]	0,8 [0,024; 3,6]	< 0,001
Устойчивая ЖТ, %	33,3	0	0,001
Неустойчивая ЖТ, %	60,6	21,2	0,002

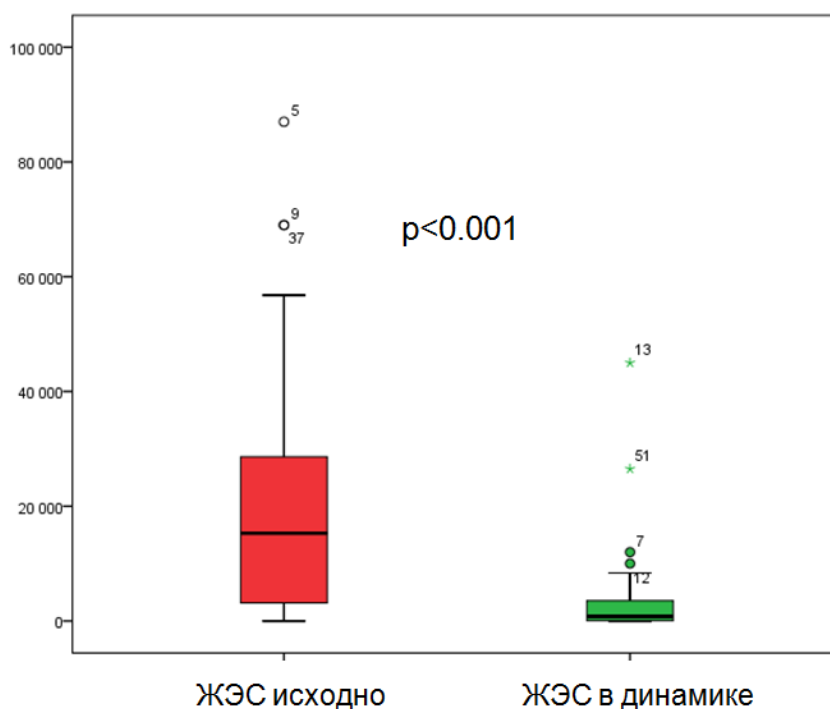


Рисунок 38. Количество ЖЭС у пациентов в основной группе исходно и на фоне лечения в динамике

Следует отдельно подчеркнуть, что ни у одного пациента с латентной аритмической формой за весь срок наблюдения не развилась устойчивой ЖТ. У тех пациентов с АДПЖ с прогрессирующей ХСН и АДПЖ в сочетании с НКМ, у которых изначально не регистрировалось устойчивой ЖТ, также не отмечено ее появления.

Кроме того, в нашей когорте есть, как минимум, два случая, когда у пациенток с генетически верифицированным диагнозом АДПЖ (DSG2+DES и DSG2), на фоне полной отмены антиаритмической терапии желудочковые нарушения ритма не рецидивируют у одной на протяжении 3 лет, а у второй – на протяжении последних 5 лет.

3.5.1.2. Группа сравнения

Средний срок наблюдения за больными, вошедшими в группу сравнения, 13 [7,5; 28] мес. (от 1 мес. до 22 лет). Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру в динамике было выполнено 43 (70,5%) пациентам (таблица 37). Средний временной промежуток между первым и последним исследованием составил 12 [9; 21] мес. На фоне проводимой антиаритмической терапии (см. параграф 3.4) у всех пациентов в группе сравнения отмечается достоверная положительная динамика: значительно сократилось число ЖЭС (рисунок 39), частота возникновения неустойчивой ЖТ уменьшилась с 63% до 7%, пароксизмов устойчивой ЖТ, которая имелась исходно у 16%, при холтеровском мониторировании не было зарегистрировано ни у одного пациента.

**Структура желудочковых нарушений ритма в динамике
у пациентов группы сравнения**

Показатель	Исходно	В динамике	<i>p</i>
ЖЭС за сутки, тыс.	9,1 [0,8; 16,3]	0,23 [0,006; 0,25]	< 0,001
Устойчивая ЖТ, %	16,3	0	0,008
Неустойчивая ЖТ, %	62,8	7	< 0,001

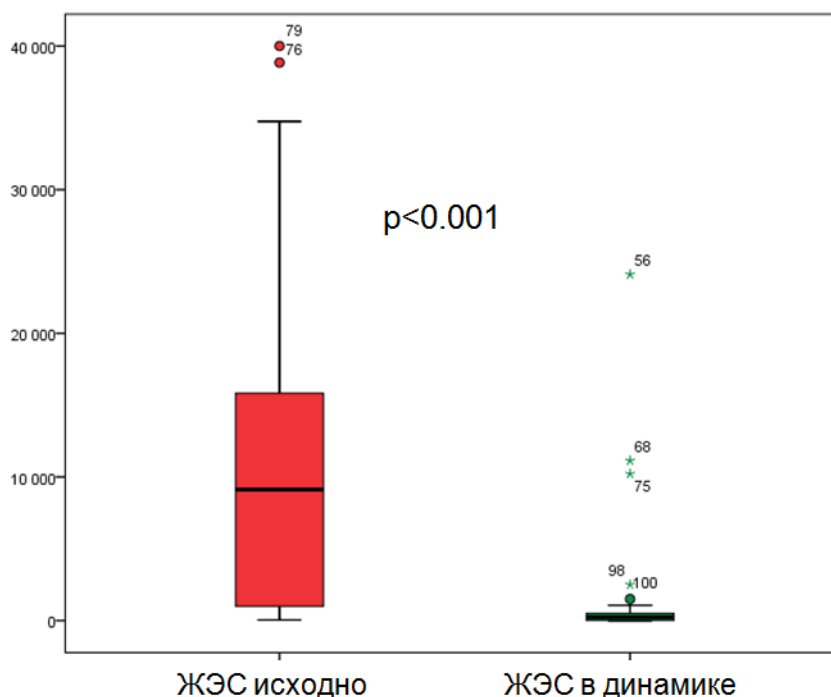


Рисунок 39. Количество ЖЭС у пациентов в группе сравнения исходно и на фоне лечения в динамике

3.5.1.3. Результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в динамике у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения

Помимо анализа каждой из групп в отдельности для сравнения эффективности антиаритмической терапии у пациентов с АДПЖ и у пациентов в группе сравнения мы провели попарное сравнение исходных параметров и показателей в динамике в обеих группах (таблица 38). Так, количество ЖЭС на фоне лечения было достоверно ниже в группе сравнения, однако при этом следует принимать во внимание, что у этих пациентов частота ЖЭС было достоверно ниже исходной. Частота устойчивой ЖТ изначально была в два раза выше у пациентов с АДПЖ, а на фоне лечения ни у одного больного в обеих группах при холтеровском мониторировании ЭКГ не было зарегистрировано устойчивой ЖТ. Частота неустойчивой ЖТ до лечения была сопоставима в обеих группах, однако на фоне лечения удалось добиться лучшего результата в группе сравнения 21,2% vs 7%, $p = 0,07$.

**Параметры суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в динамике
у пациентов основной группы в сопоставлении с группой сравнения**

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>
ЖЭС исходно, тыс.	15,3 [3,1; 30,9]	9,1 [0,8; 16,3]	0,046
ЖЭС в динамике, тыс.	765 [24; 3554]	230 [6; 250]	0,05
Устойчивая ЖТ исходно, %	33,3	16,3	0,085
Устойчивая ЖТ в динамике, %	0	0	н/д
Неустойчивая ЖТ исходно, %	60,6	62,8	н/д
Неустойчивая ЖТ в динамике, %	21,2	7	0,07

3.5.2. ЭхоКГ-параметры

3.5.2.1. Основная группа: пациенты с АДПЖ

Эхо-КГ в динамике проведена 28 (52%) пациентам в основной группе. Средний временной интервал между первым и последним исследованием составил 30 [12; 59] мес.

В силу прогрессирующего характера заболевания можно было бы ожидать ухудшения структурно-функциональных показателей в течение времени, однако в нашей когорте на фоне проводимой кардиотропной терапии отрицательной динамики ни по одному из показателей не отмечено (таблица 39). Отсутствует тенденция к дилатации камер сердца, в том числе ПЖ и ЛП, сохраняется соотношение левых и правых отделов, что демонстрирует показатель КДР ЛЖ / КДР ПЖ ($2,1 \pm 0,7$ vs $2 \pm 0,6$, $p > 0,05$). Систолическая функция ЛЖ и состояние клапанного аппарата также без существенной динамики.

Таблица 39

ЭхоКГ-параметры в динамике у пациентов основной группы

Параметр	Исходно	В динамике	<i>p</i>
КДР ЛЖ, см	$5,3 \pm 0,7$	$5,3 \pm 0,8$	н/д
КДО ЛЖ, мл	$116,6 \pm 37,0$	$128,0 \pm 48,8$	н/д
ФВ ЛЖ, %	$57,2 \pm 12,8$	$55,3 \pm 12,5$	н/д
ЛП, мл	59 [40; 81]	61 [49; 74]	н/д
ПП, мл	44 [35; 77]	59 [41; 72]	н/д
ПЗР ПЖ, см	$2,9 \pm 1,0$	$2,8 \pm 0,9$	н/д
КДР ЛЖ / КДР ПЖ	$2,1 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,6$	н/д
МР, степень	1 [0; 1]	1 [0; 1]	н/д
ТР, степень	1 [0; 1]	1 [0; 1]	н/д
СДЛА, мм	23 [20; 48]	27 [20; 35]	н/д

3.5.2.2. Группа сравнения

В группе сравнения ЭхоКГ в динамике была выполнена 25 (41%) пациентам (таблица 40). Средний срок между первым и последним исследованием составил 9 [4; 13,5] мес. В группе сравнения отмечается незначительное увеличение КДР ЛЖ: $5,7 \pm 0,8$ vs $5,9 \pm 0,9$, $p = 0,02$. По другим группам показателей отрицательной динамики не регистрируется, напротив, отмечается небольшое увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение объема обоих предсердий. Соотношение левых и правых отделов осталось прежним. По всей видимости, различия в динамике структурно-функциональных показателей обусловлены тем, что в группе сравнения, помимо «аритмических» пациентов, около трети приходится на больных с синдромом ДКМП различного генеза. В основной группе доля пациентов с синдромом ДКМП, являющимся следствием АДПЖ и/или НКМ, меньше: 22% vs 37,7%, $p = 0,09$.

Таблица 40

ЭхоКГ-параметры в динамике у пациентов группы сравнения

Параметр	Исходно	В динамике	<i>p</i>
КДР ЛЖ, см	$5,7 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,9$	0,02
КДО ЛЖ, мл	$153,6 \pm 54,6$	$157,4 \pm 57,7$	н/д
ФВ ЛЖ, %	$39,2 \pm 17,8$	$42,1 \pm 16,1$	н/д
ЛП, мл	$112,0 \pm 36,8$	$94,2 \pm 37,2$	н/д
ПП, мл	$110,7 \pm 58,2$	$76,9 \pm 38,3$	н/д
ПЗР ПЖ, см	$3,5 \pm 1,0$	$3,4 \pm 0,9$	н/д
КДР ЛЖ / КДР ПЖ	$1,8 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,5$	н/д
МР, степень	1,25 [0; 2]	1 [0,5; 2,0]	н/д
ТР, степень	1,5 [0; 2,5]	1 [0,5; 2,5]	н/д
СДЛА, мм	$42,3 \pm 8,9$	$43,9 \pm 14,2$	н/д

3.5.3. Динамика структурно-функциональных показателей у пациентов с АДПЖ в зависимости от клинической формы

Помимо оценки динамики показателей во всей когорте пациентов с АДПЖ мы проанализировали данные суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в отношении желудочковых нарушений ритма и параметры ЭхоКГ, в зависимости от каждой клинической формы. Эти сведения позволяют понять, происходит ли переход от одной клинической формы к другой. Количество пациентов, которым были проведены повторные исследования, и временной интервал между первым и последним исследованием для каждой формы указаны в таблице 41.

**Количество и сроки исследований, проведенных в динамике,
при различных клинических формах**

Клиническая форма	Исследование			
	суточное мониторирование ЭКГ		ЭхоКГ	
	N (%)	срок, мес.	N (%)	срок, мес.
Латентная аритмическая форма	16 (59,3)	30,5 [12,0; 59,0]	12 (44,0)	34,5 [12,0; 59,0]
Развернутая аритмическая форма	7 (63,6)	96,0 [45,5; 110,5]	6 (54,5)	73,0 [33,0; 110,5]
АДПЖ с прогрессирующей ХСН	4 (50)	12,0 [5,3; 57,0]	5 (62,5)	8,0 [4,0; 46,0]
АДПЖ в сочетании с НКМ	6 (75)	13,5 [1,5; 33,3]	5 (62,5)	15,0 [11,0; 39,0]

При оценке результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в каждой клинической форме по отдельности (таблица 42), как и при анализе когорты больных с АДПЖ целиком, отмечалась очевидная положительная динамика в отношении желудочковых нарушений ритма: достоверное снижение количества ЖЭС зарегистрировано у пациентов с латентной аритмической формой и у больных с сочетанием АДПЖ и НКМ; при развернутой аритмической форме и АДПЖ с прогрессирующей ХСН также прослеживается четкая тенденция к снижению количества ЖЭС. Устойчивая ЖТ была успешно подавлена при всех клинических формах, по неустойчивой ЖТ достоверная положительная динамика зарегистрирована у пациентов с латентной и развернутой аритмической формой, в то время как у больных с АДПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ частота ее регистрации не изменилась (что указывает на более тяжелое поражение миокарда при этих клинических формах).

Следует отдельно подчеркнуть, что ни у одного пациента с латентной аритмической формой за весь срок наблюдения не появилось пароксизмов устойчивой ЖТ, при остальных клинических формах ни у одного больного, у которого не регистрировалось устойчивой ЖТ ранее, ее также не было зарегистрировано при контрольном холтеровском мониторировании ЭКГ.

При анализе данных Эхо-КГ в динамике достоверных изменений при аритмических формах не отмечено (таблица 42). При АДПЖ с прогрессирующей ХСН обращает на себя внимание увеличение КДР ЛЖ (с $5,4 \pm 0,9$ до $6,0 \pm 1,3$ см, $p = 0,04$), при этом соотношение левых и правых отделов существенно не изменилось ($1,9 \pm 0,9$ vs $1,8 \pm 0,5$, $p > 0,05$), что говорит о пропорциональных изменениях ПЖ. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ ($47,1 \pm 3,4$ vs $42,6 \pm 7,0\%$, $p > 0,05$). Подобная отрицательная динамика является особенностью данной клинической формы, которая подразумевает прогрессирование ХСН как за счет основного заболевания, так и за счет сопутствующего миокардита. Среди Эхо-параметров пациентов с АДПЖ в сочетании с НКМ отслеживается положительная динамика в виде уменьшения ПЗР ПЖ: $3,7 \pm 1,0$ vs $3,3 \pm 1,1$ см, $p = 0,07$. При этом изменений в худшую сторону со стороны ЛЖ, которых можно было бы ожидать в связи с НКМ, не отмечается как в отношении КДР, так и в отношении ФВ. Соотношение КДР ЛЖ к ПЗР ПЖ несколько увеличилось за счет тенденции к уменьшению правых отделов ($1,7 \pm 0,4$ vs $1,9 \pm 0,6$ см, $p = 0,07$).

Таблица 42

Параметры суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и ЭхоКГ-параметры в динамике
у пациентов с различными клиническими формами АДПЖ

Параметр	Лапентная аритмическая форма			Развернутая аритмическая форма			АДПЖ с прогрессирующей ХСН			АДПЖ в сочетании с НКМ		
	исходно	динамика	P	исходно	динамика	P	исходно	динамика	P	исходно	динамика	P
ЖЭС в сутки, тыс.	19,3 [6,3; 25,5]	0,5 [0,006; 3,8]	0,001	13,8 [0,038; 35,3]	0,34 [0,001; 1,2]	0,075	2,6 [1,1; 5,4]	0,7 [0,08; 2,1]	0,07	17,7 [4,7; 34,9]	3,3 [0,9; 12,9]	0,046
Неустойчивая ЖТ, %	43,8	6,3	0,014	100,0	0	0,008	50,0	50,0	н/д	66,7	66,7	н/д
Устойчивая ЖТ, %	--	--	--	100,0	0	0,008	25	0	н/д	50	0	0,08
КДР ЛЖ, см	5,0±0,8	4,9±0,4	н/д	5,0±0,6	4,8±0,4	н/д	5,4±0,9	6,0±1,3	0,04	5,9±0,4	5,9±0,5	н/д
КДО ЛЖ, мл	106,3±31,2	106,1±31,8	н/д	94±25,8	100,8±17,6	н/д	134,4±41,9	162,8±71,4	н/д	148,8±34,5	167,4±40,7	н/д
ФВ ЛЖ, %	63,0±8,1	62,8±5,2	н/д	66,8±10,2	63,0±8,1	н/д	47,1±3,4	42,6±7,0	н/д	41,6±10,5	40,8±11,2	н/д
ПЗР ЛЖ, см	2,3±0,6	2,2±0,6	н/д	3,1±0,9	3,1±0,9	н/д	3,3±1,3	3,4±0,6	н/д	3,7±1,0	3,3±1,1	0,07
ЛП, мл	49,5 [31,0; 65,0]	50,0 [36,0; 62,5]	н/д	59,0 [45,0; 73,5]	58,5 [55,8; 62,8]	н/д	76,0 [37,5; 147,5]	85,5 [52,0; 159,5]	0,08	94,0 [66,0; 119,5]	75,0 [67,0; 120,5]	н/д
ПП, мл	40,0 [30,0; 55,0]	46,0 [32,5; 58,0]	н/д	41,5 [36,8; 74,8]	52,0 [42,5; 66,8]	н/д	153,0 [35,5; 185,5]	93,5 [45,8±152,5]	н/д	56,0 [46,0; 201,0]	74,0 [54,0; 186,5]	н/д
КДР ЛЖ/ ПЗРПЖ	2,3±0,6	2,4±0,5	н/д	1,9±0,6	1,6±0,5	н/д	1,9±0,9	1,8±0,5	н/д	1,7±0,4	1,9±0,6	0,07
МР, степень	0,25 [0; 1]	0,5 [0; 1]	н/д	0,25 [0; 1]	0,5 [0; 1]	н/д	1 [0,5; 1,5]	1 [1; 2,25]	н/д	1 [1; 1,75]	1 [1; 1,5]	н/д
ТР, степень	0 [0; 1]	0,25 [0; 1]	н/д	0,5 [0; 1]	0,5 [0; 1]	н/д	2 [0; 2,75]	1,5 [1; 3]	н/д	2 [1; 3]	1 [1; 2,75]	н/д
СДЛА	20,0±0	20,5±3,4	н/д	20,0±0	20,0±0	н/д	42±25,4	38,7±18,5	н/д	33,3±14,6	32,4±8,4	н/д

Таким образом, выделенные 4 клинические формы стабильны во времени и не склонны к взаимному переходу при среднем сроке наблюдения 21 [6; 60] месяцев. Ни у одного пациента с латентной аритмической формой не появилось пароксизмов устойчивой ЖТ, равно как ни у одного больного с аритмическими формами не появилось клинически значимых симптомов ХСН. Статистически значимая отрицательная динамика в виде увеличения КДР ЛЖ ($5,4 \pm 0,9$ vs $6,0 \pm 1,3$ см, $p = 0,04$) и тенденции к снижению ФВ ЛЖ ($47,1 \pm 3,4$ vs $42,6 \pm 7,0\%$, $p > 0,05$) отмечались только при АДПЖ с прогрессирующей ХСН, что является особенностью данной клинической формы, которая подразумевает прогрессирование ХСН как за счет основного заболевания, так и за счет сопутствующего миокардита.

3.6. Частота и предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с АДПЖ

АДПЖ – заболевание с высоким риском ВСС. Этот факт следует уже из самого определения этой нозологии, что делает очевидным важность разработки предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с АДПЖ. В этом параграфе мы оценим частоту неблагоприятных событий и исходов во всей когорте целиком и в зависимости от каждой клинической формы. Наличие этих событий оценивалось за весь период наблюдения за пациентами, который составил 21 [6; 60] мес. (размах от 1 мес. до 19 лет).

К **неблагоприятным событиям** мы отнесли смерть, обморок, оправданное срабатывание ИКД, устойчивую ЖТ, ФЖ. К **неблагоприятным исходам**, помимо перечисленных событий, мы добавили развитие ХСН.

Нами оценивались предикторы всех неблагоприятных событий вместе (комбинированная конечная точка), а также по отдельности предикторы смерти, устойчивой ЖТ, оправданных срабатываний ИКД и развития ХСН. Независимые предикторы для синкопальных состояний не рассматривались ввиду их небольшой клинической значимости, так как с большой долей вероятности можно говорить, что аритмические обмороки у пациентов с АДПЖ являются следствием гемодинамически значимой ЖТ/ФЖ.

3.6.1. Частота неблагоприятных исходов

В таблице 43 отражена частота неблагоприятных исходов среди всех пациентов и отдельно по каждой клинической форме. Частота возникновения неблагоприятных событий в целом была самой высокой при развернутой аритмической форме, что обусловлено тем,

что уже в само определение этого варианта АДПЖ заложен факт наличия устойчивой ЖТ, второе место разделили между собой АДПЖ с прогрессирующей ХСН и с НКМ, а самой благополучной в этом отношении предсказуемо стала латентная аритмическая форма – из всех возможных неблагоприятных событий у больных этой группы отмечались лишь обмороки. Максимальное количество смертей, причиной которых с большой вероятностью стала именно АДПЖ, зарегистрировано при АДПЖ с прогрессирующей ХСН (четверть пациентов), на втором месте – развернутая аритмическая форма (18,8%), на третьем – АДПЖ+НКМ (12,5%). Устойчивая ЖТ регистрировалась у всех пациентов с развернутой аритмической формой по понятным причинам, а ее частота при АДПЖ с ХСН и НКМ составила 50% и 62,5%, соответственно, при этом частота ФЖ была максимальна в группе АДПЖ+НКМ – ФЖ была зарегистрирована у четверти пациентов с этой клинической формой.

Таблица 43

Частота неблагоприятных исходов у пациентов с АДПЖ, %

Событие или исход	Всего	Форма			
		I	II	III	IV
Смерть (кардиологическая)	9,3	0	18,8	25	12,5
Обморок	33,3	14,8	63,6	37,5	50
Устойчивая ЖТ/ФЖ	37/9,3	0	100/18,2	50/12,5	62,5/25
Оправданное срабатывание ИКД/ Имплантирован ИКД	16,7/24,1	0/3,7	27,3/36,4	25/50	50/50
Любое 1 и более из неблагоприятных событий	44,4	14,8	100	62,5	62,5
Развитие ХСН	39	7,4	45,5	100	75

Примечание. **I форма** – латентная аритмическая форма; **II форма** – развернутая аритмическая форма; **III форма** – АДПЖ с прогрессирующей ХСН; **IV форма** – АДПЖ в сочетании с НКМ.

Самая высокая частота адекватных срабатываний ИКД наблюдалась также у пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ: адекватные срабатывания были у всех 4 больных с имплантированным ИКД, при развернутой аритмической форме адекватные срабатывания ИКД отмечены у 3 из 4 больных с ИКД, а при АДПЖ с прогрессирующей ХСН – у половины. При латентной аритмической форме у единственной пациентки с ИКД адекватных срабатываний не зарегистрировано. Частота развития ХСН была самой высокой у пациентов с соответствующей клинической формой, при АДПЖ+НКМ проявления ХСН отмечены у 3/4 пациентов, а при развернутой аритмической форме – чуть меньше чем у половины больных, однако в клиническом течении болезни в этом варианте ХСН отходила на второй план.

3.6.2. Предикторы неблагоприятных событий

С целью поиска возможных предикторов неблагоприятных событий (смерть, обморок, оправданное срабатывание ИКД, устойчивая ЖТ, ФЖ) выполнен корреляционный анализ, с учетом его результатов отобраны переменные, по которым достоверно различались пациенты с неблагоприятными событиями и без. Пороговые значения для непрерывных переменных определялись при помощи ROC-анализа. В качестве возможных предикторов неблагоприятных исходов (таблица 44) нами рассматриваются наличие критериев из группы нарушений реполяризации, что является отражением электрической нестабильности миокарда, наличие неустойчивой ЖТ, ХСН и МА.

Таблица 44

Возможные предикторы неблагоприятных событий у пациентов с АДПЖ

Возможный предиктор	Чувствительность, %	Специфичность, %	Полож. предсказ. ценность, %	Отриц. предсказ. ценность, %	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Наличие критериев из группы нарушений реполяризации	64	69	64	69	3,95 (1,3-12,3)	0,016
ХСН	60	79	71	70	5,8 (1,7-19,2)	0,003
Неустойчивая ЖТ	96	72	74	95,5	60,4 (7-526,3)	< 0,001
Мерцательная аритмия	37,5	97	90	65	16,8 (1,9-146)	0,002
КСР ПЖ > 2,8 см (МРТ)	73	68	58	81	5,8 (1,4-24,2)	0,013
Объем ЛП > 57 мл (ЭхоКГ)	67	64	61	70	3,6 (1,04-12)	0,037
Объем ПП > 44 мл (ЭхоКГ)	85	59	61	84	8,2 (1,9-35,1)	0,002
ПЗР ПЖ > 2,3 см (ЭхоКГ)	90,5	52	59	87,5	10,2 (2-52,9)	0,002
МР > 1 ст. (ЭхоКГ)	26	98	93	61	20 (1,06-378,5)	0,007
Наличие ТР (ЭхоКГ)	80	59	62,5	77,3	5,7 (1,7-19,4)	0,004

Примечание. *p* – достоверность различий по данному предиктору между группами пациентов, у которых было, как минимум, одно неблагоприятное событие, и теми, у кого их не было (точный тест Фишера).

Из структурно-функциональных параметров с неблагоприятными событиями ассоциируются размер ПЖ и объем обоих предсердий, а также наличие ТР и МР > 1 ст.

Достоверность этих предикторов будет оценена в ходе однофакторного и многофакторного анализа с использованием регрессии Кокса. Кроме того, отмечалась корреляция развития неблагоприятных событий с назначением иАПФ, диуретиков и варфарина, однако, на наш взгляд, эти корреляции ложные: связь между переменными возникает в силу того, что как потребность в назначении данных препаратов, так и неблагоприятные события коррелируют с ХСН и МА.

В результате однофакторного регрессионного анализа свою значимость в качестве предикторов неблагоприятных событий сохранили неустойчивая ЖТ, размеры правых отделов сердца (КСР ПЖ > 2,8 см при МРТ, ПЗР ПЖ > 2,3 см и объем ПП > 44 мл при ЭхоКГ), а также наличие ТР и МР > 1 ст. (таблица 45).

Таблица 45

**Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса
для оценки предикторов неблагоприятных событий
у пациентов с АДПЖ**

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95% ДИ	<i>p</i>	HR	95% ДИ	<i>p</i>
Наличие критериев из группы нарушений реполяризации	1,8	0,8-4,3	0,169	---	---	---
ХСН	1,9	0,8-4,4	0,13	---	---	---
Неустойчивая ЖТ	10,3	1,4-76,8	0,024	4,9	0,59-41,8	0,14
Мерцательная аритмия	1,8	0,7-4,7	0,2	---	---	---
КСР ПЖ > 2,8 см (МРТ)	4,3	1,2-15,3	0,026	5,5	1,14-26,8	0,034
Объем ЛП > 57 мл (ЭхоКГ)	2,2	0,9-5,6	0,1	---	---	---
Объем ПП > 44 мл (ЭхоКГ)	5,9	1,7-20,5	0,006	3,9	0,47-32,7	0,2
ПЗР ПЖ > 2,3 см (ЭхоКГ)	5,3	1,2-23,1	0,027	---	---	---
МР > 1 ст. (ЭхоКГ)	7	2,5-19,9	<i>p</i> < 0,001	2,6	0,45-14,9	0,29
Наличие ТР (ЭхоКГ)	4,9	1,8-13,5	0,002	---	---	---

Примечание. HR – hazard ratio (относительный риск).

При проведении многофакторного регрессионного анализа (таблица 45) свою значимость сохранил лишь КСР ПЖ > 2,8 см, измеренный при МРТ (*p* = 0,034). Тем не менее в совокупности с другими незначимыми предикторами (наличие неустойчивой ЖТ, объем ПП более 44 мл при ЭхоКГ и МР > 1 ст.) была получена достоверная математическая модель (*p* < 0,001), прогностическая значимость которой оценена при помощи ROC-анализа (рисунок 40). Площадь под кривой составила 0,928, *p* < 0,001.

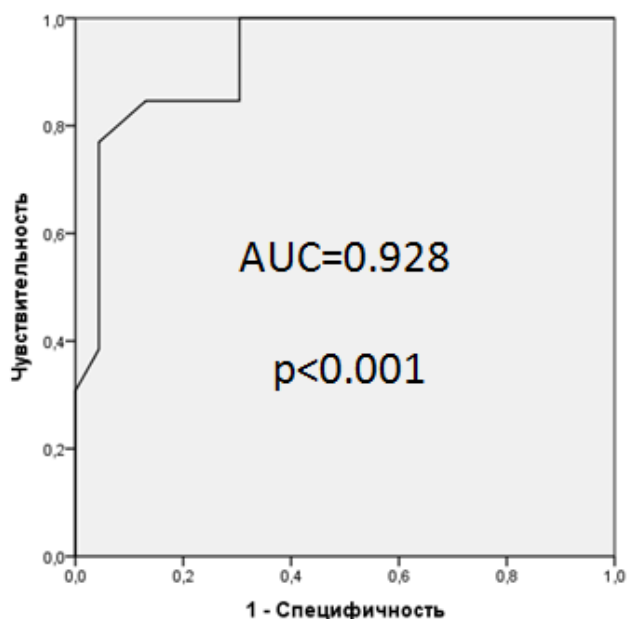


Рисунок 40. ROC-кривая прогностической значимости модели для определения риска неблагоприятных событий у пациентов с АДПЖ

3.6.3. Частота и предикторы смерти у пациентов с АДПЖ

3.6.3.1. Структура смертности у пациентов с АДПЖ

За весь срок наблюдения в нашей когорте умерло 7 (13%) пациентов, 5 (9,3%) непосредственно от проявлений АДПЖ, а 2 – от других причин (3,7%). Подробнее структура смертности представлена на диаграмме (рисунок 41). Средний возраст умерших пациентов составил $49,6 \pm 25,4$ года (размах от 18 до 81).



Рисунок 41. Структура смертности у пациентов с АДПЖ

При *латентной аритмической форме* летальных исходов не зарегистрировано.

При *развернутой аритмической форме* один молодой пациент, родители которого отказались от имплантации ИКД, умер внезапно в возрасте 18 лет, что позволяет предполагать

ВСС. Второй пациент, носитель мутации в гене *PKP2*, умер в возрасте 81 года. Точная причина его смерти нам неизвестна, однако в анамнезе у больного многочисленные эпизоды рецидивирующей ЖТ/ФЖ, по поводу чего зарегистрированы неоднократные срабатывания ИКД (после первичной имплантации устройства больному трижды выполнялись реимплантации ИКД в связи с истощением элементов питания), что делает наиболее вероятной причиной смерти неэффективность ИКД-терапии при очередном эпизоде ФЖ.

Частота смертей при *АДПЖ с прогрессирующей ХСН* была самой высокой в нашей когорте: причиной гибели двух пациентов стала терминальная ХСН (одной пациентке предлагалась трансплантация сердца, от которой она отказалась, второй пациент не обращался за медицинской помощью), одного – инсульт, еще одного – онкологическое заболевание. Мы располагаем данными патологоанатомического исследования пациентки, умершей от терминальной ХСН: при морфологическом исследовании сердца были выявлены признаки активного миокардита, методом ПЦР в миокарде обнаружен геном вируса HHV6, наряду с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и единичными «вирусными» клетками в ЛЖ, обращало на себя внимание практически тотальное фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ (площадь сохранного миокарда местами менее 25%) с образованием соединительнотканых септ, прослойки жировой ткани в клапанах (рисунок 42).

