УДК: 617.127 – 07-08

Аритмогенная дисплазия правого желудочка

И.Я. Горянская

ГУ « Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия правого желудочка, магнито-резонансная томография, радиоизотопная ангиография, эхокардиография, электрокардиография.

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) представляет собой заболевание неясной этиологии, часто семейное, характеризующееся локальной или генерализованной дегенерацией миокарда правого желудочка (ПЖ) с замещением его жировой или фиброзно-жировой инфильтрацией и проявляющееся желудочковыми нарушениями ритма различной степени тяжести, включая фибрилляцию желудочков [3, 6, 7].

На поздних стадиях заболевания патологический процесс может распространяться и на левый желудочек (ЛЖ). Межжелудочковая перегородка при АДПЖ практически никогда не поражается.

Термин АДПЖ был предложен G. Fontaine в 1977 году [28]. В 1982 г. F.I. Marcus [41] предложил термин «аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия» или «аритмогенная болезнь ПЖ». Распространенность АДПЖ мало изучена в связи с тем, что начало заболевания часто протекает бессимптомно. Общепринятой статистики по распространенности АДПЖ в мире не существует. Имеются данные американских авторов о распространенности АДПЖ – 1 на 5000-10000 населения [21, 22, 24]. Данное заболевание встречается чаще у молодых лиц мужского пола, хотя может быть диагностировано в любом возрасте у обоих полов. Мужчины болеют в 3 раза чаще женщин. Соотношение мужчины/женщины составляет 2,7/1. АДПЖ обычно диагностируется в возрасте между 20 и 50 годами, в среднем в 33 года. Только у 10% пациентов диагноз устанавливается до 20 лет (возможно, в связи с длительным латентным течением заболевания). В 80% случаев она выявляется в возрасте до 40 лет, чаще у мужчин. Частота встречаемости в общей популяции составляет 20-50 на 100000 населения. В 80-х годах к АДПЖ относили также аномалию Уля, поэтому были выделены различные возрастные подгруппы данной патологии [38, 40, 46].

По данным G. Thiene и соавт. [58] у 20% пациентов из 60 умерших внезапно в возрасте до 35 лет выявлены гистологические признаки АДПЖ. D. Corrado и соавт. [23] считают аритмогенную дисплазию причиной внезапной смерти (ВС) у 26% детей и подростков до 20 лет, умерших от сердечно-сосудистых причин. E. Larsson и соавт. [36] проанализировал данные аутопсии 16 внезапно умерших молодых шведских спортсменов – АДПЖ диагностирована у каждого четвертого из них.

Этиопатогенез

Причина заболевания остается до настоящего времени неясной. Имеются данные о наследственном характере дисплазии. В 1982 году F.I. Marcus и соавт. [42] обратили внимание на возможный семейный характер дисплазии. A. Nava и соавт. [49] в 1988 году обследовали 72 членов 9 семей в двухтрех поколениях и высказали гипотезу об аутосомно-доминантном типе наследования с различными типами наследственной передачи и пенетрантностью, достигающей в определённых регионах 90%. В последующем были выявлены генетические нарушения в пяти семьях с АДПЖ в хромосоме 14q23-24 [55]. D. Li и соавт. [37] считают причиной патологии нарушение в хромосоме 10p12-p14. Тем не менее, большинство пациентов не имеют семейного анамнеза или фактов внезапной смерти (ВС) у ближайших родственников.

Выделяют следующие предположительные патогенетические варианты АДПЖ [18].

1. АДПЖ – это врожденная аномалия развития миокарда ПЖ с клиническим проявлением – внезапной смертью.

2. Возникновение дисплазии связано с метаболическими нарушениями, поражающими ПЖ и вызывающими прогрессирующее замещение миоцитов.

3. Воспалительная теория: дисплазия может быть результатом миокардита, когда инфекция не оставляет следов первичного воспаления.

АДПЖ – результат одного или нескольких вышеперечисленных процессов. Конечным результатом является замещение миокарда правого, а затем и левого желудочков жировой и/или фиброзной тканью, являющейся субстратом для желудочковых аритмий [6, 18, 22].

На сегодняшний день идентифицировано большое количество генетических мутаций, приводящих к развитию заболевания [17, 43, 48]. В подавляющем большинстве случаев, это мутации генов, кодирующих белки, входящие в состав десмосом. Мутации в гене, ответственном за райнодиновый рецептор, найдены в четырех различных семьях в Северной Италии. Райнодиновый рецептор, являясь внутриклеточным кальциевым каналом, расположенным на мембране саркоплазматического ретикулума, играет ключевую роль в сопряжении возбуждения и сокращения мышцы сердца. Он контролирует выход кальция из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму [54, 57].

Дефект этого рецептора ведет к нарушению кальциевого гомеостаза с последующей гибелью кардиомиоцитов. Мутация c.2157–2158delGT, выявленная в греческих семьях с острова Наксос, приводит к развитию специфического фенотипа, при котором АДПЖ сочетается с не эпидермолитическим плантоплантарным кератозом и специфическими изменениями структуры волос («шерстяные» волосы). Данная форма заболевания носит название – болезнь Naxos [12, 32]. Она была описана в 18 случаях среди лиц, проживающих на греческом острове Наксос. Молекулярный анализ показал дефект в гене, ответственном за плакоглобин в одной семье и за десмоглобин в трех семьях. Это мутации гена, кодирующего плакоглобин – белок, входящий в состав десмосом. Плакоглобин и десмоглобин являются протеинами, поддерживающими связь десмосомальных клеток. Нарушение функции десмосом может вести к гибели кардиомиоцитов под воздействием механического стресса [13].

Недавно в немецкой семье была идентифицирована другая мутация гена, кодирующего плакоглобин (p.Ser39–Lys40insSer), при которой отсутствуют кожные и волосяные появления [15].

Следующим белком, аномалии структуры которого приводят к развитию АДПЖ, является десмоплакин – член семейства плакинов, входящий в состав десмосом и выполняющий функцию взаимосвязи десмосом с промежуточными филаментами. Мутация c.7901delG, выявленная в середине 90-х годов в семьях из Эквадора, ассоциируется с развитием фенотипа аналогичного болезни Наксоса, но с преимущественным поражением левого желудочка (синдром Карваяла). Позднее были идентифицированы и другие мутации гена десмоплакина, некоторые из которых проявлялись АДПЖ без изменений кожи и волос, а некоторые, наоборот, кожными и волосяными аномалиями без поражения сердца [10, 13, 32].

Гены, ответственные за АДПЖ, не до конца идентифицированы, однако выявлено сцепление данного заболевания с 7 локусами, картированными на 1, 3, 10 и 14 хромосомах [11, 32]. Семьи с двумя и более больными АДПЖ были выявлены в Азии, Японии, Северной Европе, Африке и Северной Америке. В настоящее время еще не разработано рутинного теста для ДНК-диагностики АДПЖ. Генетическое консультирование пациентов с АДПЖ подразумевает обследование всех членов их семей на предмет наличия у них данной патологии. В дополнение к наследственной теории имеются дисонтогенетическая, дегенеративная, инфекционная или воспалительная, апоптотическая теории, а также теория трансдифференцировки кардиомиоцитов. Дисонтогенетическая теория в большей степени является исторической [4, 8].

