

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



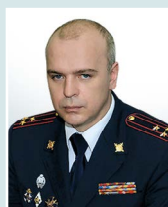
ЕВДОКИМОВ В.В.,
д.м.н., проректор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, evdokimov_vv@rosunimed.ru



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-arkadeva@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 фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», заслуженный врач Российской Федерации, полковник вн. службы, znn1971@gmail.com



БУЛКИНА Д.В.,
студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, bulkina.02@icloud.com

На сегодняшний день скрининг всех известных генов позволяет выявить мутации лишь у 60–65% больных аритмогенной дисплазией правого желудочка. В обзоре проанализированы отечественные и зарубежные исследования по данному вопросу, основанные на длительных наблюдениях. Представленные материалы демонстрируют сложности генотип-специфической диагностики и своевременного лечения пациентов с этим заболеванием.

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия правого желудочка, внезапная сердечная смерть, желудочковая тахикардия, кардиовертер-дефибриллятор, радиочастотная абляция, семейный скрининг.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA. REVIEW OF LITERATURE

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

Actually the screening of all the known genes allows identifying mutations only in 60–65% patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. This review analyses domestic and foreign studies on this issue on a basis of long-term observation. The materials presented demonstrate problems of the genotype-specific diagnostics and prompt treatment of the patients with this disease.

Key words: arrhythmogenic right ventricular dysplasia, sudden cardiac death, ventricular tachycardia, cardioverter defibrillator, radiofrequency ablation, family screening.

Введение

В данной статье подробно рассматривается аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия

зия правого желудочка (АДПЖ), которая остается актуальной проблемой современной медицины. Заболевание может приводить к возникновению urgentных желудочковых нарушений ритма (желудочковой тахикардии [ЖТ] и фибрилляции желудочков), в связи с чем является одной из важных причин внезапной сердечной смерти (ВСС), особенно в молодом возрасте [1, 2].

Описание

Диагностика

Важную роль в диагностике заболевания играют электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, а также биопсия миокарда. Электрофизиологическое исследование позволяет определить аритмогенные зоны [3].

Методы диагностики АДПЖ делятся на инвазивные и неинвазивные.

К неинвазивным относятся следующие методы [3].

1. ЭКГ (в т.ч. холтеровское мониторирование). При АДПЖ на ЭКГ наблюдаются: 1) длительность комплекса QRS в отведении V1 более 110 мс – блокада правой ножки пучка Гиса; 2) эpsilon-волна в отведении V1–V3, отражающая замедленную деполяризацию правого желудочка (ПЖ) и представляющая собой «зазубрину» на сегменте ST; 3) инверсия Т волны в грудных отведениях; 4) типичные различные эктопические желудочковые аритмии, вплоть до стойкой ЖТ, при которой желудочковые комплексы обычно имеют вид блокады левой ножки пучка Гиса (рис. 1).

2. ЭхоКГ. Оцениваются конечный диастолический и конечный систолический размеры (КДР и КСР) ПЖ, а также соотношение размеров ПЖ и левого желудочка (ЛЖ), наличие или отсутствие структурных изменений, фракция выброса (ФВ), клапанный аппарат и т.д. Наиболее часто при АДПЖ наблюдаются: увеличение КДР, КСР ПЖ;

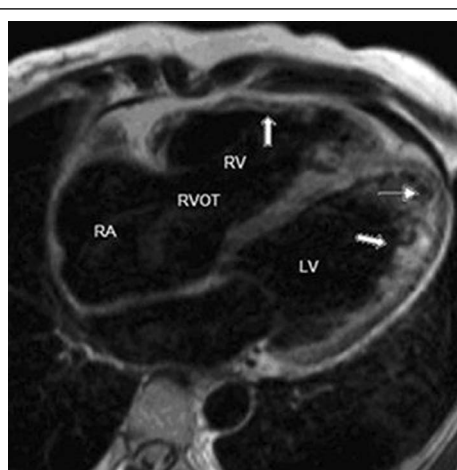
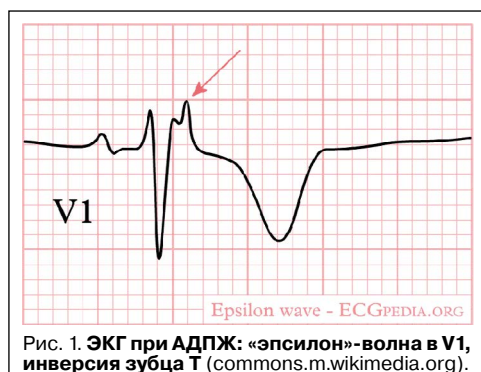


Рис. 2. МРТ сердца при АДПЖ: RV – ПЖ, LV – ЛЖ, RA – правое предсердие, RVOT – выносящий тракт ПЖ (researchgate.net).