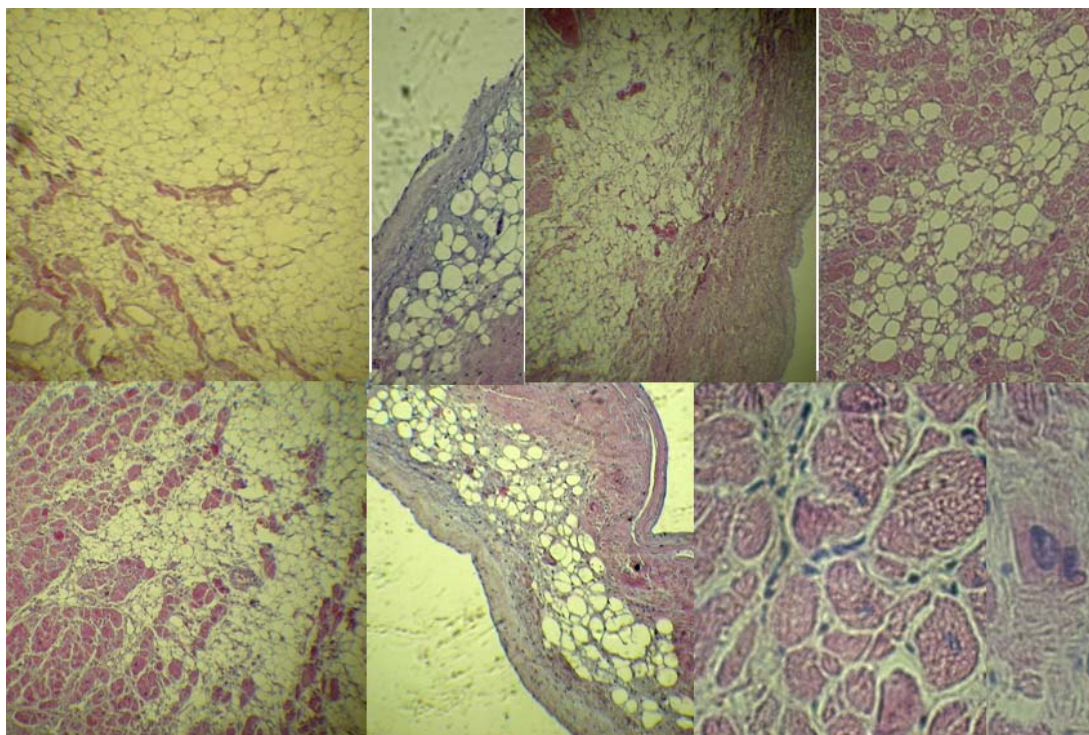


Рисунок 42. Гистологические препараты миокарда пациентки с АДПЖ
(пояснения в тексте)

Среди больных с клинической формой *АДПЖ+НКМ* внезапно умер один пациент с явлениями тяжелой бивентрикулярной ХСН. Больному за 4,5 года до смерти по поводу

нарушений проводимости и синдрома слабости синусового узла был имплантирован ЭКС, который в связи со снижением ФВ $< 35\%$, резистентными к медикаментозной терапии нарушениями ритма было настоятельно рекомендовано заменить на CRT-D, от чего больной отказался, как и от трансплантации сердца. При аутопсии были подтверждены диагноз АДПЖ и наличие активного вирусного миокардита (в ЛЖ – слой эпикардального жира, выраженные поля фиброза, местами с образованием соединительнотканых септ, дистрофия и гипертрофия кардиомиоцитов, межуточные и периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты (> 14 клеток при большом увеличении), в ПЖ – обширный участок субэндокардиального фиброза с участками сохранившихся кардиомиоцитов, обширные поля жировой ткани, занимающие до 60–70% площади, в сочетании с выраженным фиброзом и образованием соединительнотканых септ; сохранные кардиомиоциты в состоянии дистрофии: определяются клетки с крупными, деформированными ядрами и перинуклеарным лизисом цитоплазмы (вирусные клетки). В памяти ЭКС этого больного был зафиксирован эпизод фатальной ФЖ, которая и послужила непосредственной причиной смерти больного.

Случаев трансплантации сердца в нашей когорте не было, однако выполнение этой операции планируется одному пациенту с сочетанием АДПЖ и НКМ в связи с рефрактерной к терапии ХСН. Пациент находится на этапе предоперационного обследования.

Таким образом, говорить о несомненной ВСС в нашей когорте мы можем лишь у 1 пациента из 7, так как эпизод ФЖ был зарегистрирован в памяти ЭКС, еще у 2 ВСС высоко вероятна. В случаях, где причиной смерти стала терминальная ХСН, также нельзя исключить, что непосредственным механизмом смерти стали фатальные желудочковые аритмии. В связи с низкой частотой достоверной ВСС оценка предикторов проводилась для всех случаев смерти больных с АДПЖ.

3.6.3.2. Предикторы смерти у пациентов с АДПЖ

С целью поиска возможных предикторов смерти нами был проведен корреляционный анализ, а затем на базе полученных сведений были отобраны переменные, по которым отличия среди умерших и выживших пациентов были достоверны. Пороговые значения для непрерывных переменных определялись при помощи ROC-анализа. Достоверные различия между погибшими и выжившими больными получены по полу (мужчины 85,7% vs 36,2%, $p = 0,019$), наличие ХСН (100% vs 29,8%, $p = 0,001$) и наличие устойчивой ЖТ (85,7% vs 29,8%, $p = 0,008$). Высокую значимость имело повышение С-реактивного белка (СРБ) в крови $\geq 0,6$ мг/дл: (71,4% vs 2,1%, $p < 0,001$). Кроме того, у умерших пациентов достоверно больше были размеры камер сердца. Пороговыми значениями стали увеличение КСР ПЖ более 3,6 см по данным МРТ, ФВ ЛЖ $< 35\%$, увеличение ПЗР ПЖ более 3,5 см, объем ЛП > 120 мл, объем ПП > 115 мл при ЭхоКГ.

Также имели значение развитие клапанной регургитации (достоверно больший риск смерти отмечен у пациентов с МР и ТР 2-й степени и более), толщина задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ) более 10 мм и СДЛА более 25 мм рт. ст. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предсказательная ценность, а также отношение шансов для каждого из параметров представлены в таблице 46. Также отмечались положительная корреляция летальности с назначением ингибиторов АПФ, диуретиков и варфарина, однако, как и в случае с предикторами неблагоприятных событий, это ложные корреляции.

Таблица 46

Возможные предикторы смерти у пациентов с АДПЖ

Возможный предиктор	Чувствительность, %	Специфичность, %	Полож. предсказ. ценность, %	Отриц. предсказ. ценность, %	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Мужской пол	86	64	26	97	10,6 (1,2-95,7)	0,019
ХСН	94	70	34	98,5	34,7 (1,9-650)	0,001
Устойчивая ЖТ	86	70	30	97	14,1 (1,5-129)	0,008
СРБ $\geq 0,6$ мг/дл	71	98	83	96	115,0 (8,8-1512,0)	$< 0,001$
ФВ ЛЖ $< 35\%$	43	100	100	92	69,2(3,1-1572)	0,002
КСР ПЖ $> 3,6$ см (МРТ)	83	83	28	98	25 (1,07-586,0)	0,036
Объем ЛП > 120 мл (ЭхоКГ)	60	98	75	95	60,0 (4,1-872)	0,003
Объем ПП > 115 мл (ЭхоКГ)	80	93	57	97,5	52,0 (4,3-627)	0,001
ПЗР ПЖ $> 3,5$ см (ЭхоКГ)	83	79	36	97	18,3 (1,9-178)	0,006
ЗС ЛЖ > 10 мм (ЭхоКГ)	67	87	40	95	13,0 (1,9-87,4)	0,01
Степень МР ≥ 2 (ЭхоКГ)	57	95,5	67	93	28,7 (3,7-226)	0,002
Степень ТР ≥ 2 (ЭхоКГ)	71	91	55,5	95	25,0 (3,6-173,7)	0,001
СДЛА > 25 мм рт. ст. (ЭхоКГ)	83	79	62,5	92	18,3 (1,5-223)	0,018

Примечание. *p* – достоверность различий между группами с погибшими и выжившими пациентами по данному предиктору (точный тест Фишера).

При однофакторном анализе при помощи регрессии Кокса (таблица 47) свою значимость в качестве предикторов летальности сохранили мужской пол, повышение уровня СРБ $\geq 0,6$ мг/дл, ФВ ЛЖ $< 35\%$, увеличение объема ЛП более 120 мл, а ПП более 115 мл, размер ПЖ более 3,5 см, толщина ЗС более 10 мм, МР и ТР ≥ 2 степени.

Таблица 47

**Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса
для оценки предикторов смерти у пациентов с АДПЖ**

Показатель	Однофакторный анализ		
	HR	95% ДИ	P
Мужской пол	8,9	1,033-77,4	0,047
ХСН	133	0,1-157866	0,18
Устойчивая ЖТ	8,2	0,96-70,1	0,055
СРБ $\geq 0,6$ мг/дл	22	3,8-127,0	0,001
ФВ ЛЖ $< 35\%$	32,8	5,3-200,9	< 0,001
Объем ЛП > 120 мл (ЭхоКГ)	40,7	4-140,0	0,002
Объем ПП > 115 мл (ЭхоКГ)	41,4	4,3-397,0	0,001
ПЗР ПЖ $> 3,5$ см (ЭхоКГ)	13,6	1,5-122,6	0,02
ЗС ЛЖ > 10 мм (ЭхоКГ)	7,1	1,2-42,6	0,032
Степень МР ≥ 2 (ЭхоКГ)	19,1	3,5-105,1	0,001
Степень ТР ≥ 2 (ЭхоКГ)	34,8	4,0-306,0	0,001
СДЛА > 25 мм рт.ст. (ЭхоКГ)	6,5	0,8-55,5	0,09

Примечание. HR – hazard ratio (относительный риск).

В связи с большим количеством независимых предикторов смерти, однако относительно небольшим объемом когорты, может снижаться точность многофакторного анализа с использованием регрессии Кокса. Для оценки вероятности летального исхода у пациентов была разработана математическая модель при помощи линейной регрессии. Получены следующие коэффициенты (таблица 48).

Таблица 48

Коэффициенты математической модели расчета вероятности смерти

Параметр	<i>B</i>	Стандартная ошибка	Бета	<i>T</i>	Значимость
Константа	-0,017	0,048	–	-0,359	0,722
СРБ (мг/дл)	0,127	0,033	0,529	3,888	0,001
ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (ЭхоКГ)	0,374	0,2	0,248	1,868	0,072
ФК ХСН (NYHA)	0,05	0,047	0,147	1,062	0,297
Устойчивая ЖТ	0,208	0,09	0,282	2,318	0,028
Мерцательная аритмия	-0,175	0,118	-0,2	-1,485	0,148

В уравнение математической модели входят следующие переменные:

- **уровень СРБ (мг/дл);**
- **ФВ ЛЖ (ЭхоКГ):** если $\leq 35\%$, тогда присвоить параметру **1**, если $> 35\%$, тогда **0**;
- **ФК ХСН (NYHA)** – от 0 до 4;
- **устойчивая ЖТ** (если **есть** – присвоить параметру **1**, если **нет** – **0**);
- **мерцательная аритмия** (если **есть** – присвоить параметру **1**, если **нет** – **0**).

Формула для расчета индекса летальности выглядит следующим образом:

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

В нашей когорте на основании этой модели индекс летальности был рассчитан для пациентов, у которых имелись все необходимые для уравнения параметры (таблица 49). Таким образом, у пациентов с индексом, не превышающим 0,33, вероятность смерти минимальна, а у тех, у кого индекс превышает 0,33, вероятность летального исхода, напротив, максимально высока.

Таблица 49

Индекс летальности у пациентов с АДПЖ

Индекс	Выжило	Умерло	Летальность
$\leq 0,33$	29	0	0%
$> 0,33$	0	5	100%

Диагностическая значимость данной модели была оценена при помощи ROC-анализа. Площадь под кривой составила 1,0 (рисунок 43), $p < 0,001$, что говорит о том, что данная модель правильно предсказала результат в 100% случаев в нашей выборке.

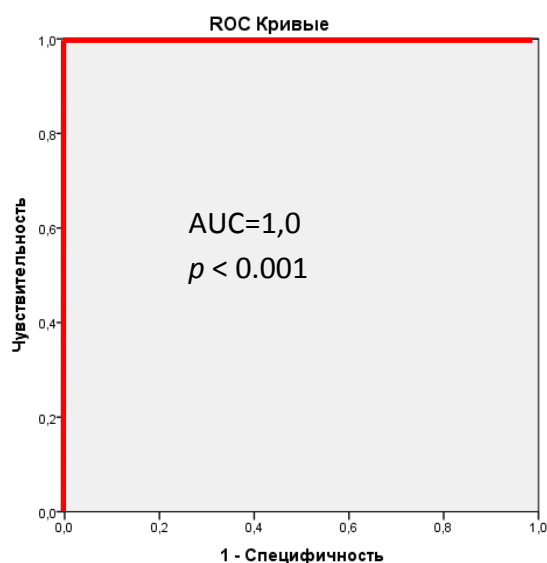


Рисунок 43. ROC-кривая прогностической значимости модели для определения риска смерти у пациентов с АДПЖ

Например, для пациента с СРБ = 0, ФВ ЛЖ = 40%, ФК ХСН = 2, у которого есть устойчивая ЖТ и нет мерцательной аритмии, уравнение будет выглядеть следующим образом:

$$0 \times 0,127 + 0 \times 0,374 + 2 \times 0,05 + 1 \times 0,208 - 0 \times 0,175 - 0,017 = \mathbf{0,291}.$$

То есть, согласно нашей математической модели, риск смерти у этого больного минимален.

3.6.4. Предикторы развития устойчивой ЖТ у пациентов с АДПЖ

С целью выявления возможных предикторов развития устойчивой ЖТ, как и в предыдущих случаях, был проведен корреляционный анализ с последующей проверкой достоверности различий по каждому фактору риска в группах с устойчивой ЖТ и без нее (таблица 50). С пароксизмами устойчивой ЖТ ассоциированы синкопальные состояния и эпизоды неустойчивой ЖТ в анамнезе, наличие ХСН (что является благоприятным фоном для любых нарушений ритма), давность заболевания более 5,5 года (вероятно, риск развития устойчивой ЖТ растет по мере прогрессирования заболевания), наличие мерцательной аритмии (возможно, развивается за счет вовлечения в процесс фиброзно-жирового замещения предсердий) и уровня СРБ $\geq 0,6$ мг/дл (что подтверждает вклад воспаления в течение АДПЖ). Также в качестве возможных предикторов развития устойчивой ЖТ рассматривается ряд структурно-функциональных параметров, определяемых при ЭхоКГ: толщина свободной стенки ПЖ $\geq 4,5$ мм, объем ПП ≥ 80 мл, ПЗР ПЖ $\geq 2,5$ см, степень МР и ТР ≥ 1 . Все эти показатели отражают изменения внутрисердечной гемодинамики, что также может являться фоном для желудочковых нарушений ритма.

Таблица 50

Возможные предикторы развития устойчивой ЖТ у пациентов с АДПЖ

Возможный предиктор	Чувствительность, %	Специфичность, %	Полож. предсказ. ценность, %	Отриц. предсказ. ценность, %	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
ХСН	70	79	67	82	9 (2,3-32)	< 0,001
Давность заболевания $\geq 5,5$ года	50	84	67	72	5,2 (1,4-19)	0,012
Неустойчивая ЖТ	98	66	64	98	80,2 (4,4-1455)	< 0,001
Обмороки в анамнезе	70	88	78	83	17,5 (4,3-72,3)	< 0,001
Мерцательная аритмия	42	94	80	74	11,6 (2,1-63,5)	0,002
СРБ $\geq 0,6$ мг/дл	31	99	93	70	30,9 (1,6-588)	0,002
Толщина ПЖ $\geq 4,5$ мм (ЭхоКГ)	46	98	93	79	47,7 (2,4-949,7)	< 0,001
Объем ПП ≥ 80 мл (ЭхоКГ)	47	97	87,5	79,5	27,1 (2,9-254,4)	0,001
ПЗР ПЖ $\geq 2,5$ см (ЭхоКГ)	88	58	54	90	10,4 (2-53,6)	0,002
Степень МР ≥ 1 (ЭхоКГ)	74	55	48	78	3,4 (0,98-11,5)	0,045
Степень ТР ≥ 1 (ЭхоКГ)	79	56	52	82	4,8 (1,3-17,8)	0,014

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; *p* – достоверность различий между группами с устойчивой ЖТ и без по данному предиктору (точный тест Фишера).

При однофакторном анализе с применением регрессии Кокса (таблица 51) свою значимость сохранили синкопальные состояния в анамнезе, а также все перечисленные выше ЭхоКГ-параметры, за исключением толщины свободной стенки ПЖ.

Таблица 51

**Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса
для оценки предикторов развития устойчивой ЖТ у пациентов с АДПЖ**

Показатель	Однофакторный анализ		
	HR	95% ДИ	P
ХСН	2,8	1,04-7,6	0,42
Наличие критериев из группы нарушений реполяризации	1,7	0,6-4,4	0,3
Давность заболевания $\geq 5,5$ года	1,5	0,5-3,8	0,45
Неустойчивая ЖТ	40,9	0,53-3137,6	0,094
Обмороки в анамнезе	3	1,08-8,1	0,035
Мерцательная аритмия	2	0,7-5,7	0,19
СРБ $\geq 0,6$ мг/дл	2,7	0,9-8,1	0,077
Толщина ПЖ $\geq 4,5$ мм (ЭхоКГ)	1,8	0,5-6	0,36
Объем ПП ≥ 80 мл (ЭхоКГ)	17,8	4,4-72,3	< 0,001
ПЗР ПЖ $\geq 2,5$ см (ЭхоКГ)	6,2	1,4-27,9	0,017
Степень МР ≥ 1 (ЭхоКГ)	7,7	2,2-27,3	0,002
Степень ТР ≥ 1 (ЭхоКГ)	4,6	1,5-14,3	0,009

Примечание. HR – hazard ratio (относительный риск).

Для более точной оценки рисков развития устойчивой ЖТ, как и в предыдущем случае с предикторами смерти, решено отказаться от многофакторного анализа с применением регрессии Кокса и привязкой к фактору времени. Выполнен многофакторный анализ при помощи линейной регрессии. В результате применения регрессионного анализа получены следующие коэффициенты математической модели (таблица 52). Таким образом, при многофакторном анализе максимальной значимостью обладали неустойчивая ЖТ в анамнезе и объем ПП ≥ 80 мл (ЭхоКГ).

Таблица 52

Коэффициенты математической модели расчета вероятности развития устойчивой ЖТ

Параметр	B	Стандартная ошибка	Бета	T	Значимость
Константа	-0,104	0,085	–	-1,23	0,227
Неустойчивая ЖТ	0,244	0,110	0,258	2,22	0,033
Объем ПП ≥ 80 мл (ЭхоКГ)	0,633	0,202	0,512	3,125	0,004
ПЗР ПЖ $\geq 2,5$ см (ЭхоКГ)	0,197	0,104	0,211	1,90	0,066
Давность заболевания $\geq 5,5$ года	0,216	0,115	0,200	1,87	0,070
Мерцательная аритмия	-0,240	0,183	-0,204	-1,313	0,198
Обмороки в анамнезе	0,201	0,116	0,201	1,723	0,094

В уравнение математической модели входят следующие переменные:

- **Неустойчивая ЖТ**: если **есть**, присвоить параметру **1**, если **нет**, тогда **0**;
- **Объем ПП (ЭхоКГ)**: если ≥ 80 мл, присвоить параметру **1**, если < 80 мл, тогда **0**;
- **ПЗР ПЖ (ЭхоКГ)**: если $\geq 2,5$ см, присвоить параметру **1**, если $< 2,5$ см, тогда **0**;
- **Давность заболевания**: если $\geq 5,5$ года, указать как **1**, если $< 5,5$ года, тогда **0**;
- **мерцательная аритмия**: если **есть**, присвоить параметру **1**, если **нет**, тогда **0**;
- **обмороки**: если **есть**, присвоить параметру **1**, если **нет**, тогда **0**.

Ниже представлена формула для расчета индекса риска развития устойчивой ЖТ:

$$(н/уЖТ \times 0,244) + (ПП \times 0,633) + (ПЗРПЖ \times 0,197) + (давность \times 0,216) - (МА \times 0,240) + (обм \times 0,201) - 0,104.$$

Исходя из этой модели, индекс риска развития устойчивой ЖТ был рассчитан для тех пациентов, у которых имелись все параметры, которые вошли в уравнение (таблица 53). Так, у пациентов с индексом, не превышающим **0,32**, вероятность развития устойчивой ЖТ минимальна, с индексом в интервале **от 0,33 до 0,4** вероятность возникновения устойчивой ЖТ составляет порядка 1:2, а у тех, у кого индекс превышает **0,4**, вероятность развития устойчивой ЖТ, максимально высока.

Таблица 53

Индекс риска развития устойчивой ЖТ

Индекс	Нет устойчивой ЖТ	Есть устойчивая ЖТ	Частота развития УЖТ
$\leq 0,32$	22	0	0%
0,33-0,4	6	3	33%
> 0,4	0	10	100%

Диагностическая значимость полученной математической модели была оценена при помощи ROC-анализа. Площадь под кривой составила 0,981 (рисунок 44), $p < 0,001$, что говорит о высокой прогностической ценности нашей модели.

Например, для пациента с эпизодами неустойчивой ЖТ, объемом ПП 75 мл, ПЗРПЖ 2,7 см, давностью заболевания 6 лет, без мерцательной аритмии и синкопальных состояний в анамнезе уравнение будет выглядеть следующим образом:

$$1 \times 0,244 + 0 \times 0,633 + 1 \times 0,197 + 1 \times 0,216 - 0 \times 0,240 + 0 \times 0,201 - 0,104 = \mathbf{0,553}.$$

То есть, согласно нашей математической модели, риск развития устойчивой ЖТ у этого пациента максимален, что требует проведение повторной стратификации риска ВСС и, возможно, имплантации ИКД в рамках первичной профилактики ВСС.

Наиболее значимыми параметрами в данной модели стали эпизоды неустойчивой ЖТ в анамнезе и объем ПП ≥ 80 мл. Для данных признаков построены ROC-кривые и выполнен анализ Каплана – Майера (рисунок 45). Эти графики отражают значимость объема ПП и неустойчивой ЖТ в прогнозировании развития устойчивой ЖТ.

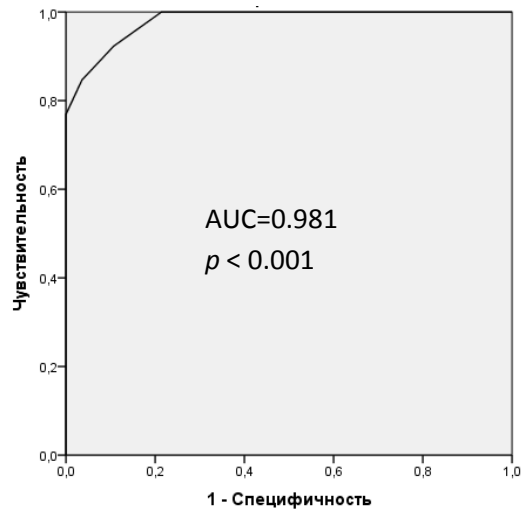


Рисунок 44. ROC-кривая прогностической значимости модели для предсказания развития устойчивой ЖТ у пациентов с АДПЖ

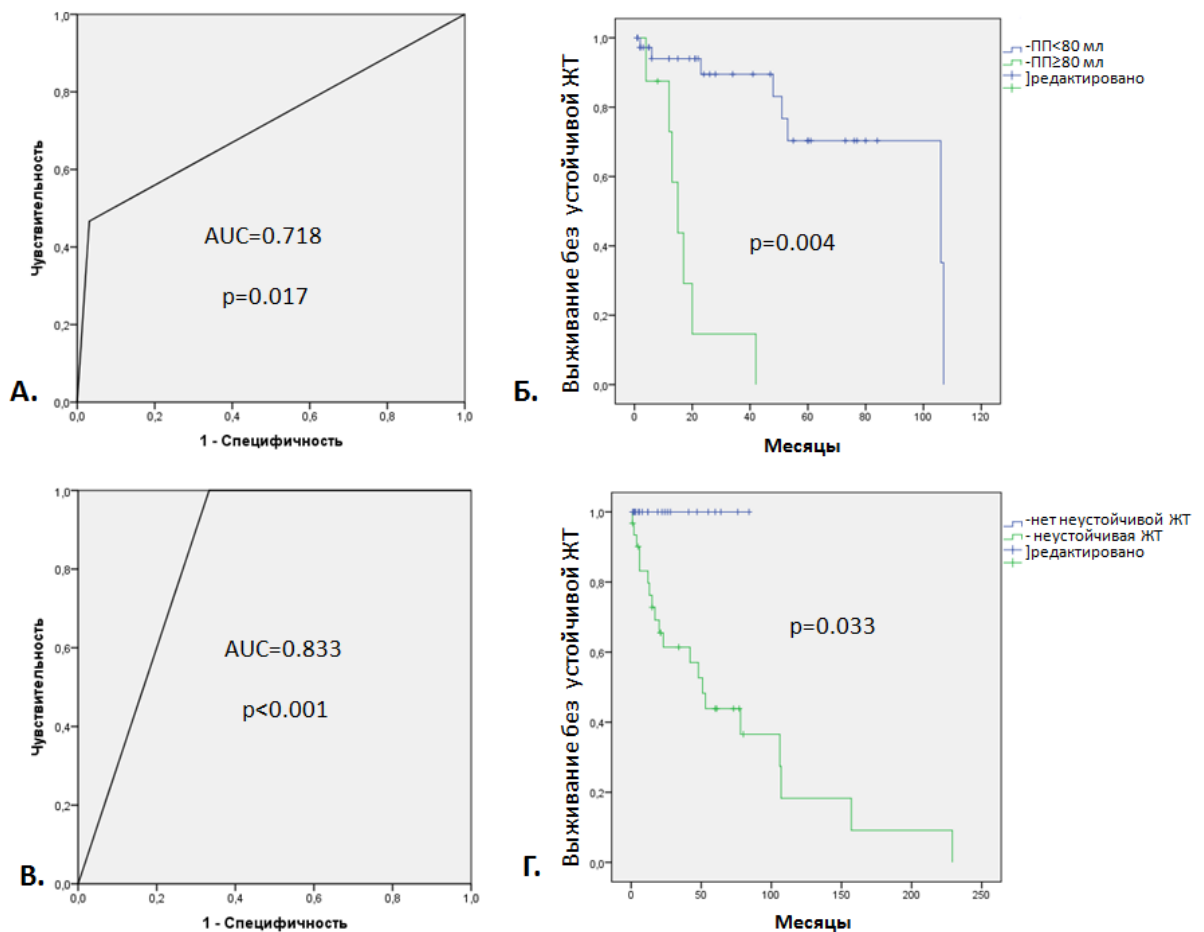


Рисунок 45. Наличие неустойчивой ЖТ и объем ПП ≥ 80 мл в качестве предикторов развития устойчивой ЖТ:

А – ROC-кривая, демонстрирующая значимость предиктора ПП ≥ 80 мл в прогнозировании развития устойчивой ЖТ.

Б – Анализ Каплана – Майера для пациентов с ПП ≥ 80 мл и ПП < 80 мл.

В – ROC-кривая, демонстрирующая значимость неустойчивой ЖТ в прогнозировании развития устойчивой ЖТ.

Г – Анализ Каплана – Майера для пациентов с неустойчивой ЖТ и без нее

3.6.5. Предикторы адекватных срабатываний ИКД у пациентов с АДПЖ

Предикторы адекватных срабатываний ИКД оценивались в группе больных с имплантированными ИКД. В нашей когорте ИКД были имплантированы 13 больным (26%), в том числе в целях первичной профилактики ВСС – 3, а вторичной профилактики ВСС – 10. Адекватные срабатывания ИКД за время наблюдения (21 [11; 52] мес.) зарегистрированы у 9 пациентов (69,2% пациентов с ИКД): в рамках первичной профилактики – у 1 (33,3% пациентов с ИКД, имплантированными в целях первичной профилактики ВСС) и вторичной профилактики – у 8 (80,0% пациентов с ИКД в рамках вторичной профилактики ВСС). Среди пациентов с ИКД зарегистрирована одна смерть (вероятно, вследствие некурабельных желудочковых аритмий). Суммарная частота случаев ВСС и оправданных срабатываний ИКД во всей когорте составила 10 (18,5%). Период, свободный от срабатываний ИКД, отражен на рисунке 46 в виде кривых Каплана – Майера. Неадекватных срабатываний ИКД не зарегистрировано ни у одного пациента.

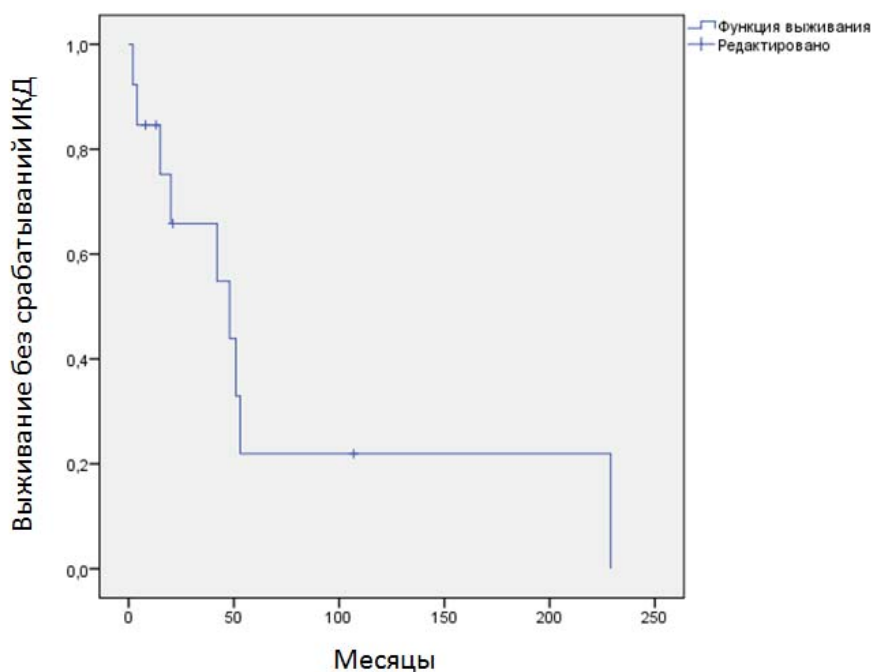


Рисунок 46. Выживание пациентов с ИКД, в течение которого не отмечалось срабатываний ИКД

Для определения возможных предикторов адекватных срабатываний ИКД был проведен корреляционный анализ, затем достоверность значимых корреляций была проверена путем сопоставления групп со срабатыванием и без срабатываний ИКД по данному параметру (таблица 54). Пороговые значения определены при помощи ROC-анализа. Наиболее значимым предиктором стало увеличение КДР ЛЖ ≥ 5 см при ЭхоКГ,

также значимым оказалось повышение титра Ат к ГМК $\geq 1:80$. Кроме того, с адекватными срабатываниями ИКД ассоциировались давность заболевания более 5,5 года (что отражает тот факт, что в ряде случаев от момента имплантации до первого адекватного срабатывания ИКД должно пройти достаточное количество времени), обмороки в анамнезе (что подтверждает аритмическую природу этих синкопальных состояний), наличие устойчивой ЖТ.

Таблица 54

**Возможные предикторы адекватных срабатываний ИКД
у пациентов с АДПЖ**

Возможный предиктор	Чувствительность, %	Специфичность, %	Полож. предсказ. ценность, %	Отриц. предсказ. ценность, %	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Давность заболевания $\geq 5,5$ года	65	87,5	93	50	13 (0,5-331,7)	0,09
Обмороки в анамнезе	95	50	79	83	19 (0,7-538,7)	0,08
Устойчивая ЖТ	95	50	79	83	19 (0,7-538,7)	0,08
Ат к ГМК $\geq 1:80$	93	83	93	83	65 (0,99-4282)	0,036
КДР ЛЖ ≥ 5 см (ЭхоКГ)	75	90	94	64	27(1,04-701,0)	0,02
Низкий вольтаж комплекса QRS	78	75	88	60	11(0,67-165,7)	0,12

Примечание. *p* – достоверность различий между группами со срабатываниями ИКД и без по данному предиктору (точный тест Фишера).

Прогностическая ценность значимых параметров была проверена при помощи однофакторного анализа с применением регрессии Кокса: свою значимость в качестве предиктора сохранило только увеличение КДР ЛЖ ≥ 5 см при ЭхоКГ (HR 9,5; 95% ДИ 1,13-79; $p = 0,038$). Для данного признака построена ROC-кривая и выполнен анализ Каплана – Майера (рисунок 47). Помимо использования предикторов адекватных срабатываний ИКД, которые были рассчитаны всего на 13 пациентах, при оценке риска аритмических событий можно прибегать к предикторам неблагоприятных событий, поскольку в этот параметр заложены адекватные срабатывания ИКД, а также к предикторам развития устойчивой ЖТ, так как последняя является непосредственной причиной срабатываний ИКД. Математическая модель для предсказания адекватных срабатываний ИКД не разрабатывалась в связи с небольшим количеством наблюдений.

