

АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: СОВРЕМЕННЫЙ ГЕНОТИП-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



ЕВДОКИМОВ В.В.,

д.м.н., проректор ФГБОУ
ВО «Российский университет

медицины» Минздрава России, заведующий
кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного
факультета, evdokimov_vv@rosunimed.ru



АРКАДЬЕВА Г.В.,

д.м.н., профессор кафедры
госпитальной терапии № 2
лечебного факультета ФГБОУ

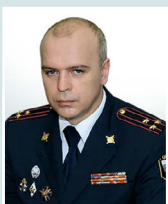
ВО «Российский университет медицины» Минздрава
России, заслуженный врач Российской Федерации,
galina-arkadyeva@yandex.ru



ФОМИНА К.А.,

к.м.н., доцент, заведующая
учебной частью, доцент

кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного
факультета ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России, ksfomina@mail.ru



ЗОЛОТУХИН Н.Н.,

к.м.н., доцент, главный врач-
терапевт ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД
России», доцент кафедры терапии с курсом фармакологи
и фармации Медицинского института непрерывного
образования ФГБОУ ВО «Рос

сийский биотехнологический университет (Росбиотех)», заслуженный врач Российской Федерации,
полковник вн. службы, znn1971@gmail.com



БУЛКИНА Д.В.,

студентка лечебного факуль

тета ФГБОУ ВО «Российский университет меди

цины» Минздрава России, bulkina.02@icloud.com

Представлен обзор литературы по аритмогенной дисплазии правого желудочка – семейному заболеванию с вариабельностью клинических проявлений вплоть до внезапной сердечной смерти. На сегодняшний день скрининг всех известных генов позволяет выявить мутации лишь у 60–65% больных аритмогенной дисплазией правого желудочка. Изучена отечественная и зарубежная литература по данной теме. Описаны особенности патогенеза и клинической картины этой категории больных, рассматривается генотип-специфический подход к изучению заболевания.

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия правого желудочка, внезапная сердечная смерть, желудочковая тахикардия.

ARRHYTHMOGENIC DYSPLASIA OF THE RIGHT VENTRICLE: A MODERN GENOTYPE-SPECIFIC APPROACH TO THE STUDY OF THE DISEASE. LITERATURE REVIEW

Evdokimov V., Arkadyeva G., Fomina K.,
Zolotukhin N., Bulkina D.

The paper presents a literature review on the arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle – a family disease with variable clinical manifestations up to the sudden cardiac death. For the time being screening of all the known genes allows to detect mutations only in 60–65% patients with arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle. Domestic and foreign literature on this issue has been studied. Specific features of pathogenesis and clinical presentation of this category of patients are described, genotype-specific approach to the study of the disease is considered.

Key words: arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle, sudden cardiac death, ventricular tachycardia.

Введение

Кардиомиопатии (КМП) определяют как гетерогенная группа заболеваний миокарда, ассоциированных с механической и/или электрической дисфункцией, обычно сопровождающихся гипертрофией миокарда или дилатацией камер сердца, ведущих к развитию нарушений ритма сердца (аритмий) и/или хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1].

В данной статье подробно рассматривается *аритмогенная кардиомиопатия / дисплазия правого желудочка* (АДПЖ), которая остается актуальной проблемой современной медицины. Заболевание может приводить к возникновению urgentных желудочковых нарушений ритма (желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков), в связи с чем является одной из важных причин внезапной сердечной смерти (ВСС), особенно в молодом возрасте [2].

Цель исследования

Проанализировать научные исследования зарубежных и отечественных авторов об этиологии и механизмах развития АДПЖ.

Материалы и методы

В обзоре приведены данные из литературных источников о современных представлениях о АДПЖ, основанные на длительных наблюдениях.

