

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.1.2168>

ПЕРЕСМОТРЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО ДИАГНОСТИКЕ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (2023)

С.М. Комиссарова¹, Н.М. Ринейская¹, А.А. Ефимова¹, Н.Н. Чакова²

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь¹

ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь²

kom_svet@mail.ru

УДК 616.124.3-008.318-07-071

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, критерии диагностики, обновленные рекомендации.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. С.М. Комиссарова, Н.М. Ринейская, А.А. Ефимова, Н.Н. Чакова. Пересмотренные клинические рекомендации европейской рабочей группы по диагностике аритмогенной кардиомиопатии (2023). *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 1, С. 2168–2180.

Для улучшения диагностики аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) в 2023 г. ведущие европейские эксперты приняли обновленные рекомендации и консенсусный документ с усовершенствованными критериями диагностики АКМП (на основе модифицированных ITF критериев 2010 г. и Падуанских критериев 2020 г.).

В представленной статье освещены основные аспекты диагностики и опыт практического применения новых критериев для распознавания различных фенотипов АКМП.

REVISED EUROPEAN TASK FORCE DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY (2023)

S. Komissarova¹, N. Rineiska¹, A. Efimova¹, N. Chakova²

State Institution Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus¹

Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences, Minsk, Belarus²

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy, diagnostic criteria, updated recommendations.

FOR REFERENCES. S. Komissarova, N. Rineiska, A. Efimova, N. Chakova. Revised european task force diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy (2023). *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 1, pp. 2168–2180.

In order to improve the diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) in 2023, leading European experts validated new recommendations and a consensus report with augmented criteria for diagnosis of ACM (based on modified ITF criteria 2010 and Padua criteria 2020).

The article highlights the crucial aspects of diagnosis and practical experience of novel criteria for the recognition of various phenotypes of ACM.

Введение

На Конгрессе Европейского общества кардиологов 2023 года (ESC-2023) рабочая группа ESC обновила существующие клинические рекомендации по кардиомиопатиям, включив новые фенотипические описания для

упрощения терминологии и одновременно для обеспечения концептуальной основы для диагностики и лечения кардиомиопатий [1].

Наиболее важные изменения в рекомендациях касаются группы состояний, которые включались под общим термином «аритмогенная кардиомиопатия» (АКМП), характе-

ризующейся структурно-функциональными нарушениями миокарда и желудочковой аритмией.

Нозологическое определение АКМП является открытым вопросом и представляет собой сложный аспект. Первоначально в клинической практике использовался термин «аритмогенная дисплазия правого желудочка или правожелудочковая кардиомиопатия» (АКПЖ). Хотя классическая АКПЖ рассматривалась как заболевание, связанное с правым желудочком (ПЖ), даже первые его описания указывали на высокую распространенность фиброзно-жирового замещения в левом желудочке (ЛЖ). Тем не менее, первые диагностические критерии, предложенные в 1994 году и пересмотренные международной целевой группой ITF в 2010 г. (International Task Force, Международная целевая группа, Marcus F, et al, 2010) были сосредоточены на правом желудочке без упоминания о левом желудочке [2]. И только в 2020 году были предложены Падуанские диагностические критерии, охватывающие как правые, так и левые отделы сердца при АКМП [3].

Однако в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению кардиомиопатий 2023 г. настоятельно рекомендуется придерживаться терминологии «аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка» и применять для диагностики этого заболевания модифицированные критерии ITF 2010 г., поскольку Падуанские диагностические критерии еще не прошли внешнюю валидацию [1].

Несмотря на убедительные рекомендации ESC 2023 г. использовать только терминологию «аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка» и применять в диагностических целях критерии ITF 2010 г., ряд европейских экспертов предлагают более широкое определение АКМП, охватывающее весь фенотипический спектр этого заболевания. Учитывая растущую осведомленность о важности диагностики левосторонних вариантов АКМП, растущее признание диагностической ценности магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для выявления фиброза (LGE)/ рубца миокарда ЛЖ и дополнительной диагностической роли критериев электрокардиографии (ЭКГ) левого желудочка и желудочковых аритмий из ЛЖ, возникла настоятельная необходимость собрать международно признанных экспертов для пересмотра и стандартизации клинической диагностики всего фенотипического спектра АКМП.

В октябре 2023 г. был опубликован Европейский Консенсусный документ международных экспертов и предложены рекомендации по современному диагностическому подходу ко всему фенотипическому спектру АКМП [4]. Предлагаемые критерии представ-

ляют собой конкретную реализацию улучшений, предложенных в отчете международных экспертов за 2019 год [5], и уточнение Падуанских критериев за 2020 год [3], с особым вниманием на идентификацию негенетических заболеваний (фенокопий), которые могут соответствовать диагностическим критериям АКМП, в основном левосторонних вариантов.

АКМП представляет собой кардиомиопатию с вовлечением ПЖ, ЛЖ или обоих желудочков и включает в себя следующие фенотипы заболевания: 1) классический фенотип АКПЖ (также называемый праводоминантным), характеризующийся поражением ПЖ без обнаруживаемых нарушений ЛЖ; 2) фенотип аритмогенной бивентрикулярной кардиомиопатии, характеризующийся поражением как ПЖ, так и ЛЖ; 3) фенотип аритмогенной кардиомиопатии ЛЖ (также называемый леводоминантным или левожелудочковым фенотип), характеризующийся поражением ЛЖ без вовлечения ПЖ. Подобно предыдущим системам оценки 2010 г. и 2020 г. диагноз основан на многопараметрическом подходе, охватывающем 6 категорий: 1) морфологические и функциональные желудочковые аномалии; 2) структурные аномалии миокарда на основе данных о тканевой характеристике; 3) деполаризационные и 4) реполяризационные ЭКГ-изменения; 5) желудочковые аритмии и 6) семейный анамнез/генетические данные.

Внедрение МРТ с отсроченным контрастированием для идентификации фенотипических вариантов АКМП является решающим и наиболее важным новшеством, в то время как остальные обновления представляют собой диагностические усовершенствования. В таблице 1 представлены критерии поражения ПЖ и ЛЖ по каждой категории.

Пороговые значения критериев КДО – конечно-диастолического объема (КДО) и фракции выброса (ФВ) Европейской рабочей группы представлены в таблице 2.

В Консенсусном документе представлена интерпретация каждого из критериев диагностики (таблица 1).