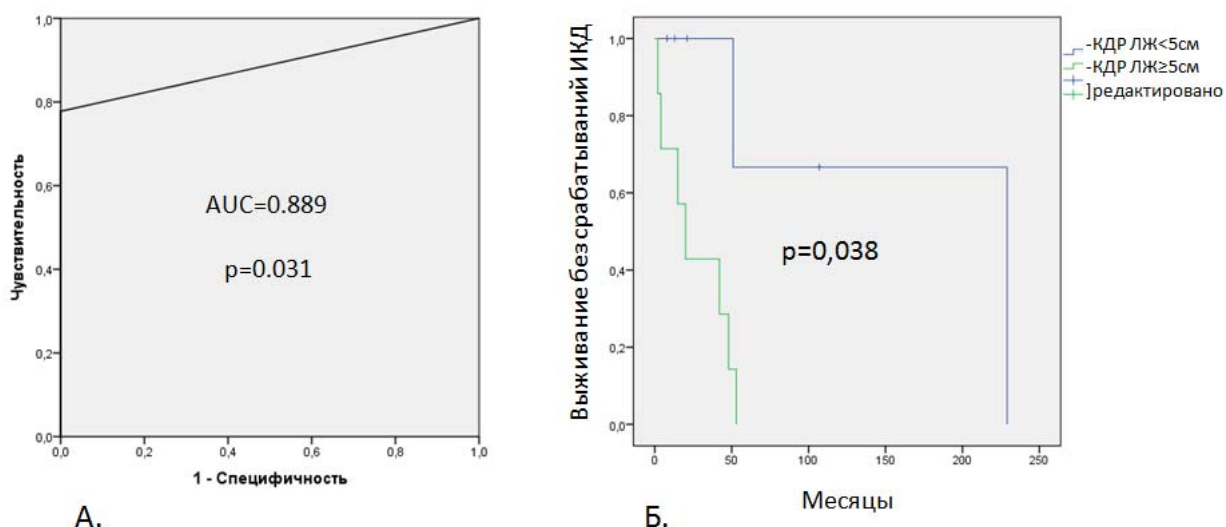


Рисунок 47. КДР ЛЖ ≥ 5 см как предиктор адекватных срабатываний ИКД:

А – ROC-кривая, демонстрирующая значимость предиктора КДР ЛЖ ≥ 5 см в прогнозировании адекватных срабатываний ИКД.

Б – Анализ Каплана – Майера для пациентов с КДР ЛЖ < 5 см и КДР ЛЖ ≥ 5 см

3.6.6. Частота и предикторы развития ХСН у пациентов с АДПЖ

Явления ХСН отмечались у 39% пациентов в нашей когорте. Стадия и функциональный класс ХСН при каждой из клинических форм продемонстрированы в таблице 55. Наиболее тяжелые проявления ХСН были в соответствующей клинической форме, течение ХСН при АДПЖ+НКМ было легче, так как среди пациентов с сочетанием этих кардиомиопатий были и исключительно аритмические фенотипы.

Таблица 55

Клинические проявления ХСН в зависимости от клинической формы

Признак	Всего	I форма	II форма	III форма	IV форма
ХСН, %	39	7,4	45,5	100	75
Стадия	0 [0; IIА]	0 [0; 0]	0 [0; I]	IIБ [IIА; IIБ]	IIА [0; IIБ]
ФК (NYHA)	0 [0; 2]	0 [0; 0]	0 [0; I]	2 [2; 3]	1 [0; 3]

Примечание. I форма – латентная аритмическая форма; II форма – развернутая аритмическая форма; III форма – АДПЖ с прогрессирующей ХСН; IV форма – АДПЖ в сочетании с НКМ.

Для оценки возможных предикторов был проведен корреляционный анализ. Для непрерывных переменных поиск пороговых значений осуществлялся при помощи ROC-анализа. Значимые корреляции были проверены на предмет фактической разницы между группами с ХСН и без по каждому параметру. В качестве возможных предикторов свою значимость продемонстрировали давность заболевания более 5,5 года (что может говорить о

том, что у ряда пациентов на развитие ХСН требуется определенное время), наличие мутаций (в параграфе 3.3 мы уже демонстрировали бóльшую частоту ХСН у пациентов с мутациями), наличие МА, повышение уровня СРБ $\geq 0,2$ мг/дл (может говорить о вкладе воспалительных механизмов в развитие ХСН либо отражать саму ХСН). Также в качестве возможных предикторов рассматриваются изменения на ЭКГ: снижение вольтажа на ЭКГ и ϵ -волна, что отражает большую выраженность поражения миокарда у пациентов с ХСН, и ряд структурно-функциональных параметров (таблица 56).

Таблица 56

Возможные предикторы развития ХСН у пациентов с АДПЖ

Возможный предиктор	Чувстви- тельность, %	Специ- фичность, %	Полож. предсказ. ценность, %	Отриц. предсказ. ценность, %	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Давность заболевания $\geq 5,5$ года	60	90	80	78	14 (3,15-62)	$< 0,001$
Мутация	48	85	67	72	5,1 (1,4-18,3)	0,012
Мерцательная аритмия	38	94	80	70	9,2 (1,7-49,7)	0,006
СРБ $\geq 0,2$ мг/дл	47	98	94	72	38 (1,9-743)	0,001
КДР ПЖ $> 4,5$ см (МРТ)	58	84	58	84	7,3 (1,6-32,5)	0,01
ФВ ПЖ $\leq 40\%$ (МРТ)	70	75	54	86	7 (1,4-36,1)	0,02
Выносящий тракт ПЖ ≥ 28 мм (МРТ)	86	68	40	95	12,7 (1,3-122)	0,016
Снижение вольтажа QRS	48	82	63	71	4,1 (1,2-14)	0,023
ϵ -волна	52	91	79	75	11 (2,5-47,7)	0,001
КДР ЛЖ > 5 см (ЭхоКГ)	81	65	61	83	7,7 (2,1-28,8)	0,001
Объем ПП ≥ 70 мл (ЭхоКГ)	56	97	91	78	35 (3,9-317)	$< 0,001$
Объем ЛП ≥ 70 мл (ЭхоКГ)	65	86	73	81	11,5 (2,7-49)	0,001
ПЗР ПЖ $> 3,5$ см (ЭхоКГ)	58	90	79	77	11,9 (2,7-53,7)	0,001
Степень ТР ≥ 2 (ЭхоКГ)	43	98	95	71	46 (2,5-862)	$< 0,001$

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; *p* – достоверность различий между группами с ХСН и без по данному предиктору (точный тест Фишера).

При однофакторном анализе при помощи регрессии Кокса (таблица 57) свою значимость сохранили повышение уровня СРБ $\geq 0,2$ мг/дл, дилатация ПЖ $> 4,5$ см и снижение его ФВ $\leq 40\%$ при МРТ, снижение вольтажа комплекса QRS, а также дилатация камер сердца при ЭхоКГ и ТР ≥ 2 степени.

**Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса
для оценки предикторов развития ХСН у пациентов с АДПЖ**

Показатель	Однофакторный анализ		
	HR	95% ДИ	P
Давность заболевания $\geq 5,5$ года	2,3	0,9-6,0	0,09
Мутация	1,3	0,5-3,2	0,6
Мерцательная аритмия	1,7	0,6-4,7	0,3
СРБ $\geq 0,2$ мг/дл	4,7	1,6-13,9	0,006
КДР ПЖ $> 4,5$ см (МРТ)	8,3	2,1-33,0	0,003
ФВ ПЖ $\leq 40\%$ (МРТ)	6,2	1,3-30,2	0,023
Выносящий тракт ПЖ ≥ 28 мм (МРТ)	7,6	0,9-63,7	0,06
Снижение вольтажа QRS	2,6	1,1-6,4	0,037
ϵ -волна	1,8	0,7-4,4	0,23
КДР ЛЖ > 5 см (ЭхоКГ)	4,0	1,2-13,8	0,027
Объем ПП ≥ 70 мл (ЭхоКГ)	10,2	3,1-30,7	<0,001
Объем ЛП ≥ 70 мл (ЭхоКГ)	4,4	1,6-12,1	0,005
ПЗР ПЖ $> 3,5$ см (ЭхоКГ)	3,8	1,5-9,7	0,006
Степень ТР ≥ 2 (ЭхоКГ)	12,4	4-38,3	<0,001

Примечание. HR – hazard ratio (относительный риск).

В связи с большим количеством достоверных независимых предикторов принято решение использовать линейную регрессию для составления математической модели, позволяющей предсказывать развитие ХСН у пациентов с АДПЖ. Использование регрессии Кокса для многофакторного анализа в этом случае может дать неточный результат в связи с относительно небольшим объемом когорты пациентов. В результате применения линейной регрессии получены следующие коэффициенты математической модели (таблица 58). При многофакторном анализе свою значимость сохранили объем ПП ≥ 70 мл (ЭхоКГ), давность заболевания $\geq 5,5$ года и уровень СРБ $\geq 0,2$ мг/дл.

Таблица 58

Коэффициенты математической модели расчета вероятности развития ХСН

Параметр	B	Стандартная ошибка	Бета	T	Значимость
Константа	-0,057	0,078	—	-0,734	0,474
Объем ПП ≥ 70 мл (ЭхоКГ)	0,718	0,135	0,668	5,314	< 0,001
Давность заболевания $\geq 5,5$ года	0,398	0,128	0,322	3,115	0,007
КДР ЛЖ > 5 см (ЭхоКГ)	0,173	0,098	0,177	1,774	0,096
ФВ ПЖ $\leq 40\%$ (МРТ)	0,025	0,115	0,026	0,215	0,833
СРБ $\geq 0,2$ мг/дл	0,321	0,151	0,232	2,131	0,05

В уравнение математической модели входят следующие переменные:

- **объем ПП** (ЭхоКГ): если ≥ 70 мл, присвоить параметру 1, если < 70 , тогда 0;
- **давность заболевания**: если $\geq 5,5$ года, присвоить параметру 1, если $< 5,5$, тогда 0;
- **КДР ЛЖ** (ЭхоКГ): если > 5 см, присвоить параметру 1, если ≤ 5 , тогда 0;
- **ФВ ПЖ** (МРТ): если $\leq 40\%$, тогда ФВ ПЖ указать как 1, если $> 40\%$, тогда 0;
- **уровень СРБ** (мг/дл); если $\geq 0,2$ мг/дл присвоить параметру 1, если $< 0,2$ мг/дл, тогда 0.

Формула для расчета индекса риска развития ХСН выглядит следующим образом:

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

На основании этой модели, индекс риска развития ХСН был рассчитан для тех пациентов, у которых имелись все необходимые параметры (таблица 59). Таким образом, у пациентов с индексом, не превышающим 0,4, вероятность развития ХСН минимальна, а у тех, у кого индекс превышает 0,4, вероятность развития ХСН, напротив, максимально высока.

Таблица 59

Индекс риска развития ХСН

Индекс	Нет ХСН	Есть ХСН	Частота развития ХСН
$\leq 0,4$	13	0	0%
$> 0,4$	0	8	100%

Диагностическая значимость полученной математической модели была оценена при помощи ROC-анализа. Площадь под кривой составила 1,0 (рисунок 48), $p < 0,001$, таким образом, данная модель предсказала правильный результат в 100% случаев в нашей выборке.

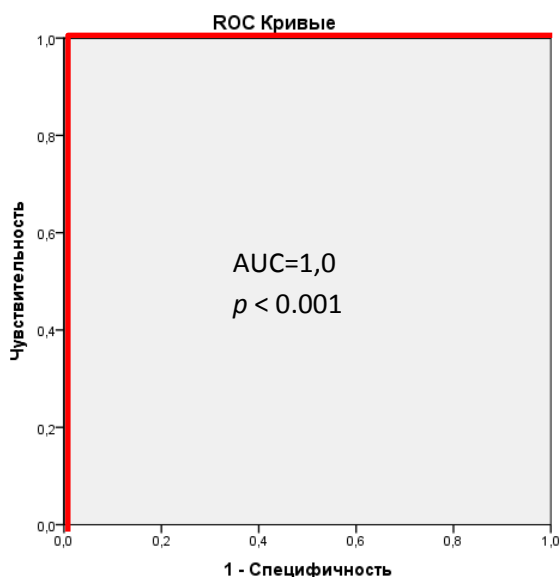


Рисунок 48. ROC-кривая диагностической значимости модели для предсказания развития ХСН у пациентов с АДПЖ

Например, для пациента с объемом ПП 50 мл, давностью заболевания 3 года, КДР ЛЖ 4,2, ФВ ЛЖ 38% и СРБ 0,5, уравнение будет выглядеть следующим образом:

$$0 \times 0,718 + 0 \times 0,398 + 0 \times 0,173 + 1 \times 0,025 + 1 \times 0,321 - 0,057 = \mathbf{0,289}.$$

То есть, согласно нашей математической модели, риск развития ХСН у этого больного в ближайшее время минимален.

Самым значимым параметром в данной математической модели оказался объем ПП, измеренный при ЭхоКГ. Для данного признака построена ROC-кривая и выполнен анализ Каплана – Майера (рисунок 49), которые демонстрируют значимость объема ПП в предсказании развития ХСН.

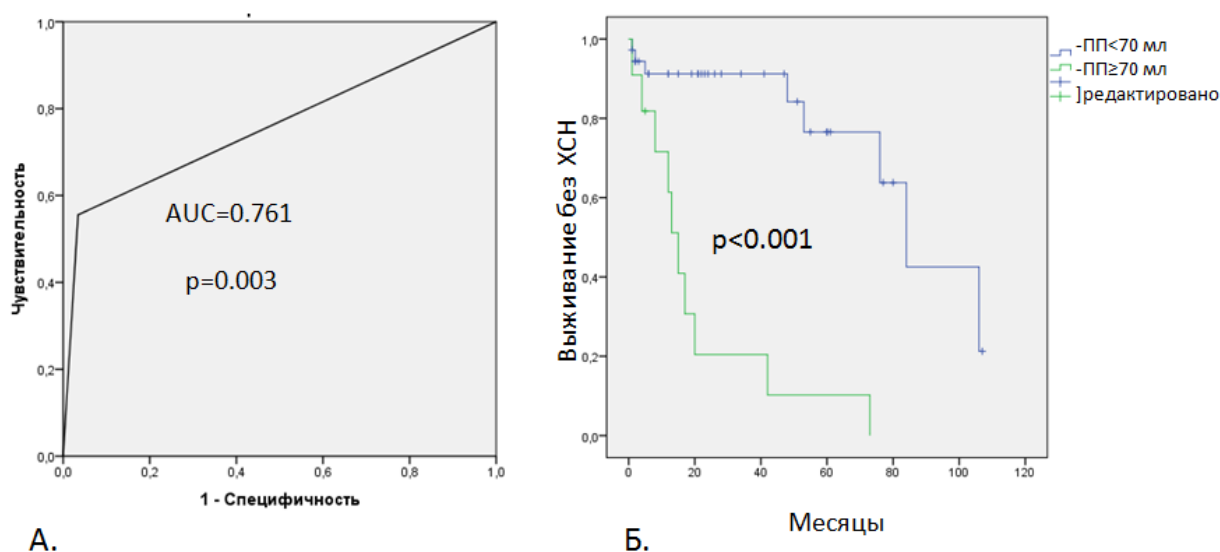


Рисунок 49. А – ROC-кривая, демонстрирующая значимость объема ПП ≥ 70 мл в качестве предиктора развития ХСН.

Б – Анализ Каплана – Майера для пациентов с объемом ПП ≥ 70 мл и объемом ПП < 70 мл

* * *

В данном параграфе были рассмотрены частота и предикторы неблагоприятных исходов. Самой благоприятной по своему течению ожидаемо стала латентная аритмическая форма, а наименее благоприятной, в первую очередь за счет высокой смертности (25%), АДПЖ с прогрессирующей ХСН. Установлены предикторы неблагоприятных событий в целом, оправданных срабатываний ИКД (КДР ЛЖ ≥ 5 см), предикторы смерти (СРБ $\geq 0,6$ мг/дл, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$), устойчивой ЖТ (объем ПП ≥ 80 мл), а также предикторы развития ХСН (объем ПП ≥ 70 мл и повышение СРБ $\geq 0,2$ мг/дл). Следует отметить, что ни наличие миокардита, ни наличие мутаций достоверно не влияло на частоту неблагоприятных исходов. Вероятно, повышение уровня СРБ, которое оказалось мощным предиктором смерти и развития ХСН, является отражением не активного миокардита, а некоего неспецифического общевоспалительного фона, который способствует прогрессированию

АДПЖ. На основании полученных результатов были разработаны математические модели (калькуляторы рисков) для оценки риска летального исхода, риска возникновения устойчивой ЖТ и развития ХСН.

3.7. Клинические примеры

В данном разделе будут приведены клинические примеры пациентов с каждой клинической формой АДПЖ и отражены наши диагностические и лечебные возможности, а также продемонстрировано использование разработанных предикторов на практике.

3.7.1. Латентная аритмическая форма

Пациентка Б., 18 лет. Семейный анамнез по кардиомиопатиям неотягощен. Часто (до 3 раз в осенне-зимний период) болеет простудными заболеваниями. С 16 лет беспокоили нечастые эпизоды колющих и сжимающих болей в грудной клетке, не связанных ни с физической, ни с психоэмоциональной нагрузкой. В октябре 2012 г. при диспансеризации на ЭКГ зафиксирована неустойчивая ЖТ с ЧСС 85–90 уд./мин., которую пациентка не ощущала. Сразу после этого обратилась в отделение кардиологии ФТК. На ЭКГ (рисунок 50) при поступлении регистрировалась медленная непрерывно рецидивирующая правожелудочковая тахикардия с нижней осью (малый критерий АДПЖ). При ЭКГ ВР ППЖ зарегистрировано не было.

При ЭхоЭКГ отклонений от нормы не выявлено (КДР 4,0 см, КДО 64 мл, ФВ 74%, ПЗР ПЖ 1,9 см, ЛП 22 мл, ПП 20 мл). При **суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру** в течение всей записи сохранялись эпизоды медленной неустойчивой ЖТ по типу непрерывно рецидивирующей (пробежки до 8–10 QRS с ЧСС макс. 91 уд./мин.), зарегистрировано около 20 000 ЖЭС (3 морфологии, все поздние, сливные). В связи с подозрением на АДПЖ пациентка была направлена на **МРТ сердца**, при которой выявлены снижение фракции выброса ПЖ до 37% с участками гипо- и дискинезии в области верхушки и ВОПЖ (большой критерий АДПЖ – подразумевает оба признака), эпикардальный жир по передней стенке ПЖ до 2 мм, в области верхушки до 4 мм, без признаков «наползания» на миокард. КДО ПЖ 107 мл (EDV/BSA 75,35 мл/м²), КДО ЛЖ 105 мл. Таким образом, у пациентки были выявлены 1 большой и 1 малый критерий АДПЖ, что соответствовало вероятному диагнозу АДПЖ. С учетом частых простудных заболеваний в анамнезе нельзя было исключить наличие сопутствующего миокардита, в связи с чем был выполнен анализ крови на **антикардиальные Ат** (АНФ нет, АтЭ 1:80, Ат КМЦ 1:40, Ат ГМК 1:160, Ат ВПС 1:160 – отмечалось умеренное повышение Ат к КМЦ

и ВПС), а также уровень **СРБ** (0 мг/дл) и **ревмопробы** (ревматоидный фактор – отрицательный, антистрептолизин-О – отрицательный). **Генома кардиотропных вирусов** в крови не выявлено. В качестве антиаритмической терапии был назначен этацин 50 мг по 1/2 таб. 4 раза в день. Количество экстрасистол на фоне лечения снизилось до 8 шт., ЖТ была полностью подавлена. От назначения ИСТ миокардита было решено воздержаться в связи с его невысокой иммунологической активностью, полным антиаритмическим эффектом этацина и нормальными ЭхоКГ-параметрами. В дальнейшем больной была проведена **ДНК-диагностика АДПЖ**: обнаружена мутация в гене **DSG2**. Таким образом, у пациентки появился еще один большой критерий АДПЖ и диагноз перешел из категории вероятного в категорию достоверного.

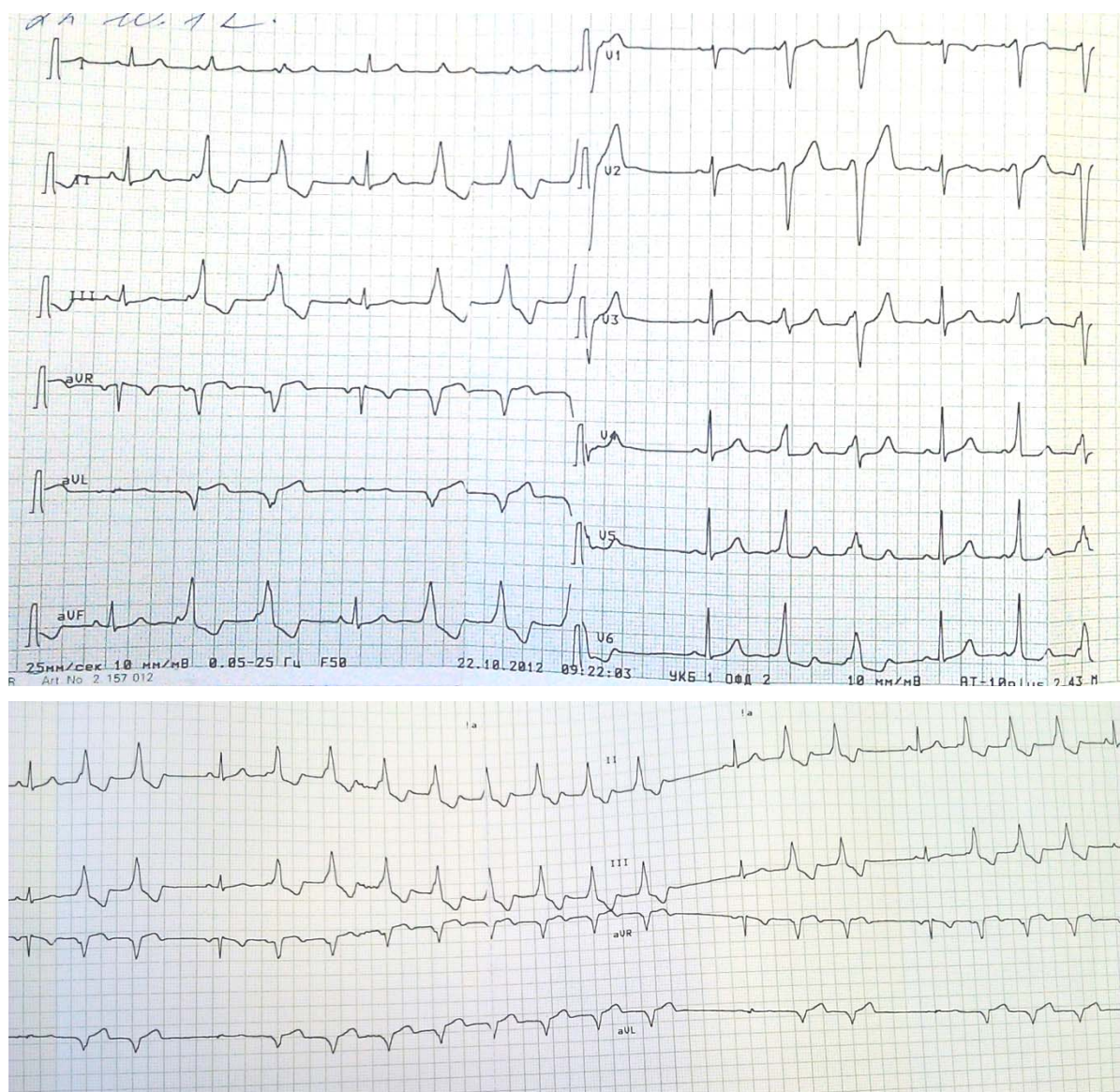


Рисунок 50. ЭКГ пациентки Б. при поступлении

Медленная непрерывно рецидивирующая ЖТ с морфологией блокады ЛНПГ с нижней осью, при анализе синусовых комплексов – без отклонений от нормы, за исключением негативных зубцов T в V₁

В январе 2013 г. самостоятельно отменила этацизин. При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, выполненном в сентябре 2013 г., и при всех последующих, включая январь 2018 г., клинически значимых нарушений ритма выявлено не было. Таким образом, нарушения ритма не рецидивируют даже после отмены антиаритмической терапии. В 2015 г. проводился анализ **на антикардиальные Ат в динамике**: АНФ нет, АтЭ 1:80, Ат КМЦ 1:40, Ат ГМК 1:80, Ат ВПС 1:80. По всей видимости, манифестация заболевания в 2012 г. была обусловлена присоединением миокардита. В настоящее время пациентка получает только бисопролол 1,25 мг/сут. Следует отметить, что на данный момент ЭКГ больной с генетически верифицированным достоверным диагнозом АДПЖ является абсолютно нормальной, за исключением негативного зубца T в отведении V_1 , эпизодически регистрируется неполная блокада ПНПГ. Это в очередной раз подтверждает тот факт, что нормальная ЭКГ не исключает АДПЖ, а минимальные изменения, не достигающие ЭКГ-критериев АДПЖ, у пациентов с частой ЖЭС требуют к себе внимания и исключения этой кардиомиопатии.

С помощью разработанных нами калькуляторов оценим у данной пациентки риски летального исхода, развития устойчивой ЖТ и ХСН.

1) *Индекс летальности:*

$$\begin{aligned} & (СРБ \times 0,127) + (\Phi В ЛЖ \times 0,374) + (\Phi К ХСН \times 0,05) + \\ & + (Уст. ЖТ \times 0,208) - (МА \times 0,175) - 0,017 = \\ & = 0 + 0 + 0 + 0 + 0 - 0,017 = -0,017, \end{aligned}$$

что меньше 0,33. Таким образом, риск смерти у этой пациентки минимален.

2) *Индекс риска развития устойчивой ЖТ:*

$$\begin{aligned} & (н/у ЖТ \times 0,244) + (ПП \times 0,633) + (ПЗРПЖ \times 0,197) + (\text{давность} \times 0,216) - \\ & - (МА \times 0,240) + (\text{обм} \times 0,201) - 0,104 = \\ & = 1 \times 0,244 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 - 0,104 = 0,14, \end{aligned}$$

что меньше 0,4 и соответствует минимальному риску развития устойчивой ЖТ.

3) *Индекс риска развития ХСН:*

$$\begin{aligned} & (ПП \times 0,718) + (\text{давность} \times 0,398) + (КДРЛЖ \times 0,173) + \\ & + (\Phi В ПЖ \times 0,025) + (СРБ \times 0,321) - 0,057 = \\ & = 0 + 0 + 0 + 1 \times 0,025 + 0 - 0,057 = 0,025 - 0,057 = -0,032, \end{aligned}$$

что меньше 0,4 и говорит о том, что риск развития ХСН у пациентки минимален.

Таким образом, прогноз у этой пациентки благоприятный, показаний к имплантации ИКД на данный момент нет.

3.7.2. Развернутая аритмическая форма

Пациент Д., 22 года, поступил в отделение кардиологии ФТК в октябре 2014 г. с **жалобами** на эпизоды кратковременных (не более минуты) синкопальных и пресинкопальных состояний (которым предшествует ощущение сердцебиения, с падением, без утраты памяти и судорог, со слов окружающих) и ощущения перебоев в работе сердца на фоне или сразу после значительной физической нагрузки (игра в баскетбол, езда на велосипеде, быстрая ходьба).

Семейный анамнез отягощен по ВСС (4 случая ВСС в возрасте до 50 лет), что сразу же, в совокупности с жалобами, задавало вектор диагностическому поиску в область первичных генетически детерминированных кардиомиопатий. В 2010 г. при холтеровском мониторировании ЭКГ впервые зарегистрировано около 1000 ЖЭС (малый критерий АДПЖ). Ухудшение состояния с июня 2014 г., когда появились вышеуказанные жалобы. В сентябре амбулаторно были выполнены суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (4000 ЖЭС), МРТ головного мозга (без патологии) и ЭЭГ (сниженный порог судорожной активности).

На **ЭКГ** при поступлении (рисунок 51) обращали на себя внимание низкий вольтаж в отведениях от конечностей, негативные зубцы T в отведениях с V_1 по V_5 (большой критерий АДПЖ), а также изменения конечной части комплекса QRS в V_1 , не являющиеся типичной ϵ -волной, однако наводящие на мысль о низкоамплитудной высокочастотной активности, что и было подтверждено при **ЭКГ ВР**: выявлены ППЖ по двум критериям (малый критерий АДПЖ). Кроме того, обращали на себя внимание изменения восходящего колена комплекса QRS по типу дельта-волны в отведении V_4 , в связи с чем пациенту была проведена **ЧПЭСС**: данных за наличие дополнительного предсердно-желудочкового соединения не получено. Таким образом, на данном этапе обследования у пациента уже имелись один большой и два малых критерия АДПЖ, что соответствовало достоверному диагнозу.

При **суточном мониторировании ЭКГ** по Холтеру на «чистом» фоне (рисунок 52) регистрировались политопные (не менее 3 морфологий) ЖЭС, всего 15569, 1420 парных, до 885/ч, 151 эпизод быстрой неустойчивой ЖТ, с ЧСС до 230 уд./мин (макс. 13 с).

При **ЭхоКГ** КДР ЛЖ 5,7 см, МЖП 1 см, ЗС 0,9 см. ФВ 59%. ПП 85 мл, ЛП 75 мл, ПЗР ПЖ: 3,0 см. Клапанный аппарат без грубой патологии. Нижняя полая вена спадается на вдохе. Обращает на себя внимание чрезмерно выраженный трабекулярный слой ПЖ и утолщенный и несколько дистопированный модераторный пучок. Толщина ПЖ увеличена до 8 мм.

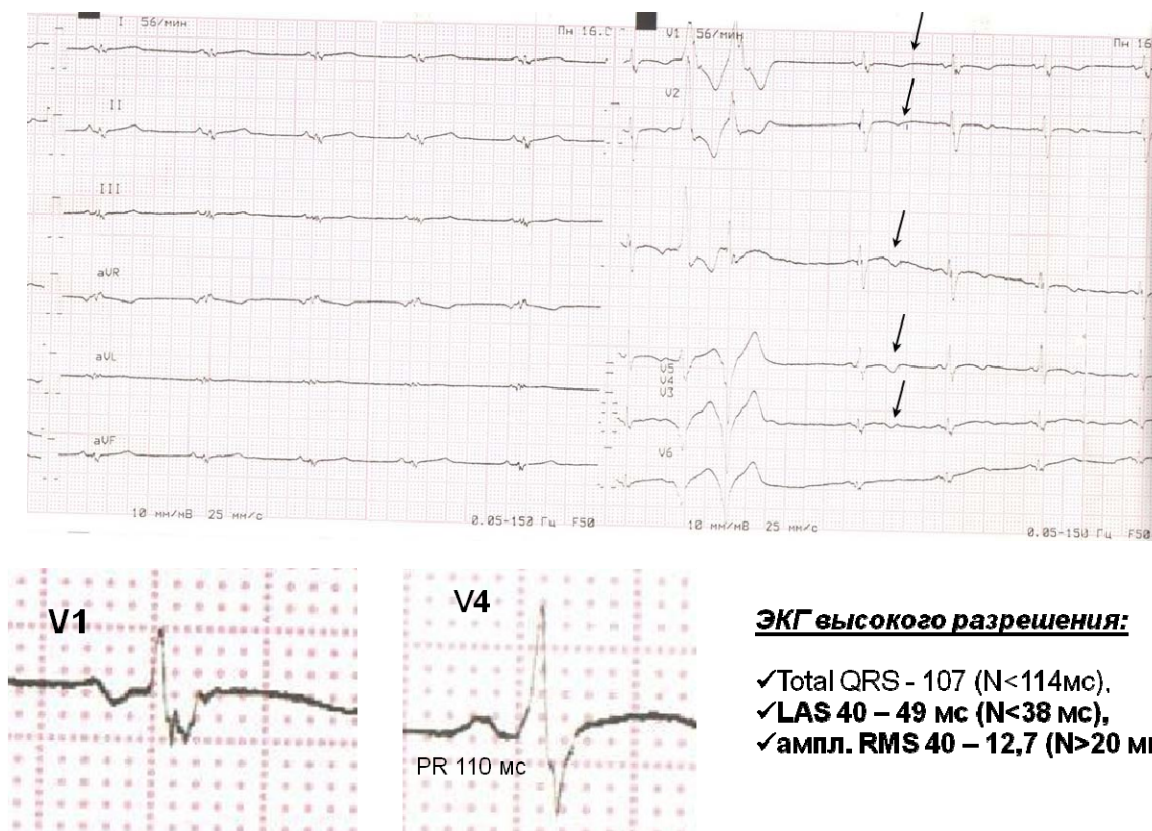


Рисунок 51. ЭКГ и ЭКГ ВР пациента Д.
(пояснения в тексте)

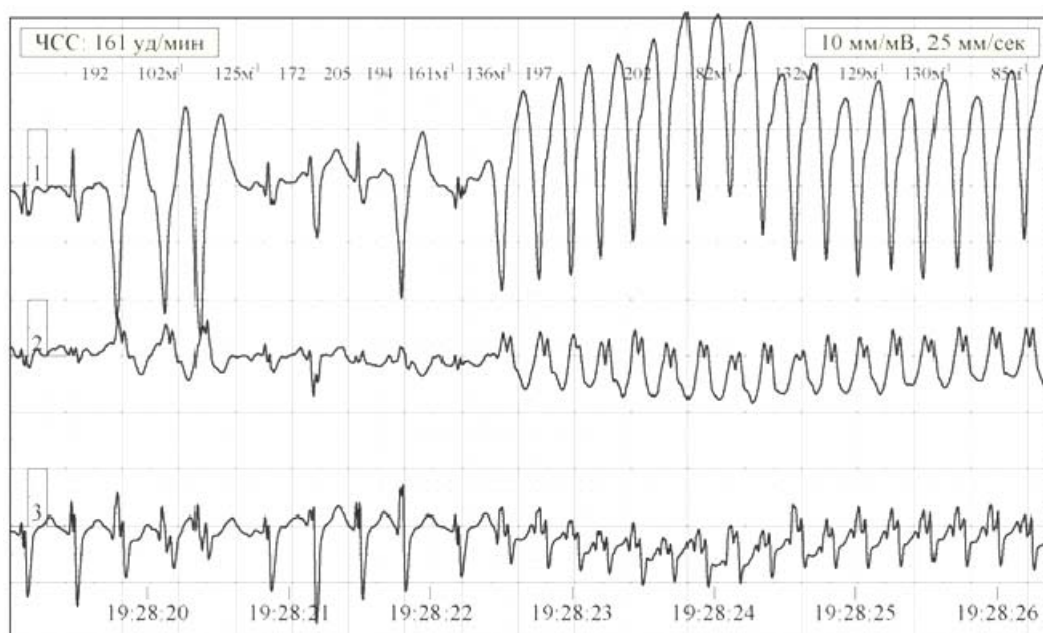


Рисунок 52. Фрагмент суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру пациента Д.
(пояснения в тексте)

При МРТ сердца: КДО ПЖ 160 мл КДО/BSA = 80 мл/м², ФВ ПЖ 40% (N 47–80%), что соответствует большому критерию АДПЖ, на уровне верхушки миокард истончен, с признаками «наползания» эпикардального жира. ФВ ЛЖ 44%. В раннюю и менее интенсивно в позднюю отсроченные фазы контрастирования отмечается выраженное

субэпикардialное накопление контрастного препарата в большей степени по задней, боковой стенкам ЛЖ на среднем и нижнем уровнях, а также интрамиокардиально по МЖП также в средних и нижних отделах и по передней стенке ПЖ в тарбекулярной части. Для уточнения природы субэпикардialного накопления контраста пациенту был выполнен анализ крови на **антикардиальные Ат** (АНФ нет, АтЭ 1:40, Ат КМЦ 1:40, Ат ГМК 1:80, Ат ВПС 1:80) и уровень **СРБ** (0 мг/дл), которые оказались в пределах нормальных значений. **Генома кардиотропных вирусов** в крови не обнаружено. Таким образом, у данного пациента субэпикардialное накопление контрастного препарата является проявлением самой АДПЖ, а не сопутствующего миокардита.