Результаты и обсуждение

АДПЖ – генетически детерминированное заболевание сердца, характеризующееся фиброзным и/или жировым замещением кардиомиоцитов правого желудочка (ПЖ), в связи с чем происходит нарушение проведения электрических импульсов с вероятным развитием жизнеугрожающих аритмий. По мере прогрессирования фиброзно-жировой трансформации миокарда возможно развитие сердечной недостаточности [1].

Термин АДПЖ был предложен в 1977 г. известным французским кардиологом и электрофизиологом Г.Ю. Фонтеном [3]. В то же время описание состояний, схожих с АДПЖ (вне-

запная смерть, семейный анамнез, дилатация ПЖ при интактных левых отделах сердца), встречается в трудах итальянских ученых с XVII в., а также в работах других известных врачей – таких, как R. Laennec и W. Osler (XIX–XX вв.) [1].

Известно, что распространенность АДПЖ в Италии (особенно в регионе Венето) превышает таковую в общей популяции, что, вероятно, связано с мутацией *de novo* в одной из семей, распространенностью близкородственных браков и большим количеством детей в семьях, что способствовало закреплению мутантного гена в популяции [1].

Лишь в 1995 г. АДПЖ была официально включена ВОЗ в группу КМП наравне с дилатационной, гипертрофической и рестриктивной [1].

Распространенность АДПЖ составляет около 1 случая на 2500–5000 чел. и в 3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. В 80% случаев дебют заболевания приходится на возраст до 35 лет. При манифестации болезни более 85% больных погибают в течение 8 лет [1].

АДПЖ является причиной ВСС у 15–20% лиц до 20–35 лет, а также у 20–35% молодых спортсменов, умерших от сердечно-сосудистых причин [2].

Так, по сведениям G. Thiene (1988), из 60 внезапно умерших пациентов у 20% в возрасте до 35 лет при аутопсии были выявлены признаки АДПЖ [4].

В основе развития АДПЖ лежит структурно-функциональная перестройка, ремоделирование миокарда. По данным P. Lombarди (2010), АДПЖ – это заболевание сердечных стволовых клеток с генетической предрасположенностью. На определенном этапе жизни как в молодом возрасте, так и в зрелом, происходит активация генов-маркеров заболевания, что запускает процесс апоптоза, который приводит к заместительным процессам – инфильтрации жировой тканью и (в итоге) к склерозированию зон миокарда ПЖ [5].

Миокард представляет собой среднюю оболочку сердца, сердечную мышцу, элементами которой являются кардиомиоциты. Их совокупность можно рассматривать как паренхиму миокарда. Строма представлена прослойками рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, которая в норме выражена слабо. Кардиомиоциты делятся на три вида: *рабочие (типичные, сократительные), проводящие (атипичные) и секреторные*. Основную массу миокарда составляют



Ги Юг Фонтен
(1936–2018)

рабочие кардиомиоциты, они имеют прямоугольную форму и соединяются друг с другом с помощью специальных контактов – вставочных дисков (места контактов цитолемм соседних кардиомиоцитов) [5].

В области вставочных дисков между кардиомиоцитами наблюдаются контакты трех видов [1]:

- интердигитации – межклеточные соединения, образованные выпячиваниями цитоплазмы одних клеток, вдающихся в цитоплазму других клеток; за счет интердигитаций увеличивается прочность соединения клеток и площадь их контакта;

- нексусы – это способ соединения клеток с помощью белковых каналов (коннексонов), через которые осуществляется обмен веществ между клетками;

- десмосомы – одни из самых распространенных и сложноорганизованных межклеточных контактов, которые обеспечивают структурную целостность и непрерывность между клетками за счёт связывания воедино их сетей промежуточных филаментов, а также принимают участие в передаче сигналов; наиболее значимыми являются внутриклеточный связывающий белок (десмоплакин) и трансмембранный белок (десмоглеин) [6].

Мутации в генах, ответственных за межклеточные контакты кардиомиоцитов, определяют развитие АДПЖ. АДПЖ является генетически гетерогенным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. На сегодня скрининг всех известных генов позволяет выявить мутации лишь у 60–65% больных.