Морфофункциональные нарушения можно выявить с помощью эхокардиографии, МРТ сердца и желудочковой ангиографии. Важно отметить, что морфофункциональные нарушения желудочков должны оцениваться с использованием комплексного мультимодального подхода к визуализации и результаты визуализации должны быть интегрированы в клинический контекст. Для диагностической специфичности основной морфофункциональный критерий ПЖ требует, чтобы дилатация ПЖ (основанная на измерениях объема в зависимости от пола и индексированная по площади поверхности тела) или систолическая дисфункция ПЖ были связаны с крупными региональными

Таблица 1.
Критерии Европейской целевой группы для диагностики аритмогенной кардиомиопатии

Категории	Правожелудочковый фенотип	Левожелудочковый фенотип
I. Морфофункциональные аномалии желудочков	<p>Большие критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> Региональная акинезия ПЖ, дискинезия или аневризма <p><i>плюс один из следующих:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> глобальная дилатация ПЖ (увеличение конечно-диастолического объёма (КДО) ПЖ в соответствии с номограммой для возраста, пола и площади поверхности тела (ППТ)) по данным визуализирующего метода исследования; <p><i>или</i></p> <ul style="list-style-type: none"> глобальная сократительная дисфункция ПЖ (уменьшение фракции выброса (ФВ) ПЖ в соответствии с номограммой для возраста и пола). <p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Региональная акинезия ПЖ, дискинезия или аневризма свободной стенки ПЖ. 	<p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Глобальная сократительная дисфункция, с или без дилатации ЛЖ (увеличение КДО ЛЖ в соответствии с номограммой для возраста, пола и ППТ) по данным визуализирующего метода исследования.
II. Структурные аномалии миокарда	<p>Большой критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Фиброзное замещение миокарда в одном и более образце, с или без жировой инфильтрации, подтвержденное при гистологии. <p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Однозначный фиброз миокарда ПЖ (подтвержден в двух ортогональных проекциях) в одном и более сегментах ПЖ (исключая трехстворчатый клапан). 	<p>Большой критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> «Кольцеобразный» фиброз ЛЖ (субэпикардальный или среднемиокардиальный паттерн стрий) в ≥ 3 сегментах ЛЖ (подтвержден в двух ортогональных проекциях). <p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Фиброз миокарда ЛЖ (субэпикардальный или среднемиокардиальный паттерн стрий в одном и более сегментах ЛЖ по схеме «бычьего глаза», обязательно в двух ортогональных проекциях) с локализацией в области свободной стенки ЛЖ и/или перегородки (за исключением точек соединения межжелудочковой перегородки (МЖП) с желудочками)
III. Аномалии реполяризации	<p>Большой критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Инверсия зубцов Т в правых прекардиальных отведениях (V1, V2 и V3) при отсутствии полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ) и без предшествующего подъема точки J/сегмента ST. <p>Малые критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> Инверсия зубцов Т в правых прекардиальных отведениях (V1 и V2) у мужчин старше 14 лет при отсутствии ПБПНПГ и без предшествующего подъема точки J/сегмента ST; Инверсия зубцов Т помимо V3 при наличии ПБПНПГ; Инверсия зубцов Т помимо V3 у мужчин старше 14 лет. 	<p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Инверсия зубцов Т в левых прекардиальных отведениях (V4-V6) при отсутствии полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ).
IV. Аномалии деполяризации и нарушения проводимости	<p>Малые критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> Эпсилон волна (воспроизводимые низкоамплитудные сигналы в конце комплекса QRS перед началом зубца Т) в правых прекардиальных отведениях (V1-V3); Терминальная активация с длительностью QRS ≥ 55 мс, измеренная от низшей точки зубца S к концу интервала QRS включая R' в V1, V2, V3 (при отсутствии ПБПНПГ). 	<p>Большой критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Низкий вольтаж QRS ($< 0,5$ мВ от пика до пика) в отведениях от конечностей (при отсутствии амилоидоза, ожирения, эмфиземы или перикардального выпота).
V. Аритмии	<p>Большой критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Частые желудочковые экстрасистолы (ЖЭС > 500 за 24 ч), устойчивая или неустойчивая желудочковая тахикардия с морфологией БЛНПГ и верхней осью. <p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Частые желудочковые экстрасистолы (> 500 за 24 ч), неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия морфологии БЛНПГ с нижней осью («паттерн ВТПЖ»). Остановка сердца в анамнезе вследствие фибрилляции желудочков или устойчивой желудочковой тахикардии неизвестной морфологии 	<p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Частота желудочковых экстрасистол (ЖЭС > 500 за 24 ч) с морфологией БПНПГ или множественными морфологиями БПНПГ (за исключением «фасцикулярного паттерна»); Устойчивые или неустойчивые желудочковые тахикардии с морфологией БПНПГ (за исключением «фасцикулярного паттерна»); Остановка сердца в анамнезе вследствие фибрилляции желудочков или устойчивой желудочковой тахикардии неизвестной морфологии.

Окончание табл. 1

Категории	Правожелудочковый фенотип	Левожелудочковый фенотип
VI. Семейный анамнез/генетика	<p>Большие критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Определение патогенной мутации, ассоциированной с АКМП у обследуемых лиц; • Диагноз АКМП подтвержден у родственников первой линии с диагностическими критериями; • Диагноз АКМП подтвержден гистопатологически при аутопсии или интраоперационно у родственника первой линии. <p>Малые критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Определение вероятно патогенной мутации, ассоциированной с АКМП у обследуемых лиц; • Анамнез АКМП у члена семьи первой линии родства в случае невозможности определить, соответствует ли фенотип родственника диагностическим критериям; • Преждевременная внезапная смерть (в возрасте до 35 лет) при подозрении АКМП у родственника первой линии; • Диагноз АКМП подтвержден гистопатологическими или диагностическими методами у членов семьи второй линии родства. 	

Category	RV Phenotype	LV Phenotype
I ventricular abnormalities	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm plus one of the following: • global RV dilatation (increase of RV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex and BSA) or • global RV systolic dysfunction (reduction of RV EF according to the imaging test specific nomograms for age and sex) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall 	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Global LV systolic dysfunction, with or without LV dilatation (increase of LV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex, and BSA)
II. Structural alterations	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrous replacement of the myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty tissue, at histology <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unequivocal RV LGE (confirmed in 2 orthogonal views) in ≥ 1 RV region(s) (excluding tricuspid valve) 	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Ring-like" LV LGE (subepicardial or midmyocardial stria pattern) of ≥ 3 segments (confirmed in 2 orthogonal views), <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> • LV LGE (subepicardial or midmyocardial stria pattern) of 1 or 2 Bull's Eye segment(s) (in 2 orthogonal views) of the free wall, septum, or both (excluding patchy, focal or septal junctional LGE)
III. Repolarization abnormalities	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negative T waves in right precordial leads (V1, V2, and V3) or beyond in individuals ≥ 14 year-old (in the absence of complete RBBB and not preceded by J-point/ST-segment elevation) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negative T waves in leads V1 and V2 in males ≥ 14 year-old (in the absence of RBBB and not preceded by J-point/ST-segment elevation) • Negative T waves beyond V3 in the presence of complete RBBB • Negative T waves beyond V3 in individuals < 14 year-old 	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negative T waves in left precordial leads (V4-V6) (in the absence of complete LBBB)
IV. Depolarization and conduction abnormalities	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V1 to V3) • Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V1, V2, or V3 (in the absence of complete RBBB) 	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> • Low QRS voltages (< 0.5 mV peak to peak) in all limb leads in the absence of other causes (e.g. cardiac amyloidosis, obesity, emphysema, or pericardial effusion)
V. Arrhythmias	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequent ventricular extrasystoles (> 500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with non-inferior axis <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequent ventricular extrasystoles (> 500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with inferior axis ("RVOT pattern") • History of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia of unknown morphology 	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequent (> 500 per 24 h) or exercise-induced ventricular extrasystoles with a RBBB morphology or multiple RBBB morphologies (excluding the "fascicular pattern") • Non-sustained or sustained ventricular tachycardia with a RBBB morphology (excluding the "fascicular pattern") • History of cardiac arrest due to ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia of unknown morphology

Table 1. European Task Force criteria for diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy

Category	RV Phenotype	LV Phenotype
VI. Family history/genetics	Major	
	<ul style="list-style-type: none"> • Identification of a pathogenic ACM-gene variant in the patient under evaluation • ACM confirmed in a first-degree relative who meets diagnostic criteria • ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative 	
	Minor	
	<ul style="list-style-type: none"> • Identification of a likely-pathogenic ACM-gene variant in the patient under evaluation • History of ACM in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets diagnostic criteria • Premature sudden death (< 35 years of age) due to suspected ACM in a first-degree relative • ACM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in second-degree relative 	

Note: according to D. Corrado et al., 2023 [4].

