

<sup>1</sup>М.В.Гордеева, <sup>2</sup>Л.Б.Митрофанова, <sup>2</sup>А.В.Пахомов, <sup>1</sup>О.Е.Велеслава,  
<sup>1</sup>М.В.Берман, <sup>3</sup>Е.Л.Иевлева, <sup>4</sup>Г.П.Лаврентюк, <sup>5</sup>П.Г.Платонов, <sup>1</sup>Ю.В.Шубик

## АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ/ДИСПЛАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК ПРИЧИНА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

<sup>1</sup>Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» СПбГУ, Россия,

<sup>2</sup>ФЦСКиЭ им. В.А.Алмазова, Россия, <sup>3</sup>Северо-западный ГМУ им. И.И.Мечникова,

<sup>4</sup>СПб Бюро судебно-медицинской экспертизы, Россия, <sup>5</sup>Лундский университет, Швеция

*С целью исследования особенностей заболевания анализируются 18 случаев внезапной сердечной смерти молодых людей в возрасте 14-35 лет с документированной аритмогенной кардиомиопатией/дисплазией правого желудочка.*

**Ключевые слова:** аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка, внезапная сердечная смерть, алкоголь, наркотики, дисплазия соединительной ткани, миокардит, желудочковые аритмии, магнитно-резонансная томография.

*To study peculiar features of the disease, the cases of 18 sudden cardiac deaths in young adults aged 14 35 years with the documented right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy/dysplasia were analyzed.*

**Key words:** right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy/dysplasia, sudden cardiac death, alcohol, illicit drugs, connective tissue dysplasia, myocarditis, ventricular arrhythmias.

Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АКДПЖ) ассоциирована с высокой частотой желудочковых нарушений ритма сердца и, в первую очередь, с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями [28, 29]. АКДПЖ отличается от прочих первичных кардиомиопатий (КМП) частым несоответствием степени структурного поражения сердца и возможности возникновения аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти (ВСС) [9]. Так, при гипертрофической КМП риск аритмий, видимо, напрямую связан с аритмогенным субстратом в виде дисконфлексии мышечных волокон, гипертрофии миокарда и очагов фиброза. При дилатационной КМП риск ВСС рассматривается в контексте со степенью дилатации левого желудочка (ЛЖ) и его сократительной дисфункции. Но при АКДПЖ жизнеугрожающие желудочковые аритмии могут появиться уже в так называемую «скрытую фазу», при которой электрофизиологические аномалии проявляются раньше очевидных или, по крайней мере, значимых гистопатологических структурных изменений миокарда [9]. Таким образом, в начале «скрытой фазы» АКДПЖ в определенной степени сходна с первичными электрическими болезнями сердца (каналопатиями), при которых аритмии развиваются в структурно неизменном сердце [9].

Ультроструктурные исследования миокарда у пациентов с выявленными мутациями генов, ответственных за развитие АКДПЖ, показали, что у этих больных происходит ремоделирование вставочных дисков и уменьшение числа десмосом, что приводит к нарушению механического сцепления кардиомиоцитов (КМЦ), а в дальнейшем к их гибели с фиброзно-жировым замещением, а также к нарушению передачи возбуждения и проведения импульса [34]. Несмотря на явный риск ВСС во время «скрытой фазы» заболевания, диагностика АКДПЖ и стратификация риска в этот период могут быть особенно сложны. Видимые

структурные изменения миокарда «проявляются» по мере прогрессирования заболевания. Обычно первые признаки дегенеративных изменений КМЦ в виде очагов фиброза и липоматоза возникают в приносящем и выносящем трактах правого желудочка (ПЖ), реже - в области верхушки, т.е., именно в тех участках ПЖ, которые испытывают наиболее сильную гемодинамическую механическую нагрузку [34]. В литературе эти зоны ПЖ известны как «треугольник дисплазии» [22, 28]. Процесс деструкции КМЦ распространяется в направлении от эпикардальных слоев миокарда к эндокардиальным, щадя тонкую «прокладку» из эндокардиального мышечного слоя [11]. В то же время при многих других патологиях сердца, например, ишемической КМП, заболеваниях, обусловленных перегрузкой объемом, в первую очередь поражается именно эндокард. Гетерогенность миокарда (наличие мышечной, фиброзной и жировой ткани) с различными электрофизиологическими характеристиками является условием для развития повторного входа волны возбуждения (re-entry), лежащего в основе злокачественных желудочковых тахикардий, являющихся причиной ВСС [38].

Само название АКДПЖ отражает то, что при «классическом» развитии заболевания патологический процесс локализуется в ПЖ. Однако всё более частое описание в научных исследованиях бивентрикулярной или леводоминирующей форм заболевания, возможно, в ближайшее время приведет к использованию более широкого термина «аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии» [9, 36]. Тем не менее, в настоящее время, согласно определению Рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов (2008 г.) [22], АКДПЖ - это заболевание мышцы сердца, характеризующееся прогрессирующим замещением миокарда свободной стенки ПЖ жировой и фиброзной тканью в пределах так называемого треугольника дисплазии, находящегося между вынося-

щим и приносящим путями ПЖ и верхушкой сердца, а в дальнейшем и ЛЖ сердца.

Распространенность АКДПЖ оценить сложно в связи с тем, что заболевание трудно диагностируется, в его начале симптомы отсутствуют. Часто первым и единственным клиническим проявлением заболевания являются жизнеопасные желудочковые аритмии и ВСС. В общем диапазоне населения встречаемость АКДПЖ - от 1 на 2000 до 1 на 5000 [10, 42]. По мнению S.Peters et al. [32], аутосомно-доминантные формы АКДПЖ встречаются чаще: от 1:1000 до 1:1250. В 80% случаев АКДПЖ выявляют в возрасте до 40 лет, причем в 3 раза чаще у мужчин [20]. Ряд авторов считает, что истинная распространенность этого заболевания может быть гораздо выше, но значительная часть случаев не распознается, ни клинически, ни патологоанатомически, и остается недиагностированной [11]. Несмотря на то, что АКДПЖ считается относительно редким заболеванием, многие называют её самой частой КМП, приводящей к ВСС у лиц моложе 35 лет [13, 24]. По данным различных источников, гистологические признаки АКДПЖ как причины ВСС выявляются с различной частотой: от 0,55% случаев аутопсии внезапно умерших людей не старше 50 лет в штате Мэриленд, США [40] до 20% случаев среди молодых умерших (до 35 лет) в регионе Veneto, Италия [38] и даже до 26% случаев в исследовании внезапно умерших спортсменов до 20 лет [19].

По данным молекулярно-генетических исследований, этот вид КМП связан с мутациями в идентифицированных генах, кодирующих белки межклеточных соединений [25, 27]: десмоплактине (DSP), десмоглеине-2 (DSG2), десмоколлине-2 (DSC2), плакофиллине-2 (PKP2), плакоглобине (JUP) и совсем недавно идентифицированном десмине (DES). С АКДПЖ были ассоциированы еще три гена, не связанные напрямую с десмосомами [36]. Так, у пациентов с АКДПЖ была найдена мутация в гене рианодинового рецептора 2 типа RYR2, регулирующего высвобождение кальция саркоплазматическим ретикуломом. Кроме того, в двух семьях с историей АКДПЖ была показана мутация в гене трансформирующего фактора роста бета 3 TGFβ3, участвующего в контроле синтеза белков внеклеточного матрикса, включая белки десмосом.

