

Смена концепции аритмогенной кардиомиопатии: расширение клинико-генетического спектра, новые критерии диагностики левожелудочковых фенотипов

Вайханская Т. Г.¹, Сивицкая Л. Н.², Курушко Т. В.¹, Русак Т. В.¹, Левданский О. Д.², Даниленко Н. Г.², Давыденко О. Г.²

Многоцентровые исследования последнего десятилетия с использованием высокотехнологических методов визуализации сердца и новых трансляционных технологий показали, что фиброзно-жировое замещение миокарда, которое является отличительной фенотипической особенностью аритмогенной кардиомиопатии (АКМП), наблюдается в обоих желудочках; вовлечение левого желудочка (ЛЖ) может быть минимальным, наравне с правым желудочком (ПЖ), или превалирующим. В 2019г международные эксперты Общества сердечного ритма (HRS) предложили новый подход к оценке аритмических и генетических заболеваний с включением новых фенотипов при поражении одного или обоих желудочков — лево-доминантной АКМП и бивентрикулярной АКМП. Для улучшения диагностики левожелудочковых фенотипов в 2020г ведущие европейские эксперты приняли консенсусный документ с обновленными критериями АКМП (на основе модифицированных ITF критериев 2010г), которые получили название новые "критерии Падуи".

В представленной статье освещены клинико-генетические аспекты новой концепции и сложности диагностики АКМП, опыт практического применения нового диагностического алгоритма для распознавания левожелудочковых фенотипов АКМП с учетом обновленных критериев. В помощь практикующим врачам представлена пошаговая дифференциальная диагностика и риск-стратификация право- и левожелудочковых фенотипов на примерах клинических наблюдений (лево-доминантный тип АКМП с патогенным вариантом в гене ламина А/С; право-доминантный тип АКМП, обусловленный мутацией в гене десмоплакина, с преимущественным поражением ПЖ и умеренным вовлечением ЛЖ; и вариант изолированной правожелудочковой АКМП, ассоциированной с мутацией в гене плакофилина-2).

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, леводоминантная аритмогенная кардиомиопатия, фенотип, генотип, желудочковая тахикардия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск; ²ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967,

Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Русак Т. В. — врач магнитно-резонансной томографии кабинета магнитно-резонансной томографии рентгеновского отделения, ORCID: 0000-0003-4318-9977, Левданский О. Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080, Давыденко О. Г. — д.б.н., зав. лабораторией нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-9790-2953.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tat_vaikh@mail.ru

АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АЛЖК — аритмогенная левожелудочковая (лево-доминантная) кардиомиопатия, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДТА — длительность терминальной активации, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДД — конечно-диастолический диаметр, КДО — конечно-диастолический объем, КСД — конечно-систолический диаметр, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ПП — правое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ППТ — площадь поверхности тела, РЧА — радиочастотная абляция, ФВ — фракция выброса, ФИП — фракция изменения площади, ХМ — Холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация, HRS — Общество сердечного ритма, NGS — англ. next generation sequencing (севенирование нового поколения).

Рукопись получена 26.04.2020

Рецензия получена 23.06.2020

Принята к публикации 02.07.2020



Для цитирования: Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Русак Т. В., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г., Давыденко О. Г. Смена концепции аритмогенной кардиомиопатии: расширение клинико-генетического спектра, новые критерии диагностики левожелудочковых фенотипов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3863. doi:10.15829/1560-4071-2020-3863

A paradigm shift in the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy: expanding the clinical and genetic spectrum, new diagnostic criteria for left ventricular phenotypes

Vaikhanskaya T. G.¹, Sivitskaya L. N.², Kurushko T. V.¹, Rusak T. V.¹, Levdansky O. D.², Danilenko N. G.², Davydenko O. G.²

Recent multicenter studies using high-tech cardiac imaging and novel translational technologies have shown that cardiac fibrofatty replacement, characteristic of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM), is observed in both ventricles; left ventricular (LV) involvement may be minimal, on par with the right ventricle (RV), or dominant. In 2019, the Heart Rhythm Society (HRS) proposed a new approach to the assessment of arrhythmic and genetic diseases with the inclusion of new phenotypes — left-dominant ACM and biventricular ACM. In 2020, to improve the diagnosis of left ventricular phenotypes, European experts revised ACM criteria (based on the 2010 ITF criteria), which are called the Padua criteria.

The presented article highlights the clinical and genetic aspects of the new concept and the difficulties in ACM diagnosis, the practical experience of using new diagnostic algorithm. To help practitioners, step-by-step differential diagnosis and risk stratification of right and left ventricular phenotypes are presented using clinical examples (left-dominant ACM with a pathogenic variant in the LMNA gene; right-dominant ACM associated with a desmoplakin gene mutation, with predominant RV and moderate LV involvement; and an isolated RV ACM associated with a mutation in the plakophilin 2 gene).

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy, left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy, phenotype, genotype, ventricular tachycardia.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
tat_vaikh@mail.ru

¹Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Received: 26.04.2020 **Revision Received:** 23.06.2020 **Accepted:** 02.07.2020

Vaikhanskaya T.G. * ORCID: 0000-0002-2127-8525, Sivitskaya L.N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Kurushko T.V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Rusak T.V. ORCID: 0000-0003-4318-9977, Levdansky O.D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Danilenko N.G. ORCID: 0000-0002-3270-3080, Davydenko O.G. ORCID: 0000-0002-9790-2953.

For citation: Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Kurushko T.V., Rusak T.V., Levdansky O.D., Danilenko N.G., Davydenko O.G. A paradigm shift in the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy: expanding the clinical and genetic spectrum, new diagnostic criteria for left ventricular phenotypes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3863. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3863

Генетически детерминированное заболевание сердца с прогрессирующим течением и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), известное сегодня как “аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия” (АПЖК), определяется клиническим фенотипом с желудочковыми тахикардиями (ЖТ) специфической морфологии (конфигурация блокады левой ножки пучка Гиса) и дисфункцией правого желудочка (ПЖ) с фиброзно-жировым замещением миокарда. Впервые такой комплекс признаков был выявлен в 1977г группой французских кардиохирургов во главе с Fontaine G при оперативном лечении ЖТ. Во время проведения эпикардимального картирования хирурги обнаружили неожиданные “крошечные сигналы поствозбуждения”, означающие задержку активации правожелудочковых миофибрилл и названные позже эпсилон-волной, которая последовательно наблюдалась в конце каждого правого прекордимального комплекса QRS [1]. К 1982г ученые Marcus F и Fontaine G систематизировали клинические данные 24 пациентов с характерным фенотипом — правожелудочковой ЖТ с дисфункцией ПЖ и фиброзно-жировым замещением миокарда — и впервые применили термин “аритмогенная дисплазия правого желудочка” [2]. Позже, в результате изучения и анализа гистопатологических, генетических и экспериментальных молекулярно-биологических данных, получены доказательства “первичности” прогрессирующей гибели/атрофии кардиомиоцитов вследствие мутаций в генах, кодирующих, в первую очередь, белки десмосом, вследствие чего термин “аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия” получил научное обоснование и более предпочтительный статус [3].

“Золотой стандарт” диагностики АПЖК в течение последнего десятилетия был основан на интерпретации результатов электрокардиографических и визуализирующих методов оценки сердца, а также гистопатологических и генетических данных с учетом семейного анамнеза. Так, для верификации АПЖК были приняты модифицированные критерии ITF (International Task Force, международная целевая группа) Marcus F, et al. (2010), состоящие из основных (большие критерии) и второстепенных (малые критерии) диагностических категорий [3]. Однако результаты анализа клинических и трансляционных исследований в последние годы позволили значительно расши-

рить фенотипический спектр АПЖК [4]. Так, в большинстве случаев АПЖК, согласно данным метаанализамногочисленных исследований с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и гистологической оценки миокарда, были выявлены признаки вовлечения левого желудочка (ЛЖ) различной степени выраженности [5-7]. Такие подтипы заболевания, как аритмогенная левожелудочковая кардиомиопатия (АЛЖК) и бивентрикулярная аритмогенная кардиомиопатия (АКМП), первоначально рассматривались как атипичные формы заболевания. Но в последние годы накопилось много данных, свидетельствующих о фенотипическом и генетическом перекрытии (overlapping) подтипов АПЖК, АЛЖК и аритмогенной дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [7-9]; ученые идентифицировали гены, кодирующие не только десмосомные белки, но и компоненты цитоскелета и ионных каналов, мутации которых приводят к похожим фенотипам. Результаты исследований мутаций (*in vivo* и *in vitro*) в генах, ассоциированных с аритмогенным фенотипом и вовлечением ЛЖ, таких как: ламин А/С (*LMNA*), филамин С (*FLNC*), десмин (*DES*), фосфоламбан (*PLN*), альфа-субъединица натриевого канала (*SCN5A*), трансмембранный белок 43 (*TMEM43*), кадгерин 2 (*CDH2*), титин (*TTN*), подтвердили гипотезу, согласно которой наследственные заболевания сердца с похожими клиническими проявлениями являются генетически гетерогенными [8-10]. Однако белковые продукты этих генов оказывают влияние на механизмы “общего финального пути” аритмогенеза, что приводит к злокачественным аритмиям и/или тяжелым нарушениям проводимости даже при отсутствии значимой дисфункции и дилатации ЛЖ (чем и отличаются эти фенотипы от классической ДКМП).

Так, в 2019г эксперты двенадцати международных кардиологических Ассоциаций во главе с рабочей группой Общества сердечного ритма (HRS) предложили обновленные рекомендации по диагностике, стратификации риска и лечению АКМП [11]. В документе HRS консенсуса принят общий термин “аритмогенная кардиомиопатия” для обозначения спектра аритмогенных генетических заболеваний с вовлечением одного или обоих желудочков [5, 6, 9]. Эксперты HRS предложили три основных фенотипа АКМП: 1) с преобладающим поражен-



Рис. 1. Генетические и фенотипические варианты АКМП.