Таблица 2.
Дилатация желудочков и систолическая дисфункция по данным МРТ сердца (номограммы для возраста, пола и ППТ)

Дилатация и систолическая дисфункция ПЖ			
Параметры	Женщины	Мужчины	Атлеты
КДО/ППТ (мл/м ²)	> 112	> 121	> 130
ФВ	< 51	< 52	< 52
Дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ			
Параметры	Женщины	Мужчины	Атлеты
КДО/ППТ (мл/м ²)	> 96	> 105	> 122
ФВ	< 57	< 57	< 58

Table 2.
Ventricular dilatation and systolic dysfunction by CMR (nomograms for age, sex, and BSA)

Right ventricular dilatation and systolic dysfunction			
Parameters	Women	Men	Athletes
EDV/ BSA (ml/m ²)	> 112	> 121	> 130
EF	< 51	< 52	< 52
Left ventricular dilatation and systolic dysfunction			
Parameters	Women	Men	Athletes
EDV/ BSA (ml/m ²)	> 96	> 105	> 122
EF	< 57	< 57	< 58

Note: according to D. Corrado et al., 2023 [4].

аномалиями движения стенок (т.е. акинезия, дискинезия, аневризма или выпячивание). Для этого рекомендовано использовать эталонные значения размера и функций камер сердца, нормализованных по полу, возрасту и площади поверхности тела (таблица 2). У части пациентов с АКМП не наблюдается увеличения объема ПЖ и/или снижения систолической функции. В таких случаях в качестве малого критерия было введено наличие только аномалии движения стенки ПЖ. Следует отметить, что диагностическая точность аномалий движения стенки ПЖ может быть ограничена потенциально неправильной интерпретацией (либо завышенной, либо заниженной) из-за несовершенной субъективной оценки кино-МРТ-изображений ПЖ. Одновременное выявление LGE при МРТ с отсроченным контрастным усилением (ОКУ) дает возможность повысить диагностическую специфичность региональных сократительных изменений ПЖ.

Структурные аномалии миокарда могут быть обнаружены с помощью МРТ сердца или эндомикардиальной биопсии. МРТ с ОКУ дает уникальную возможность идентифицировать LGE/ рубец миокарда ЛЖ (таблица 1). LGE/ рубец миокарда возникают

на ранних стадиях заболевания и имеет весьма характерный вид, состоящий из неишемического паттерна LGE, поражающего субэпикардальные (реже средние миокардиальные слои стенки ЛЖ), чаще всего в нижне-латеральной области с поражением перегородки или без нее. Обширный паттерн LGE из ≥ 3 сегментов ЛЖ, как смежных в одном и том же короткоосевом срезе («кольцеобразных»), так и прерывистых, классифицируется как большой критерий леводоминантной АКМП. В то время как сегментарный паттерн LGE, поражающий 1 или 2 сегмента ЛЖ (за исключением клинически значимых пятнистых, фокальных или перегородочных) интерпретируется как малый критерий. «Кольцеобразный паттерн» LGE наблюдается при леводоминантной АКМП, вызванной генетическими дефектами *DSP*, *FLNC* или *PLN*, хотя его также можно обнаружить при негенетических фенокопиях заболевания. Очаговый паттерн LGE ЛЖ считается незначимым и не имеет клинического значения при отсутствии других отклонений от нормы.

Жировую ткань можно обнаружить с помощью специальных последовательностей с помощью МРТ и часто наблюдается в тех же

областях LGE/ рубца. Хотя жировая ткань не считается диагностическим критерием, если она присутствует отдельно, однако ее сочетание с LGE повышает специфичность диагностики.

Хотя МРТ имеет низкую диагностическую чувствительность к диагностике LGE правого желудочка из-за тонкой стенки и неоптимального разрешения МРТ, наличие LGE, по крайней мере, в одной области ПЖ было классифицировано в качестве малого критерия ПЖ.

Из-за инвазивного характера с риском осложнений эндомикардиальная биопсия миокарда (ЭМБ) применяется в отдельных случаях, когда диагноз (или исключение) АКМП зависит от гистологической демонстрации фиброза заместительного типа с жировой тканью или без нее. ЭМБ является ключевым тестом для выявления негенетических вариантов АКМП, таких как изолированный кардиальный саркоидоз.

Среди **нарушений реполяризации** на ЭКГ отрицательные зубцы Т в правых прекардиальных отведениях V1, V2 и V3 или за его пределами являются большим критерием АКПЖ у лиц с полным пубертатным развитием (обычно в возрасте ≥ 14 лет). Отрицательные зубцы Т в правых прекардиальных отведениях V1, V2 классифицируются как малый критерий АКМП у мужчин старше 14 лет при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и подъема точки J/сегмента ST. Отрицательные зубцы Т, выходящие за пределы V3, либо при полной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), либо у лиц младше 14 лет также являются малым критерием. Наличие отрицательных зубцов Т в левых прекардиальных отведениях (V4-V6) с вовлечением или без нижних отведений при отсутствии БЛНПГ является малым критерием леводоминантного фенотипа АКМП.

Нарушения деполяризации

ЭКГ-маркеры нарушений проводимости ПЖ (при отсутствии БПНПГ) считаются малыми критериями, которые включают увеличение продолжительности правого предсердного интервала QRS с задержкой подъема S-волны (задержка терминальной активации > 55 мс) с фрагментацией QRS или без нее и поствозбуждающие эпсилон-волны (т.е. низкоамплитудные высокочастотные сигналы между окончания комплекса QRS до начала зубца Т). Паттерн «эпсилон-волны» был классифицирован как малый критерий, поскольку на него в значительной степени влияют частота дискретизации ЭКГ и фильтрация и он подвержен высокой вариабельности между наблюдаемыми лицами. Основным критерием поражения ЛЖ является низковольтный комплекс QRS в отведениях

от конечностей ($< 0,5$ мВ во всех отведениях конечностей), что отражает замещение субэпикардального миокарда ЛЖ рубцовой тканью (при отсутствии других потенциальных причин, таких как амилоидоз сердца, эмфизема, перикардиальный выпот или ожирение). Это редко наблюдается у здоровых людей и, по-видимому, высокоспецифично для рубцевания миокарда ЛЖ у пациентов с АКМП. Поздние потенциалы на усредненной по сигналу ЭКГ больше не рассматриваются, учитывая их низкую диагностическую точность по сравнению с современными диагностическими тестами. Большинство кардиологических центров по всему миру обычно не используют этот метод при обследовании пациентов с АКМП. Однако усредненная по сигналу ЭКГ может играть определенную роль в стратификации риска АКМП путем выявления потенциально аритмогенного рубца на желудочке.