Несмотря на серьезные достижения молекулярной генетики, наследственный характер патологии удается установить не у всех пациентов с АКДПЖ. В связи с этим в дополнение к наследственной обсуждаются и другие теории этиопатогенеза заболевания. Так, в соответствии с «теорией воспаления», в основе АКДПЖ лежит миокардит, результатом заживления которого является фиброзно-жировая инфильтрация [26]. «Теория апоптоза» подразумевает, что по неясным причинам периодически возобновляется запрограммированная смерть клеток, приводя к замещению миокарда ПЖ преимущественно жировой тканью [30, 39]. «Теория трансдифференцировки КМЦ» предусматривает возможность перерождения миокардиальных клеток из мышечных в жировые и основана на обнаружении клеток, экспрессирующих десмин, как промежуточных между мышечными и жировыми [21]. Имеется также

в значительной степени историческая «теория дисонтогенеза, или врожденного дефекта» - аплазии или гипоплазии миокарда ПЖ, согласно которой АКДПЖ является формой аномалии Уля («пергаментного сердца»), врожденной гипоплазии миокарда ПЖ).

Диагностика АКДПЖ достаточно сложна. Какой-либо одной методики, как, например, эхокардиография при гипертрофической КМП, для постановки диагноза недостаточно. В 1994 году рабочей группой, возглавляемой W.J.McKenna [29], разработаны критерии диагностики АКДПЖ, а в 2010 г. F.I.Marcus et al. [28] внесли существенные дополнения, позволившие повысить чувствительность диагностики заболевания. Как уже было указано выше, риск ВСС у больных с АКДПЖ высок. Это касается и бессимптомных пациентов, которые редко попадают в поле зрения кардиологов. Однако применение всего спектра исследований, включенных в критерии диагностики АКДПЖ, ко всем пациентам нереально и сопряжено с существенными финансовыми затратами. Соответственно, встает вопрос об отборе тех пациентов, которым проведение дорогостоящих методов исследования абсолютно показано. Одним из «больших» Task Force Criteria диагностики АКДПЖ является наличие родственника первой линии родства с подтвержденным на аутопсии диагнозом АКДПЖ.

Таким образом, значимость грамотного патологоанатомического диагноза АКДПЖ переоценить сложно. С учетом преимущественно аутосомно-доминантного типа наследования данного заболевания, вероятность наличия АКДПЖ у родственников 1-ой линии достаточно высока. Следовательно, имея патологоанатомические данные о наличии у умершего АКДПЖ, кардиологи смогут направить специфические диагностические усилия именно на обследование его ближайших кровных родственников для выявления у них заболевания и оценки риска ВСС. Поэтому целью исследования явилось изучение особенностей аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка как причины внезапной сердечной смерти молодых людей в возрасте 14-35 лет.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с марта по ноябрь 2011 г. были подвергнуты анализу случаи ВСС 128 молодых людей в возрасте от 14 до 35 лет. Подробное описание материала и методов исследования представлены в предыдущей публикации [1]. Анализ каждого случая ВСС состоял из нескольких этапов. I этап - сбор информации: данные протоколов полиции, заключений бригады скорой помощи, анкетированный опрос родственников и/или свидетелей события, включающий данные об обстоятельствах смерти, наличии предшествующих симптомов, катамнезе (в том числе вопросы о приверженности к вредным привычкам: злоупотреблению алкоголем, наркомании) и наследственном анамнезе по ВСС в семье. II этап - непосредственно аутопсия (присутствие исследователя на аутопсии было обязательным). III этап - гистоморфометрическое исследование сердца, в 13 случаях - с предшествующей ему магнитно-резо-

нансной томографией (МРТ) препарата сердца. Если результаты трех этапов позволяли заподозрить генетически детерминированную патологию сердца, производился запрос медицинской документации умершего из поликлиники по месту жительства с возможным предоставлением ЭКГ и данных других кардиологических исследований. Кровные родственники пробанда приглашались на обследование по специальному протоколу (результаты обследования родственников пробандов будут освещены в наших последующих публикациях).

Сердце каждого умершего подвергалось тщательному патологоанатомическому исследованию. Вскрытие сердца проводилось комбинированным методом: классическое вскрытие по току крови с последующим выполнением параллельных срезов через 1,5-2,0 см от верхушки к основанию сердца, по типу «буханки хлеба» («bread loaf») (рис. 1). Подобная методика вскрытия позволяет проводить измерения размеров полостей сердца, толщины всех стенок и межжелудочковой перегородки (МЖП), измерения диаметра и площади клапанных отверстий, степени смыкания створок, а также, (что было особенно важно для случаев с предварительной МРТ макропрепарата сердца) определение точных координат очагов липоматоза и фиброза.

Гистологическое исследование включало окраску гематоксилин-эозином и пикрофуксином по ван-Гизону с последующей морфометрией. С помощью анализатора изображения Leica Scop измерялись площади липоматоза, фиброза и остаточная площадь не вовлеченных в патологический процесс КМЦ. Отбор гистологических проб проводился: из ПЖ (в проекциях выходного тракта, приточного отдела и верхушки), ЛЖ (передняя стенка, задне-боковая стенка), из МЖП, клапанов сердца, коронарных артерий. При подозрении по данным аутопсии на миокардит проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием антител к CD3, CD4, CD8, CD45 - маркерам Т лимфоцитов, CD68 - маркеру макрофагов, HLA-DR - антигену гистосовместимости II класса и Bcl2 - ингибитору апоптоза [26].

Для исключения токсического поражения проводилось гистологическое исследование печени, поджелудочной железы и почек. Кроме того, в 13 случаях



Рис. 1. Вскрытие сердца по типу «буханки хлеба». Цветные изображения см. на вклейке.

(из числа тех умерших, у кого был выявлен «большой» достоверный морфометрический диагностический критерий АКДПЖ) была выполнена МРТ макропрепарата сердца. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе SIEMENS Trio A Tim (Германия) с индукцией магнитного поля 3Т, с использованием головной катушки (HEAD COIL). Анализ полученных изображений проводился на специализированной рабочей кардиологической станции независимо друг от друга двумя специалистами МРТ. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом СПбГУ.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Патологоанатомический диагноз АКДПЖ был установлен в 18 (14,1%) случаях из 128 (5 женщин, средний возраст которых составил  $27 \pm 7$  лет, и 13 мужчин в возрасте  $29 \pm 3$  лет). Средний индекс массы тела в этой группе -  $25 \pm 5$  кг/м<sup>2</sup>. Вес сердца у женщин в среднем составил  $317 \pm 32$  г (при норме 235-325 г, критерий патологии 355 г), у мужчин -  $387 \pm 65$  г (при норме 273-374 г, критерий патологии 405 г) [4].