К развитию АДПЖ приводят также мутации гена, кодирующего плакофилин-2 – десмосомный белок, взаимодействующий с плакоглобином и десмоплакином. На сегодняшний день считается, что мутации гена плакофилина-2 – наиболее частая причина развития АДПЖ (до 43% всех случаев заболевания). При этом изменений кожи и волос, как правило, не наблюдается [30, 33, 37].

Следующим белком, мутации гена которого приводят к развитию АДПЖ является десмоглеин-2 – десмосомный кадгерин, являющийся основным трансмембранным компонентом десмосомы. При данном варианте заболевания наблюдается изолированное поражение сердца. Существуют также данные о том, что наличие дефектного десмоглобана-2 ассоциируется с повышением частоты рака желудка [30, 33].

АДПЖ также развивается при мутациях гена, кодирующего десмоколин-2 – мембранного десмосомного кадгерина. Данная патология встречается редко [33, 42].

Развитее изменений сердца по типу АДПЖ возможны также и при мутациях гена десмина – белка относящегося к семейству промежуточных филаментов, что сопровождается формированием его внутриплазматических агрегатов. Заболевание проявляется также поражением скелетной мускулатуры с мышечной слабостью. Следует отметить, что всё же большинство авторы склонны определять данную патологию как отдельное заболевание – «десмин-связанная миопатия» или «миофибриллярная миопатия» [33, 37, 58].

Кроме того, за развитие АДПЖ могут быть ответ-

ственны также мутации некоторых генов, кодирующих недесмосомные белки [55, 57]. Это:

- мутации гена кардиального райанодинового рецептора 2 типа, приводящие к развитию катехоламин-зависимой полиморфной желудочковой тахикардии, как правило, без макроскопических изменений ПЖ, но с наличием фиброзножирового замещения его ткани, определяемого при гистологическом исследовании;
- мутации гена трансформирующего фактора роста β3;
- мутации гена рецептора ламинина 1 типа;
- мутации гена протеин-тирозин-фосфатазаподобного белка.

Кроме того, ответственными за развитие АДПЖ предполагаются изменения в участках хромосом 2q32.1–q32.3, 14q12–q22 и 3p25. Однако в данных случаях конкретные мутации пока не идентифицированы [33, 55, 57, 58].

Таким образом, АДПД представляет собой, прежде всего патологию десмосом [4, 6, 13]. Десмосомный аппарат кардиомиоцитов выполняет ряд важных функций: обеспечение механических межклеточных взаимодействий; участие в электрическом проведении между клетками; участие в работе внутриклеточных сигнальных систем, регулирующих адипогенез и выживаемость клеток; участие в регуляции кальциевого гомеостаза. Кроме того, в случае мутаций гена плакоглобина, данный белок в большом количестве отщепляется от десмосомного комплекса и перемещается в ядро, где подавляет Wnt/β-катенин, тем самым дерепрессируя адипогенез и дифференцировку клеток миокарда в адипоциты. В результате аномального функционирования десмосомного аппарата происходит нарушение всех указанных процессов, что и приводит к формированию специфического фенотипа АДПЖ с характерными структурными изменениями стенки миокарда и его высокой аритмогенности [13, 30, 35].

АДПЖ является формой «пергаментного ПЖ» или аномалии Уля. В основе дегенеративной теории АДПЖ лежит положение о гибели кардиомиоцитов вследствие метаболического или ультраструктурного наследственного дефекта. Возможный дефект был картирован на 14 хромосоме (14q23-q24) [55]. Эта область кодирует ген, ответственный за а-актин, который структурно гомологичен с концевым доменом дистрофина. Эта находка подтверждала теорию о генетически детерминированной атрофии, сходной с таковой при амиотрофии Дюшена или мышечной дистрофии Беккера. Некоторые авторы предлагали определять АДПЖ, как «миокардиальную дистрофию» [32, 33, 55]. В дальнейшем был описан случай АДПЖ в шведской семье с вовлечением скелетных мышц со сцеплением с 10 хромосомой (10q22.3). Инфекционная или воспалительная теория полагает, что в основе АДПЖ лежит миокардит. Воспалительная инфильтрация является частой гистологической находкой при АДПЖ. G. Fontaine с соавт. [28] нашли воспалительные инфильтраты у 8 из 27 пациентов с АДПЖ.

У трансгенных мышей, инфицированных вирусом Коксаки В3, развивалась селективная гибель кардиомиоцитов ПЖ, острая мононуклеарная клеточная инфильтрация с формированием аневризмы ПЖ. В дальнейшем энтеровирусная РНК, гомологичная вирусу Коксаки тип В, найдена у 3 из 8 пациентов с АДПЖ и у 7 из 23 пациентов с миокардитом или дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [9]. Апоптотическая теория подтверждена выявлением апоптоза и высокого уровня протеаз, необходимых для апоптоза, в миокарде ПЖ у 6 из 8 пациентов с АДПЖ по сравнению с контрольными образцами без патологии сердца [12, 14, 60]. Теория трансдифференцировки кардиомиоцитов основана на гипотезе возможности перерождения миокардиальных клеток из мышечных в жировые и обнаружении клеток, экспрессирующих десмин, как промежуточных между мышечными и жировыми клетками [17, 43].

Патоморфология

При аутопсии у больных с АДПЖ определяются следующие изменения.

Макроскопически у больных с АДПЖ выявляли локальную или генерализованную дилатацию ПЖ с истончением миокарда в этих областях [18, 21]. Типичная локализация изменений – верхушка, приточный отдел и задне-базальная стенка, что соответствует описанному «треугольнику дисплазии» [6]. Макроскопически определяется значительное увеличение размеров ПЖ и истончение его стенок, которые покрыты жировой тканью. Часто имеют место аневризмы ПЖ. Иногда поражается также и стенки ЛЖ, но всегда в меньшей степени, чем ПЖ [22, 24].

При микроскопическом исследовании выделяются два гистологических варианта аритмогенной дисплазии [43, 57]. Первый вариант – липоматозный, с первичной дилатацией приточного отдела или общей дилатацией ПЖ. Второй вариант – фибро-липоматозный, при котором наблюдаются аневризмы стенки правого желудочка в области ниже-задней створки трехстворчатого клапана, верхушки и/или приточного тракта [54, 57]. При втором варианте выявлены признаки активного воспалительного процесса. Возможно, этот вариант связан с инфекционным и/или иммунным патогенезом.

