

# Аритмогенная дисплазия правого желудочка

 А.В. Струтынский, А.Б. Глазунов, Е.Н. Бонзелюк, А.П. Баранов

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней Лечебного факультета РГМУ*

**Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ)** — неишемическая кардиомиопатия, первично поражающая **правый желудочек (ПЖ)**. Она характеризуется наличием зон гипокинеза в свободной стенке ПЖ с фиброзно-жировыми изменениями его миокарда и ассоциирована с тяжелыми аритмиями, происходящими из ПЖ. Термин АДПЖ был предложен G. Fontaine в 1977 г., используются также термины “аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия” и “аритмогенная болезнь ПЖ”.

АДПЖ является важной причиной желудочковой аритмии у детей и молодых людей. По-видимому, болезнь более распространена у мужчин, в 30–50% случаев она имеет семейный анамнез. Описано наследование АДПЖ по аутосомно-доминантному типу с меняющейся степенью экспрессии. В настоящее время выявлено 8 различных мутаций, связанных с АДПЖ (ARVD1–ARVD8), однако у половины семей с АДПЖ, подвергнутых генетическому исследованию, не было обнаружено связи заболевания с этими мутациями.

Особым вариантом АДПЖ является **болезнь Наксоса** с аутосомно-рецессивным наследованием. Впервые болезнь была описана на греческом острове Наксос, среди населения которого ее распространенность превышает 90%. Болезнь Наксоса связана с геном, кодирующим белок плакоглобин и локализующимся на коротком плече 17-й хромосомы (17q21). В настоящее время болезнь Наксоса определяется как триада: АДПЖ, кератоз ладоней и подошв и “шерстистые волосы”. Клинические проявления болезни Наксоса более выражены, чем доминантного варианта АДПЖ.

Выделяют также патогенетически близкий к АДПЖ синдром Карваяла (Carvajal), возникающий вследствие мутации гена десмоплакина (бр24) и наследуемый по аутосомно-рецессивному типу.

## Распространенность

В популяционных исследованиях в США показана распространенность АДПЖ на уровне 1 : 10000, хотя некоторые исследования предполагают более высокую частоту — до 1 : 1000. Считается, что АДПЖ ответственна за 17% случаев **внезапной сердечной смерти (ВСС)** у молодых пациентов. В Италии АДПЖ более распространена (4 : 1000) и служит наиболее частой причиной ВСС у молодых пациентов.

## Патогенез

Патогенез АДПЖ в настоящее время недостаточно изучен. Считается, что важную роль в развитии этого синдрома играет апоптоз. Неясно, ограничиваются ли изменения только правым желудочком. Поражение начинается с субэпикардиальной зоны ПЖ и продвигается в сторону эндокарда. Итоговое трансмуральное повреждение, возможно, вносит свой вклад в формирование хронической аневризмы ПЖ. Рабочий миокард остается в субэндокардиальной зоне и в трабекулах ПЖ, которые при этом могут гипертрофироваться.

Аневризматическое расширение ПЖ отмечено на аутопсии у 50% пациентов с АДПЖ. Чаще всего аневризма локализована в диафрагмальной, верхушечной или инфундибулярной области ПЖ (эти зоны известны как “треугольник дисплазии”). Левый желудочек (ЛЖ) поражается у

50–70% пациентов – обычно это происходит на поздних стадиях болезни и связано с плохим прогнозом.

Патогенетически выделяют два типа АДПЖ: жировая инфильтрация и фиброзно-жировая инфильтрация.

Первый вариант (**жировая инфильтрация**) ограничивается правым желудочком. Происходит частичное или субтотальное замещение миокарда ПЖ жировой тканью без утолщения его стенки, преимущественно поражаются его верхушечные и инфундибулярные области. ЛЖ и межжелудочковая перегородка (МЖП) обычно не затронуты. В области поражения в половине случаев обнаруживаются невоспалительные инфильтраты, что является признаком дегенерации и некроза кардиомиоцитов.