Для верификации патологоанатомического диагноза АКДПЖ были использованы макроскопические, гистологические и морфометрические критерии. Всем 18 умершим диагноз был установлен в соответствии с морфометрическими критериями F.I.Marcus et al. 2010 г. [28]. При проведении количественной оценки площади не вовлеченных в патологический процесс КМЦ, площадей фиброза и жировой инфильтрации миокарда ПЖ были получены следующие данные. В 12 случаях остаточное количество не вовлеченных в патологический процесс КМЦ составило менее 50% с фиброзно-жировым замещением миокарда свободной стенки ПЖ более чем в 1 образце (рис. 2), в 3 случаях - менее 30% с фиброзно-жировым замещением более чем в 1 образце, еще в 3 случаях - менее 20% с фиброзно-жировым замещением более чем в 1 образце (рис. 3). Таким образом, у всех 18 умерших был

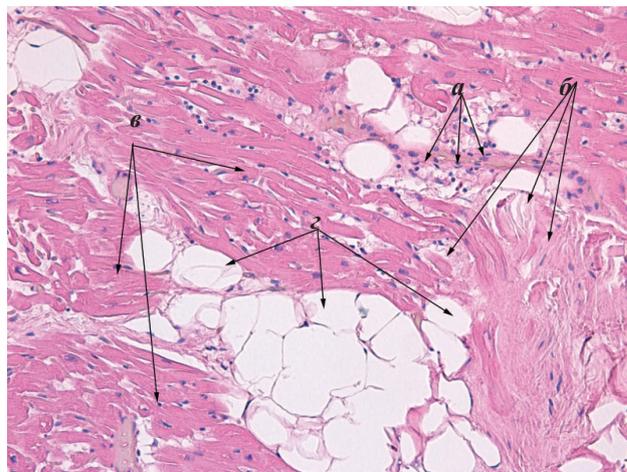


Рис. 2. АКДПЖ в сочетании с лимфоцитарно-макрофагальным миокардитом (остаточная площадь КМЦ менее 50%), окраска гематоксилином и эозином X 200: а - лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация, б - фиброз, в - остаточные КМЦ, г - липоматоз.

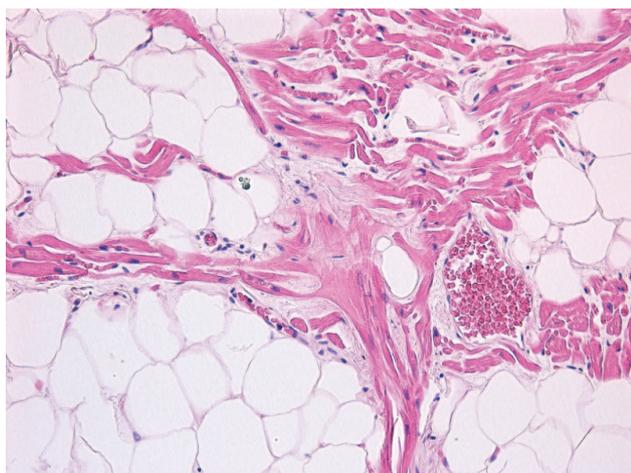
выявлен «большой» достоверный морфометрический диагностический критерий.

Исследование макропрепарата сердца показало, что ПЖ во всех 18 случаях был расширен, с локальными участками истончения стенок и частичным замещением фиброзной и жировой тканью. В 7 случаях сформировалась аневризма: в проекции выходного отдела ПЖ у 3 человек, приточного отдела - у 2 человек и в области верхушки - у 2 человек. Средняя площадь аневризмы составила  $13,1 \pm 4,1$  см<sup>2</sup>. У всех умерших в данной группе площадь ПЖ была увеличена и составила в среднем  $145 \pm 32$  см<sup>2</sup> при возрастной норме от 80 до 100 см<sup>2</sup>. У 13 умерших дилатация ПЖ сочеталась с увеличением периметра фиброзного кольца трикуспидального клапана. В среднем его периметр составил  $12,4 \pm 2,1$  см при возрастной норме до 11 см. В 14 случаях замещение фиброзной и жировой тканью миокарда ПЖ распространялось от субэпикардальных слоев к эндокарду. При этом у 7 умерших замещение жировой тканью составило более половины толщины свободной стенки ПЖ, еще у 7 в патологический процесс была вовлечена практически вся толщина стенки ПЖ (рис.4, 5). В оставшихся 4 случаях были выявлены множественные диффузные хаотичные «вкрапле-

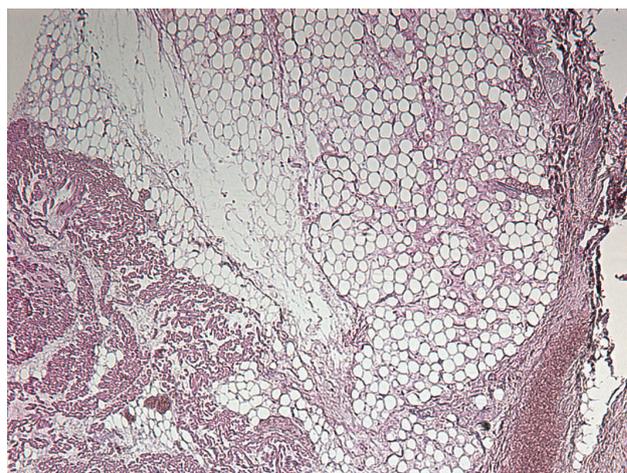
ния» жировой ткани и фиброза, более выраженные в передней стенке ПЖ (рис. 6).

В целом фиброз и липоматоз локализовался только в передней стенке ПЖ у 15 умерших из 18. Толщина миокарда ПЖ была неравномерной: участки с нормальной толщиной стенки (до 0,4 см) сочетались с участками истонченного миокарда до 0,05-0,1 см, просвечивающего на свет. Участки истончения формировались в зонах выходного или приточного отделов, реже - в области верхушки. В 3 случаях было отмечено прогрессирующее распространение фиброза и липоматоза на заднюю и боковую стенки ПЖ с выраженным истончением миокарда ПЖ на всем протяжении и, соответственно, выраженной дилатацией ПЖ. Распространение патологического процесса (генерализация) за пределы ПЖ выявлено у 7 умерших. У четверых из них фиброз и липоматоз выявлялся в области задней стенки ЛЖ, у двоих - в области задней стенки ЛЖ и МЖП, при этом полость ЛЖ была несколько расширена. Еще у одного 26-летнего мужчины помимо этого определялся липоматоз в миокарде левого и правого предсердий.