соотношение диаметров ПЖ и ЛЖ $>0,5$, а также умеренная дилатация ПЖ; локальное выпячивание (аневризма) и дискинезия нижнебазальной стенки; изолированная дилатация выходного тракта или дискинезия верхушки; трабекулярная дезорганизация. Метод не является высокочувствительным, так как при АДПЖ могут наблюдаться самые разнообразные изменения.

3. МРТ сердца. Позволяет четко отграничить жировую ткань от миокарда. К МРТ-признакам АДПЖ также относят: истончение и дилатацию стенки ПЖ (толщина <2 мм); локальное выпячивание и дискинезию нижнебазальной стенки; дилатацию выводящего тракта ПЖ; дискинезию верхушки; выраженную трабекулярную дезорганизацию (рис. 2) [3].

4. Сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -металлоидбензилгуанидином. Является наиболее перспективным методом ранней диагностики АДПЖ.

5. Генетическое тестирование. Обычно проводится у пациентов с подозрением на АДПЖ. Диагностическая значимость теста составляет около 50% [4]. Члены семьи пациента первой степени родства имеют значительный риск заболевания. Начиная с возраста 10–12 лет и каждые 1–3 года после этого они должны проходить клиническое обследование (для выявления симптомов, указывающих на аритмию), ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ и ЭхоКГ. Генетическое тестирование родственников проводится в случае, если у больного выявлена мутация. Члены семьи без индекса мутации освобождаются от последующего обследования [5].

К инвазивным методам относятся следующие [3].

1. Рентгенконтрастная ангио- и вен-трикулография. Высокоспецифичный метод диагностики ПЖ, при котором отмечается дилатация ПЖ в сочетании с сегментарными нарушениями его сокращения, выпячиванием контура в области дисплазии, увеличением трабекулярности (то есть наблюдается неоднородность структуры миокарда), рис. 3 [6]. Это отличает АДПЖ от правожелудочковой дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и миокардита, при которых гипокинезия ПЖ, а также ЛЖ носит диффузный характер.

2. Биопсия эндомиокарда. Биоптат берется по свободной стенке ПЖ – на участке дисфункции или истончения. Критерием диагностики является наличие участка фиброзной (<40%) и жировой (>3%) ткани в биоптате. При морфологическом исследовании ПЖ часто имеет пятнистый вид: измененные участки могут быть окружены здоровым миокардом.

Диагностика АДПЖ является сложной задачей. На сегодняшний день не существует идеального метода, позволяющего с точностью судить о наличии или отсутствии данной патологии.

Диагностические критерии

Для более точной диагностики и постановки диагноза в 2010 г. (Markus F.I. et al.) были предложены новые рекомендации по АДПЖ, которые базировались на критериях (McKenna W.J. et al., 1994). Диагностические критерии включают в себя большие и малые критерии из 6 различных категорий, а именно [7]:

- 1) глобальную/региональную дисфункцию и структурные изменения;
- 2) гистологию;

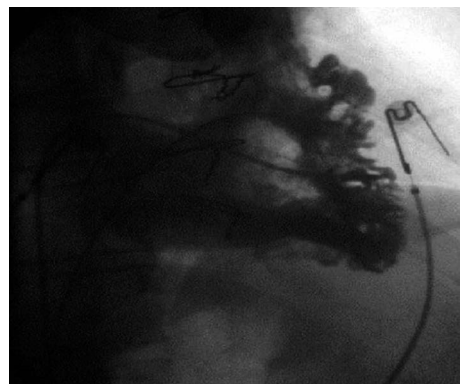


Рис. 3. Ангиограмма ПЖ у пациента с АДПЖ: видна выраженная трабекулярность и аневризматические выпячивания выходного тракта ПЖ (<https://doi.org/10.1148/radiographics.22.3.g02ma07639>) [6].

- 3) нарушения реполяризации;
- 4) нарушения деполяризации/проведения;
- 5) аритмию;
- 6) семейный анамнез.

В соответствии с данными критериями возможны следующие градации относительной вероятности диагноза АДПЖ у пациента:

- *достоверный диагноз:* 2 больших критерия, или 1 большой + 2 малых критерия (из различных категорий), или 4 малых (из различных категорий);

- *вероятный диагноз:* 1 большой критерий + 1 малый или 3 малых критерия (из различных категорий);

- *возможный диагноз:* 1 большой критерий или 2 малых критерия (из различных категорий) [7].