Назначен амиодарон в стартовой дозе 600 мг/сут. с последующим переходом к поддерживающей дозе 200 мг/сут. и метопролола сукцинат 50 мг/сут. При контрольном холтеровском мониторировании на фоне лечения отмечена положительная динамика: 493 ЖЭС, 6 парных, 6 эпизодов бигеминии. В связи с гемодинамически значимой устойчивой ЖТ в анамнезе пациенту была выполнена имплантация ИКД Paradym DR 8550, впоследствии зарегистрированы неоднократные срабатывания по поводу пароксизмов ЖТ, возникновение которой чаще всего было ассоциировано с физическими нагрузками. Выполнение РЧА в данном случае было признано нецелесообразным ввиду политопного характера нарушений ритма и высокого риска повышения электрической нестабильности миокарда с развитием электрического шторма. В дальнейшем пациенту была выполнена **ДНК-диагностика**: обнаружена мутация в гене *PKP2*, типичная для развернутой аритмической формы.

В течение последних двух лет пациент значительно ограничил аэробные физические нагрузки, на фоне чего его состояние стабилизировалось: адекватных срабатываний ИКД не отмечалось.

С помощью разработанных нами калькуляторов оценим риски летального исхода и ХСН.

1) *Индекс летальности:*

$$\begin{aligned} & (СРБ \times 0,127) + (ФВ ЛЖ \times 0,374) + (ФК ХСН \times 0,05) + \\ & + (Уст. ЖТ \times 0,208) - (МА \times 0,175) - 0,017 = \\ & = 0 + 0 + 0 + 0,208 - 0 - 0,017 = 0,191, \end{aligned}$$

что меньше 0,33. Таким образом, риск смерти в данный момент минимален.

2) *Индекс риска развития ХСН:*

$$\begin{aligned} & (ПП \times 0,718) + (давность \times 0,398) + (КДР ЛЖ \times 0,173) + \\ & + (ФВ ПЖ \times 0,025) + (СРБ \times 0,321) - 0,057 = \\ & = 0,718 + 0 + 0,173 + 0,025 + 0 - 0,057 = 0,859, \end{aligned}$$

что больше 0,4 и говорит о высоком риске развития ХСН у пациента.

3.7.3. АДПЖ с прогрессирующей ХСН

Больная Е., 22 года. С 20 лет (начало 2009 г.) без видимых причин появилась и нарастала одышка. При обследовании в РКНПК (по данным ЭхоКГ и МРТ) поставлен диагноз ДКМП. При холтеровском мониторингировании регистрировались умеренно частая ЖЭС, эпизоды неустойчивой ЖТ. Спустя полгода, несмотря на проводимую кардиотропную и диуретическую терапию, встал вопрос о трансплантации сердца, в связи с чем пациентка была направлена в РНЦХ имени акад. Б.В. Петровского, однако от госпитализации отказывалась до конца года, когда состояние резко ухудшилось: значительно выросла одышка, появились отеки и асцит. В январе 2010 г. госпитализирована в крайне тяжелом состоянии и через 2 дня погибла при явлениях кардиогенного шока.

На ЭКГ (рисунке 53) обращает на себя внимание резкое снижение вольтажа комплексов QRS, полная блокада ПНПГ, отрицательные зубцы *T* в отв. V_1 - V_4 . При ЭхоКГ – резкое снижение ФВ ЛЖ (17%) при нормальных его размерах (КДР 5,0 см), ЛП 51 мл, ПП 57 мл, расширение ПЖ с ТР 3-4 ст. в отсутствие признаков ТЭЛА и значимой легочной гипертензии (СДЛА 27 мм рт. ст.).

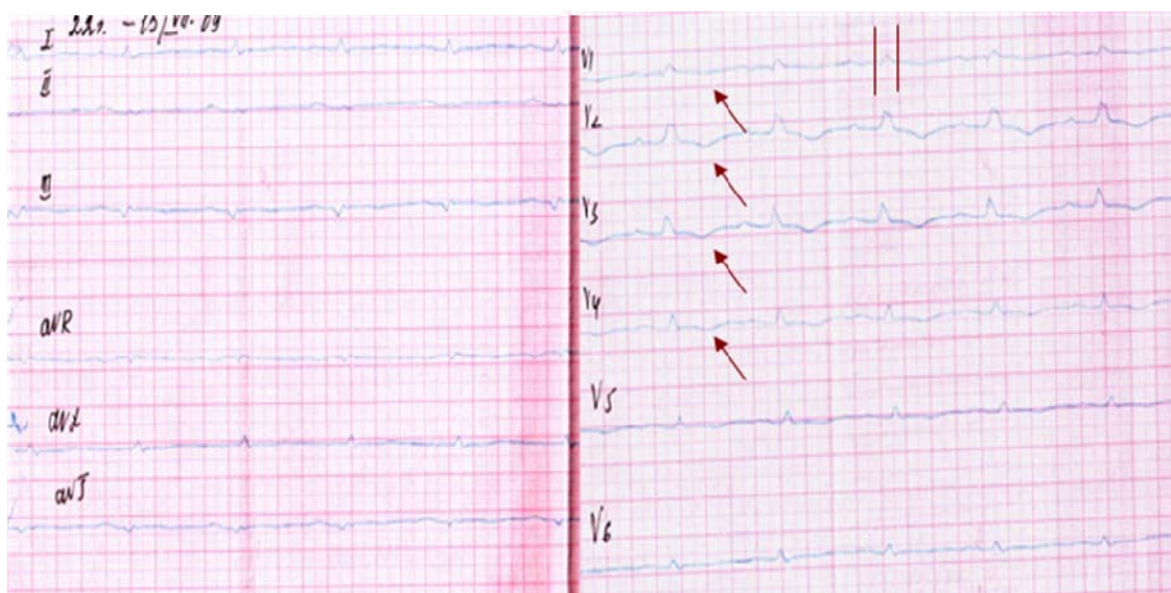


Рисунок 53. ЭКГ пациентки Е.
(пояснения в тексте)

Наиболее вероятным представлялось развитие тяжелого вирусного миокардита. Действительно, при исследовании миокарда методом ПЦР выявлен геном вируса герпеса 6 типа. Однако при морфологическом исследовании сердца, наряду с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и единичными «вирусными» клетками в ЛЖ, выявлены практически тотальное фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ (площадь сохранного миокарда местами менее

25%) с образованием соединительнотканых септ, прослойки жировой ткани в клапанах (рисунок 42) Таким образом, причиной бурной декомпенсации у больной с несомненной АДПЖ (2 больших критерия и 1 малый) в последние месяцы жизни стало, по-видимому, присоединение острого герпетического вирусного миокардита.

3.7.4. АДПЖ в сочетании с НКМ

Больная И., 34 года, впервые поступила в ФТК 02.12.2013 г. с жалобами на ощущение дискомфорта на месте имплантации ИКД в течение 5 дней, периодические отеки ног, слабость, недомогание.

Из анамнеза: семейный анамнез отягощен по аутоиммунным заболеваниям (у матери – IgG4-ассоциированный аутоиммунный панкреатит тяжелого течения). В возрасте 2 лет диагностирована тромбоцитопеническая пурпура, проводилась терапия преднизолоном; состояла на учете у гематолога. Впервые боли в области сердца возникли в 2000 г., не обследовалась. В 2003 г. после перенесенной вирусной инфекции стала отмечать усиление загрудинных болей, появление одышки. Проходила обследование, рекомендовано динамическое наблюдение. При ЭхоКГ от 2005 г. выявлены пролапс митрального клапана с регургитацией I степени, дилатация ЛЖ со снижением ФВ до 42%. Далее ежегодно проходила обследование, ФВ не снижалась. С 2007 г. на фоне психоэмоционального стресса, переутомления отметила постоянные колющие боли в левой половине грудной, усиление одышки. В апреле 2008 г. обследовалась в НЦССХ имени А.Н. Бакулева: ЭхоКГ – ФВ 43%, расширение ЛЖ; сцинтиграфия – ФВ ЛЖ 42% и умеренное снижение накопления препарата в области МЖП. Диагностирована ДКМП. При суточном мониторинге ЭКГ – 865 ЖЭС 3 типов, эпизодов ЖТ нет. При коронароангиографии изменений не выявлено. Проведена позитронно-эмиссионная томография миокарда: умеренное снижение перфузии и метаболизма глюкозы в области средних МЖП обусловлено вероятнее всего локальным истончением или локальным фиброзом миокарда. Назначены престариум, конкор, предуктал, фуросемид, верошпирон. При ЭхоКГ от 2012 г. ФВ 38%, дилатация обоих желудочков. В сентябре 2013 г. в связи с эпизодом потери сознания проведено холтеровское мониторирование ЭКГ – 2048 ЖЭС 3 морфологий, а также эпизод устойчивой ЖТ продолжительностью 1 мин; 30.10.2013 г. в НЦССХ имени А.Н. Бакулева имплантирован ИКД.

Накануне выполнена **МРТ сердца** (рисунок 16) эпикардиальный жир утолщен по передней стенке ПЖ и задней ЛЖ, с признаками «наползания» на миокард, КДР ЛЖ 66 мм, КДО 243 мл, ФВ 41%, повышение трабекулярности (вероятно, за счет декомпенсации), КДР ПЖ 48 мм, индексированный КДО ПЖ 115 мл/м², ФВ 25%, участки гипо/дискинезии передней стенки ПЖ, в раннюю и позднюю фазы – субэпикардиальные участки накопления

гадолиния на всем протяжении ЛЖ (артефакт?), в МЖП со стороны ПЖ и по стенкам ПЖ; миокард предсердий не истончен, с выраженными признаками фиброзных изменений по всем стенкам. Миокардит? ДКМП? АДПЖ? Некомпактный миокард? МР-томограммы консультированы проф. В.Е. Синицыным: МР-картина не характерна для постмиокардитических изменений или ДКМП. Картина АДПЖ (в соответствии с обновленными критериями TFC-2010) с признаками фиброза свободной стенки ПЖ в сочетании с некомпактной кардиомиопатией. Поступила в ФТК.

При осмотре: тоны сердца ритмичны, ясные. ЧСС 60 в мин, АД 90/60 рт.ст., признаков застоя по большому кругу нет. **Антикардиальные Ат:** АНФ 1:320, АтЭ 1:160, АтКМЦ 1:160, АтГМК 1:160, АтВПС 1:320. **Генома кардиотропных вирусов** в крови не выявлено. На **ЭКГ** (рисунок 54) снижение вольтажа комплекса QRS, негативные Т в левых (малый критерий АДПЖ) и в нижних грудных отведениях, что указывает на заинтересованность ЛЖ. При ЭКГ ВР выявлены ППЖ (малый критерий АДПЖ).

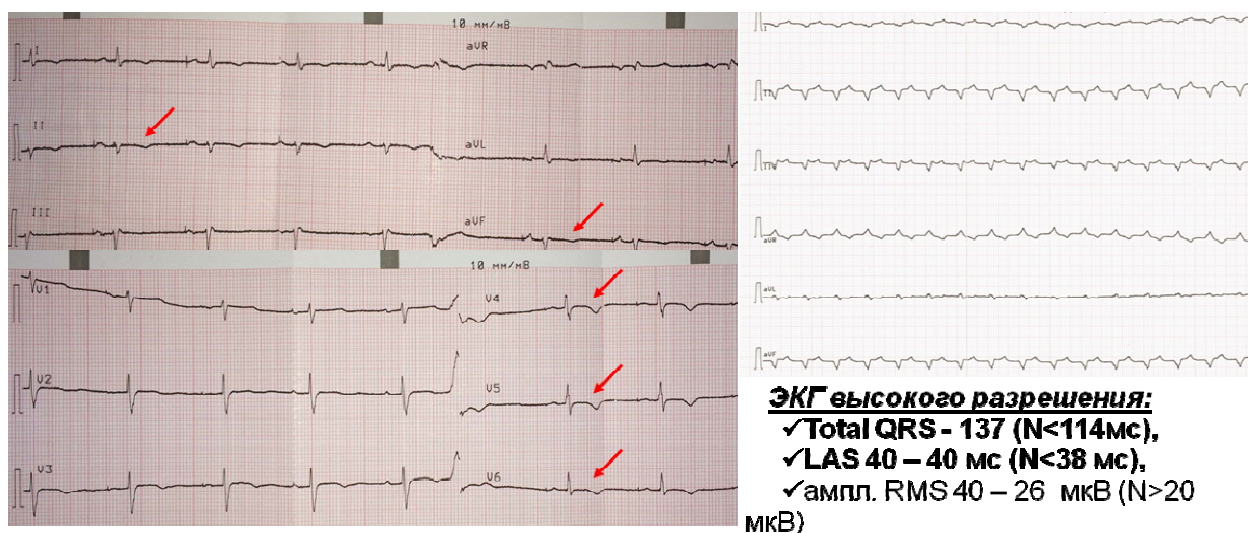


Рисунок 54. ЭКГ пациентки И.
(пояснения в тексте)

На фоне приема соталола 160 мг/сут. при ХМ – ЖЭС 1700 /сут., 54 куплета, один триплет. При ЭхоКГ ФВ ЛЖ 35%, КДР ЛЖ 6,2 см, VTI 15,4 см, ЛП 68 мл, ПП 49 мл, ПЖ 4,0 см. При МСКТ сердца соотношение некомпактного и компактного слоев 3:1, расширение ПЖ (до 54 мм), зоны отсроченного накопления в среднем и субэндокардиальном слое ЛЖ. Проведена ЭМБ ПЖ: субэндокардиальный липоматоз (около 10% площади), миокард разделен фиброзными септами, лимфогистиоцитарные инфильтраты (более 14 леток в поле зрения), васкулит. Таким образом, верифицирован вирус-негативный миокардит; фиброзно-жировое замещение миокарда свидетельствовало в пользу АДПЖ, однако не соответствовало количественным критериям диагноза (площадь сохраненных миоцитов более 75%), что могло быть обусловлено небольшим размером биоптата. Независимо от данных ЭМБ, в пользу АДПЖ свидетельствовали, как

минимум, 1 большой критерий и 2 малых (достоверный диагноз). Кроме того, при **ДНК-диагностике** выявлена мутация сплайсинга в гене *DSP*, что является еще одним большим критерием.

По семейным обстоятельствам пациентки ИСТ была начата не сразу, в марте была отмечена спонтанная нормализация титров Ат (таблица 60); при отсутствии клинического ухудшения ИСТ не назначалась до весны 2015 г., когда заметно выросла одышка, появились отеки, отмечено снижение ФВ ЛЖ до 30% и возрастание титров антикардиальных Ат; кроме того, дважды отмечены оправданные шоки ИКД по поводу ЖТ с ЧСС 210/мин, один из приступов ЖТ зарегистрирован на ЭКГ (рисунок 54); число ЖЭС по данным ХМ превысило 4 тыс. Состояние расценено как обострение хронического миокардита, начата активная ИСТ (малые дозы метипреда, азатиоприн) с достижением отчетливого клинического и лабораторного эффекта, ФВ стабилизировалась на уровне 40%. Соталол заменен на кордарон. В настоящее время состояние пациентки определяется не столько прогрессированием АДПЖ, сколько степенью активности сопутствующего миокардита.

Таблица 60

Течение заболевания у пациентки И. в период с 2013 по 2016 г.

Параметр	Декабрь 2013 г.	Март 2014 г.	Апрель 2015 г.	Январь 2016 г.
АНФ	1:320	1:40	1:80	нет
АтЭ	1:160	1:80	1:80	1:80
АтКМЦ	1:160	1:80	1:160	1:80
АтГМК	1:160	1:80	1:160	1:80
АтВПС	1:320	1:80	1:160	1:80
Одышка / отеки	++ / -	+/+	+++ / ++	+ / +-
ФВ ЛЖ	32%	35%	30%	40%
ИКД (срабатывания – ЖТ)	–	–	2 раза	–
Антиаритмическая терапия	соталол 160 мг/сут		амиодарон 400 мг/сут	соталол 160 мг/сут
Базисная терапия миокардита	нет	нет	азатиоприн 150 мг/сут метилпреднизолон 4 мг/сут	метилпреднизолон 8 мг/сут

Рассчитаем при помощи нашего калькулятора риск смерти:

$$\begin{aligned}
 & (СРБ \times 0,127) + (ФВ ЛЖ \times 0,374) + (ФК ХСН \times 0,05) + \\
 & + (Уст. ЖТ \times 0,208) - (МА \times 0,175) - 0,017 = \\
 & = 0 + 0 + 0,1 + 0,208 - 0,175 - 0,017 = 0,116,
 \end{aligned}$$

что менее 0,33, т.е. риск летального исхода на данный момент минимален.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе будут проанализированы предложенная клиническая классификация АДПЖ, особенности течения заболевания у пациентов с различными клиническими формами АДПЖ, роль сопутствующего миокардита, подходы к комплексному лечению пациентов в зависимости от клинической формы, факторы неблагоприятных событий, а также вопросы, которые требуют дальнейшего изучения.

4.1. Клиническая классификация АДПЖ

4.1.1. Характеристика различных клинических форм АДПЖ и особенности их диагностики

На сегодняшний день для большинства кардиологических заболеваний, в том числе гипертрофической кардиомиопатии, рестриктивной кардиомиопатии, ряда каналопатий, не говоря уже о таких распространенных заболеваниях, как ИБС, гипертоническая болезнь и ХСН, имеются четкие общепринятые классификации. В ряде случаев таких классификаций несколько, и предпочтение той или иной зависит от привычек профессионального сообщества в различных регионах. Тем не менее, несмотря на то, что АДПЖ была описана как самостоятельная нозология более 40 лет назад, в 1977 г., единая общепринятая классификация, которая бы применялась клиницистами в повседневной практике, так и не была разработана, хотя такие попытки предпринимались непосредственно Guy Fontaine – ученым, который описал это заболевание.

Первая попытка классифицировать АДПЖ была предпринята G. Fontaine только в 1995 г. Он обратил внимание на различное клиническое течение заболевания и, основываясь на девятилетнем наблюдении всего за 4 больными, предложил выделить три формы АДПЖ (полный вариант этой и последующих классификаций представлен в главе «Обзор литературы»):

- 1) аритмическая (наиболее частая, с ФВ ЛЖ $> 50\%$ и стабильным эффектом антиаритмической терапии);
- 2) стабильная форма со снижением сократимости ЛЖ (ФВ 30–50%) в результате фиброзно-жирового замещения или присоединения миокардита;
- 3) прогрессирующая по прошествии 10 и более лет дегенерация миокарда с развитием тяжелой бивентрикулярной ХСН вследствие бивентрикулярной лимфоцитарной инфильтрации [82].

Предложенная G. Fontaine классификация не получила широкого использования в клинической практике. На наш взгляд, её недостатком является отсутствие разделения аритмической формы на латентную и развернутую, что имеет значение для диагностики и выбора тактики профилактики ВСС. В рамках предложенной классификации не совсем ясна роль сопутствующего миокардита в возникновении и прогрессировании сердечной недостаточности, как правожелудочковой, так и левожелудочковой; кроме того, автор не рассматривает возможность присоединения миокардита у пациентов с аритмической формой с сохранной ФВ ЛЖ. Не до конца ясно, следует ли считать эти типы АДПЖ последовательными переходами от одной формы к другой или стабильными во времени.

Следующая классификация была предложена также G. Fontaine и соавт. в 1998 г. всего спустя 3 года после предыдущей, однако существенно отличалась от нее по своей структуре [79]. Она основывалась на том, поражение какого из желудочков преобладает: были выделены изолированные правожелудочковые формы и АДПЖ с преимущественным вовлечением ЛЖ. К правожелудочковым формам автор отнес классическую АДПЖ, болезнь Наксоса, венецианскую кардиомиопатию, некоронарогенный подъем сегмента ST в правых грудных отведениях, ЖТ из выносящего тракта ПЖ, доброкачественные правожелудочковые экстрасистолы, аномалию Уля, а также пролапс МК и неаритмические формы АДПЖ. К левожелудочковым формам было предложено относить бивентрикулярную форму АДПЖ и АДПЖ, осложненную миокардитом.

Данная классификация также не применяется на практике и, на наш взгляд, не является ни патогенетически, ни клинически обоснованной. Она сводится лишь к объединению всевозможных состояний, в основе которых может и не лежать АДПЖ в соответствии с современными обновленными критериями диагностики этого заболевания. Так, например, аномалия Уля является врожденным пороком сердца и при ней отсутствует постепенное фиброзно-жировое замещение миокарда ПЖ и другие признаки, типичные для АДПЖ [65]. Выделение пролапса МК в отдельную клиническую форму АДПЖ, на наш взгляд, нецелесообразно, так как исследование, представляющее пролапс как особую форму АДПЖ [65], выполнялось в итальянском регионе Венето, эндемичном по АДПЖ, в связи с чем, по всей видимости, и получена столь высокая частота сочетания этих состояний. Очевидно, что далеко не каждый пациент с пролапсом нуждается в исключении АДПЖ. Вызывает вопрос, почему венецианская кардиомиопатия вообще была отнесена к изолированной правожелудочковой форме АДПЖ, поскольку известно, что для нее характерно большое количество случаев с вовлечением ЛЖ [149]. Также вызывает сомнения внесение в данную классификацию в качестве отдельных форм АДПЖ таких состояний, как некоронарогенный подъем сегмента ST в правых грудных отведениях, тахикардия из выносящего тракта ПЖ и доброкачественная правожелудочковая экстрасистолия. Безусловно, в отдельно взятых случаях в основе этих состояний может

лежать АДПЖ, однако причисление к АДПЖ всех пациентов с подобными клиническими проявлениями представляется нам недостаточно обоснованным. Кроме того, авторы данной классификации допускают наличие сопутствующего миокардита лишь в одной из левожелудочковых АДПЖ.

В чем же заключается сложность разработки клинической классификации этого заболевания? Самой очевидной причиной может показаться его относительно невысокая распространенность в популяции, однако продемонстрированные в обзоре литературы современные данные о встречаемости АДПЖ делают эту причину маловероятной. Кроме того, существуют классификации не менее редких заболеваний, например, общепринятая генетически и клинически обоснованная классификация синдрома удлиненного интервала QT, хотя отдельные его типы, такие, как синдром Тимоти (LQT8), встречаются крайне редко. На сегодняшний день существует несколько крупных регистров пациентов с АДПЖ и их родственников: это североамериканский регистр Johns Hopkins University ARVD/C Registry (JHU), ведущийся с 1999 г. и насчитывающий более 500 человек, голландский регистр (Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands, ICIN), включающий в себя около 490 человек), и итальянский регистр, в который входит около 300 человек (University of Pavia). Тем не менее никто из исследователей за прошедшие два десятилетия не пытался выдвинуть классификацию АДПЖ.

По всей видимости, это связано с тем, что среди большого объема статистической информации о пациентах, которые наблюдаются у разных врачей в разных городах, теряется и стирается представление о клинической картине и течении заболевания у каждого конкретного больного. В нашем регистре, который создан в пределах Факультетской терапевтической клиники имени В.Н. Виноградова (ФТК), мы можем детально проследить и проанализировать течение АДПЖ как у каждого отдельного пациента, так и во всей когорте. В этом мы видим преимущество нашей относительно небольшой выборки при составлении клинической классификации.

Первая классификация АДПЖ, предложенная в ФТК в 2012 г., основывалась на наблюдении за 15 пациентами и включала в себя только три формы: 1) типичная (латентная аритмическая) форма ($n = 8$); 2) АДПЖ с прогрессирующей сердечной недостаточностью ($n = 5$); 3) развернутая аритмическая форма ($n = 2$). В каждой из этих форм учитывалось наличие или отсутствие сопутствующего миокардита, что являлось очевидным достоинством этой классификации. Кроме того, допускался переход от одной клинической формы к другой, более тяжелой, в рамках естественного течения заболевания, хотя подобных случаев не было продемонстрировано. С 2012 г. по настоящее время наш регистр расширился до 54 человек с АДПЖ. Основываясь на собственных данных, полученных при обследовании этих пациентов, мы проанализировали особенности клинического течения заболевания и выделили 4 основных

клинических формы, которые детально описаны в главе «Результаты исследования». Полностью предлагаемая нами клиническая классификация АДПЖ выглядит следующим образом:

1. **Внезапная аритмическая смерть** как единственное клиническое проявление.

2. **Латентный аритмический вариант:**

- изолированная правожелудочковая экстрасистолия;
- правожелудочковая экстрасистолия с эпизодами неустойчивой ЖТ;
- правожелудочковая экстрасистолия и/или неустойчивая ЖТ с сопутствующим

миокардитом.

3. **Развернутый аритмический вариант:**

- устойчивая ЖТ/ФЖ;
- устойчивая ЖТ/ФЖ в сочетании с правожелудочковой недостаточностью;
- устойчивая ЖТ/ФЖ с правожелудочковой недостаточностью или без нее в

сочетании с миокардитом.

4. **Вариант с прогрессирующей ХСН:**

- преимущественно правожелудочковая недостаточность;
- бивентрикулярная сердечная недостаточность;
- правожелудочковая или бивентрикулярная сердечная недостаточность при

наличии миокардита.

5. **Сочетание АДПЖ с некомпактным миокардом ЛЖ:**

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

6. **Неаритмическая форма АДПЖ:**

- с сопутствующим миокардитом;
- без миокардита.

Сначала дадим краткую характеристику первому и последнему вариантам, которые не упоминались нами ранее в связи с отсутствием таких больных в проанализированном регистре, но, на наш взгляд, должны быть выделены как самостоятельные клинические формы болезни.

Внезапная аритмическая смерть как единственное клиническое проявление АДПЖ является самостоятельной формой заболевания, поскольку может быть первым и единственным проявлением болезни. По данным различных исследований [71, 195], у 20% людей, умерших внезапно в возрасте до 35 лет, при аутопсии выявляются гистологические признаки АДПЖ; в ряде случаев при вскрытии может вообще не обнаружиться каких-либо изменений сердца даже при тщательном гистологическом исследовании, тогда диагноз

АДПЖ как причина ВСС может быть верифицирован лишь при помощи молекулярной аутопсии (посмертной ДНК-диагностики).

Неаритмическая форма АДПЖ также является отдельной клинической формой. Она подразумевает отсутствие у пациентов желудочковых нарушений ритма, однако имеются диагностические критерии из других групп. Принято считать, что у этих лиц имеется скрытый аритмогенный субстрат [79], в связи с чем стратификация риска и профилактика ВСС у этих больных являются важной задачей, требующей дальнейшего изучения. Кроме того, когда речь идет о диагностике неаритмической формы АДПЖ, нужно принимать во внимание тот факт, что TFC-2010 не являются абсолютными и каждый критерий обладает своей чувствительностью и специфичностью. В настоящее время мы наблюдаем несколько «неаритмических» пациентов с достоверным диагнозом АДПЖ согласно TFC-2010, в том числе пожилого больного, один из сыновей которого с ЭКГ-признаками АДПЖ умер внезапно, однако в связи с их небольшим количеством мы не включали их в данное исследование.

Наибольший прикладной интерес представляют именно 4 клинических варианта, рассмотренных в главе «Результаты». Прежде всего, необходимо отметить простоту разграничения этих клинических форм и очевидное практическое значение их выделения.

Принадлежность пациента к той или иной клинической форме дает возможность прогнозировать дальнейшее клиническое течение заболевания и, исходя из этого, выбрать оптимальную тактику ведения и профилактики ВСС. Так, больным с латентной аритмической формой целесообразно ограничиться назначением антиаритмической терапии и/или проведением РЧА аритмогенного фокуса в случае частой монотопной ЖЭС. Пациентам с развернутой аритмической формой, кроме медикаментозного и интервенционного лечения аритмий, показана имплантация ИКД, так как они принадлежат к группе высокого риска ВСС. При ведении больных с АДПЖ с прогрессирующей ХСН или сочетанием АДПЖ и НКМ, помимо имплантации ИКД, лечения ХСН и нарушений ритма, необходимо уделить особое внимание диагностике и лечению сопутствующего миокардита, в связи с его высокой частотой при этих клинических формах.

Если говорить о лечении сопутствующего миокардита в целом, назначение ИСТ целесообразно при любой клинической форме АДПЖ (этот вопрос будет детально раскрыт ниже в параграфе 4.2). Проведение трансплантации сердца показано пациентам с АДПЖ в случае развития рефрактерной ХСН или неконтролируемых жизнеугрожающих нарушений ритма по типу электрического шторма, что наиболее часто встречается при АДПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ.

Подозрение на определенный клинический вариант АДПЖ позволяет очертить спектр заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз. Так, латентную

аритмическую форму в первую очередь нужно дифференцировать с изолированным активным миокардитом и идиопатической ЖЭС; развернутую аритмическую форму – с каналопатиями, ИБС, изолированным активным миокардитом, идиопатической ЖТ; АДПЖ с прогрессирующей ХСН – с синдромом ДКПМ иной этиологии, в первую очередь, воспалительной, легочным сердцем (ТЭЛА, хронические респираторные заболевания), а сочетание АДПЖ и НКМ – с изолированным синдромом НКМ, первичной ДКМП и миокардитом. Таким образом, при каждой клинической форме необходимо проводить дифференциальный диагноз с активным миокардитом, а при достоверном диагнозе АДПЖ – исключать его присоединение.

В зависимости от того, к какой клинической форме принадлежал пациент, отличался вклад разных групп критериев TFC-2010 в диагностику АДПЖ. Составим стереотипный клинический портрет пациента при каждой из описанных форм и проанализируем его.

Латентная аритмическая форма: женщина 35 лет с частой ЖЭС, эпизодами неустойчивой ЖТ. На ЭКГ отмечаются негативные зубцы *T* в V_1 - V_2 или далее, возможно, подозрение на ϵ -волну или увеличение продолжительности конечной активации комплекса QRS более 55 мс. Особое внимание должно обратить на себя снижение вольтажа комплексов QRS. На МРТ, как правило, индексированный объем ПЖ в пределах нормы, однако отмечается снижение ФВ ПЖ в сочетании с истончением его стенок и гипо-/дискинезами. Важная роль в диагностике АДПЖ у таких пациентов принадлежит ДНК-диагностике. Необходимо иметь в виду, что ЭКГ у пациентов с латентной аритмической формой может быть абсолютно нормальным, за исключением ЖЭС, что мы и наблюдали у 55% пациентов в этой подгруппе, а ведущая роль в постановке диагноза принадлежала МРТ-критериям.