В рамках настоящего исследования сердца 13 из 18 умерших с диагнозом АКДПЖ по данным патологоанатомического исследования были подвергнуты МРТ



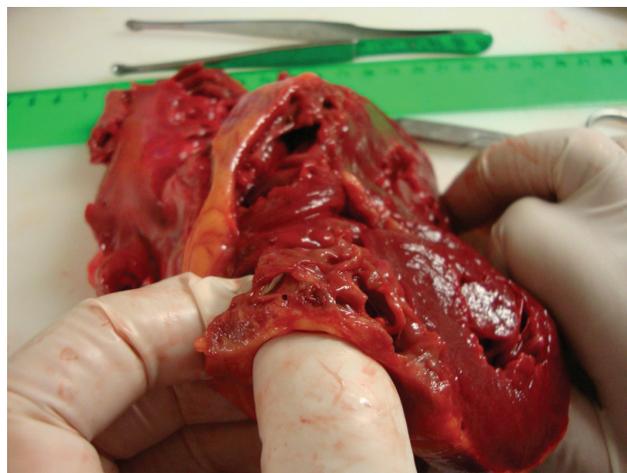
*Рис. 3. АКДПЖ в сочетании с лимфоцитарно-макрофагальным миокардитом (остаточная площадь КМЦ менее 20%).*



*Рис. 5. Полное замещение стенки правого желудочка жировыми клетками; окраска гематоксилином и эозином X 50.*



*Рис. 4. Макропрепарат сердца; полное замещение всей толщины стенки правого желудочка жировой тканью.*



*Рис. 6. Макропрепарат сердца; хаотичные «вкрапления» жировой и фиброзной ткани в передней стенке правого желудочка.*

с целью оценки диагностической ценности метода. В 9 случаях из этих 13 выявлялись зоны гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала на T1, T2 ВИ, FLAIR ИП и гипointенсивного сигнала на T1 ВИ FAT SAT в стенках ПЖ и в МЖП (соответствующие участкам жировой ткани), четко совпадающие по локализации с участками липоматоза на макро- и микропрепарате. Однако в ходе остальных 4 исследований по данным МРТ миокардиальные изменения не выявлялись. Это были именно те необычные случаи предполагаемой АКДПЖ, которые, как описано выше, отличались от прочих необычным характером и расположением участков замещения миокарда ПЖ фиброзной и жировой тканью. Они представляли собой не «классические» крупные, как правило, хорошо видимые визуально зоны жировой и фиброзной ткани, распространяющиеся от субэпикардиальных слоев к эндокарду, а множественные мелкие участки липоматоза и фиброза, имеющие размеры до 1 мм и располагающиеся диффузно в передней стенке ПЖ.

Необходимо отметить, что у большей части умерших наряду с проявлениями АКДПЖ (врожденными) были также выявлены морфологические маркеры приобретенной патологии миокарда, в частности миокардита (у 6 из 18), соединительнотканной дисплазии (у 5 из 18) и алкоголизма (у 4 из 18). Диагноз миокардита устанавливался в соответствии с Marburg Classification [26] с количественной оценкой клеток. Для этого выполнялось иммуногистохимическое исследование. В результате хронический миокардит был диагностирован у 4 умерших мужчин, причем у троих из них остаточная площадь неизмененных КМЦ оказалась меньше 30%. Один из них страдал героиновой наркоманией, двое злоупотребляли алкоголем, у одного не было вредных привычек. В одном случае миокардит оказался диффузным лимфоцитарным, в двух - очаговым лимфоцитарным, еще в одном - диффузным лимфоцитарно-макрофагальным. У двух молодых женщин был диагностирован активный миокардит (в обоих случаях площадь остаточного количества КМЦ составила менее 20%). При этом у женщины 34 лет без вредных привычек, перенесшей накануне смерти острую респираторную вирусную инфекцию с длительным субфебрилитетом, миокардит оказался лимфоцитарно-эозинофильным, у девушки-спортсменки 21 года, не предъявлявшей никаких жалоб, миокардит был с лимфоцитарным преобладанием клеток.

В 5 случаях из 18 (4 мужчин; 1 женщина), наряду с АКДПЖ, были обнаружены проявления дисплазии соединительной ткани. У двух мужчин к этим проявлениям был отнесен пролапс митрального клапана с межхордальными капюшонами (один из умерших имел марфаноидный фенотип: астеническое телосложение, килевидную деформацию грудной клетки, арахнодактилию, сколиотическую деформацию позвоночника). У одного мужчины, страдающего наркоманией, были выявлены фенестры аортального клапана. У двоих (1 мужчина, 1 женщина) было обнаружено открытое овальное окно межпредсердной перегородки.

Учитывая наличие у 4 умерших анамнеза злоупотребления алкоголем, дифференциальная диагностика

между АКДПЖ и алкогольной КМП проводилась особенно тщательно. У всех четверых злоупотребляющих алкоголем умерших молодых людей гистологические и морфометрические критерии АКДПЖ не вызвали сомнения (остаточная площадь неизмененных КМЦ была менее 50%). В то же время у двоих из них имелись также признаки токсического поражения печени и поджелудочной железы как явные свидетельства наличия алкогольной болезни. Следует, впрочем, отметить, что морфометрические критерии АКДПЖ разработаны для биопсии, их принято рассматривать лишь как компонент диагностики заболевания. Таким образом, экстраполяция этих критериев на материал аутопсии является известным допущением.

В качестве отдельной задачи настоящего исследования мы рассматривали детальный анализ данных катанеза умерших с АКДПЖ. Для этого исследовались протоколы участковых полицейских, проводился анкетированный опрос родственников и/или свидетелей смерти. Особое внимание придавалось обстоятельствам смерти, указаниям на наличие предшествующих синкопальных состояний или каких-либо аритмий, а также перенесенных заболеваний у самих пробандов и их близких родственников, а также образу жизни (в том числе вредным привычкам) умерших.

При анализе обстоятельств смерти было установлено следующее. В 6 случаях из 18 свидетелей не было: умершие были обнаружены не позднее 24 часов от момента, когда их в последний раз видели в живых. Случаи смерти во сне в этой группе погибших отсутствовали. В 11 случаях летальный исход наступил в присутствии свидетелей, в покое или на фоне бытовой нагрузки, причем мгновенно, за несколько минут. Его самое частое описание: «захрипел, упал и умер». Явных стрессорных факторов, спровоцировавших смерть, выявить не удалось. Во время экстремальной физической нагрузки она произошла лишь в одном случае.

Побеседовать и провести анкетированный опрос удалось с родственниками 14 умерших из 18. Пятеро молодых людей были, со слов родственников, абсолютно здоровы и никаких жалоб не предъявляли, трое из них активно занимались спортом (тренировки не реже 3 раз в неделю). У четверых имелись эпизоды синкопальных состояний, причем двое из них (мужчина 28 лет и женщина 20 лет) наблюдались у эпидемиолога и длительно принимали противоэпилептические препараты (фенобарбитал, карбамазепин, амитриптилин). Обе смерти наступили мгновенно, вне эпилептического приступа. Различные нарушения ритма сердца, чаще всего эпизоды учащенного сердцебиения и перебои в работе сердца при жизни беспокоили 4 умерших. У одного из них в подростковом возрасте была проведена катетерная радиочастотная абляция по поводу пароксизмальной реципрокной АВ-узловой (типичной) тахикардии. На фоне учащенного сердцебиения один из вышеперечисленных отмечал также боли в области сердца. Одна молодая женщина незадолго до смерти перенесла, как уже упоминалось, острую респираторную вирусную инфекцию, имела длительный субфебрилитет. Ни у кого из умерших прижизненно АКДПЖ не была диагностирована.