Второй вариант (**фиброзно-жировая инфильтрация**) связан с замещением кардиомиоцитов на фиброзно-жировую ткань. В 2/3 случаев отмечается очаговый миокардит (воспалительные инфильтраты, преимущественно Т-клеточные). Атрофия миокарда развивается вследствие повреждения и апоптоза клеток, что приводит к утончению свободной стенки ПЖ (менее 3 мм). Миоциты замещаются на фиброзно-жировую ткань. Преимущественно поражаются зоны входа и выхода из ПЖ, а также верхушка. В некоторых случаях возможно также повреждение свободной стенки ЛЖ, изменения МЖП редки. Поврежденные зоны склонны к формированию аневризм.

### Нарушения ритма при АДПЖ

При АДПЖ аритмии исходят из пораженного ПЖ. Спектр нарушений ритма включает частые желудочковые экстрасистолы, **желудочковую тахикардию** (ЖТ) и фибрилляцию желудочков. Наиболее частым нарушением ритма при АДПЖ является мономорфная ЖТ, исходящая из области выводного тракта ПЖ. Механизм инициации желудочковой аритмии при АДПЖ неясен, изучаются варианты триггерной ак-

тивности и ри-ентри (повторного входа волны возбуждения). Возникновение аритмий обычно связано с физическими нагрузками; предполагается, что они чувствительны к катехоламинам.

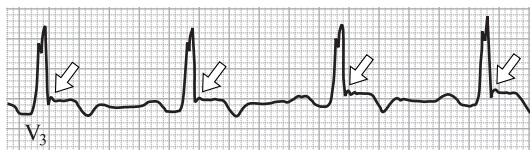
На ЭКГ комплексы желудочковых экстрасистол обычно демонстрируют отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо. У некоторых пациентов встречаются полиморфные желудочковые экстрасистолы, что предполагает наличие нескольких аритмогенных локусов или путей проведения. При ЖТ из области выводного тракта на ЭКГ отмечается вертикальное положение ЭОС.

### Диагностика

Первым проявлением АДПЖ в 80% случаев становится потеря сознания или ВСС. Остальные 20% пациентов обращаются к врачу из-за учащенных сердцебиений или других проявлений ЖТ. Симптомы часто возникают на фоне физических нагрузок. Часто первые признаки АДПЖ отмечаются в подростковом возрасте, однако были описаны случаи возникновения аритмии у детей.

**Дифференциально-диагностический ряд** при АДПЖ включает следующие заболевания и синдромы:

- застойная сердечная недостаточность;
- оперированная тетрада Фалло;
- аномалия Эбштейна;
- аномалия Уля;
- дефект межпредсердной перегородки;
- частичный аномальный венозный возврат;
- приобретенная болезнь сердца;
- порок трехстворчатого клапана;
- легочная гипертензия;
- инфаркт правого желудочка;
- тахикардия по типу ри-ентри на фоне блокады ножки пучка Гиса;
- идиопатическая правожелудочковая тахикардия.



ЭКГ: стрелками указаны  $\epsilon$ -волны.

При подозрении на АДПЖ рекомендуется комплексная **программа обследования**, включающая ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), электрофизиологическое исследование (ЭФИ), ЭКГ с нагрузочным тестом и магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца.

Изменения на **ЭКГ** отмечаются у 90% пациентов с АДПЖ. Наиболее частым отклонением является инверсия зубца Т в отведениях  $V_1$ – $V_3$ . Однако это неспецифический симптом, который может быть расценен как вариант нормы у женщин, детей младше 12 лет и при блокаде правой ножки пучка Гиса.

Сама блокада правой ножки пучка Гиса часто встречается у пациентов с АДПЖ. Скорее это связано с задержкой активации ПЖ, чем с существенными изменениями в правой ножке пучка Гиса.