Развернутая аритмическая форма: женщина 35 лет с неоднократными синкопальными состояниями в анамнезе, пароксизмами устойчивой ЖТ, частой ЖЭС. Семейный анамнез нередко отягощен по ВСС. На ЭКГ регистрируется, как минимум, один большой критерий АДПЖ либо в виде ϵ -волны, либо в виде негативных *T* с V_1 по V_3 и далее, возможно, низкий вольтаж комплекса QRS. На МРТ помимо дилатации ПЖ или снижения его ФВ в сочетании с гипо-/дискинезами обращает на себя внимание наличие участков жировой плотности в ПЖ. Развернутая аритмическая форма соответствует наиболее типичным представлениям об АДПЖ как о нозологии, поэтому, как правило, постановка диагноза не вызывает значительных трудностей. Важное значение в сомнительных случаях играет ДНК-диагностика. Ведущая роль при этой клинической форме принадлежит аритмической группе критериев и ЭКГ-критериям.

АДПЖ с прогрессирующей ХСН: мужчина 45 лет с преобладанием застойных явлений по большому кругу кровообращения, тяжелой ТР, относительно нечастой ЖЭС порядка 1500/сут. (тем не менее это количество достигает малого критерия АДПЖ), возможно, пароксизмами устойчивой ЖТ, синкопальными состояниями в анамнезе. На ЭКГ, как и при

предыдущей клинической форме, регистрируется, как минимум, 1 большой критерий АДПЖ, а также снижение вольтажа QRS, типичное для этой клинической формы. При МРТ отмечается дилатация ПЖ в сочетании со значительным снижением его ФВ (< 35%). При ЭхоКГ отмечается умеренное снижение ФВ ЛЖ. Таким образом, этих больных отличает преобладание поражения правых отделов при относительно сохранном ЛЖ, в отличие от пациентов с ДКМП иной этиологии, где ведущим является поражение ЛЖ со снижением его ФВ, а ПЖ, наоборот, отстаёт в размерах. Причиной вовлечения ЛЖ у пациентов с АДПЖ с прогрессирующей ХСН может быть как бивентрикулярная форма АДПЖ, так и сопутствующий миокардит. Зачастую эти состояния сложно разграничить, однако, если верифицированы и АДПЖ, и сопутствующий миокардит, природа изменений ЛЖ не влияет на тактику лечения. Таким образом, ведущая роль в постановке диагноза при этой форме принадлежит ЭКГ- и МРТ-критериям, кроме того, в диагностически неясных случаях решающую роль могут сыграть положительные результаты ДНК-диагностики.

АДПЖ в сочетании с НКМ: мужчина 40 лет с синдромом НКМ и агрессивными нарушениями ритма, включающими в себя частую ЖЭС, устойчивую ЖТ, возможно, синкопальные состояния в анамнезе. На ЭКГ регистрируется, как минимум, один малый критерий АДПЖ, причем нередко это негативные зубцы *T* в левых грудных отведениях, кроме того, обращает на себя внимание снижение вольтажа QRS. При МРТ сердца выявляется дилатация ПЖ, со снижением его ФВ, что не является типичным для изолированного НКМ. Для того, чтобы заподозрить сочетание этих двух кардиомиопатий, необходимо обращать внимание на имеющиеся у пациента большие и малые критерии АДПЖ и не пытаться объяснить их исключительно наличием НКМ, равно как и у пациента с АДПЖ нужно иметь в виду возможное наличие второй кардиомиопатии. Проявления ХСН у пациентов с АДПЖ+НКМ и у больных с изолированным НКМ мало отличались: это говорит о том, что симптомы ХСН в основной группе обусловлены в первую очередь именно наличием НКМ. От клинической формы АДПЖ с прогрессирующей ХСН пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ отличали бóльшие размеры ЛЖ, но при этом более низкий ФК ХСН, несмотря на то, что ФВ ЛЖ при этих формах была практически одинаковая.

Значительная роль при этой клинической форме отводится ДНК-диагностике, при которой необходимо осуществлять поиск не только генов, ответственных за развитие НКМ, но и АДПЖ. В нашей когорте диагноз АДПЖ в этой клинической форме генетически верифицирован у 2 (25%) пациентов, еще у одного (12,5%) выявлен полиморфизм с неизвестным клиническим значением в типичном для АДПЖ гене RCP2, его роль в настоящее время уточняется. Диагноз НКМ генетически верифицирован у одной больной, которую отличают агрессивные нарушения ритма, резистентные как к медикаментозному,

так и к интервенционному лечению, что не является типичным для пациентов с изолированным НКМ. Таким образом, в этой клинической форме в связи с объективными трудностями в постановке диагноза одинаково важны критерии из всех групп, так как они могут натолкнуть на мысль о сочетании НКМ и АДПЖ.

Сочетание АДПЖ с НКМ является совершенно особой клинической формой и требует отдельного обсуждения. В литературе на сегодняшний день удалось обнаружить лишь 3 публикации о сочетаниях АДПЖ с НКМ ЛЖ. Группой турецких ученых в 2006 г. и 2015 г. было опубликовано два клинических случая с сочетанием этих кардиомиопатий у молодых мужчин [17, 200], однако во втором случае наличие НКМ ЛЖ было подтверждено только при помощи ЭхоКГ. Еще в одной публикации группа генетиков из Испании сообщает о новой терминирующей мутации в гене DSP у пациентов с АДПЖ, обнаруженной у трех пробандов и 15 членов их семей, при обследовании которых у 5 был выявлен НКМ ЛЖ, на основании чего они сделали вывод о том, что описанная ими мутация DSP c.1339C.T ассоциирована с сочетанием АДПЖ и НКМ ЛЖ [127]. В этой работе диагноз АДПЖ был достоверным у 2 пациентов и вероятным у 3. Вызывает некоторые сомнения наличие у всех 5 больных НКМ ЛЖ, так как в статье есть данные, что у всех 5 его наличие было подтверждено при МРТ, однако не указаны критерии, которые были использованы, а при ЭхоКГ НКМ был выявлен только у 3 пациентов. Аналогичные вопросы к авторам этой публикации возникли и у общепризнанных специалистов в области диагностики НКМ J. Finsterer и C. Stöllberger [78]. Интересно, что в нашей выборке у двух из восьми пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ также обнаружена мутация в гене DSP – это дает нам основания предполагать, что мутации в этом гене могут быть ассоциированы с подобным фенотипом.

Помимо сочетания АДПЖ с НКМ ЛЖ мы встретили в литературе две публикации о сочетании АДПЖ с НКМ ПЖ: в одной из них описан клинический случай [184], в другой – два результата аутопсии внезапно умерших женщин, у которых были обнаружены гистологические признаки АДПЖ в сочетании с НКМ ПЖ [109]. Тем не менее следует помнить, что критериев НКМ для ПЖ на сегодняшний день не существует. Это обусловлено, в частности, тем, что для ПЖ в норме характерна повышенная трабекулярность в силу особенностей его развития в ходе эмбриогенеза. Кроме того, наличие повышенной трабекулярности ПЖ у пациентов с АДПЖ может объясняться своего рода компенсаторными изменениями ПЖ, развивающимися на фоне его дилатации и снижения ФВ.

Еще одна работа о взаимоотношениях АДПЖ и НКМ ЛЖ была опубликована группой ученых из Варшавы в 2009 г.: в ней описываются 9 пациентов с признаками АДПЖ, однако авторы заявляют, что у всех этих больных позже был диагностирован НКМ ЛЖ, который имитирует клинику АДПЖ [211]. Эта публикация вызвала целый ряд вопросов не только у нас,

но и у J. Finsterer и C. Stöllberger [187]: так, не ясно, какие критерии использовались для диагностики НКМ при МРТ и у скольких пациентов наличие НКМ подтверждено при ЭхоКГ, а у скольких – при МРТ; кроме того, наличие НКМ ЛЖ не объясняет дилатацию ПЖ, которую авторы описывают у всех 9 пациентов, также отсутствуют данные ДНК-диагностики как АДПЖ, так и НКМ. Возможно, в этой группе пациентов также присутствовали сочетания АДПЖ с НКМ ЛЖ, однако авторы не допускают возможности сочетания этих двух кардиомиопатий, с чем мы абсолютно не согласны.

В нашей выборке на данный момент 8 пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ ЛЖ. Диагноз АДПЖ достоверный у 5 пациентов, вероятный у 2 и возможный – у 1, наличие НКМ не вызывает сомнений ни у одного из этих больных, так как мы подтверждали его при помощи, как минимум, двух методов визуализации. Как видно из краткого обзора публикаций, тема сочетания этих двух кардиомиопатий вызывает большой интерес и заслуживает тщательного дальнейшего изучения.

4.1.2. Дополнительные критерии диагностики АДПЖ

Вернемся к особенностям диагностики АДПЖ. При всех описанных нами формах диагностическое значение имели не только критерии TFC-2010, но и ряд других признаков, таких как жировые включения в миокарде, выявленные при МРТ и МСКТ, низкий вольтаж комплекса QRS и синкопальные состояния в анамнезе.

При оценке диагностической ценности этих признаков при помощи ROC-кривых наиболее весомым стало наличие жира в миокарде ПЖ. Этот признак входил в критерии диагностики АДПЖ от 1994 г. [140], однако впоследствии в обновленных критериях от 2010 г. был исключен в связи с его низкой специфичностью [129]. Существует мнение, которого придерживаются многие морфологи: наличие жировой ткани в миокарде ПЖ при ДКМП – обычное явление и не может считаться специфичным признаком АДПЖ. Однако, по данным Падуанского университета, процент жировой ткани в миокарде при ДКМП (0,07%) сопоставим с контролем (0,33%) и никогда не бывает столь высок, как при АДПЖ (13,3%): содержание жира в биоптатах более 3,21% с чувствительностью 67% и специфичностью 92% позволяет ставить диагноз АДПЖ [14].

Поскольку жир входил в группу гистологических критериев, его диагностическая ценность действительно невелика, так как в силу особенностей заболевания фиброзно-жировое замещение ПЖ происходит в направлении от эпикарда к эндокарду, что обуславливает большую частоту ложноотрицательных результатов при ЭМБ ПЖ. Тем не

менее в TFC-2010 подчеркивается сложность обнаружения и интерпретации включений жировой плотности в стенку ПЖ и при МРТ, так как стенка ПЖ тонкая в норме, а у пациентов с АДПЖ зачастую еще больше истончена, в связи с чем не всегда можно отдифференцировать наличие жира от отсроченного контрастирования [129].

В настоящее время роль выявления жира при МРТ переоценивается в большую сторону в связи с тем, что за прошедшие 8 лет с момента последнего обновления критериев АДПЖ разрешающая способность МРТ значительно возросла и расширились возможности программного обеспечения. В 2016 г. было проведено исследование, в котором переоценивались чувствительность и специфичность группы МРТ-критериев TFC-2010: основная группа в исследовании была аналогична таковой в TFC-2010 ($n = 44$, возраст $40,4 \pm 12$ лет), а группа сравнения была представлена не более старшими пациентами с ИБС (TFC-2010: $n = 462$, возраст $60,4 \pm 10$ лет), что могло исказить точность результатов, а абсолютно здоровыми добровольцами ($n = 216$, возраст 46 ± 14 лет), сопоставимыми по возрасту с больными основной группы. Чувствительность и специфичность обнаружения жира в ПЖ при МРТ в этом исследовании составили 53% и 100%, соответственно [16].

Возможно, при следующем пересмотре критериев АДПЖ наличие жира в ПЖ вновь будет добавлено, однако займет свое место уже не среди гистологических, а среди МРТ-критериев хотя бы в качестве малого МРТ-критерия. Чувствительность и специфичность этого параметра в диагностике АДПЖ в нашем исследовании составили 60% и 85%, соответственно. Любопытно, что в группе сравнения жир в миокарде ПЖ выявлялся только в подгруппе пациентов с изолированной частой правожелудочковой экстрасистолой. Именно за счет этой подгруппы у нас снизилась специфичность, которая составляет 100% в описанном выше исследовании. Вполне возможно предположить, что у части пациентов группы сравнения с изолированной частой правожелудочковой экстрасистолой также может иметь место АДПЖ, однако на той стадии заболевания, когда критерии из других групп еще отсутствуют. Интересно было бы отследить этих пациентов при большем сроке наблюдения.

Единственной подгруппой, в которой частота выявления жира была ниже 50%, а достоверных различий по частоте обнаружения жира в ПЖ с группой сравнения не получено, была АДПЖ с прогрессирующей ХСН. По всей видимости, такие данные обусловлены небольшим количеством пациентов в этой подгруппе и соответствующей подгруппе сравнения, а также тем, что 4 из 7 больных в основной подгруппе МРТ сердца было проведено в 2010–2011 гг., когда возможности для обнаружения жира в истонченном ПЖ были ограничены.

Еще одним дополнительным признаком, который мы широко используем как вспомогательный в диагностике АДПЖ, является низкий вольтаж комплексов QRS в отведениях

от конечностей. Чувствительность и специфичность этого параметра в нашей работе составили 30% и 89%, соответственно. Снижение вольтажа при АДПЖ развивается в силу фиброзно-жирового замещения нормального миокарда и может наблюдаться и при других инфильтративных заболеваниях миокарда (амилоидоз, гемохроматоз, гликогенозы и т.д.), а также при тяжелом миокардите и в силу ряда экстракардиальных причин (выпот в полости перикарда, повышенная воздушность легких, ожирение, гипотиреоз и пр.), поэтому говорить о высокой специфичности этого критерия в общей популяции не приходится.

Тем не менее у пациентов, у которых помимо снижения вольтажа есть и другие критерии АДПЖ, этот признак может и должен рассматриваться как дополнительный. Так, например, негативные зубцы *T* также не являются высокоспецифичными или высокочувствительными для АДПЖ, однако успешно применяются для диагностики этого заболевания в качестве большого критерия [129, 140]. Если посмотреть на показатели специфичности в каждой клинической форме в отдельности, то видно, что они минимальны в подгруппе АДПЖ с прогрессирующей ХСН, где снижение вольтажа было выявлено у 50% пациентов в основной группе и у 25% пациентов в соответствующей подгруппе сравнения, которая представлена пациентами с ДКМП различной этиологии, в том числе с саркоидозом. Интересно, что в нашей когорте наблюдается рост частоты снижения вольтажа QRS от 18,5% при I клинической форме к III и IV, где частота этого признака составляет уже по 50%. Очевидно, это обусловлено различной степенью выраженности фиброзно-жирового замещения миокарда, которая растет при более тяжелых формах, таких как АДПЖ в сочетании с прогрессирующей ХСН и НКМ. Наш взгляд на применение вольтажа QRS в качестве предиктора неблагоприятных исходов будет рассмотрен ниже, в параграфе 4.5.

Синкопальные состояния в анамнезе также не входят в TFC-2010 г., однако в нашей выборке регистрируются достоверно чаще у пациентов с АДПЖ в сопоставлении с группой сравнения: 33,3% vs 11,5%, $p = 0,004$. Чувствительность этого признака составила 33,3%, а специфичность – 88,5%. При анализе частоты обмороков в основной группе и в группе сравнения по каждой из клинических форм в отдельности достоверных различий по этому показателю не получено. Тем не менее обмороки в анамнезе у пациентов с подозрением на АДПЖ также можно использовать как дополнительный критерий, однако необходимо тщательно дифференцировать аритмогенные обмороки от вазовагальных по алгоритму, предложенному в Рекомендациях по синкопальным состояниям [37] либо алгоритму А.В. Певзнера и совт. [11].

В нашей выборке из 17 пациентов лишь у одного природа обморочных состояний была расценена как вазовагальная. Кроме того, не нужно исключать возможность наличия у больного разных типов обмороков. Если внезапные обмороки без предвестников возникают у пациента с

достоверным, вероятным или возможным диагнозом АДПЖ без верифицированной устойчивой ЖТ в анамнезе, такому больному целесообразно проведение ЭФИ с целью индукции ЖТ с последующей повторной стратификацией риска ВСС.

Таким образом, предложенные нами дополнительные критерии обладают достаточно высокой специфичностью, но низкой чувствительностью. Тем не менее они могут использоваться как дополнительные критерии у пациентов с подозрением на АДПЖ при наличии критериев из других групп, в том числе в тех случаях, когда возможности проведения ДНК-диагностики и МРТ сердца ограничены.

4.1.3. Взаимоотношение клинических форм между собой

Еще один вопрос, который требует отдельного обсуждения в рамках предложенной нами клинической классификации: возможен ли переход от одной клинической формы к другой или предполагается их стабильность во времени? Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные об естественном течении АДПЖ, можно было предполагать, что предложенные нами клинические формы являются отражением последовательных стадий заболевания к следующей форме – лишь вопрос времени. Считается, что в естественном течении АДПЖ есть основные 4 фазы [179]:

1) *скрытая фаза*, когда клинические проявления отсутствуют и лишь в редких случаях первым и единственным проявлением заболевания может стать ВСС. На этом этапе заболевание, как правило, не диагностируют;

2) *фаза явных электрических нарушений*: когда в силу изменений ПЖ появляются желудочковые нарушения ритма (эта фаза может соответствовать латентной или развернутой аритмической форме);

3) *изолированная правожелудочковая недостаточность*: когда снижена насосная функция ПЖ при сохранном ЛЖ (может соответствовать АДПЖ с прогрессирующей ХСН с преобладанием правожелудочковой недостаточности);

4) *бивентрикулярная сердечная недостаточность*: в силу вовлечения в патологический процесс ЛЖ происходит снижение его ФВ и развивается клиника бивентрикулярной ХСН (также может соответствовать бивентрикулярному варианту клинической формы АДПЖ с прогрессирующей ХСН).

Предполагается, что переход от одной фазы к другой обусловлен прогрессирующим фиброзно-жировым замещением сперва только миокарда ПЖ в объеме, приводящем к нарушению электрической неоднородности миокарда, что проявляется в виде

правожелудочковых нарушений ритма, затем выраженность фиброзно-жирового замещения достигает того этапа, когда снижается сократительная способность ПЖ, а затем процесс распространяется на левые отделы с развитием бивентрикулярной ХСН. Вопрос в том, всегда ли у пациентов с АДПЖ развивается клинически значимая ХСН и в какие сроки? Так, например, G. Fontaine в своей первой классификации, рассмотренной выше, предполагает наличие ХСН в двух из трех клинических форм, причем со второй уже отмечает вовлечение ЛЖ со снижением его ФВ до 30–50%, а третью характеризует как «прогрессирующая по прошествии 10 и более лет деградация миокарда с развитием тяжелой бивентрикулярной ХСН» [82]. Остается неясным, от какого момента должно пройти 10 лет: от дебюта заболевания или от предыдущей формы.

По разным источникам частота развития ХСН у больных с АДПЖ варьирует от 7% до 49% [32, 71, 97, 108, 114, 132], и пик манифестации ее симптомов приходится на возраст от 40 до 50 лет, хотя возможно и гораздо более раннее начало [152]. Общеизвестным также является тот факт, что встречаются как пациенты, у которых на протяжении всей жизни наблюдается практически бессимптомное течение, так и те, у кого уже в молодом возрасте развивается тяжелая бивентрикулярная сердечная недостаточность [181]. В нашей когорте частота ХСН составляет 39%, однако на первое место в клинической картине ее симптомы выходят только у 8 пациентов, которых мы отнесли к соответствующей клинической форме, и у 4 пациентов с НКМ (то есть, суммарно, 22% пациентов), у подавляющего большинства остальных пациентов диагностирована ХСН 1-2 ФК по NYHA. При этом с возрастом пациентов отмечается лишь слабая корреляция ФК ХСН ($R = 0,28, p = 0,037$).

В результате наблюдения за нашей когортой больных у нас сложилось впечатление, что перехода заболевания от одной формы к другой не происходит. За весь срок наблюдения за пациентами основной группы, который составил 21 [6; 60] мес. (максимально – 19 лет), ни у одного больного с латентной аритмической формой не отмечено появления устойчивой ЖТ, равно как и ни у одного больного с развернутой аритмической формой симптомы ХСН не выходят на первый план. При исследовании ЭхоКГ параметров в динамике у пациентов с латентной и развернутой аритмическими формами, а также АДПЖ в сочетании с НКМ данных о развитии или прогрессировании дилатации камер сердца, поражения клапанного аппарата или о снижении сократимости миокарда ЛЖ не получено. Отрицательная динамика в отношении КДР ЛЖ и ФВ ЛЖ отмечалась только при АДПЖ с прогрессирующей ХСН, что типично для этой клинической формы и следует уже из ее названия. По всей видимости, данные изменения являются как следствием прогрессирования основного заболевания, так и проявлением сопутствующего миокардита.

Возможно предположить, что часть пациентов, принадлежащих к остальным клиническим формам, наблюдались недостаточно долго для того, чтобы у них появились

значимые клинические проявления ХСН, однако двое больных с развернутой аритмической формой уже старше 70 лет. Можно заметить, что средний возраст пациентов в группе с прогрессирующей ХСН всё же выше, чем в других группах, однако, во-первых, в этой группе есть 3 пациента моложе 35 лет, а во-вторых, у остальных пациентов из этой группы при тщательном анализе анамнеза заболевания тоже не удастся обнаружить период, когда их можно было бы отнести к «аритмическим формам». У всех пациентов с АДПЖ с прогрессирующей ХСН застойные явления по большому и малому кругам кровообращения обращали на себя внимание еще в дебюте заболевания и, по крайней мере, у части больных могут быть связаны с миокардитом. Срок непосредственно от дебюта заболевания (установлен при сборе анамнеза) до последнего контакта с больным составил 6,5 [2,9; 10,3] лет, и на всем протяжении этого времени также не отмечалось перехода от одной формы к другой. Тем не менее нужно принимать во внимание, что стабильность клинических форм отмечалась именно у 54 пациентов в нашей когорте и даже срок наблюдения, отсчитываемый от дебюта заболевания, может быть недостаточен для однозначного заключения о невозможности перехода одной формы в другую за счет естественного течения заболевания.

По имеющимся в нашем распоряжении на сегодняшний день данным, клинические формы стабильны во времени и не склонны к взаимному переходу, а принадлежность пациента к той или иной клинической форме, по всей видимости, обусловлена сочетанием генотипа и факторов внешней среды, в том числе отсутствием или наличием сопутствующего миокардита и его активностью, что вполне соответствует имеющимся сведениям о крайне вариабельном течении АДПЖ даже у пациентов с одной и той же мутацией в пределах одной семьи [181, 182].

4.2. Частота и роль сопутствующего миокардита

Роль сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ – один из наиболее сложных и неоднозначных вопросов, который требует отдельного обсуждения. По данным морфологов, активный миокардит обнаруживается более чем у 40% пациентов с верифицированной АДПЖ [10, 50]. Частота выявления лимфоцитарной инфильтрации, не достигающей критериев активного миокардита, по разным данным, составляет от 60% до 90% [23, 42, 124, 166]. Несмотря на то, что большая часть ученых признает высокую частоту сопутствующего миокардита (даже в обеих классификациях G.Fontaine фигурирует сочетание АДПЖ и миокардита [79, 82]), его значение остается не совсем ясным. В нашей когорте частота сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ составляет 70,4%, что достоверно меньше, чем в группе сравнения, где миокардит был диагностирован у 88,5%, $p = 0,014$. Эти различия,

вероятно, обусловлены тем, что в группе сравнения большая доля приходилась на пациентов с «идиопатическими», на первый взгляд, нарушениями ритма, непосредственной причиной которых у многих на самом деле являлся хронический инфекционно-иммунный миокардит [2], а также на больных с ДКМП воспалительного генеза.

Среди экспертов до сих пор отсутствует единое мнение относительно того, что первично: генетически неполноценный миокард подвержен вирусным инфекциям с последующим развитием миокардита или же, напротив, миокардит является триггером, способствующим реализации аномальной генетической программы [23, 46, 79, 85, 86]. Есть предположения о вторичной природе самой АДПЖ, когда на фоне перенесенного инфекционно-иммунного миокардита появляются аутоантитела к белкам десмосом [46]. Тем не менее эта теория не согласуется с несомненно доказанной ролью мутаций в развитии АДПЖ и может объяснять развитие картины АДПЖ лишь у некоторой части больных.

В ряде исследований [8, 9, 35, 124] продемонстрирована инфицированность кардиомиоцитов вирусами у подавляющего большинства пациентов с АДПЖ даже в том случае, если активный миокардит не обнаружен. Существует мнение, что Ат, вырабатываемые к ряду кардиотропных вирусов, запускают процессы апоптоза, а погибшие клетки служат субстратом для присоединения вторичного воспаления [124, 189]. Считается, что наличие миокардита у пациентов с АДПЖ способствует увеличению площади фиброзной ткани, в связи с чем существенно увеличивается риск появления или усугубления уже имеющихся нарушений ритма [79, 180]. То есть, по сути, миокардит является благоприятным фоном для манифестации и прогрессирования заболевания. Есть данные о корреляции наличия воспалительных инфильтратов с более тяжелым течением АДПЖ: значительной дилатацией ПЖ или бивентрикулярным поражением с развитием ХСН [46]. В литературе описаны отдельные случаи повышения уровня кардиоспецифических ферментов (тропонин I) у пациентов с АДПЖ на фоне дебюта заболевания с острого миокардита [115, 119, 156]. Подобное явление было предложено считать так называемой «горячей фазой АДПЖ» [156].

В нашем исследовании не было ни одного пациента с повышением кардиоспецифических ферментов и фульминантным миокардитом в дебюте заболевания. Кроме того, не обнаружено достоверного влияния миокардита на частоту развития ХСН или неблагоприятных аритмических событий, пациенты с миокардитом и без него не различались достоверно ни по размерам камер сердца, ни по систолической функции ЛЖ и ПЖ. Напротив, как при отдельных клинических формах, так и во всей когорте в целом среди пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита по сравнению с пациентами с изолированным миокардитом, отмечалась бóльшая давность заболевания (120 [28,8; 294,5] нед. vs 20 [9; 61] нед., $p < 0,001$), реже прослеживалось острое начало заболевания (60,5% vs 88,9, $p = 0,001$) и связь дебюта с перенесенной инфекцией (47,4% vs 70,4%, $p = 0,005$). При этом повышение титров антикардиальных Ат отмечалось в

обеих группах, и достоверных различий по их уровню не получено. Складывается впечатление, что миокардит у пациентов с АДПЖ течет более латентно и скрыто, параллельно с основным заболеванием.

Мы полагаем, что миокардит при АДПЖ может иметь как первичную, так и вторичную природу. В пользу первого варианта говорит тот факт, что 21% пациентов с миокардитом вирус-позитивны (причем эта цифра может быть занижена вследствие того, что морфологическое исследование миокарда проводилось лишь 4 пациентам), а связь дебюта заболевания или нарастания уже имеющихся клинических проявлений с перенесенной инфекцией удастся проследить практически у половины (47%) больных с признаками миокардита. У остальных пациентов, по всей видимости, миокардит носит вторичный иммунный характер и является следствием процессов деградации кардиомиоцитов в генетически измененном миокарде, поэтому отличается довольно вялым течением, при котором не всегда удастся проследить явную связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией или острое начало.

При этом как АДПЖ, так и сопутствующий миокардит постепенно прогрессируют, взаимно потенцируя развитие друг друга, что в конечном итоге может привести к декомпенсации, что мы наблюдали у ряда пациентов с сочетанием бивентрикулярной ХСН и миокардита. По всей вероятности, основная роль миокардита при АДПЖ состоит в модификации течения и определении клинической формы болезни. У пациентов в группе сравнения, напротив, главной причиной появления нарушений ритма или развития ХСН является активный миокардит, поэтому у существенной части больных удастся наблюдать полную анамнестическую триаду.

В целом мы считаем, что вклад генетических и воспалительных механизмов в развитие АДПЖ различается в зависимости от формы заболевания: в одних случаях преобладает вклад первичного генетического дефекта, а в других – присоединившегося миокардита. Подробнее этот вопрос будет рассмотрен в параграфе 4.3, после анализа роли мутаций, обнаруженных у пациентов с АДПЖ.

Любопытно, что у пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита, по сравнению с больными с изолированной АДПЖ, реже отмечались синкопальные состояния (26,3% vs 50%, $p = 0,09$) и была достоверно ниже потребность в назначении β -блокаторов (42,1 vs 68,8, $p = 0,047$); кроме того, у них реже обнаруживались жировые включения при МРТ (44,7 vs 68,8, $p = 0,078$), снижение вольтажа QRS (23,7% vs 43,8%, $p > 0,05$) и устойчивая ЖТ (31,5% vs 50%, $p > 0,05$). Тенденция к более легкому течению заболевания у пациентов с АДПЖ с сопутствующим миокардитом наблюдалась не только во всей когорте целиком, но и при анализе отдельных клинических форм. Это может говорить о том, что сама АДПЖ в этих

случаях протекает благоприятнее и для манифестации заболевания данной категории пациентов необходимо присоединение миокардита.

В то же время дифференциальный диагноз АДПЖ и активного миокардита очень сложен в связи с тем, что миокардит может не только сочетаться с АДПЖ, но и имитировать типичную для этого заболевания клиническую картину как в отношении желудочковых нарушений ритма и негативных зубцов Т на ЭКГ, так и в отношении дилатации ПЖ со снижением его насосной функции. Группа итальянских ученых изучила результаты ЭМБ 30 пациентов с достоверным диагнозом АДПЖ. В результате у 50% пациентов (15 чел.) был подтвержден диагноз АДПЖ, а у других 50% выявлен активный миокардит согласно далласским критериям, при этом у пациентов с миокардитом отмечалось более благоприятное течение заболевания в отношении эффективности антиаритмической терапии и потребности в имплантации ИКД [162].

В этом исследовании не описано ни одного случая сочетания АДПЖ и миокардита или обнаружения фиброза у пациентов с активным миокардитом, что закономерно вызывает вопросы; есть вероятность, что в биоптат попросту не попали участки миокарда с очагами фиброзно-жирового замещения. Важно понимать, что ЭМБ является «золотым стандартом» диагностики миокардита, однако в верификации АДПЖ играет решающую роль только при положительных результатах. В отношении АДПЖ данный метод при высокой специфичности (92%) обладает довольно низкой чувствительностью (67%): во-первых, участки фиброзно-жирового замещения в ПЖ на ранних стадиях заболевания располагаются субэндокардиально и лишь потом распространяются по направлению к эндокарду, во-вторых, изменения могут носить локальный характер и просто не попасть в биоптат [24].

Еще одним полезным методом, который мог бы помочь с дифференциальным диагнозом АДПЖ и миокардита, является МРТ сердца. Группой ученых из Санкт-Петербурга сопоставлялись результаты ЭМБ и МРТ с оценкой фазы отсроченного контрастирования для диагностики АДПЖ и сопутствующего миокардита: миокардит при ЭМБ был подтвержден данными МРТ во всех случаях [10]. Не совсем ясно, на что ориентировались авторы при диагностике миокардита по данным МРТ. По-видимому, оценивалась интенсивность отсроченного накопления контрастного вещества, однако интерпретация подобных результатов неоднозначна и может указывать как на активный миокардит, так и на поствоспалительные изменения, а по некоторым данным и просто на участки фиброзно-жирового замещения в рамках основного заболевания [101]. Мы также рассматривали отсроченное накопление контраста при МРТ как возможный дополнительный признак миокардита в сочетании с повышенными титрами антикардиальных Ат, однако при сравнении пациентов с АДПЖ с миокардитом и без него достоверных различий по частоте отсроченного накопления контрастного препарата не получено (42,0% vs 37,5%, $p > 0,05$). Таким образом, этот параметр у

пациентов с АДПЖ может быть неспецифичен в отношении миокардита, и к его интерпретации у этой группы пациентов следует относиться весьма осторожно.

Мы не исключаем, что у части пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита может оказаться лишь изолированный миокардит, который имитирует картину АДПЖ, это тоже могло бы объяснить более легкое течение заболевания по ряду параметров у пациентов с АДПЖ и миокардитом по сравнению с таковым у больных с изолированной АДПЖ. Тем не менее никаких различий по достоверности диагноза и количеству больших и малых критериев не получено. По сути, нельзя исключить, что среди пациентов, по которым разрабатывались ТФС-2010, тоже были те, у кого миокардит имитировал АДПЖ, тем не менее это официальные критерии, на которые следует ориентироваться в первую очередь. С другой стороны, полученные различия могут быть обусловлены тем, что самой многочисленной по количеству пациентов является латентная аритмическая форма, которая представлена относительно нетяжелыми пациентами с частой ЖЭС, а процент сопутствующего миокардита в этой форме довольно высок (74%).

При том, что попыткам разгадать значение сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ посвящено немало публикаций, эти сведения не находят никакого практического применения. Отсутствуют публикации о лечении хронического инфекционно-иммунного миокардита у пациентов с АДПЖ. Вне зависимости от природы воспаления нам представляется целесообразным назначение ИСТ всем больным с объективными признаками активного миокардита.