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АЛЖК — аритмогенная левожелудочковая (лево-доминантная) кардиомиопатия, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек.

ем ПЖ и незначительным или отсутствующим вовлечением ЛЖ (классический тип АПЖК); 2) бивентрикулярный тип при поражении обоих желудочков; 3) лево-доминантный тип с преобладающим поражением ЛЖ и легким или отсутствующим вовлечением ПЖ (АЛЖК). Фенотипическая и генетическая структура АКМП схематически представлена на рисунке 1 [11].

Таким образом, термин АКМП предложен HRS для описания заболеваний, которые характеризуются желудочковой аритмией и структурными аномалиями миокарда, которые определяются при визуализации сердца с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), МРТ и при макро- или микроскопическом исследовании. Эксперты рекомендуют рассматривать диагноз АКМП в случаях тяжелых нарушений ритма и проводимости, которые не соответствуют (не пропорциональны) степени тяжести поражения/дисфункции желудочков, после исключения ишемических, клапанных и гипертензивных причин, способных привести к аритмиям. Согласно HRS дефинициям, верификация диагноза АКМП требует исключения множества других генетических, воспалительных и системных заболеваний, таких как саркоидоз, амилоидоз, миокардит, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии. Кроме того, экспертная

группа HRS предложила несколько иной подход к генетическому тестированию при АКМП. Генотипирование рекомендовано как дополнительный инструмент для подтверждения генетической этиологии установленного заболевания и улучшения стратификации риска у пациентов (и их родственников) с семейной АКМП, для каскадного скрининга членов семьи пробанда, но не как неотъемлемая часть диагностического поиска у пациентов с подозрением на заболевание (как это было предложено ITF в 2010г). Кроме того, отрицательный генетический тест не исключает возможности того, что фенотип АКМП обусловлен мутацией в неизвестном пока гене, а методика молекулярно-генетического скрининга не позволяет идентифицировать все варианты, вызывающие заболевания, в т.ч. крупные делеции или дупликации [11].

Принимая во внимание тот факт, что точное определение АКМП пока еще не согласовано, эксперты HRS предложили новый подход клинического поиска широкого спектра АКМП, основанный на уже существующей концепции диагностики АПЖК с общими принципами пошаговой оценки, где в качестве первой линии скрининга следует использовать аритмический критерий и следующие ключевые аспекты [4, 11, 12]:

1. Аритмии

— частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), устойчивая или неустойчивая ЖТ, необъяснимая остановка сердца;

2. Электрические аномалии

— помимо классических изменений электрокардиограммы (ЭКГ) при АПЖК (эпсилон-волна, инверсия волны Т в правых грудных отведениях, замедление терминальной активации ПЖ), могут наблюдаться другие признаки — нарушения проводимости, суправентрикулярные аритмии, низкий вольтаж комплексов, инверсия Т волны в левых нижнелатеральных отведениях;

3. Структурные аномалии

— глобальная систолическая или регионарная сократительная дисфункция и фиброз миокарда в любом желудочке, необъяснимые с позиций ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии или острого воспалительного триггера (вирусная инфекция или воздействие токсического вещества);

— структурные аномалии и дисфункция миокарда по данным ЭхоКГ являются важными, но не абсолютными критериями АКМП, в то время как тканевая характеристика с оценкой отсроченного контрастирования при МРТ или при ядерной визуализации сердца и гистопатологические изменения являются более специфичными для диагностики всех подтипов АКМП;

4. Наследственность

— семейный анамнез с клинической оценкой родственников первой линии и анализ родословной в трех поколениях с уточнением семейной истории ВСС, кардиомиопатии, миокардита или внесердечных проявлений (оценка кожи, волос и нейромышечного статуса); обнаружение генетических мутаций у пробандов или позитивный генетический статус родственников (положительная косегрегация) повышают специфичность диагностики АКМП; однако согласно новой концепции, АКМП является не только заболеванием десмосом, но и интеркалинового диска в целом.

Семейная история АКМП, желудочковые аритмии, ВСС в молодом возрасте, наличие атриовентрикулярной блокады или имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), сердечной недостаточности или ранней суправентрикулярной аритмии (фибрилляция предсердий) в семье могут указывать на возможный генетический дефект у пробанда (например, *LMNA* и *SCN5A*). Важно также акцентировать внимание на семейный анамнез миокардита, т.к. известно, что при гомозиготных мутациях в гене *JUP* (синдром Наксоса) и при мутациях в генах *DSG2*, *DSP* (чаще леводоминантные типы АКМП) нередко наблюдаются эпизоды острого миокардита с гистохимическими, молекулярными и экспериментальными доказательствами воспаления миокарда, предшествующего фиброзу миоцитов [13, 14].

При таком клиническом подходе предварительный диагноз АКМП является первым шагом к четкой классификации заболевания и уточнению этиологии. С одной стороны, определения, терминология и критерии, используемые для оценок фенотипического спектра АКМП, не являются идеальными и способны немного дезориентировать клиницистов (как, например, современная концепция семейной ДКМП с доклиническими или ранними гипокинетическими фенотипами без дилатации желудочков) [15]. С другой стороны, прежние классификации не способны охватить такие клинические сценарии генетических форм АПЖК, которые не соответствуют классическим диагностическим критериям или попадают в перекрывающиеся (*overlapping*) фенотипы с признаками другой кардиомиопатии. Диагноз же АПЖК ориентирован преимущественно на классические признаки заболевания ПЖ в сочетании с гистологическими признаками и десмосомным генотипом [3].

Практическое внедрение модифицированной оценки АКМП сопряжено с довольно сложным клиническим процессом, требующим более тщательного обследования пациентов и интегрального анализа данных, в т.ч. и для выявления малосимптомных аритмий. Например, при отсутствии симптомов аритмии у лиц с пограничным структурным фенотипом и подозрением на АКМП потребуется долгосрочное/серийное Холтер-мониторирование (ХМ) или имплантация событийного регистратора для обнаружения аритмии и верификации окончательного диагноза. Однако на стадии заболевания со значительным ремоделированием желудочков, отсутствие главного критерия “аритмии, не пропорциональной дисфункции желудочков”, может приводить к гиподиагностике. Во избежание гипердиагностики крайне важно во всех случаях исключить все возможные фенокопии, или “маски” АКМП, такие как врожденные аномалии сердца (аномалия Эбштейна), легочная гипертензия, амилоидоз и саркоидоз сердца, инфекционные и аутоиммунные миокардиты, способные имитировать аритмические фенотипы. Для исключения приобретенных заболеваний (миокардит, амилоидоз и саркоидоз), требующих специфической этиотропной терапии, важно использовать не только мультимодальные методы визуализации сердца, но и гистохимические методы тканевой (биопсии) диагностики. Выявление “новых” фенотипов и определение расхождений между ними на первый взгляд может показаться чрезмерно академической задачей, однако эта концепция имеет основополагающее значение для выбора тактики лечения. Различия между фенотипами АКМП — это не просто вопрос нозологии, но ещё и различия в течении болезни, в методах лечения и прогнозе. Для преодоления этих сложностей на всех этапах диагностики АКМП требуется тщательная оценка клинического статуса пациента

и тесное взаимодействие группы специалистов, состоящей из электрофизиологов, клинических генетиков и кардиологов, специализирующихся на методах визуализации сердца.

В текущем году ведущие европейские эксперты Corrado D, et al. (2020) предложили новые критерии диагностики АКМП, разработанные междисциплинарной рабочей группой международных исследователей и клинических кардиологов медицинского факультета Университета Падуи [16]. Международный консенсусный документ с обновленными критериями принят для улучшения диагностики левожелудочковых фенотипов АКМП. В качестве основных диагностических категорий эксперты предложили морфофункциональные ЭхоКГ критерии и структурные МРТ признаки.

При разработке критериев эксперты использовали основные подходы и метод оценки больших и малых критериев АПЖК (аналогично ITF 2010г) с учетом специфичности морфофункциональных, структурных, гистологических, ЭКГ, аритмических и генетических особенностей. Новые диагностические критерии поражения ЛЖ эксперты также классифицировали на категорию больших (считаются точными, специфичными и диагностически значимыми) и малых (второстепенные, способствующие уточнению характеристики фенотипа ЛЖ). Европейские эксперты отметили первостепенную важность морфоструктурных критериев (vs “аритмические критерии” в концепции HRS 2019г) [11, 16]. Обновленные Падуанские критерии (новые критерии ЛЖ-типа, модификация и дополнение ITF критериев ПЖ-типа) детально представлены в шести ключевых диагностических категориях в таблице 1 [11].

Важно отметить, что для повышения диагностической точности эксперты рекомендуют использовать индексированные значения размеров полости ПЖ и ЛЖ (ЭхоКГ/МРТ), скорректированные с учетом площади поверхности тела (ППТ), возраста и пола, в соответствии с текущими номограммами, предоставляемыми сегодня международным Обществом сердечно-сосудистой визуализации. Критерии ITF 2010г, основанные на градации степени тяжести дилатации и дисфункции ПЖ, эксперты исключили в связи с тем, что такая градация больше отражает прогностическую значимость, чем диагностическую, а принятые ранее референсные значения конечно-диастолического объема (КДО) ПЖ (до 110 мл/м^2 у мужчин и 100 мл/м^2 у женщин), которые были определены у 462 здоровых добровольцев в результате многонационального исследования атеросклероза (MESA) и были получены с использованием старого поколения МРТ с быстрым градиентом, не позволяющим точно оценить границы эндокарда и объемы полостей ЛЖ/ПЖ, значительно снижают чувствительность прежних критериев [16].