Примерно у половины пациентов с АДПЖ отмечается  $\epsilon$ -волна. Она описывается как небольшая зазубрина в конце комплекса QRS (рисунок) и вызывается, по-видимому, замедленной межжелудочковой проводимостью. Иногда можно встретить  $\epsilon$ -волну на рутинной ЭКГ, однако чаще она регистрируется при ЭКГ высокого разрешения.

Эктопические комплексы, наблюдаемые на ЭКГ при АДПЖ, чаще всего имеют морфологию блокады левой ножки пучка Гиса, при этом их ЭОС расположена под углом от  $-90^\circ$  до  $+110^\circ$ . Источник эктопических комплексов обычно находится в одной из трех зон жировой дегенерации (“треугольник дисплазии”): области выводного тракта ПЖ, области трехстворчатого клапана или верхушке ПЖ.

**ЭКГ высокого разрешения** используется для выявления поздних потенциалов и  $\epsilon$ -волн у пациентов с АДПЖ.

**ЭхоКГ** может выявить расширенный и гипокинетичный ПЖ с очень тонкой свободной стенкой. Дилатация ПЖ может привести к расширению кольца трехстворчатого клапана и появлению регургитации. Также возможно наличие парадоксальных движений МЖП.

При **МРТ сердца** может быть обнаружена жировая инфильтрация свободной стенки ПЖ – жировая ткань дает более интенсивный сигнал на  $T_1$ -взвешенных изображениях. Однако не всегда можно отличить жировую ткань, расположенную внутри миокарда, от жировой ткани на эпикарде, которая часто имеется у здоровых пациентов. Кроме того, область трехстворчатого клапана бывает трудно отличить от атрио-вентрикулярной борозды, которая богата жировой тканью.

МРТ сердца может визуализировать крайнее истончение и акинез свободной стенки ПЖ. Однако в норме свободная стенка ПЖ может быть толщиной около 3 мм, что делает данный критерий менее чувствительным.

**Вентрикулография ПЖ** считается “золотым стандартом” в диагностике АДПЖ. Признаком АДПЖ служит акинетическое или дискинетическое выпячивание, локализованное в инфундибулярной, верхушечной или подклапанной области ПЖ. Специфичность метода достигает 90%, однако его результативность зависит от опыта исследователя.

**Трансвенозная биопсия ПЖ** может быть высокоспецифичной для АДПЖ, однако обладает низкой чувствительностью. О наличии АДПЖ свидетельствует следующий гистологический состав биоптата:  $>3\%$  жировой ткани,  $>40\%$  фиброзной ткани и  $<45\%$  миоцитов. Ложноположительным может быть заключение при других состояниях с жировой инфильтрацией ПЖ, на-

пример при алкогольной болезни сердца или мышечной дистрофии Дюшенна–Беккера. Чаще встречаются ложноотрицательные результаты, поскольку болезнь обычно прогрессирует от эпикарда к эндокарду, а биопсия берется из субэндокардиальной зоны, к тому же поражение миокарда имеет очаговый характер. Кроме того, так как при АДПЖ часто наблюдается выраженное истончение свободной стенки ПЖ, то нередко биопсию берут из МЖП, которая обычно не поражена.

При посмертном гистологическом исследовании признаком АДПЖ служит замещение миокарда ПЖ жировой или фиброзно-жировой тканью по всей толщине свободной стенки.

Стандартизованное **генетическое обследование** в настоящее время не разработано.

Патогномоничных критериев АДПЖ пока не разработано. McKenna W.J. et al. (1991 г.) предложили следующие **диагностические критерии АДПЖ**, среди которых выделяют большие и малые критерии. О наличии АДПЖ свидетельствует наличие 2 больших критериев, или сочетания 1 большого и 2 малых критериев, или сочетания 4 малых критериев.