При сравнении пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита и с изолированной АДПЖ существенных различий ни по исходным параметрам холтеровского мониторирования ЭКГ и ЭхоКГ, ни по конечным точкам не выявлено. Эти данные могут создать ложное впечатление о том, что сопутствующий миокардит никаким образом не влияет на течение болезни и исходы. Тем не менее, на наш взгляд, именно за счет успешного воздействия на сопутствующий миокардит удастся лучше контролировать ситуацию и, возможно, несколько замедлить прогрессирование болезни. Это подтвердилось при сравнении между собой пациентов с сочетанием АДПЖ и миокардита, получавших и не получавших ИСТ. На фоне ИСТ помимо тенденции к нормализации титров антикардиальных Ат удавалось эффективнее лечить желудочковые нарушения ритма, не было отрицательной динамики по размерам камер сердца и систолической функции ЛЖ, более того, у пациентов, получавших ИСТ, была достоверно ниже общая летальность (4,0% vs 30,8%, $p = 0,03$).

У отдельных пациентов помимо повышения эффективности антиаритмической терапии отмечалось увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение степени дилатации камер сердца, а у нескольких больных (в том числе с генетически верифицированным диагнозом) отмечалась полная регрессия нарушений ритма, что позволило даже отменить антиаритмическую

терапию. Подтверждение целесообразности лечения сопутствующего миокардита мы наблюдали и у ряда тяжелых пациентов, относящихся к III и IV клиническим формам: зачастую течение АДПЖ было достаточно стабильным и состояние больных было обусловлено, в большей степени, уровнем активности миокардита. В группе без ИСТ помимо более высокой летальности, напротив, не изменились или повысились титры антикардиальных Ат, полный антиаритмический эффект в отношении ЖЭС был достигнут не у всех пациентов, отмечена тенденция к снижению ФВ ЛЖ и увеличению соотношения КДР ЛЖ/ПЗР ПЖ ($2,2 \pm 0,4$ vs $2,6 \pm 0,4$, $p = 0,028$) за счет ЛЖ.

В настоящее время разработка эпигенетического лечения АДПЖ находится в самом начале пути [49, 100], поэтому мы не можем повлиять на генетическую компоненту, но лечение сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ является абсолютно доступным, возможным и представляется нам крайне важным.

4.3. Гено-фенотипические корреляции и роль генетических и воспалительных механизмов в развитии клинических форм АДПЖ

На сегодняшний день результаты ДНК-диагностики широко используются в кардиологической практике для уточнения диагноза АДПЖ. Наличие мутаций в генах, ответственных за развитие заболевания, рассматривается как большой диагностический критерий согласно TFC-2010.

Изучение гено-фенотипических корреляций у пациентов с АДПЖ представляет особый интерес, так как с этим заболеванием ассоциировано довольно большое количество генов, что делает целесообразным попытку прогнозировать клиническое течение и исходы заболевания, опираясь на то, в каком именно гене была обнаружена мутация.

Наша когорта относительно небольшая и насчитывает 54 пациента, из которых мутации были обнаружены у 15 (28%), что делает статистический корреляционный анализ в строгом смысле затруднительным, однако позволяет детально рассмотреть особенности течения болезни у каждого из пациентов с мутацией. Кроме того, подобное исследование впервые проводится на выборке, представленной российской популяцией, поэтому интересно сравнить полученные нами результаты с данными, основанными на анализе европейских и американских когорт. На данный момент самое большое исследование, посвященное влиянию генотипа на клиническое течение АДПЖ, основано на изучении трансатлантической когорты, состоящей из объединенных регистров JHU и ICIN и включающей в себя 577 человек с мутациями: 230 пробандов и 347 родственников из 241 неродственной семьи [29].

В нашем исследовании мутации были обнаружены в 6 генах, типичных для АДПЖ: *PKP2* ($n = 3$), *DSP* ($n = 3$), *DSG2* ($n = 3$), *FLNC* ($n = 2$), *DSC2* ($n = 1$), *TMEM43* ($n = 1$)), а также в 3 нетипичных генах: *SCN5A* ($n = 1$), сочетание *MYH7+MYBPC3* ($n = 1$). Преобладали мутации в генах *PKP2*, *DSP* и *DSG2*, на которые приходится больше половины выявленных мутаций. В трансатлантической когорте преобладали мутации в гене *PKP2*, которые были диагностированы у 463 (80%) пациентов, на втором месте были мутации в *DSG2* и *PLN*, обнаруженные у 31 пациента каждая. Любопытно, что ни у одного больного в нашей выборке не было обнаружено мутации в *PLN*, что, вероятно, обусловлено особенностями российской популяции. Мутации в *DSP* также были обнаружены у достаточно большого количества пациентов (19), а вот мутаций в *FLNC* авторы не описывают [29]. Это связано с тем, что данный ген был рассмотрен как ассоциированный с АДПЖ уже после данного исследования, в 2016 г. [199]. Мутации в гене *DSC2* были обнаружены всего у 8 пациентов во всей трансатлантической когорте, а в *TMEM43* – лишь у одного, что дает нам основание расценить эти находки у наших пациентов как достаточно редкие.

Сочетание двух мутаций в нашей выборке отмечается у 2 больных: у одной пациентки это типичные для АДПЖ гены *DSG2+DES*, однако роль мутации в последнем гене уточняется, а у второй больной это сочетание мутаций в генах саркомерных белков *MYH7+MYBPC3*. В трансатлантической когорте описано 22 пациента с более чем одной идентифицированной мутацией. По их данным, наличие двух и более мутаций ассоциировано с ранним дебютом и более тяжелым течением заболевания по ряду параметров: больший риск развития устойчивой ЖТ/ФЖ, вовлечения ЛЖ и пятикратный риск развития ХСН по сравнению с носителями одной мутации, рисунок 55 [29]. В еще одном исследовании, выполненном на базе регистра JHU, также описано наличие ХСН у всех 8 пациентов с двумя мутациями в их выборке [97].

У нашей больной с мутациями в *DSG2+DES* отмечается, напротив, достаточно благоприятное клиническое течение заболевания: во время беременности пациентке были отменены антиаритмические препараты, после чего нарушения ритма не рецидивируют уже на протяжении трех лет, несмотря на то, что в дебюте отмечались пароксизмы устойчивой ЖТ, по поводу чего была проведена РЧА (ЖТ не рецидивировала, однако сохранялась частая ЖЭ). При этом диагноз АДПЖ у больной не вызывает сомнений, так как он верифицирован не только генетически, но и морфологически. Роль мутации в гене десмина уточняется: не исключено, что данная замена является редким полиморфизмом и непатогенна. У второй пациентки с мутацией в генах *MYH7+MYBPC3* ситуация обратная: у нее диагностировано сочетание АДПЖ с НКМ (именно для последнего типичны мутации в генах саркомерных белков), и на первый план в клинической картине выходят агрессивные желудочковые нарушения ритма, резистентные как к медикаментозному, так и к интервенционному лечению, по поводу которых неоднократно

происходили адекватные срабатывания ИКД; при этом проявления ХСН, несмотря на наличие НКМ, минимальны и соответствуют I ст., 1 ФК по NYHA.

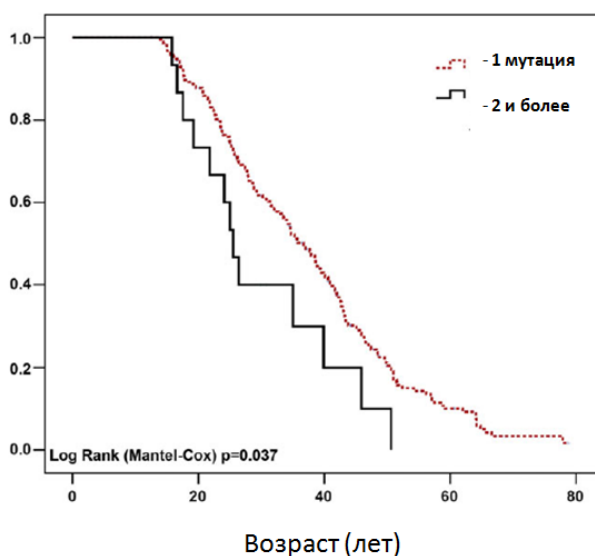


Рисунок 55. Период, свободный от устойчивой ЖТ/ФЖ, ВСС у пациентов с одной и двумя и более мутациями [29]

В отношении *PKP2* в крупных исследованиях не было продемонстрировано каких-либо корреляций с клиническим течением, и фенотип пациентов был достаточно разнообразен [29, 97, 99]. В африканском регистре было отмечено более тяжелое течение АДПЖ у больных с мутацией в *PKP2* по сравнению с теми, у кого мутаций не обнаружено, однако эти данные были опубликованы в 2009 г., поэтому нет уверенности, что пациенты без мутаций удовлетворяют TFC-2010 [205]. В нашей выборке все три пациента с мутацией в гене *PKP2* относятся к развернутой аритмической форме, у всех были адекватные срабатывания ИКД по поводу устойчивой ЖТ/ФЖ, в том числе на фоне насыщения амиодароном. При корреляционном анализе было подтверждено, что мутации в этом гене ассоциированы с неблагоприятными событиями (смерть, обморок, оправданное срабатывание ИКД, устойчивая ЖТ/ФЖ), потребностью в имплантации ИКД, повышением уровня СРБ, снижением вольтажа комплекса QRS, а также с утолщением свободной стенки ПЖ.

Одним из актуальных вопросов является влияние мутаций на развитие сердечной недостаточности. В литературе мы встречали данные о корреляции мутаций в гене *DSG2* с вовлечением в патологический процесс ЛЖ [90], однако у наших трех пациентов подобной закономерности не наблюдалось: умеренное снижение ФВ ЛЖ до 45% зарегистрировано лишь у пациента с мутацией в *DSG2* в гомозиготном состоянии, у которого превалировали явления правожелудочковой недостаточности. Связи мутаций в *DSG2* и бивентрикулярного поражения не отмечено и в трансатлантической когорте [29]. Еще чаще встречаются сведения о том, что с развитием ХСН у пациентов с АДПЖ ассоциированы мутации в гене *DSP* [25, 151, 179]. Тем не менее в исследовании, выполненном на базе регистра JHU, целью которого было установить

предикторы развития ХСН у пациентов с АДПЖ, была проанализирована частота различных мутаций у больных с ХСН и без нее: достоверных различий не было получено ни по одному гену, в частности, по *DSP*, мутации в котором были обнаружены у 3% больных с ХСН и у 3% – без нее [97]. В трансатлантической когорте также анализировался вклад генотипа в развитие ХСН: чаще всего снижение ФВ ЛЖ отмечалось у пациентов с мутацией в гене *PLN*, их отличало более позднее начало клинических проявлений, однако менее благоприятный отдаленный прогноз с большей частотой развития дисфункции ЛЖ и ХСН, на втором месте по частоте развития ХСН среди пробандов стоял *DSP* (снижение ФВ ЛЖ отмечено у половины пациентов с этой мутацией) рисунок 56 [29].

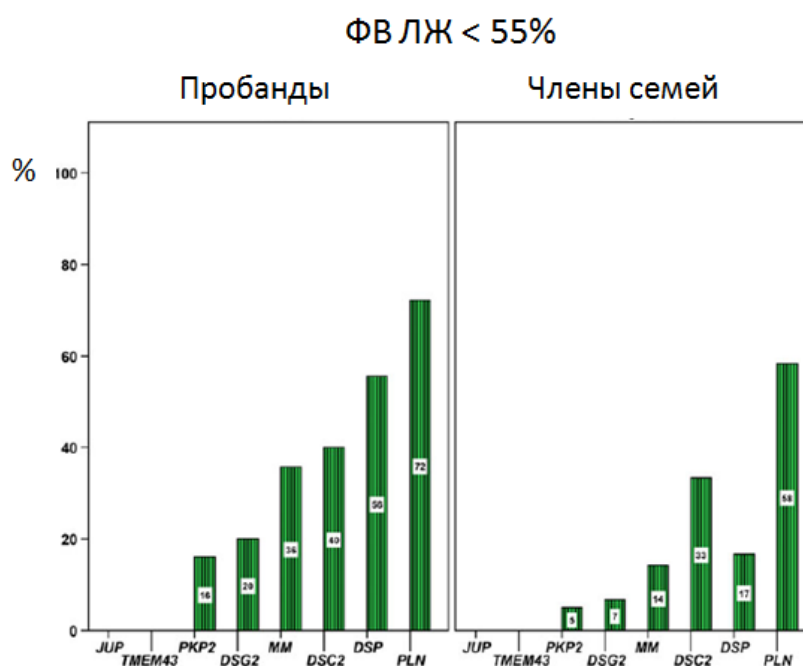


Рисунок 56. Частота выявления снижения ФВ ЛЖ < 55% у пациентов с различными мутациями [29]

В нашей когорте мутации в гене *DSP* представляют особый интерес. Во-первых, у всех трех пациентов были выявлены признаки бивентрикулярной сердечной недостаточности и сопутствующего миокардита. Во-вторых, у двух пациенток с мутацией в гене *DSP* был обнаружен жир в ЛЖ при МРТ, чего не отмечалось больше ни у кого в нашей выборке, таким образом, подтверждается вовлечение в патологический процесс ЛЖ. И, наконец, в-третьих, у двух из трех этих больных диагностировано сочетание АДПЖ и НКМ, что в сочетании с данными корреляционного анализа дает нам основание говорить о том, что мутация в *DSP* ассоциирована с сочетанием этих двух кардиомиопатий, а также с вовлечением в патологический процесс ЛЖ и развитием ХСН. Кроме того, отмечена корреляция между наличием мутации в *DSP* и регистрацией неустойчивой ЖТ при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру на фоне антиаритмической терапии, что говорит о резистентности нарушений ритма у носителей мутации в этом гене.

В литературе есть данные об обнаружении новой терминирующей мутации в гене *DSP* у пациентов с АДПЖ, у 5 носителей которой был выявлен НКМ [127], однако в этой работе есть несколько неясных моментов, которые мы обсудили выше, в параграфе 4.1.1. Сведения о сочетании мутаций в гене *DSP* с наличием НКМ встречались также при описании двух братьев с синдромом Carvajal от близкородственных родителей [210]. Синдром Carvajal, в свою очередь, нередко сочетается с НКМ ЛЖ [28, 185, 210]. Также описано два случая гомозиготной делеции гена *PKP2* в пределах одной семьи, которые фенотипически проявлялись в виде изолированного НКМ, ставшего причиной тяжелой ХСН и гибели одного ребенка в раннем возрасте, а второго – антенатально, при этом все гетерозиготные носители этой делеции были клинически здоровы [164].

Наличие подобных перекрёстных фенотипов говорит о том, что генетика кардиомиопатий гораздо сложнее, чем изначально представлялось, и один ген может отвечать сразу за несколько кардиомиопатий, рисунок 57 [106, 203]. Это объясняет также и наличие в нашей когорте мутаций в нетипичных для АДПЖ генах, в частности, в *MYH7+MYBPC3* у больной с сочетанием АДПЖ+НКМ и в *SCN5A*, который гораздо привычнее встретить при синдроме удлиненного QT или синдроме Бругада. Кстати, в регистре JHU также есть один пациент с фенотипом АДПЖ и мутацией в *MYH7* и еще один – с сочетанием мутации в *SCN5A* и *LMNA* [97].

Помимо гено-фенотипических корреляций, мы проанализировали вклад генетических и воспалительных механизмов в формирование клинической картины при различных клинических формах АДПЖ. Как уже говорилось выше, до сих пор до конца не ясно, что лежит в основе заболевания, а что – вторично: генетически неполноценный миокард является почвой для развития миокардита или же, напротив, активный миокардит способствует реализации аномальной генетической программы. Мы считаем, что вклад генетических и воспалительных механизмов в развитие АДПЖ различается в зависимости от формы заболевания.

Так, при латентной аритмической форме на первом месте стоит воспаление, что в сочетании с имеющимися у пациентов мутациями (которые, по всей видимости, носят относительно доброкачественный характер) приводит к развитию и прогрессированию АДПЖ. В пользу этого говорит и тот факт, что мутации у пациентов с данной клинической формой выявлены в нетипичных для АДПЖ генах. При развернутой аритмической форме, напротив, процент миокардита самый низкий, здесь ведущая роль в формировании клинической картины принадлежит патогенным мутациям. Что касается форм АДПЖ с прогрессирующей ХСН и с НКМ, здесь роль генетических и воспалительных механизмов одинаково важна и значима, что и обуславливает более тяжелое течение болезни у этой группы пациентов (рисунок 58). Как мы отмечали ранее, у пациентов с миокардитом не отмечено достоверно более тяжелой ХСН или более выраженных структурно-функциональных изменений сердца, что также говорит о

пропорциональном влиянии генетической основы и воспаления на формирование фенотипа АДПЖ: у одних пациентов в большей степени миокардит, у других – первичный генетический дефект приводили к сопоставимым клиническим проявлениям.

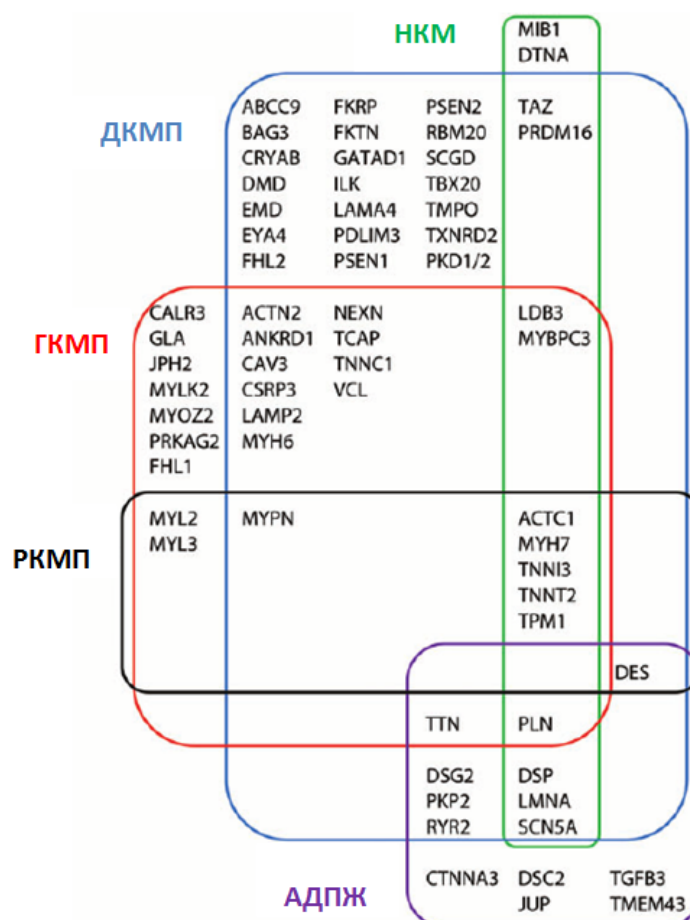


Рисунок 57. Гены, мутации в которых ассоциированы с различными кардиомиопатиями [203]

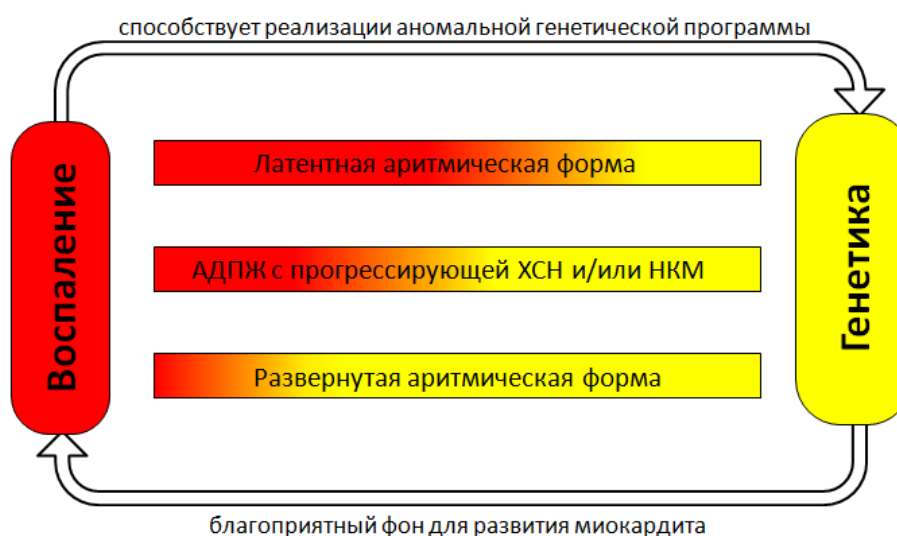


Рисунок 58. Соотношение двух основных патогенетических факторов (патогенных мутаций и миокардита) в развитии различных клинических вариантов АДПЖ

Еще один аспект, который был рассмотрен в нашей работе – различия у пациентов с мутациями и без них. Достоверных различий по нарушениям ритма не выявлено, однако отмечалась тенденция к более частым эпизодам устойчивой ЖТ и обморокам у больных с мутациями. Имплантация ИКД выполнялась достоверно чаще пациентам с мутациями: 53,3% vs 12,8%, $p = 0,002$, однако это обусловлено не только различием в клиническом течении, но и тем, что само обнаружение мутации также влияло в положительную сторону при принятии решения об имплантации ИКД (обнаружение более одной мутации у пациента или сам статус пробанда – малые факторы риска [68]).

В нашей когорте ХСН достоверно чаще диагностировалась у пациентов с мутациями (67% vs 28%, $p = 0,01$), однако при этом у них отмечено более легкое ее течение: I-IIA [I; IIA] vs 2B [2A; 2B], $p = 0,07$. Что касается особенностей ЭКГ, у пациентов достоверно чаще выявлялись снижение вольтажа QRS, уширение QRS в V_1 и достоверно большее количество отведений с негативными T-зубцами. Все эти признаки указывают на то, что у пациентов с мутациями имеет место более тяжелое и распространенное поражение миокарда. Различий по частоте сопутствующего миокардита у пациентов с мутациями и без них не обнаружено, хотя считается, что генетически измененный миокард является благоприятной мишенью для инфекции и аутоиммунной агрессии. Однако, по всей видимости, у пациентов с мутациями миокардит протекал тяжелее, так как у них была достоверно выше потребность в назначении ГКС ($p = 0,008$) и азатиоприна ($p = 0,02$).

В литературе есть данные масштабного исследования, целью которого было изучение течения болезни у большого количества пациентов с АДПЖ [99]. Оно включало в себя практически всех пациентов из регистров ICIN и JHU и членов их семей (суммарно 1001 человек!), а не только тех, у кого были обнаружены мутации, как в исследовании по гено-фенотипическим корреляциям, на которое мы ссылались выше [29]. Исследователи также проанализировали особенности течения АДПЖ у больных с мутациями и без них: больных с мутациями отличали достоверно более ранний возраст дебюта и больший риск развития устойчивой ЖТ (однако различия по аритмиям также были недостоверны, несмотря на огромную выборку). Кроме того, пациентов с мутациями отличало достоверно более частое присутствие негативных T в левых грудных отведениях (4% vs. 0,7%, $p = 0,037$), что перекликается с нашими данными о большем количестве отведений с негативными T у пациентов с мутациями. Никаких других отличий по структурно-функциональным параметрам не выявлено.

Следует отметить, что, хотя наличие мутации является важным диагностическим признаком и позволяет нам думать о возможных гено-фенотипических корреляциях, отсутствие мутации ни в коей мере не исключает АДПЖ. На сегодняшний день описаны не все

гены, ответственные за развитие АДПЖ, и генетические основы этой кардиомиопатии требуют дальнейшего изучения. Таким образом, абсолютное значение при постановке диагноза имеют лишь положительные результаты ДНК-диагностики. Кроме того, можно предполагать, что у части больных без мутаций миокардит (как и саркоидоз, [59]) может приводить к полной имитации картины болезни с воспроизведением всех ее диагностических и даже морфологических критериев. Напомним, сколько высок был процент обнаружения субэндокардиального липоматоза в миокарде ПЖ у больных с миокардитом в качестве причины «идиопатических» аритмий [2].

ДНК-диагностика АДПЖ имеет большое значение в сомнительных диагностических случаях, так как обнаружение мутации является большим диагностическим критерием, в связи с появлением которого пациенты переходят из категории «возможного» или «вероятного» диагноза в категорию «достоверного». Это оказывает влияние на дальнейшую тактику ведения больного, в частности, на стратификацию риска ВСС. В нашей выборке у 10 пациентов диагноз был достоверным еще до получения результатов ДНК-диагностики, а у 3 больных с вероятным и у 1 – с возможным, благодаря положительному результату, диагноз перешел в разряд достоверного.

Тем не менее даже для пациентов с достоверным клиническим диагнозом АДПЖ проведение ДНК-диагностики является необходимым окончательным подтверждением наследственного заболевания и позволяет перейти к обследованию членов семьи. При обследовании родственников пациента с известной мутацией имеет значение не только положительный результат ДНК-диагностики, но и отрицательный, поскольку он позволяет исключить наличие заболевания.

4.4. Подходы к лечению пациентов с АДПЖ

Первые и на сегодняшний день единственные рекомендации по лечению пациентов с АДПЖ были опубликованы в 2015 г. [68]. Наиболее важным вопросом медикаментозного лечения пациентов с АДПЖ является назначение антиаритмической терапии. Тем не менее действующие рекомендации дают лишь перечень показаний к назначению антиаритмической терапии, а вопрос об оптимальных антиаритмических препаратах остается открытым. На этот счет проводилось несколько крупных исследований, результаты которых были противоречивы. В исследовании T.Wichter и соавт. наиболее эффективен был соталол преимущественно в дозах 320–480 мг/сут. (максимально до 640 мг/сут.), причем авторы отмечают хорошую переносимость препарата, а эффективность амиодарона была существенно ниже, как и антиаритмиков IC класса [207]. Данные еще одного исследования демонстрировали

максимально высокую эффективность комбинации амиодарона с β -блокаторами [120] и, наконец, авторы третьего исследования заявляют о неэффективности β -блокаторов, проаритмическом эффекте соталола и высокой эффективности амиодарона, хотя последний получали менее 10% больных в этом исследовании [135].

Эти данные очень сложно сопоставлять, так как препараты назначались в разных дозах, и выбор препарата зачастую носил субъективный характер. В нашем исследовании специального сопоставления эффективности препаратов не проводилось, проводился индивидуальный подбор оптимального для каждого пациента (в первую очередь – наиболее эффективного) антиаритмического препарата. При таком подходе наиболее часто эффективным антиаритмиком оказывался амиодарон в стартовой дозе 400–600 мг/сут. с последующим ее снижением до 200 мг/сут. К нему мы обращались при неэффективности других препаратов, наличии агрессивных аритмий либо ХСН. Вторым по эффективности, по нашим данным, был препарат IC класса этализин в дозе 150 мг/сут. Интересно, что у одной пациентки с непрерывно рецидивирующей медленной ЖТ и частой ЖЭС после отмены этализина нарушения ритма не рецидивировали и отсутствуют уже на протяжении более чем 5 лет, при этом диагноз АДПЖ у этой больной генетически верифицирован и не вызывает сомнений. На третьем месте шел соталол в дозах, как правило, не превышающих 160 (в единичных случаях 320) мг/сут., так как, по нашему опыту, при увеличении дозы не происходит роста антиаритмического эффекта, однако частота побочных эффектов существенно возрастает. Несколько менее эффективны были аллапинин и пропafenон.

β -блокаторы сами по себе обладали относительно слабым антиаритмическим действием, однако в связи с их антифибрилляторным эффектом и потенциальной возможностью замедлять прогрессирование ремоделирования миокарда у пациентов с АДПЖ [57, 69, 111] мы часто комбинировали их с другими препаратами. В рекомендациях 2015 г. предлагается рассмотреть назначение β -блокаторов всем без исключения больным с АДПЖ в максимально переносимых дозах (класс IIa) с учетом неблагоприятной прогностической роли тахикардии при нагрузках, и с 2015 г. мы придерживаемся этой концепции, однако поскольку наша когорта начала формироваться задолго до этого срока (с 2008 г.), частота назначения β -блокаторов в основной группе была ниже, чем в группе сравнения.

Лечение ХСН у пациентов с АДПЖ происходило по стандартной схеме: помимо β -блокаторов, пациентам назначались ингибиторы АПФ в максимально переносимых дозах, диуретическая терапия, в том числе антагонисты альдостерона. Поскольку у пациентов с АДПЖ риск развития жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма увеличивало не только само основное заболевание, но и ХСН, особое внимание уделялось антиаритмической терапии (подавляющее большинство больных с ХСН получали амиодарон) и профилактике

ВСС. Так, частота имплантации ИКД в основной группе была достоверно выше у пациентов с ХСН (47,6% vs 9,1%, $p = 0,002$). Адекватные срабатывания также чаще отмечались у пациентов с ХСН (80% vs 33%, $p > 0,05$).

Назначение антикоагулянтной терапии показано пациентам с АДПЖ при наличии тромбов в полостях сердца и тромбоэмболических осложнениях (класс I), однако в нашей когорте подобных случаев не отмечено. Основным показанием для назначения антикоагулянтов в нашей когорте была МА. При этом, на наш взгляд, важным открытым вопросом является необходимость назначения антикоагулянтной терапии пациентам с АДПЖ со снижением ФВ ПЖ и/или ФВ ЛЖ $< 35\%$. Дополнительным фактором риска тромбозов у пациентов с АДПЖ является наличие аневризм и локальных нарушений сократимости ПЖ, а также, несомненно, НКМ ЛЖ со снижением его ФВ. По данным исследования, целью которого было изучить частоту тромбоэмболических осложнений при АДПЖ, этот показатель составлял 0,5% в год при среднем сроке наблюдения 99 ± 64 мес., при этом из 5 пациентов, у которых были зафиксированы тромбоэмболические осложнения, у 4 имелась ХСН, у 2 – МА, наличие последней могло исказить фактическую частоту тромбоэмболических осложнений, ассоциированных с АДПЖ [212]. Таким образом, эта проблема заслуживает дальнейшего изучения.

В качестве интервенционного лечения пациентов в нашей клинике применялись РЧА с эндокардиальным доступом и имплантация ИКД. Что касается проведения РЧА, мы продемонстрировали, что эффективность этой процедуры у пациентов с АДПЖ ниже, чем в группе сравнения. Причем у ряда пациентов с АДПЖ полного антиаритмического эффекта не удавалось достичь, в том числе и после повторных операций. Это связано с тем, что таким больным целесообразно выполнение РЧА эпикардиальным или гибридным (эндо-/эпикардиальным) доступом в связи с особенностью локализации очагов фиброзно-жирового замещения у пациентов с АДПЖ: распространение очага происходит именно в направлении от эпикарда к эндокарду, что делает его недоступным при стандартном эндокардиальном доступе. Есть данные о высокой частоте рецидивов в течение 6–12 мес. у пациентов с АДПЖ в связи с прогрессирующим характером заболевания [42, 72, 87], однако в нашей когорте на данный момент таких случаев не отмечено: рецидивы, требующие повторных операций, возникали не позже 1,5 мес. после вмешательства.

В отношении показаний к имплантации ИКД мы пользуемся действующими рекомендациями. До их публикации наша тактика при стратификации риска ВСС мало отличалась от предложенной в 2015 г. в отношении «больших» факторов риска, но была успешно дополнена «малыми» факторами риска, которые мы также стали применять при принятии решения об имплантации ИКД тому или иному пациенту. Процент имплантации ИКД был выше в основной группе, кроме того, у пациентов с АДПЖ достоверно чаще

отмечались адекватные срабатывания дефибриллятора, что является закономерным проявлением этого заболевания с высоким риском жизнеугрожающих аритмий и ВСС. В нашей когорте адекватные срабатывания зарегистрированы у 9 из 13 (69,2%) пациентов с АДПЖ, что говорит о правильности отбора пациентов на имплантацию ИКД. В исследованиях, посвященных изучению выживаемости среди больных с АДПЖ с ИКД, частота адекватных срабатываний была ниже: 30–50% [68]. Ни ранних, ни поздних осложнений, ассоциированных с имплантацией ИКД, не отмечалось ни у одного из наших пациентов, как и неадекватных срабатываний ИКД.

Еще один важный момент, который мы обязательно обсуждаем с пациентами – необходимость жесткого ограничения аэробных физических нагрузок, особенно, если они требуют достаточной выносливости. Занятие подобными видами спорта увеличивает риск ВСС в 5 раз и ведет к возникновению и прогрессированию ХСН в связи с возросшей нагрузкой на генетически неполноценный, измененный миокард ПЖ [57, 111, 171] Этот момент нашел отражение и в Рекомендациях 2015 в разделе, посвященном немедикаментозному лечению АДПЖ [68].

4.5. Предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с АДПЖ

Одной из основных черт АДПЖ является высокий риск ВСС и аритмических событий, что делает поиск предикторов неблагоприятных исходов у данной категории пациентов важной задачей. В 2018 г. были опубликованы данные метаанализа, основанного на результатах 45 исследований, посвященных риску аритмических событий у пациентов с АДПЖ с достоверным и вероятным диагнозом, согласно которому средний риск развития желудочковых аритмий варьирует от 3,7%/год до 10,6%/год. Самыми значимыми предикторами были признаны мужской пол, наличие обмороков в анамнезе, инверсия зубцов T далее чем в V_3 , дисфункция ПЖ, а также неустойчивая и/или устойчивая ЖТ в анамнезе [34].