Кроме того, эксперты включили новый дополнительный морфофункциональный критерий, которому соответствуют нарушения кинетики ПЖ (акинезия, дискинезия или аневризма) при отсутствии дилатации ПЖ и/или систолической дисфункции. Введение этого малого критерия направлено на повышение диагностической чувствительности, т.к. у значительной части пациентов с АПЖК наблюдается аномальная кинетика миокарда ПЖ с нормальными размерами его полости и сохраненной глобальной сократительной функцией. Эта картина отражает сегментарную природу поражения ПЖ, при котором участки фиброзно-жирового замещения миокарда способны изменить регионарную сократимость без ущерба для глобальной сократительной/систолической функции [16].

Для демонстрации сложного спектра АКМП и опыта применения нового диагностического алгоритма далее представлены клинические наблюдения с пошаговой дифференциальной диагностикой различных фенотипов заболевания (классическая АПЖК с идентифицированной мутацией в гене *PKP2*; АКМП с преимущественным поражением ПЖ и вовлечением ЛЖ, обусловленная мутациями в генах *DSP* и *KCNQ1*; и лево-доминантная АКМП или АЛЖК с мутацией в гене *LMNA*).

Клиническое наблюдение 1. Пациент М., мужчина 1991 г.р. Впервые ЖЭС асимптомного характера выявлена в возрасте 16 лет при случайном ЭКГ обследовании. Структурно-патологических ЭхоКГ изменений и эндокринной патологии в подростковом возрасте не было обнаружено. Через 5-7 лет у пациента появились приступы учащенного сердцебиения и предобморочные состояния, но к кардиологу он обратился только в возрасте 27 лет, когда эпизоды синкопе участились до 2-5 раз в месяц. При комплексном обследовании у пациента обнаружили следующие клинические признаки, характерные для АПЖК:

1) ЭКГ критерии (1 большой критерий категории IV и 1 малый критерий категории III)

— аномальная реполяризация в виде инверсии Т волны в правых прекардиальных отведениях (V1-V3) — большой критерий; фрагменты ЭКГ представлены на рисунках 2А и 2Д;

— аномальная деполяризация в виде увеличения длительности терминальной активации (ДТА) комплекса QRS (рис. 2А) — второстепенный (малый критерий). Параметр ДТА измеряется от надира зубца S до конечной точки волны деполяризации; замедлением ДТА принято считать удлинение интервала ДТА $\geq 55 \text{ мс}$ в любом правом грудном отведении (V1-V3) при отсутствии полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ). Некоторые авторы также полагают, что удлинение ДТА в отведениях V1-V3 является критерием, позволяющим дифференцировать ЖТ при АПЖК от идиопатических ЖТ из выходного отдела ПЖ [11];

Таблица 1

Новые критерии (Падуа, 2020г) для диагностики аритмогенной кардиомиопатии

Категории диагностических критериев	АКМП (правый желудочек) Обновленные критерии на основе модифицированных ITF диагностических критериев 2010г	АКМП (левый желудочек) Новые Падуанские диагностические критерии
I. Морфофункциональные аномалии желудочков	<p>По данным ЭхоКГ, МРТ или ангиографии:</p> <p>Большие критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> Регионарная акинезия ПЖ, дискинезия или аневризма плюс один из следующих: <ul style="list-style-type: none"> — глобальная дилатация ПЖ (увеличение КДО ПЖ в соответствии с индексацией для возраста, пола и ППТ) по данным визуализирующего исследования при сопоставлении с номограммой — глобальная сократительная дисфункция ПЖ (уменьшение ФВ ПЖ в соответствии с номограммой для возраста и пола) <p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Регионарная акинезия ПЖ, дискинезия или аневризма свободной стенки ПЖ 	<p>По данным ЭхоКГ, МРТ или ангиографии:</p> <p>Большой критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Глобальная сократительная дисфункция (снижение ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ или снижение глобальной продольной деформации ЛЖ при сопоставлении с номограммой по возрасту, полу и ППТ), с или без дилатации ЛЖ (увеличение КДО ЛЖ, индексированного к возрасту, полу и ППТ) по данным визуализирующего исследования — ЭхоКГ или МРТ. <p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Регионарная гипокинезия или акинезия свободной стенки ЛЖ и/или МЖП
II. Структурные аномалии миокарда	<p>МРТ критерий:</p> <p>Большой критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Трансмуральная задержка контраста (паттерн фиброза в одном и более сегментах ПЖ, обязательное подтверждение в двух ортогональных проекциях — по короткой и длинной оси) <p>По ЭМБ (ограниченные показания):</p> <p>Большой критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Фиброзное замещение миокарда в одном и более образце, с или без жировой инфильтрации 	<p>МРТ критерий:</p> <p>Большой критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Субэпикардиальный или срединный фиброз ЛЖ (паттерн стрий, полосы фиброза в одном и более сегментах ЛЖ по схеме “бычьего глаза”, обязательно в двух ортогональных проекциях) с локализацией в области перегородки и/или свободной стенки ЛЖ (кроме точек соединения МЖП с желудочками)
III. Аномалии деполяризации	<p>Малые критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> Эпсилон волна (воспроизводимые низкоамплитудные сигналы в конце комплекса QRS перед началом зубца Т) в V1-V3 Терминальная активация с длительностью интервала от надира зубца S к концу QRS ≥ 55 мс (включая R' в V1-V3 при отсутствии ПБПНПГ) 	<p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Низкий вольтаж QRS ($< 0,5$ мВ от пика до пика) в отведениях от конечностей (при отсутствии ожирения, эмфиземы или выпота в перикарде)
IV. Аномалии реполяризации	<p>Большой критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Инверсия зубцов Т в правых прекардиальных отведениях (V1, V2, V3) при отсутствии ПБПНПГ (у лиц с полным пубертатным развитием) <p>Малые критерии</p> <ul style="list-style-type: none"> Инверсия зубцов Т в правых прекардиальных отведениях (V1 и V2) у лиц с полным пубертатным развитием при отсутствии полной БПНПГ Инверсия зубцов Т в правых прекардиальных отведениях (V1, V2, V3 и V4) у лиц с полным пубертатным развитием при наличии ПБПНПГ 	<p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Инверсия зубцов Т в левых прекардиальных отведениях (V4-V6) при отсутствии ПБЛНПГ
V. Желудочковые аритмии	<p>Большой критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Частые желудочковые экстрасистолы (ЖЭС > 500 в сут.), устойчивая или неустойчивая желудочковая тахикардия с морфологией БЛНПГ <p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Частые желудочковые экстрасистолы (> 500 в сут.), неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия морфологии БЛНПГ с нижней осью (паттерн эктопического субстрата выходного тракта ПЖ) 	<p>Малый критерий</p> <ul style="list-style-type: none"> Частота желудочковых экстрасистол (ЖЭС > 500 за 24 ч), устойчивые или неустойчивые желудочковые тахикардии с морфологией БЛНПГ (за исключением “фасцикулярного паттерна”)

Таблица 1. Продолжение

VI. Семейный анамнез (наследственность)/генетика	Большие критерии <ul style="list-style-type: none"> • АКМП подтверждена у родственников первой линии с диагностическими критериями • АКМП подтверждена гистопатологически при аутопсии или интраоперационно у родственника первой линии • Идентификация патогенной или вероятно патогенной мутации, ассоциированной с АКМП у обследуемого пациента Малые критерии <ul style="list-style-type: none"> • Анамнез АКМП у члена семьи первой линии родства, когда нет возможности определить, соответствует ли фенотип родственника диагностическим критериям • Преждевременная внезапная смерть (в возрасте до 35 лет) при подозрении АКМП у родственника первой линии • АКМП подтверждена гистопатологическими или диагностическими критериями у членов семьи второй линии родства
---	--

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ — фракция выброса, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

2) Аритмический критерий (большой критерий категории V)

— при серийном ХМ выявлены желудочковые тахикардии (правожелудочковая экстрасистолия одиночная 2,5-6 тыс. ЖЭС в сут. и парная 50-100 ЖЭС в сут., эпизоды устойчивой и неустойчивой ЖТ с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса, ПБЛНПГ) — большой критерий; стрипы ХМ с фрагментами ЖЭС и правожелудочковой тахикардии представлены на рисунке 2Г;

3) Морфофункциональные ЭхоКГ изменения ПЖ (большой критерий из категории I)

— локальные зоны гипокинезии и дискинезии переднебоковой стенки и верхушки ПЖ, аневризматические изменения боковой стенки ПЖ, дилатация и дисфункция ПЖ при минимальном вовлечении ЛЖ

— при ЭхоКГ патологии левых отделов не выявлено — конечно-диастолический диаметр (КДД) ЛЖ 50 мм, конечно-систолический диаметр (КСД) ЛЖ 29 мм, КДО ЛЖ 142 мл, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ 61 мл, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 57%; обнаружены признаки дилатации ПЖ (диаметр выходного тракта ПЖ по длинной оси 36 мм, индекс объема ПЖ — КДО/ППТ 142 мл/м²; КДО 244 мл, КСО 150 мл) с нарушением сократимости и систолической дисфункцией ПЖ (ФВ 38%, глобальная продольная деформация (GLS)=-13,8%; фракция изменения площади (ФИП) 30%; TAPSE 10 мм);

4) Структурные МРТ изменения миокарда ПЖ (фиброз в двух сегментах) — большой критерий II категории

— при МРТ обнаружено снижение локальной и глобальной сократимости ПЖ — регионарные зоны дискинезии базальных и средних сегментов боковой стенки и верхушки ПЖ (признаки аневризмы в выходящем отделе ПЖ с выбуханием свободной стенки в систолу представлены на рисунке 2Б), дилатация ПЖ (индекс КДО/ППТ 156 мл/м²) и зоны субэндо- и субэпикардального накопления контрастного вещества (LGE ≥50%) в нижней стенке

ПЖ и в боковых сегментах ПЖ (рис. 2В); при МРТ также выявлены признаки незначительного вовлечения ЛЖ с локальными зонами субэпикардального накопления контраста (LGE ≤25%) в нижнебоковом сегменте ЛЖ (рис. 2В) без нарушения сократительной и систолической функции ЛЖ, без дилатации ЛЖ;

5) Отягощенная наследственность (ВСС отца, страдающего ЖЭС, в возрасте 43 лет) — малый критерий категории VI.