При гистологическом исследовании выявляется жировая дегенерация миокарда с развитием интерстициального фиброза. Первоначально процесс имеет очаговый характер и распространяется от эпикарда к эндокарду. В поздних стадиях происходит слияние отдельных очагов. Выделяется 2 варианта АДПЖ: липоматоз, сопровождающийся преимущественной дилатацией выносящего тракта ПЖ либо генерализованной его дилатацией и фибролипоматоз сопровождающийся фокальными аневризмами ПЖ в области верхушки, нижней стен-

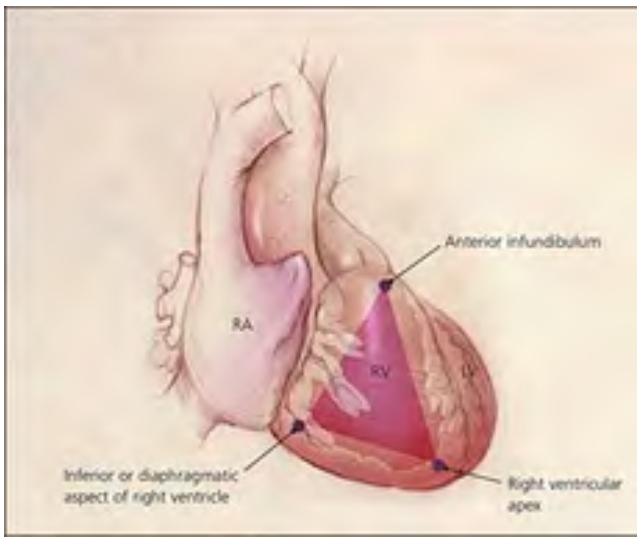

Рис. 1. Треугольник дисплазии. (RA = правое предсердие, RV = правый желудочек;. LV = левого желудочка)

ки, субтрикуспидальной или инфундибулярной зон [10, 57]. Наиболее часто при АДПЖ поражается выходной тракт ПЖ, верхушка и инфундибулум. Эти три области формируют «треугольник дисплазии» (рис. 1).

Однако небольшая часть жировой ткани в эпикардиальном слое и в миокарде ПЖ присутствует в норме. При исследовании 140 аутопсийных образцов с отсутствием структурного заболевания сердца в 50% случаев жировая ткань присутствовала в миокарде ПЖ и ее процент увеличивался с возрастом [13, 18]. Вследствие этого гистологический диагноз АДПЖ может быть затруднен в пограничных случаях. С целью предотвращения гипердиагностики АДПЖ были предложены гистологические критерии АДПЖ, к которым было отнесено наличие более 3% фиброзной ткани и более 40% жировой ткани в миокарде ПЖ [22, 48].

Наибольшую ценность для гистологического диагноза имеет наличие миокардиального фиброза, как маркера данного заболевания. По разным данным, при АДПЖ вовлечение в патологический процесс ЛЖ происходит в 40–76% случаев. В случае вовлечения ЛЖ фиброзно-жировое замещение происходит как в свободной стенке, так и в области межжелудочковой перегородки. Иногда наблюдается диффузное, а наиболее часто – локальное замещение в заднесептальной и заднелатеральной областях (рис. 2) [46, 54].

Редко жировые включения при АДПЖ могут находиться в области межжелудочковой перегородки или в правом предсердии. На основании гистоморфометрического анализа 70 аутопсийных образцов миокарда ПЖ от лиц, умерших внезапно в возрасте 17-56 лет, был сделан вывод об отсутствии явной корреляции между средней тяжести липоматоза без других морфологических изменений и ВС [6, 44].

По результатам многоцентрового исследования больных с АДПЖ, по данным аутопсии, выделены следующие клинико-патологические варианты [43, 61]:

- «немые» миопатические аномалии в ПЖ;
- «манифестирующая» патология, характеризующаяся сегментарными или глобальными структурными изменениями ПЖ, проявляющаяся желудочковыми аритмиями, при отсутствии поражения ЛЖ;
- «конечная фаза» бивентрикулярного поражения, представляющего собой дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), приводящую к прогрессирующей сердечной недостаточности.

Многие авторы считают, что основной причиной гибели клеток и универсальным объяснением прогрессирующей утраты миокарда обоих желудочков при АДПЖ является апоптоз [6, 18, 23, 60].

В последнее время разработана теория, которая попыталась объяснить причины развития АДПЖ. Она основана на идее об апоптозе, т.е. запрограммированной клеточной смерти при АДПЖ вследствие нарушений кальциевого гомеостаза и межклеточных контактов. Доказательством наличия апоптоза была иммуногистохимическая идентификация апоптозных клеток в миокарде младенца с болезнью Уля. Похожие результаты были получены и при эндомиокардиальной биопсии пациентов с АДПЖ [14, 16].

Рис. 2. Посмертные сердца у пациентов с АДПЖ. ПЖ и эндокард замещены жировой тканью.

Классификация АДПЖ

Группа ученых во главе с G. Fontaine [28] на протяжении 23 лет исследовала более 250 пациентов не только во Франции, но и за ее пределами, включая Японию, США, Австралию. На основании наблюдения ими была предложена классификация АДПЖ.

Изолированная дисплазия ПЖ

1. Чистая форма АДПЖ: макроскопический образец содержит в себе дилатацию ПЖ с выпячиваниями в области «треугольника дисплазии» (фиброзная и жировая ткань окутывают ПЖ в виде пятен, распространяясь на область верхушки, воронки и трикуспидальную область в форме треугольника. Большая часть массы миокарда замещена жиром.

Типичный гистологический образец дает возможность выявить замещение среднего и наружного слоя миокарда ПЖ (менее миокард ЛЖ) жировой тканью и фиброзным ограничением. Утолщенная медия дистальной части коронарных артерий объясняет появление у таких пациентов атипичной боли в области грудной клетки, которая относится к маркерам синдрома Х [7, 10, 28].

2. Болезнь Наксоса – уникальная аутосомно-рецессивная форма ПКМП, часто представлена в виде злокачественных желудочковых аритмий. Статистически: 25 пациентов из 12 семей, пенетрантность – 90%. У таких больных имеется характерный фенотип: ладонно-стопный кератоз по типу пемфигоида, шерстистые волосы. Клинические признаки, данные электрокардиографии (ЭКГ) и результаты биопсии сходны с таковыми при АДПЖ [13, 50].

3. Венецианская кардиомиопатия представляет собой наибольший симптомокомплекс АДПЖ. При этой форме ЛЖ вовлекается чаще, чем при предыдущей. Семейная пенетрантность составляет 50%. Зарегистрирован летальный исход в возрасте 7 лет [27, 58].

4. Болезнь Поккури, гистологически соответствующая АДПЖ, описана в Юго-Восточной Азии, Японии. Некоронарная прекардиальная элевация сегмента ST в области ПЖ выявлена у подростков, у которых во время сна или отдыха был риск возникновения внезапной смерти. У некоторых пациентов выявлены типичные ЭКГ-признаки АДПЖ [20, 26].

5. Изолированная тахикардия, исходящая из ПЖ: полученные при выполнении ядерного магнитно-резонансного исследования и ангиоконтрастировании данные подтверждают наличие АДПЖ, локализованной в области воронки [62].

6. Доброкачественные экстрасистолы. Предполагают, что они исходят из области воронки. Гистологически определялось значительное распространение фиброзной ткани в области воронки, ассоциированное с воспалением. По мнению авторов, причины смерти таких больных – миокардиты [1, 51].

7. Аномалия Уля – редко встречаемая патология, приводящая к сердечной недостаточности в молодом возрасте и в течение нескольких дней/недель – к смерти. Причина смерти таких пациентов – перегрузка сердца, сердечная недостаточность и/или аритмии. В таких случаях миокард характеризуется полным отсутствием мышечных волокон, а эндокард и эпикард противопоставлены. Макроскопически при болезни Уля определяется «пергаментное» сердце. Болезнь Уля является результатом экстенсивной и завершенной апоптотической деструкции миокарда ПЖ, в отличие от ПКМП. На данный момент аномалия Уля и АДПЖ рассматриваются как патогенетически сходные заболевания [59].