Большая часть этих предикторов присутствовала и в нашей когорте. В нашем исследовании с различными неблагоприятными исходами чаще всего ассоциировались увеличение правых камер сердца и ЛЖ, снижение ФВ обоих желудочков и степень выраженности МР и ТР, а также повышение уровня СРБ и давность заболевания.

Если изменения структурно-функциональных параметров, приводящие к изменениям внутрисердечной гемодинамики и перегрузке левых и правых отделов, вполне логично представляются благоприятным фоном для аритмических событий и развития ХСН, то уровень СРБ, напротив, стал достаточно неожиданным предиктором. Причем, зачастую, именно корреляции с СРБ были максимально сильными и достоверными. В литературе

удалось найти данные, полученные группой французских ученых, о том, что у пациентов с АДПЖ уровень СРБ достоверно превышает таковой у больных с идиопатической ЖТ из выносящего тракта ПЖ ($0,35 \pm 0,49$ vs $0,11 \pm 0,12$ мг/дл, $p = 0,0004$). Более того, уровень СРБ у пациентов с АДПЖ, измеренный в течение 24 часов после эпизода ЖТ, был достоверно выше, чем спустя 24 часа ($0,49 \pm 0,62$ мг/дл vs $0,3 \pm 0,44$ мг/дл, $p = 0,049$) [33].

В нашем исследовании уровень СРБ также коррелировал с наличием устойчивой ЖТ ($R = 0,47$, $p = 0,003$) и мутации именно в гене *PKP2* ($R = 0,414$, $p = 0,011$), мутации в котором также ассоциированы с пароксизмами устойчивой ЖТ. Еще более сильная корреляция уровня СРБ отмечалась с летальным исходом ($R = 0,79$, $p < 0,001$). При этом следует отметить, что мы не исключаем даже в случае с пациентами, умершими от терминальной ХСН, что непосредственным механизмом смерти могли стать именно фатальные желудочковые аритмии. В литературе есть данные об использовании уровня СРБ в качестве предиктора инсульта, ИБС, развития ХСН и рецидива фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии [18, 36, 104, 154, 169].

Интересно, что, несмотря на то, что СРБ является неспецифическим маркером воспаления, не обнаружено корреляций между его уровнем и наличием миокардита. Тем не менее, на наш взгляд, связь уровня СРБ с неблагоприятными событиями у пациентов с АДПЖ также указывает на важную роль воспаления в патогенезе заболевания, в частности, в формировании субстрата для нарушений ритма. По всей видимости, воспалительный процесс в миокарде у пациентов с АДПЖ просто не всегда достигает критериев активного миокардита. Возможно, именно поэтому сам факт наличия или отсутствия миокардита достоверно не влиял на исходы в нашей когорте.

Еще один принципиальный момент, который следует обсудить, это роль мутаций в оценке рисков неблагоприятных исходов. Несмотря на то, что мы отмечали связь отдельных мутаций с развитием ХСН или ЖТ, достоверного влияния факта наличия мутаций на исходы не получено. Аналогичные данные опубликованы и в масштабном исследовании, включавшем в себя 1001 пациента с АДПЖ и членов их семей с мутациями и без них: единственный фактор, который достоверно влиял на исход в этом исследовании, было наличие ИКД (частота ВСС у пациентов без ИКД 16% vs 0,6% у больных с ИКД, $p < 0,001$) [99].

Помимо риска аритмических событий мы оценивали предикторы развития ХСН. Наиболее значимыми предикторами стали давность заболевания более 5,5 года, что говорит о том, что у ряда пациентов для развития ХСН требуется некоторое время, хотя, как мы уже обсуждали, у пациентов с АДПЖ с прогрессирующей ХСН, напротив, застойные явления выходят на первый план еще в дебюте заболевания, а также уровень СРБ более 0,2 мг/дл, снижение вольтажа QRS, снижение ФВ ПЖ $\leq 40\%$ и дилатация ПП и ЛЖ. На базе JHU

проводилось достаточно масштабное исследование, посвященное установлению частоты и предикторов ХСН у пациентов с АДПЖ [97].

Эти данные сопоставимы с нашими по частоте выявления ХСН (49%), а также по отсутствию достоверного влияния мутаций на развитие ХСН. Предикторами развития ХСН в этом исследовании стали снижение ФВ ПЖ, женский пол и негативные зубцы Т в левых грудных отведениях. В нашем исследовании, напротив, частота ХСН была выше у мужчин: 52% vs 29%, $p = 0,075$. Частота ХСН у пациентов с негативными зубцами Т в левых грудных отведениях вдвое превышала таковую у пациентов без негативных зубцов Т в V_5 - V_6 : 64% vs 32%, $p = 0,063$, однако различия были недостоверны. Возможно, это связано с относительно небольшим размером нашей когорты.

Есть ряд работ, в которых продемонстрировано, что уровень СРБ является предиктором развития ХСН, независимо от ее этиологии, и может нарастать пропорционально функциональному классу ХСН [18, 36]. В нашем исследовании уровень СРБ также вошел в математическую модель, оценивающую риск развития ХСН, однако выше мы продемонстрировали данные о его связи с развитием устойчивой ЖТ, независимо от наличия ХСН. В математическую модель для расчета риска летального исхода входят как уровень СРБ, так и ФК ХСН, при этом значимость уровня СРБ в этом уравнении значительно превосходит таковую ФК ХСН. Это говорит о том, что, по всей видимости, при АДПЖ СРБ не является прямым следствием развития у пациентов ХСН, а в большей степени отражает вклад неспецифических воспалительных механизмов в прогрессирование заболевания.

Снижение вольтажа QRS – интересный и максимально простой в применении предиктор развития ХСН (ОР 2,6, $p = 0,037$). В литературе есть лишь единичные работы, посвященные снижению вольтажа у пациентов с АДПЖ: в них в качестве предикторов неблагоприятных аритмических событий используются различные коэффициенты, полученные при сравнении вольтажа в различных отведениях [172]. Отметим, что как самостоятельный предиктор развития ХСН данный признак при кардиомиопатиях до сих пор не рассматривался (он есть в малых факторах риска ВСС при АДПЖ), хотя есть данные о корреляции низкого вольтажа с наличием гистологических и электроанатомических рубцов [67].

Еще одно интересное исследование в отношении предикторов неблагоприятных исходов было проведено группой итальянских ученых. Они взяли комбинированную конечную точку для аритмических событий, которая включала в себя ВСС, гемодинамически нестабильную ЖТ, электрический шторм и общую сердечно-сосудистую смертность [139]. Не совсем понятно, почему к аритмическим событиям была отнесена общая сердечно-сосудистая смертность у пациентов с АДПЖ, по всей видимости, авторы считают, что вероятность фатальных аритмий у умерших пациентов была высока. Наиболее значимыми предикторами этих событий стали

синкопальные состояния в анамнезе, наличие устойчивой ЖТ, МА, а также выполнение пациентами упражнений, сопряженных со значительными физическими нагрузками [139]. Последний фактор не учитывался в нашем исследовании, а остальные три также фигурировали в наших данных при различных неблагоприятных исходах.

В настоящей работе нами разработаны калькуляторы риска летального исхода, развития устойчивой ЖТ и ХСН. Аналогичных публикаций мы не встретили. Возможно внедрение этих калькуляторов риска в клиническую практику, однако следует помнить, что при расчете рисков всегда подразумевается вероятностный подход: ни один калькулятор не является абсолютным, и его чувствительность и специфичность максимальны именно на той когорте пациентов, на которой он был разработан. То же самое касается любых предикторов: несомненно, все предложенные нами модели нуждаются в дальнейшей проверке на независимых выборках больных.

Калькулятор для оценки вероятности адекватных срабатываний ИКД мы не разрабатывали, в связи с небольшим количеством наблюдений (в нашей когорте 13 пациентов с ИКД, в то время как остальные математические модели разрабатывались более чем на 50 наблюдениях). Тем не менее анализ независимых предикторов оправданных срабатываний ИКД у пациентов с АДПЖ представлял большой практический интерес и показал, что наиболее значимым предиктором является увеличение КДР ЛЖ $\geq 5,0$ см ($p = 0,038$). Среди других предикторов, которые близки к достоверным, фигурировали устойчивая ЖТ и обмороки в анамнезе, давность заболевания более 5,5 года, а также низкий вольтаж комплекса QRS. На наш взгляд, отсутствие статистической достоверности ряда потенциальных предикторов является именно следствием относительно небольшого числа пациентов с ИКД. Несомненно, они должны приниматься в расчет при определении показаний к имплантации устройства и заслуживают дальнейшего изучения, так как могут стать статистически достоверными при большем количестве пациентов с ИКД.

В заключение раздела о предикторах обратимся к данным обзора литературы на эту тему, который был опубликован ведущими учеными в области изучения АДПЖ, *Hugh Calkins*, *Domenico Corrado* и *Frank Marcus*. На основании собственного опыта они выделили наиболее значимые факторы риска, которые должны приниматься во внимание при принятии решения об имплантации ИКД. На их взгляд, это мужской пол, частая ЖЭС, устойчивая ЖТ, статус про-банда, наличие структурных изменений, кардиогенные обмороки, наличие нескольких мутаций или мутации в гене *TMEM43*, а также участие в соревновательных видах спорта, требующих выносливости [43]. Большая часть этих факторов нашла отражение в виде независимых факторов риска ВСС в Рекомендациях по ведению пациентов с АДПЖ от 2015 г. [68].

В нашем исследовании наиболее значимыми предикторами, на которые следует ориентироваться при оценке необходимости имплантации ИКД, стали объем ПП ≥ 80 мл,

КДР ЛЖ $\geq 5,0$ см при ЭхоКТ и наличие неустойчивой ЖТ (последняя является «большим» фактором риска и в действующих Рекомендациях [68]). При стратификации риска ВСС у больных с промежуточным риском при увеличении КДР ЛЖ $\geq 5,0$ см или объема ПП ≥ 80 мл целесообразно принимать решение в пользу имплантации ИКД.

* * *

В нашей работе рассмотрены основные формы АДПЖ, которые легли в основу клинической классификации этой нозологии, определяющей спектр диагностических и лечебных мероприятий, а также прогноза заболевания. В данной классификации учитывается отсутствие или наличие сопутствующего миокардита при каждой из клинических форм. Продemonстрировано, что описанные клинические формы стабильны во времени и не склонны к переходу одна в другую. Изучен вклад генетических и воспалительных механизмов в развитие каждой из форм, показано, что он неодинаков и должен учитываться при ведении каждого конкретного пациента.

Обсуждался один из самых интригующих вопросов – взаимоотношение АДПЖ и сопутствующего миокардита. Миокардит у этих пациентов может иметь как первичную природу, так и быть следствием сложных аутоиммунных процессов, во втором случае его течение может быть скрытым, однако при этом он будет способствовать прогрессированию основного заболевания. При этом наличие как миокардита, так и патогенных мутаций достоверно не влияло на частоту неблагоприятных исходов, что лишний раз подтверждает важность комплексного влияния каждого из них на течение болезни.

С неблагоприятными исходами ассоциировались наличие устойчивой ЖТ, повышение уровня СРБ, что также демонстрирует важную роль воспаления в патогенезе заболевания, дилатация камер сердца и снижение систолической функции ЛЖ и ПЖ, а также снижение вольтажа комплексов QRS. Предложены калькуляторы риска летальности, возникновения устойчивой ЖТ и развития ХСН. Описаны особенности медикаментозного, в том числе противовоспалительного, и интервенционного лечения в каждой клинической форме в сопоставлении с группой сравнения.

Основное ограничение данной работы – относительно небольшой размер основной группы, что делало в ряде случаев затруднительным использование некоторых статистических методов при анализе и сравнении отдельных малых подгрупп. Дальнейшее наблюдение за данным пациентами и расширение российской когорты пациентов с АДПЖ представляется нам важной и интересной задачей.

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 соответственно.

5. Выявлены гено-фенотипические корреляции между мутациями в гене RKP2 и развитием развернутой аритмической формой, 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, этализин и соталол. Наиболее значимыми предикторами оправданного срабатывания ИКД был КДР ЛЖ ≥ 5 см (HR 9,5), смерти – повышение СРБ $\geq 0,6$ мг/дл (HR 22), ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (HR 32,8); устойчивой ЖТ – объем правого предсердия ≥ 80 мл (HR 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 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. В качестве антиаритмической терапии в отношении желудочковых нарушений ритма у пациентов с АДПЖ максимально эффективны амиодарон (при всех клинических формах), этаизин (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.

7. 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CRYAB	–	ген кристаллина
CTTNA3	–	ген α T-катенина
DES	–	ген десмина
DSC2	–	ген десмоколлина
DSG2	–	ген десмоглеина 2
DSP	–	ген десмоплакина
EMD	–	ген эмерина
FLNC	–	ген филамина C
JUP	–	ген плакоглобина
LDB3	–	ген LIM-связывающего домена
LMNA	–	ген ламина
PKP2	–	ген плакофилина
PLN	–	ген фосфоламбана
SCN5A	–	ген α -субъединицы натриевых каналов
TGF β 3	–	ген, трансформирующий фактор роста β -3
TMEM43	–	ген трансмембранного белка 43
TTN	–	ген титина
CMV	–	Cytomegalovirus
EBV	–	Epstein Barr virus
HHV6	–	Human Herpes Virus 6
HHV8	–	Human Herpes Virus 8
HR	–	hazard ratio (относительный риск)
HSV1	–	Simplex Virus Type 1
HSV2	–	Herpes Simplex Virus Type 2
PVB19	–	Parvovirus B19
VZV	–	Varicella zoster virus
JHU	–	Johns Hopkins University
ICIN	–	Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands
AB	–	атриовентрикулярный
АДПЖ	–	аритмогенная дисплазия правого желудочка
АНФ	–	антигены ядер кардиомиоцитов
АПФ	–	ангиотензинпревращающий фермент
Ат	–	антикардиальные антитела
АтВПС	–	антигены волокон проводящей системы сердца
АтГМК	–	антигены гладкой мускулатуры
АтКМЦ	–	антигены кардиомиоцитов
АтЭ	–	антигены эндотелия

ВСС	–	внезапная сердечная смерть
ГБ	–	гипертоническая болезнь
ГКМП	–	гипертрофическая кардиомиопатия
ГКС	–	глюкокортикостероиды
ГХ	–	гидроксихлорохин
ДИ	–	доверительный интервал
ДКМП	–	дилатационная кардиомиопатия
ЖТ	–	желудочковая тахикардия
ЖЭС	–	желудочковые экстрасистолы
ЗС	–	задняя стенка
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИКД	–	имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИСТ	–	иммуносупрессивная терапия
КАГ	–	коронароангиография
КДО	–	конечный диастолический объем
КДР	–	конечный диастолический размер
КМП	–	кардиомиопатия
КСО	–	конечный систолический объем
ЛЖ	–	левый желудочек
ЛНПГ	–	левая ножка пучка Гиса
ЛП	–	левое предсердие
МА	–	мерцательная аритмия
МЖП	–	межжелудочковая перегородка
МР	–	митральная регургитация
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МСКТ	–	мультиспиральная компьютерная томография
НЖЭС	–	наджелудочковые экстрасистолы
НКМ	–	некомпактный миокард
ОШ	–	отношение шансов
ПВТ	–	противовирусная терапия
ПЖ	–	правый желудочек
ПЗР	–	передне-задний размер
ПНПГ	–	правая ножка пучка Гиса
ПП	–	правое предсердие
ППЖ	–	поздние потенциалы желудочков
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РЧА	–	радиочастотная абляция
СДЛА	–	систолическое давление в легочной артерии
СРБ	–	С-реактивный белок
СССУ	–	синдром слабости синусового узла
ТК	–	трехстворчатый клапан

ТП	–	трепетания предсердий
ТР	–	трикуспидальная регургитация
ТЭЛА	–	тромбоэмболия легочной артерии
ФВ	–	фракция выброса
ФЖ	–	фибрилляция желудочков
ФК	–	функциональный класс
ФТК	–	Факультетская терапевтическая клиника имени В.Н. Виноградова
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭКГ ВР	–	ЭКГ высокого разрешения
ЭКС	–	электрокардиостимулятор
ЭМБ	–	эндомиокардиальная биопсия
ЭхоКГ	–	эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белецкая, Л.В. Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии / Л.В. Белецкая, Т.А. Данилова // Иммунолюминесценция в медицине / под ред. Е.Н. Левиной. – М.: Медицина, 1997. – С. 145–183.
2. Благова, О.В. «Идиопатические» аритмии: возможности комплексной нозологической диагностики и дифференцированного лечения / О.В. Благова, А.В. Недоступ, В.А. Сулимов и др. // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 4. – С. 28–38.
3. Благова, О.В. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений / О.В. Благова, А.В. Недоступ, Н.С. Морозова и др. // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 4. – С. 85–94.
4. Благова, О.В. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики) / О.В. Благова, Ю.В. Осипова, А.В. Недоступ и др. // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 9. – С. 30–40.
5. Гордеева, М.В. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти у молодых людей / М.В. Гордеева, Л.Б. Митрофанова, А.В. Пахомов и др. // Вестник аритмологии. – 2012. – № 69. – С. 38–48.
6. Данилова, Т.А. Гетерофильные антитела к антигенам интерстициальной соединительной ткани и эндотелия сосудов миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Данилова Т.А., Куприянова А.Г., Куренкова Л.Г. и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2004. – № 3. – С. 5–8.
7. Меркурьева, А.Б. Влияние фазы менструального цикла на развитие фибрилляции желудочков у пациентки с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка в сочетании с удлиненным интервалом QT / А.Б. Меркурьева, С.М. Яшин, Я.Ю. Думпис // Вестник аритмологии. – 2010. – № 62. – С. 69–74.
8. Митрофанова, Л.Б. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка и вирусная инфекция: возможные сочетания и роль в генезе желудочковых тахиаритмий / Л.Б. Митрофанова, О.В. Бещук, Р.Б. Татарский, Д.С. Лебедев // Вестник аритмологии. – 2010. – № 58. – С. 15–20.
9. Митрофанова, Л.Б. Диагностика аритмогенной дисплазии правого желудочка по эндомиокардиальной биопсии и роль вирусов в патогенезе заболевания / Л.Б. Митрофанова, О.В. Бещук, Е.Ю. Наумова // Архив патологии. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 27–30.
10. Митрофанова, Л.Б. Прижизненное и посмертное морфологическое исследование и магнитно-резонансная томография аритмогенной дисплазии правого желудочка /

Л.Б. Митрофанова, Н.А. Митрофанов, В.В. Грохотова и др. // Архив патологии. – 2010. – Т. 75, № 6. – С. 9–15.

11. Певзнер, А.В. Дифференциально-диагностические подходы и выбор методов лечения у больных вазовагальными обмороками: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05 / Певзнер Александр Викторович. – М., 2013. – 44 с.

12. Яшин, С.М. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка / С.М. Яшин, Я.Ю. Думпис, А.Б. Вайнштейн, Ю.В. Шубик, М.М. Медведев. – СПб., 2009. – С. 6.

13. Alcalai, R. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair / R. Alcalai, S. Metzger, S. Rosenheck, V. Meiner, T. Chajek-Shaul // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42(2). – P. 319–327.

14. Angelini, A. Endomyocardial biopsy in right ventricular cardiomyopathy / A. Angelini, G. Thiene, G.M. Boffa, I. Calliari et al. // Int. J. Cardiol. – 1993. – Vol. 40(3). – P. 273–282.

15. Antoniadou, L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos Disease) in families from Greece and Cyprus: genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis / L. Antoniadou, A. Tsatsopoulou, A. Anastasakis, P. Syrris et al. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. P. 2008–2016.

16. Aquaro, G. Usefulness of Combined Functional Assessment by Cardiac Magnetic Resonance and Tissue Characterization Versus Task Force Criteria for Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / G. Aquaro, A. Barison, G. Todiere, C. Grigoratos et al. // Am. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 118(11). – P. 1730–1736.

17. Aras, D. Arrhythmogenic Noncompaction Cardiomyopathy: Is There an Echocardiographic Phenotypic Overlap of Two Distinct Cardiomyopathies? / D. Aras, O. Ozeke, S. Cay, F. Ozcan et al. // J. Cardiovasc. Ultrasound. – 2015. – Vol. 23(3). – P. 186–190.

18. Araújo, J.P. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review / J.P. Araújo, P. Lourenço, A. Azevedo, F. Friões et al. // J. Card. Fail. – 2009. – Vol. 15(3). – P. 256–266.

19. Asimaki, A. Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy / A. Asimaki, S. Kapoor, E. Plovie, A.K. Arndt et al. // Sci. Transl. Med. – 2014. – Vol. 6(240). – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4471875>.

20. Azaouagh, A. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update / A. Azaouagh, S. Churzidse, T. Konorza et al. // Clin. Res. Cardiol. – 2011. – Vol. 100(5). – P. 383–394.

21. Basso, C. Arrhythmogenic right ventricular Cardiomyopathy / C. Basso, D. Corrado, F.I. Marcus, A. Nava, G. Thiene // Lancet. – 2009. – Vol. 373(9671). – P. 1289–1300.

22. Basso, C. Arrhythmogenic right ventricular Cardiomyopathy / C. Basso, D. Corrado, B. Bauce, G. Thiene // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5(6). – P. 1233–1246.
23. Basso, C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: dysplasia, dystrophy or myocarditis? / C. Basso, G. Thiene, D. Corrado, A. Angelini et al. // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 983–991.
24. Basso, C. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria / C. Basso, F. Ronco, F. Marcus, A. Abudurehman et al. // *European Heart Journal.* – 2008. – Vol. 29(22). – P. 2760–2771.
25. Bauce, B. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations / B. Bauce, A. Rampazzo, C. Basso, E. Mazzotti et al. // *Heart Rhythm.* – 2011. – Vol. 8(11). – P. 1686–1695. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3205183>.
26. Bauce, B. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations / B. Bauce, C. Basso, A. Rampazzo, G. Beffagna et al. // *Eur. Heart. J.* – 2005. – Vol. 26(16). – P. 1666–1675.
27. Beffagna, G. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1 / G. Beffagna, G. Occhi, A. Nava, L. Vitiello et al. // *Cardiovascular Research.* – 2005. – Vol. 65(2). – P. 366–373.
28. Behzad, M.A. A Nine-Year-Old Girl With Left Ventricle Non-Compaction and Skin Lesions (Carvajal Syndrome) / M.A. Behzad, M. Poria, N. Shadab, F. Sareh // *Iran J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 25(4). – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4575803>.
29. Bhonsale, A. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers / A. Bhonsale, J.A. Groeneweg, C.A. James, D. Dooijes et al. // *Eur. Heart. J.* – 2015. – Vol. 36(14). – P. 847–855.
30. Bhonsale, A. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverterdefibrillator implantation for primary prevention / A. Bhonsale, C.A. James, C. Tichnell, B. Murray et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58(14). – P. 1485–1496.
31. Bhonsale, A. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy – associated desmosomal mutation carriers / A. Bhonsale, C.A. James, C. Tichnell, B. Murray et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 6(3). – P. 569–578.
32. Blomstrom-Lundqvist, C. A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia / C. Blomstrom-Lundqvist, K.G. Sabel, S.B. Olsson // *Br Heart J.* – 1987. – Vol. 58(4). – P. 477– 488.
33. Bonny, A. C-reactive protein in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and relationship with ventricular tachycardia / A. Bonny, N. Lellouche, I. Ditah,

F. Hidden-Lucet et al. // *Cardiol. Res. Pract.* – 2010. – Vol. 2010. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943123>.

34. Bosman, L.P. Predicting Arrhythmic Risk in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis / L.P. Bosman, A. Sammani, C.A. James, J. Cadrin-Tourigny et al. // *Heart Rhythm.* – 2018. – Vol. 15(7). – P. 1097–1107.

35. Bowles, N.E. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / N.E. Bowles, J. Ni, F. Marcus, J. Towbin // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39(5). – P. 892–895.

36. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2148–2159.

37. Brignole, M. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope / M. Brignole, A. Moya, J. Deharo, A. Elliott et al. // *Eur. Heart. J.* – 2018. – Vol. 39(21). – P. 1883–1948. – URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/21/1883/4939241>.

38. Buja, G. Right ventricular cardiomyopathy in identical and nonidentical young twins / G. Buja, A. Nava, L. Daliento, R. Scognamiglio et al. // *Am Heart J.* – 1993. – Vol. 126(5), Nov. – P. 1187–1193.

39. Burke, A.P. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? / A.P. Burke, A. Farb, G. Tashko, R. Virmani // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97(16). – P. 1571–1580.

40. Calabrese, F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia: is there a role for viruses? / F. Calabrese, C. Basso, E. Carturan et al. // *Cardiovascular Pathology.* – 2006. – Vol. 15(1). – P. 11–17.

41. Calkins, H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / H. Calkins // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2013. – Vol. 38(3). – P. 103–123.

42. Calkins, H. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy – Three Decades of Progress / H. Calkins // *Circulation Journal.* – 2015. – Vol. 79(5). – P. 902–913.

43. Calkins, H. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / H. Calkins, D. Corrado, F. Marcus // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136(21). – P. 2068–2082. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792>.

44. Campian, M.E. Assessment of inflammation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / M.E. Campian, H.J. Verberne, M. Hardziyenka, E. de Groot et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2010. – Vol. 37. – P. 2079–2085.

45. Campian, M.E. Early inflammatory response during development of right ventricular heart failure in a rat model / M.E. Campian, M. Hardziyenka, K. de Bruin, B.L.F. van Eck-Smit et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 653–658.

46. Campuzano, O. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: severe structural alterations are associated with inflammation / O. Campuzano, M. Alcalde, A. Iglesias, C. Barahona-Dussault et al. // *J. Clin. Pathol.* – 2012. – Vol. 65(12). – P. 1077–1083.
47. Campuzano, O. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / O. Campuzano, M. Alcalde, C. Allegue et al. // *J. Med. Genet.* – 2013. – Vol. 50. – P. 280–289.
48. Carlson, M.D. Right ventricular outflow tract ventricular tachycardia: detection of previously unrecognized anatomic abnormalities using cine magnetic resonance imaging / M.D. Carlson, R.D. White, R.G. Trohman, L.P. Adler et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24(3). – P. 720–727.
49. Chelko, S.P. Central role for GSK3 β in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy / S.P. Chelko, A. Asimaki, P. Andersen, D. Bedja et al. // *JCI Insight.* – 2016. – Vol. 1(5). – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861310>.
50. Chimenti, C. Histologic Findings in Patients With Clinical and Instrumental Diagnosis of Sporadic Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / C. Chimenti, M. Pieroni, A. Maseri et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2004. – Vol. 43(12). – P. 2306–2313.
51. Chin, T.K. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases / T.K. Chin, J.K. Perloff, R.G. Williams et al. // *Circulation.* – 1990. – Vol. 82(2). – P. 507–513.
52. Christensen, A.H. Myocarditis Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / A.H. Christensen, J.H. Svendsen // *JACC.* – 2009. – Vol. 54(7). – P. 663–664.
53. Coonar, A.S. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21 / A.S. Coonar, N. Protonotarios, A. Tsatsopoulou, E.W. Needham et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97(20). – P. 2049–2058.
54. Corcioli, F. Tissue persistence of parvovirus B19 genotypes in asymptomatic persons / F. Corcioli, K. Zakrzewska, A. Rinieri et al. // *J. Med. Virol.* – 2008. – Vol. 80(11). – P. 2005–2011.
55. Corrado, D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and sports activity / D. Corrado, A. Zorzi // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36(27). – P. 1708–1710.
56. Corrado, D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment / D. Corrado, C. Basso, G. Thiene // *Heart.* – 2000. – Vol. 83(5). – P. 588–595.
57. Corrado, D. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? / D. Corrado, C. Basso, G. Rizzoli, M. Schiavon, G. Thiene // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42(11). – P. 1959–1963.
58. Corrado, D. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death / D. Corrado, A. Nava, G. Buja, B. Martini et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27(2). – P. 443–448.

59. Corrado, D. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / D. Corrado, L. Leoni, M.S. Link, B.P. Della et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108(25). – P. 3084–3091.
60. Corrado, D. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / D. Corrado, C. Basso, K. Pilichou, G. Thiene. – *Heart*. – 2011. – Vol. 97(7). – P. 530–539.
61. Corrado, D. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia / D. Corrado, H. Calkins, M.S. Link, L. Leoni et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122(12). – P. 1144–1152.
62. Corrado, D. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes / D. Corrado, C. Basso, M. Schiavon, G. Thiene // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339(6). – P. 364–369.
63. Corrado, D. Spectrum of clinicopathologic manifestation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study / D. Corrado, C. Basso, G. Thiene, W.J. McKenna et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30(6). – P. 1512–1520.
64. Corrado, D. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases / D. Corrado, G. Thiene, A. Nava, L. Rossi, N. Pennelli // *Am. J. Med.* – 1990. – Vol. 89(5). – P. 588–596.
65. Corrado, D. Sudden death in young people with apparently isolated mitral valve prolapsed / D. Corrado, C. Basso, A. Angelini, G. Thiene // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1997. – Vol. 27(11). – P. 1097–1105.
66. Corrado, D. Thiene does implantable cardioverter-defibrillator therapy modify the natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / D. Corrado, L. Leoni, G. Buja // *Italian Heart J.* – 2004. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. 72–75.
67. Corrado, D. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia / D. Corrado, C. Basso, L. Leoni, B. Tokajuk et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51(7). – P. 731–739.
68. Corrado, D. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia: an international task force consensus statement / D. Corrado, T. Wichter, M.S. Link, R.N. Hauer et al. // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 3227–3237.
69. Corrado, D. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program / D. Corrado, C. Basso, A. Pavei, P. Michieli et al. // *JAMA*. – 2006. – Vol. 296(13). – P. 1593–1601.
70. Cox, M.G. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Diagnostic Task Force Criteria. Impact of New Task Force Criteria / M.G. Cox, J.J. van der Smagt, M. Noorman et al. // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2010. – Vol. 3(2). – P. 126–133.

71. Dalal, D. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: a United States Experience / D. Dalal, K. Nasir, Ch. Bomma, K. Prakasa et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112(25). – P. 3823–3832.
72. Dalal, D. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / D. Dalal, R. Jain, H. Tandri et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50(5). – P. 432–440.
73. De la Grandmaison, G.L. Is there progress in the autopsy diagnosis of sudden unexpected death in adults? / G.L. de la Grandmaison // *Forensic Science International*. – 2006. – Vol. 156 (2-3). – P. 138–144.
74. De Noronha, S.V. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: a pathological study / S.V. de Noronha, S. Sharma, M. Papadakis, S. Desai et al. // *Heart*. – 2009. – Vol. 95(17). – P. 1409–1414.
75. Douglas, P.S. Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles / P.S. Douglas, M.L. O'Toole, W.D.B. Hiller, N. Reichel // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 15(1). – P. 64–69.
76. Elliott, P. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29(2). – P. 270–276.
77. Elmaghawry, M. A global perspective of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / M. Elmaghawry, M. Alhashemi, A. Zorzi, M.H. Yacoub // *Global Cardiology Science and Practice*. – 2013. – Vol. 2012(2). – P. 81–91.
78. Finsterer, J. Role of desmoplakin mutations in the pathogenesis of non-compaction / J. Finsterer, C. Stöllberger // *EP Europace*. – 2015. – Vol. 7(2). – P. 334. – URL: <https://academic.oup.com/europace/article/17/2/334/2802580>.
79. Fontaine, G. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathies: Clinical Forms and Main Differential Diagnoses / G. Fontaine, F. Fontaliran, R. Frank // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1532–1535.
80. Fontaine, G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / G. Fontaine, F. Fontaliran, J.L. Herbert et al. // *Ann. Rev. Med.* – 1999. – Vol. 50. – P. 17–35.
81. Fontaine, G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia back in force / G. Fontaine, H.S. Chen // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113(10). – P. 1735–1739.
82. Fontaine, G. Outcome of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Apropos of 4 case / G. Fontaine, C. Brestescher, F. Fontaliran et al. // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1995. – Vol. 88(7). – P. 973–979.

