

образными признаками дисморфогенеза, механизм возникновения которых до сих пор остается неясным. Аналогично открытиям новых вариантов таких генетически детерминированных заболеваний, как синдром удлиненного или укороченного интервала QT, дальнейшие исследования в области молекулярной генетики помогут выявить новые формы синдрома Андерсена, глубже изучить механизмы действия мутаций (мутации могут нарушать функции ионных каналов и трансмембранных белков на разных уровнях их взаимодействия) и объяснить необычные фенотипические проявления этого заболевания, а фармакогенетические исследования смогут разработать новые методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersen E. D., Krasilnikoff P. A., Overad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles and multiple developmental abnormalities: A new syndrome? // *Acta Paediatr. Scand.* — 1971. — Vol. 60. — P. 559–564.
2. Andelfinger G., Tapper A. R., Welch R. C. et al. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes // *Amer. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 71. — P. 663–668.
3. Baker N., Iannaccone S. T., Burns D., Scott W. Andersen's syndrome: Episodic weakness and familial ventricular dysrhythmia // *J. Child. Neurol.* — 1996. — Vol. 11. — P. 152 (Abstr.).
4. Bendahhou S., Donaldson M. R., Plaster N. M. et al. Defective potassium channel Kir2.1 trafficking underlies Andersen-Tawil syndrome // *J. Biol. Chemistry.* — 2003. — Vol. 278, № 51. — P. 51779–51785.
5. Bosch R. F., Li G. R., Gaspo R., Nattel S. Electrophysiological effects of chronic amiodarone therapy and hypothyroidism, alone and in combination, on guinea pig ventricular myocytes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1999. — Vol. 289. — P. 156–165.
6. Canun S., Perez N., Beirana L. G. Andersen syndrome autosomal dominant in three generations // *Amer. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 85. — P. 147–156.
7. Jen J., Pncek L. J. Channelopathies // *Metabolic and molecular bases of inherited disease* / C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle (eds). — N.Y.: McGraw-Hill, 2001. — P. 5223–5238.
8. Junker J., Haverkamp W., Schulze-Bahr E. et al. Amiodarone and acetazolamide for the treatment of genetically confirmed severe Andersen syndrome // *Neurology.* — 2002. — Vol. 59, № 3. — P. 466.
9. Lange P. S., Er F., Gassanov N., Hoppe U. C. Andersen mutations of KCNJ2 suppress the native inward rectifier current IK1 in a dominant-negative fashion // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 59, № 2. — P. 321–327.
10. Kimbrough J. et al. Clinical implications for affected parents and siblings of probands with long-QT syndrome // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 557–562.
11. Klein R., Genelin R., Marks J. F. Periodic paralysis with cardiac arrhythmia // *J. Pediatr.* — 1965. — Vol. 62. — P. 371–385.
12. Keating M. T., Sanguinetti M. C. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias // *Cell.* — 2001. — Vol. 104. — P. 569–580.
13. Levitt L. P., Rose L. I., Dawson D. M. Hypokalemic periodic paralysis with arrhythmia // *N. Engl. J. Med.* — 1972. — Vol. 286. — P. 253–254.
14. Plaster N. M. et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome // *Cell.* — 2001. — Vol. 105. — P. 511–519.
15. Pouget J., Philip N., Faugere G., Pellissier J. F. Andersen syndrome: A particular form of paralysis with cardiac dysrhythmia // *Rev. Neurol. (Paris).* — 2004. — Vol. 160, № 5 (Pt. 2). — S. 38–42 (French).
16. Sansone V. et al. Andersen's syndrome: A distinct periodic paralysis // *Ann. Neurol.* — 1997. — Vol. 42. — P. 305–312.
17. Schulze-Bahr E. Short QT syndrome or Andersen syndrome: Yin and yang of Kir2.1 channel dysfunction // *Circ. Res.* — 2005. — Vol. 96. — P. 703–704.
18. Surawicz B. U wave: Facts, hypotheses, misconceptions, and mis-nomers // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1998. — Vol. 9. — P. 1117–1128.
19. Tawil R. et al. Andersen's syndrome: Potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features // *Ann. Neurol.* — 1994. — Vol. 35. — P. 326–330.
20. Tawil R. et al. Randomized trials of dichlorphenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis // *Ibid.* — 2000. — Vol. 47. — P. 46–53.
21. Tricarico D., Barbieri M., Conte Camerino D. Acetazolamide opens the muscular $K_{Ca^{2+}}$ channel: A novel mechanism of action that may explain the therapeutic effect of the drug in hypokalemic periodic paralysis // *Ibid.* — 2000. — Vol. 48. — P. 304–312.
22. Tristani-Firouzi M., Jensen J. L., Donaldson M. R. et al. Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome) // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110, № 3. — P. 381–388.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.124.3:616.127]-07-08

ДИАГНОСТИКА, ТЕЧЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ/ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Л. А. Бокерия, В. А. Базаев, А. Х. Меликулов, У. Т. Кабаев, О. Л. Бокерия, Р. В. Висков,
А. Г. Филатов, А. Н. Грицай, В. В. Чумаков

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

Аритмогенная дисплазия правого желудочка, или аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия/дисплазия — патология неясной этиологии, часто наследственная, характеризующаяся жи-

ровой или фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда преимущественно ПЖ, сопровождающаяся желудочковыми нарушениями ритма различной степени тяжести, включая фибрилляцию желудочков [13, 15].