Согласно общим рекомендациям по молекулярно-генетическому тестированию, пациенту с диагностическими критериями АПЖК (у пробанда М. выявлено три больших критерия, из них два из I и II категорий) проведено генотипирование с последующим каскадным скринингом членов семьи для риск-стратификации, т.к. известно, что компаунд и дигенные гетерозиготные мутации в генах десмосом значительно ухудшают прогноз заболевания [16, 17]. Генотипирование пробанда М. (II:1) и его членов семьи проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации; у пациентов получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования и разрешение на анонимную публикацию результатов. В результате секвенирования 174 генов таргетной панели (NGS+Sanger подтверждение) у пациента М. выявлен вариант NM_004572 в 11-м экзоне гена плакофилина 2 (PKP2) — p.L752P;

6) Подтвержденная генетическая причина — это пятый большой критерий АПЖК. Носительство мутации у других родственников (мать, кузина) не обнаружено. Генеалогическое древо, секвенирование фрагмента 11-го экзона гена PKP2 и клинический диагноз в классификации MOGE(S) представлены на рисунке 2Е.

Таким образом, у пациента М. выявлено 5 основных критериев АПЖК, подтверждающих диагноз правожелудочковой АКМП; при отсутствии значительного поражения ЛЖ необходимо обнаружение

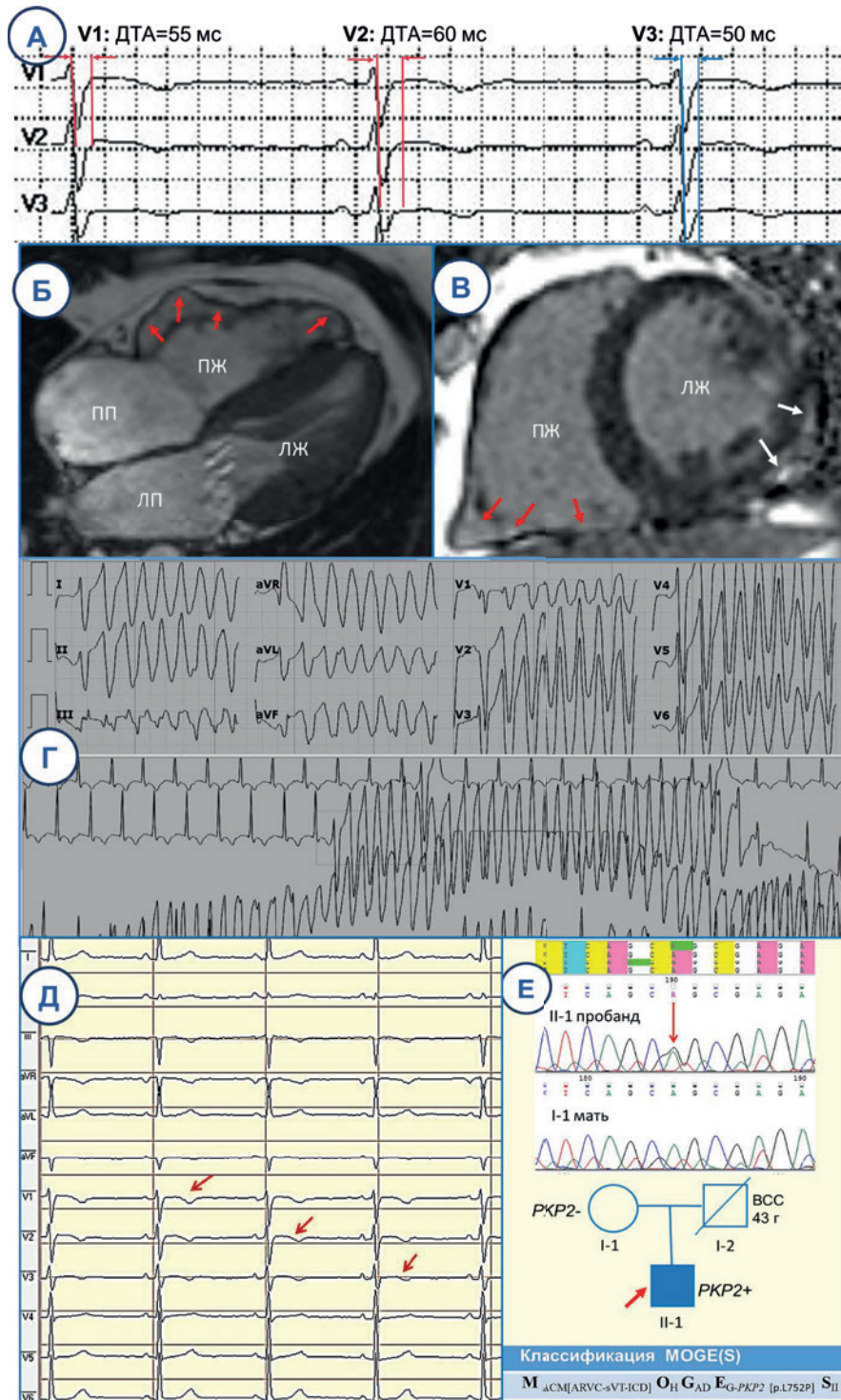


Рис. 2. ЭКГ особенности, МРТ признаки и генетическая характеристика фенотипа АПЖК с мутацией в гене *PKP2* (клинический случай № 1): ЭКГ аномалии (**А**, **Д**) — инверсия Т волн в правых прекардиальных отведениях (V1-V3) и увеличение ДТА комплекса QRS до 60 мс в отведении V2; ЭКГ стрипы ХМ с фрагментами ЖЭС и устойчивой правожелудочковой тахикардии (**Г**) с морфологией ПБЛНПГ; МРТ кино-последовательности в четырехкамерной проекции по длинной оси (**Б**) и T1-взвешенное изображение с отсроченным контрастированием по короткой оси (**В**) демонстрируют нормальные размеры полости ЛЖ и дилатацию правых отделов с дискинезией свободной стенки ПЖ от базальных до апикальных областей (**Б**, акинетические и дискинетические зоны аневризм с систолическим выбуханием указаны красными стрелками) и субэндокардиальное отсроченное контрастное усиление в нижней и боковой стенках ПЖ (**В**, красные стрелки); очаговое субэпикардальное накопление контраста в нижнебоковом сегменте ЛЖ (**В**, белые стрелки); (**Е**) — генеалогическое древо (пробанд II:2 отмечен стрелкой; заштрихованные символы указывают на присутствие клинических проявлений АПЖК у членов семьи, знак (+) указывает на наличие мутации r.L752P в гене *PKP2*), секвенирование фрагмента 11-го экзона гена *PKP2* (мутация отмечена стрелкой) и клинический диагноз АПЖК в классификации MOGE(S). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ДТА — длительность терминальной активации, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек.

2 больших критериев, либо 1 большого и 2 малых критериев, либо 4 малых, или второстепенных, критериев из разных категорий. Необходимым условием диагностики АКМП является присутствие ≥ 1 критерия (большой или второстепенный) из категории I или категории II [11].

У пациента диагностирован классический правожелудочковый фенотип АКМП (или АПЖК с минимальным вовлечением ЛЖ), детерминированный мутацией в гене *RKР2*. На такие фенотипы с доминирующим поражением ПЖ приходится $\sim 30\%$ диагностических случаев АКМП [10, 16-18]. Аномалии ЭКГ, как правило, предшествуют морфофункциональным расстройствам, а степень инверсии Т волны в прекардиальных отведениях и продолжительность ДТА нередко коррелируют со степенью дилатации и дисфункции ПЖ [5].

В 2019г авторы Cadrin-Tourigny J, et al. разработали прогностическую модель (калькулятор) 1, 2 и 5-летнего риска развития устойчивых желудочковых тахикардий у пациентов с АПЖК для определения показаний к первичной профилактике (<https://arvcrisk.com/>) [19]. Модель риск стратификации включает 7 предикторов: возраст, пол, анамнез синкопе в предшествующие 6 мес. и неустойчивую ЖТ, число отведений ЭКГ с инверсией зубца Т, количество ЖЭС в сут. и ФВПЖ. Согласно этой предиктивной модели, риск развития устойчивой желудочковой аритмии у пробанда М. составил 52,2% в течение 1 года. Пациенту проведена успешная имплантация ИКД.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка О., женщина 1975 г.р., с детских лет отмечала плохую переносимость физических нагрузок. Нарушение ритма (ЖЭС) с пре-синкопе, но без патологических морфофункциональных ЭхоКГ отклонений, впервые выявлено во время беременности в возрасте 22 лет. После разрешения симптомы аритмии пациентку не беспокоили. Приступы учащенного сердцебиения и синкопе возобновились в возрасте 36 лет при психоэмоциональных перегрузках, быстрой ходьбе или подъеме по лестнице на 5 этаж. При ХМ регистрировалась патологическая (с индексом эктопии до 25% ЖЭС в сут.) правожелудочковая эктопия (одиночные, парные и групповые ЖЭС, пароксизмы неустойчивой мономорфной ЖТ). Пациентке в этот период дважды (2012г, 2013г) провели эндоваскулярную процедуру субэндокардиальной радиочастотной абляции (РЧА) субстрата желудочковой эктопии в выходном тракте ПЖ с минимальным успехом и индукцией ПБПНПГ. В возрасте 40 лет после серии синкопе пациентка снова обратилась в Республиканский научно-практический центр, где при комплексном обследовании у неё впервые (через 5 лет после дебюта ЖТ) были обнаружены ЭхоКГ и МРТ изменения правых отделов сердца, ЭКГ изменения (эпсилон-волна, инвер-