Желудочковые нарушения ритма

Согласно существующим европейским рекомендациям, желудочковые аритмии необходимо оценивать не только с точки зрения абсолютного числа (т.е. преждевременных желудочковых сокращений (ЖЭС) $> 500/24$ ч) и сложности (неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ)), но и с учетом морфологии ЖЭС, которая указывает на желудочковую область происхождения аритмии. Демонстрация ЖЭС, неустойчивая или устойчивая ЖТ с морфологией БЛНПГ и паттерном не нижней оси имеет большую специфичность для заболевания (большой критерий желудочковой аритмии), чем желудочковая аритмия, демонстрирующая морфологию БЛНПГ/нижней оси (малый критерий желудочковой аритмии), поскольку это указывает на источник выходного тракта ПЖ (ВТПЖ), который является чаще всего из-за идиопатической аритмии из ВТПЖ.

Для дифференциальной диагностики было предложено несколько систем оценки ЭКГ, основанных на морфологии QRS во время ЖТ. По сравнению с идиопатической ЖТ из ВТПЖ, при ЖТ из ВТПЖ, связанной с АКПЖ, продолжительность QRS больше (≥ 120 мс), прекардиальный переход QRS происходит позже (в V5 или V6), а зубурин QRS встречаются чаще. Эти морфологические особенности QRS являются «зависимыми от локализации», а не «специфичными для заболевания» и позволяют отличить свободную стенку от септального расположения ЖТ из ВТПЖ, но не идентифицируют лежащий в основе субстрат, т.е. кардиомиопатический от идиопатической. У отдельных пациентов электрофизиологическое исследование для проверки индуцируемости клинической ЖТ и/или множественных морфологий ЖТ

с помощью программируемой стимуляции желудочков или для демонстрации электроанатомического рубца ПЖ с помощью электроанатомического картирования напряжения может быть полезно для дифференциальной диагностики. Морфология БПНПГ либо ЖЭС, либо ЖТ может указывать на левожелудочковое происхождение. Паттерн БПНПГ и верхней оси с широким положительным интервалом QRS в V1 и поздним прекордиальным переходом к отрицательному интервалу QRS (за пределами V3) часто регистрируется при наличии рубца боковой или нижнелатеральной стенки ЛЖ, что обычно наблюдается у пациентов с бивентрикулярным или левожелудочковым фенотипом АКМП.

Следует отметить, что ЖЭС с такой морфологией БПНПГ, либо мономорфные, либо ассоциированные с ЖЭС различной морфологии, обычно индуцируются тестированием с физической нагрузкой у пациентов с леводоминантным АКМП. Другие причины вызванных физической нагрузкой, в основном полиморфных, желудочковых аритмий включают катехоламинергическую полиморфную желудочковую тахикардию или ишемическую болезнь сердца. Наличие желудочковых аритмий с морфологией БПНПГ в покое или во время физической нагрузки классифицируется как малый диагностический критерий из-за его низкой специфичности не только для основного заболевания, но и для локализации субстрата аритмии. Действительно, ЖЭС или ЖТ с морфологией БПНПГ и ранним переходом на V2 или даже V3 были картированы и удалены в апикальных/нижних септальных областях дилатированного ПЖ. Идиопатические «фасцикулярные» аритмии, характеризующиеся типичной морфологией БПНПГ и узкими (< 130 мс) интервалами QRS, исключаются из диагноза.

Семейный анамнез/ генетика

Хотя диагностические критерии включают оценку семейного анамнеза и молекулярной генетики, рекомендуется соблюдать осторожность при интерпретации результатов генотипирования в свете риска ошибочного диагноза. Неправильная интерпретация молекулярно-генетических результатов является следствием нашего ограниченного текущего понимания генетической основы АКМП и высокого генетического шума из-за частых генетических вариантов, связанных с заболеванием, как в нормальной популяции, так и при других кардиомиопатиях. Более того, предварительные данные показывают, что если исключить молекулярно-генетические данные из диагностической оценки, то диагностическая эффективность снижается только на 10 % и не влияет на про-

гноз АКМП. Соответственно, показано молекулярное генотипирование для выявления патогенного или вероятного патогенного варианта у пробанда с фенотипическими проявлениями АКМП с последующим каскадным скринингом, специфичным для варианта, среди членов семьи для выявления носителей гена на доклинической стадии. Идентификация патогенного варианта гена, ассоциированного с АКМП, в соответствии с классификацией ACMG 2015 года [6] классифицируется как большой диагностический критерий, в то время как вероятный патогенный вариант – как малый диагностический критерий (таблица 1). Гены с признаками причинно-следственной связи АКМП в соответствии с клиническим подходом к геномному ресурсному лечению генных заболеваний представлены в таблице 3. Критерии семейного анамнеза также соблюдаются, если заболевание подтверждено либо патогистологическими, либо диагностическими критериями у родственника первой степени (большой критерий) или родственника второй степени (малый критерий). Внезапная сердечная смерть (ВСС) (< 35 лет) из-за подозрения на АКМП у родственника первой степени классифицируется как малый критерий.

Клиническое значение усовершенствованных диагностических критериев

Отсутствие специфических диагностических критериев для леводоминантных вариантов АКМП привело к клинической недооценке и несвоевременному лечению пациентов с фенотипами, отличными от исходной АКПЖ, в течение четырех десятилетий с момента открытия заболевания. Недавние исследования показали, что ограниченная чувствительность критериев ITF 2010 года, разработанных только для диагностики фенотипа АКПЖ, обусловила значительную долю пропущенных диагнозов АКМП в зависимости от относительной распространенности бивентрикулярных и леводоминантных вариантов АКМП среди исследуемых когорт. Это согласуется с данными о 91 пациенте в США с АКМП, ассоциированной с *DSP*, 49 % преимущественно левосторонним фенотипом не соответствовали критериям ITF 2010 года, включая 25 % тех, у кого наблюдалась устойчивая желудочковая аритмия или сердечная недостаточность [7]. Более того, из 679 носителей варианта *p.Arg14del* с левосторонним АКМП, ассоциированной с *PLN*, 96 % исходно не соответствовали критериям ITF 2010 года [8].

Имеющиеся данные подтверждают, что этот современный подход может существен-

Таблица 3. Различные генетические причины аритмогенной кардиомиопатии

Этиология	Гены	Фенотипический вариант	Другие (возможные) фенотипические проявления	
Генетические причины				
Дефекты десмосомных генов	<i>PKP2</i> – плакофилин С	АКПЖ		
	<i>DSP</i> – десмоплакин	Аритмогенная кардиомиопатия левого желудочка (АКЛЖ) – Бивентрикулярная аритмогенная кардиомиопатия (БАКМП) – АКПЖ	Едва заметные отклонения в состоянии волос и кожи	
	<i>DSC2</i> – десмоколлин 2	АКЛЖ – БАКМП		
	<i>DSG2</i> – десмоглеин 2	АКЛЖ – БАКМП		
	<i>Сердечно-кожные синдромы</i>			
	<i>JUP</i> – плакоглобин (рецессивный)	АКЛЖ – АКПЖ	Аномалии волос и кожи (болезнь Накоса)	
	<i>DSP</i> – десмоплакин (рецессивный)	АКЛЖ	Аномалии волос и кожи (болезнь Карвахала)	
Дефекты недесмосомных генов (генокопии)	<i>TMEM43</i> (трансмембранный белок 43 – Iueta)	АКПЖ	Высокий риск ВСС у мужчин	
	<i>PLN</i> (фосфоламбан)	АКЛЖ – БАКМП – АКПЖ		
	<i>FLNC</i> (филамин С)	АКЛЖ – БАКМП	Скелетная миофибриллярная миопатия	
	<i>DES</i> (десмин)	АКЛЖ – БАКМП	Миофибриллярная миопатия скелета. Нарушения проводящей системы	
	<i>LMNA</i> (ламин А/С)	АКЛЖ – БАКМП	Скелетно-мышечная дистрофия. Дисфункция синусового узла и нарушения проводящей системы	
	<i>TGFB3</i> (трансформирующий фактор роста-3)	АКПЖ		
	<i>CTNNA3</i> (альфа-Т-катенин)	АКПЖ		
	<i>CDH2</i> (кадгерин-2)	АКПЖ		
	<i>SCN5A</i> (единица альфа-натриевого канала)	АКПЖ – АКЛЖ		
	<i>Нейромышечные заболевания</i>			
	МДД – мышечная дистрофия Дюшенна	АКЛЖ		
	Мышечная дистрофия Беккера	АКЛЖ		
	ДМРК – миотоническая дистрофия или синдром Штайнерта	АКЛЖ	Дисфункция синусового узла и/или нарушения АВ-проводимости	
	Негенетические причины (фенокопии)			
Воспалительные	Подострый или подострый/хронический вирусный миокардит	АКЛЖ		
	Саркоидоз сердца (хронический гранулематозный миокардит)	АКЛЖ – БАКМП – АКПЖ	Полиорганное поражение. Нарушения проводимости (блокада ветвей пучка Гиса, бифасцикулярная блокада и АВ-блокада)	
	Аутоиммунные мультисистемные заболевания (системная красная волчанка; полимиозит/дерматомиозит; системный склероз)	АКЛЖ	Полиорганное поражение. Нарушения проводимости. Васкулиты	
Паразитарные инфекции	Болезнь Чагаса	АКЛЖ – БАКМП – АКПЖ		
Неизвестная причина	Идиопатическая	АКПЖ – БАКМП – АКЛЖ		

Table 3. Different causes of Arrhythmogenic Cardiomyopathy

Etiology	Genes	Phenotypic variant(s)	Other (possible) phenotypic features	
Genetic causes				
Desmosomal gene defects	<i>PKP2</i> – Plakophilin C	ARVC		
	<i>DSP</i> – Desmoplakin	ALVC-BIV-ARVC	Subtle hair and skin abnormalities	
	<i>DSC2</i> – Desmocollin 2	ARVC-BIV		
	<i>DSG2</i> – Desmoglein 2	ALVC-BIV		
	<i>Cardio-cutaneous syndromes</i>			
	<i>JUP</i> – Plakoglobin (recessive)	ARVC-ALVC	Hair and skin abnormalities (Naxos disease)	
	<i>DSP</i> – Desmoplakin (recessive)	ALVC	Hair and skin abnormalities (Carvajal disease)	

Etiology	Genes	Phenotypic variant(s)	Other (possible) phenotypic features	
Non-desmosomal gene defects (genocopies)	<i>TMEM43</i> (Transmembrane protein 43 – luma)	ARVC	High risk of SCD in males	
	<i>PLN</i> (Phospholamban)	ALVC-BIV-ARVC		
	<i>FLNC</i> (Filamin C)	ALVC-BIV	Skeletal myofibrillar myopathy.	
	<i>DES</i> (Desmin)	ALVC-BIV	Skeletal myofibrillar myopathy. Conduction system abnormalities	
	<i>LMNA</i> (Lamin A/C)	ALVC-BIV	Skeletal muscular dystrophy. Sinus node dysfunction and conduction system abnormalities.	
	<i>TGFB3</i> (transforming growth factor-3)	ARVC		
	<i>CTNNA3</i> (alpha-T-catenin)	ARVC		
	<i>CDH2</i> (cadherin-2)	ARVC		
	<i>SCN5A</i> (Sodium channel alpha unit)	ARVC-ALVC		
	<i>Neuromuscular disorders</i>			
	DMD-Duchenne muscular dystrophy	ALVC		
	DMD-Becker muscular dystrophy	ALVC		
	DMPK-Myotonic dystrophy or Steinert	ALVC	Sinus node dysfunction and/or AV conduction abnormalities	
Non-genetic causes (phenocopies)				
Inflammatory	Post-acute or subacute/chronic viral myocarditis	ALVC		
	Cardiac sarcoidosis (chronic granulomatous myocarditis)	ALVC-BIV-ARVC	Multiorgan involvement. Conduction abnormalities (bundle branch block, bifascicular block and AV block)	
	Auto-immune multisystem diseases (systemic lupus erythematosus; polymyositis/dermatomyositis; scleroderma)	ALVC	Multiorgan involvement. Conduction abnormalities. Vasculitis.	
Parasitic infectious	Chagas disease	ARVC-BIV-ALVC		
Unknown cause	Idiopathic	ALVC-BIV-ARVC		

Note: according to D. Corrado et al., 2023 [4].

но повлиять на точность диагностики и позволяет всесторонне идентифицировать фенотипические разновидности АКМП, главным образом с помощью МРТ сердца с ОКУ. Клиническое воздействие обновленных диагностических рекомендаций, включая критерии диагностики фенотипа ЛЖ, было оценено путем специального применения предыдущей системы оценки «Падуанские критерии» 2020 года к 112 пациентам, диагностированным в Университете Падуи в период с 2015 по 2019 год, с использованием критериев ITF 2010 года [9]. Все пациенты соответствовали критериям окончательной (N = 87), пограничной (N = 15) и возможной (N = 9) АКПЖ. Из 87 пациентов, у которых ранее был диагностирована АКПЖ, 51 также соответствовали новым критериям ЛЖ, морфофункциональным или структурным, и были переклассифицированы как бивентрикулярный вариант АКМП. Из 15 пациентов, у которых ранее был диагностирован пограничный АКПЖ, 5 были переклассифицированы как АКПЖ, поскольку они соответствовали критерию наличие фиброза миокарда ПЖ, а 6 – как бивентрикулярная АКМП из-за признаков фиброза ЛЖ. Из 9 пациентов, у которых ранее был диагностирован возможный

АКПЖ на основании обнаружения патогенного варианта десмосомного гена (4 *DSP*, 3 *FLNC* и 2 *DSG*) при отсутствии морфофункциональных и/или структурных аномалий ПЖ, 7 были переклассифицированы как леводоминантный АКМП, поскольку они соответствовали структурным критериям вовлечения ЛЖ (LGE ЛЖ). Более того, возрастающая ценность диагностических критериев была последовательно подтверждена среди носителей вариантов в генах *DSP*, *PNL* и *FLNC*, которые являются признанными генами, вызывающими леводоминантные варианты. В объединенном анализе пациентов с АКМП, связанным с *FLNC*, более чем в половине случаев был диагностирован леводоминантный АКМП в соответствии с «критериями Падуи», по сравнению с меньшинством, удовлетворяющим критериям ITF 2010 года. Из 72 пробандов с АКМП, ассоциированной с *DSP*, число пациентов, которым был поставлен окончательный диагноз АКМП с использованием Падуанских критериев, по сравнению с критериями ITF 2010 года увеличилось на 35 %. Эти данные позволяют предположить, что лучшая характеристика фенотипа заболевания, ведущая к существенному повышению точности диагностики АКМП,