### Большие критерии

1. Дисфункция ПЖ:
  - выраженная дилатация и снижение фракции выброса ПЖ при минимальном поражении ЛЖ или без такового;
  - локальная аневризма ПЖ;
  - выраженная сегментарная дилатация ПЖ.
2. Гистологическая характеристика:
  - фиброзно-жировое замещение миокарда при эндомикардиальной биопсии.
3. Нарушения проводимости:
  - $\epsilon$ -волна в отведениях  $V_1-V_3$ ;
  - локальное удлинение ( $>100$  мс) комплекса QRS в отведениях  $V_1-V_3$ .
4. Семейный анамнез:
  - наличие АДПЖ у близких родственников, подтвержденное гистологическим

исследованием при аутопсии или хирургическом вмешательстве.

### Малые критерии

1. Дисфункция ПЖ:
  - умеренная глобальная дилатация и/или уменьшение фракции выброса ПЖ при нормальных показателях ЛЖ;
  - умеренная сегментарная дилатация ПЖ;
  - локальный гипокинез ПЖ.
2. Нарушения проводимости:
  - инвертированный зубец Т в отведениях  $V_2$  и  $V_3$  у пациентов старше 12 лет при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса;
  - поздние потенциалы на ЭКГ высокого разрешения.
3. Аритмии:
  - желудочковая тахикардия с морфологией комплексов, напоминающей блокаду левой ножки пучка Гиса;
  - частая желудочковая экстрасистолия ( $>1000$  экстрасистол в сутки);
4. Семейный анамнез:
  - ВСС близких родственников в возрасте моложе 35 лет;
  - наличие АДПЖ у близких родственников (клинический диагноз, основанный на данных критериях).

### Течение заболевания

АДПЖ долгое время протекает бессимптомно. У большинства пациентов в молодом возрасте при проведении скрининговых тестов (в связи с обнаружением АДПЖ у родственников) характерных отклонений не отмечается.

У многих пациентов симптоматика связана с ЖТ (сердцебиения, синкопальные состояния). Возможны симптомы, связанные с правожелудочковой недостаточностью: отеки нижних конечностей, застойная гепатомегалия с повышением уровней в крови печеночных ферментов. К сожалению, нередко первым проявлением болезни становится ВСС.

АДПЖ является прогрессирующим заболеванием. Со временем ПЖ поражается всё больше, что приводит к правожелудочковой недостаточности. Недостаточность ПЖ развивается раньше, чем появляется дисфункция ЛЖ. Однако к тому времени, когда у пациентов развиваются признаки выраженной недостаточности ПЖ, гистологически уже можно обнаружить поражение ЛЖ. В некоторых случаях поражение ЛЖ более выражено, что приводит к бивентрикулярной сердечной недостаточности с появлением фибрилляции предсердий и высокого риска тромбоэмболических осложнений.

### Лечение

Целью лечения АДПЖ является уменьшение риска внезапной сердечной смерти. Это приводит к клинической проблеме: как выбрать профилактическое лечение для асимптомных пациентов, выявленных при семейном скрининге. Считается, что **с повышенным риском ВСС связаны следующие характеристики** пациентов с АДПЖ:

- молодой возраст;
- профессиональные занятия спортом;
- отягощенный семейный анамнез;
- дисфункция ПЖ со сниженной фракцией выброса;
- распространение заболевания на ЛЖ;
- синкопальные состояния;
- эпизоды желудочковой аритмии.

**Методы лечения** включают фармакологическую терапию, катетерную абляцию, установку **имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)**, а также трансплантацию сердца. Перед принятием решения о тактике лечения проводится ЭФИ с программируемой стимуляцией, чтобы получить дополнительную информацию о прогнозе заболевания.

**Лекарственная терапия** АДПЖ включает подавление аритмий и профилактику тромбозов. Используются соталол (наиболее эффективен), амиодарон,  $\beta$ -блокаторы

(метопролол). Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в замедлении прогрессирования кардиомиопатии при АДПЖ не доказана. При снижении фракции выброса и дискинезии ПЖ показано длительное лечение ангиоагглянтами (варфарин) для профилактики тромбоэмболических осложнений.