83. Fontaine, G. Stimulation studies and epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery / G. Fontaine, G. Guiraudon, R. Frank et al. // *Reentrant Arrhythmias* / Ed. by H. E. Kulbertus. – Lancaster, PA: MTP Publishers, 1977. – P. 334–350.
84. Fontaine, G. Sus-decalage du segment ST en derivations precordiales droites et mort subite: relation avec la dysplasie ventriculaire droite arythmogene / G. Fontaine, O. Piot, P.S. Sohal, Y. Issi et al. // *Arch. Mai. Coeur.* – 1996. – Vol. 89. – P. 1323–1329.
85. Fontaine, G. The arrhythmogenic right ventricle: dysplasia versus cardiomyopathy / G. Fontaine, F. Fontaliran, F.R. Andrade, E. Velazquez et al. // *Heart Vessels.* – 1995. – Vol. 10(5). – P. 227–235.
86. Fontaine, G. The multiple facets of right ventricular cardiomyopathies / G. Fontaine // *European Heart Journal.* – 2011. – Vol. 32, Issue 9, 1 May 2011, Pages 1049–1051, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr088>
87. Fontaine, G. Ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a 16-year experience / G. Fontaine, J. Tonet, Y. Gallais, et al. // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2000. – Vol. 2(6). – P. 498–506.
88. Fontaliran, F. Signification del infiltrats lymphoplasmocytaires dans la dyplasia ventriculaire droite arythmogene / F. Fontaliran, G. Fontaine, C. Brestescher, J. Labrousee, F. Vilde // *Arch. Mal. Coeur.* – 1995. – Vol. 88(7). – P. 1021–1028.
89. Fox, P.R. Spontaneously occurring arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the domestic cat: A new animal model similar to the human disease / P.R. Fox, B.J. Maron, C. Basso, S.K. Liu, G. Thiene // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102(15). – P. 1863–1870.
90. Fressart, V. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy:spectrum of mutations and clinical impact in practice / V. Fressart, G. Duthoit, E. Donal, V. Probst et al. // *Europace.* – 2010. – Vol. 12(6). – P. 861–868.
91. Fye, W.B. Giovanni Maria Lancisi, 1654–1720 / W.B. Fye // *Clinical Cardiology.* – 1990. – Vol. 13(9). – P. 670–671.
92. Gallo, P. Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / P. Gallo, G. D'Amati, F. Pelliccia // *Hum. Pathol.* – 1992. – Vol. 23(8). – P. 948–952.
93. Garcia, F.C. Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / F.C. Garcia, V. Bazan, E.S. Zado, J.F. Ren, F.E. Marchlinski // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120(5). – P. 366–375.
94. Garcia-Gras, E. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / E. Garcia-Gras, R. Lombardi, M.J. Giocondo, J.T. Willerson et al. // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116(7). – P. 2012–2021.

95. Gemayel, C. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / C. Gemayel, A. Pelliccia, P.D. Thompson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38(7). – P. 1773–1781.
96. Gerlis, L.M. Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhl's anomaly versus arrhythmogenic right ventricular dysplasia / L.M. Gerlis, S.C. Schmidt-Ott, S.Y. Ho, R.H. Anderson // *Br. Heart J.* – 1993. Vol. 69(2). – P. 142–150.
97. Gilotra, N.A. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia / N.A. Gilotra, A. Bhonsale, C.A. James, A.S.J. te Riele et al. // *Circ Heart Fail.* – 2017. – Vol. 10(9). – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003819>.
98. Girard, F. Catastrophic global heart failure in a case of non arrhythmogenic right ventricular dysplasia / F. Girard, G. Fontaine, F. Fontaliran, O. Zenati, P. Gajdos // *Heart Vessels.* – 1997. – Vol. 12(3). – P. 152–154.
99. Groeneweg, J.A. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members / J.A. Groeneweg, A. Bhonsale, C.A. James, A.S. te Riele et al. // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2015. – Vol. 8(3), Jun. – P. 437–446.
100. Hariharan, V. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mutations alter shear response without changes in cell–cell adhesion / V. Hariharan, A. Asimaki, J.E. Michaelson, E. Plovie et al. // *Cardiovascular Research.* – 2014. – Vol. 104(4). – P. 280–289.
101. Hashimura, H. Radiologic-Pathologic Correlation of Primary and Secondary Cardiomyopathies: MR Imaging and Histopathologic Findings in Hearts from Autopsy and Transplantation / H. Hashimura, F. Kimura, H. Ishibashi-Ueda, Y. Morita et al. // *RadioGraphics.* – 2017. – Vol. 37(3). – URL: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2017160082>.
102. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia / N.A. Gilotra, A. Bhonsale, C.A. James, A.S.J. te Riele et al. // *Circ. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 10(9). – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003819>.
103. Heim, A. Enterovirus heart disease of adults: a persistent, limited organ infection in the presence of neutralizing antibodies / A. Heim, I. Grumbach, S. Hake, G. Muller et al. // *J. Med. Virol.* – 1997. – Vol. 53(3). – P. 196–204.
104. Henningsen, K.M.A. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion / K.M.A. Henningsen, S.K. Therkelsen, H. Bruunsgaard, K.S. Krabbe et al. // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* – 2009. – Vol. 69(3). – P. 425–432.
105. Herren, T. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a not so rare 'disease of the desmosome' with multiple clinical presentations / T. Herren, P.A. Gerber, F. Duru // *Clin. Res. Cardiol.* – 2009. – Vol. 98(3). – P. 141–158.

106. Hershberger, R.E. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture / R.E. Hershberger, D.J. Hedges, A. Morales // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2013. – Vol. 10(9). – P. 531–547. – URL: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2013.105>.
107. Hoffmayer, K.S. Electrocardiographic comparison of ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and right ventricular outflow tract tachycardia / K.S. Hoffmayer, O.N. Machado, G.M. Marcus et al. // *JACC.* – 2011. – Vol. 58(8). – P. 831–838.
108. Hulot, J.S. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / J.S. Hulot, X. Jouven, J.P. Empana, R. Frank, G. Fontaine // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110(14). – P. 1879–1884.
109. Ilyas, S. Sudden death and isolated right ventricular noncompaction cardiomyopathy: report of 2 autopsied adult cases / S. Ilyas, C. Ganote, D. Lajoie, J. Robertson, K. Cline-Parhamovich // *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* – 2013. – Vol. 34(3). – P. 225–227.
110. Indik, J.H. Do patients with right ventricular outflow tract ventricular arrhythmias have a normal right ventricular wall motion? A quantitative analysis compared to normal subjects / J.H. Indik, W.J. Dallas, T. Ovitt, T. Wichter et al. // *Cardiology.* – 2005. – Vol. 104. – P. 10–15.
111. James, C.A. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers / C.A. James, A. Bhonsale, C. Tichnell, B. Murray et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62(14). – P. 1290–1297.
112. James, T.N. Apoptosis and the heart / T.N. James // *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / dysplasia* / Ed. by: A. Nava, L. Rossi, G. Thiene. – Amsterdam: Elsevier, 1997. – P. 113–138.
113. Jenni, R. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults / R. Jenni, E. Oechslin, B. van der Loo // *Heart.* – 2007. – Vol. 93(1). – P. 11–15. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1861330>.
114. Kimura, Y. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: What are the risk factors? / Y. Kimura, T. Noda, T.A. Matsuyama, Y. Otsuka et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 241. – P. 288–294.
115. Kostis, W.J. Troponin-I elevation in a young man with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / W.J. Kostis, R.J. Tedford, D.L. Miller, S.P. Schulman, G.F. Tomaselli // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 22(1). – P. 49–53.
116. Lancisi, G.M. *De subitaneis mortibus* / G.M. Lancisi. – Rome: Friderici Gleditsch, 1709. – 371 p.
117. Lancisi, G.M. *De motu cordis et aneurysmatibus, opus posthumum in duas partes divisum* / G.M. Lancisi. – Rome: Giovanni Maria Salvioni, 1728. – 166 p.

118. Larsson, E. Sudden unexpected cardiac death among young Swedish orienteers-morphological changes in heart and other organs / E. Larsson, L. Wesslen, O. Lindquist et al. // *APMIS*. –1999. – Vol. 107, № 3. – P. 325–336.
119. Lazaros, G. Naxos disease presenting with ventricular tachycardia and troponin elevation / G. Lazaros, A. Anastasakis, D. Tsiachris, P. Dilaveris et al. // *Heart Vessels*. – 2009. – Vol. 24(1). – P. 63–65.
120. Leclercq, J.F. Characteristics, prognosis and treatment of the ventricular arrhythmias of right ventricular dysplasia / J.F. Leclercq, P. Coumel // *Eur. Heart J.* – 1989. – Vol. 10(Suppl D). – P. 61–67.
121. Lemola, K. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre / K. Lemola, C. Bruckhorst, U. Helfenstein, E. Oechslin et al. // *Heart*. – 2005. – Vol. 91(9). – P. 1167–1172.
122. Link, M.S. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators / M.S. Link, P.J. Wang, C.J. Haugh, M.K. Homoud et al. // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 1997. – Vol. 1. – P. 41–48.
123. Link, M.S. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment / M.S. Link, D. Laidlaw, B. Polonsky, W. Zareba et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64(2). – P. 119–125.
124. Lobo, F.V. Right ventricular dysplasia: morphological findings in 13 cases / F.V. Lobo, H.A. Heggteit, J. Butany, M.D. Silver, J.E. Edwards // *Can. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 8(3). – P. 261–268.
125. Lombardi, R. Genetic fate mapping identifies second heart field progenitor cells as a source of adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / R. Lombardi, J. Dong, G. Rodriguez et al. // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 104(9). – P. 1076–1084.
126. Lopez-Ayala, J.M. A mutation in the Z-line Cypher/ZASP protein is associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / J.M. Lopez-Ayala, M. Ortiz-Genga, I. Gomez-Milanes // *Clin. Genet.* – 2015. – Vol. 88(2). – P. 172–176.
127. Lopez-Ayala, J.M. Desmoplakin truncations and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: haracterizing a phenotype / J.M. Lopez-Ayala, I. Gomez-Milanes, J.J. Sanchez Munoz, F. Ruiz-Espejo et al. // *Europace*. – 2014. – Vol. 16(12). – P. 1838–1846.
128. Mallat, Z. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / Z. Mallat, A. Tedjin, F. Fontaliran et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335(16). – P. 1190–1196.
129. Marcus, F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia / F. Marcus, W. McKenna, D. Sherrill, C. Basso et al. // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 806–814.
130. Marcus, F. The Mystery of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy From Observation to Mechanistic Explanation / F. Marcus, J.A. Towbin // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1794–1795.

131. Marcus, F.I. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review / F.I. Marcus, G. Fontaine // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1995. – Vol. 18(6). – P. 1298–1314.
132. Marcus, F.I. Long-term follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease / F.I. Marcus, G.H. Fontaine, R. Frank, J.J. Gallagher, M.J. Reiter // *Eur Heart J.* – 1989. – Vol. 10(suppl D). – P. 68–73.
133. Marcus, F.I. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases / F.I. Marcus, G.H. Fontaine, G. Guiraudon, R. Frank et al. // *Circulation.* – 1982. – Vol. 65(2). – P. 384–398.
134. Marcus, F.I. Strengths and weaknesses of the task force criteria: proposed modifications in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / F.I. Marcus, D. Sherrill // *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Dysplasia* / Ed. By: F.I. Marcus, A. Nava, G. Thiene. – Milan, Italy: Springer Verlag, 2007. – P. 97–104.
135. Marcus, G.M. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Report From the North American ARVC Registry / G.M. Marcus, D.V. Glidden, B. Polonsky, W. Zareba et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54(7). – P. 609–615.
136. Marra, M.P. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance / M.P. Marra, L. Leoni, B. Bauce et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5(1). – P. 91–100.
137. Matsumori, A. Coxsackie virus B3 perimyocarditis in the right ventricle / A. Matsumori, C. Kawai // *J. Pathology* – 1980. – Vol. 131(2). – P. 97–106.
138. Mayosi, B.M. Identification of Cadherin 2 (CDH2) Mutations in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / B.M. Mayosi, M. Fish, G. Shaboodien, E. Mastantuono et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2017. – Vol. 10(2). – URL: <https://www.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCGENETICS.116.001605>.
139. Mazzanti, A. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk / A. Mazzanti, K. Ng, A. Faragli, R. Maragna et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68(23). – P. 2540–2550.
140. McKenna, W.J. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology / W.J. McKenna, G. Thiene, A. Nava, F. Fontaliran et al. // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 71(3). – P. 215–218.
141. McKoy, G. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) / G. McKoy, N. Protonotarios, A. Crosby, A. Tsatsopoulou et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355(9221). – P. 2119–2124.

142. Migliore, F. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / F. Migliore, A. Zorzi, M. Silvano, M. Bevilacqua et al. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 6(1). – P. 167–176.
143. Möhr, A.J. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in a dog / A.J. Möhr, R.M. Kirberger // *J. S. Afr. Vet. Assoc.* – 2000. – Vol. 71(2). – P. 125–130.
144. Murray, B. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a review of molecular and clinical literature / B. Murray // *J. Genet. Couns.* – 2012. – Vol. 21(4). – P. 494–504.
145. Naccarella, F. Malignant ventricular arrhythmias in patients with right bundle branch block and persistent ST segment elevation in V₁–V₃; a probable arrhythmogenic cardiomyopathy of right ventricle / F. Naccarella // *G. Ital. Cardiol.* – 1993. – Vol. 23(12). – P. 1219–1222.
146. Nademanee, K. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men / K. Nademanee, G. Veerakul, S. Nimmannit, V. Chaowakul et al. // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96(8). – P. 2595–2600.
147. Nasir, K. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria / K. Nasir, C. Bomma, H. Tandri et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 10(12). – P. 1527–1534.
148. Nava, A. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A. Nava, B. Bauce, C. Basso, M. Muriago et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36(7). – P. 2226–2233.
149. Nava, A. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families / A. Nava, G. Thiene, B. Canciani et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1988. – Vol. 12(5). – P. 1222–1228.
150. Norgett, E.E. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, wooly hair and keratoderma / E.E. Norgett, S.J. Hatsell, L. Carvajal-Huerta, J.C. Cabezas et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2000. – Vol. 9(18). – P. 2761–2766.
151. Norman, M. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy / M. Norman, M. Simpson, J. Mogensen, A. Shaw et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112(5). – P. 636–642.
152. Norman, M.W. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: perspectives on disease / M.W. Norman, W.J. McKenna // *Z. Kardiol.* – 1999. – Vol. 88(8). – P. 550–554.
153. Okada, R. Pathology of the conduction system in Pokkuri disease (sudden death of unknown etiology in young men) / R. Okada, K. Gotoh // *Cardiac Arrhythmias: Recent Progress in Investigation and Management* / Ed. by: T. Iwa, G. Fontaine. – Hague, Netherlands: Elsevier Science Publishers, 1988. – P. 177–188.

154. Pai, J.K. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women / J. K. Pai, T. Pischon, J. Ma et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, no. 25. – P. 2599–2610.
155. Patel, H.C. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / H.C. Patel, H. Calkins // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* – 2010. – Vol. 12(6). – P. 598–613.
156. Patrianakos, A.P. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and troponin release. Myocarditis or the “hot phase” of the disease? / A.P. Patrianakos, N. Protonotarios, E. Nyktari, K. Pagonidis et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 157, Issue 2. – P. e26–e28.
157. Paul, M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update on pathophysiology, genetics, diagnosis, and risk stratification / M. Paul, T. Wichter, L. Fabritz, J. Waltenberger et al. // *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* – 2012. – Vol. 23(3). – P. 186–195.
158. Peters, S. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital / S. Peters, M. Trümmel, W. Meyners // *International Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol. 97(3), Dec. – P. 499–501.
159. Peters, S. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy / S. Peters, H. Peters, L. Thierfelder // *Int. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 71(3). – P. 243–250.
160. Petersen, S.E. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging / S.E. Petersen, J.B. Selvanayagam, F. Wiesmann et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46(1). – P. 101–105.
161. Philips, B. Outcomes and VT recurrence characteristics after epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / B. Philips, A.S. te Riele, A. Sawant, V. Karedy et al. // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12(4). – P. 716–725.
162. Pieroni, M. High Prevalence of Myocarditis Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Differential Diagnosis by Electroanatomic Mapping-Guided Endomyocardial Biopsy / M. Pieroni, A.D. Russo, F. Marzo, G. Pelargonio et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53, № 8. – P. 682–689.
163. Protonotarios, N. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis / N. Protonotarios, A. Tsatsopoulou, P. Patsourakos, D. Alexopoulos et al. // *British Heart Journal*. – 1986. – Vol. 56(4). – P. 321–326.
164. Ramond, F. Homozygous PKP2 deletion associated with neonatal Left Ventricle Non Compaction / F. Ramond, A. Janin, S.D. Filippo, V. Chanavat et al. // *Clin. Genet.* – 2017. – Vol. 91(1). – P. 126–130.
165. Rampazzo, A. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A. Rampazzo, A. Nava, S. Malacrida, G. Beffagna et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 71(5). – P. 1200–1206.

166. Rampazzo, A. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24 / A. Rampazzo, A. Nava, G. Danieli, G. Buja et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 1994. – Vol. 3(6). – P. 959–962.
167. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathy // *Brit. Heart J.* – 1980. – Vol. 44. – P. 672–673.
168. Richardson, P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies / P. Richardson, W. McKenna, M. Bristow, B. Maisch et al. // *Circulation.* – 1995. – Vol. 93(5). – P. 841–842.
169. Rigato, I. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / I. Rigato, B. Bauce, A. Rampazzo, A. Zorzi et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2013. – Vol. 6(6). – P. 533–542.
170. Romero, J. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC/D): A Systematic Literature Review / J. Romero, E. Mejia-Lopez, C. Manrique, R. Lucariello1 // *Clinical Medicine Insights: Cardiology.* – 2013. – Vol. 7. – P. 97–114.
171. Saberniak, J. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members / J. Saberniak, N.E. Hasselberg, R. Borgquist, P.G. Platonov et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16(12). – P. 1337–1344.
172. Saguner, A.M. Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / A.M. Saguner, S. Ganahl, S.H. Baldinger, A. Kraus et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113(10). – P. 1728–1734.
173. Sato, P.Y. Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes / P.Y. Sato, H. Musa, W. Coombs, G. Guerrero-Serna et al. // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 105(6). – P. 523–526.
174. Schinkel, A.F. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications / A.F. Schinkel // *Circ. Arrhythm Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 6(3). – P. 562–568.
175. Schron, E.B. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks / E.B. Schron, D.V. Exner, Q. Yao et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105(5). – P. 589–594.
176. Sen-Chowdhry, S. Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment / S. Sen-Chowdhry, R.D. Morgan, J.C. Chambers, W.J. McKenna // *Annu Rev. Med.* – 2010. – Vol. 61. – P. 233–253.

177. Sen-Chowdhry, S. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical presentation, diagnosis, and management / S. Sen-Chowdhry, M.D. Lowe, S.C. Sporton, W.J. McKenna // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 117(9). – P. 685–695.
178. Sen-Chowdhry, S. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype / S. Sen-Chowdhry, S.K. Prasad, P. Syrris et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48(10). – P. 2132–2140.
179. Sen-Chowdhry, S. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, D. Ward, A. Asimaki et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115(13). – P. 1710–1720.
180. Sen-Chowdhry, S. Desmoplakin disease in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: early genotypephenotype studies / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, W.J. McKenna // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26(16). – P. 1582–1584.
181. Sen-Chowdhry, S. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, S.K. Prasad, S.E. Hughes et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52(25). – P. 2175–2187.
182. Sen-Chowdhry, S. Mutational heterogeneity, modifier genes, and environmental influences contribute to phenotypic diversity of arrhythmogenic cardiomyopathy / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, A. Pantazis, G. Quarta et al. // *Circulation Cardiovascular Genetics.* – 2010. – Vol. 3(4). – P. 323–330.
183. Smith, W. Guidelines for the Diagnosis and Management of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy / W. Smith // *Heart, Lung and Circulation.* – 2011. – Vol. 20(12). – P. 757–760.
184. Song, Z.-Z. A combination of right ventricle hypertrabeculation/noncompaction and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / Z.-Z. Song // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2008. – Vol. 6(63). – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631473>.
185. Stöllberger, C. Carvajal syndrome with oligodontia, hypoacusis, recurrent infections, and noncompaction / C. Stöllberger, I. Vujic, E. Wollmann, J. Freudenthaler, J. Finsterer // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 203. – P. 825–827.
186. Stöllberger, C. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction / C. Stöllberger, J. Finsterer // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17(1). – P. 91–100.
187. Stöllberger, C. Morphology does not always explain pathogenesis. Intensive cardiac, neurologic, and genetic investigations are required for noncompaction / C. Stöllberger, J. Finsterer // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 145(2). – P. 254–255.
188. Tabib, A. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

and/or dysplasia / A. Tabib, R. Loire, L. Chalabreysse, D. Meyronnet et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108(24). – P. 3000–3005.

189. Tamaru, Y. Absence of bcl-2 expression by activated CD45RO + T lymphocytes in acute infectious mononucleosis supporting their susceptibility to programmed cell death / Y. Tamaru, T. Miyawaki, K. Iwai, T. Tsuji et al. // *Blood*. – 1993. – Vol. 82(2). – P. 521–527.

190. Tandri, H. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging / H. Tandri, M. Saranathan, R. Rodriguez, C. Martinez et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45(1). – P. 98–103.

191. Taylor, M. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes / M. Taylor, S. Graw, G. Sinagra, C. Barnes et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 876–885.

192. Tedford, R.J. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / R.J. Tedford, C. James, D.P. Judge et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59(3). – P. 289–290.

193. Thiene, G. May active myocarditis mimick arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy phenotype by electroanatomic mapping? / G. Thiene, C. Basso, D. Corrado // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 54, № 13. – P. 1190.

194. Thiene, G. Novel heart diseases requiring transplantation / G. Thiene, A. Angelini, C. Basso, F. Calabrese, M. Valente // *Adv. Clin. Path.* – 1998. – Vol. 2(1). – P. 65–73.

195. Thiene, G. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people / G. Thiene, A. Nava, D. Corrado, L. Rossi, N. Pennelli // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318(3). – P. 129–133.

196. Thiene, G. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? / G. Thiene, D. Corrado, A. Nava, L. Rossi et al. // *Eur. Heart J.* – 1991. – Vol. 12 (suppl D). – P. 22–25.

197. Thomas, B. Is it Myocarditis or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy? / B. Thomas, N.J. Tavares // *JACC*. – 2009. – Vol. 54(7). – P. 663.

198. Towbin, J.A. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a paradigm of overlapping disorders / J.A. Towbin // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2008. – Vol. 13(4). – P. 325–326.

199. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies / M.F. Ortiz-Genga, S. Cuenca, M.D. Ferro, E. Zorio et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68(22). – P. 2440–2451.

200. Tufekcioglu, O. Two cardiomyopathies in one heart / O. Tufekcioglu, D. Aras, O. Sahin, K. Ergun et al. // *Echocardiography*. – 2006. – Vol. 23(6). – P. 519–521.

201. Turrini, P. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / P. Turrini, A. Angelini, G. Thiene et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 83(8). – P. 1214–1219.
202. Uhl, H.S. A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle / H.S. Uhl // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* – 1952. – Vol. 91(3). – P. 197–205.
203. Van Spaendonck-Zwarts, K.Y. DNA analysis in inherited cardiomyopathies: current status and clinical relevance / K.Y. van Spaendonck-Zwarts, M.P. van den Berg, J.P. van Tintelen // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 31(Suppl. 1). – P. S46–S49.
204. Ward, D. Diagnosis: task force criteria including modifications for family members / D. Ward, P. Syrris, S. Sen-Chowdhry, W.J. McKenna // *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia* / Ed. by: B.I. Marcus, A. Nava, G. Thiene. – Milan: Springer Verlag, 2007. – P. 87–96.
205. Watkins, D.A. Clinical features, survival experience, and profile of plakophilin-2 gene mutations in participants of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy registry of South Africa / D.A. Watkins, N. Hendricks, G. Shaboodien, M. Mbele et al. // *Heart Rhythm.* – 2009. – Vol. 6(suppl). – P. S10–S17.
206. Wichter, T. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD? / T. Wichter, T.M. Paul, L. Eckardt, P. Gerdes et al. // *Herz.* – 2005. – Vol. 30(2). – P. 91–101.
207. Wichter, T. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia / T. Wichter, M. Borggrefe, W. Haverkamp, X. Chen, G. Breithardt // *Circulation.* – 1992. – Vol. 86(1). – P. 29–37.
208. Wichter, T. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients / T. Wichter, M. Paul, C. Wollmann, T. Acil et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109(12). – P. 1503–1508.
209. Williams, G.T. Molecular regulation of apoptosis: Genetic controls on cell death / G.T. Williams, C.A. Smith // *Cell.* – 1993. – Vol. 74(5). – P. 777–779.
210. Williams, T. Novel desmoplakin mutation: juvenile biventricular cardiomyopathy with left ventricular non-compaction and acantholytic palmoplantar keratoderma / T. Williams, W. Machann, L. Kühler, H. Hamm et al. // *Clin. Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 100(12). – P. 1087–1093.
211. Wlodarska, E.K. Isolated ventricular noncompaction mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – a study of nine patients / E.K. Wlodarska, O. Wozniak, M. Konka, D. Piotrowsk-Kownacka et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 145(1). – P. 107–111.

212. Wlodarska, E.K. Thromboembolic complications in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / E.K. Wlodarska, O. Wozniak, M. Konka, W. Rydlewska-Sadowska et al. // *Europace*. – 2006. – Vol. 8(8). – P. 596–600.

213. Zipes, D.P. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) / D.P. Zipes, A.J. Camm, M. Borggrefe et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48(5). – P. e247–346.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Информация для пациента (добровольца)

Уважаемый пациент(-ка)!

Вас приглашают принять участие в исследовании в рамках диссертационной работы «Аритмогенная дисплазия правого желудочка: клинические формы болезни, значение сопутствующего миокардита, подходы к лечению».

Исследование проводит врач-кардиолог Лутохина Юлия Александровна под руководством профессора кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России д.м.н. Благовой Ольги Владимировны.

Пожалуйста, внимательно прочтите этот документ. В нём содержится информация об исследовании. Все интересующие Вас вопросы Вы можете обсудить с врачом-исследователем и с близкими людьми. После того, как Вы ознакомитесь с данным документом и примете решение участвовать в исследовании, Вам нужно будет поставить подпись и дату в информированном согласии в двух экземплярах. Один подписанный и датированный экземпляр информации для пациента с формой информированного согласия останется у Вас.

Участие в исследовании добровольное. Если Вы откажетесь, или, подписав согласие, измените свое решение в любое время в ходе исследования без объяснения причин, это не повлияет на качество оказания Вам медицинской помощи.

Вас приглашают участвовать в этом исследовании, что обусловлено подозрением на наличие у Вас заболевания под названием «Аритмогенная дисплазия правого желудочка». Это генетическое (врожденное) заболевание, которое часто является наследственным и характеризуется изменениями в правом желудочке сердца (постепенным замещением мышечной ткани жировой и фиброзной), в результате чего могут возникать серьезные, угрожающие жизни нарушения ритма сердца, а также, в ряде случаев, развиваться сердечная недостаточность. Данная патология требует применения специальных методов обследования для подтверждения диагноза, особого подхода к лечению и длительного непрерывного наблюдения в связи с прогрессирующим характером болезни.

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

Если Вы согласитесь принять участие в исследовании, помимо стандартных методов диагностики, включенных в медико-экономические стандарты оказания медицинской помощи (общий, биохимический, иммунологический анализы крови, уровень гормонов щитовидной железы,

общий анализ мочи, электрокардиограмма (далее – ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография), Вам будут проведены **следующие дополнительные анализы и обследования**:

1. Анализы крови (забор крови будет осуществляться одномоментно с забором крови на анализы, предусмотренные медико-экономическими стандартами оказания медицинской помощи, при госпитализации в стационар. Таким образом, дополнительной пункции вены не требуется, в связи с чем отсутствуют какие бы то ни было дополнительные риски).

- диагностика кардиотропной вирусной инфекции. Данный анализ позволяет выявить в крови ДНК вирусов, способных вызывать миокардит – воспаление сердечной мышцы. Для этого анализа требуется около 1,5 мл венозной крови.

- анализ крови на антикардиальные антитела. Это исследование позволяет выявить антитела, которые организм может вырабатывать к собственному сердцу, выстилке кровеносных сосудов, проводящей системе сердца, и определить их количество, что позволит нам диагностировать миокардит. Для этого анализа требуется около 2,0 мл венозной крови.

- генетическое обследование (генетическое консультирование, ДНК-диагностика). Данное исследование направлено на выявление мутаций в генах плакофилина, десмоплакина, десмоглеина и других генов, патологические изменения в которых могут вести к развитию такого заболевания как аритмогенная дисплазия правого желудочка. Для анализа необходимо около 1,5 мл венозной крови.

2. Инструментальные методы диагностики:

- магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием (МРТ сердца с контрастом). Для уточнения диагноза и тактики лечения Вам будет предложено проведение данного исследования (на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова или ЛРЦ Росздрава, или НЦССХ им. А.Н.Бакулева). Это позволит оценить объем, размеры, локальную сократимость и фракцию выброса правого желудочка, что является важным для диагностики аритмогенной дисплазии правого желудочка. Вы ложитесь на специальную выдвижную кушетку. Эта кушетка задвигается, перемещая Вас в большую «трубу», томограф. Обычно томография длится от 15 до 30 минут. Для МРТ сердца используется контрастное вещество – гадолиний. Для того чтобы гадолиний мог выводиться почками, не оказывая на них токсического действия, он используется в виде комплекса с диэтилентриаминпентауксусной кислотой. Этот препарат вводят внутривенно через кубитальный катетер в дозе 0,2 мл/кг (10-15 мл для взрослых) после аллергопробы. Гадолиний крайне редко вызывает аллергию, не ведет к почечной недостаточности и безопасен для детей. Через 20 минут после введения контрастного вещества исследование повторяется.

- ЭКГ высокого разрешения. Этот метод диагностики похож на обычную ЭКГ. Отличия состоят в том, что несколько иначе располагаются грудные электроды и кардиограмма регистрируется в течение 10 минут. Всё это время Вы спокойно лежите на кушетке. ЭКГ высокого разрешения при помощи математических методов позволяет выделить и анализировать низкоамплитудные сигналы, недоступные для анализа при использовании традиционных методов регистрации ЭКГ и содержащие важную диагностическую информацию. Одна из важнейших областей применения данного метода – выявление поздних потенциалов желудочков, что является малым критерием аритмогенной дисплазии правого желудочка.

Проведение большинства исследований не потребует материальных затрат с Вашей стороны, кроме тех исследований, которые не проводятся на базе университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им.И.М.Сеченова (анализ крови на маркеры кардиотропной вирусной инфекции на базе НИИ эпидемиологии в соответствии с ценами данной лаборатории; анализ крови на антикардиальные антитела на базе ФНЦ трансплантологии им. В.И.Шумакова в соответствии с ценами данной лаборатории). Также, для уточнения диагноза и тактики лечения, Вам будет предложено выполнение МРТ сердца с гадолинием на базе других учреждений в соответствии с ценами учреждения, в случае невозможности выполнения данного исследования на базе Первого МГМУ им.И.М.Сеченова.

Проведение каждого исследования будет обсуждаться с Вами отдельно. На проведение исследований, которые сопряжены с определенным риском (установка кубитального катетера, магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием), а также связаны с использованием конфиденциальной информации относительно Вас и Вашей семьи (генетическое исследование), Вам будет предложено дать **отдельное письменное согласие**. Предполагается использование общепринятых в Первом МГМУ им. И.М.Сеченова согласий на обследование в рамках медико-экономических стандартов и на проведение ряда стандартных инструментальных исследований.

Выше участие в исследовании продлится 1 год. Первое обследование проводится во время настоящей госпитализации, затем через год (с Вами свяжется врач) или при ухудшении Вашего самочувствия.

В процессе обследования Вам будет проводиться лечение, соответствующее Вашему диагнозу.

Возможная польза для Вас от участия в исследовании – получение дополнительной информации о состоянии Вашего здоровья, которая может уточнить диагноз и тем самым повысить эффективность проводимого лечения и улучшить прогноз; проведение коррекции лечения по результатам проводимых в рамках научного исследования обследований.

Все сведения, полученные из Вашей медицинской карты, истории болезни, будут рассматриваться как конфиденциальная информация. Вы имеете право получить доступ к информации о состоянии своего здоровья. Результаты данного исследования могут быть опубликованы без указания на Вашу личность.

Контактные телефоны, по которым Вы можете получить дополнительную информацию:

врач-исследователь – Лутохина Юлия Александровна, 8(917)596-39-07;

научный руководитель – Благова Ольга Владимировна, 8(916)834-91-69.

Исследование проводится на базе кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

Наш адрес: г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6. Университетская клиническая больница № 1 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Телефон 8(499)248-62-33

Форма информированного согласия

Я _____
прочитал(-а) информацию о научном исследовании «Аритмогенная дисплазия правого желудочка: клинические формы болезни, значение сопутствующего миокардита, подходы к лечению» и согласен(-а) в нем участвовать.

Мне была предоставлена возможность задать любые вопросы о моем участии в исследовании и получить на них ответы, и у меня было достаточно времени, чтобы принять решение о добровольном участии в исследовании.

Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на мое последующее лечение.

Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Я получил(-а) экземпляр «Информации для пациента с формой информированного согласия».

Ф.И.О. пациента/пациентки
(печатными буквами)

Подпись пациента/пациентки

Дата и время

Ф.И.О. врача-исследователя
(печатными буквами)

Подпись врача-исследователя

Дата и время