8. Неаритмогенные формы АДПЖ согласно новой классификации ВОЗ рассматриваются как форма АДПЖ. В этом случае предполагается наличие аритмогенного субстрата в «спящем состоянии», который выявляется при специальных инвазивных/неинвазивных исследованиях [1, 2].

Дисплазия с вовлечением ЛЖ

1. Бивентрикулярная дисплазия характеризуется поражением обоих желудочков. Типичная гистологическая структура ЛЖ: замещение жировой тканью, фиброзным ограничением. Это состояние приводит к сердечной недостаточности, в связи с чрезмерным уменьшением миокарда ЛЖ и может быть ошибочно диагностировано как идиопатическая ДКМП. Дифференциально-диагностическим критерием является наличие жировой инфильтрации миокарда [34, 39].

2. Дисплазия, осложненная миокардитом – в таком случае вовлекаются оба желудочка, прогноз неблагоприятный. В большинстве случаев в структурной основе АДПЖ миокардит генетически предопределен. При миокардите с вовлечением обоих желудочков возникает сердечная недостаточность, приводящая к смертельному исходу, уносящая жизни 1% пациентов в год [8, 41, 43].

Сложной является постановка диагноза в случаях неаритмогенных форм, осложненных миокардитом.

Клиника и диагностика

Как было сказано выше, АДПЖ болеют чаще мужчины. По клинической картине выделяют 4 типичные формы течения этого заболевания: скрытая форма, при которой ВС вследствие фибрилляции желудочков является первым проявлением заболевания; аритмическая форма, характеризующаяся наличием документированных симптоматичных желудочковых тахиаритмий (желудочковой экстрасистолии и желудочковой тахикардии) с конфигурацией комплекса QRS по типу блокады левой ножки пучка Гиса; «paicisymptomatic form» – форма с симптомами средней степени тяжести, такими как приступы сердцебиения, боль в области сердца; форма, проявляющаяся сердечной недостаточностью (СН), преимущественно правожелудочковой, с наличием или отсутствием нарушений ритма сердца [6, 11].

Наиболее частыми проявлениями АДПЖ являются желудочковые аритмии с ЭКГ морфологией по типу блокады левой ножки пучка Гиса, изменения деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, выявляемые в правых прекордиальных отведениях, а также нарушения глобальной и/или локальной сократимости ПЖ и изменения структуры его миокарда по данным электрокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ). Следует отметить, что существует немало случаев бессимптомного течения заболевания, когда первым и, возможно, единственным его проявлением бывает ВС [5].

Первые клинические проявления заболевания в виде желудочковых нарушений ритма отмечаются в подростковом или юношеском возрасте. Иногда заболевание дебютирует внезапной остановкой кровообращения. В поздних стадиях могут наблюдать-

ся признаки хронической СН, преимущественно по правожелудочковому типу [6, 10, 18, 45].

ВС может быть первым и единственным проявлением АДПЖ, особенно у молодых людей и спортсменов. Все пациенты с уже диагностированной АДПЖ или с подозрением на таковую должны расцениваться, как лица с повышенным риском ВС, даже при отсутствии документированных желудочковых нарушений ритма сердца. По данным американских авторов, АДПЖ посмертно диагностируется примерно в 5% случаев ВС среди лиц моложе 65 лет и в 3–4% случаев смерти молодых спортсменов во время соревнований или тренировок [5, 27, 36].

В регионе Венето в Италии, являющемся эндемичным для этой патологии, АДПЖ в 20% случаев служит причиной внезапной смерти у людей моложе 35 лет. Годовая частота случаев ВС при АДПЖ достигает 3% без лечения и может быть снижена до 1% при условии проведения ее первичной или вторичной профилактики средствами фармакотерапии. В подавляющем большинстве случаев механизмом ВС является акселерация ритма ЖТ и трансформация ее в фибрилляцию желудочков. S. Olsson с соавт. [51] проанализировали данные 121 пациента с верифицированным диагнозом АДПЖ и выявили следующие маркеры повышенного риска развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий и ВС: мужской пол, максимальная продолжительность комплекса QRS в правых прекордиальных отведениях >110 мс, увеличение размеров ПЖ по данным ЭхоКГ, рентгенконтрастной вентрикулографии, признаки вовлечения в патологический процесс миокарда ЛЖ, дисперсия интервала JT в левых прекордиальных отведениях > 30 мс, инверсия зубцов Т в прекордиальных отведениях ЭКГ далее V3, дисперсия продолжительности комплекса QRSi 50 мс. Выявление этих признаков представляется наиболее значимым для бессимптомных пациентов с АДПЖ. Своевременное назначение таким больным средств профилактики развития фатальных аритмий позволяет существенно улучшить прогноз их жизни [44, 49, 54].

Пациенты с АДПЖ могут демонстрировать симптомы изолированной правожелудочковой, реже бивентрикулярной СН, которые появляются, как правило, в возрасте 40–50 лет. АДПЖ – первичное заболевание миокарда, приводящее к правожелудочковой недостаточности в отсутствие легочной гипертензии. Патогенез развития правожелудочковой недостаточности при данной патологии состоит в дилатации, истончении стенки и прогрессивном снижении сократимости миокарда ПЖ вследствие его атрофии. Вовлечение в процесс папиллярных мышц сопровождается развитием трикуспидальной регургитации [54, 58].

Признаки правожелудочковой недостаточности манифестируют, как правило, через 4–8 лет после появления полной блокады правой ножки пучка Гиса – одного из характерных электрокардиографических маркеров поражения миокарда ПЖ и его структур проводящей системы сердца. Диспластический процесс может захватывать и миокард ЛЖ, приводя к снижению его сократительной способности, однако левожелудочковая недостаточность менее свойственна данному заболеванию. Развитие левожелудочковой недостаточности может создавать предпосылки для диагностических ошибок. Например, часто вместо АДПЖ диагностируют идиопатическую ДКМП, либо ДКМП, как исход вирусного миокардита [6, 9].

Левожелудочковая дисфункция при АДПЖ отражает бивентрикулярную дисплазию и должна быть дифференцирована от любых других первичных заболеваний миокарда, протекающих с вовлечением в патологический процесс обоих желудочков и проявляющихся развитием дилатации и снижением сократимости. Достоверная диагностика АДПЖ имеет принципиально важное значение вследствие высокой предрасположенности пациентов с этой патологией к возникновению злокачественных ЖТ, которые нередко бывают резистентными к медикаментозной терапии и требуют в значительной части случаев использования специальных методов нелекарственного лечения [11, 14, 52].

В некоторых случаях дополнительные диагностические трудности у больных с АДПЖ создают боли в области сердца, которые далеко не всегда возникают при нагрузке, но порой могут быть купированы применением нитратов. У таких пациентов гистологические исследования выявляют пролиферацию медии с почти полной обструкцией дистального коронарного русла, погруженного в жировую ткань. Данные изменения могут служить объяснением развития синдрома стенокардии при АДПЖ [47, 49].