Впервые термин «аритмогенная дисплазия правого желудочка» (АДПЖ) был предложен в 1977 г. G. Fontaine и соавт., которые выявили желудочковую тахикардию (ЖТ) с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), резистентную к антиаритмической терапии, у 6 пациентов без видимой кардиальной патологии [22]. Во время хирургического вмешательства у трех пациентов было найдено значительное количество жировой ткани в свободной стенке ПЖ. Позже была выявлена связь АДПЖ с внезапной смертью (ВС) в молодом возрасте у лиц, не имеющих признаков коронарной болезни [5, 54]. По классификации сердечно-сосудистых заболеваний АДПЖ была отнесена к кардиомиопатиям на основании рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения [47].

СТАТИСТИКА

АДПЖ может быть диагностирована в любом возрасте у лиц обоего пола, распространенность ее мало изучена в связи с тем, что дебют заболевания часто протекает бессимптомно, вследствие чего официальной статистики по распространенности АДПЖ в мире не существует. Чаще она встречается у молодых пациентов мужского пола, и соотношение мужчин и женщин составляет 2,7/1,0. 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). По данным G. Thiene и соавт. [5] гистологические признаки АДПЖ были выявлены у 20% из 60 пациентов, умерших внезапной смертью в возрасте до 35 лет. D. Corrado и соавт. причиной ВС у 26% пациентов, умерших в возрасте до 20 лет, считают АДПЖ [14]. Ежегодно 1% больных с АДПЖ умирают внезапно на фоне лечения антиаритмическими препаратами [19].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

На сегодняшний день этиология АДПЖ неизвестна. Суждение о патогенезе заболевания сводится к следующим предположениям.

- Наследственная теория. Наследственная этиология подтверждается в 30% случаев АДПЖ [26]. За исключением нескольких семей, при АДПЖ наследование осуществляется по аутосомно-доминантному типу [49].
- Дисонтогенетическая теория в большей степени является исторической [9, 47]. Она предполагала, что АДПЖ является формой «пергаментного правого желудочка» или аномалии Уля.
- Дегенеративная теория [8]. В основе ее лежит положение о гибели кардиомиоцитов вследствие метаболического или ультраструктурного наследственного дефекта. Возможный дефект

был картирован на 14 хромосоме (14q23–q24) [46]. Эта область кодирует ген, ответственный за α -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» [8]. В дальнейшем был описан случай АДПЖ в шведской семье с вовлечением скелетных мышц со сцеплением с 10 хромосомой (10q22.3) [41].

- Инфекционная, или воспалительная теория полагает, что в основе АДПЖ лежит миокардит [5, 27]. Воспалительная инфильтрация является частой гистологической находкой при АДПЖ.
 - 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 [35, 57].
 - 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 [51].
- Велась полемика по поводу возможной ассоциации синдрома Бругада и АДПЖ. Некоторые исследователи полагали, что это разные формы одного заболевания [43]. Однако ни электрокардиография (ЭКГ), ни магнитно-резонансная томография (МРТ) этого не подтвердили, и ангиографические находки при АДПЖ не встречаются при синдроме Бругада. В последние годы генетические исследования показали, что за эти два заболевания ответственны разные гены [11]. На основании семейного анамнеза и проведения ДНК-диагностики возможна верификация диагноза [48].

В настоящее время описаны аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования заболевания. При аутосомно-рецессивном типе наследования АДПЖ сочетается с пальмаплантарной кератодермией и изменениями волос («шерстяные волосы»). Данная форма заболевания носит название «болезнь Naxos». Были описаны 18 случаев этой болезни среди лиц, проживающих на греческом острове Naxos [19, 20].

ГИСТОПАТОЛОГИЯ

При аутопсии у больных с АДПЖ определяют следующие изменения [4]:

- Макроскопически у больных с АДПЖ выявляли локальную или генерализованную дилатацию ПЖ с истончением миокарда в области выводного тракта ПЖ, верхушки и приточного

отдела. Эти три области формируют «треугольник дисплазии» [37].

- При микроскопическом исследовании выделяют два варианта АДПЖ. Первый вариант – липоматозный, с первичной дилатацией приточного отдела или общей дилатацией ПЖ. Второй вариант – фибролипоматозный, при котором наблюдаются аневризмы стенки ПЖ в области нижнезадней створки трикуспидального клапана (ТК), верхушки и/или приточного отдела [10].

Однако небольшая часть жировой ткани в эпикардальном слое и в миокарде ПЖ присутствует и в норме. При исследовании 140 аутопсийных образцов с отсутствием структурных заболеваний сердца в 50% случаев жировая ткань присутствовала в миокарде ПЖ, и ее содержание увеличивалось с возрастом. Вследствие этого гистологический диагноз АДПЖ может быть затруднен в пограничных случаях. С целью предотвращения гипердиагностики АДПЖ были предложены гистологические критерии, к которым было отнесено наличие более 3% фиброзной ткани и более 40% жировой ткани в миокарде ПЖ [25]. Чувствительность этой методики составляет 67%, специфичность 92% [6]. Однако вышеуказанные исследования не определяли количество фиброзной и жировой ткани в сердцах больных с АДПЖ [12].