сии зубца Т) и другие клинические признаки, характерные для АПЖК:

1) ЭКГ критерии (два малых критерия)

— аномальная реполяризация в виде эпсилон-волны и инверсия зубца Т в правых прекардиальных отведениях (V1-V4) — второстепенные критерии согласно консенсусу 2020г; признаки ПБПНПГ (ятрогенная) с удлинением интервала QT >490 мс и АПЖК-специфические изменения на ЭКГ представлены на рисунке 3А, В, Д;

2) Аритмический критерий (большой морфологический критерий ЖТ и ЖЭС)

— при серийном ХМ выявлены ЖТ (правожелудочковая экстрасистолия 8,5-11 тыс. ЖЭС в сут., устойчивые ЖТ и до 655 пароксизмов неустойчивой ЖТ/сут. с морфологией ПБЛНПГ); стрипы ХМ с фрагментами правожелудочковой ЖЭС и устойчивой правожелудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений 207 уд./мин представлены на рисунке 3В, Г;

3) ЭхоКГ признаки морфофункциональных аномалий ПЖ (1 большой критерий)

— обнаружены ЭхоКГ признаки дилатации ПЖ (индекс объема ПЖ — КДО/ППТ 130 мл/м²; КДО 165 мл, КСО 112 мл, диаметр выходного тракта ПЖ по длинной оси 34 мм) с нарушением сократимости и систолической дисфункцией ПЖ (ФВ 22%, продольная деформация GLS=-9,4%; ФИП 25%; TAPSE 10 мм) — большой критерий АПЖК из I категории; патологии левых отделов не выявлено — КДД ЛЖ 46 мм, КСД ЛЖ 27 мм, КДО ЛЖ 82 мл, КСО ЛЖ 33 мл, ФВ ЛЖ 60%; GLS=-15,5% (незначительное снижение сократимости);

4) Структурные МРТ изменения ПЖ (1 большой критерий — локальные зоны гипокинезии/дискинезии переднебоковой и нижней стенки, верхушечных сегментов ПЖ, субэндо-/субэпикардиальный фиброз, дилатация и дисфункция ПЖ) при отсутствии изменений ЛЖ по данным ЭхоКГ, но с МРТ признаками вовлечения ЛЖ

— при МРТ обнаружено снижение локальной и глобальной сократимости ПЖ, регионарная дискинезия базальных и средних сегментов боковой стенки с систолическим и диастолическим выбуханием, дилатация ПЖ (индекс КДО/ППТ 136 мл/м²), зоны субэпикардиального накопления контрастного вещества (LGE $\geq 50\%$) в нижней стенке ПЖ, зоны субэпикардиального фиброза в базальных боковых, средних и верхушечных сегментах ПЖ (рис. 3Б) — большой критерий из категории II; при МРТ также выявлены признаки вовлечения ЛЖ с локальными зонами субэпикардиального накопления контраста в среднем нижнем и среднем переднебоковом сегментах ЛЖ без сократительной дисфункции и дилатации ЛЖ;

5) Отягощенная наследственность (ВСС отца в возрасте 37 лет, фенотип неизвестен) — малый критерий АПЖК.

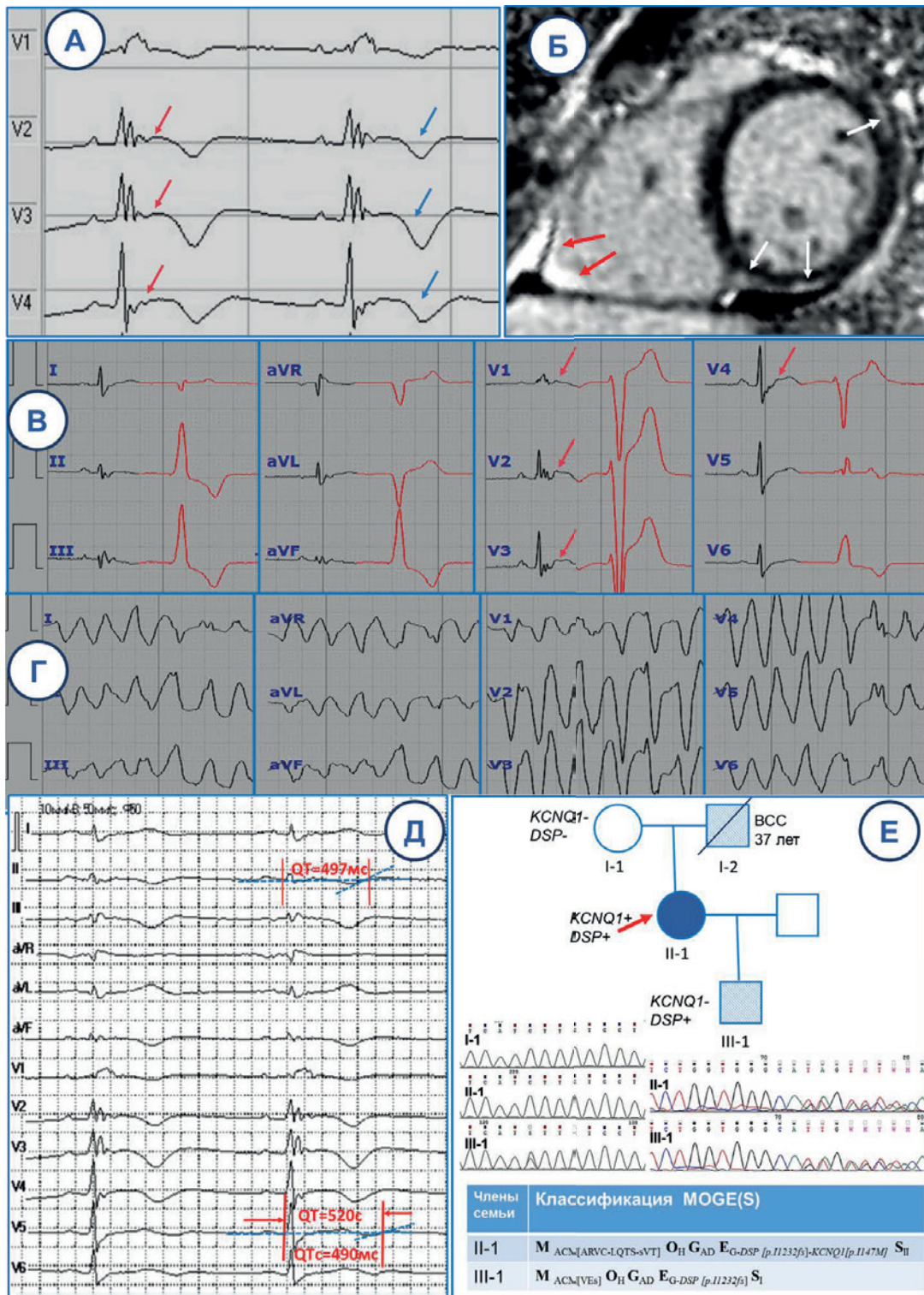


Рис. 3. ЭКГ особенности, МРТ признаки и генетическая характеристика сложного генотипа АПЖК с мутациями в генах *DSP* и *KCNQ1* (клинический случай № 2): ЭКГ аномалии — эпсилон-волна в отведениях V2-V4 (А, В — красные стрелки) и инверсия Т волны в правых прекардиальных отведениях V1-V4 (А, синие стрелки), фрагментация QRS комплекса в отведениях II, III, aVF, V2-V4; T1-взвешенное МРТ изображение с отсроченным контрастированием по короткой оси с визуализацией зон субэндокардиального накопления контрастного препарата в нижней и боковой стенках ПЖ (Б, красные стрелки), а также очаговое субэпикардальное накопление контраста в нижней точке соединения миокарда ПЖ с ЛЖ, в среднем нижнем и среднем переднебоковом сегментах ЛЖ (Б, белые стрелки); ЭКГ фрагменты ХМ с правожелудочковой ЖЭС и пароксизмом устойчивой ЖТ с морфологией ПБЛНПГ (Г); ЭКГ с признаками удлинения QT >490 мс (Д); (Е) — генеалогическое древо (пробанд II:1 отмечен стрелкой; заштрихованные символы указывают на присутствие клинических проявлений АПЖК у членов семьи, знак (+) указывает на наличие мутации p.I232fs в гене *DSP*), секвенирование фрагментов 24-го экзона гена *DSP* и 6 экзона *KCNQ1* и клинический диагноз АПЖК в классификации MOGE(S). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращение: BCC — внезапная сердечная смерть.

Генетическое исследование пробанда О. (II:1) и её членов семьи проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации. У всех близких родственников получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования образцов биологического материала;

6) В результате секвенирования (NGS+Sanger) у пациентки О. выявлены мутации в двух генах: вариант делеции со сдвигом рамки считывания в гене десмоплакина (*DSP*) — p.I2323fs и второй вариант в гене, кодирующем α -субъединицу медленно активирующегося калиевого канала (*KCNQ1*) — p.I147M. Мутация p.I2323fs в гене *DSP* идентифицирована у 17-летнего сына пробанда, имеющего 1 большой и три малых критерия АПЖК. Генеалогическое древо, секвенирование фрагментов 24-го экзона гена *DSP* и 6-го экзона гена *KCNQ1*, а также клинический диагноз в классификации MOGE(S) представлены на рисунке 3Е.