Течение и прогноз

Важной клинической особенностью заболевания, определяющей прогноз, являются желудочковые аритмии и правожелудочковая недостаточность. По данным C. Basso и соавт. [18], при эффективной антиаритмической терапии, а также при использовании хирургических методов лечения (аблация аритмогенных зон) 10-летняя выживаемость составляет 77%, летальность при АДПЖ составляет 9% за 5 лет. При эффективной антиаритмической терапии, по данным серийного электрофизиологического тестирования, больные имеют хороший долговременный прогноз при продолжающемся приеме антиаритмического препарата и отсутствии прогрессирования патологического процесса в ПЖ, правожелудочковой недостаточности. При неконтролируемой эмпирической терапии летальность возрастает до 20% впервые 10 лет (2,5% в год). Основная причина смерти больных – фибрилляция желудочков [24, 51].

Критерии диагностики

Группой экспертов Европейского кардиологического общества были предложены критерии диагностики АДПЖ [1, 6, 11]. Необходимость создания критериев продиктована трудностями в диагностике АДПЖ: невысокой специфичностью при этой патологии ЭКГ изменений, полиэтиологичностью желудочковых тахикардий, протекающих с ЭКГ картиной блокады левой ножки пучка Гиса, методическими сложностями инструментальной оценки структуры и функции ПЖ и интерпретации данных эндомиокардиальной биопсии. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ диагноз АДПЖ должен основываться на наличии малых и больших критериев, объединяющих генетические, ЭКГ, аритмические, морфофункциональные и гистопатологические признаки.

Критерии диагностики АДПЖ

(Рабочая группа по АДПЖ Европейского общества кардиологов и Научного совета по кардиомиопатиям при ВОЗ, 2000 г.):

- Семейный анамнез
  - ✓ Большие: семейная болезнь, подтверждённая данными аутопсии или хирургического вмешательства.
  - ✓ Малые: семейный анамнез внезапной смерти в возрасте до 35 лет с подозрением на АДПЖ; семейный анамнез АДПЖ, установленной на основании данных критериев.
- Нарушения деполяризации / проведения
  - ✓ Большие: ε-волна или ограниченное расширение комплекса QRS (свыше 110 мс) в правых грудных отведениях (V1-3);
  - ✓ Малые: наличие поздних потенциалов желудочков.
- Нарушения реполяризации
  - ✓ Малые: инверсия зубца Т в V2-3 при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса у лиц в возрасте старше 12 лет;
- Аритмии
  - ✓ Малые: желудочковая тахикардия с графикой блокады левой ножки пучка Гиса; частые желудочковые экстрасистолы (более 1000 за сутки).
- Структурные и функциональные аномалии сердца
  - ✓ Большие: выраженная дилатация и снижение ФВ ПЖ при отсутствии или минимальном вовлечении ЛЖ; очаговые аневризмы ПЖ; выраженная сегментарная дилатация ПЖ;
  - ✓ Малые: умеренная общая дилатация ПЖ и/или снижение его ФВ при неизменённом ЛЖ; умеренная сегментарная дилатация ПЖ; регионарная гипокинезия ПЖ.
- Морфологическая характеристика миокарда
  - ✓ Большие: фиброзножировое замещение миокарда (данные биопсии).

Для диагностики АДПЖ достаточно наличия двух, так называемых больших критериев, либо одного большого и двух малых, либо четырех малых критериев. Информативность и диагностическая значимость предложенных критериев требует проверки в условиях длительного проспективного наблюдения за большим количеством больных.

Электрокардиография

Нарушения реполяризации при этой патологии проявляются инверсией зубцов Т в отведениях с V1 по V3 при отсутствии (до возможного развития) полной блокады правой ножки пучка Гиса. Это малый диагностический критерий, встречается в 54% случаев. Данный признак трудно дифференцировать от нормы у детей и лиц молодого возраста и, следовательно, как диагностический критерий он может быть использован только после 12 лет. У спортсменов нередко регистрируются аналогичные изменения фаз реполяризации при отсутствии какого-либо заболевания сердца. Инверсия зубцов Т во всех прекордиальных отведениях коррелирует с вовлечением в патологический процесс ЛЖ и при наличии ЖТ указывает на высокий риск их рецидивирования [26, 29].

Многие пациенты с АДПЖ демонстрируют признаки нарушений деполяризации миокарда желудочков вплоть до развития полной (15%) или неполной (18%) блокады правой ножки пучка Гиса. Однако блокада правой ножки пучка Гиса самостоятельно не может использоваться как диагностический критерий ввиду того, что нередко встречается и у здоровых людей, и при других видах патологии. По этой причине блокада правой ножки пучка Гиса не включена в перечень диагностических критериев. Наряду с замедлением и прерыванием деполяризации (блокады) может отмечаться снижение вольтажа QRS-комплекса, отражающее утрату электровозбудимого миокарда ПЖ [35, 47, 50].

Уширение комплекса QRS > 110 мс в отведениях ЭКГ с V1 по V3 является большим критерием и приобретает особую значимость, если дисперсия продолжительности комплексов QRS превышает 50 мс при наличии блокады правой ножки пучка Гиса. Эпсилон-волна является большим диагностическим критерием АДПЖ и встречается более чем в 30% случаев данного заболевания. Эпсилон-волны – это низкоамплитудные электрические потенциалы, которые регистрируются в виде зазубрины в конце QRS-комплекса и в начале сегмента ST (рис. 3). Они высокоспецифичны для АДПЖ и являются отражением задержанной деполяризации миокарда ПЖ.

Сигнал-усредненная электрокардиография.

Поздние потенциалы желудочков (ППЖ) на сигнал-усредненной ЭКГ являются нередким феноме-

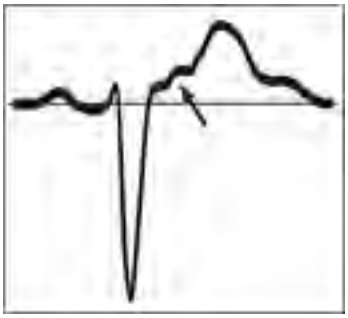

Рис. 3. Эпсилон-волна

ном, но из-за низкой специфичности относятся к малым критерием диагностики АДПЖ. Хорошо известно, что ППЖ могут быть обнаружены не только у пациентов с другими формами первичных заболеваний миокарда, у постинфарктных больных, но в определенном проценте случаев и у здоровых лиц. ППЖ, как и эпсилон-волна на стандартной ЭКГ, отражают задержанную деполяризацию миокарда. Как и другие изменения ЭКГ при АДПЖ, изменения сигнал-усредненной ЭКГ более выражены в правых прекордиальных отведениях, чем в левых [20, 52, 56].

Примерно 50-80% больных АДПЖ и документированной пароксизмальной ЖТ имеют изменения сигнал-усредненной ЭКГ. ППЖ могут не обнаруживаться при локальном поражении небольшого сегмента миокарда ПЖ, однако такие пациенты не лишены риска развития жизнеугрожающих аритмий. Изменения сигнал-усредненной ЭКГ наиболее часто обнаруживаются у пациентов с более выраженными фиброзными изменениями миокарда и снижением глобальной сократимости ПЖ. ППЖ являются предикторами возникновения устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) у больных с АДПЖ и документированными неустойчивыми пароксизмами ЖТ [6. 11, 52].