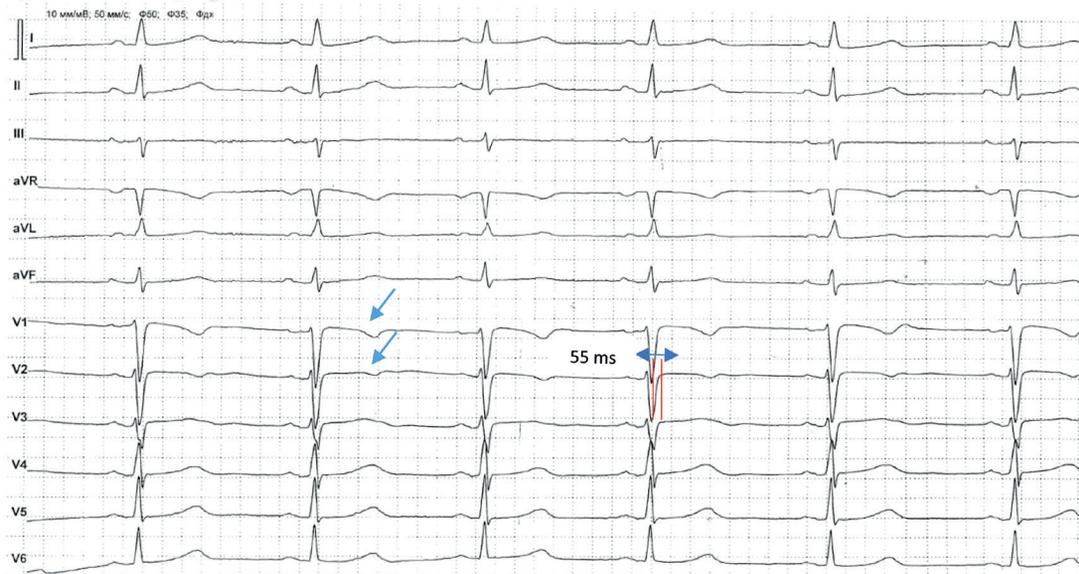


Рисунок 1. ЭКГ-12 пациента Г. Инверсия зубца Т в правых прекардиальных отведениях V1-V2 (синие стрелки). Указана задержка терминальной активации (55 мс) комплекса QRS в правых прекардиальных отведениях (V1-V2)

Figure 1. ECG-12 of patient G. T wave inversion in the right precordial leads V1-V2 (blue arrows). Terminal activation duration of the QRS 55 ms in the right precordial leads (V1-V2)

может быть аналогичным образом получена с использованием предложенных новых критериев Европейской рабочей группы, которые представляют собой усовершенствование предыдущих Падуанских критериев [4].

Для демонстрации опыта применения обновленных критериев диагностики АКМП представляем клинические наблюдения различных фенотипов заболевания, наблюдаемых в РНПЦ «Кардиология».

Клиническое наблюдение 1. Пациентка Г. – 21-летняя женщина, нарушения ритма сердца и пресинкопе беспокоили с детских лет. В возрасте 21 года участились приступы сердцебиений и синкопальные состояния. При суточном мониторингировании (СМ) ЭКГ регистрировалась правожелудочковая эктопия (16000 ЖЭС/24 часа, групповые ЖЭС,

эпизоды неустойчивой ЖТ, устойчивая монорморфная ЖТ). На ЭКГ выявлены аномалии де- и реполяризации: инверсия зубца Т в правых прекардиальных отведениях V1-V2; задержка терминальной активности комплекса QRS в правых прекардиальных отведениях (рис. 1). При ЭхоКГ признаков дилатации и систолической дисфункции ПЖ не обнаружено. По данным МРТ сердца обнаружены локальные зоны акинеза и гипокинеза нижней и боковой стенок стенки ПЖ, микроаневризматическое выпячивание свободной стенки ПЖ (1 малый критерий для ПЖ); умеренная дилатация (иКДО ПЖ 138 мл/м²) и систолическая дисфункция ПЖ – ФВ ПЖ 39 % (1 большой критерий); отсутствие зон отсроченного контрастирования ПЖ (рис. 2). Учитывая данные МРТ

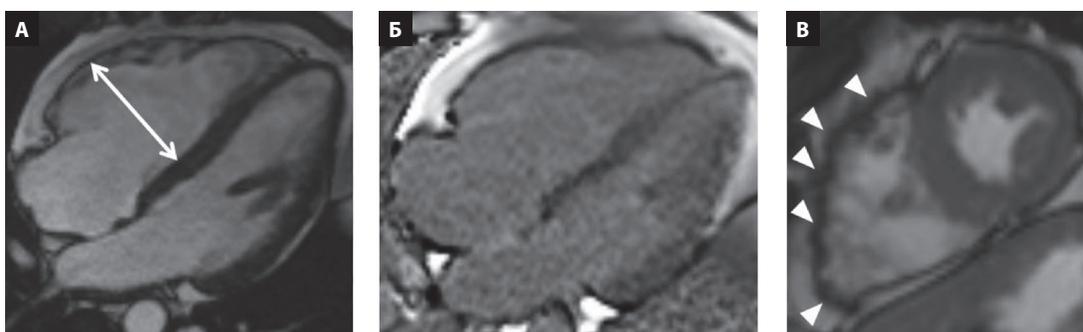


Рисунок 2. МРТ сердца пациента Г. А. Кино-изображение сердца в четырёхкамерной проекции в конечно-диастолическую фазу: расширение полости ПЖ (двусторонняя белая стрелка). Б. Последовательность с отсроченным контрастным усилением в четырёхкамерной проекции в конечно-диастолическую фазу: отсутствие фиброзно-жировых изменений миокарда ЛЖ и ПЖ. В. Кино-изображение сердца в проекции по короткой оси в конечно-систолическую фазу: микроаневризматические выпячивания свободной стенки ПЖ (белые головки стрелок)

Figure 2. Cardiac magnetic resonance imaging of patient G. A. Cardiac magnetic resonance cine imaging, four-chamber view, end-diastolic phase: right ventricular dilatation (two-sided white arrow). B. Sequence with late gadolinium enhancement, four-chamber view, end-diastolic phase: absence of fibrofatty infiltration in the LV and RV. C. Cardiac magnetic resonance cine imaging, short axis view, end-systolic phase: microaneurysms of the RV free wall (white arrow heads)

Рисунок 3.
ЭКГ-12 пациента Р.
Рисунок А. Инверсия
зубца Т в отведениях
V1-V6 (чёрные
стрелки); одиночные
ЖЭС по типу ПБЛНПГ
(красные эллипсы).
Рисунок Б. Указана
задержка терминальной
активации (60 мс)
комплекса QRS
в правых
прекордиальных
отведениях (V1-V3)