Исходя из данных опроса родственников, четверо умерших злоупотребляли алкоголем, пятеро употребляли наркотики (из них трое длительно метадон, двое - героин, а один из них нередко употреблял различные антидепрессанты и транквилизаторы). Отягощенный наследственный анамнез по внезапной смерти в молодом возрасте был выявлен в семьях 2 умерших.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее [1] мы уже обращали внимание на весьма высокую встречаемость АКДПЖ среди сплошной выборки внезапно умерших ненасильственной смертью молодых людей в Санкт-Петербурге. Этот патологоанатомический диагноз был поставлен в 18 из 128 случаев аутопсий (14,1%). Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что при постановке диагноза мы строго придерживались общепринятых гистоморфометрических количественных критериев наличия АКДПЖ, предложенных F.I.Marcus et al. [28], в основу которых был положен принцип подсчета остаточного количества не вовлеченных в патологический процесс КМЦ. Напомним, что характерным для АКДПЖ является наличие атрофии миокарда и фиброзно-жирового замещения, а остаточное количество не вовлеченных в процесс КМЦ менее чем 60% должно быть расценено как «большой» критерий заболевания, тогда как их количество 60-75% является «малым» диагностическим критерием. По данным S.Basso et al. [12] при остаточном количестве миокарда <59% чувствительность метода составляет 80%, а специфичность - 95%. В нашем исследовании все 18 умерших имели «большой» (достоверный) гистоморфометрический критерий АКДПЖ, в том числе злоупотребляющие алкоголем. При этом учитывалось, что сама по себе жировая инфильтрация ПЖ не считается достаточным морфологическим признаком АКДПЖ, так как переменное количество жировой ткани в эпикардиальном слое и в миокарде передне-боковой и апикальной областей ПЖ может присутствовать при различных других патологиях миокарда (алкогольной, дилатационной, гипертрофической и даже рестриктивной КМП, постинфарктном и миокардитическом кардиосклерозе, сахарном диабете, ожирении, а также при старческой атрофии сердца) [37]. Необходимо учитывать, что нами использован морфометрический критерий АКДПЖ, предложенный для анализа результатов биопсии, а не аутопсии. Однако такая экстраполяция представляется вполне корректной.

В нашем исследовании встречаемость АКДПЖ оказалось несколько выше, чем в ряде американских, европейских и индийских исследований [23, 33, 40], но ниже, чем в серии итальянских публикаций [19, 38]. Можно предположить, что такие статистические различия встречаемости АКДПЖ объясняются методическими особенностями проведения аутопсии, тщательностью ее проведения, «прицельностью» забора гистологического материала. S.Basso et al. в своей недавней публикации [11], утверждая, что фенотипический спектр АКДПЖ гораздо шире, чем считалось ранее, акцентируя внимание на важности правильного отбора гистологических проб как фактора диагности-

ческой ценности, и настаивают на взятии гистологического материала именно из нескольких участков ПЖ, прежде всего в проекции «треугольника дисплазии», а также из ЛЖ, подчеркивая тщательность гистологического исследования с обязательной количественной оценкой площади не вовлеченных в патологический процесс КМЦ, фиброза и липоматоза.

Принято считать, что процесс деструкции ПЖ чаще всего распространяется в направлении от эпикардиальных слоев миокарда к эндокардиальным [11]. Действительно, в 14 из 18 случаев нашей выборки он был ориентирован именно таким образом. При этом в 7 случаях поражалось более половины толщины свободной стенки ПЖ, а еще у 7 умерших в патологический процесс была вовлечена практически вся его стенка. Однако в оставшихся 4 случаях «классического» распространения патологического процесса от эпикарда к эндокарду выявлено не было: мы обнаружили множественные диффузные хаотичные вкрапления очагов липоматоза и фиброза, более выраженные в передней стенке ПЖ, без четкой направленности. Особо подчеркнем при этом наличие у всех этих 4 умерших описанных выше достоверных гистоморфометрических критериев АКДПЖ. Возможно, мы столкнулись с особенным, атипичным вариантом заболевания, требующим, безусловно, дальнейшего изучения.

При анализе МРТ препаратов сердца было установлено, что в 9 случаях «классической» АКДПЖ результаты МРТ полностью коррелировали с данными патологоанатомического исследования: всем этим умершим диагноз мог быть поставлен при жизни. В то же время ни в одном из 4 случаев АКДПЖ с множественным диффузным хаотичным мелкоочаговым липоматозом и фиброзом данные МРТ не подтвердили диагноза, что делает невозможной с помощью этого метода прижизненную диагностику заболевания. Представляется очевидным, что такой распространенный метод постановки диагноза, как биопсия миокарда, тоже вряд ли окажется полезным при этой форме АКДПЖ. Остается сожалеть, что молекулярно-генетические исследования оказались в настоящей работе за рамками наших возможностей.

Несмотря на то, что основой диагностики АКДПЖ являлось гистоморфометрическое исследование, предположение о возможности этого заболевания могло быть высказано уже на этапе макроскопического исследования сердца. При осмотре макропрепарата можно было увидеть, что ПЖ во всех случаях был расширен, имелись участки истончения стенок. При этом нормативные показатели ЛЖ были чаще всего сохранены (кроме 7 случаев генерализации заболевания, описанных ниже). Как косвенный признак расширения ПЖ можно было рассматривать увеличение периметра фиброзного кольца трикуспидального клапана. Толщина миокарда ПЖ чаще была неравномерной: имелись участки с нормальной толщиной стенки, сочетающиеся с участками истончения миокарда. Локализация истонченных участков ПЖ соответствовала, как правило, зоне треугольника дисплазии, неоднократно описанной в литературе [22]: области выходного тракта ПЖ, субтрикуспидальной зоне и, реже, верхушечной. Как

известно, дилатация ПЖ у больных АКДПЖ связана не с перегрузкой объемом или давлением, как при многих других заболеваниях сердца, а с прогрессирующим замещением миокарда ПЖ жировой и фиброзной тканью, обусловленным генетически детерминированным нарушением целостности десмосом.

Считается, что недостаток белка или встраивание генетически измененного белка в сердечные десмосомы может вызывать нарушение сцепления КМЦ во вставочных дисках, особенно в условиях механического стресса (что наблюдается при физических нагрузках), приводящее к прогрессирующей дегенерации КМЦ и их гибели с последующим фиброзно-жировым замещением [34]. Эта гипотеза объясняет вовлечение в патологический процесс при АКДПЖ главным образом тонкостенных структур ПЖ, особенно в зоне механического напряжения («треугольник дисплазии»), а при генерализации процесса - задне-боковых отделов ЛЖ, которые также структурно более уязвимы. Именно в этих областях дисплазия приводит к выраженному истончению стенки и - часто - к образованию аневризм с характерной локализацией. Такие аневризмы были обнаружены у 7 умерших.

Как уже упоминалось выше, в научных исследованиях всё чаще появляются сообщения о бивентрикулярной или леводоминирующей формах АКДПЖ [9]. D.Corrado et al. уже в 1997 [18] отмечали, что более чем у половины больных с этой патологией присутствует поражение ЛЖ, чаще ограничивающееся небольшим субэпикардальным участком в заднебоковой стенке желудочка, только в редких случаях имеющее выраженный характер с формированием его дилатации и, тем более, аневризм. Иногда встречается и преимущественное поражение ЛЖ [35], которое связывают с дефектом гена десмоплакина. Совсем редко патологический процесс может распространяться на МЖП. Генерализацию процесса ассоциируют с плохим прогнозом заболевания [18]. В нашем исследовании распространение патологического процесса на ЛЖ было выявлено в тех 7 случаях, где в процесс была вовлечена практически вся толщина миокарда ПЖ. При этом у 2 умерших липоматоз и фиброз затронул также МЖП, а в одном случае - миокард левого и правого предсердий.