Эхокардиография

ЭхоКГ применяется для оценки функции и размеров ПЖ и ЛЖ. Наиболее характерными изменениями при АДПЖ являются гипокинезия и дилатация ПЖ, при этом спектр данных, полученных с помощью ЭхоКГ, может колебаться от «нормального» ПЖ до признаков тяжелого поражения со значительной дилатацией и нарушениями сократительной способности ПЖ. Убедительными ЭхоКГ критериями считаются значительная дилатация ПЖ (рис. 4), локальные аневризмы и области дискинеза с диастолическим выбуханием, которые чаще определяются в нижнебазальном сегменте ПЖ [10, 56]. Нарушения структуры и функции миокарда ПЖ должны оцениваться в нескольких областях, включая приточный отдел, тело и выносящий тракт, т.к. поражение, особенно на начальном этапе, носит очаговый характер.

Другими важными параметрами ЭхоКГ являются конечно-систолический и конечно-диастолический размеры ПЖ, а также соотношение конечно-диастолических размеров ПЖ и ЛЖ. Соотношение > 0,5 обладает чувствительностью 86%, специфичностью 93% и предсказующей ценностью 86% для диагностики АДПЖ. Негативная предсказующая ценность, равная 93%, делает данный параметр исключительно важным. Более «тонкие» признаки, выявляемые при ЭхоКГ, включают изменения полости ПЖ, такие как усиление интенсивности отражения модераторного пучка и рельефная трабекулярность в области верхушки ПЖ [47, 52, 56] .

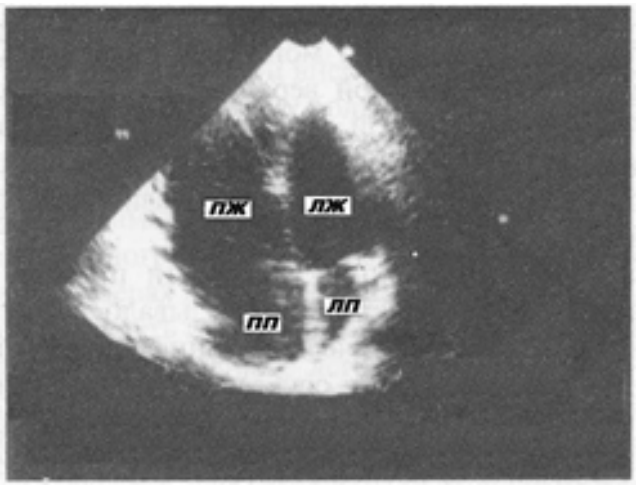

Рис. 4. ЭхоКГ больного АДПЖ. Отмечается выраженная дилатация ПЖ, размеры остальных камер в пределах нормы.

Рентгеноконтрастная вентрикулография

Рентгеноконтрастная вентрикулография (РВ) попрежнему рассматривается многими авторами, как метод выбора для оценки структуры и функции ПЖ [13, 18]. Правая и левая передние косые проекции максимально информативны для оценки состояния наиболее часто вовлеченных в процесс областей ПЖ, таких как инфундибулум, передняя свободная стенка и нижняя стенка, особенно область под трикуспидальным клапаном.

РВ позволяет выявить такие изменения ПЖ, характерные для АДПЖ, как инфундибулярные аневризмы, утолщение трабекул более 4 мм, выступающий модераторный тяж, аневризмы верхушки, множественные мешковидные выбухания в области нижней стенки, в субтрикуспидальной области ПЖ. В более тяжелых случаях выявляется пролапс и недостаточность трикуспидального клапана. Сочетание выбухания передней стенки ПЖ, субтрикуспидальной области и гипертрофии трабекул характеризуется 96% специфичностью и 87,5% чувствительностью в отношении диагноза АДПЖ [10, 23, 46].

Компьютерная томография (КТ) и МРТ – два наиболее современных метода, позволяющие визуализировать патологические изменения миокарда, свойственные АДПЖ. Характерными находками при электронно-лучевой КТ являются избыток эпикардиальной жировой ткани, выступающие трабекулы, фестончатый вид свободной стенки ПЖ и интрамиокардиальные жировые отложения. МРТ позволяет хорошо различать жировую ткань и миокард [16, 19, 61].

Однако присутствие в норме эпикардиального и перикардиального жира создает трудности в идентификации интрамиокардиальной жировой ткани. МРТ в кино-режиме обеспечивает хорошую контрастность между током крови и миокардом стенки ПЖ, что позволяет получить достоверную информацию о размерах полости ПЖ, подвижности его стенок, наличии локальных аневризм и сегментар-

Табл. 1.

Дифференциально-диагностические критерии болезни Уля и АДПЖ

	Болезнь Уля	АДПЖ
Семейный анамнез	–	+ (некоторые больные)
Начало	младенцы-дети	подростки и старше
Обычный тип клиники	–	аритмия, синкопе
Внезапная смерть	редко	не часто
Патология	Зоны полного отсутствия миокарда стенки ПЖ, эндокард и эпикард противопоставлены.	Замещение париетальной стенки ПЖ жиром с тяжами миокарда, окруженными фиброзной тканью.

ной дилатации, а также оценить состояние сократительной функции миокарда ПЖ [16, 19,26].

Достоверные диагностические критерии АДПЖ получены при эндомиокардиальной биопсии, которая проводится в области межжелудочковой перегородки и свободной стенки. Критерием диагностики является доля фиброзной и жировой ткани в биоптате. При АДПЖ доля жировой ткани более 3%, а фиброзной – менее 40%. По данным A. Angelini и соавт. [14] чувствительность этой методики составляет 67%, а специфичность – 92%. Однако это исследование выполняется в единичных клиниках мира.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика АДПЖ проводится с заболеваниями, при которых происходит увеличение правого желудочка (в частности, с врожденными пороками сердца), а также другими видами кардиомиопатии и болезнью Уля. При проведении дифференциальной диагностики учитываются симптоматика этих заболеваний и вышеприведенные диагностические критерии.

Очень трудна дифференциальная диагностика с болезнью Уля описанной автором в 1952 г. [59]. Это заболевание характеризуется изолированной дилатацией правого желудочка с чрезвычайно тонкой стенкой и соединительнотканным ее перерождением, в связи, с чем правый желудочек называют «пергаментным». Некоторые авторы отождествляет болезнь Уля и аритмогенную дисплазию правого желудочка [43, 49]. Однако, болезнь Уля отличается от аритмогенной дисплазии правого желудочка двумя важнейшими особенностями: при ней редко возникают аритмии, характерен трансмуральный фиброз правого желудочка. Макроскопически при болезни Уля определяется пергаментное сердце, которое в 1905 году описал Osler W.L.M. [53]. Основные отличия «пергаментного сердца» и АДПЖ представлены в табл. 1.