Необходимо также учитывать генотипические корреляции при определении формы АДПЖ. Так, в работе Corrado D. (2024) были предложены усовершенствованные критерии аритмогенной кардиомиопатии с целью диагностики новых фенотипических вариантов заболевания – бивентрикулярной и аритмогенной 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 [8].

В качестве дополнительных диагностических критериев АДПЖ при всех формах целесообразно использование [8]:

- низкого вольтажа комплексов QRS;
- изменений на ЭКГ, связанных с деполяризацией и реполяризацией ЛЖ;
- желудочковых аритмий ЛЖ;
- жировых включений в миокарде по данным МРТ сердца с гадолинием.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика АДПЖ проводится [2, 9]:

- с идиопатическими желудочковыми экстрасистолиями (ЖЭС) / ЖТ,
- с изолированным активным миокардитом (либо присоединением миокардита при наличии несомненной АДПЖ),
- с некомпактным миокардом ЛЖ (НКМ ЛЖ), синдромом ДКМП иной этиологии.

Следует отметить особенности дифференциального диагноза отдельных клинических форм АДПЖ:

- латентную аритмическую форму необходимо дифференцировать с идиопатической ЖЭС;

Лечение АДПЖ в зависимости от клинической формы

Форма АДПЖ	Лечение
Латентная аритмическая	Антиаритмическая терапия и/или проведение РЧА аритмогенного фокуса
Развернутая аритмическая	ИКД
АДПЖ с преобладанием бивентрикулярной ХСН и в сочетании с НКМ ЛЖ	ИКД, лечение ХСН и нарушений ритма, лечение сопутствующего миокардита – назначение иммуно-супрессивной и/или противовирусной терапии

- развернутую аритмическую форму – с ИБС, идиопатической ЖТ и каналопатиями;

- АДПЖ с преобладанием бивентрикулярной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и АДПЖ в сочетании с НКМ ЛЖ – с синдромом ДКМП иной этиологии [1, 2].

У пациента с НКМ ЛЖ следует задуматься о возможной АДПЖ при наличии нарушений ритма, атриовентрикулярной блокады, снижения вольтажа комплекса QRS и дилатации ПЖ. Сочетание АДПЖ и НКМ ЛЖ отмечено у 15,5% пациентов с АДПЖ и у 7,2% – с НКМ ЛЖ. Характерными особенностями являются агрессивные, резистентные к терапии желудочковые нарушения ритма (частая ЖЭС, устойчивая ЖТ), приводящие к адекватным срабатываниям имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора и высокому риску ВСС, что может быть обусловлено одной и более мутациями как в десмосомных, так и в недесмосомных генах. У пациентов с АДПЖ наличие НКМ ЛЖ можно заподозрить при наличии мутации в гене DSP, дилатации ЛЖ >5,65 см со снижением его ФВ, неполном эффекте от антиаритмической терапии, поэтому таким больным необходимо проводить прицельный анализ ЭхоКГ, МРТ и мультиспиральной компьютерной томографии, а также активный поиск критериев НКМ ЛЖ [10, 11].

Кроме того, следует провести дифференциальный диагноз АДПЖ с аномалией Уля – это редкое врожденное заболевание сердца, характеризующееся выраженной гипоплазией или полным отсутствием миокарда одного из желудочков (в основном ПЖ), что приводит к резкому истончению стенки («пергаментный ПЖ») и в итоге – к снижению способности сокращения миокарда. Причина избирательного поражения миокарда неизвестна. Аномалию Уля связывают с мутациями в гене TGFB3 [12].

Лечение

Терапия АДПЖ в первую очередь должна быть направлена на профилактику ВСС. Для этого необходимы проведение своев-

ременной диагностики и модификация образа жизни: контроль триггерных факторов (ограничение чрезмерной физической нагрузки, психо-эмоционального стресса; своевременное лечение вирусной инфекции, эндокринных нарушений) [1].

Так как ведущим проявлением АДПЖ являются аритмии, необходима их адекватная коррекция антиаритмическими препаратами (β-блокаторами и антиаритмиками III класса [амиодорон и соталол]). Большим с частыми, угрожающими жизни аритмиями следует имплантировать кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), проводить радиочастотную абляцию (РЧА) [13–16]. Необходимость приема антиаритмических препаратов и/или проведения РЧА аритмогенной зоны сохраняется и после ИКД для уменьшения количества разрядов дефибриллятора [16]. При развитии сердечной недостаточности необходимо ее медикаментозное лечение.