Бесспорно, одним из самых интересных и важных вопросов при обсуждении особенностей АКДПЖ является возможность сочетания этой патологии с другими заболеваниями сердца, а также с некоторыми патологическими состояниями, следствием которых может быть, в том числе и повреждение сердечной мышцы. Следует напомнить, что, например, перенесенный миокардит длительное время считался основной причиной формирования АКДПЖ: фиброзно-жировую инфильтрацию рассматривали как результат его заживления. Оставляя за рамками настоящего обсуждения вопрос о причинно-следственной взаимосвязи между миокардитом и АКДПЖ, следует констатировать, что гистологические изменения, характерные для воспалительной инфильтрации, действительно являются частой находкой при АКДПЖ [16]. Отметим все же, что большинство авторов склоняется к тому, что миокардит появляется вторично, в связи с изменением восприим-

чивости миокарда ПЖ к инфекциям. Полагают, что повышенной чувствительности к вирусам при АКДПЖ способствуют генетически обусловленные дефекты рецепторов КМЦ и дефекты иммунитета [11]. В целом ряде исследований [5, 6, 16] была продемонстрирована инфицированность вирусами КМЦ всех больных с АКДПЖ даже тогда, когда миокардит не был обнаружен. При этом в большинстве случаев выявлялось сочетание инфекционных агентов - энтеровирусов с парвовирусом В19, аденовирусом и вирусом гепатита С. Ряд авторов считает, что выявление антигенов вирусов в КМЦ свидетельствует об их персистенции после перенесенного миокардита. По их мнению, присутствие кардиотропных вирусов в КМЦ и сосудах миокарда у всех больных АКДПЖ, а также большая площадь поражения миокарда позволяет предположить, что персистирующая вирусная инфекция является триггером прогрессирования заболевания [5]. Эта точка зрения подтверждается результатами нашего исследования, в котором сочетание не вызывающей сомнений АКДПЖ с гистологическими изменениями, характерными для миокардита, было выявлено в 6 случаях, т.е. у каждого третьего умершего. Хотелось бы подчеркнуть, что это были наиболее тяжелые случаи заболевания. Из 4 случаев сочетания АКДПЖ с хроническим миокардитом в трех остаточная площадь КМЦ составила менее 30%, из 2 случаев сочетания с активным миокардитом остаточная площадь КМЦ была менее 20%.

Еще одной группой патологических состояний, которые весьма часто выявлялись при аутопсии в сочетании с АКПЖ, оказались различные варианты дисплазии соединительной ткани. Они были обнаружены у 5 умерших. При этом у двоих диагностирован ПМК с межхордальными капюшонами (один из них имел марфаноидный фенотип), у одного выявлены фенестры аортального клапана, еще у двоих обнаружено открытое овальное окно межпредсердной перегородки, которое согласно Рабочей классификации малых аномалий сердца можно также расценить как проявление синдрома соединительнотканной дисплазии [2]. Следует отметить, что в литературе имеются упоминания о сочетании АКПЖ и соединительнотканной дисплазии. Некоторые авторы считают, что дисплазия соединительной ткани и, в частности, клапанная патология, не являясь непосредственной причиной наджелудочковых и желудочковых аритмий, может способствовать их возникновению в силу своего влияния на миокард [3, 7, 8, 17].

Как уже отмечалось выше, липоматоз, фиброз, дистрофические изменения и атрофия КМЦ присущи как АКДПЖ, так и алкогольной КМП. Таким образом, их дифференциальная диагностика должна быть проведена особенно тщательно [14]. Гистологические изменения миокарда у злоупотреблявших алкоголем во многом сходны с АКДПЖ и отличаются только выраженной дистонией интрамуральных артерий и причудливыми контурами сосудов. Затруднения в разграничении этих патологических состояний возникают в первую очередь тогда, когда по данным морфометрии остаточная площадь КМЦ составляет более 60% (но менее 75%). В таких ситуациях целесообразно, види-

мо, оценить наличие дополнительных признаков хронической алкогольной интоксикации (жировой гепатоз или цирроз печени, склероз и липоматоз поджелудочной железы, склероз мягких мозговых оболочек, наличие старых периваскулярных кровоизлияний в ткани головного мозга), а также ориентироваться на катанестические данные о злоупотреблении алкоголем и семейный анамнез по внезапной смерти. Впрочем, как показано в нашем исследовании, наличие АКДПЖ совсем не исключает алкогольной болезни: четверо умерших, злоупотреблявших алкоголем, имели «большой» бесспорный гистоморфометрический критерий АКДПЖ. В тех случаях, когда остаточная площадь неизменных КМЦ была более 75% и при наличии вышеперечисленных дополнительных признаков хронической алкогольной интоксикации, патологоанатомический диагноз формулировался как алкогольная КМП.

Отдельного обсуждения требуют те случаи АКДПЖ, когда умершие употребляли наркотические вещества. Таковых в нашем исследовании оказалось 5 из 18. Множество летальных исходов среди лиц, страдающих наркоманией, объясняют токсичностью наркотиков без дальнейших попыток определения точного механизма смерти. Так, широко обсуждается проблема кокаин-индуцированной ишемии миокарда [15], а также кокаиновой КМП с яркой гистологической картиной в виде мононуклеарных инфильтратов, связанных с дегенеративными изменениями и некрозом миоцитов и интерстициальным фиброзом ЛЖ, с исходом в дилатационную КМП [31]. Известно, что употребление кокаина и ряда других наркотиков (например, метадона) может сопровождаться увеличением QT-интервала и тем самым способствовать возникновению жизнеопасных желудочковых аритмий. Отметим, что из пяти обсуждаемых умерших молодых людей трое употребляли в том числе и метадон. Нельзя не вспомнить также о том, что к увеличению QT-интервала и электрической нестабильности миокарда может приводить употребление целого ряда медикаментов. В этой же связи необходимо отметить то, что двое погибших с патологоанатомическим диагнозом АКДПЖ при жизни имели диагноз эпилепсия и длительное время принимали такие психофармакологические средства, как фенобарбитал, карбамазепин, амитриптилин.

Итак, представляется совершенно очевидным, что следствием наличия АКДПЖ как таковой является высокая вероятность формирования жизнеопасных желудочковых аритмий, которые и приводят к ВСС. Однако, весьма вероятно, столь часто выявляемое сочетание АКДПЖ с другими патологическими состояниями (текущий и перенесенный миокардит, соединительнотканная дисплазия, алкоголизм, наркомания и др.) ведет к усугублению электрической негетогенности миокарда, формированию дополнительных электрофи-

зиологических условий для возникновения фатальных желудочковых аритмий и ВСС.