А. Burke и соавт. [12] попытались оценить количество жировой (7 сердец) и фиброзно-жировой (25 сердец) ткани у пациентов с АДПЖ. Для более точного разделения указанных вариантов была набрана контрольная группа с нормальными сердцами (18 сердец). В ходе проведенного сравнительного анализа авторы обнаружили, что при фиброзно-жировом варианте течения АДПЖ имеется замещение клеток миокарда атрофированными миоцитами и фиброзной тканью, которое могло быть в любой области ПЖ. Интрамиокардиальная жи-

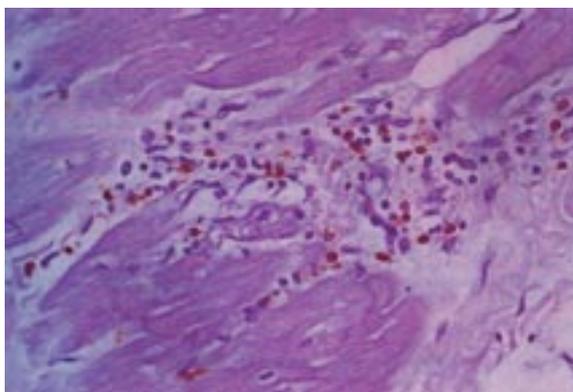


Рис. 1. Фиброзно-жировой вариант АДПЖ с лимфоцитарным инфильтратом.

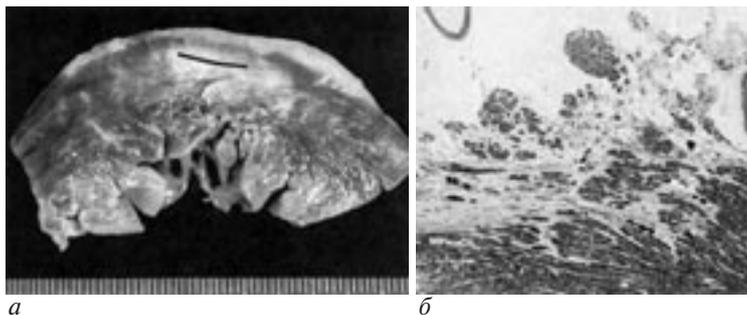


Рис. 2. Фиброзно-жировой вариант АДПЖ с вовлечением латеральной стенки ЛЖ.
а – макропрепарат; б – микрофотография.

вая инфильтрация была более выражена по сравнению с сердцами контрольной группы в выводном отделе правого желудочка (ВОПЖ) и верхушке. В передневерхушечной области ПЖ не было обнаружено достоверно значимых различий по сравнению с контрольной группой (в среднем 15%). Не было обнаружено различий также в количестве жировой ткани под эпикардом, за исключением выводного тракта правого желудочка (ВТПЖ).

Гистологический анализ при АДПЖ в большинстве случаев обнаруживает признаки перенесенного миокардита, так как присоединение воспалительного процесса переводит чисто жировой вариант АДПЖ в фиброзно-жировой (рис. 1). Рецидив миокардита повышает риск возникновения ЖА [52].

Известно, что пациенты со структурным поражением сердца более склонны к миокардиту, чем здоровые люди. Анализ случаев внезапной смерти у спортсменов, у которых были обнаружены признаки миокардита, подтверждает эту гипотезу [56]. Однако остается не ясным, является ли воспаление первичным фактором или реакцией на спонтанную гибель клеток [29].

Данные, основанные на материалах аутопсии, свидетельствуют о том, что частота включения левого желудочка в процесс (76% в исследованной группе) увеличивается с возрастом, и оно связано с клинически значимыми аритмиями, более существенной кардиомегалией, воспалительными инфильтратами и сердечной недостаточностью (рис. 2) [16].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

По клинической картине выделяют 4 типичные формы течения этого заболевания [38]:

- скрытая форма, при которой внезапная сердечная смерть (ВСС) вследствие фибрилляции желудочков является первым проявлением заболевания;
- аритмическая форма, характеризующаяся наличием документированных симптоматических 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.

Клинически АДПЖ обычно проявляется желудочковыми нарушениями ритма сердца: экстрасистолией различных градаций, короткими «пробежками» желудочковой тахикардии, а в ряде случаев и пароксизмами желудочковой тахикардии. Желудочковая тахикардия у пациентов с АДПЖ обычно имеет ЭКГ-морфологию блокады левой ножки пучка Гиса, что указывает на происхождение аритмии из миокарда ПЖ. Нередко регистрируется несколько морфологий ЖТ, так как при данном заболевании могут формироваться множественные аритмогенные очаги. Больные с АДПЖ и их родственники часто имеют в анамнезе указания на синкопальные состояния неуточненной этиологии. Обмороки как проявление тяжелых аритмических событий могут возникать задолго до развития характерных клинико-инструментальных признаков АДПЖ. В последующем в этих случаях наблюдаются прогрессирующие изменения ЭКГ и параметров ЭхоКГ, свойственные данному заболеванию [14, 32]. К тому же в дальнейшем у больных может развиваться бивентрикулярная недостаточность кровообращения, что вызывает серьезные трудности при дифференциальной диагностике АДПЖ с дилатационной кардиомиопатией [3, 28].

Следует отметить, что существует немало случаев бессимптомного течения заболевания, когда пер-

вым и, возможно, единственным его проявлением бывает внезапная смерть [5]. По данным американских авторов, АДПЖ посмертно диагностируется примерно в 5% случаев внезапной смерти среди лиц моложе 65 лет [45] и в 3–4% случаев смерти молодых спортсменов во время соревнований или тренировок [39]. У значительной части больных АДПЖ остается нераспознанной, несмотря на имеющиеся клинические и инструментальные признаки. Заболевание может прогрессировать и приводить со временем к вовлечению в патологический процесс миокарда ЛЖ. В клинической картине у таких больных доминируют признаки недостаточности кровообращения наряду с желудочковыми аритмиями.