Клинические формы АДПЖ помогут прогнозировать дальнейшее клиническое течение заболевания для выбора оптимальной тактики ведения и профилактики ВСС (см. табл.). При ведении пациентов с сочетанием АДПЖ и НКМ ЛЖ следует уделять особое значение профилактике ВСС, лечению ХСН, а также выявлению и лечению сопутствующего миокардита. При развитии рефрактерной ХСН или неконтролируемых жизнеугрожающих нарушений ритма показана трансплантация сердца [17].

Прогноз заболевания

Прогноз заболевания во многом определяется:

- видом и количеством мутаций в генах, ответственных за развитие АДПЖ: чем их больше, тем тяжелее течение заболевания и более неблагоприятный прогноз;

- общим соматическим состоянием организма, наличием сопутствующих заболеваний, которые усугубляют АДПЖ;

- своевременностью диагностики и профилактики угрожающих жизни состояний (аритмий, сердечной недостаточности и, как следствие, ВСС);

- комплаентностью пациента [18].

Заключение

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. Роль ДНК-диагностики у пациентов с АДПЖ высока и позволяет не только верифицировать диагноз, но и предположить осо-

бенности прогрессирования заболевания в зависимости от локализации генетического дефекта. Целесообразно использование клинической классификации АДПЖ для определения диагностических и лечебных мероприятий, а также оценки прогноза, что будет способствовать предупреждению возникновения тяжелых осложнений и улучшит качество жизни пациентов с АДПЖ.

Литература

1. Лутохина Ю.А. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: клинические формы болезни, значение сопутствующего миокардита, подходы к лечению / дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05. – Москва. – 2019. – 226 с.
2. Благова О.В., Недоступ А.В., Морозова Н.С. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений // Кардиология. – 2012. – № 4. – С. 85–94.
3. Пармон Е.В. Особенности диагностики аритмогенной дисплазии правого желудочка // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – С. 5–15.
4. Lazzarini E., Jongbloed J.D.H., Pilichou K. et al. The ARVD/C genetic variants database: 2014 update // Hum. Mutat. – 2015. – Т. 36. – № 4. – P. 403–10.
5. Towbin J.A., McKenna W.J., Abrams D.J. et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy // Heart Rhythm. – 2019. – Т. 16. – № 11. – P. 301–372.
6. Kayser H.W.M., van der Wall E.E., Sivanathan M.U. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a review // RadioGraphics. – 2002. – Т. 22. – P. 639–648.
7. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria // Circulation. – 2010. – Т. 121. – P. 1533–41.
8. Corrado D., Anastasakis A., Basso C. et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European task force consensus report // Int J Cardiol. – 2024. – Т. 395. – P. 131447.
9. Aquaro G., Barison A., Todiere G. et al. Usefulness of combined functional assessment by cardiac magnetic resonance and tissue characterization versus task force criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. – 2016. – Т. 118. – № 11. – P. 1730–6.
10. Лутохина Ю.А., Благова О.В., Шестаков А.Г. и др. Сочетание аритмогенной дисплазии правого желудочка и некомпактного миокарда левого желудочка как особая форма кардиомиопатии: клиника, диагностика, генетическая природа, течение // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75. – № 6. – С. 594–604.
11. Schaefer E., Helms P., Marcellin L. et al. Next-generation sequencing (NGS) as a fast molecular diagnosis tool for left ventricular noncompaction in an infant with compound mutations in the MYBPC3 gene // Eur. J. Med. Genet. – 2014. – Т. 57. – P. 129–32.
12. Bertoli-Avella A.M., Gillis E., Morisaki H. et al. Mutations in a TGF-beta ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Т. 65. – № 13. – P. 1324–1336.
13. Татарский Р.Б., Прохотова В.В., Лебедев Д.С. и др. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка: проблемы интервенционного лечения желудочковых тахикардий // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28. – № 1. – С. 23–28.
14. Камиев Р.Т., Романов А.Б., Елесин Д.А. и др. Катетерная абляция желудочковых тахикардий при аритмогенной дисплазии правого желудочка после неэффективной эндокардиальной катетерной абляции // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – Т. 4. – С. 49–53.
15. Симонова К.А., Михайлов Е.Н., Татарский Р.Б. и др. «Прицельная» эндомиокардиальная биопсия в диагностике аритмогенной дисплазии правого желудочка у пациентов, направленных на катетерную абляцию желудочковых аритмий // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 135. – № 7. – С. 88–92.
16. Corrado D., Calkins H., Link M.S. et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia // Circulation. – 2010. – Т. 122. – P. 1144–1152.
17. Fiorelli A.I., Coelho G.H., Oliveira J.L. et al. Heart transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: case reports // Transplant. Proc. – 2009. – Т. 41. – № 3. – P. 962–964.
18. Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-three decades of progress // Circ. J. – 2015. – Т. 79. – № 5. – P. 901–13. ■