В заключение обсуждения следует, видимо, обратить внимание на необходимость сбора и анализа катанестических данных. Их ценность, в частности, объясняется тем, что, например, данные протоколов полиции, заключение бригады «скорой помощи», тщательный опрос свидетелей происшествия помогает не только с определенной степенью вероятности исключить явный насильственный характер смерти, но и предположить ее вероятный механизм (аритмический или не аритмический). Так, в данной группе умерших в 12 случаях из 18 аритмический механизм смерти был более вероятен, т.к. она была мгновенной или почти мгновенной, а возникала, как правило, в покое или на фоне бытовой нагрузки, что соответствует литературным данным [41]. Важная информация не только о состоянии молодого человека накануне смерти, но и о наличии клинических симптомов, свидетельствующих о возможной патологии сердца, а также семейном анамнезе и вредных привычках, может быть получена именно в ходе опроса родственников.

## ВЫВОДЫ

1. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка является частой (14,1%) причиной внезапной сердечной смерти молодых людей в Санкт-Петербурге.
2. Выявление аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка влечет за собой необходимость кардиологического обследования ближайших родственников умершего, так как заболевание является наследуемым.
3. Более чем в 1/3 случаев заболевания диспластические изменения приводят к формированию аневризмы правого желудочка.
4. Атипичный вариант аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка представляет собой формирование множественных диффузных хаотичных «вкраплений» очагов липоматоза и фиброза без четкой направленности распространения от эпикарда к эндокарду.
5. Более чем в 1/3 случаев выявлена генерализация заболевания с распространением патологического процесса на левый желудочек.
6. В каждом третьем случае аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка ассоциируется с изменениями миокарда, характерными для миокардита, острого или хронического.
7. В исследуемой выборке аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка часто ассоциировалась с дисплазией соединительной ткани, а также злоупотреблением алкоголем и/или наркотиками, употреблением психофармакологических препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и др. Внезапная сердечная смерть молодых людей. // Вестник аритмологии. - 2011. - № 68. - С. 34-44.
2. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. - СПб. : Издательство «ИВЭСЭП», 2012, 160 с.
3. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Лунева Е.Б. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная смерть. // Вестник аритмологии. - 2011. - №63. - С.61-65.

4. Митрофанова Л.Б., Аминова Х.К. Пособие для врачей под редакцией проф. Г.Б.Ковальского «Макроскопический и органометрический анализ сердца в патологии». Городское патологоанатомическое бюро. Санкт-Петербург 1998, с 58.
5. Митрофанова Л.Б., Бещук О.В., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка и вирусная инфекция: возможные сочетания и роль в генезе желудочковых тахикардий. // Вестник аритмологии. - 2010. - № 58. - С. 15-20.
6. Митрофанова Л.Б., Бещук О.В., Наумова Е.Ю. Диагностика аритмогенной дисплазии правого желудочка по эндокардиальной биопсии и роль вирусов в патогенезе заболевания. // Архив патологии. - 2011.- №5. - С. 27-30.
7. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. // Journal of the American College of Cardiology.- 2006.- 48. (3) - P:1-148.
8. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). // JACC.- 2006 Sep 5;48(5)- P.247-346.
9. Asimaki A., Saffitz J. The Role of Endomyocardial Biopsy in ARVC: Looking Beyond Histology in Search of New Diagnostic Markers // Cardiovascular Electrophysiology. - 2011. - Vol. 22, No. 1 - P.111-117.
10. Azaouagh A., Churzidse S., Konorza T., et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. // Clin Res Cardiol. -2011. - Vol.100.- P.383-394.
11. Basso C., Pilichou K.,Carturan E, et al. Pathobiology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. // Card Electrophysiol Clin 3 -2011- P.193-204.
12. Basso C., Ronco F., Marcus F. et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular: an in vitro validation of diagnostic criteria. // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29. - P. 2760-2771.
13. Basso C., Corrado D., Marcus F. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Lancet. - 2009. - Vol. 373. - P. 1289-1300.
14. Basso C., Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? // Cardiovasc. Pathol. - 2005. - Vol. 14. - P. 37-41.
15. Billman G.E, Lappi M.D. Effects of cocaine on cardiac vagal tone before and during coronary artery occlusion: cocaine exacerbates the autonomic response to myocardial ischemia. //J Cardiovasc. Pharmacol.-1993.- Vol.22. - P.869-876.
16. Bowles N.E., Ni J., Marcus F. et al. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. // JACC. - 2002. - Vol. 39. - P. 892-895.
17. Corrado D., Basso C., Nava A. et al. Sudden death in young people with apparently isolated mitral valve prolapse. // G Ital Cardiol. -1998.- May28(5) -P.600-602.
18. Corrado D.,Basso C., Thiene G. et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study // JACC. - 1997. - Vol. 30. - P. 1512-1520.
19. Corrado D., Thiene G., Nava A. et al. Exercise-related sudden death in the young. (abstract). // Eur. Heart J. - 1993. - Vol. 86. - P. 368A.
20. Cox M.G.P.J., van der Smagt J.J., Noorman M. et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Diagnostic Task Force Criteria. Impact of New Task Force Criteria. // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. - 2010. - Vol. 3. - P. 126-133.
21. D'amati G., Di Gioia C., Giordano C. et al. Myocyte transdifferentiation: a possible pathogenetic mechanism for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. // Arch. Pathol. Lab. Med. - 2000. - Vol. 124. - P. 287-290.
22. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. // Eur. Heart J. - 2008. - Vol. 29 (2). - P. 270-276.
23. Frias P. Hypertrophic Cardiomyopathy and Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia in Young Patients. // Elsevier. - 2005- P.25-31.
24. Geoffroy Lorin de la Grandmaison. Is there progress in the autopsy diagnosis of sudden unexpected death in adults? // Forensic Science International 156 (2006)- P.138-144.
25. Kapplinger J., BA, Landstrom A., Salisbury B. et al., Distinguishing Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia-Associated Mutations From Background Genetic Noise. // JACC.- Vol. 57, No. 23- 2011 June 7. -P.2317-2327.
26. Karatolios K., Pankuweit S., Kisselbach C., Maisch B. Inflammatory cardiomyopathy. // Hellenic J Cardiol. - 2006. - Vol.47. - P.54-65.
27. Lombardi R., Marian A., Molecular Genetics and Pathogenesis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Disease of Cardiac Stem Cells. // Pediatr Cardiol. - 2011- Vol.32. - P.360-365.
28. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D. et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Proposed Modification of the Task Force Criteria. // Circulation. - 2010. - Vol. 121. - P. 1533-1541.
29. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. // Br Heart J.- 1994. - Vol. 71. - P. 215-218.
30. Nishikawa T., Ishiyama S., Nagata M. et al. Programmed cell death in the myocardium of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in children and adults. // Cardiovasc Pathol. - 1999. - Vol.8. - P.185-189.
31. Peng S.K, French W.J, Pelikan P.C. Direct cocaine cardiotoxicity demonstrated by endomyocardial biopsy. //Arch Pathol Lab Med -1989.- Vol.113. - P.842-845.
32. Peters S., Trummel M., Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hos-