Следует отметить, что фенотип заболевания, обусловленный мутациями в двух генах, у пациентки носил злокачественный характер: наблюдались рецидивирующие ЖТ, резистентные к фармакотерапии, низкая эффективность процедуры РЧА и “электрические штормы” после имплантации ИКД. Однако после проведения эндоваскулярной ренальной симпатической денервации эффективность медикаментозной терапии и качество жизни пациентки значительно улучшились.

Клиническое наблюдение 3. Пациент Л., мужчина 1972 г.р. Впервые ЭКГ изменения и асимптомная ЖЭС были обнаружены в возрасте 30 лет. Через 10 лет у пациента появились приступы учащенного сердцебиения и чувство дискомфорта в грудной клетке. При ХМ выявлена желудочковая эктопия в патологическом количестве, но без морфоструктурных изменений по данным ЭхоКГ. В результате обследования были исключены потенциальные ишемические причины (определены интактные венечные артерии при коронароангиографии) и экстракардиальные причины аритмии — эндокринные, инфекционно-воспалительные. На амбулаторном этапе проводился последовательный подбор противоаритмических средств, но эффекта от назначаемого лечения пациент не отмечал и периодически обращался к разным кардиологам, пока однажды не потерял сознание после однократного приема антиаритмического препарата класса Ic (классификация V. Williams). Бригадой неотложной помощи пациент был доставлен в Республиканский научно-практический центр, где при комплексном обследовании обнаружены следующие клинические признаки, характерные для леводоминантной АКМП:

1) ЭКГ критерии (2 малых критерия аномальной де- и реполяризации)

— инверсия Т волны в отведениях V3-V4, изоэлектричный/сглаженный Т зубец в V5-V6, патологи-

ческий Q и инверсия Т в aVL, крайне низкий вольтаж QRS (<0,5 мВ) в отведениях от конечностей (I, II, III, aVF, aVL); фрагменты аномальной ЭКГ представлены на рисунке 4А, Д;

2) Аритмический критерий (малые критерии АЛЖК)

— при ХМ выявлены желудочковые тахикардии (одиночная, парная и групповая полиморфная ЖЭС с индексом эктопии до 15%/24 ч, эпизоды устойчивой и неустойчивой ЖТ с морфологией ПБПНПГ, отражающей левожелудочковое происхождение эктопии); но при серийном ХМ регистрировались также единичные пароксизмы неустойчивой полиморфной ЖТ; на рисунке 4В представлены фрагменты ХМ с ЖЭС и эпизодом транзиторного подъема волны J (как результат электрической неоднородности реполяризации эндокарда и эпикарда), предшествующим устойчивому пароксизму левожелудочковой тахикардии; фрагмент ХМ с эпизодом полиморфной ЖТ представлен на рисунке 4Е;

3) Морфофункциональные ЭхоКГ признаки снижения сократимости миокарда ЛЖ

— при ЭхоКГ патологии правых отделов не выявлено — объем правого предсердия (ПП) 32 мл, индекс объема ПП 17 мл/м²; КДО ПЖ 55 мл, КСО ПЖ 25 мл, ФВ ПЖ 54%, TAPSE 18 мм, ФИП 41% (норма >35%); обнаружены признаки нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ (гипокинезы верхушки, средних сегментов передней, боковой и нижней стенок) без расширения ЛЖ и левого предсердия: индекс объема левого предсердия 20 мл/м², индекс объема ЛЖ 63 мл/м², КДО ЛЖ 121 мл, КСО ЛЖ 61 мл, ФВ ЛЖ 49%, продольная деформация GLS=-15,3%, КДД ЛЖ 58 мм, КСД ЛЖ 42 мм;

4) МРТ признаки распространенного субэпикардального фиброза — большого критерия, согласующегося с основным признаком — “гипокинетическим, не дилатированным и фиброзно-измененным ЛЖ”: легкая систолическая/сократительная дисфункция ЛЖ в отсутствие (или легкой) его дилатации и наличие субэпикардальных “неишемических” зон фиброза с отсроченным накоплением контраста

— при МРТ обнаружены признаки снижения локальной сократимости ЛЖ и минимальная систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ 52%), диспропорциональная объему и значительной распространенности субэпикардального фиброза ЛЖ; отсроченное накопление контрастного вещества (LGE \geq 50%) обнаружено в нижней стенке ЛЖ, в средних и верхушечных сегментах передней стенки ЛЖ, в базальных и средних сегментах боковой стенки ЛЖ, в базальных отделах перегородки (рис. 4Б, Г).

1. Отягощенная наследственность (ВСС отца в возрасте 45 лет и 40-летнего старшего брата, имевших аритмический катамнез, но не уточненный кардиальный фенотип) — малый диагностический критерий.

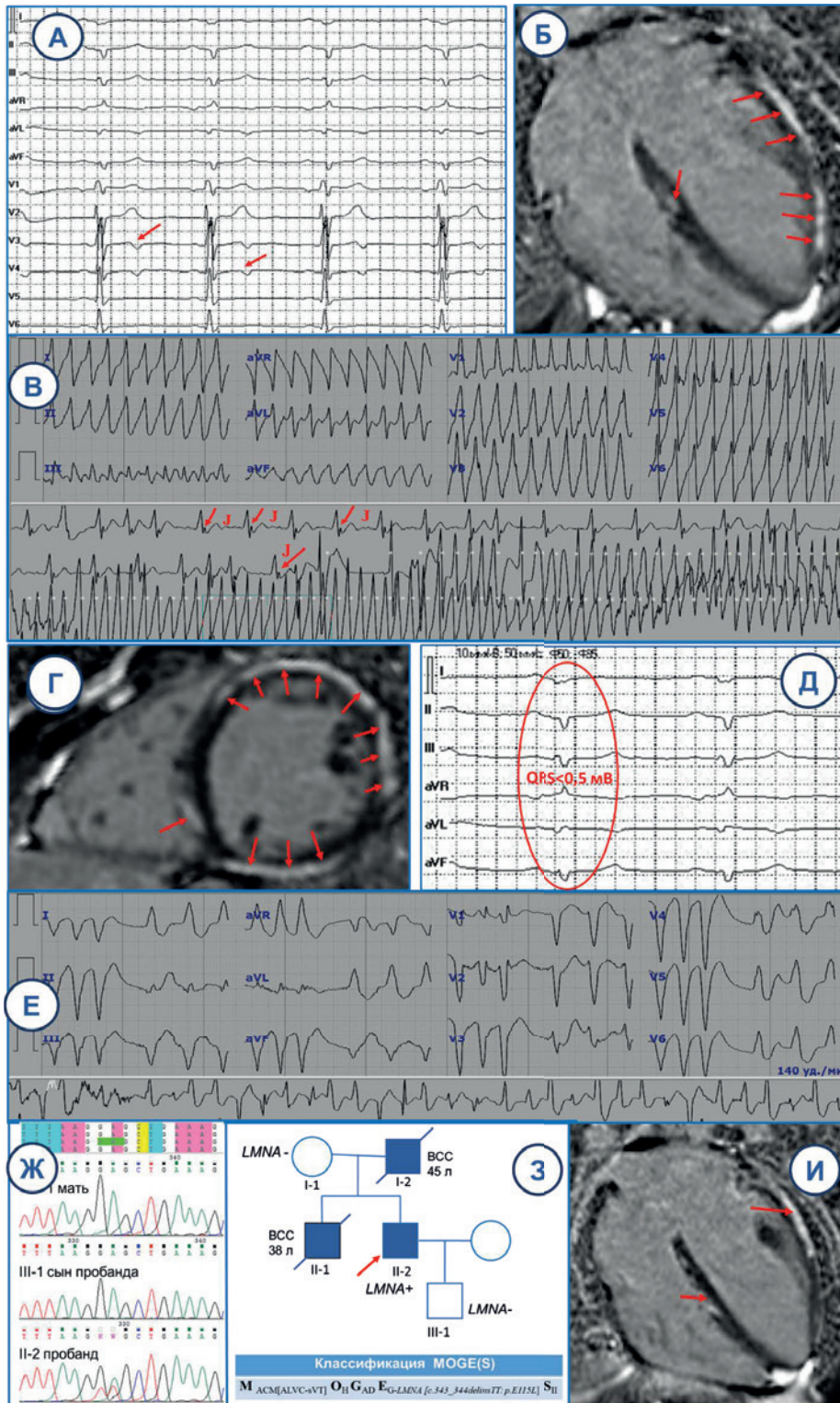


Рис. 4. ЭКГ особенности, МРТ признаки и генетическая характеристика лево-доминантной АКМП с мутацией в гене *LMNA* (клинический случай № 3): ЭКГ аномалии (А, Д) — инверсия Т волны в отведениях aVL, V3-V4, изоэлектричность зубца Т в отведениях I, V5-V6 и низкий вольтаж QRS <math>< 0,5 \text{ мВ}</math> в отведениях I, II, III, aVF, aVL (Д, стандартная калибровка — 1 мВ соответствует 10 мм); ХМ фрагменты ЭКГ с эпизодом транзиторного подъема волны J (как результат электрической неоднородности реполяризации эндокарда и эпикарда), предшествующего устойчивому пароксизму мономорфной ЖТ с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса, отражающей левожелудочковое происхождение ЖТ (В); фрагмент ХМ с пароксизмом неустойчивой полиморфной ЖТ (Е); Т1-взвешенные МРТ изображения с отсроченным контрастированием в четырехкамерной проекции по длинной оси (Б, И) и в двухкамерной по короткой оси (Г) демонстрируют нормальные размеры полости ЛЖ, накопление контраста в базальных и средних сегментах МЖП и в свободной стенке ЛЖ от базальных до апикальных областей (красные стрелки); (Ж) — секвенирование фрагмента 1-го экзона гена *LMNA*, (З) — генеалогическое древо (пробанд II:2 отмечен стрелкой; заштрихованные символы указывают на присутствие клинических проявлений АКМП у членов семьи, знак (+) указывает на наличие мутации p.E115L в гене *LMNA*) и клинический диагноз АЛЖК в классификации MOGE(S). **Сокращение:** ВСС — внезапная сердечная смерть.



Рис. 5. Алгоритм диагностики АКМП согласно новым критериям 2020г.

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АЛЖК — аритмогенная левожелудочковая (лево-доминантная) кардиомиопатия, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

Генетическое исследование пробанда Л. (П:2) и его членов семьи проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации. У пациента Л. выявлен вариант NM_170708.3: c.343_344delinsTT в гене *LMNA* — p.E115L.

2. Таким образом, диагноз лево-доминантной АКМП верифицирован генетически — выявлена патогенная мутация в гене *LMNA*, ассоциированном с АЛЖК (большой критерий из категории VI).

Секвенирование фрагмента 1-го экзона гена *LMNA*, генеалогическое древо и клинический диагноз АЛЖК в классификации MOGE(S) представлены на рисунке 4Ж, 3. МРТ изображение фиброзно-измененного, не расширенного ЛЖ с признаками субэпикардального фиброза базальных отделов боковой стенки, перегородки и верхушки ЛЖ, с фиброзно-жировым замещением эпикардального слоя верхушки ЛЖ, представлено на рисунке 4И.

Клиническое наблюдение пациента Л. демонстрирует фенотип АЛЖК, отличающийся от ДКМП значительным объемом и распространенностью фиброзных изменений в миокарде ЛЖ с преобладанием субэпикардального распределения фиброза, который практически не оказывает влияния на глобальную сократительную функцию ЛЖ, но выступает как первичный субстрат для жизнеопасных ЖТ [11, 16]. Так, лево-доминантные варианты АКМП отличаются от классического АПЖК значительным поражением ЛЖ и “типокинетическим, не дилатированным и фиброзно-измененным ЛЖ” [12, 17, 18].

В то время как у пациентов с бивентрикулярной АКМП, как правило, одновременно выявляются

сопутствующие диагностические критерии АПЖК, гарантирующие специфичность заболевания, у пациентов с лево-доминантной АКМП (или АЛЖК) отсутствуют клинические признаки вовлечения ПЖ, и для диагностики АЛЖК необходимо проведение генотипирования с подтверждением патогенности идентифицированной мутации в генах, ассоциированных с АКМП (большой критерий). Таким образом, выявление патогенного варианта повышает специфичность фенотипических признаков поражения ЛЖ при левосторонних вариантах АКМП [16, 17].

Итак, диагноз лево-доминантной АКМП (или вариант АЛЖК) устанавливается в том случае, если у пациента определяются структурные аномалии ЛЖ (с морфофункциональными изменениями или при их отсутствии) в сочетании с выявленной АКМП-ассоциированной генной мутацией при отсутствии морфофункциональных и структурных признаков вовлечения ПЖ (фенотип не соответствует критериям АПЖК для “достоверного” или “вероятного” диагноза). Таким образом, обнаружение двух больших диагностических критериев являются необходимым для верификации АЛЖК [16-18].

На рисунке 5 представлен алгоритм диагностической оценки основных фенотипических вариантов АКМП с учетом критериев Падуи 2020г [16].

Распознавание фенотипа АЛЖК имеет важное клиническое значение для выбора терапии и принятия решения об имплантации ИКД, которое может рассматриваться даже в тех случаях, когда еще не развивается систолическая дисфункция ЛЖ [11-18]. В связи с этим следует подчеркнуть, что методы

Таблица 2

Основные дифференциальные признаки ДКМП и леводоминантной АКМП

Признак	ДКМП	Леводоминантная АКМП
Наследование	Аутосомно-доминантный тип (<35%)	Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный тип (>50%)
Преобладающий генетический фон	Мутации генов, кодирующих цитоскелет, саркомер и белки ядерной оболочки	Мутации генов, кодирующих десмосомные белки (<i>DSG2, DSP</i>) и недесмосомные (<i>PLN, DES, FLNC, LMNA, SCN5A</i>)
Основные клинические проявления	Сердечная недостаточность, остановка сердца	Синкопе, остановка сердца
ЭКГ изменения	Дилатация и гипертрофия ЛЖ с деформацией сегмента ST-T; атриовентрикулярная блокада и блокады ветвей в бассейне левой ножки пучка Гиса	Низкий вольтаж QRS в отведениях от конечностей; отрицательные зубцы Т в боковых отведениях (АЛЖК) и отрицательные зубцы Т в правых грудных отведениях (бивентрикулярная форма)
ЭхоКГ и МРТ изменения	Дилатация и гипокинез ЛЖ с отсутствием или очаговым фиброзом (более частая локализация фиброза в средних слоях миокарда перегородки). Региональная дискинезия (редко). Глобальная гипокинезия (часто). Систолическая дисфункция ЛЖ не связана с фиброзом	Гипокинезия ЛЖ без его дилатации с распространенным фиброзом субэпикардальных слоев (более частая локализация задержки контраста в нижнебоковых сегментах ЛЖ). Региональная гипокинезия, акинезия или дискинезия (часто). Систолическая дисфункция ЛЖ обусловлена фиброзом
Характеристика миокарда (биоптат)	Неспецифические изменения миокарда Фиброзно-жировое замещение миокарда	
Типы желудочковых аритмий	ЖЭС, неустойчивая ЖТ (морфология ПБПНПГ); устойчивая ЖТ и ФЖ встречаются реже	ЖЭС, неустойчивая ЖТ или мономорфная устойчивая ЖТ (паттерн ПБПНПГ — при леводоминантном подтипе; ЖТ с ПБЛНПГ и ПБПНПГ морфологии чаще при бивентрикулярной форме; ФЖ
Субстрат ЖТ (происхождение)	Интрамуральные сегменты	Субэпикардальные сегменты ниже-боковой и свободной стенки ЛЖ

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АЛЖК — аритмогенная левожелудочковая (лево-доминантная) кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

ЭхоКГ и неконтрастной МРТ визуализации, ограниченные оценкой глобальной сократительной функции ЛЖ, оказываются недостаточными для выявления субэпикардального поражения ЛЖ. В то время как МРТ с контрастным усилением повышает диагностическую чувствительность визуализации, поскольку позволяет идентифицировать субэпикардальную задержку контраста в зонах фиброзного замещения ЛЖ. Так как фиброзно-жировое замещение миокарда ограничено внешними слоями стенки и не вызывает значительного снижения глобальной сократительной/систолической функции ЛЖ (такой тип фиброза обычно “щадит” субэндокардиальный и средний слои миокарда), структурно-морфологические изменения могут не определяться с помощью ЭхоКГ. И если основным механизмом развития ДКМП является угнетение систолической функции желудочков из-за диффузного нарушения сократительной способности миоцитов, что вызывает компенсаторное ремоделирование ЛЖ, характеризующееся дилатацией желудочков (согласно закону Франка-Старлинга) и эксцентричной гипертрофией миокарда, то в отличие от ДКМП, фенотип АЛЖК характеризуется умеренной гипокинезией и отсутствием (или

легкой) дилатацией ЛЖ. Характерные отличительные признаки фенотипов ДКМП и АЛЖК представлены в таблице 2 [11, 16-18].

Таким образом, тип ремоделирования “гипокинетического, недилатационного и фиброзно-измененного” ЛЖ, представленный в клиническом наблюдении № 3, больше соответствует фенотипу лево-доминантной АКМП (или АЛЖК), чем фенотипу пре-клинической или аритмогенной ДКМП. Низкий вольтаж комплексов QRS и желудочковые аритмии обусловлены, вероятно, большим объемом фиброзного замещения миокарда, а эпизоды транзиторного подъема волны J, предшествующие пароксизмам ЖТ (рис. 4В), характерны для электрической гетерогенности миокарда, обусловленной неоднородной реполяризацией эндокарда и эпикарда.

В представленных выше клинических случаях № 1 и № 2 для пациентов с АПЖК риски развития устойчивых ЖТ (в т.ч. для определения показаний к первичной профилактике) были рассчитаны с использованием прогностического калькулятора “arvcrisk” [19]. В первом случае риск составил 52,2% в течение 1 года, во втором — 50,3%. Однако параметры, которые (аналогичным образом) позволили бы

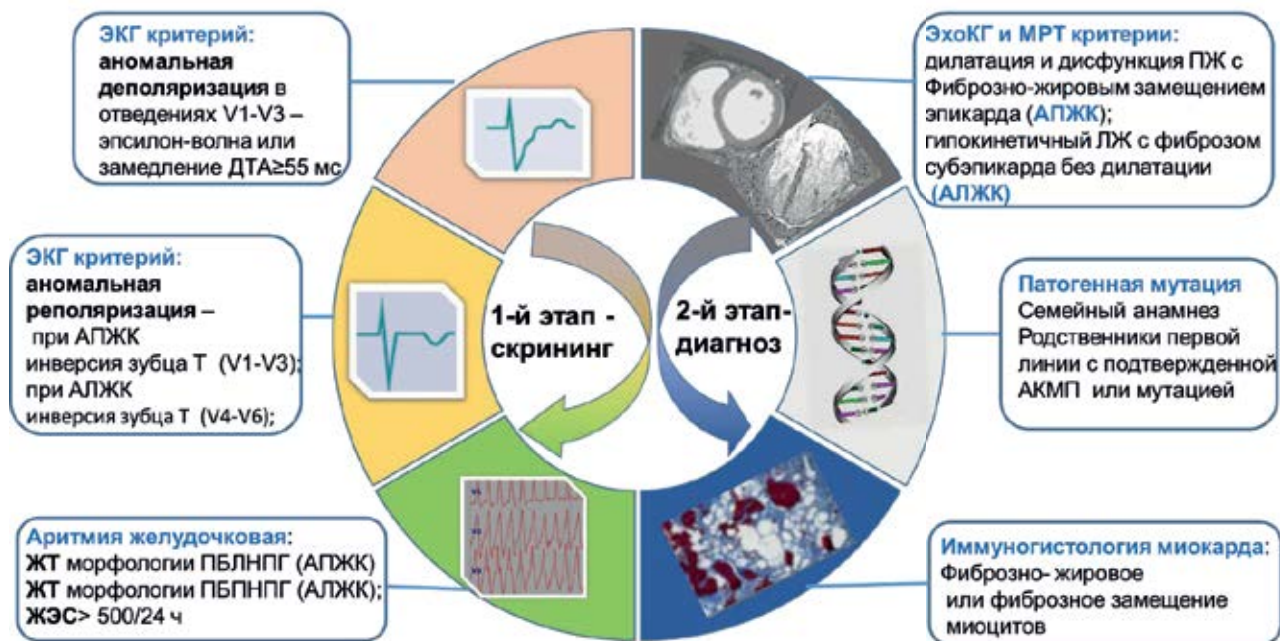


Рис. 6. Схема поэтапного диагностического поиска АКМП.

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, АЛЖК — аритмогенная левожелудочковая (лево-доминантная) кардиомиопатия, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ДТА — длительность терминальной активации, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

определить высокий аритмический риск у пациентов с АЛЖК (клинический случай № 3), пока еще не определены. Однако уже известно, что наличие патогенных мутаций в генах *LMNA*, *DES*, *PLN* повышает класс показаний к имплантации ИКД на 1 позицию [15-18]. Во всех трех случаях была выполнена превентивная имплантация ИКД.

Обсуждение и заключение

Представленные выше клинические наблюдения с наиболее распространенными генами, мутации которых ассоциированы с АПЖК — *PKP2* (10-45%) и *DSP* (10-15%) — демонстрируют общие характерные последовательные стадии заболевания: 1) доклиническая фаза, во время которой начальные гистологические изменения миокарда (гибель миоцитов и фиброзно-жировое замещение миокарда) клинически не проявляются; 2) пре-симптоматическая, или малосимптомная стадия, когда сначала манифестируют электрические (изменения ЭКГ и ЖЭС), а затем структурные нарушения (дилатация и глобальная или локальная/сегментарная дисфункция желудочков) без выраженных специфических проявлений; 3) симптомная, или клиническая стадия, которая характеризуется приступами ЖТ, синкопе или ВСС [20]. Именно наличие преклинической стадии у пациентов с АКМП диктует необходимость проведения обязательного каскадного скрининга семьи после идентификации заболевания у пробанда, что важно для

диагностики заболевания у родственников в их “до-симптомно-молчаливой” фазе с целью предотвращения ВСС с помощью модификации образа жизни (отказ/ограничение активного спорта), своевременного назначения антиаритмических препаратов или имплантации ИКД.

Как показали многоцентровые исследования, ЭКГ критерии и аритмический синдром имеют очень высокую чувствительность для диагностики АКМП, в то время как критерии ЭхоКГ и МРТ имеют значительно более высокую специфичность [5, 18, 21]. Эти данные представляют важную клиническую информацию и принципиально новый подход к скринингу и диагностике АКМП: высокая чувствительность ЭКГ скрининга не позволяет пропустить ни одного заболевшего пациента, а для верификации болезни необходима высокая специфичность методов ЭхоКГ и МРТ, чтобы избежать ложноположительного диагноза. Таким образом, клинически оправдан поэтапный подход к диагностике АКМП: иницирующий “этап отбора, или скрининга” с применением ЭКГ критериев и аритмии для исключения АПЖК/АЛЖК, а затем “этап подтверждения диагноза” с использованием критериев ЭхоКГ/МРТ визуализации для верификации заболевания и генотипирования для риск-стратификации. Такой подход согласуется с новой концепцией экспертов Европейской ассоциации Сердечно-сосудистой томографии об осторожной интерпретации структурных отклонений при отсут-

ствии характерных изменений ЭКГ и аритмии [22]. Схематическое изображение практической реализации поэтапного обследования пациентов с АКМП представлен на рисунке 6.

Для родственников отправной точкой для диагностического поиска должно быть подтверждение диагноза АКМП у пробанда (или его положительный генетический тест), тогда как для пробанда генотипирование является завершающим этапом диагностики.

Таким образом, в связи с расширением спектра наблюдаемых фенотипов и для систематизации новых патогенетических знаний с клиническими доказательствами современной концепции о патологическом вовлечении обоих желудочков при АПЖК, понадобилась смена парадигмы АКМП. Если в литературных данных первоначально сообщалось об исследованиях, которые демонстрировали (при аутопсии) вовлечение ЛЖ с фиброзно-жировым замещением миокарда в 76% случаев АПЖК [6, 7], то в недавних работах авторы заявили о гистопатологических признаках поражения ЛЖ у 87% умерших пациентов с АПЖК [20–23]. Смена парадигмы АКМП

обусловлена также обнаружением новых генов, детерминирующих похожие аритмические фенотипы, и изучением множества других подтипов, обусловленных не только генетическими причинами, но и другими приобретенными факторами (саркоидоз, миокардит). Так, ведущие эксперты полагают, что новая классификационная парадигма АКМП является отражением персонализированного подхода к оценке генетических и негенетических причин широкого спектра аритмогенных фенотипов, который позволит улучшить своевременное выявление заболевания и оптимизировать индивидуализированное лечение. В перспективе развивающиеся молекулярные знания о генетической структуре и механизмах аритмогенеза, возможно, приведут к новой классификации болезней по генотипу (а не по фенотипу) и будут способствовать совершенствованию стратификации риска для предотвращения ВСС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Fontaine G, Chen HS. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia Back in Force. *Am J Cardiol.* 2014;113(10):1735-9. doi:10.1016/j.amjcard.2014.03.001.
- Marcus FI, Fontaine G, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 cases. *Circulation.* 1982;65(2):384-98. doi:10.1161/01.cir.65.2.384.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 2010;121:1533-41. doi:10.1093/eurheartj/ehq025.
- Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):955-64. doi:10.1002/ehfj.1534.
- De Lazzari M, Zorzi A, Cipriani A, et al. Relationship Between Electrocardiographic Findings and Cardiac Magnetic Resonance Phenotypes in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009855-e009866. doi:10.1161/jaha.118.009855.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2175-87. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.019.
- Roberts WC, Ko JM, Kuiper JJ, et al. Some previously neglected examples of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and frequency of its various reported manifestations. *Am J Cardiol.* 2010;106(2):268-74. doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.021.
- Te Riele AS, Agullo-Pascual E, James CA, et al. Multilevel analyses of SCN5A mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. *Cardiovasc Res.* 2017;113:102-111. doi:10.1093/cvr/cvw234.
- Mayosi BM, Fish M, Shaboodien G, et al. Identification of cadherin 2 (CDH2) mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001605-e001617. doi:10.1161/circgenetics.116.001605.
- Medeiros-Domingo A, Saguner AM, Magyar I, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: implications of next-generation sequencing in appropriate diagnosis. *Europace.* 2017;19(6):1063-9. doi:10.1093/europace/euw098.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16(11):e301-e372. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
- Protonotarios A, Elliott PM. Arrhythmogenic cardiomyopathies: diagnosis, risk stratification and management. *Heart.* 2019;0:1-12. doi:10.1136/heartjnl-2017-311160.
- Caforio ALP, Re F, Avella A, et al. Evidence From Family Studies for Autoimmunity in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Associations of Circulating Anti-Heart and Anti-Intercalated Disk Autoantibodies With Disease Severity and Family History. *Circulation.* 2020;141(15):1238-48. doi:10.1161/circulationaha.119.043931.
- Chatterjee D, Fatah M, Akdis D, et al. An autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis. *European Heart Journal.* 2018;39:3932-44. doi:10.1093/eurheartj/ehy567.
- Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Dilated cardiomyopathy: reconceptualization of the problem. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;4:35-47. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему. *Российский кардиологический журнал.* 2019;4:35-47. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-35-47.
- Corrado D, Perazzolo-Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *International Journal of Cardiology.* 2020; doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
- Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, et al. Sudden death and left ventricular involvement in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circulation.* 2019;139(15):1786-97. doi:10.1161/circulationaha.118.037230.
- Casella M, Gasperetti A, Gaetano F, et al. Long-term follow-up analysis of a highly characterized arrhythmogenic cardiomyopathy cohort with classical and non-classical phenotypes—a real-world assessment of a novel prediction model: does the subtype really matter. *Europace.* 2020;0:1-9. doi:10.1093/europace/euz352.
- Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2019;40:1850-8. doi:10.1093/eurheartj/ehz195.
- Mattesi G, Zorzi A, Corrado D, et al. Natural History of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Clin Med.* 2020;9(3):878-92. doi:10.3390/jcm9030878.
- Roudijk RW, Bosman LP, van der Heijden JF, et al. Quantitative Approach to Fragmented QRS in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: From Disease towards Asymptomatic Carriers of Pathogenic Variants. *J. Clin. Med.* 2020;9(2):545-57. doi:10.3390/jcm9020545.
- Haugaa KH, Basso C, Badano LP, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy — an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:237-53. doi:10.1093/ehjci/jew229.
- Protonotarios A, Elliott PM. Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Disease or Merely a Phenotype? *European Cardiology Review.* 2020;15:11-6. doi:10.15420/ecr.2019.05.