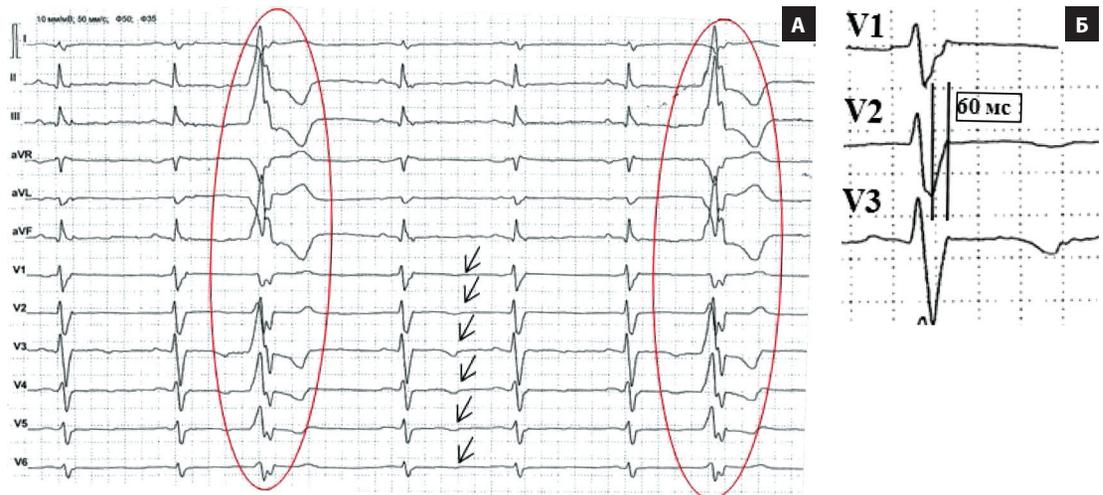


Figure 3.
ECG-12 of patient R.
Figure A. T wave inversion
in leads V1-V6 (black
arrows); LBBB-type
premature ventricular
contraction (red ellipses).
Figure B. Terminal
activation duration
of the QRS 60 ms
in the right precordial
leads (V1-V3)

сердца (1 большой критерий и 1 малый критерий для ПЖ), наличие аритмического компонента (1 большой критерий для ПЖ), аномалий реполяризации (1 большой критерий для ПЖ), аномалий деполяризации (1 малый критерий для ПЖ) пациенту был установлен диагноз праводоминантного варианта АКМП. При генотипировании выявлена замена с.1951C>T (p.Arg651Cys) в гене *PKP2*, ассоциированная с АКПЖ.

Пациентке дважды (январь и май 2023 г.) провели процедуру субэндокардиальной радиочастотной абляции (РЧА) желудочковых эктопий в выходном тракте ПЖ. При выполнении пациентке эндокардиального электрофизиологического исследования выявлен источник ЖЭС в нижне-боковой стенке ПЖ, на фоне титрации адреналина индуцировались устойчивые ЖТ трех различных морфологий из разных зон передне-боковой стенки выносящего тракта ПЖ. Дважды выполнена РЧА аритмогенного субстрата. В связи с высоким риском ВСС пациентке также была проведена эндокардиальная имплантация однокамерного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и назначено медикаментозное лечение (сотакор 80 мг по ½ таб. раза в сутки с последующим титрованием дозы до максимально переносимой).

Клиническое наблюдение 2 Пациент Р. – мужчина 33 лет поступил в РНПЦ «Кардиология» с диагнозом «идиопатическая частая ЖЭС, неустойчивые пароксизмы ЖТ с рецидивирующими пресинкопальными состояниями». На ЭКГ-12 выявлены характерные аномалии деполяризации и реполяризации (рис. 3).

При СМ ЭКГ зарегистрированы частые ЖЭС. На ЭхоКГ выявлена дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ. По данным МРТ сердца (рис. 4) определяется умеренное расширение полости и систолическая дисфункция ЛЖ с нарушением локальной сократимости миокарда в виде многочисленных зон гипокинеза (11/16 сегментов ЛЖ), а также снижение глобальной систолической функции и нарушение локальной сократимости миокарда ПЖ в виде зон акинеза и гипокинеза нижней и боковой стенок без расширения полости. При ОКУ определяется трансмуральный фиброз миокарда, приносящего и выносящего трактов, нижней стенки ПЖ, а также диффузный циркулярный субэпикардиальный фиброз миокарда ЛЖ.

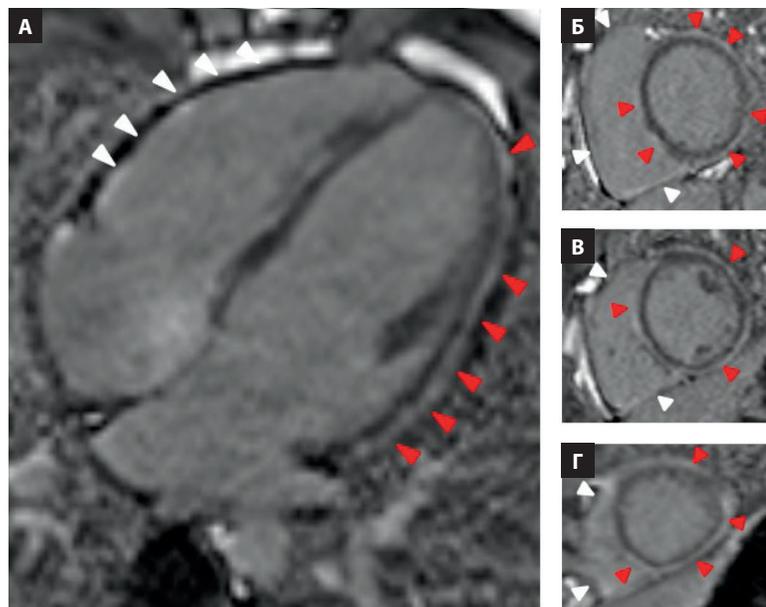


Рисунок 4. МРТ сердца пациента Р. Изображения сердца в четырёхкамерной проекции (рис. А) и по короткой оси на уровне основания, средних и верхушечных отделов ЛЖ (рис. Б-Д) в конечно-диастолическую фазу, серии ОКУ. Фиброз миокарда боковой и нижней стенок ПЖ (белые головки стрелок), циркулярный субэпикардиальный фиброз миокарда ЛЖ и МЖП (красные головки стрелок)

Figure 4. Cardiac magnetic resonance imaging of patient R. Four-chamber view (Fig. A), short axis view, level of the basal, middle and apical LV segments (Fig. B-D), end-diastolic phase, sequence with late gadolinium enhancement. Myocardial fibrosis of the lateral and inferior wall of RV (white arrow heads), circular subepicardial fibrosis of the LV and interventricular septum (red arrow heads)



Рисунок 5.
ЭКГ-12 пациента И.
Низкоамплитудная
ЭКГ. Инверсия зубца
Т в отведениях V1-V6
(синие стрелки)

Figure 5.
ECG-12 of patient I.
Low ECG voltage. T-wave
inversion in leads V1-V6
(blue arrows)

Учитывая данные МРТ сердца (2 больших критерия для ПЖ, 1 большой и 2 малых критерия для ЛЖ), наличие аритмического компонента (1 большой критерий для ПЖ, 1 малый критерий для ЛЖ), аномалий реполяризации (1 большой критерий для ПЖ и 1 малый критерий для ЛЖ), аномалий деполаризации (1 малый критерий для ПЖ) пациенту был установлен диагноз бивентрикулярного варианта АКМП.