- pital. // Int. J. Cardiol. - 2004. - Vol. 97. - P. 499-501.
33. Puranik R., Chow C.R., Dufflou J.A. et al. Sudden death in the young. // Heart Rhythm. -2005. - Vol 2. - N 12. - P. 1277-1282.
34. Saffitz J.E., Dependence of electrical coupling on mechanical coupling in cardiac myocytes: insights gained from cardiomyopathies caused by defects in cell-cell connections. // Ann.N. Y. Acad. Sci. - 2005. - Vol. 1047. - P. 336-344.
35. Sen-Chowdhry S., Syrris P., Prasad S.K. et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. // JACC. - 2008. - Vol. 52. - P. 2175-2187.
36. Sen-Chowdhry S., Syrris P., Quarta G., McKenna W., Clinical Impact of Genetics in Arrhythmogenic Cardiomyopathy // Card. Electrophysiol. Clin. 3. -2011.- p.205-215.
37. Tansey D.K., Aly Z., Sheppard M.N. Fat in the right ventricle of the normal heart. // Histopathology. - 2005. - Vol. 46. - P.98-104.
38. 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.
39. Valente M., Calabrese F., Thiene G. et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. // Am. J. Pathol. - 1998. - Vol. 152. - P. 479-484.
40. Virmani R., Burke A.R. and Farb A. Pathologic experience in USA. In Nava A., Rossi L., editors: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. // Elsevier, Amsterdam, - 1997. - P.87-93.
41. Vreede Swagemakers J.J.M., Gorgels A.P.M., Dubois-Arbouw W.I. et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997. - Vol.30. - P.1500-1505.
42. Warren Smith, FRACP, Members of the CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the Diagnosis and Management of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. // Heart, Lung and Circulation. - 2011. - Vol.20 -P.757-760.

#### АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ / ДИСПЛАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК ПРИЧИНА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

*М.В.Гордеева, Л.Б.Митрофанова, А.В.Пахомов, О.Е.Велеславова, М.В.Берман,  
Е.Л.Иевлева, Г.П.Лаврентюк, П.Г.Платонов, Ю.В.Шубик*

С целью изучения особенностей аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка (АКДПЖ) как причины внезапной сердечной смерти (ВСС) в период с марта по ноябрь 2011 г. были подвергнуты анализу случаи ВСС 128 молодых людей в возрасте от 14 до 35 лет. Сердце каждого умершего подвергалось тщательному патологоанатомическому исследованию. Вскрытие сердца проводилось комбинированным методом: классическое вскрытие по току крови с последующим выполнением параллельных срезов через 1,5-2,0 см от верхушки к основанию сердца. С помощью анализатора изображения Leica Scop измерялись площади липоматоза и фиброза. При подозрении на миокардит проводилось иммуногистохимическое исследование. Выполнялась магниторезонансная томография (МРТ) макропрепарата сердца. Патологоанатомический диагноз АКДПЖ был установлен в 18 (14,1%) случаях из 128 (5 женщин, средний возраст которых составил 27±7 лет, и 13 мужчин в возрасте 29±3 лет) в соответствии с морфометрическими критериями F.I.Marcus et al.

Исследование макропрепарата сердца показало, что правый желудочек (ПЖ) во всех 18 случаях был расширен, с локальными участками истончения стенок и частичным замещением фиброзной и жировой тканью, в 7 случаях сформировалась аневризма. У всех умерших в данной группе площадь ПЖ была увеличена и составила в среднем 145±32 см<sup>2</sup> при возрастной норме от 80 до 100 см<sup>2</sup>. Толщина миокарда ПЖ была неравномерной: участки с нормальной толщиной стенки (до 0,4 см) сочетались с участками истонченного миокарда до 0,05-0,1 см. Распространение патологического процесса (генерализация) за пределы ПЖ выявлено у 7 умерших. При проведении МРТ в 9 случаях из 13 выявлялись зоны гиперинтенсивного и гипоинтенсивного сигнала (соответствующие участкам жировой ткани), четко совпадающие по локализации с участками липоматоза на макро- и микропрепарате. В ходе 4 исследований по данным МРТ миокардиальные изменения не выявлялись.

Таким образом, АКДПЖ является частой (14,1%) причиной внезапной сердечной смерти молодых людей, ее выявление влечет за собой необходимость кардиологического обследования ближайших родственников умершего. Более чем в 1/3 случаев заболевания диспластические изменения приводят к формированию аневризмы ПЖ. Атипичный вариант АКДПЖ представляет собой формирование множественных диффузных хаотичных вкраплений очагов липоматоза и фиброза без четкой направленности распространения от эпикарда к эндокарду. Более чем в трети случаев выявлена генерализация заболевания с распространением патологического процесса на левый желудочек. В каждом третьем случае АКДПЖ ассоциируется с изменениями миокарда, характерными для миокардита, острого или хронического. В исследуемой выборке АКДПЖ часто ассоциировалась с дисплазией соединительной ткани.

#### ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY/DYSPLASIA AS A CAUSE OF SUDDEN CARDIAC DEATH OF YOUNG ADULTS

*M.V. Gordeeva, L.B. Mitrofanova, A.V. Pakhomov, O.E. Veleslavova, M.V. Berman,  
E.L. Ievleva, G.P. Lavrentyuk, P.G. Platonov, Yu.V. Shubik*

To study peculiar features of right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) as the cause of sudden cardiac death, the cases of sudden cardiac death in 128 young adults aged 14-35 years in March 2011 through November 2011 were assessed. The thorough postmortem examination of hearts of all deceased subjects was carried

out. The heart necropsy was performed using the combined method: the conventional dissection along the direction of blood flow was accompanied by subsequent parallel cuts every 1.5–2.0 cm from the apex towards the heart base. The areas of lipomatosis and fibrosis were measured with the aid of video analyzer Leica Scop. If myocarditis was suspected, immunohistochemistry tests were carried out. Magnetic resonance imaging (MRI) of the heart macro preparation was performed. The diagnosis of ARVC/D was confirmed in 18 cases (14.1%) of 128 (5 women aged  $27 \pm 7$  years and 13 men aged  $29 \pm 3$  years) in accordance with the morphometric criteria by F.I. Marcus and co authors.

The heart macro preparation assessment showed that the right ventricle was dilated in all 18 cases, with local areas of thin walls and their partial substitution with the fibrous and adipose tissue, in 7 cases the aneurism developed. In the above group of deceased subjects, the RV area was increased and made up  $145 \pm 32 \text{ cm}^2$ , whereas the age normal value was  $80–100 \text{ cm}^2$ . The RV myocardial width was uneven; areas with the normal width (up to 0.4 cm) alternated with areas of thin myocardium up to 0.05–0.1 cm. The pathological process generalization beyond RV was revealed in 7 subjects. MRI revealed hyperintense and hypointense signals (located in the areas of the adipose tissue) with the same location than that of the lipomatosis areas of macro preparations and micro slides in 9 cases of 13 areas. During the study, no myocardial alterations were revealed with the aid of MRI in 4 subjects.

Thus, ARVC/D is a frequent (4.1%) cause of sudden cardiac deaths in young adults; its revelation necessitates the cardiovascular examination of closest relatives of the deceased subjects. In more than one third of subjects, dysplasia leads to development of the RV aneurysm. Atypical ARVC/D corresponds to multiple diffuse chaotic inclusions in areas with lipomatosis and fibrosis without clear direction from the epicardium to the endocardium. In more than one third of cases, the generalized disease was revealed, with expansion of the disease onto the left ventricle. In one third of cases, ARVC/D is associated with myocardial alterations typical for acute or chronic myocarditis. In the study population, ARVC/D was frequently associated with the connective tissue dysplasia.