

Трисветова Е.Л.

ДИАГНОСТИКА АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) относится к наследственным заболеваниям сердца с прогрессирующим замещением миокарда правого желудочка фиброзно-жировой тканью с вовлечением левого желудочка и межжелудочковой перегородки, с клиническими выраженными желудочковыми аритмиями и снижением систолической функции желудочков [1].

Упоминание об АКМП представлено в 1735 г. - G. Lancisi описал заболевание в книге «De Motu Cordis et Aneurismatibus». В 1961 г. S.D. Volta (Падуга) представил случай наследственного заболевания - кардиомиопатии, с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Термин «Аритмогенная дисплазия правого желудочка» предложен в 1977 г. G. Fontaine. В 1982 г. F.I. Marcus описал 24 случая заболевания с замещением нормального миокарда жировой и фиброзной тканью, и предложил назвать заболевание «Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия» или «Аритмогенная болезнь правого желудочка». Поскольку современное представление о АКМП включает изменения правого и левого (в 76%) желудочка, большинство исследователей использует термин «Аритмогенная кардиомиопатия» [2].

Частота АКМП в популяции составляет 1:1000-5000 населения, вместе с тем, учитывая первоначальное проявление заболевания в виде внезапной сердечной смерти, еще 30% составляют недиагностированные случаи [2,3]. Среди причин внезапной сердечной смерти у спортсменов в 10-15% выявляют АКМП [3]. Исследователи отмечают более высокую распространенность заболевания у мужчин по сравнению с женщинами (М:Ж=2,7:1), объясняя гендерную детерминированность влиянием половых гормонов и большей интенсивностью физических нагрузок. АКМП выявляют преимущественно у людей молодого возраста, вместе с тем описывают случаи диагностики заболевания в возрасте 13 -

73 лет. Известны географические регионы, в которых распространенность АКМП выше средних значений, например, в Греции (остров Наксос) и в Италии (Венеция) [2].

Этиология

В настоящее время существуют четыре теории причин развития АКМП [2]:

1. Теория дизонтогенеза - заболевание появляется в результате врожденной аномалии правого желудочка.

2. Теория дегенеративных изменений - заболевание обусловлено нарушением обмена веществ, при которых происходит постепенная замена кардиомиоцитов жировой и фиброзной тканью.

3. Воспалительная теория указывает на связь с перенесенным миокардитом, возникшим на фоне врожденной предрасположенности к инфекции (вирусной).

4. В теории апоптоза причиной гибели клеток миокарда и замещение их жировой и фиброзной тканью считают нарушение регуляции процесса запрограммированной клеточной смерти.

В сердце экспрессировано примерно 30 000 генов, в настоящее время идентифицированы гены, имеющие непосредственное отношение к процессам, происходящим в миокарде. К причинам наследственно обусловленных нарушений ритма сердца относят следующие основные классы белков: сократительных и цитоскелетных, ионных каналов и межклеточных контактов, трансмембранных переносчиков и их модуляторов [3,4]. АКМП относится к кардиомиопатиям, обусловленным мутацией генов, кодирующих белки, обеспечивающие межклеточное взаимодействие. Эти белки ответственны за плотность межклеточных соединений и крепления десмосом к кардиомиоциту. Изучены три группы генов, связанных с развитием АКМП: гены, кодирующие риаудиновые рецепторы (RyR2); гены, кодирующие фактор роста – TGF-beta 3; гены, коди-

рующие протеины межклеточного соединения (плакоглобин – JUP, десмоплакин – DSP, плакофилин-2 (PKP-2), десмоглеин-2 (DSG-2) и десмоколлин-2 (DSC-2). Мутации этих генов приводят к развитию изменений, характерных для АКМП (табл.1).