Островки фиброзно-жировой ткани, обнаруживаемые при АДПЖ, формируют аритмогенный субстрат, несущий в себе электрофизиологические условия для развития повторного входа волны возбуждения (reentry), лежащего в основе злокачественных желудочковых тахикардий (ЖТ).

ДИАГНОСТИКА

Прижизненная диагностика АДПЖ удается не более чем у 15–20% пациентов, в связи с чем W. J. McKenna и соавт. (1994) предложили диагностические критерии АДПЖ, среди которых выделяют большие и малые [40]. Согласно рекомендациям экспертов диагноз АДПЖ должен основываться на наличии малых и больших критериев, объединяющих генетические, электрокардиографические, аритмические, морфофункциональные и гистопатологические признаки (см. таблицу).

Для диагностики АДПЖ достаточно наличия двух больших критериев, либо одного большого и

Критерии диагностики АДПЖ (McKenna W. J. и соавт., 1994)

I. Глобальная и/или региональная дисфункция и структурные изменения	Большие критерии	Значительная дилатация и снижение ФВ ПЖ при отсутствии или только незначительном ухудшении ЛЖ Локальные аневризмы ПЖ (акинетичные или дискинетичные зоны с диастолическим выбуханием) Значительная сегментарная дилатация ПЖ
	Малые критерии	Умеренная общая дилатация ПЖ и/или снижение ФВ при нормальном ЛЖ. Умеренная сегментарная дилатация ПЖ Региональная гипокинезия ПЖ
II. Характеристика ткани стенок	Большие критерии	Замещение соединительной и жировой тканью миокарда
	Малые критерии	Волны эpsilon или локальное увеличение длительности комплекса QRS в правых грудных отведениях (V ₁ –V ₃)
III. Аномалии реполяризации / депполяризации	Большие критерии	Инверсия T-волны в правых V ₂ и V ₃ грудных отведениях, у пациентов старше 12 лет при отсутствии блокады ПНПГ Поздние потенциалы желудочков
	Малые критерии	ЖТ с постоянной или транзиторной блокадой ЛНПГ по данным ЭКГ, суточного мониторирования и пробы с нагрузкой Частая ЖЭ (>1000/сут)
IV. Семейный анамнез	Большие критерии	Наследственный характер патологии, подтвержденный данными аутопсии или при операции
	Малые критерии	Внезапная смерть родственников моложе 35 лет с предполагаемой АДПЖ Данные семейного анамнеза (клинический диагноз, основанный на настоящих критериях)

двух малых, либо четырех малых критериев. Информативность и диагностическая значимость предложенных критериев требует проверки в условиях длительного проспективного наблюдения за большим числом больных.

Необходимость создания общепринятых критериев была 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 эндомикардиальной биопсии. Для диагностики АДПЖ также важное значение имеют электрокардиография, эхокардиография, радиоизотопная ангиография, магнитно-резонансная томография.

Электрокардиография

Большую диагностическую ценность имеет обычная 12-канальная ЭКГ, которая позволяет заподозрить наличие заболевания. Уширение комплекса *QRS* более 110 мс в отведениях ЭКГ с V_1 по V_3 является большим критерием и приобретает особую значимость, если дисперсия продолжительности комплексов *QRS* превышает 50 мс при наличии блокады правой ножки пучка Гиса [23].

Отношение длительности комплекса *QRS* в отведении V_2 к *QRS* в V_4 , а также отношение суммы величины *QRS* в отведениях V_1 и V_3 к сумме *QRS* в отведениях V_4 и V_6 имеет большую диагностическую ценность, чем регистрация в отведении V_1 *QRS*, более или равного 110 мс [1].

В 50% случаев отмечаются отклонение электрической оси сердца вправо и различные степени блокады в системе 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 (см. табл.).

Инверсия *T*-зубца в правых грудных отведениях — один из наиболее частых ЭКГ-симптомов АДПЖ, обнаруживается у 70–75% пациентов, перенесших хотя бы один пароксизм ЖТ. Прогрессирование патологии находит свое отражение в динамике ЭКГ-параметров (рис. 3) [32]. Инверсия зубцов *T* во всех прекардиальных отведениях коррелирует с вовлечением в патологический процесс ЛЖ [21] и при наличии ЖТ указывает на высокий риск ее рецидивирования.

В правых грудных отведениях в 30% случаев на сегменте *QT* регистрируются эpsilon-волны. Это низкоамплитудные электрические потенциалы, которые регистрируются в виде зазубрины в конце

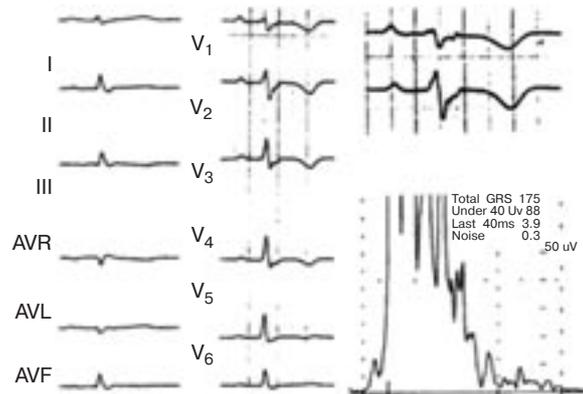


Рис. 3. ЭКГ пациента с АДПЖ, АВ-блокада I степени: длительность *QRS* в отведении V_1 равна 173 мс, эpsilon-волна на сегменте *QT*, инверсия *T*-зубца в правых грудных отведениях. В правой верхней части рисунка представлена ЭКГ отведения V_1 – V_2 , где более отчетливо регистрируется эpsilon-волна, в нижней части ЭКГ ВР с поздними потенциалами.

QRS-комплекса и в начале сегмента *ST* (см. рис. 3). Они высокоспецифичны для АДПЖ и являются отражением задержанной деполяризации миокарда ПЖ [36].

ЭКГ высокого разрешения

При проведении ЭКГ высокого разрешения (ВР) поздние потенциалы желудочков (ППЖ) выявляются у 50–80% больных с АДПЖ и документированной пароксизмальной ЖТ [33] и отражают задержанную деполяризацию миокарда. Как и другие изменения ЭКГ при АДПЖ, изменения на ЭКГ ВР более выражены в правых прекардиальных отведениях, чем в левых [36]. ППЖ могут не обнаруживаться при локальном поражении небольшого сегмента миокарда ПЖ, однако у таких пациентов не исключен риск 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 ЖТ у больных с АДПЖ и документированными неустойчивыми пароксизмами ЖТ [53].

Частота выявления поздних потенциалов желудочков коррелирует с длительностью и тяжестью аритмического анамнеза. Вероятность их регистрации выше при устойчивых, чем при нестабильных ЖТ. В настоящее время регистрация поздних потенциалов желудочков является диагностическим критерием АДПЖ, но, к сожалению, он обладает низкой чувствительностью и специфичностью [17]. При оценке вариабельности сердечного ритма у подавляющего большинства больных отмечается значительное снижение параметров временного анализа и преобладание низкочастотных составляющих спектрального анализа. Это свидетельствует о

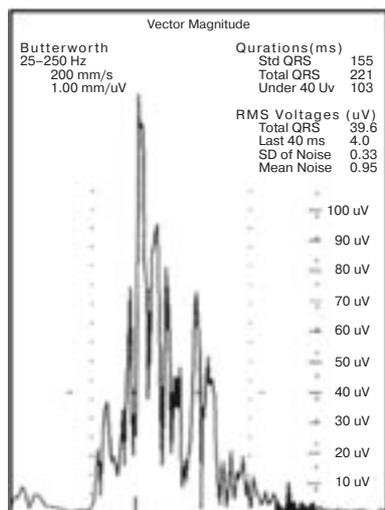


Рис. 4. ЭКГ ВР у пациента с АДПЖ. Регистрируются поздние потенциалы желудочков (*QRS* более 221 мс) со значительным увеличением амплитуды конечной части *QRS*-комплекса.

гиперсимпатикотонии и наряду с положительными данными пробы с физической нагрузкой может служить косвенным показанием к назначению антиаритмических препаратов, обладающих β -адреноблолирующей активностью, с целью предупреждения пароксизмов ЖТ, которые в большинстве случаев являются катехоламинзависимыми (рис. 4).

Эхокардиография

Эхокардиография применяется для оценки функции и размеров ПЖ и ЛЖ. Наиболее характерными изменениями при АДПЖ являются гипокинез 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, локальные аневризмы и области дискинеза с диастолическим выбуханием, которые чаще определяются в нижнебазальном сегменте ПЖ [2, 21]. Нарушения структуры и функции миокарда ПЖ должны оцениваться в нескольких областях, включая приточный отдел, тело и выносящий тракт, так как поражение, особенно на начальном этапе, носит очаговый характер [18].

Другими важными параметрами ЭхоКГ являются конечный систолический и конечный диастолический размеры ПЖ, а также соотношение конечных диастолических размеров ПЖ и ЛЖ. Соотношение более 0,5 обладает чувствительностью 86%, специфичностью 93% и предсказующей ценностью 86% для диагностики АДПЖ [31, 34].

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 [21]. Однако в случае локализованных участков жирового и/или фиброзно-жирового перерождения крайне сложно идентифицировать указанную аномалию.

Рентгеноконтрастная вентрикулография

Рентгеноконтрастная вентрикулография по-прежнему рассматривается многими авторами как метод выбора для оценки структуры и функции ПЖ [21, 36]. Рентгеноконтрастная вентрикулография 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 выявляются пролапс и недостаточность трикуспидального клапана (рис. 5).

Сочетание выбухания передней стенки ПЖ, субтрикуспидальной области и гипертрофии трабекул характеризуется 96% специфичностью и 87,5% чувствительностью в отношении диагноза АДПЖ [16, 20, 36, 40].

Компьютерная и магнитно-резонансная томография

Компьютерная томография (КТ) и МРТ — два наиболее современных метода, позволяющих 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 [50].

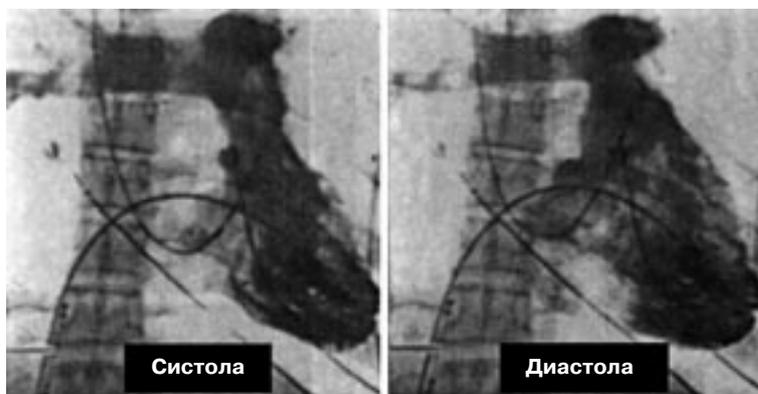


Рис. 5. Вентрикулография при АДПЖ: расширение ВТПЖ, аневризматическое выбухание в области верхушки ПЖ и ВТПЖ.