При выполнении пациенту эндокардиального электрофизиологического исследования выявлена ЖЭС двух различных морфологий, причём доминирующей являлась ЖЭС в области задне-базальной стенки ЛЖ. Выполнена РЧА аритмогенного субстрата. В связи с высоким риском ВСС пациенту также была проведена эндокардиальная имплантация однокамерного ИКД и назначено медикаментозное лечение (метопролола суцинат по 25 мг 2 раза в сутки).

При генетическом тестировании у пациента выявлен новый вероятный патогенный вариант мутации в виде делеции с.3494delA в гетерозиготном состоянии в 23 экзоне гена *DSP*, приводящий к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона p.Lys1165Argfs*10. Таким образом, диагноз бивентрикулярного фенотипа АКМП верифицирован генетически (большой критерий).

Клиническое наблюдение 3

Пациент И. – 32-летней мужчина, на момент госпитализации клиническая картина была представлена симптомами ХСН ФК III по NYHA. Из анамнеза известно, что в возрасте 27 лет ему был имплантирован ИКД по поводу рецидивирующих синкопальных состояний и сердечбиений. На ЭКГ-12 реги-

стрировали низковольтную ЭКГ в стандартных и грудных отведениях и инверсию зубцов Т в отведениях V1-V6 (рис. 5). По данным МРТ сердца определена выраженная дилатация ЛЖ и ПЖ (КДО ЛЖ 217 мл, КДО ПЖ 448 мл) и систолическая дисфункция обоих желудочков (ФВ ЛЖ 26 %, ФВ ПЖ 10 %); трансмуральное накопление контрастного вещества в ЛЖ и ПЖ (рис. 6). Ввиду частых госпитализаций по причине прогрессирования ХСН, требующей инотропной поддержки, было принято решение о проведении ортотопической трансплантации сердца (ОТС). Пациент был внесен в лист ожидания, однако через 1 месяц произошел летальный исход.

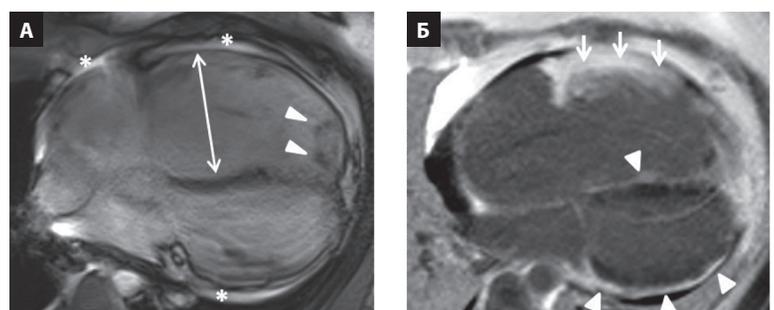


Рисунок 6. МРТ сердца пациента И. Изображения сердца в четырёхкамерной проекции в конечно-диастолическую фазу (А – кино-изображение; Б – ОКУ). А. Выраженное расширение полости ПЖ (тонкая белая стрелка), тромб в полости ПЖ (белые головки стрелок), выпот в полости перикарда (белые звездочки). Б. Трансмуральный фиброз миокарда боковой стенки ПЖ (белые стрелки), субэпикардиальный фиброз миокарда боковой стенки ЛЖ и МЖП (белые головки стрелок)

Figure 6. Cardiac magnetic resonance imaging of patient I. Four-chamber view, end-diastolic phase (A – cine imaging; B – late gadolinium enhancement). A. Severe RV dilatation (thin white arrow), thrombus in RV (white arrow heads), pericardial effusion (white asterisks). B. Transmural myocardial fibrosis of RV lateral wall (white arrows), subepicardial fibrosis of the LV lateral wall and interventricular septum (white arrow heads)

При генотипировании у пациента обнаружен гомозиготный вариант в гене *DSC2* с дополнительной заменой в гене *DSP*. Следует отметить, что миссенс-замена p.Arg132Cys в гене *DSC2* наблюдалась в гомозиготном состоянии. Поскольку данный вариант очень редкий (частота минорного аллеля равна 0,00004) и не обнаружен в гомозиготе в больших популяционных исследованиях, а также у этого пациента имеются другие редкие гомозиготные замены, можно предположить его рождение в близкородственном браке. Кроме варианта в гене *DSC2*, у пациента имелся новый миссенс-вариант с.364G > T (p.Arg122Tyr, rs756013600) в гетерозиготном состоянии в гене *DSP*. Диагноз бивентрикулярной АКМП верифицирован генетически.

Дилатация ЛЖ (иКДО ЛЖ > 107 мл/м²) и его дисфункция (ФВ ЛЖ < 50 %) выявлена только у носителей мутаций в генах *DSP* и *DSC2*. При этом у пациента с гомозиготной мутацией в гене *DSC2* наблюдалась еще и дилатация ПЖ (иКДО ПЖ > 123 мл/м²). Дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ < 45 %), что свидетельствует о бивентрикулярном фенотипе АКМП. При бивентрикулярной АКПЖ поражены оба желудочка сердца с развитием систолической дисфункции и дилатацией

желудочков, что сопровождается развитием сердечной недостаточности прогрессирующего характера, требующей ОТС.

Заключение

Результаты нашего наблюдения показывают, что модифицированные критерии ИТФ 2010 г. не позволяют диагностировать бивентрикулярную форму АКПЖ, так как нет разработанных критериев для ЛЖ. В этом случае более диагностически точные усовершенствованные критерии 2023 г., включающие структурные и морфофункциональные изменения обоих желудочков.

Таким образом, представленные выше клинические наблюдения с выявленными генетическими вариантами, ассоциированными с АКМП, свидетельствуют о важности распознавания фенотипа АКМП для выбора лечения, принятия решения об имплантации ИКД, которое может рассматриваться даже в тех случаях, когда не развивается систолическая дисфункция желудочков сердца.

Коллектив авторов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*, 2023, vol. 44(37), pp. 3503–3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>.
- Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*, 2010, vol. 31(7), pp. 806–814. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025>.
- Corrado D., Perazzolo Marra M., Zorzi A., et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*, 2020, vol. 319, pp. 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>.
- Corrado D., Anastakis A., Basso C., Bauce B., Blomström-Lundqvist C., et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol*, 2024, Jan 15:395:131447. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131447>.
- Corrado D., van Tintelen P.J., McKenna W.J., et al. International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*, 2020;41(14):1414–1429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>.
- Richards S., Aziz N., Bale S., et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015, vol. 17(5), pp. 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
- Wang W., Murray B., Tichnell C., Gilotra N.A., Zimmerman S.L., et al. Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy. *Eurpace*, 2022, vol. 24(2), pp. 268–277. <https://doi.org/10.1093/europace/euab183>.
- Verstraelen T.E., van Lint F.H.M., Bosman L.P., de Brouwer R., et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers—reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42(29), pp. 2842–2850. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab294>.
- Corrado D., Zorzi A., Cipriani A., Bauce B., Bariani R., Boffagna G., et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*, 2021, vol. 10(18), pp. e021987. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021987>.

Поступила: 13.12.2023