Таблица 1 - Известные молекулярно-генетические варианты АКМП [3]

| Фенотип | Тип наследования | Локус | Ген | Белок | Скелетная миопатия |
|---------|------------------|---------------|------------------------------|-----------------------|--------------------|
| АКМП2 | АД | 1q42.1-43 | Рианодиновый рецептор (RyR2) | Рианодиновый рецептор | Мышечная дистрофия |
| АКМП3 | АД | 14q12-q22 | неизвестный | - | - |
| АКМП4 | АД | 2q32.1-q32.3 | неизвестный | - | - |
| АКМП5 | АД | 3p21.3-3p25 | TMEM43 | - | - |
| АКМП6 | АД | 10p12-p14 | неизвестный | - | - |
| АКМП7 | АД | 10q22.3 | неизвестный | - | - |
| АКМП8 | АД | 6p24 | Десмоплакин (DES) | Десмоплакин | - |
| АКМП9 | АД | 12p11 | Плакохилин-2 | Плакохилин-2 | - |
| АКМП10 | АД | 18q12.1-q12.2 | Десмоглеин-2 (DSG2) | Десмоглеин-2 | - |
| АКМП11 | АД | 18q12.1 | Десмоколлин-2 (DSC2) | Десмоколлин-2 | - |

| | | | | | |
|---------------|----|---------|--------------------|-------------|---|
| АКМП | АР | 17q21 | Плакоглобин (PLAK) | Плакоглобин | - |
| АКМП | АР | 14q-24q | неизвестный | - | - |
| АКМП | АР | 6p24 | Десмоплакин (DES) | Десмоплакин | - |
| Нахос болезнь | АР | 17q21 | Плакоглобин (JUP) | Плакоглобин | - |

Наследственная этиология заболевания подтверждается в 30% случаев заболевания. В большинстве случаев наследование АКМП осуществляется по аутосомно-доминантному типу. Аутосомно-рецессивный тип наследования выявлен в семьях, где АКМП сочетается с пальмоплантарной кератодермией и другими нарушениями («шерстистые» волосы), обусловленными изменениями строения соединительной ткани.

Выделяют патогенетически подобный АКМП синдром Carvajal, возникающий в результате мутации гена десмоплакина (6p24), наследуемый по аутосомно-рецессивному типу.

Морфология

При морфологическом исследовании отмечают два варианта изменений: первый - частичное или полное замещение стенки правого желудочка жировой тканью при отсутствии фиброза и воспалительной инфильтрации с нормальной или увеличенной толщиной стенки; второй - замещение фиброзной и жировой тканью с воспалительными инфильтратами и уменьшением толщины стенки правого желудочка.

Патологический процесс начинается с эпикарда и волнообразно распространяется в сторону эндокарда. Замещение миокарда носит неоднородный характер: в толще фиброзно-жировой ткани остаются атрофированные волокна

миокарда. Типичными участками вовлечения в патологический процесс являются верхушка, приточный и выходной отделы правого желудочка [2].

Клинические признаки

По клинической картине заболевания выделяют четыре варианта течения АКМП [5]:

- скрытая или латентная форма, при которой внезапная сердечная смерть в результате фибрилляции желудочков является первым проявлением заболевания;
- аритмическая форма, для которой характерны желудочковые тахикардии: желудочковая экстрасистолия, пароксизмы или «пробежки» желудочковой тахикардии с широким комплексом QRS;
- с клиническими проявлениями - приступы сердцебиения, боль в области сердца;
- правожелудочковая сердечная недостаточность с/без нарушений ритма сердца.

Типичные жалобы пациентов с аритмической формой АКМП на сердцебиение, головокружение, синкопальные и пресинкопальные состояния, утомляемость появляются в детском или юношеском возрасте. Пресинкопальные и синкопальные состояния обусловлены пароксизмом или устойчивой желудочковой тахикардией.

Гетерогенность миокарда ПЖ (наличие мышечной, фиброзной и жировой ткани) с различными электрофизиологическими характеристиками является основанием для развития в дальнейшем нарушений ритма сердца. Опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца могут наблюдаться в течение жизни кардиомиоцитов в виде фибрилляции желудочков или позже в виде рецидивирующих желудочковых тахиаритмий, связанных с макро re-entry.

Ухудшение насосной функции правого желудочка приводит к расширению камер правого сердца, наряду с систолической дисфункцией появляется сердечная недостаточность.

Описано три подтипа АКМП: классический с поражением правого желудочка, два неклассических - бивентрикулярный (с поражением правого и левого желудочка) и с доминирующим поражением ЛЖ [2].

К основным механизмам аритмогенеза у пациентов с АКМП относят следующие:

- дисперсия рефрактерности, обусловленная наличием выживших кардиомиоцитов в участках фиброзно-жировой ткани;
- замедление внутрижелудочковой проводимости на фоне блокады правой ножки пучка Гиса;
- наличие электрической деполяризации в диастолу в зонах «медленного проведения» (появление поздних потенциалов желудочков).

Первым проявлением АКМП в 80% случаев становится синкопе или ВСС.

Диагностика

В 2010 г. F.Marcus et al. предложили критерии АКМП, позволяющие устанавливать определенный, сомнительный или возможный диагноз [2].

Определенный диагноз:

2 больших или 1 большой и 2 малых критерия, или

4 малых критерия из различных групп.

Сомнительный диагноз:

1 большой и 1 малый или 3 малых критерия из различных групп.

Возможный диагноз:

1 большой или 2 малых критерия из различных групп.

Критерии шести групп определяют по результатам инструментальных исследований (электрокардиографические - ЭКГ, эхокардиографические -

ЭхоКГ, магнитно-резонансной томографии - МРТ, ангиографии), гистологической картине и семейного анамнеза.

К основным показателям, позволяющим обосновать диагноз АКМП относятся следующие:

1. Глобальная или региональная дисфункция и структурные изменения (оценка по большим критериям)

Большие критерии

- 2D-Эхо - регионарная акинезия, дискинезия или аневризма и 1 из следующих критериев (позднедиастолических):
 - парастернальный доступ по длинной оси в выводной отдел PLAX RVOT ≥ 32 мм (PLAX/BSA ≥ 19 мм/мм²); парастернальный доступ по короткой оси в выводной отдел PSAX RVOT ≥ 36 мм (PSAX/BSA ≥ 21 мм/мм²); или фракционное изменение площади ≤ 33 %.
 - МРТ - регионарная акинезия или дискинезия, или диссинхронизм сокращения правого желудочка (ПЖ) и 1 из следующих критериев:
 - отношение КДО ПЖ к площади поверхности тела ≥ 110 mL/m² (мужчины) или ≥ 100 mL/m² (женщины); или ФВ ПЖ ≤ 40 %.
 - Ангиографии ПЖ - регионарная акинезия, дискинезия или аневризма ПЖ

2. Характеристика ткани стенки (оценивают по большим и малым критериям)

Большие критерии

- Остаточное количество кардиомиоцитов < 60 % по данным морфометрического анализа с фиброзным замещением миокарда свободной стенки ПЖ в ≥ 1 образце с/без жирового замещения ткани (электронная микроскопия биоптата - ЭМБ).

Малые критерии

- Остаточное количество кардиомиоцитов 60–75 % по данным морфометрического анализа с фиброзным замещением миокарда свободной стенки ПЖ в ≥ 1 образце с/без жирового замещения ткани (ЭМБ).

3. Нарушения реполяризации (оценивают по большим и малым критериям)

Большие критерии

- Инверсия зубца Т в правых грудных отведениях (V1, V2 и V3) у лиц в возрасте старше 14 лет при отсутствии полной блокады ПНПГ

Малые критерии

- Инверсия зубца Т в отведениях V1 и V2 у лиц в возрасте старше 14 лет (при отсутствии полной блокады ПНПГ) либо в V4, V5 или V6.

- Инверсия зубца Т в правых грудных отведениях V1, V2, V3 и V4 у лиц в возрасте старше 14 лет при наличии полной блокады ПНПГ

4. Нарушения деполяризации/проводимости (оценивают по большим и малым критериям)

Большие критерии

- Эпсилон-волна (воспроизводимые низкоамплитудные сигналы между концом комплекса QRS и началом Т-волны) в V1–V3;

Малые критерии

- Поздние потенциалы ≥ 1 из трех параметров при отсутствии продолжительности комплекса QRS > 110 мс на стандартной ЭКГ

- Продолжительность фильтрованного комплекса QRS ≥ 114 мс

- Продолжительность терминальной части комплекса QRS (низкоамплитудные сигналы ≤ 40 мкВ) ≥ 38 мс. Среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS ≤ 20 мкВ

-Продолжительность терминальной активации QRS ≥ 55 мс, измеряемая от самого низкого уровня зубца S до конца комплекса QRS, включая R', в V1, V2 или V3 при отсутствии полной блокады ПНПГ.

5. Аритмии (оценивают по большим и малым критериям)

Большие критерии

- Неустойчивая или устойчивая ЖТ с графикой блокады передневерхнего разветвления ЛНПГ (отрицательный или неопределенный комплекс QRS в отведениях II, III, aVF и положительный в aVL)

Малые критерии

- Неподтвержденная или подтвержденная ЖТ с графикой блокады задне-нижнего разветвления ЛНПГ (положительный комплекс QRS в отведениях II, III, aVF и отрицательный в aVL) или неизвестной осью.

- Более 500 желудочковых экстрасистол за 24 ч.

6. Семейный анамнез (оценивают по большим и малым критериям)

Большие критерии

-Подтвержденная АКМП у родственников первой линии в соответствии с диагностическими критериями.

-АКМП у родственников первой линии, подтвержденная данными аутопсии или при хирургическом вмешательстве.

-Идентификация патологической мутации у пациента при проведении исследования, которая ассоциируется или, возможно, ассоциируется с АКМП.

Малые критерии

-Наличие АКМП у родственников первой линии, у которых невозможно установить семейный характер заболевания в соответствии с критериями.

-Преждевременная ВСС (у лиц в возрасте моложе 35 лет) вследствие предполагаемой АКМП у родственников первой линии.

- АКМП, установленная патогистологически или в соответствии с критериями у родственников второй линии.

Диагностические критерии имеют относительный характер, вследствие того, что результаты многих исследований недостаточно стандартизированы и не лишены субъективной оценки. Дилатацию сегмента либо всего ПЖ определяют как умеренную в случае различий в 2-3 стандартных отклонений. При превышении значений более 3 стандартных отклонений считают, что имеется выраженная дилатация ПЖ.

Фиброзно-жировую инфильтрацию ПЖ наблюдают у пациентов пожилого и старческого возраста. Для АКМП характерны жировые отложения в субэпикардальных и интрамуральных слоях миокарда. Определены пороговые значения морфологических признаков: наличие $<45\%$ кардиомиоцитов, $>40\%$ фиброза и $>3\%$ жировой ткани (чувствительность 67% и специфичность $>90\%$ при наличии, по крайней мере, одного из перечисленных параметров). Выявление при жировой и фиброзной инфильтрации тканей $<45\%$ кардиомиоцитов, считают признаком АКМП; $45-70\%$ кардиомиоцитов – результат неопределенный, $>70\%$ – результат биопсии не подтверждает диагноз АКМП [4].

Стратификация риска ВСС

Высокий риск смерти в результате ВСС при АКМП отмечают у детей с синкопальными состояниями и семейными случаями ВСС. Неблагоприятный прогноз отмечают у взрослых пациентов с синкопе, повторными эпизодами желудочковой тахикардии, и подтвержденными структурными изменениями правого желудочка (табл.2).

К критериям стратификации риска ВСС относятся следующие [6]:

- Диффузная дилатация ПЖ,
- Вовлечение ЛЖ,
- Дисфункция/дилатация правого желудочка + индукция устойчивой ЖТ,
- Остановка сердца или фибрилляция желудочков,
- Семейный анамнез АКМ и внезапной смерти,
- Синкопе,

- Поздние желудочковые потенциалы + дисфункция правого желудочка,
- Желудочковая тахикардия,
- Программируемая стимуляция желудочков,
- Дисперсия интервала QT,
- Желудочковая экстрасистолия.

Таблица 2 - Рекомендации для клинического ведения и профилактики ВСС у пациентов с АКМП (J. Brugada, J. Fernández-Armenta, 2012):

| Подгруппы | Маркеры риска | Рекомендации | Исследование | ИКД |
|-------------------------------------|--|---|---|-------------------------|
| Определенная АКМП высокий риск | Устойчивая ЖТ, необъяснимые другими причинами синкопе, эпизод ВСС | Уменьшить физические нагрузки, избегать соревновательных видов спорта, β -блокаторы | Ежегодно ЭКГ, ЭхоКГ или МРТ, СХМ с нагрузочными тестами | Рекомендуется |
| Определенная АКМП умеренный риск | Обширное изменение миокарда (тяжелая дисфункция ПЖ, участие ЛЖ, неустойчивая ЖТ) | Уменьшить физические нагрузки, избегать соревновательных видов спорта, β -блокаторы | Ежегодно ЭКГ, ЭхоКГ или МРТ, СХМ с нагрузочными тестами | Рассмотреть возможность |
| Определенная АКМП низкий риск | Определенный диагноз АКМП | Уменьшить физические нагрузки, избегать соревновательных видов спорта, β -блокаторы | Ежегодно ЭКГ, ЭхоКГ или МРТ, СХМ с нагрузочными тестами | Не рекомендуется |
| Бессимптомные носители мутации | Бессимптомная мутация у родственника | Уменьшить физические нагрузки, избегать соревновательных видов спорт | Ежегодно ЭКГ, ЭхоКГ или МРТ, СХМ с нагрузочными тестами | Не рекомендуется |

Примечание: АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ЖТ – желудочковая тахикардия, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, ЭКГ - электрокардиография,

ЭхоКГ – эхокардиография, СХМ – суточное холтеровское мониторирование ЭКГ, МРТ – магнитно-резонансная томография, ИКД - имплантируемый кардиостимулятор

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз АКМП проводят с заболеваниями сердца, характерными признаками которых являются аритмии, увеличение размеров правых отделов сердца, застойная сердечная недостаточность: ДКМП - определяют бивентрикулярную дилатацию и застойную сердечную недостаточность клинически могут имитировать симптомы АКМП с вовлечением левого желудочка. По результатам ЭКГ- и МРТ различают эти поражения миокарда. Болезнь Uhl - редкое заболевание, характеризующееся полным отсутствием миокарда правого желудочка, что приводит к резкому истончению стенки правого желудочка (пергаментному правому желудочку). При аномалии Uhl отсутствует семейный анамнез, редко развиваются аритмии, клиническая манифестация заболевания встречается в детском возрасте, отсутствуют инструментальные признаки АКМП [5].

Таким образом, совокупность клинической картины с ранним началом заболевания с желудочковых аритмий или сердечной недостаточности, либо с жалоб пациента на болевые ощущения в области сердца и перебои в работе сердца, семейный анамнез, результаты ЭКГ и комплексного инструментального исследования, включающего ЭхоКГ, МРТ, в ряде случаев морфологического исследования биоптата миокарда, позволит диагностировать АКМП. Несмотря на редкую встречаемость заболевания, неблагоприятный прогноз у лиц молодого трудоспособного возраста, обуславливает своевременный диагностический поиск и проведение первичной и вторичной профилактики ВСС.

Литература

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Re-

search and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113: 1807-1816.

2.Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., Basso C., Baucé B., Bluemke D.A., Calkins H., Corrado D., Cox M.G., Daubert J.P., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010;121:1533–1541.

3.Anderson E.L. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Fam Physician*. 2006;73(8):1391-1398.

4.Basso C., Corrado D., Marcus F.I., Nava A., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009;373(9671):1289-1300.

5.Groeneweg J., Bhonsale A., James C., et al. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:437–446.

6.Corrado D., Wichter T., Lin M.S., et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015;36:3227–3237.

Репозиторий БГМУ