МРТ позволяет хорошо различать жировую ткань и миокард. Однако присутствие в норме эпикардиального и перикардиального жира создает трудности в идентификации интрамиокардиальной жировой ткани [15]. МРТ в кинорежиме 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 сегментарной дилатации, а также оценить состояние сократительной функции миокарда ПЖ [42]. В настоящее время считается, что методика может заменить ангиографию и, возможно, биопсию в диагностике этой патологии при условии возможности расчета процентного содержания жировой и фиброзной ткани в миокарде [20].

Сцинтиграфия миокарда

Использование радиоизотопной сцинтиграфии миокарда у пациентов с АДПЖ выявляет нарушение контрактильности миокарда.

Гистологический анализ

Эндомиокардиальная биопсия обычно проводится в области соединения перегородки и передней стенки правого желудочка. Критериями диагностики является доля фиброзной и жировой ткани в биоптате. При АДПЖ жировая составляющая превышает 3,21%, а фиброзная ткань — 40,38%. Чувствительность этой методики составляет 67%, специфичность — 92% [7].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АДПЖ

Лечение больных с аритмогенной дисплазией ПЖ является сложной клинической проблемой. Первой попыткой воздействия на субстрат тахикардии была вентрикулотомия в зоне наиболее ранней эпикардиальной активации, выполненная G. Guiraudon и соавт. в 1982 г. В последующем эта группа авторов предложила операцию полной изоляции свободной стенки ПЖ, которая не нашла широкого распространения в связи с частым развитием правожелудочковой недостаточности в послеоперационном периоде. Модификация методики с частичной изоляцией свободной стенки правого желудочка также не вошла в широкую практику из-за частых рецидивов аритмии [30]. Описаны отдельные случаи длительного эффекта изоляции ПЖ при незначительном снижении его функции на фоне двухкамерной стимуляции [44]. Одним из вариантов хирургического лечения АДПЖ можно считать трансплантацию сердца.

В настоящее время для лечения пациентов с диагнозом АДПЖ используют антиаритмические препараты, катетерную радиочастотную абляцию, имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов.

Антиаритмическая терапия

Опыт медикаментозного лечения желудочковых нарушений ритма сердца у больных с АДПЖ относительно невелик и ограничивается результатами ряда небольших исследований, которые не формируют достаточной доказательной базы. Больным с умеренно выраженными изменениями ПЖ и отсутствием каких-либо жалоб рекомендуется профилактическое назначение β -адреноблокаторов. Использование препаратов этой группы позволяет снизить степень адренергических влияний на сердце, возникающих при физических и эмоциональных нагрузках, и тем самым снизить риск развития аритмических событий. В случаях выявления частой желудочковой экстрасистолии высоких градаций, эпизодов желудочковой тахикардии рекомендуется помимо β -адреноблокаторов назначение антиаритмических препаратов. Показано, что наиболее эффективным средством медикаментозной профилактики пароксизмов ЖТ у этих пациентов является соталол, объединяющий в себе действие неселективного β -блокатора и антиаритмика III класса [56].

Амиодарон, демонстрирующий эффекты антиаритмического препарата III класса, симпатолитика (α - и β -блокатора), блокатора кальциевых каналов (IV класс), имеющий репутацию «препарата № 1», когда речь идет о первичной и вторичной профилактике внезапной смерти у постинфарктных больных и пациентов с недостаточностью кровообращения, по-видимому, также должен занимать место в первом ряду средств лечения больных с АДПЖ. Однако сегодня нет данных специально проведенных исследований, которые подтвердили бы это положение. Использование препаратов I, особенно IC класса, в лечении пациентов с АДПЖ нецелесообразно ввиду низкой эффективности и высокого риска аритмогенного действия, как и при других видах патологии, протекающих с дилатацией полостей сердца и снижением сократимости миокарда.

Даже при правильно поставленном диагнозе возможности консервативной терапии невелики: эффективность антиаритмических препаратов (ААП) составляет 40–50% на ранних стадиях заболевания; причем монотерапия, как правило, оказывается недостаточной и требуется сочетание 2–3 ААП, что увеличивает частоту возникновения побочных, в том числе проаритмогенных, эффектов.

Катетерная радиочастотная абляция

Метод катетерной радиочастотной абляции (РЧА) может быть использован у больных с ЖТ, производимой с помощью электростимуляции при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования. Применение радиочастотного воздействия на миокард направлено на разруше-

ние 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% [14]. Вместе с тем отмечается и высокая частота (до 60%) отсроченных рецидивов ЖТ, что требует проведения повторных процедур. G. Fontaine и соавт. [24] сообщают об эффективности процедуры РЧА 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 РЧА. Данные о влиянии этого метода лечения на прогноз жизни пациентов с АДПЖ отсутствуют.

Имплантация кардиовертера-дефибрилятора

Рандомизированных исследований по применению этого метода лечения у пациентов с АДПЖ не проводилось. В настоящее время известны результаты только одного крупного многоцентрового исследования по применению имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) с целью первичной и вторичной профилактики внезапной смерти у больных с АДПЖ (DARVIN STUDY) [46]. В исследование включены 132 больных в 22 центрах Северной Италии и в 1 центре США. У 78% больных ранее уже регистрировались эпизоды ЖТ и внезапной смерти (группа вторичной профилактики), а у 22% имелись только факторы риска возникновения ЖТ (группа первичной профилактики). Срок наблюдения после имплантации ИКД составил в среднем 39 месяцев. Частота развития ЖТ была сходна в обеих группах: 7 и 7,4% в год соответственно.

Почти у 50% больных, вошедших в исследование, за время наблюдения хотя бы однажды регистрировалось включение ИКД в ответ на ЖТ или фибрилляцию желудочков. Независимыми факторами развития ЖТ явились: молодой возраст, анамнез уже пережитых эпизодов внезапной смерти, нарушения гемодинамики во время пароксизма ЖТ, а также результаты клинико-инструментального обследования, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс миокарда ЛЖ. Необходимо отметить повышенный риск осложнений, связанных с имплантацией ИКД, у данной категории больных. Прежде всего, это более высокая вероятность перфорации измененного миокарда ПЖ трансвенными электродами во время операции. К тому же структурно и электрически измененный миокард генерирует низкоамплитудные электрические сигналы и характеризу-

ется более высокими порогами стимуляции и дефибрилляции. Все это отрицательно сказывается на эффективности работы ИКД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Базаев В. А., Кабаев У. Т. Аритмогенная дисплазия правого желудочка // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. — 2003. — Т. 4, № 8.
2. Голицын С. П., Бакалов С. А., Нестеренко Л. Ю., Харлап М. С. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: современные подходы к диагностике и лечению // Сердце. — 2004. — Т. 3, № 4.
3. Джанашия П. Х., Круглов В. А., Назаренко В. А., Николенко С. А. Кардиомиопатии и миокардиты. — М., 2000. — С. 66–69.
4. Фомина И. Г., Синуцын В. Е., Синуцына М. Г. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка // Вестн. аритмол. — 2003. — № 31.
5. Alizad A., Seward J. B. Echocardiographic features of genetic diseases. Part 1. Cardiomyopathy // J. Amer. Soc. Echocardiogr. — 2000. — Vol. 13. — P. 73–86.
6. Angelini A., Thiene G., Boffa G. M. et al. Endomyocardial biopsy in right ventricular cardiomyopathy // Int. J. Cardiol. — 1993. — Vol. 40. — P. 273–282.
7. Angelini A., Thiene G., Boffa G. et al. Endocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (abstract) // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1993. — Vol. 21. — P. 259a.
8. Basso C., Thiene G., Corrado D. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Dysplasia, dystrophy or myocarditis? // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P. 983–991.
9. Bharati S., Feld A. W., Bauernfeind R. A. et al. Hypoplasia of the right ventricular myocardium with ventricular tachycardia // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1983. — Vol. 107. — P. 249–253.
10. Boffa G. M., Thiene G., Nava A. et al. Cardiomyopathy: A necessary revision of the WHO classification // Int. J. Cardiol. — 1991. — Vol. 30. — P. 1–7.
11. Brugada J., Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden death // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 1997. — Vol. 8. — P. 325–331.
12. Burke A. P., Farb A., Tashko G., Virmani R. Right ventricular cardiomyopathy and fatty infiltration of the right ventricular myocardium: Are they different diseases? // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 1571–1580.
13. Corrado D., Buja G., Basso C. et al. Clinical diagnosis and management strategies in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // J. Electrocardiol. — 2000. — Vol. 33. — P. 49–55.
14. Corrado D., Basso C., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Diagnosis, prognosis, treatment // Heart. — 2000. — Vol. 83. — P. 588–595.
15. Corrado D., Fontaine G., Marcus F. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Need for an international registry // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. e101–106.
16. Corrado D., Basso C., Thiene G. Spectrum of clinicopathologic manifestation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A multicenter study // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1997. — Vol. 30, № 6. — P. 1512–1520.
17. Fauchier J.-P., Fauchier L., Babuty D. et al. Time-domain signal-averaged electrocardiogram in non-ischemic ventricular tachycardia // PACE. — 1996. — Vol. 19. — P. 231–244.
18. Foale R. A., Nihoyannopoulos P., Ribeiro P. et al. Right ventricular abnormalities in ventricular tachycardia of right ventricular origin: Relation to electrophysiological abnormalities // Brit. Heart J. — 1986. — Vol. 56. — P. 45–54.
19. Fontaine G., Fontaliran F., Frank M. D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies clinical forms and main differential diagnoses // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 1532–1535.
20. Fontaine G., Protonotarios N., Fontaliran F. Pathology of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies, dysplasia and naxos disease: clinical, pathological and nosological classification. Cardiac arrhythmias pacing and electrophysiology / The expert view, ed. Panos E. Vardas. — 1998. — Vol. 13. — P. 97–104.