В основе развития АДПЖ лежат генетические нарушения в хромосоме 14q23-24 и 10p12-p14 [7]. Однако существенный процент пациентов (40%) не имеет семейного анамнеза или фактов ВСС у ближайших родственников [5, 7].

В настоящее время обнаружены три группы генов, связанных с развитием АДПЖ.

1. Развитие каналопатий связано с группой генов, кодирующих *рианодиновые рецепторы* (*RyR2*), которые представляют собой катионные каналы с высокой проводимостью, высвобождающие Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ – таких, как эндо/саркоплазматический ретикулум. Мутации в данных генах приводят к избыточному накоплению ионов кальция с последующим повреждением и гибелью клеток.

2. Гены, кодирующие *фактор роста*, – *TGF-beta 3* (*transforming growth factor beta 3*),

который принимает участие в эмбриогенезе, контролирует различные процессы в клетке: рост, пролиферацию, дифференцировку, подвижность клеток и апоптоз. Мутации в данном гене нарушают его регуляторную функцию и вызывают пролиферацию соединительной ткани за счет усиленной экспрессии экстрацеллюлярного матрикса и подавления матричных металлопротеиназ (т.е. происходит разрастание соединительной ткани с уменьшением ее деградации), что приводит к ремоделированию миокарда [8].

3. Гены, кодирующие белки межклеточного соединения (*плакоглобин* – *JUP*, *десмоплакин* – *DSP*, *плакофилин-2* [*PKP-2*], *десмоглеин-2* [*DSG-2*] и *десмоколлин-2* [*DSC-2*]). На фоне мутаций в данных генах происходит нарушение межклеточных контактов кардиомиоцитов, о которых было сказано выше [6, 9, 10].

В исследованиях *E.E. Norgett* (2006) и *P. Syrris* (2006) было выявлено, что среди известных генов наиболее распространёнными причинами АДПЖ являются мутации в *PKP2*, на которые приходится примерно 20% случаев [11, 12]. Мутации в *DSG* и *DSP* составляют примерно 10–15% случаев. Наличие мутаций в двух генах встречается в 20% случаев (чаще – *PKP2* и *DSG2*) и ассоциируется с бивентрикулярным поражением сердца. В 2% случаев была выявлена врожденная аневризма ПЖ [11]. У больных с мутацией в гене *DSP* чаще отмечаются проявления ХСН (до 40%), что не характерно для мутации в гене *PKP2* [13].

По данным *М.В. Гордеевой* (2014), при генетическом анализе 33 случаев ВСС молодых людей (средний возраст – 31 ± 8 лет) с патологоанатомическим диагнозом АДПЖ было установлено, что на долю мутаций в *RyR2* пришлось до 28% случаев. Наиболее частыми мутациями оказались генные аномалии белков десмосом от 41 до 68%. Также было установлено, что мутации в гене *TGFB3* встречались не более чем в 4% случаев [14]. По мнению *Р. Ломбарди*, мутации в гене *RYR2* вызывают полиморфную желудочковую тахикардию, вызванную стрессом [5].

В работах *А.Г. Шестака* (2014–2016) были описаны 40 больных с диагнозом АДПЖ (поставленным с различной степенью вероятности), которые обратились за медико-генетическим консультированием и ДНК-диагностикой. Выявлено, что в 25–40% случаев АДПЖ обусловлена мутациями в гене плакофилина

(PKP2), в 12–40% случаев – мутациями в гене десмоглеина (DSG2). Большинство выявленных в генах десмосом патогенных мутаций – инверсии (поворот участка хромосомы на 180°), делеции (потеря сегмента хромосомы), нонсенс-мутации (точечная мутация в последовательности ДНК). Миссенс-мутации (т.е. замена одной аминокислоты на другую в полипептидной цепи) составляют 20% всех мутаций в гене PKP2 и до 60% – в гене DSG2. Мутации в двух генах PKP2 и DSG2 были выявлены у 22,9% больных. Данное исследование подтвердило, что комбинация мутаций в двух генах сопровождалась бивентрикулярным поражением сердца и более неблагоприятным прогнозом [15].