Лечение

Направлено на ликвидацию и предупреждение нарушений сердечного ритма. Медикаментозное лечение – это противоаритмическая терапия угрожающих жизни тахиаритмий. По данным T. Wichter и соавт. [62] лучшие результаты были получены при использовании соталола (83%) в сравнении с верапамилом, эффективность которого составила-50%, амиодароном (25%) и бета-блокаторами (29%). Самым эффективным является оперативное лечение – трансплантация сердца. Подбор препаратов целесообразно проводить с помощью электрофизиологического исследования. Чаще всего эффективным оказываются: соталол (80-320 мг в сутки), амиодарон (200-400 мг в сутки) в сочетании с β-адреноблокатором. Кроме того, в ряде случаев эффективными оказываются сочетания препаратов Ic группы с амиодароном или с β-адреноблокатором, верапамила с β-адреноблокатором. Препараты I группы в виде монотерапии малоэффективны [31, 42].

Метод радиочастотной катетерной абляции (РЧКА) может быть использован у больных с ЖТ, воспроизводимой с помощью электростимуляции при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования. Нанесение радиочастотного воздействия на миокард направлено на разрушение аритмогенной зоны тахикардии. Метод может рассматриваться как альтернатива фармакотерапии при отсутствии эффекта от применения антиаритмических препаратов или их непереносимости у больных с частыми рецидивами тахикардии. Непосредственный эффект выполнения этой процедуры составляет, по данным разных авторов, от 60% до 90%.

Вместе с тем отмечается и высокая частота отсроченных рецидивов ЖТ (до 60%), что требует проведения повторных процедур. Fontaine и соавт. [29] сообщают об эффективности процедуры РЧКА в 32%, 45% и 66% случаев после первого, второго и третьего вмешательства соответственно у 50 больных. Прогрессирование патологического процесса приводит к возникновению новых аритмогенных зон, что и является причиной больших различий между непосредственными и отдаленными результатами РЧКА. Данные о влиянии этого метода лечения на прогноз жизни пациентов с АДПЖ отсутствуют.

Наиболее эффективным методом антиаритмической терапии у больных АДПЖ является имплантация кардиовертера-дефибриллятора [28, 31, 51].

Результатами международных рандомизированных исследований доказано, что имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД) являются эффективным методом вторичной профилактики ВС. В эти исследования включались пациенты с ИБС, в подавляющем большинстве случаев пере-

несшие инфаркт миокарда. Рандомизированных исследований по применению этого метода лечения у пациентов с АДПЖ не проводилось.

У больных АДПЖ длительное течение заболевания может приводить к развитию тяжелой правожелудочковой, реже бивентрикулярной систолической дисфункции миокарда, что сопряжено с повышенным риском тромбоэмболических осложнений. Лечение застойной сердечной недостаточности проводят общепринятыми методами. Особенно эффективны карведилол и ингибиторы АПФ [6, 10, 54].

При брадикардии, в том числе и индуцированной антиаритмической терапией, рекомендуется установка электрокардиостимулятора [6, 23].

У больных с упорными потенциально фатальными желудочковыми аритмиями, особенно в сочетании с дисфункцией ЛЖ и застойной сердечной недостаточностью, эффективно хирургическое лечение – вентрикулотомия, обеспечивающая прерывание циркуляции патологической волны возбуждения в ПЖ [18].

Среди методов оперативного вмешательства самым эффективным является трансплантация сердца. Однако, ввиду многих причин, она производится крайне редко, и данные по этому поводу в литературе встречаются нечасто [25].

Наряду с тем, что в изучении АДПЖ достигнуты определенные результаты, присутствие «белых пятен» в этиологии этого заболевания свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по данной теме.

Литература

1. *Е.Н. Амосова, Л.А. Ткаченко Классификация кардиомиопатий: рекомендации рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов // Серце і судини – 2009. –№ 2 – С. 18 – 24.*

2. *Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За редакцією В.М. Коваленка, М.І.Лутая, Ю.М.Сіренка. – Київ: ТОВ «Бізнесполіграф» // 2007. – 128 с.*

3. *В.Н. Коваленко, Д.В. Рябенко Новые подходы в определении и классификации кардиомиопатий // Укр. Кардіол. журнал – № 8 – 2008. – С. 4–9.*

4. *О.О. Півень Міжклітинна адгезія у формуванні та функціонуванні серцево-судинної системи. Генетичны дефекти, що спричиняють вади розвитку та функціонування міокарда. // Вісн. Укр. тов-ва генетиків і селекціонерів – 2010. – Т. 8(2). – С. 320 – 332.*

5. *Е.В. Криворученко, О.В. Красницкая Внезапная смерть в спорте // Физическое воспитание студентов – 2011. – № 1. – С. 81 – 84.*

6. *В.П. Целуйко, К.Л. Крейндель Правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия // Здоров'я України – 2008 -№ 5- С. 44–45.*

7. *Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Темирбулатова А. Ш Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка // Анналы аритмол. – 2010. – №3 – С. 3–11.*

8. *П.Х. Джанашия, В.А. Круглов, В.А. Назаренко, С.А. Николенко Кардиомиопатии и миокардиты // М.: РГМУ – 2000 – 107 с.*

9. *Митрофанова, Л. Б., Бещук, О. В., Татарский, Р. Б. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка и вирусная инфекция: возможные сочетания и роль в патогенезе желудочковых тахиаритмий // Вестник аритмологии – 2010. – № 58 – С. 15 – 20.*

10. *Мостбауер Г. В. Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка // Therapia – 2010. – № 12 – С. 28–32.*

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

12. *Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, et al. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair // J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 42– P. 319–327.*

13. *E.L. Anderson Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia // Am Fam Physician. – 2006 – Vol.15 – P. 1391-1398.*

14. *Angelini A., Thiene G., G.M. Boffa et al. Endocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // J Am CollCardiol – 1993. – Vol. 21– P. 259.*

15. *Asimaki A., Syrris P., Wichter T. et al. A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Am J Hum Genet. – 2007. – Vol. 81– P. 964–973.*

16. *Auffermann W., Wichter T., Breithardt G. et al. Arrhythmogenic right ventricular disease: MR imaging versus angiography // Am J Radiol – 1993. – Vol. 161– P. 549-555.*

17. *Awad MM., Dalal D., Cho E. et al. DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // Am J Hum Genet. – 2006. – Vol.79 – P. 136–142.*

18. *Basso C., Corrado D., F.I. Marcus et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. // Lancet – 2009. – Vol. 373 – P.1289–1300.*

19. *L.M. Blake, M.M. Scheinman, C.B. Higgins MR features of arrhythmogenic right ventricular displasia // Am J Radiol –1994. – Vol. 162 – P. 809-812.*

20. *Blomstrom-Lundqvist C., Hirsch I., S.B. Olsson Quantitative analysis of the signal-averaged QRS in patients with arrhythmogenic right ventricular displasia // Eur Heart J – 1988. – Vol. 9 – P. 301-312.*

21. *G.M. Boffa, Thiene G., Nava A. et al. Cardiomyopathy: A necessary revision of the WHO classification // Int J Cardiol – 1991. – Vol. 30 – P.1-7.*

22. *Corrado D., Basso C., Thiene G. et al. Spectrum of clinico-pathologic manifestation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study // J Am Coll Cardiol – 1997. – Vol. 30(6) – P. 1512-1520.*

23. *Corrado D., Basso C., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. // Heart – 2009. – Vol. 95: – P. 766 –773.*