21. Fontaine G., Fontaliran F., Herbert J. L. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Ann. Rev. Med.* – 1999. – Vol. 50. – P. 17–35.
22. Fontaine G., Guiraudon G., Frank R. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A previously unrecognized syndrome (abstract) // *Circulation.* – 1979. – Vol. 59 (Suppl. II). – P. 65.
23. Fontaine G., Sohal P. S., Pioto O. et al. Parietal block superimposed on right bundle branch block: A new ECG marker of right ventricular dysplasia (abstr.) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 29. – P. 110A.
24. Fontaine G., Tonet J., Gallais Y. et al. Ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A 16-year experience // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2000. – P. 498–506.
25. Fornes P., Ratel S., Lecomte D. Pathology of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: An autopsy study of 20 forensic cases // *J. Forensic. Sci.* – 1998. – Vol. 43. – P. 777–783.
26. Franz W., Muller O. J., Katus H. A. Cardiomyopathies: From genetics to the prospect of treatment // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1627–1637.
27. Grumbach I. M., Heim A., Vonhof S. et al. Coxsackievirus genome in myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *Cardiology.* – 1998. – Vol. 89. – P. 241–245.
28. Gallo P., Amati G., Pelliccia F. Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Hum. Pathol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 948–952.
29. Giacca M., Severini G. M., Mestroni L. et al. Low frequency of detection by nested polymerase chain reaction of enterovirus ribonucleic acid in endomyocardial tissue of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 1033–1040.
30. Guiraudon G. et al. Total disconnection of the right ventricular free wall: Surgical treatment of right ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia // *Circulation.* – 1983. – Vol. 67. – P. 463–470.
31. Iliceto S., Izzi M., De Martino G., Rizzon P. Echo Doppler evaluation of right ventricular dysplasia // *Eur. Heart J.* – 1989. – Vol. 10 (Suppl. D). – P. 29–32.
32. Jaoude S. A., Leclercq J. F., Coumel P. Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease: Evidence for an evolving disease // *Ibid.* – 1996. – Vol. 17. – P. 1717–1722.
33. Kinoshita O., Fontaine G., Rosas F. et al. Time and frequency-domain analysis of the signal-averaged ECG in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Circulation.* – 1995. – Vol. 91. – P. 715–721.
34. Kisslo J. A. Two-dimensional echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Eur. Heart J.* – 1989. – Vol. 10 (Suppl. D). – P. 22–26.
35. Mallat Z., Tedjin A., Fontaliran F. et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1190–1196.
36. Marcus F., Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: A review // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1995. – Vol. 318. – P. 1298–1314.
37. Marcus F. I., Fontaine G., Guiraudon G. Right ventricular dysplasia: A report of 24 cases // *Circulation.* – 1982. – Vol. 65. – P. 384–399.
38. Marcus F., Towbin J., Zareba W. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C). A multidisciplinary study: Design and protocol // *Ibid.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2975–2978.
39. Maron B. J., Shirani J., Poliac L. C. et al. Sudden death in young competitive athletes: Clinical, demographic, and pathologic profiles // *JAMA.* – 1996. – Vol. 276. – P. 199–204.
40. McKenna W. J., Thiene G. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *Brit. Heart J.* – 1994. – Vol. 71, № 3. – P. 215–218.
41. Melberg A., Oldfors A., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy linked to chromosome 10q // *Ann. Neurol.* – 1999. – Vol. 46. – P. 684–692.
42. Molinari G., Sardanelli F., Gaita F. et al. Right ventricular dysplasia as a generalized cardiomyopathy? Findings of magnetic resonance imaging // *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol. 16. – P. 1619–1624.
43. Naccarella F. Malignant ventricular arrhythmias in patients with right bundle branch block and persistent ST segment elevation in V1–V3; a probable arrhythmogenic cardiomyopathy of right ventricle (Editorial comment) // *G. Ital. Cardiol.* – 1993. – Vol. 23. – P. 1219–1222.
44. Nimrhedkar K., Hilton C. et al. Surgery for ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1079–1084.
45. Peters S., Peters H., Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 71. – P. 243–250.
46. Rampazzo A., Nava A., Danielli G. A. et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23q24 // *Hum. Mol. Genet.* – 1994. – Vol. 3. – P. 959–962.
47. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathy // *Brit. Heart J.* – 1980. – Vol. 44. – P. 672–673.
48. Schmidt T., Gerckens U., Ortmeier D. et al. Brugada syndrome or ARVD (arrhythmogenic right ventricular dysplasia) or both? Significance and value of right precordial ECG changes // *Z. Kardiol.* – 2002. – Vol. 91, № 5. – P. 416–422.
49. Srivastava D., Thomsen T., Lin Q. et al. Regulation of cardiac mesodermal and neural crest development by the bHLH transcription factor, dHAND // *Nat. Genet.* – 1997. – Vol. 16. – P. 154–160.
50. Tada H., Shimizu W., Ohe T. et al. Usefulness of electron-beam computed tomography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Relationship to electrophysiological abnormalities and LV involvement // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 437–444.
51. Tiso N., Stephan D. A., Nava A. et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2) // *Hum. Mol. Genet.* – 2001. – Vol. 10. – P. 189–194.
52. Tonet J. L., Castro-Miranda R., Iwa T. et al. Frequency of supra-ventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Amer. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 67. – P. 1153.
53. Turrini P., Angelini A., Thiene G. et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Amer. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 1214–1219.
54. Virmani R., Robinowitz M., Clark M. A. et al. Sudden death and partial absence of the right ventricular myocardium // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1982. – Vol. 106. – P. 163–167.
55. Wesslen L., Pahlson C., Lindquist O. et al. An increase in sudden unexpected cardiac deaths among young Swedish orienteers during 1979–1992 // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 902–910.
56. Wichter T., Borggreffe M., Haverkamp W. et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease // *Circulation.* – 1992. – Vol. 86, № 1. – P. 29–36.
57. Williams G. T., Smith C. A. Molecular regulation of apoptosis: Genetic controls on cell death // *Cell.* – 1993. – Vol. 74. – P. 777–779.