Схожие данные получены в зарубежных исследованиях *А.М. Saguner* и *С. Ruperto*, в которых показано, что наличие мутаций в двух генах встречается в 20% случаев, чаще PKP2 и DSG2, и ассоциируется с бивентрикулярным поражением сердца, а у 2% – с врожденной аневризмой правого желудочка [16, 17]. Наличие мутации в гене TGF-β3 встречается в 4% случаев больных с АДПЖ, из них у 70% наблюдается синдром Лойса-Дитца (расщепленное небо/язычок, гипертелоризм, аневризма аорты) [18]. По данным *А.М. Bertoli-Avella* (2015), мутации в генах, кодирующих рецепторы трансформирующего фактора роста β1, β2 и β3, связаны с фенотипическими особенностями, обусловленными синдромом Лоеса-Дитца (сочетание патологий сердечно-сосудистой системы с черепно-лицевыми и скелетными аномалиями: расщепленное небо/язычок, гипертелоризм, аневризма аорты, АДПЖ) [19].

В исследованиях *Р. Ломбарди*, *А.Дж. Мариан* (2010) были выявлены точечные мутации в 5'-нетранслируемой области (UTR) гена TGFβ3 в семье, в которой она была локализована в 14q24.3 [5].

В 6% случаев мутаций в гене плактоглобина наблюдались гиперкератоз ладоней и подошв [9]. По результатам исследований *В. Murray* (2022), при наличии мутаций в гене плактоглобина-2 наблюдались ладонно-стопный кератоз по типу пемфигоида, а также жизнеугрожающие нарушения ритма, в том числе ВСС – болезнь Наксоса, для которой характерен аутосомно-рецессивный тип наследования [20].

Таким образом, было установлено, что более тяжелое течение и неблагоприятный прогноз заболевания, как правило,

ассоциированы с мутациями в нескольких генах, запускающих каскад развития АДПЖ.

На основе многочисленных исследований была установлена патогенетическая цепочка развития АДПЖ. На фоне триггеров, из которых особое внимание уделяется вирусным инфекциям (аденовирусам, энтеровирусам Коксаки, ЕСНО и др. – прямое повреждение клеток и их генетического материала, перестройка иммунной системы) и повышенной физической нагрузке (механическое воздействие на «непрочные связи» между кардиомиоцитами), происходит активация вышеуказанных генов. Это, в свою очередь, приводит к апоптозу, разрыву межклеточных соединений и активации пролиферативных процессов. Так как данные участки рассматриваются иммунной системой как повреждение, развивается местная воспалительная реакция, конечным результатом которой становится замена поврежденного участка миокарда на соединительную, жировую ткань (ремоделирование) [1].

В результате ремоделирования структуры миокарда происходит электрическая изоляция фиброзно-жировым инфильтратом соседних кардиомиоцитов, что вызывает медленное и блокированное распространение импульса (т.е. потенциала действия). И это, в свою очередь, является необходимым условием для возникновения возвратных аритмий, нередко – фатальных [21].

Таким образом, ремоделирование миокарда приводит к функциональной неполноценности, в частности, к систолической, диастолической дисфункциям ПЖ, нарушению работы проводящей системы с развитием аритмий (возможно распространение кардиомиопатии на левый желудочек [ЛЖ], межжелудочковую перегородку, что связывают с одновременными мутациями в нескольких генах и ассоциируют с более неблагоприятным прогнозом).

Выделяют два морфологических варианта АДПЖ [22]. Морфологические изменения – это чередование (мозаичная картина) нормальной и жировой или фиброзно-жировой тканей (см. табл. на с. 54).

АДПЖ отличается полиморфностью и неоднозначностью клинической картины – от бессимптомного течения до бивентрикулярной сердечной недостаточности и даже ВСС. Дебюту заболевания могут предшествовать значительная физическая нагрузка, психоэмоциональный

Морфологические варианты АДПЖ

Жировой вариант	Фиброзно-жировой вариант
Полное замещение миокарда жировой тканью без истончения стенки ПЖ.	- Значительное истончение стенки ПЖ, его дилатация, формирование аневризм (треугольник дисплазии, включающий верхушку ПЖ, приточный отдел и ниже-диафрагмальная часть под задней створкой трикуспидального клапана) и вовлечение в процесс миокарда ЛЖ. - Наличие локального миокардита.

стресс, вирусные инфекции, эндокринные нарушения [22].

В анамнезе следует отметить отягощенную наследственность (АДПЖ, ВСС у родственников первой линии), но не стоит забывать, что в 40% случаев пациенты не имеют семейного анамнеза или фактов ВСС у ближайших родственников [21].

В клинической картине преобладают аритмии, которые проявляются учащённым сердцебиением и обмороками, и признаки правожелудочковой недостаточности. При АДПЖ обычно характерны желудочковые нарушения ритма сердца: экстрасистолия, желудочковая тахикардия (ЖТ) и др. аритмии, рефрактерные к терапии. Часто первым и последним проявлением заболевания может быть внезапная смерть, когда желудочковая тахикардия переходит в фибрилляцию желудочков.

При развитии недостаточности ПЖ наблюдаются: набухание и пульсация шейных вен (повышение центрального венозного давления), отеки нижних конечностей, застойная гепатопатия (увеличение размеров, болезненность в правом подреберье, цитолитический синдром и т.д.). В последующем у больных может развиваться бивентрикулярная недостаточность кровообращения [21–23].

Экстракардиальные проявления включают ладонно-подошвенный гиперкератоз, характерный для особой формы АДПЖ – болезни Накоса [21].

На основании клиники и характера течения заболевания выделяют четыре клинические формы АДПЖ [1]:

- *латентная аритмическая* (50%) – изолированная правожелудочковая экстрасистолия, правожелудочковая экстрасистолия с пробежками неустойчивой ЖТ, неустойчивая желудочковая эктопия при наличии сопутствующего миокардита;
- *развернутая аритмическая* (20%) – устойчивая ЖТ/ФЖ, устойчивая ЖТ/

ФЖ в сочетании с правожелудочковой недостаточностью, устойчивая ЖТ/ФЖ при наличии сопутствующего миокардита;

- *АДПЖ с преобладанием бивентрикулярной ХСН* (16%);

- *АДПЖ в сочетании с некомпактным миокардом ЛЖ* (НKM ЛЖ) (14%) – аритмическая форма без проявлений ХСН, бивентрикулярная сердечная недостаточность, сочетание АДПЖ, НКМ ЛЖ и миокардита.

Развитие той или иной формы определяется как генетическими факторами, так и присоединением сопутствующего миокардита [1].

В работе *D. Corrado* (2024) были рассмотрены новые фенотипические варианты заболевания – бивентрикулярная и аритмогенная КМП ЛЖ. Отсутствие диагностических критериев для левосторонних вариантов КМП привело к тому, что эти пациенты на протяжении четырех десятилетий, прошедших с момента открытия АДПЖ, не были диагностированы клинически [24].

Закключение

АДПЖ – одна из наиболее частых причин ВСС у лиц моложе 35 лет, она характеризуется неуклонно прогрессирующим течением заболевания с тяжелыми аритмиями сердца и бивентрикулярной сердечной недостаточностью. Данная патология в мировой медицине исследована недостаточно, вызывает большой интерес и требует уточнений как в этиологии и патогенезе, так и в изучении новых фенотипических вариантов заболевания.

Литература