24. *El Demellawy D., Nasr A., Alowami S. An updated review on the clinicopathologic aspects of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. // Am J Forensic Med Pathol – 2009. – Vol. 30 – P. 78–83.*

25. *A.I. Fiorelli, G.H. Coelho, J.L. Oliveira Jr. et al. Heart transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: case reports. // Transplant Proc – 2009. – Vol. 41 – P. 962 – 964.*

26. *Frank R., Fontaine G., Vedel J. et al. Electrocardiologie de quatrecas de dysplasia ventriculair edroitearythmogene // Arch Mal Coeur – 1978. – Vol.71 – P. 963-972.*

27. *Fogel MA., Weinberg PM., Harris M. et al. Usefulness of magnetic resonance imaging for the diagnosis of right ventricular dysplasia in children. // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 97 – P.1232–1237.*

28. *Fontaine G., Guiraudon G., Frank R. et al. Stimulation studies and epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery // In HE Kulbertus (ed.): Reentrant Arrhythmias. Lancaster, PA, MTP Publishers – 1977. – P. 334-350.*

29. *Fontaine G., Umemura J., Di Donna P. et al. La duree des complexes QRS dans la dysplasia ventriculairedroite arythmogene. Un nouveau marqueur diagnostique non invasif // Ann CardiolAngeiol – 1993. – Vol. 42– P. 399-405.*

30. *Garcia-Gras E., Lombardi R., Giocondo MJ. et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. // J Clin Invest. – 2006 – Vol. 116 – P. 2012–2021.*

31. *Haissaguerre M., Le Metayer P., D'Ivernois C. et al. Distinctive response of arrhythmogenic right ventricular disease to high dose isoproterenol // PACE –1990. – Vol. 13 – P. 2119-2125.*

32. *Herren T., P.A. Gerber, Duru F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a not so rare «disease of the desmosome» with multiple clinical presentations. // Clin Res Cardiol – 2009. – Vol.98 – P. 141–158.*

33. *Heuser A., Plovie ER., Ellinor PT. et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. // Am J Hum Genet. –2006. – Vol. 79 – P. 1081–1088.*

34. *T.N. James Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias // Circulation – 1994. – Vol. 90 – P. 556-573.*

35. *S.A. Joudo et al. Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease. Evidence for an evolving disease // Eur Heart Journal. – 1996. – Vol. 17 – P. 1717-1722.*

36. *Larsson E., Wesslen L., Lindquist O. et al. Sudden unexpected cardiac death among young Swedish orienteers-morphological changes in heart and other organs // APMIS – 1999. – Vol. 107 (3) – P. 325-336.*

37. *Li D., Ahmad F., M.J. Gardner et al. The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right-ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14 // Am J Hum Genet. – 2000. – Vol. 66 – P. 148-156.*

38. *F.V. Lobo, H.A. Heggtveit, Butany J. et al. Right ventricular dysplasia: Morphological findings in 13 cases // Can J Cardiol – 1992. – Vol. 8 – P.*

261-268.

39. Mallat Z., Tedgui A., Fontaliran F. et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // N Engl J Med – 1996. – Vol. 335 – P. 1190-1196.

40. D.E. Manyary, H.J. Duff, W.J. Kostuk et al. Usefulness of noninvasive studies for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular displasia // Am J Cardiol – 1986. – Vol. 7 – P. 1147-1153.

41. F.I. Marcus, Fontaine G. Arrhthmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review // PACE – 1995 – Vol. 8 – P. 1298-1314.

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

43. Marcus F., J.A. Towbin The mystery of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: from observation to mechanistic explanation. // Circulation – 2006. – Vol. 114 – P.1794 – 1795.

44. Maron B., Joseph J., Doerer BS. et al. Mueller Sudden Deaths in Young Competitive Athletes Analysis of 1866 Deaths in the United States, 1980 – 2006. // Circulation – 2009. – Vol. 119 – P. 1085 – 1092.

45. Maron, B.J., Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death // Circulation. – 2006. – V. 114. – P. 1633 – 1644.

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

47. J.T. Metzger, de Chillou C., Cheriex E. et al. Value of the 12-lead electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular displasia, and the absence of correlation with echocardiographic findings // Am J Cardio – 1993. – Vol. 72 – P. 964-967.

48. Moric-Janiszewska E., Markiewicz-Loskot G. Review on the genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. // Europace. – 2007. – Vol. 9 – P. 259 – 266.

49. Nava A., Thiene G., Canciani B., et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: A study involving nine families // J Am CollCardiol – 1988. – Vol.12 – P. 1222-1228.

50. Nava A., Canciani D., Buja G. et al. Electrocardiographic study of negative T-waves on precordial leads and arrhythmogenic right ventricular displasia: Relationship with right ventricular volumes // J Electrocardiol – 1988. –Vol. 21– P. 239-245.

51. S.B. Olsson, Edvardsson N., Emanuelsson H. et al. A case of arrhythmogenic right ventricular dysplasia with ventricular fibrillation // ClinCardiol – 1982. – Vol. 5– P. 591-596.

52. Oselladore L., Nava A., Buja G. et al. Signal-averaged electrocardiography in familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Am J Cardiol – 1995. – Vol. 75 – P.1038-1041.

53. Osler W.L.M. The principles and practice of medicine. // 6-th ed. New York, NY, D Appleton – 1905. – pp. 280.

54. Pike R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. // Can J Cardiovasc Nurs – 2009. – Vol. 19 – P. 5–9.

55. Rampazzo A., Nava A., G.A. Danieli et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24 // Hum Mol Genet – 1994. – Vol. 3 – P. 959-962.

56. Scognamiglio R., Fasoli G., Nava A. et al. Relevance of subtle echocardiographic findings in early diagnosis of the concealed form of right ventricular dysplasia // Eur Heart J – 1989. – Vol. 10 – P. 27-28.

57. Sen-Chowdhry S., Syrris P., Ward D. et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. // Circulation. – 2007. – Vol. 115 – P. 1710 –1720.

58. Thiene G., Nava A., Corrado D. et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people // N Engl J Med –1988 – Vol. 318 – P.129-133.

59. Uhl H.S.M. A previously undescribed congenital malformation of the heart: Almost total absence of the myocardium of the right ventricle // Bull J Hopkins Hosp – 1952. – Vol. 1– P.197-209.

60. Valente M., Calabrese F., Angelini A. et al. Apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Circulation – 1996. – Vol. 94 – P. 469-471.

61. Wichter T., Hindricks G., Lerch H. et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using 123I-Meta-Iodobenzylguanidine scintigraphy // Circulation – 1994. – Vol. 89 – P. 667-683.

62. Wichter T., Borggrefe M., Haverkamp W. et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and non-inducible ventricular tachycardia // Circulation – 1992. – Vol. 86 – P. 29-37.

Аритмогенна дисплазія правого шлуночка

І.Я. Горянська

Викладено сучасні дані про етіопатогенез аритмогенної дисплазії правого шлуночка, розглядаються критерії її діагностики та лікування.

Arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle

I.Y. Goryanskay

The article considers the modern data on etiology and pathogenesis on the arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle, discusses criteria for the diagnosis and treatment of arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle.