

ЛЕКЦИИ

© Е. З. ГОЛУХОВА, 2008

УДК 616.124.3:616.127

АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ/КАРДИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Е. З. Голухова*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия)
РАМН, Москва

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ И ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В 1961 г. профессор Sergio Dalla Volta из Университета г. Падуи сообщил о случаях атриализации правого желудочка (ПЖ) с выраженной жировой и соединительнотканной инфильтрацией его стенки без признаков коронарогенного поражения. Интересно, что один из этих пациентов дожил до 1995 г., когда ему сделали операцию пересадки сердца ввиду наличия застойной сердечной недостаточности. На представленных в соответствующей литературе данных аутопсии видна выраженная дилатация ПЖ и практически нормальные размеры левых отделов.

Внимание клиницистов к этому заболеванию в значительной степени было привлечено описанием аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ), впервые представленным F. I. Marcus, G. H. Fontaine и соавт. в 1982 г. Случаи «жировой дисплазии» проанализированы этими авторами при исследовании 13 взрослых больных, 12 из которых были оперированы, а один умер в результате тромбоэмболии легочной артерии и подвергся аутопсийному исследованию.

Согласно определению ВОЗ (1995 г.), АДПЖ характеризуют как заболевание с поражением сердечной мышцы, прогрессирующим замещением миокарда ПЖ жировой и соединительной тканью, первоначально с типичным региональным, а позже с глобальным поражением правого, а в ряде случаев – и левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП). Резидуальные миоциты, разьединенные адипоцитами и фиброзной тканью, формируют идеальный субстрат для развития ригидности желудочковых аритмий из правого желудочка.

АДПЖ, как правило, встречается в двух вариантах: жировой или соединительнотканной инфильтрации. В первом случае жировая ткань достигает эндокарда (трансмуральная инфильтрация) – при этом толщина стенки может быть нормальной или даже увеличенной («псевдогипертрофия»). При смешанном варианте стенка истончена, в ряде случаев с формированием аневризм в так называемом *треугольнике дисплазии*, описанном G. Fontaine и F. Marcus еще в 80-х годах, – в выходном тракте ПЖ, верхушке и нижней его стенке. При гистологическом исследовании определяется смерть миоцитов, их дегенерация и замещение фиброзной и жировой тканью; склерозирование эндокарда. У 2/3 больных имеется гистиоцитарная и лимфоцитарная воспалительная инфильтрация с очагами некроза, что свидетельствует о том, что в ряде спорадических случаев АДПЖ является фазой развития миокардита (как и некоторые варианты дилатационной кардиомиопатии, ДКМП). Это обстоятельство также может предрасполагать к развитию или прогрессированию сложных аритмий и сердечной недостаточности.

К гистопатологическим признакам АДПЖ относятся снижение числа миофибрилл, гипертрофия или дегенерация клеток с дистрофией или пикнозом ядра и доказанными методами гистохимии явлениями клеточного апоптоза. Большое значение придается структуре вставочных дисков и саркоплазматического ретикулума, претерпевающей значительные изменения, возможно, вследствие определенных генетических мутаций соответствующих белков.

Другой потенциальной причиной гибели кардиомиоцитов является апоптоз, описанный и в аутопсийных исследованиях, и при изучении эндомиокардиальных биопсий (ЭМБ). Так, Valente описал явления апоптоза в 35% случаев АДПЖ, особенно выраженных в случаях с недавним дебютом заболевания и ярким его течением. В сердцах больных

* E-mail: egolukhova@yahoo.com

на последних стадиях заболевания при аутопсии или трансплантации обычно выявляют бивентрикулярное поражение.

В 1988 г. A. Nava и соавт. исследовали варианты наследования у членов семьи, страдающей АДПЖ. В этот же период A. Nava, G. Thiene и соавт. описали заболевание как ранее неизвестную причину внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц молодого возраста. Однако, как пишут G. Thiene, A. Nava и F. Marcus (2007), возможно, первое описание заболевания восходит к книге Giovanni Lancisi «De Motu Cordis et Aneurismatibus», опубликованной еще в 1736 г. В пятой главе книги Lancisi сообщает о семье с признаками заболевания, прослеживаемыми в четырех поколениях. К этим клиническим проявлениям относились сердцебиение, признаки сердечной недостаточности, дилатация и аневризма ПЖ, случаи ВСС в семье. Таким образом, заболевание не является новым, но оно лишь сравнительно недавно подверглось систематическому исследованию и описанию.

Морфологические признаки заболевания были систематизированы G. Thiene и соавт., которые, изучая случаи ВСС в раннем и юношеском возрасте в регионе Венето, обнаружили признаки этого заболевания у большого числа внезапно умерших молодых пациентов, по частоте оно уступало первое место лишь ИБС. Они же описали два варианта АДПЖ: с преимущественно жировой или соединительнотканной инфильтрацией.

Первые в нашей стране и одни из первых в мире гистологические и ультраструктурные описания биопсий миокарда у больных с АДПЖ были сделаны в НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН под руководством проф. Л. А. Бокерия, который выполнил первые операции на открытом сердце по поводу сложных желудочковых аритмий у этих больных (рис. 1–3). В этих и более поздних исследованиях эндокардиальных биопсий были выявлены явления жировой инфильтрации, нарушения непрерывности миокардиального синцития, дилатация цистерн саркоплазматического ретикулула, внутриклеточные включения жировых капель и аномалии вставочных дисков — снижение числа десмосом и увеличение их длины, изменение окраски десмосом, измененные, малых размеров контакты или же их расширение. Являются ли эти изменения первыми признаками заболевания, в том числе при отсутствии манифестирующих признаков заболевания, — остается до настоящего времени неизвестным.

Молекулярные генетики определяют АДПЖ как семейное заболевание, вызванное мутацией генов, кодирующих протеины клеточного соединения, что приводит к следующим изменениям.

1. Нарушение клеточной адгезии со специфическими иммунохимическими и ультраструктур-

ными нарушениями. Генетические основы — это моногенное заболевание (генетическая гетерогенность с редкими вариациями) с аутосомными и рецессивными формами наследования, связанными с дефектами генов, кодирующих протеины десмосом вставочных дисков — плакоглобина, десмоплакина, плакофилина, десмоглеина и десмоколлина. Эти представления объясняют, почему это заболевание в настоящее время получило название *десмосомной кардиомиопатии*. Сегодня описаны по крайней мере 7 пораженных генов, обуславливающих развитие заболевания. Помимо генетических мутаций важную роль в формировании АДПЖ могут играть и другие факторы, в том числе дегенеративные, инфекционные или воспалительные, а также особенности, связанные с развитием клеточного апоптоза и трансдифференцировкой кардиомиоцитов. Перечисленные особенности могут являться причиной или вносить определенный вклад, модифицирующий экспрессию генов

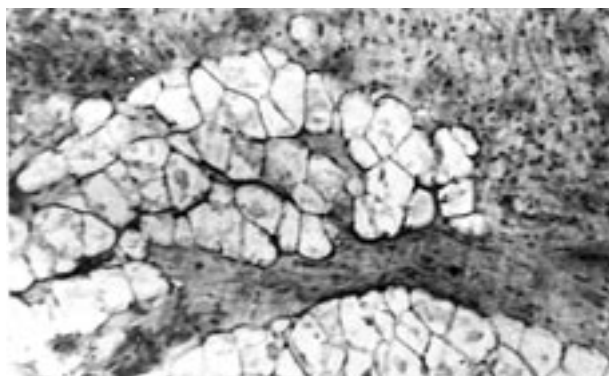


Рис. 1. Аритмогенная зона правого желудочка больной З. Жировая инфильтрация интерстиция (окраска гематоксилином и эозином)

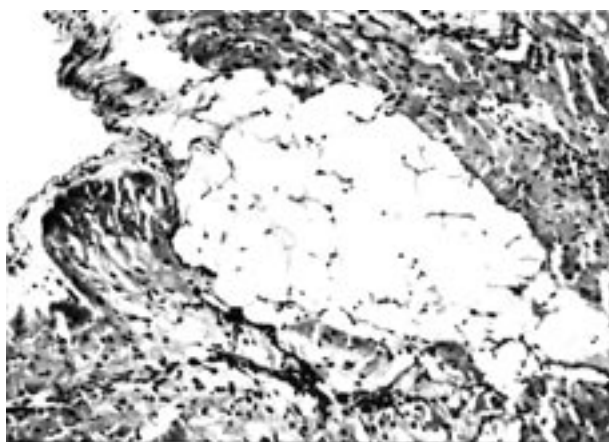


Рис. 2. Аритмогенная зона левого желудочка больной Р. с идиопатическими желудочковыми аритмиями. Жировая инфильтрация интерстиция (окраска гематоксилином и эозином)

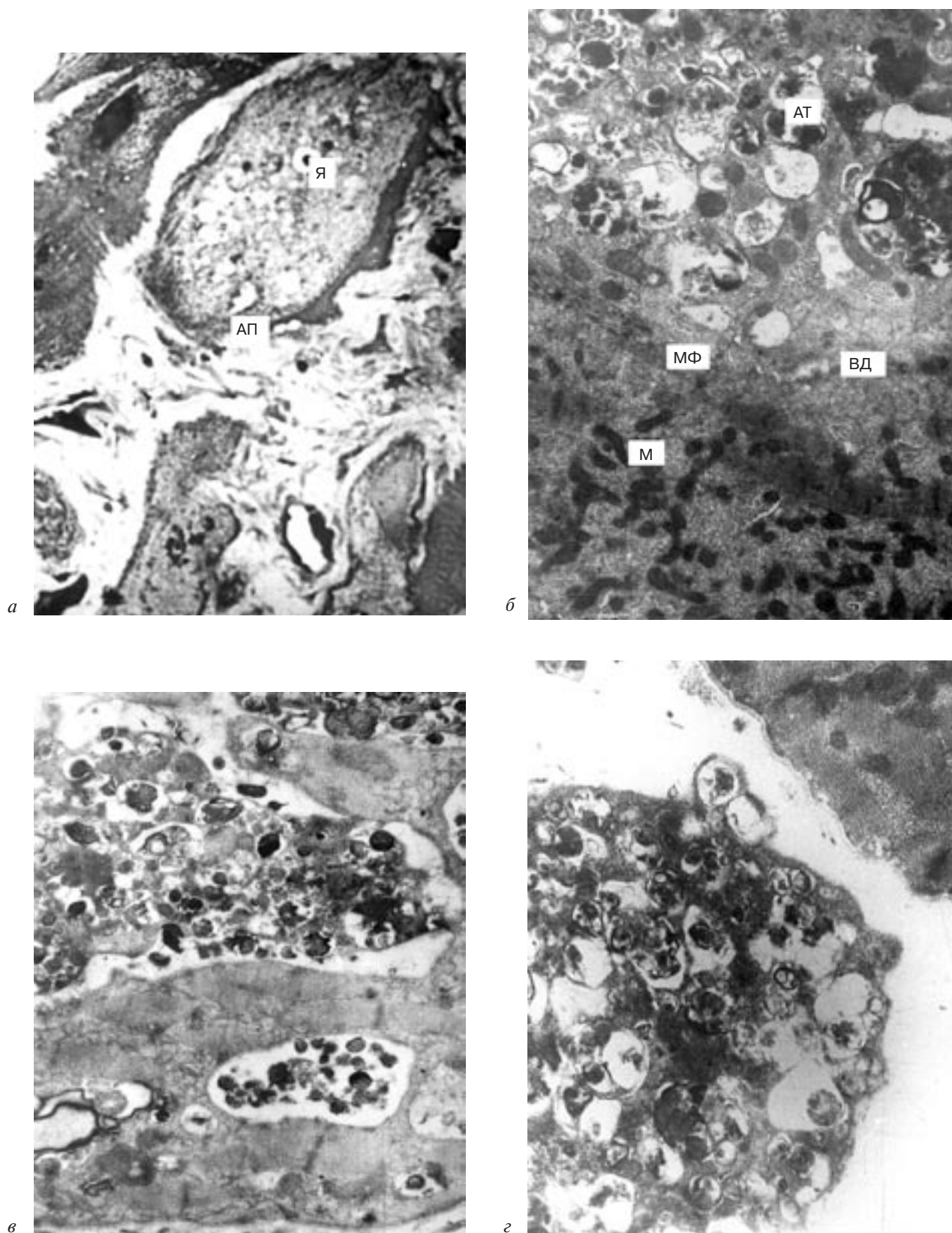


Рис. 3. Апоптотические изменения в миокарде больных с желудочковыми аритмиями:

а — апоптотическая дегенерация в кардиомиоцитах на световом уровне; полутонкий срез (окраска гематоксилином и эозином); б — два кардиомиоцита, разделенные вставочным диском; в одной клетке видны множественные мелкие митохондрии между миофибриллами, в другой — апоптотические тела, окруженные мембранами; в — апоптотические тела внутри кардиомиоцита; г — фрагмент кардиомиоцита с апоптотическими изменениями во внеклеточном пространстве; АП — апоптотическая дегенерация; Я — ядро; АТ — апоптотические тела; М — митохондрии; МФ — миофибриллы; ВД — вставочный диск

и приводящий к развитию соответствующего клинического фенотипа. Помимо замещения миокарда жировой и фиброзной тканью в субэпикардиальной области, нередко, в 60–70% случаев, встречаются признаки воспалительной инфильтрации. Таким образом, нельзя исключить того, что в ряде случаев АДПЖ является следствием перенесенного миокардита. Так, в некоторых исследованиях показано наличие энтеровирусного генома в миокарде больных с АДПЖ (Heim, 1997), причем некоторые пациенты имели также осложненный семейный анамнез. Таким образом, вирусный миокардит может являться как непосредственной причиной повреждения кардиомиоцитов, развития апоптоза, замещения кардиомиоцитов и формирования АДПЖ, так и способствовать ее формированию. В последнем случае имеет место процесс сложного взаимодействия генома и «внешних» факторов, когда определенные генетические дефекты становятся ответственными за повышенную индивидуальную подверженность воздействию вирусов. Так, подобные особенности, связанные с повышенной экспрессией рецепторов к вирусам Коксаки и аденовирусам, описана у больных с ДКМП. Генетические аномалии иммунного ответа могут значительно изменять течение заболевания в случае вирусного инфицирования. Кроме того, генетически измененная структура белков кардиомиоцитов может представлять самостоятельную мишень для действия вирусов, которые, таким образом, обуславливают прогрессирование заболевания.

2. Ремоделирование вставочных дисков с расширением межклеточного пространства с аномальными десмосомами может вызвать каскад событий, включающих апоптоз, жировую и соединительнотканную инфильтрацию и электрическую нестабильность.

3. В ряде случаев в процесс вовлекается левый желудочек, что меняет традиционные представления об АДПЖ как о заболевании, относящемся исключительно к ПЖ.

В настоящее время арсенал средств диагностики и лечения АДПЖ существенно расширился и включает МРТ, электроанатомическое картирование, использование имплантируемых устройств и другие возможности. Все это позволило достичь определенных успехов в понимании и лечении данного заболевания.

2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДПЖ

В настоящее время описана группа кардиомиопатий, обусловленных мутацией генов, кодирующих белки, обеспечивающие адекватные межклеточные связи, «ответственные» за плотность

межклеточных соединений и крепления десмосом к миоциту. Эти заболевания получили название «*кардиомиопатий межклеточных контактов*», причем различные варианты вышеуказанных мутаций определяют фенотипические варианты АДПЖ или ДКМП, с поражением волос и кожи или без таковых. Общими особенностями КМП, связанных с нарушениями межклеточных контактов, являются высокая частота развития синкопе, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. Предполагается, что нарушение межклеточной адгезии формирует механические нарушения межклеточных контактов и анатомический субстрат развития желудочковых аритмий по механизму риентри. Таким образом, аномальные механические межклеточные связи вызывают ремоделирование межклеточных контактов, которые в свою очередь вызывают нарушение проведения и таким образом способствуют развитию фатальных аритмий.

Действительно, с позиций электрофизиологии миокард не является однородным электрическим синцитием. Сложные процессы электрической активации сердца связаны с характером межклеточного проведения в области межклеточных контактов, имеющих определенные структурные, функциональные и пространственные взаимоотношения. Кардиомиоциты соединены огромным количеством межклеточных соединений, выполняющих специальные функции, в том числе контрактильные и электрофизиологические. Ввиду наличия контрактильной функции кардиомиоциты нуждаются в более сильных контактах, нежели другие органы, не обладающие сократительной способностью. Таким образом, не удивительно, что для выполнения всех этих функций формируются так называемые вставочные диски, легко определяемые при проведении световой микроскопии. Эти соединения выполняют роль мостиков, соединяющих филаменты актина с саркомерами окружающих клеток. Межклеточные контакты, соединяющие кардиомиоциты желудочков сердца, имеют значительный объем — один из наиболее значимых в живых системах. Соответственно, для обеспечения нормальных электрофизиологических функций и проведения возбуждения необходимо наличие множества контактов и каналов с низким сопротивлением. В то же время область мембраны, содержащая межклеточные соединения, является ригидной из-за высокого содержания белка; эти зоны подвержены значительному механическому стрессу.

Существует гипотеза, автором которой является J. Saffitz (2007), о существовании определенных связей между контрактильной и электрической дисфункцией. Соответствующие генетические

дефекты могут приводить к нестабильным механическим межклеточным контактам и разобщению межклеточных соединений и кардиомиоцитов. Подобные аномальные механические соединения могут обуславливать различные механические деформации, приводящие в свою очередь к повреждению кардиомиоцитов, ремоделированию тканей, а позже — и к контрактильной дисфункции и формированию кардиопатий. Кроме того, аномальные механические связи могут дестабилизировать сарколемму соседних клеток, что вносит свой вклад в формирование замедленного проведения, аритмий и ВСС. Так, у больных с болезнью Нахос (кардиокутанный синдром, включающий триаду признаков — деформацию волосяного покрова по типу «шерсти», кератодермию и АДПЖ), ассоциированной с высокой частотой ВСС, выявлена рецессивная мутация гена, кодирующего плакоглобин. Соответственно, при проведении иммунохимического анализа было выявлено значительное снижение плакоглобина во вставочных дисках правого и левого желудочков. Заболевание впервые описано в 1986 г. N. Protonotarios у больного с греческого острова Наксос, аналогичные случаи представлены исследователями из Турции, Израиля, Саудовской Аравии, Индии и Эквадора. Еще одной находкой явилось существенное снижение другого важнейшего белка межклеточного соединения — коннексина-43, включая даже те случаи, когда заболевание протекало без манифестирующих проявлений и диагноз был поставлен только на вскрытии. Эти же авторы описали варианты изменения межклеточных соединений и соответствующих белков и при другом виде кардиопатий — синдроме Сагажал, кардиокутанном синдроме с развитием диффузной кардиопатии и нарушений ритма сердца. В данном случае обнаружена генетическая мутация, связанная с десмоплакином, с соответствующими изменениями во вставочных дисках.

В настоящее время обнаружены три группы генов, связанных с развитием АДПЖ, — гены, кодирующие риадиноновые рецепторы (*RyR2*); гены, кодирующие фактор роста — *TGF-beta 3*; и наконец, гены, кодирующие протеины межклеточного соединения (плакоглобин — *JUP*, десмоплакин — *DSP*, плакофилин-2 — *PKP-2*, десмоглеин-2 — *DSG-2* и десмоколлин-2 — *DSC-2*). Мутации этих генов приводят к развитию патогенетических механизмов, составляющих суть данного заболевания, — в том числе гибель миоцитов, сопровождаемую атрофией миокарда с последующим замещением жировой и соединительной тканью. При этом причины АДПЖ генетически гетерогенны.

В сериях генетических исследований больных с АДПЖ, выполненных различными авторами,

мутации известных генов выявлены примерно в 50% случаев. Таким образом, исследования, направленные на поиски возможных аномалий других генов, должны быть продолжены. Генетический анализ семей с АДПЖ выявил наличие мутации *RyR2* в 28% случаев, *TGF-beta 3* — в 4% и генные аномалии протеинов десмосом — в 68% случаев.

1. Мутации *RyR2* вызывают индуцируемую нагрузкой полиморфную ЖТ, ассоциируемую с легким поражением ПЖ или даже отсутствием структурных его аномалий. *RyR2*-рецепторы связаны с высвобождением кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Мутации гена приводят к нарушению функции соответствующих рецепторов и в результате — к внутриклеточной перегрузке ионами кальция, которая может вызывать клеточные повреждения, приводящие к апоптозу и электрической нестабильности, обусловленной формированием потенциалов постдеполяризации. Желудочковые нарушения ритма обычно провоцируются физической нагрузкой, при этом ЧСС, при которой формируется ЖТ, может составлять около 100 уд/мин — такие пациенты представляют наибольший риск, поскольку подобная ЧСС очень часто встречается в обыденной жизни. Ощутимый превентивный эффект в этих случаях обычно достигается назначением β -блокаторов.

2. АДПЖ, обусловленная мутациями протеинов межклеточного соединения. Эти протеины локализованы в области межклеточных соединений, которыми изобилуют эпидермис и сердечная мышца, и играют важную роль в формировании жесткости и плотности соответствующих клеточных массивов.

Варианты, обусловленные аномалиями *DSP*, *PKP-2*, *DSG-2* и *DSC-2*, в основном связаны с ауто-сомно-доминантными типами АДПЖ; аномалии *JUP* имеют рецессивные варианты наследования, их клинический фенотип связан также с поражением кожи и волосяного покрова.

Эти варианты мутаций наиболее часто встречаются при АДПЖ — от 41 до 68%. Причем каждый конкретный вариант характеризуется разной частотой аномалий на ЭКГ, степенью вовлечения ПЖ, встречаемостью экстракардиальных аномалий, видов аритмий и вариантов их лечения (в том числе необходимостью использования ИКВД), а также риском развития ВСС. Так, АДПЖ, ассоциируемая с мутациями гена *DSP*, характеризуется высокой частотой ВСС как первого проявления заболевания.

3. Мутации гена *TGF-beta 3* описаны у небольшого (около 4% случаев) числа больных с АДПЖ.

Ген *TGF-beta 3* относится к семейству факторов роста — большой группе регуляторных цитокинов, играющих важнейшую роль в развитии тканей и поддержании гемостаза. *TGF-beta 3 in vivo* вызывает пролиферацию соединительной ткани за счет расширенной экспрессии генов экстрацеллюлярного матрикса и подавления других генов, в частности матричных металлопротеиназ, включенных в процесс деградации экстрацеллюлярного матрикса. Соответственно можно предположить, что мутации *TGF-beta 3* могут predisposing к развитию миокардиального фиброза. Знание генотипических и фенотипических корреляций позволяет правильно оценить варианты течения заболевания, спектр его клинических проявлений, а также степень электрической нестабильности и место диагностических методик — ЭКГ, SA-ЭКГ, ЭхоЭКГ, МРТ.

Если принять, что частота встречаемости АДПЖ составляет от 1:5000 до 6:10 000 и даже до 44:10 000 (в ряде средиземноморских стран), то число обнаруженных носителей генетических мутаций без клинических признаков АДПЖ или с мягкими их проявлениями (так называемые здоровые носители) существенно недооценивается (по крайней мере, около 50%). В то же время генетический анализ позволяет выявлять симптоматичных носителей на ранних стадиях заболевания.

Таким образом, соответствующие генотипические и фенотипические корреляты характеризуются широким клиническим спектром. Некоторые здоровые носители не имеют практически никаких симптомов заболевания, в том числе и желудочковых аритмий, синкопальных эпизодов, случаев ВСС в семье. Анамнестические данные свидетельствуют о том, что заболевание редко манифестирует до 10 лет; большинство пациентов начинают предъявлять соответствующие жалобы в возрасте от 10 до 20 лет. ВСС наиболее часто встречается в ранее недиагностированных случаях и редко — у больных с установленным диагнозом; случаи развития застойной сердечной недостаточности редки. Степень выраженности аритмогенного синдрома трудно предсказать. Наличие здоровых носителей мутированных генов заставляет пересмотреть диагностические критерии, предложенные в 1994 г., в период, когда генетические исследования при АДПЖ практически не были представлены. Так, наличие генетических мутаций можно рассматривать как «большой критерий» заболевания.

В то же время у больных с клиническими проявлениями заболевания генетический анализ не меняет варианты лечения, подходы к которому связаны с клиническими проявлениями и степенью электрической нестабильности.

3. КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Напомним, что первое описание серии больных, появившееся в 80-х годах, включало пациентов преимущественно мужского пола, большинство из которых страдало симптоматичными желудочковыми аритмиями (ЖА). Возрастной разброс был достаточно велик — от 13 до 59 лет, однако наиболее типичным было появление симптомов на 4-м десятилетии жизни. Естественно, что внимание авторов, представивших первое описание, было сосредоточено на доступных в то время методах исследования. Так, наиболее частой находкой на ЭКГ являлась *инверсия волны T* в грудных отведениях (85% больных), полная или неполная блокада правой ножки пучка Гиса и волны «пост-экситации» — так называемые эпсилон-волны, определяемые также как поздние потенциалы желудочков при проведении ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) примерно у 30% больных. Большинство больных — около 90% — страдали желудочковыми аритмиями, имеющими на ЭКГ морфологию блокады левой ножки пучка Гиса и исходящими из правого желудочка. В большинстве случаев ЖА удавалось индуцировать при проведении ЭФИ. Ультразвуковое исследование в двухмерном режиме удалось провести примерно у 1/3 больных, причем в большинстве случаев было обнаружено увеличение размеров ПЖ и аномалии движения его стенок. При ангиографии удалось обнаружить увеличение ПЖ, аномалии движения его стенок. Морфологические аномалии были подтверждены при непосредственной визуализации примерно в половине всех описанных случаев, поскольку пациенты подверглись операциям на открытом сердце из-за наличия рефрактерных к антиаритмическим препаратам аритмий. Авторы впервые описали преимущественные локализации обнаруженных структурных аномалий в области инфундибулярного отдела, верхушки и субтрикуспидальной или нижней стенки ПЖ — указанные изменения, как мы уже отмечали, получили название «треугольник дисплазии».

Как и следовало ожидать, так же, как и при описании любого нового заболевания, представленные случаи отражали варианты наиболее тяжелого его течения. В последующем появилось немало описаний новых случаев заболевания, зачастую имеющих весьма гетерогенные проявления. Частота диагностированных случаев — как при жизни, так и при исследовании аутопсий — росла и достигала, по данным авторов, значительных цифр. Так, были представлены данные о том, что в регионе Veneto (Италия) АДПЖ была определена как

причина ВСС в 20% случаев фатальных аритмий у лиц, умерших внезапно в возрасте до 35 лет. Кроме того, АДПЖ была определена как причина ВСС примерно у 1/4 всех внезапно умерших спортсменов. При этом в ряде случаев к категории АДПЖ были отнесены «пограничные» варианты и клинические случаи, ранее диагностированные как «идиопатические», имеющие минимальные структурные аномалии. Диагностика данного заболевания перестала казаться столь уж очевидной, ибо «золотой стандарт» — замещение миокарда жировой и соединительной тканью — сместился в область аутопсийных исследований или хирургических вмешательств. Так, подобная диагностика оказалось возможной в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, где проф. Л. А. Бокерия выполнил более 40 вмешательств у больных данной категории. Очевидно, что в иных условиях, даже при доступности эндомикардиальных биопсий, указанный морфологический признак может оказаться чем-то вроде «золотого руна» — локализация патологических изменений часто имеет субэпикардиальный характер, иногда вне зоны описанного треугольника — словом, отрицательный ответ не означает отсутствия заболевания. Вот почему рабочей группой по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов были разработаны диагностические критерии, определяющие клинический спектр заболевания. Эти критерии были разделены на 6 групп, с большими и малыми диагностическими критериями, в зависимости от их специфичности. Диагноз АДПЖ правомочен при наличии двух признаков, представляющих большие критерии, или одного большого и двух малых, или четырех малых критериев.

Диагностические критерии АДПЖ

1. Глобальная и/или региональная дисфункция и структурные нарушения

Большие:

- выраженная дилатация и снижение систолической функции ПЖ при отсутствии изменений ЛЖ (или незначительном их характере);
- локализованные аневризмы ПЖ (зоны акинеза или дискинеза с диастолическим выпячиванием);
- выраженная сегментарная дилатация ПЖ.

Малые:

- умеренная дилатация ПЖ и/или снижение ФВ ПЖ с нормальной функцией ЛЖ;
- умеренная сегментарная дилатация ПЖ;
- сегментарная гипокинезия ПЖ.

2. Особенности строения ткани стенки желудочков сердца

Большие:

- замещение миокарда жировой и фиброзной тканью (по данным эндомикардиальной биопсии).

3. Аномалии реполяризации

Малые:

- инверсия T-волны в правых прекардиальных отведениях (V_2-V_3) у лиц старше 12 лет при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса.

4. Аномалии депполяризации/нарушения проведения

Большие:

- эпсилон-волны или уширение комплекса QRS в отведениях V_1-V_3 (более 110 мс).

Малые:

- наличие поздних потенциалов на ЭКГ ВР.

5. Нарушения ритма сердца

Малые:

- устойчивая или неустойчивая ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (документированная ЭКГ, при холтеровском мониторингировании или нагрузочной пробе);
- частая желудочковая экстрасистолия (свыше 1000 за 24 часа холтеровского мониторингирования).

6. Семейный анамнез

Большие:

- семейный характер заболевания подтвержден данными посмертной аутопсии или во время хирургического вмешательства.

Малые:

- семейный анамнез осложнен случаями ВСС (в возрасте до 35 лет), вероятно, обусловленной АДПЖ;
- диагностированные случаи АДПЖ (согласно представленным критериям) в семье.

Обратим внимание на относительный характер указанных критериев. Наиболее сложно стандартизировать морфологические аномалии ПЖ, диагностируемые по данным ЭхоКГ, ангиографии, МРТ или радиоизотопных исследований. В интерпретации указанных исследований всегда есть доля субъективизма. С другой стороны, понятие «нормы» в отношении тех или иных параметров ПЖ достаточно широко варьирует и определено в относительно небольшой группе условно здоровых лиц. Дилатация сегмента или всего ПЖ определялась как умеренная, если она укладывалась в пределах 2–3 стандартных отклонений от нормы. При выраженных отклонениях границы имеющих изменений превышали 3 стандартных отклонения от нормы. Для повышения специфичности разработанных критериев в предложенной диагностической схеме указывается преимущественное поражение ПЖ с небольшими изменениями ЛЖ

или без таковых — так авторы пытались разделить случаи ДКМП с вовлечением ПЖ. Сейчас становится понятным, что две эти нозологические формы в ряде случаев перекрываются.

Что касается частоты вовлечения в процесс ЛЖ, то оно имеет место почти в половине случаев фиброзно-жировой инфильтрации ПЖ (Basso С., 1996). Чаще подобные случаи наблюдаются в более старших возрастных группах и связаны с наличием сердечной недостаточности. В 1995 г. М. Okabe и соавт. впервые предположили наличие изолированной «аритмогенной дисплазии левого желудочка». При аутопсии у этого пациента, страдавшего левожелудочковой тахикардией, была выявлена фиброзно-жировая инфильтрация ЛЖ при нормальных коронарных артериях. Аналогичные сообщения представлены в литературе у больных с мутациями десмоплекина, имевших при аутопсии преимущественное поражение ЛЖ (Bauce В. и соавт., 2005; Norman М., 2005).

Важно отметить, что во всех случаях вовлечения в процесс ЛЖ фибробластные и жировые отложения располагались в субэпикардальных или интрамуральных отделах, что характерно для дисплазии ПЖ и в определенной степени отражает различные проявления одного заболевания.

Специфические морфологические изменения согласно принятым критериям относятся к числу «больших» диагностических критериев, что вполне понятно с точки зрения определения данного заболевания. Насколько эти критерии специфичны и распространены в реальной клинической практике? По данным Н. Tandri и соавт. (2004), изучавших морфологические изменения кардиомиоцитов, интерстиция, соединительной и жировой ткани при АДПЖ, в качестве пороговых значений были установлены следующие показатели: наличие менее 45% кардиомиоцитов, более 40% фиброза и более 3% жировой ткани были определены как диагностические признаки АДПЖ (чувствительность 67% и специфичность более 90% при наличии по крайней мере одного из перечисленных параметров). Нормальное количество выявляемых кардиомиоцитов при проведении ЭМБ составляет около 80–85%; если в результате жировой или соединительнотканной инфильтрации обнаруживается менее 45% кардиомиоцитов, это считается признаком АДПЖ; если резидуальный миокард составляет 45–70% — результат является неопределенным, и наконец, если резидуальный миокард составляет более 70% — биопсия считается негативной.

Наличие аномалий реполяризации описано у 19–94% больных, в зависимости от наличияотягощенного семейного анамнеза, степени родства и т. д. Кроме того, эти аномалии часто встречаются

при наличии блокады ножек пучка Гиса, ВПС и др. Таким образом, аномалиям реполяризации и изменениям волны *T* вполне справедливо отведен статус малого критерия. Эпсилон-волны удается обнаружить у 25–33% больных с АДПЖ; модифицированные отведения позволяют диагностировать этот феномен примерно у 60% больных. Этот признак, равно как и удлинение желудочкового комплекса, в первых трех грудных отведениях (независимый предиктор ВСС) рассматриваются как большие диагностические критерии, хотя их распространенность в популяции больных АДПЖ существенно варьирует. Наличие поздних потенциалов на ЭКГ ВР отмечено у 50 – 80% больных. Признак отличается относительно невысокой специфичностью и рассматривается как малый критерий, однако наличие задержанной активности, по данным ряда авторов, ассоциируется с выраженными морфологическими изменениями ПЖ, в частности наличием выраженного фиброза.

Нарушения ритма сердца с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса в ряде случаев наблюдаются у больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда и у больных с так называемыми идиопатическими ЖА, относительно благоприятном виде аритмий. В этих случаях диагноз АДПЖ должен быть исключен, между тем наличие указанных аритмий не является высокоспецифичным для АДПЖ. В результате признак рассматривается как малый диагностический критерий. Заслуживает особого внимания изучение семейного анамнеза. Не удивительно, что обнаружение у родственников соответствующих морфологических изменений ПЖ как «золотого стандарта» диагностики АДПЖ рассматривается как большой диагностический критерий. Подозрительными в отношении АДПЖ являются случаи ранней внезапной смерти в семье (до 35 лет), что при отсутствии определенных данных аутопсий рассматривается как малый критерий.

Еще до опубликования приведенных критериев в 1994 г. стало ясно, что особенности течения заболевания у родственников пробандов отличаются от приведенных критериев, что предполагает гетерогенность проявлений болезни, даже в случаях, когда родственники имеют идентичные генетические мутации. Так, были обнаружены явления неполной пенетрации или вариабельности клинических проявлений, обусловленные возрастными изменениями. Кроме того, после опубликования приведенных критериев были обнаружены носители соответствующих генетических мутаций, имеющие некоторые клинические проявления, но не удовлетворяющие всем необходимым критериям данного заболевания. Более того, морфологические признаки АДПЖ были обнаружены при посмерт-

ном исследовании биопсий у внезапно умерших спортсменов, у которых при жизни не выявлялись соответствующие критерии заболевания (скрытая фаза АДПЖ?). В результате стало ясно, что распространенность заболевания у родственников пробандов недооценивается, многие из них имеют один или несколько малых критериев. Таким образом, была предложена модификация приведенных критериев, которую можно было использовать с диагностическими целями, но только у родственников первой степени родства с больным с подтвержденным диагнозом АДПЖ. Наличие одного из признаков — прекардиальной инверсии волны Т, поздних потенциалов желудочков, или ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса, или небольших функциональных или морфологических изменений ПЖ по данным ряда методов визуализации — следует рассматривать согласно предложенной модификации как диагностический признак для установления семейной формы АДПЖ. Кроме того, был снижен порог регистрируемого числа желудочковых экстрасистол (ЖЭ) — с 1000 в сутки по данным холтеровского мониторирования до 200 за тот же период времени (Намид М. С., 2002).

Модифицированные критерии диагностики семейных форм АДПЖ (при наличии доказанной АДПЖ у родственника первой степени родства необходимо наличие по крайней мере одного из перечисленных критериев) (Намид М. С., 2002):

1. ЭКГ
Инверсия Т-волны в отведениях V_2-V_3
2. ЭКГ ВР
Поздние потенциалы желудочков
3. Нарушения ритма сердца
Документированные эпизоды ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса
Более 200 ЖЭ по данным 24-часового мониторирования ЭКГ
4. Структурные или функциональные аномалии ПЖ
Небольшая дилатация ПЖ и/или снижение его насосной функции при нормальном ЛЖ
Региональная гипокинезия ПЖ.

Предложенные модифицированные критерии, используемые при семейных формах заболевания, нуждаются в дальнейшем проспективном исследовании. Используя эти признаки, заболевшими можно считать дополнительно около 15% родственников, причем в большинстве случаев имели место мутации генов, регулирующих десмоплакин. Понятно, что использование классических, предложенных еще в 1994 г. критериев, может привести к значительному числу ложноотрицательных заключений, тогда как использование модифицированных диагностических признаков потенцирует

ложноположительные заключения. Таким образом, по представлениям экспертов рабочей группы в настоящее время не существует какого-либо одного признака или диагностической методики, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики АДПЖ. К ограничениям предложенных диагностических систем следует, по-видимому, отнести и недооценку возможных поражений левого желудочка, выявляемых по данным аутопсий в значительном числе случаев АДПЖ, причем ряд этих находок связан с типичными мутациями десмоплакина, а изменения миокарда имеют преимущественно левожелудочковую локализацию.

4. СОВРЕМЕННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ АДПЖ

С момента опубликования приведенных рекомендаций был накоплен значительный опыт в диагностике АДПЖ с использованием новых, постоянно совершенствуемых методов визуализации, в том числе эхокардиографии, МРТ и картирования. С их внедрением стало ясно, что основные ограничения ранее используемых методик связаны с неточностью определения «небольших», «умеренных» и «выраженных» изменений ПЖ. Так, наибольшие изменения были выявлены в выводящем тракте ПЖ ($37,9 \pm 6,6$ мм у больных с АДПЖ по сравнению с $26,2 \pm 4,9$ мм в группе нормы). Использование новых методов визуализации позволило установить точные пороговые значения для соответствующих измерений ПЖ, равно как и определить нормальные параметры, основанные на изучении значительного числа лиц группы нормы, соотнести эти показатели по возрасту, гендерному признакам и даже индексированным значениям, рассчитанным по отношению к площади поверхности тела.

Наиболее доступным методом визуализации структурных аномалий сердца, конечно же, остается *эхокардиография*. Морфологическими аномалиями, часто выявляемыми при АДПЖ, являются дилатация ПЖ (по данным Североамериканского регистра выявлялась у 100% пробандов), фокальные (сегментарные) аневризмы, нарушение кинетики движения его стенок, выраженная трабекулярность и повышение эхогенности moderatorного пучка. Следует отметить, что в силу анатомических особенностей и проблем, связанных с невозможностью визуализации всего ПЖ, корректное определение его объема, а следовательно, и фракции выброса представляет определенные сложности. Хорошо коррелирует с фракцией выброса ПЖ фракционное изменение его площади, измеренное из парастернальной четырехкамерной

проекции по длинной оси. Тем не менее, по данным Североамериканского регистра АДПЖ, при сопоставлении ультразвуковых находок у пробандов и группы нормы одним из наиболее часто встречаемых признаков являлось хаотичное расположение трабекул, выявляемое у 54% больных и практически отсутствующее в группе нормы. Кроме того, в данном регистре приведены количественные показатели параметров правого желудочка (его конечный систолический и конечный диастолический размеры) в группе нормы и у пробандов. Так, увеличение длинной оси выводного тракта левого желудочка более 30 мм позволяло диагностировать АДПЖ с чувствительностью 89% и специфичностью 84%. Между тем значение приведенных данных в определенной степени ограничено отсутствием больших популяционных исследований, оценивающих соответствующие анатомические характеристики правых отделов сердца в норме. Тем не менее к числу умеренно выраженных относят изменения, лежащие в пределах от 2 до 3 стандартных отклонений от приведенных нормальных величин. А. Nava и соавт. (2000), обследовавшие 132 пациента из 37 семей с АДПЖ, описали три варианта изменений ПЖ в зависимости от степени его дилатации и/или особенностей движения стенки. Так, при умеренно выраженной форме, наблюдаемой в 64% случаев, объем ПЖ не превышал 75 мл/м², а зоны гипо- и акинеза имели локализованный характер. При промежуточном варианте (около 30% случаев) КДО ПЖ находился в пределах от 75 до 120 мл/м², а при тяжелом варианте объем ПЖ превышал 120 мл/м², соответственно зоны акинеза и дискинеза были более обширными, с явлениями диастолического выбухания. Дилатация выводного отдела правого желудочка была связана с прогрессированием заболевания и наблюдалась практически у всех больных с тяжелыми вариантами его течения. Актуальным остается вопрос дифференциальной диагностики имеющихся изменений с особенностями, наблюдаемыми при «спортивном сердце». В сомнительных случаях могут быть использованы новые ультразвуковые технологии, в том числе TDI и изучение деформации миокарда. Так, при АДПЖ отмечено снижение систолической и раннедиастолической скорости движения кольца ТК, а также снижение отношения Ea к позднедиастолической Aa, хотя нормальные параметры движения кольца ТК все еще нуждаются в дальнейшем определении. В ряде исследований для лучшей визуализации эндокарда ПЖ и различных его анатомических особенностей используют контрастные вещества.

Более точные измерения можно получить с использованием МРТ, поскольку объемные и расчетные показатели определяются исходя из трехмер-

ной модели и наиболее приближены к реальным; по этим же соображениям точность измерений по данным МРТ превосходит даже данные контрастной ангиографии. Таким образом, использование для количественных подсчетов степени стандартных отклонений, а не абсолютных величин, далеко не всегда позволяет оценить выраженность имеющихся аномалий. Кроме того, МРТ и КТ обладают уникальной возможностью характеризовать структурные и морфологические особенности ПЖ (рис. 4). МРТ позволяет диагностировать наличие интрамиокардиальных жировых отложений, а контрастное исследование позволяет обнаруживать явления фиброза.

Первый опыт использования МРТ в диагностике АДПЖ принадлежит G. C. Casolo и соавт. и относится к 1987 г. Эти авторы впервые описали МРТ-признаки АДПЖ в виде интрамиокардиального отложения жира. В настоящее время особенности, выявляемые при МРТ у больных, можно условно разделить на две группы: 1) отражающие морфологические аномалии; 2) функциональные особенности. К первым относят интрамиокардиальное отложение жировой ткани, фокальное истончение стенки (менее 2 мм), гипертрофию ПЖ (утолщение его стенки более 8 мм), нарушение ориентации и характера трабекул (в том числе гигантские Y-образные трабекулы, имеющие вид глубоких щелей при проведении ангиографии) и расширение выводного тракта ПЖ. К функциональным особенностям относят локальные нарушения контрактильной способности, признаки аневризмы, глобальной дилатации и дисфункции ПЖ, а также диастолической его дисфункции. Наиболее часто указанные изменения локализуются в области треугольника дисплазии — нижнесубтрикуспидальной области, верхушки и инфундибулярного отдела ПЖ. В то же время авторы, занимающиеся МРТ-диагностикой АДПЖ, предупреждают от возможности гипердиагностики. Так, наличие жировой инфильтрации миокарда не является синонимом АДПЖ, поскольку данный феномен встречается в ряде случаев у пожилых людей, при лечении стероидами, а также при других видах кардиомиопатий. Таким образом, МРТ является важнейшим, но далеко не единственным шагом в диагностике АДПЖ.

Значительные диагностические возможности в диагностике АДПЖ имеет мультиспиральная КТ, позволяющая выявлять субэпикардальную и интрамиокардальную жировую инфильтрацию ПЖ, повышенную его трабекулярность. Интересно, что аномальные зоны, обнаруженные на КТ, коррелировали с зонами патологических изменений при проведении электроанатомического картирования, часто превосходя последние (Tandri H.,

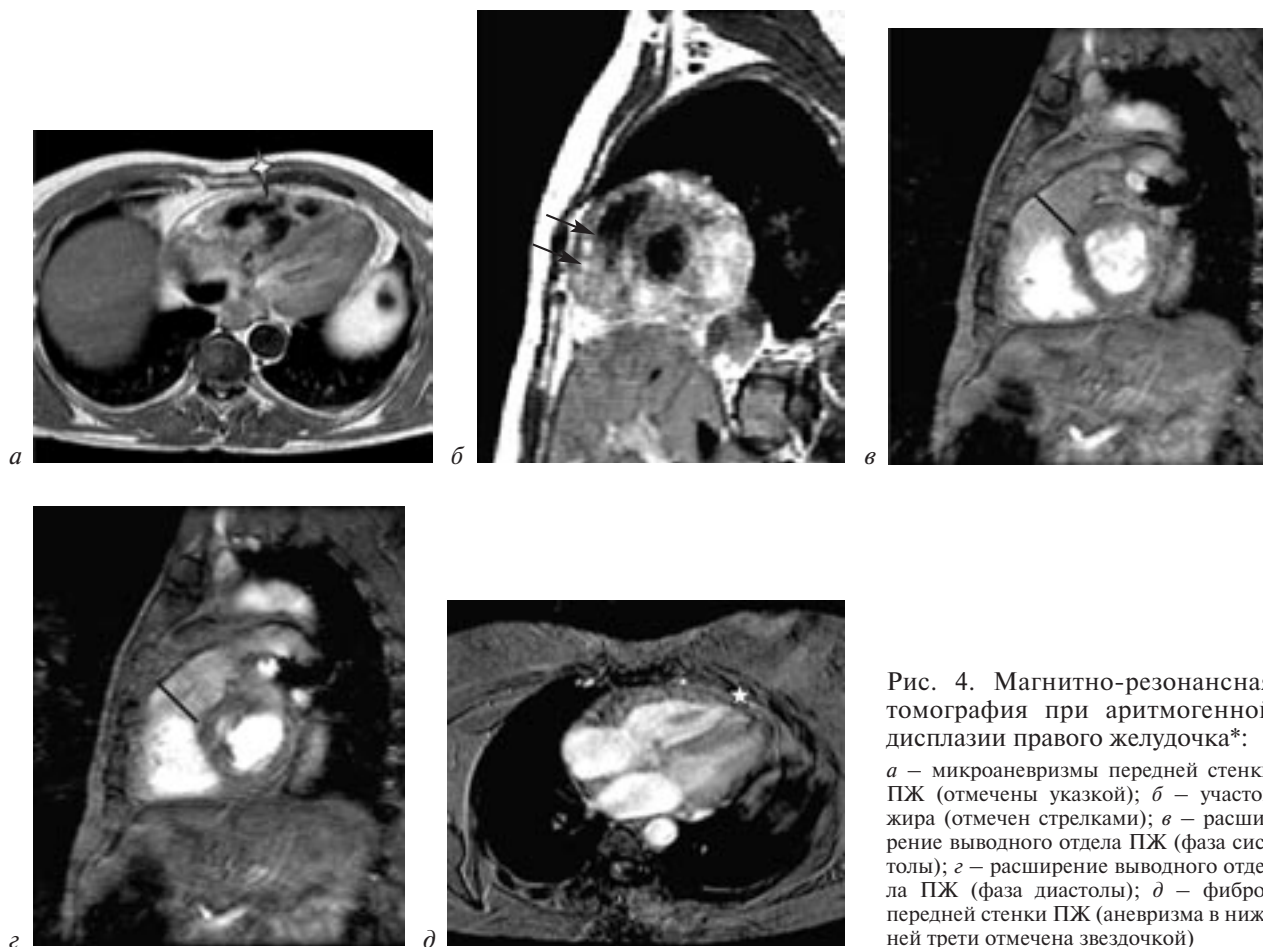


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография при аритмогенной дисплазии правого желудочка*:

а — микроаневризмы передней стенки ПЖ (отмечены указкой); *б* — участок жира (отмечен стрелками); *в* — расширение выводного отдела ПЖ (фаза систолы); *г* — расширение выводного отдела ПЖ (фаза диастолы); *д* — фиброз передней стенки ПЖ (аневризма в нижней трети отмечена звездочкой)

2007). Согласно представленным в литературе данным имеется высокая корреляция между данными КТ и МРТ, однако последняя получила большее распространение в силу ряда причин, в том числе более низкой радиационной нагрузки. В то же время КТ позволяет проводить повторные исследования у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами.

Контрастная ангиография была, видимо, первым методом, позволившим визуализировать типичные изменения у больных с АДПЖ. Несмотря на появление новых, возможно, более совершенных неинвазивных диагностических методик, ангиография по-прежнему сохранила свою диагностическую значимость, позволяя оценить все контуры ПЖ. Ангиографические признаки АДПЖ включают наличие глобальной или региональной дисфункции ПЖ, аневризм или зон гипо- и акинеза, повышение трабекулярности и изменение структуры трабекул с их гипертрофией, замедление эвакуации контраста, наличие глубоких щелей или гигантских Y-подобных трабекул. В зонах более выраженного структурного ремоделирования обнаруживаются множественные «мешочки», создающие своеобразный контур ПЖ в виде «цветной капусты». Указанные изменения считаются

высокоспецифичными для АДПЖ. К другим признакам заболевания относятся сегментарная гипокинезия, наличие аневризм, мешотчатых выбуханий ПЖ. Наличие указанных изменений свидетельствовало в пользу АДПЖ с высокой чувствительностью и специфичностью (соответственно 88 и 96%). J. Hebert и соавт. (2004) описали другой весьма характерный для снижения ФВ ПЖ признак — снижение систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (от базальных к верхушечным отделам) менее 12 мм.

Важную роль в диагностике АДПЖ играют количественные показатели, описывающие морфофункциональные изменения ПЖ. Как правило, с этой целью используют формулу Симпсона (площадь — длина) и биплановую модель ПЖ, ряд авторов используют модель пирамиды или же принимают объем ПЖ равным сумме поперечных его сечений с заданным «шагом» (то есть высотой срезов) непосредственно от верхушки до выводного тракта. Между тем точность объемных характеристик ПЖ зависит и от используемой аппроксимации его формы, и от точности определения

*Рисунки любезно предоставлены проф. В. Н. Макаренко и д. м. н. Л. А. Юрпольской.

контуров эндокарда. В качестве предела нормальных значений используют усредненные показатели нормы и возможные вариации в пределах двух стандартных отклонений; более корректно использовать нормализованные значения, индексированные к площади поверхности тела. Данное положение очень важно, поскольку увеличение объемов и линейных размеров ПЖ и соответственно снижение ФВ, возникающие при тяжелых формах заболевания, рассматривались как одни из важных его признаков еще в первых исследованиях.

В настоящее время активно разрабатываются компьютерные методики, позволяющие сравнивать контуры движения стенки ПЖ в различные периоды фазы систолы в различных проекциях (Wichter Th., 2007). Эта концепция напоминает используемую в других методах визуализации идею «деформации» миокарда и призвана анализировать, в том числе и количественно, неоднородность движения и смещения контуров. Компьютерный анализ позволяет сопоставлять данные особенности у конкретного больного и в группе нормы. Интересно, что аналогичный подход мы использовали еще в 1986–1988 гг., когда под руководством проф. Л. А. Бокерия совместно с Н. А. Чигогидзе оценивали характер движения ПЖ в разные фазы систолы, вычерчивая его границы на бумаге как кальке от изображения ангиограмм (рис. 5). В ряде случаев отмечены ангиографические признаки вовлечения в процесс ЛЖ.

Чрезвычайно интересно сопоставление электрофизиологических и гистологических особенностей, выявляемых при АДПЖ при проведении электроанатомического картирования (ЭК) и по данным эндомиокардиальных биопсий (ЭМБ). В настоящее время хорошо известно, что существенная «потеря» кардиомиоцитов, наблюдаемая, например,

у больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда при формировании рубца, приводит к возникновению низкоамплитудной, фрагментированной электрической активности, регистрируемой при ЭКГ ВР и диагностируемой при последовательном эндокардиальном, интраоперационном или трехмерном электроанатомическом картировании. Аналогичным образом подобные феномены могут регистрироваться и у больных с АДПЖ, у которых трехмерный мэппинг электрического потенциала с использованием системы CARTO позволяет выявлять зоны атрофии миокарда и фиброзно-жировой его инфильтрации. Данная методика позволяет четко диагностировать наличие, локализацию и степень выраженности патологических изменений миокарда, используя в качестве основного критерия топографию зон с низким потенциалом, то есть электроанатомические признаки рубца. Кроме того, этот метод позволяет обследовать зоны ПЖ, труднодоступные для эхокардиографии (Corrado D., 2005). Одним из важных преимуществ ЭК, по мнению D. Corrado, является возможность дифференциальной диагностики АДПЖ и идиопатической ЖТ из выводного тракта ПЖ. Кроме того, с наличием низкоамплитудной активности по данным ЭК связан худший прогноз в плане развития жизнеугрожающих фатальных аритмий, что указывает на необходимость имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Данная категория больных при наличии указанного феномена имеет более высокую частоту отсроченных рецидивов аритмий после проведения радиочастотной абляции аритмогенных зон.

Важный вопрос касается использования биопсий ПЖ для верификации диагноза АДПЖ. Частота осложнений при данной процедуре составляет 1–2%, случаи летального исхода крайне редки (менее 0,2%). Ключевым признаком, помимо

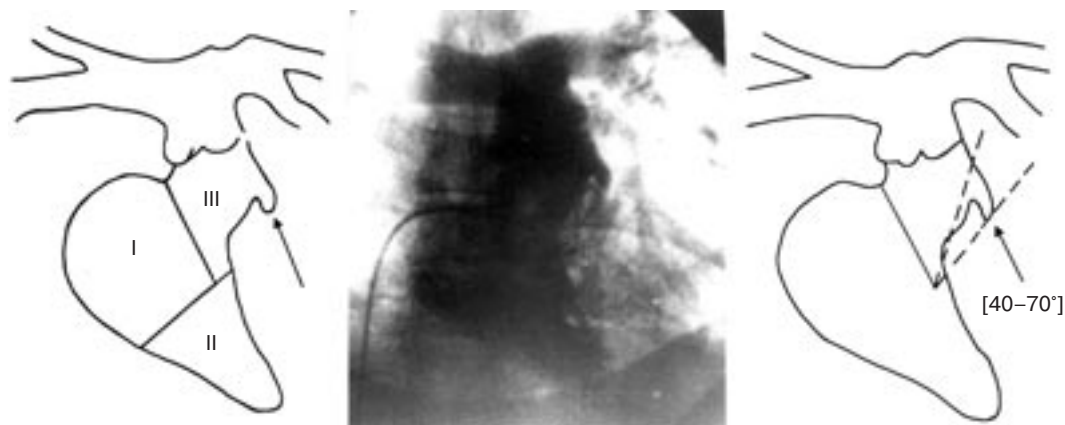


Рис. 5. Вентрикулограмма правого желудочка больного А. (систола). В III сегменте правого желудочка (выводная часть, зона радиусом 40–70°) имеется дивертикулоподобное выпячивание, сохраняющееся на протяжении всех субпериодов кардиоцикла (на схемах отмечено стрелками)

характера поражения, является его локализация. Кроме качественных диагностических признаков, предложенных еще в 1994 г. А. Angelini и соавт. (1996) предлагают и определенные морфометрические критерии, повышающие специфичность методики. По данным других авторов (Wicater T., 1994; Daliento L., 1995), типичные признаки АДПЖ при ЭМБ (см. выше) были выявлены в 25–66% случаев, в зависимости от возраста больных, что может быть связано с субэпикардальным поражением или же с локализацией аномальных зон, труднодоступных для данного вида исследования. При сопоставлении данных ЭМБ с результатами неинвазивных исследований, фибробластная инфильтрация (более 30%) явилась наиболее значимым предиктором появления поздних потенциалов при регистрации электрокардиограммы высокого разрешения (ЭКГ ВР) или снижения насосной функции ПЖ.

По данным С. Basso и соавт. (2007), наличие в ПЖ менее 64% резидуального миокарда в соответствующих биопсиях коррелирует с диагнозом АДПЖ с чувствительностью 80% и специфичностью 90%. Эти же авторы показали, что биопсии МЖП и ЛЖ не улучшают диагностические возможности метода при подозрении на АДПЖ. Наиболее важная задача дифференциальной диагностики АДПЖ при ЭМБ заключается в выделении идиопатической правожелудочковой тахикардии, а также миокардитов и саркоидоза. Что касается сопоставления данных ЭМБ с результатами неинвазивных методик, в частности МРТ, диагностическая надежность первой выше — соответственно 89 и 56%. Диагностическая надежность МРТ увеличивается при использовании контраста — гадолиния; это дает прекрасную корреляцию между двумя методами (Tandri H., 2005). Более того, МРТ с контрастированием позволяет локализовать зону поражения и преодолеть ошибки, связанные с неточным забором ЭМБ, а также недооценкой поражения ЛЖ.

Фибробластное и жировое замещение миокарда при АДПЖ коррелирует также с данными трехмерного электроанатомического картирования с использованием системы CARTO — зоны замещения, выявленные при ЭМБ, коррелируют с позитивными результатами картирования с использованием CARTO — с зонами низкой амплитуды.

5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АДПЖ

К 1952 г. относится первое описание так называемой *аномалии Уля* — практически полного отсутствия миокарда ПЖ. В «пергаментном» ПЖ эпикард непосредственно прилежит к эндокарду без

прослойки жира, в отличие от АДПЖ, при которой подобный слой, представленный адипоцитами или соединительнотканными волокнами, присутствует. Другими отличительными особенностями аномалии Уля является отсутствие семейного анамнеза, относительно редкое развитие аритмий, значительно более ранний дебют заболевания.

В настоящее время в связи с активным внедрением МРТ значительно расширились возможности диагностики жировой инфильтрации ПЖ. Таким образом, встает вопрос — является ли сам феномен жировой инфильтрации самостоятельным морфологическим маркером АДПЖ? Ряд авторов пишут, что данный феномен относится к нормальным находкам у целого ряда больных, особенно старших возрастных групп. Так, в ряде исследований показано, что если жировая инфильтрация, достигающая 15% в выводном тракте или задней стенке, не может относиться к варианту нормы, то эта же находка в области верхушки может встречаться у здоровых субъектов. Так, D. K. Tansey (2005) обнаружил, что 85% сердец внезапно умерших от некардиальных причин больных имели, по крайней мере, небольшие зоны интрамиокардиального жира при отсутствии явлений фиброза и воспаления. Эта тенденция была более выраженной у лиц пожилого возраста и у женщин.

Массивная жировая инфильтрация ПЖ без каких-либо признаков фиброза и дегенерации миоцитов рассматривается сегодня как сомнительная причина ВВС и, как правило, не имеет семейного анамнеза. В этих случаях миоциты оказываются смещенными, но не замещенными и не имеют структурных аномалий, в отличие от АДПЖ, когда прослеживаются дегенеративные изменения кардиомиоцитов и ядер.

Таким образом, для более определенной диагностики АДПЖ помимо жировой инфильтрации необходимо наличие соединительнотканного замещения и дегенеративных изменений самих миоцитов. Таким образом, становится понятной необходимость использования диагностических методик, способных отражать не только жировые отложения, но и наличие соединительной ткани, — к таковым относится, в частности, МРТ с контрастированием гадолинием.

Точно так же отнюдь не во всех случаях можно утверждать, что случаи ВСС у больных с выраженной жировой инфильтрацией всегда связаны с наличием АДПЖ (Davies H., 1999). В противном случае следовало бы ожидать значительного роста числа случаев ВСС, связанной с АДПЖ, как это было описано в одном из исследований, выполненных во Франции (Tabib A. и соавт., 2003). В генотипированных случаях АДПЖ (обусловленных мутациями генов, кодирующих протеины десмосом)

при анализе аутопсийного и биопсийного материала были выявлены бивентрикулярные изменения, типичная жировая и фибробластная инфильтрация, дегенеративные изменения кардиомиоцитов и аномалии их ядер (Bause В. и соавт., 2005; Flitcher А., 2006). Как правило, в более молодом возрасте ярче выражена фибробластная инфильтрация, в старших возрастных группах — жировая инфильтрация.

В отличие от указанных генетических вариантов аномалий десмосом при АДПЖ, при дефектах генов, регулирующих рианодиновые рецепторы 2 (вариант АДПЖ 2), связанных с перегрузкой ионами кальция и развитием стресс-индуцируемой желудочковой тахикардии (ЖТ), имеются очень сдержанные изменения миокарда желудочков (или же полное отсутствие структурных аномалий). Однако относятся ли данные варианты заболевания к АДПЖ, остается сомнительным. В части таких случаев отмечены специфические морфологические признаки — отложение фосфата кальция в кардиомиоцитах.

Таким образом, данный вариант АДПЖ может рассматриваться как каналопатия с вторичным поражением кардиомиоцитов, связанным с наличием соответствующей генетической мутации.

Суммируя представленные данные первых наблюдений, диагностические критерии, опыт, накопленный в результате составления регистров больных с АДПЖ и располагающий значительным числом качественных методов исследования, большинство исследователей подчеркивают роль генетического картирования. В то же время важно помнить об индивидуальности фенотипических проявлений заболевания, определяющих в значительной степени прогноз заболевания и варианты его лечения.

В этом плане важно дифференцировать АДПЖ и так называемую *идиопатическую ЖТ*, исходящую из выводного тракта ПЖ и имеющую, как правило, относительно благоприятный прогноз при отсутствии семейных форм и хорошие результаты катетерной аблации, весьма проблематичной методики у больных с АДПЖ. Наиболее частая локализация идиопатической ЖТ в выводном тракте правого, а в ряде случаев — левого желудочка, по мнению А. F. Moorman (2003), связана с явлениями дисэмбриогенеза. Другим возможным субстратом формирования идиопатической ЖТ является нарушение симпатической иннервации соответствующих зон. Исходя из современных представлений о механизмах аритмий при идиопатической ЖА выделяют три варианта: I — аденозин-чувствительный вариант, связанный с триггерной активностью и поздней постдеполяризацией; ЖТ обычно имеет морфологию блокады левой ножки пучка Гиса, провоцируется физической

нагрузкой и индуцируется при ЭФИ; II — пропранолол-зависимый вариант, возникающий по механизму повышенного автоматизма, может иметь различную морфологию и индуцируется введением катехоламинов; III — верапамил-зависимый вариант идиопатической ЖТ, обусловлен интрафасцикулярным риентри, часто имеет морфологию блокады правой ножки пучка Гиса, индуцируется при ЭФИ. При идиопатической ЖТ наиболее распространен I вариант, связанный с развитием поздней постдеполяризации.

Диагноз идиопатической ЖТ из выводного тракта ставится после исключения других нозологических форм. Значительная роль отводится эхокардиографии и МРТ, которые в ряде случаев выявляют небольшие изменения правого желудочка, чаще свободной его стенки, без признаков жировой инфильтрации. Как правило, эндокардиальное картирование при идиопатической ЖТ не выявляет выраженных аномалий, в отличие от случаев АДПЖ, когда регистрируют низкоамплитудную, фрагментированную электрограмму, свидетельствующую о наличии «рубцов», аналогично тому, как это происходит в ряде случаев у больных ИБС. Использование системы CARTO, обеспечивающей трехмерное электроанатомическое картирование, также позволяет определять патологический субстрат при АДПЖ. Интересно, что и в этой группе больных с идиопатическими аритмиями аномалии, выявленные при МРТ, в совокупности с поздними потенциалами желудочков являлись предикторами неблагоприятного результата катетерных аблаций. Однако интерпретация данных МРТ, в том числе наличие жировых отложений, часто дает избыточное число ложноположительных заключений о наличии структурных аномалий ПЖ, трактуя эти случаи как АДПЖ. По сводным данным о результатах катетерной аблации идиопатической ЖТ, выполненной к 2007 г. у 701 больного, эффективность этой процедуры у данной категории больных достаточно высокая и достигает 82–100%, составляя в среднем 93%.

6. ПРОГНОЗ И ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Частота АДПЖ в общей структуре ВСС неизвестна, но большинство авторов считают, что данное заболевание является причиной фатальных событий у 15–25% внезапно умерших лиц в возрасте до 35 лет. У больных старше 65 лет АДПЖ, возможно, является причиной смерти в 3–20% случаев (Hulot J.-S., 2005). По данным D. Corrado (2003), ежегодный уровень смертности при этом заболевании составляет от 2,3 до 4%. При эмпирической

антиаритмической терапии (ААТ) уровень смертности в результате АДПЖ составляет около 2,5% в год (Marcus F., 2007). D. Dalal и соавт. (2005), анализируя данные 100 больных, наблюдаемых в США и включенных в регистр АДПЖ в 1998 г., приводят следующие сведения: при анализе актуарной выживаемости при сроках наблюдения до 40 мес от кардиальных причин погибли 32 из 100 больных (в большинстве случаев зарегистрирована ВСС и существенно реже — право- или бивентрикулярная недостаточность); у 24 пациентов из 31, у которых проводилась аутопсия, ВСС являлась первым симптомом заболевания, и только 3 летальных исхода наблюдались среди тех 69 больных, у которых диагноз АДПЖ был поставлен при жизни. Случаи ВСС, как правило, возникали у более молодых пациентов, а прогрессирующая сердечная недостаточность — в более старших возрастных группах. Эти цифры не позволяют считать естественное течение АДПЖ благоприятным.

Одна из главных задач в лечении АДПЖ заключается в предотвращении случаев ВСС. Вместе с тем сегодня в литературе не представлены крупные проспективные контролируемые исследования, анализирующие значение тех или иных возможных ее предикторов. Более того, случаи ВСС могут явиться первым проявлением заболевания у ранее асимптомных лиц молодого возраста. В то же время все, и даже асимптомные, пациенты с АДПЖ относятся к группе риска развития фатальных аритмий. Определение факторов риска при данном заболевании обычно опирается на данные ретроспективных наблюдений, а также анализ случаев ВСС у молодых лиц и спортсменов. Как правило, наибольшая опасность угрожает лицам молодого возраста, занимающимся соревновательным спортом, имеющим осложненный семейный анамнез, значительные поражения правого желудочка со снижением его насосной функции и вовлечением в патологический процесс левого желудочка, с манифестирующими изменениями на ЭКГ, в том числе дисперсией комплекса *QRS* более 40 мс (см. выше), пережившим синкопальные эпизоды или остановку кровообращения, связанные с развитием желудочковой тахикардии, индуцируемой при ЭФИ. По данным ряда авторов, наибольшей прогностической ценностью обладают комбинации признаков — сочетание эпизодов спонтанных ЖТ и право- и/или левожелудочковой дисфункции.

7. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АДПЖ

Как правило, принятые подходы в лечении АДПЖ основываются на данных относительно небольшого числа ретроспективных наблюдений;

данные рандомизированных исследований, а также результаты обработки регистров больных с АДПЖ не приводятся. На ранних стадиях заболевания пациенты с АДПЖ не ограничены в физической активности и занятиях спортом, которые нередко «запускают» развитие аритмий. Поскольку зачастую ЖА индуцируются катехоламинами, большинство авторов рекомендуют назначение β -блокаторов и ограничение значительных физических нагрузок. В последующем наступает нарушение вегетативной регуляции, аномальная адренергическая стимуляция и снижение плотности распределения β -адренергических рецепторов в миокарде по данным ПЭТ. С возрастом заболевание прогрессирует, ЖТ меньше индуцируется физической нагрузкой и чаще возникает в покое. Современный арсенал средств лечения больных с АДПЖ включает антиаритмические препараты (ААТ), катетерную абляцию, имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов и различные варианты хирургического пособия (от локализованных вмешательств до обширных «изолирующих» процедур), а также их сочетания. ААТ действенны и относительно безопасны в группе низкого риска, как правило, при более медленной ЖТ (с длиной цикла около 325 мс). Наиболее эффективным, по-видимому, является соталол (68% успеха) или же сочетание кордарона и β -блокатора. Авторы подчеркивают целесообразность электрофизиологического или неинвазивного (холтеровское мониторирование, возможно, в сочетании с нагрузочной пробой) тестирования ААТ. При отсутствии эффекта от использования соталола рекомендуют переходить к нефармакологическим методам лечения без дальнейшего серийного тестирования других средств.

Нефармакологические методы лечения включают хирургическую изоляцию аритмогенных зон, катетерные методики и имплантируемые устройства. Так, G. Fontaine, один из авторов первых описаний АДПЖ в мире, оценивая историю вопроса, пишет об опыте антиаритмической хирургии (вентрикулотомии), используемой им в период с 1973 по 1980 г. у 15 больных с рефрактерными ЖТ. Затем доступными стали катетерные процедуры и фульгурация аритмогенных зон, которые авторы применили у 27 больных в период с 1983 по 1992 г. Однако данная методика несла в себе опасность определенных осложнений. В настоящее время авторы используют методику радиочастотной абляции, сопровождаемую при необходимости фульгурацией аритмогенных зон. С 1992 по 1999 г. данный протокол использован у 23 больных. Показанием к проведению данного метода лечения стали наличие рефрактерной к ААТ (кордарон плюс β -блокаторы) ЖТ, или частые разряды ИКВД, или же отсутствие эффекта от ранее проведенной РЧА.

G. Fontaine и соавт. в 2007 г. сообщили о результатах лечения с использованием указанного подхода у 22 больных, оперированных в течение последних 6 лет. Изолированная процедура РЧА аритмогенных зон ПЖ оказалась эффективной в 60% случаев. Фульгурация использована как 2-я процедура после неэффективной РЧА (всего от 17 до 34 воздействий) еще у 9 пациентов (от 2 до 8 разрядов). По данным этих авторов, данный подход оказался эффективным у 21 больного; 1 больной, у которого не было должного эффекта от катетерных процедур, впоследствии перенес хирургическое вмешательство. В отдаленном периоде, прослеженном у всех больных, каких-либо осложнений и случаев внезапной смерти не отмечено. Двое больных имели низкую ФВ ЛЖ, связываемую авторами с перенесенным миокардитом. Таким образом, эффективность предлагаемой «комплексной» системы катетерного воздействия составила около 95%. Авторы отмечают, что ЖТ, устойчивые к РЧА, могут быть эффективно устранены эпикардальной РЧА, выполняемой без искусственного кровообращения. Тем не менее, ИКВД были имплантированы 9 больным.

Примерно об аналогичном уровне успеха катетерных процедур (80–90%) сообщается и некоторыми другими авторами (Marchlinski F. и соавт., 2004; Manaka T., 2005; Soejima K., 2004). Однако большинство авторов, анализирующих данные различных регистров больных с АДПЖ, не столь оптимистичны в отношении возможностей катетерных процедур, и это неудивительно, учитывая злокачественный, прогрессирующий характер заболевания и высокий риск внезапной смерти. Так, D. Dalal и соавт. (2007) приводят данные регистра клиники John Hopkins, начало которому было положено в 1999 г. Диагностическим критериям АДПЖ соответствовали 24 пациента, которые перенесли одну процедуру РЧА или более (всего 48 процедур у 24 больных из 28 центров США; у 6 пациентов использовано электроанатомическое картирование). ЖТ более 1 морфологии индуцированы в 77% процедур. После РЧА ЖТ удавалось индуцировать в 11 из 48 процедур (23%); полный успех наблюдался после 46% вмешательств, частичный – в 31%. Описано одно грозное осложнение РЧА – смертельный исход в результате индукции гемодинамически крайне нестабильной ЖТ. В отдаленном периоде (в сроки 32 ± 36 мес) рецидив ЖТ развился после 40 из 48 процедур (85% !), рецидивы возникали в среднем через 8 ± 10 мес после каждой абляции. Таким образом, эти авторы не отметили значимых различий в отдаленных результатах и уровне смертности у больных в зависимости от первоначального успеха или неудачи радиочастотной абляции – кумулятивная выживаемость больных и отсутствие арит-

мий в отдаленном периоде оказались чрезвычайно низкими независимо от первоначального результата и составили всего лишь 50% через 5 мес наблюдения и 25% – через 14 мес. Использование электроанатомического картирования, равно как и повторные РЧА, также не позволили улучшить результаты процедур. В отдаленном периоде ИКВД были имплантированы 14 больным; 2 пациента с некурабельными аритмиями перенесли операцию пересадки сердца. Таким образом, авторы заключили, что катетерная абляция ЖТ у больных с АДПЖ ассоциируется с высоким риском рецидива, а первоначальный успех РЧА не является залогом отсутствия аритмий в отдаленном периоде. Аналогичные данные о высокой частоте рецидивов аритмий после РЧА у больных с АДПЖ приводят Reithmann и соавт. (2003) – 40% возвратов ЖА в среднем через 7 мес, A. Verma и соавт. (2005) – 47% рецидивов аритмий через 3 года. Чем можно объяснить такой значительный разброс данных об эффективности и отдаленных рецидивах ЖА после катетерных абляций у больных с АДПЖ? По-видимому, разным подбором больных, в разной степени соответствующих предлагаемым критериям, различиями в методологии проведения РЧА в разных центрах, объединенных в один регистр, а также электрофизиологическими особенностями ЖА – в первую очередь возможностью их индукции и картирования при ЭФИ.

Тенденции последнего десятилетия в лечении больных с АДПЖ связаны с более активным использованием ИКВД и более редкими случаями изолированной антиаритмической терапии и катетерной абляции, хотя рандомизированные сравнительные исследования разных методов лечения не проводились. По данным ряда исследований, имплантация ИКВД у данной категории больных существенно снижает уровень внезапной сердечной смертности. При отборе больных для имплантации ИКВД в первую очередь ориентируются на соответствующие предикторы неблагоприятного течения заболевания, наиболее важные из которых связаны с дилатацией и снижением контрактильной способности ПЖ, вовлечением в патологический процесс ЛЖ, наличием в анамнезе ЖТ и определенных электрокардиографических маркеров.

Отметим также, что причиной летальных исходов (2–4% в год) становятся не только фатальные аритмии и случаи ВСС, но и прогрессирующая сердечная недостаточность, причем имплантация ИКВД способна существенным образом менять характер естественного течения заболевания. Согласно представленным в литературе сведениям, адекватные разряды дефибриллятора возникают у 40% больных с АДПЖ, имеющих спонтанные или индуцируемые гемодинамически нестабиль-

ные ЖТ. Актуарная выживаемость у этих больных после имплантации ИКВД остается высокой, что в определенной степени подтверждает гипотезу о способности имплантируемых устройств продлять жизнь больным данной категории. К 2007 г. в литературе представлен опыт лечения 303 пациентов с АДПЖ, наблюдавшихся в различных центрах и перенесших операцию имплантации ИКВД для вторичной (после эпизодов ВСС, устойчивой ЖТ или синкопе) или первичной (при индукции ЖТ при ЭФИ или осложненном семейном анамнезе у родственников 1-й степени родства) профилактики ВСС. Летальные исходы в этой сводной группе больных отмечены в 26 случаях, адекватные разряды дефибрилляторов зарегистрированы у 48–78% больных. Пациенты с гемодинамически стабильной ЖТ имели существенно лучшие показатели выживаемости и отсутствия сложных ЖА, чем больные с нестабильной гемодинамикой при ЖТ, синкопальными эпизодами или случаями ВСС в анамнезе. В одной из наиболее крупных и длительных серий наблюдений T. Wichter (2004) сообщает об улучшении выживаемости через 1 год, 3 года и 7 лет наблюдения после имплантации ИКВД соответственно на 23, 32 и 35%. Наиболее часто первый адекватный разряд был зарегистрирован в сроки от 4 мес до 3 лет после имплантации ИКВД. В большинстве случаев адекватные разряды возникали у больных, получавших антиаритмические препараты, что также подтверждает более высокую эффективность данного подхода. В относительно однородной (с точки зрения генетических механизмов) группе первый разряд по поводу «быстрой» ЖТ был зарегистрирован в тот же временной период, на который приходились летальные исходы при естественном течении заболевания в контрольной группе.

Истончение стенки ПЖ при АДПЖ таит в себе потенциальные опасности при проведении операции имплантации ИКВД — перфорации, нарушение функции чувствительности, стимуляции и дефибрилляции. Большинство авторов отмечают, что периоперационные случаи летальных исходов чрезвычайно редки. Перфорация у больных с ИКВД наблюдается в 0,6–5,2% случаев, однако данные

о подобных осложнениях у больных с АДПЖ в доступной нам литературе не приводятся. При имплантации эндокардиального желудочкового электрода для достижения необходимых порогов стимуляции и чувствительности, как это отмечают большинство авторов, необходимо определить зону с адекватной амплитудой R-волны и использовать вкручивающиеся электроды. Прогрессирование заболевания с выраженной фиброзной и жировой инфильтрацией миокарда может способствовать развитию вышеуказанных осложнений; подобные случаи описаны в отдаленные сроки после операции и важны не только с позиций обеспечения адекватной работы имплантируемых устройств, но и усугубления морфофункциональных изменений. Так, по данным C. Wichter, суммарная частота осложнений, связанных с имплантированными электродами, составляет за 7 лет наблюдений около 37%.

При ретроспективном анализе больных с АДПЖ, наблюдаемых в одном из центров, показано, что эффективные разряды ИКВД наблюдались у 49% больных, у которых ЖТ удавалось индуцировать при ЭФИ. В группе больных с неиндуцируемыми ЖТ адекватные разряды ИКВД наблюдались в 54% случаев. Таким образом, отрицательное и положительное прогностические значения ЭФИ оказались практически одинаковыми и составили около 50%, причем характер индуцируемых ЖА не позволял прогнозировать развитие ФЖ, наиболее частой причины ВСС. Таким образом, предсказательная ценность ЭФИ при АДПЖ (равно как и при других видах кардиопатий, за исключением ишемической кардиомиопатии) ставится под сомнение (Corrado D., 2003). Однако с этой точкой зрения согласны далеко не все исследователи. Так, A. Roguin и соавт. (2004) приводят результаты ЭФИ как наиболее достоверные предикторы дальнейшего эффективного срабатывания ИКВД. Вместе с тем адекватные разряды имплантируемых устройств в этой группе возникали значительно чаще — около 78% за 3,5 года наблюдения. Возможно, эти расхождения связаны с особенностями подбора больных в разных центрах. Клинические характеристики, ассоциируемые с адекватным срабатыванием ИКВД, представлены в таблице.

Клинические характеристики, ассоциируемые с адекватным срабатыванием ИКВД по поводу ЖТ или ФЖ

Автор, год	Число больных	Клинический признак	p	OR
Corrado D., 2003	132	Возраст	0,007	0,77
		ФВ ЛЖ	0,037	0,94
		Остановка сердца	<0,001	79
		Гемодинамически нестабильная ЖТ	0,015	14
		Немотивированные синкопе	0,07	7,5
Roguin A., 2004	42	Индукция ЖТ при ЭФИ	0,031	11,2
		Выраженная дилатация ПЖ	0,07	3,41
		Мужской пол	0,11	2,64

Наибольшие сомнения вызывают вопросы имплантации ИКВД у больных с АДПЖ для *первичной* профилактики ВСС и у родственников больных с отягощенным семейным анамнезом, в значительной степени это связано с необходимостью поиска новых методов стратификации факторов риска у данной категории пациентов и проведения генотипирования. Возможные факторы риска были представлены выше, вместе с тем заболевание отличается широкой фенотипической и генотипической гетерогенностью. Так, в Канаде описан один из вариантов АДПЖ5 (хромосомный локус 3p23), приводящий к ВСС у 44% больных мужчин. С другой стороны, 8-летняя актуарная вероятность развития ЖА у *асимптомных* членов семьи с нормальной ЭКГ составляет около 3% без случаев ВСС (Indik J., 2003). Таким образом, возможные осложнения и риски использования имплантируемых устройств «перевешивают» возможные преимущества. В более старых версиях рекомендаций АСС/АНА в качестве ПА класса показаний к использованию ИКВД указываются так называемые семейные, или наследственные формы заболеваний, к числу которых относятся, в частности, гипертрофическая кардиопатия и синдром удлиненного интервала Q—T. В новых рекомендациях американских и европейских кардиологических сообществ даны наставления по стратификации факторов риска и более широким показаниям к имплантации ИКВД у больных с АДПЖ. Однако общего консенсуса по поводу использования ИКВД для первичной профилактики ВСС у больных с АДПЖ к настоящему времени достичь не удалось. Как следует из последних рекомендаций АСС/АНА/HRS 2008 г. по использованию имплантируемых устройств, «по имеющимся клиническим наблюдениям, у данной категории больных случаи ВСС редки, в то же время адекватные разряды ИКВД возникают часто».

История изучения АДПЖ началась и получила дальнейшее развитие в эпоху активного хирургического лечения нарушений ритма сердца, когда стало возможным самое пристальное изучение морфологических признаков заболевания. Именно хирурги первыми предложили агрессивные методы лечения нарушений ритма сердца у больных с АДПЖ — в 1980-х годах Guy Fontaine активно использовал вентрикулотомии. В нашей стране эти закономерности повторились — в начале 80-х заболевание было впервые описано Л. А. Бокерия и соавт.; они же представили детальный анализ ангиографических и морфофункциональных особенностей, наблюдаемых у данной категории больных. В качестве метода воздействия на область формирования аритмий наиболее часто использовали криодеструкцию аритмогенных зон; эффектив-

ность данных процедур составила около 75–85%. Естественно, что генетический анализ в тот период был недоступен, и большинство случаев воспринимались как спорадические, возможно, связанные с дисэмбриогенезом. Остаются ли сегодня хирургические методики в арсенале средств лечения АДПЖ? В 2003 г. J. C. Chachques и G. Fontaine представили результаты 10-летнего наблюдения больных с АДПЖ, перенесших операцию кардиомиопластики правого желудочка. Эти авторы для «укрепления» ПЖ использовали модифицированную процедуру кардиомиопластики с широчайшей мышцей спины, применяемую обычно при левожелудочковой дисфункции. Авторы описывают улучшение гемодинамических и функциональных параметров при отсутствии периоперационных летальных исходов и жизнеугрожающих аритмий у всех четырех оперированных больных. Кроме того, у пациентов с правожелудочковой недостаточностью предложена операция изоляции правого желудочка, которую используют в том числе и как альтернативный метод лечения рефрактерных к другим видам помощи больных до решения вопроса о возможной пересадке сердца или в период ожидания донора (Sano S. и соавт., 2002). Больные с бивентрикулярной сердечной недостаточностью становятся кандидатами для операции пересадки сердца. Что же касается применения сердечной ресинхронизирующей терапии при АДПЖ, ее преимущества у данной категории больных не доказаны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аритмогенная дисплазия правого желудочка впервые была описана более 25 лет назад. Заболевание встречается не столь уж часто, но играет важную роль в структуре внезапной сердечной смертности, особенно у лиц молодого возраста. Первое определение аритмогенной дисплазии правого желудочка — заболевания, связанного с развитием правожелудочковых аритмий с определенными морфологическими его изменениями, впоследствии претерпело значительные изменения. В 1995 г. ВОЗ и Международное общество и Федерация кардиологии, решая задачу определения и классификации кардиомиопатий, определили АДПЖ как заболевание с прогрессирующим замещением миокарда правого желудочка жировой и соединительной тканью, первоначально с типичными сегментарными, а позже глобальными изменениями с вовлечением правого, а в ряде случаев и левого желудочка, часто с наличием осложненного семейного анамнеза и с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрацией. В определении отмечено, что нередко

первыми проявлениями заболевания, особенно в молодом возрасте, являются нарушения ритма сердца, сложные ЖА и ВСС. Первоначальные представления о заболевании как о диспластическом процессе с частичным или полным врожденным отсутствием миокарда были в значительной степени опровергнуты клиническими наблюдениями и результатами генетических исследований. С момента, когда появилась новая классификация ВОЗ, появились основные данные о вариантах генетических мутаций, определяемых примерно в 40% случаев, и патологии десмосом при данном заболевании.

Изучение патогенеза и разработка методов лечения АДПЖ являются мультидисциплинарной проблемой и в известной степени отражают модель развития кардиохирургии, кардиологии, электрофизиологии и медицинской генетики за последние десятилетия. Первые описания воспринимались как спорадические варианты, но открытые операции, выполняемые хирургами в тот период, когда имплантируемые устройства и другие нефармакологические методики были еще недоступны, позволили детально охарактеризовать суть имеющихся при АДПЖ морфофункциональных изменений ПЖ. Были внедрены принципиально новые методы топической диагностики аритмогенных зон и методы исследования, отражающие морфофункциональный характер изменений желудочков, определяемых как инвазивным, так и неинвазивным путем. Позже пришло понимание генетических основ заболевания. В настоящее время арсенал методов лечения АДПЖ существенно расширился и включает физические методы воздействия в области аритмогенных зон, имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов и хирургические вмешательства (у наиболее тяжелых больных с бивентрикулярной недостаточностью). Между тем целый ряд вопросов в этой проблеме остаются открытыми — это вопросы поиска оптимальных методов лечения желудочковых аритмий, а также лечебной тактики у пациентов с право- и бивентрикулярной недостаточностью и первичной профилактики ВСС у асимптомных больных и лиц первой степени родства при семейных формах заболевания. Именно эти вопросы и сегодня, через 25 лет после первого описания АДПЖ, собирают полные аудитории слушателей, заставляют формировать новые регистры заболевания и вызывают самое активное обсуждение на страницах современных изданий и на международных форумах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия, Л. А. Тахикардии: диагностика и хирургическое лечение / Л. А. Бокерия. — Л.: Медицина, 1989.
2. Бокерия, Л. А. Морфологический анализ аритмогенных и неаритмогенных зон субэпикардиальных отделов сердца у больных с нарушениями ритма сердца / Л. А. Бокерия, Ф. В. Бескровнова, В. Г. Цыпенкова и др. // Арх. патол. — 1995. — № 4. — С. 51–56.
3. Бокерия, Л. А. Достижения и перспективы развития методов электрофизиологической диагностики при хирургическом лечении сложных нарушений ритма сердца / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, А. Ш. Ревитшвили и др. // Модели в экологии и медицине. — М., 1989. — С. 79–128.
4. Бокерия, Л. А. Общая и регионарная функция правого желудочка при идиопатических желудочковых аритмиях / Л. А. Бокерия, Н. А. Чигогидзе, Е. З. Голухова и др. // Кардиология. — 1989. — Т. 29, № 5. — С. 30–35.
5. Голухова, Е. З. Диагностика и лечение некоронарогенных желудочковых аритмий / Е. З. Голухова: дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
6. Голухова, Е. З. Желудочковые аритмии: современные аспекты диагностики и лечения / Е. З. Голухова. — М., 1996.
7. Голухова, Е. З. Клинико-морфофункциональные особенности желудочковых аритмий. Показания и результаты хирургического лечения / Е. З. Голухова: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
8. Ревитшвили, А. Ш. Электрофизиологические особенности и результаты радиочастотной абляции желудочковых аритмий из выводного отдела левого желудочка / А. Ш. Ревитшвили, Ф. Г. Рзаев, М. В. Носкова, Е. А. Артюхина // Вест. аритмол. — 2004. — № 35. — С. 32–37.
9. Anderson, E. L. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / E. L. Anderson // Amer. Fam. Physician. — 2006. — Vol. 73. — P. 1391–1398.
10. Angelini, A. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A. Angelini, C. Basso, A. Nava, G. Thiene // Amer. Heart J. — 1996. — Vol. 132. — P. 203–206.
11. Basso, C. «Petrified» right ventricle in long-standing Naxos arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / C. Basso, A. Tsatsopoulou, G. Thiene et al. // Circulation. — 2001. — Vol. 104. — P. 132–133.
12. Basso, C. In vitro validation of endomyocardial biopsy for the in vivo diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / C. Basso, F. Ronco, A. Abudurehman, G. Thiene // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 960.
13. Bauce, B. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations / B. Bauce, C. Basso, A. Rampazzo // Ibid. — 2005. — Vol. 26. — P. 1666–1675.
14. Casolo, G. C. ECG-gated magnetic resonance imaging in right ventricular dysplasia / G. C. Casolo, L. Poggesi, M. Boddi et al. // Amer. Heart J. — 1987. — Vol. 113. — P. 1245–1248.
15. Chachques, J. C. Right ventricular cardiomyoplasty: 10-year follow-up / J. C. Chachques, P. G. Argyriadis, G. Fontaine et al. // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 75. — P. 1464–1468.
16. Corrado, D. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping Increases accuracy of diagnosing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / D. Corrado, C. Basso, L. Leoni, B. Tokajuk et al. // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 3042–3050.
17. Corrado, D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies / D. Corrado, T. Gaetano // Ibid. — 2006. — Vol. 113. — P. 1634–1637.
18. 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, P. Della Bella // Ibid. — 2003. — Vol. 108. — P. 3084–3091.
19. 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. // JACC. — 2007. — Vol. 50. — P. 432–440.
20. Dalal, D. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A United States experience / D. Dalal, K. Nasir, C. Bomma et al. // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 3823–3832.

21. Epstein, A. E. ACC/AHA/HRS 2008. Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons / A. E. Epstein, J. P. DiMarco, K. A. Ellenbogen et al. // JACC. — 2008. — Vol. 51. — P. e1–e62.
22. Gattenlohner, S. Sudden cardiac death due to acute right heart failure in a patient with right ventricular dysplasia and acute myocardial infarction / S. Gattenlohner, Ph. Demmer, E. Geisinger, H.-K. Muller-Hermelink // Eur. Heart J. — 2008. — Vol. 29. — P. 2063.
23. Gear, K. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / K. Gear, F. Marcus // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. e31–e33.
24. Hamid, M. S. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria / M. S. Hamid, M. Norman, A. Quraishi et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 40. — P. 1445–1450.
25. Hebert, J. L. Angiographic right and left ventricular function in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / J. L. Hebert, D. Chemda, Gerard O. et al. // Amer. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 93. — P. 728–733.
26. Hodgkinson, K. A. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5) / K. A. Hodgkinson, P. S. Parfrey, A. S. Bassett et al. // JACC. — 2005. — Vol. 45. — P. 400–408.
27. Hulot, J. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / J. Hulot, X. Jouven, J. Empana et al. // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 1879–1884.
28. Indik, J. H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / J. H. Indik, F. I. Marcus // Indian Pacing Electrophysiol. J. — 2003. — Vol. 3, № 3. — P. 148.
29. Maintz, D. Magnetic resonance imaging and computed tomography findings in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / D. Maintz, K. U. Juergens, M. Grude et al. // Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. e673–e675.
30. Mallat, Z. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / Z. Mallat, A. Tedgui, F. Fontaliran et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1190–1196.
31. Manaka, T. Electrophysiological properties and long-term outcome of catheter ablation for ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy — A single center experience / T. Manaka, M. Shoda, K. Tanisaki et al. // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 624.
32. Marchlinski, F. E. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy / F. E. Marchlinski, E. Zado, S. Dixit et al. // Ibid. — 2004. — Vol. 110. — P. 2293–2298.
33. Marcus, F. I. Right ventricular dysplasia. A report of 24 adult cases / F. I. Marcus, G. Fontaine, G. Guiraudon et al. // Ibid. — 1982. — Vol. 65. — P. 384–398.
34. Marcus, F. I. Arrhythmogenic RV cardiomyopathy/dysplasia. Recent Advances. / F. I. Marcus, A. Nava, G. Thiene (eds). — Italia: Springer Verlag, 2007.
35. Marcus, F. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. A multidisciplinary study: design and protocol / F. Marcus, J. A. Towbin, W. Zareba, A. Moss // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 2975–2978.
36. McKenna, W. J. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working group Myocardial and Rerocardial Disease of the European Society of Cardiology / W. J. McKenna, G. Thiene, A. Nava et al. // Brit. Heart J. — Vol. 71. — P. 215–218.
37. Moric-Janiszewska, E. Review on the genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / E. Moric-Janiszewska, G. Markiewicz-Łoskot // Europace. — 2007. — Vol. 9. — P. 259–266.
38. Nava, A. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / A. Nava, B. Bauce, C. Basso et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 2226–2233.
39. Ortiz, P. D. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia / P. D. Ortiz, R. Agarwal, R. Reddy et al. // Tex. Heart Inst. J. — 2006. — Vol. 33. — P. 386–388.
40. Protonotarios, N. Naxos Disease / N. Protonotarios, A. Tsatsopoulou // Indian Pacing Electrophysiol. J. — 2005. — Vol. 5, № 2. — P. 76–80.
41. Richardson, P. Report of the 1995 WHO/ISPC task force on the definition of cardiomyopathies / P. Richardson, W. J. McKenna, M. Bristow et al. // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 841–842.
42. Roguin, A. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / A. Roguin, C. Bomma, K. Nasir et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43. — P. 1843–1852.
43. Saffitz, J. E. Gap Junction distribution and regulation in the heart / J. E. Saffitz, D. L. Lerner, K. A. Yamada // Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. — 4th edn; eds D. P. Zipes, J. Jalife. — Philadelphia: Saunders, 2004. — P. 181–191.
44. Sano, S. Total right ventricular exclusion procedure: An operation for isolated congestive right ventricular failure / S. Sano, K. Ishino, M. Kawada et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2002. — Vol. 123. — P. 640–647.
45. Sen-Chowdhry, S. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, W. J. McKenna // JACC. — 2007. — Vol. 50. — P. 1813–1821.
46. Soejima, K. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia with dilated cardiomyopathy: The importance of low voltage scars / K. Soejima, W. G. Stevenson, J. L. Sapp et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43. — P. 1834–1842.
47. 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 dysplasia / A. Tabib, R. Loire, L. Chababreysse et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 3000–3005.
48. Tandri, H. Findings on magnetic resonance imaging of idiopathic ventricular outflow tachycardia / H. Tandri, D. A. Bluemke, V. A. Ferravi et al. // Amer. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 94. — P. 1441–1445.
49. Tandri, H. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging / H. Tandri, M. Saranathan, E. R. Rodriguez et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 4. — P. 98–103.
50. Verma, A. Short and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / A. Verma, F. Kilicarslan, R. A. Schweikert et al. // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 3209–3216.
51. 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 et al. // Ibid. — 2004. — Vol. 109. — P. 1503–1508.
52. Yang, Z. Desmosomal dysfunction due to mutations in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy / Z. Yang, N. E. Bowles, S. E. Scherer et al. // Circ. Res. — 2006. — Vol. 99. — P. 646–655.