**Катетерная абляция** может быть использована для лечения неподдающейся терапии желудочковой тахикардии. Успех достигается в 60–90% случаев. К сожалению, прогрессирующий характер заболевания приводит к частым (до 60%) рецидивам с образованием нового аритмогенного локуса. Показаниями для катетерной абляции служат рефрактерная к медикаментозному лечению ЖТ и частые пароксизмы ЖТ после установки ИКД, вызывающие быструю разрядку батареи.

**Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор** является наиболее эффективным методом профилактики ВСС. Однако финансовые причины не позволяют имплантировать эти устройства всем пациентам с установленным или предполагаемым диагнозом АДПЖ.

Показаниями для установки ИКД при АДПЖ являются:

- остановка сердца вследствие ЖТ или фибрилляции желудочков;
- симптомная ЖТ, не индуцируемая при программированной стимуляции во время ЭФИ;
- неэффективность лекарственной терапии, выбранной после ЭФИ;
- тяжелое поражение ПЖ с плохой переносимостью ЖТ;
- ВСС ближайшего родственника.

Поскольку ИКД обычно устанавливаются путем трансвенозного доступа в ПЖ, возможны осложнения при установке ИКД и его дальнейшем ношении. Из-за крайнего истончения ПЖ во время имплантации возможна перфорация его стенки с развитием тампонады сердца, поэтому прилага-

ются все усилия для установки электрода дефибриллятора в область МЖП. После имплантации ИКД прогрессирование заболевания может привести к фиброзно-жировой дисплазии в области установленного электрода, что вызовет снижение чувствительности электрода (с плохим распознаванием ЖТ или фибрилляции желудочков) или невозможность стимуляции желудочков.

**Трансплантация сердца** редко используется для лечения АДПЖ. Вопрос о трансплантации может возникнуть при тяжелой бивентрикулярной сердечной недостаточности и неэффективности медикаментозной терапии.

Все родственники первой линии пациента с АДПЖ должны быть обследованы на АДПЖ. Это необходимо для установления характера наследования заболевания. Если не показано иное, скрининг должен начинаться с обследования подростков и включать следующие методики: ЭКГ, ЭхоЭКГ, ЭКГ с нагрузочным тестом, ЭКГ высокого разрешения, длительное мониторирование ЭКГ по Холтеру, МРТ сердца.

### Рекомендуемая литература

Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: Бино, 2003.

Седов В.М., Яшин С.М., Шубик Ю.В. Аритмогенная дисплазия/кардиопатия правого желудочка // Вестник аритмологии. 2000. № 20. С. 23–30.

Фомина И.Г., Сеницын В.Е., Сеницына М.Г. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка // Вестник аритмологии. 2003. № 31. С. 80–86.

Corrado D., Basso C., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment // Heart. 2000. V. 83. № 5. P. 588–595.

Fontaine G., Gallais Y., Fornes P. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // Anesthesiology. 2001. V. 95. № 1. P. 250–254.

Fontaine G., Guiraudon G., Frank R. et al. Stimulation studies and epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery // Reentrant Arrhythmias / Ed. by Kulbertus H.E. Lancaster: MTP Publishers, 1977. P. 334–350.

Fontaine G., Tonet J., Gallais Y. et al. Ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a 16-year experience // Curr. Cardiol. Rep. 2000. V. 2. № 6. P. 498–506.

Marcus F.I., Fontaine G., Guiradon G. et al. Right ventricular dysplasia: A report of 24 cases // Circulation. 1982. V. 65. P. 384–399.

McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // Br. Heart J. 1994. V. 71. P. 215–218.

McRae A.T. 3rd, Chung M.K., Asher C.R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a cause of sudden death in young people // Cleve. Clin. J. Med. 2001. V. 68. № 5. P. 459–467.



## Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.  
**Подписной индекс 20832.**