

Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка

Лутохина Ю. А.¹, Благова О. В.¹, Недоступ А. В.¹, Александрова С. А.², Евсеева Е. В.¹, Шестак А. Г.³, Заклязьминская Е. В.³

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева" Минздрава России. Москва;

³ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского". Москва, Россия

Цель. Оценить значение генетических и воспалительных факторов в формировании клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ).

Материал и методы. Обследовано 54 больных с диагнозом АКПЖ (возраст 38,7±14,1 лет, 42,6% мужчин, средний срок наблюдения 21 [6; 60] мес.). Всем больным проведены электрокардиография (ЭКГ), 24-часовое мониторирование ЭКГ, эхокардиография, исследование титров антикардиальных антител и ДНК кардиотропных вирусов в крови и ДНК-диагностика АКПЖ, а также магнитно-резонансная томография сердца (n=49), ЭКГ высокого разрешения (n=18), эндомикардиальная биопсия правого желудочка (n=2), аутопсия (n=2).

Результаты. Выделены 4 клинические формы АКПЖ. I. Латентная аритмическая форма: характеризуется частой желудочковой экстрасистолой и/или неустойчивой желудочковой тахикардией. II. Развернутая аритмическая форма: типична устойчивая желудочковая тахикардия и/или фибрилляция желудочков. III. АКПЖ с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью. IV. Сочетание АКПЖ с некомпактным миокардом. Сопутствующий миокардит выявлен у 74, 36, 87,5 и 87,5% пациентов при I-IV формах, соответственно. Мутации обнаружены у 11, 46, 50, и 38% больных при I-IV формах, соответственно. Клинические формы АКПЖ стабильны; переходов к более тяжелым формам за весь срок наблюдения за пациентами не отмечено.

Заключение. Вклад генетических и воспалительных механизмов в формирование клинической картины неодинаков: при латентной аритмической форме ведущая роль принадлежит воспалению, при развернутой аритмической форме преобладает вклад патогенных мутаций, а при АКПЖ с прогрессирующей хронической сердечной недостаточностью и в сочетании с некомпактным миокардом вклад генетических и воспалительных факторов одинаково важен.

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, желудочковая экстрасистология, желудочковая тахикардия, миокардит, хроническая сердечная недостаточность, некомпактный миокард.

Отношения и деятельность. Проведение ДНК-диагностики пациентам выполнено при поддержке гранта РФФ № 16-15-10421.

Поступила 17/01-2021

Рецензия получена 02/02-2021

Принята к публикации 14/03-2021



Для цитирования: Лутохина Ю. А., Благова О. В., Недоступ А. В., Александрова С. А., Евсеева Е. В., Шестак А. Г., Заклязьминская Е. В. Вклад сопутствующего миокардита в формирование различных клинических форм аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2781. doi:10.15829/1728-8800-2021-2781

Contribution of concomitant myocarditis to the development of various clinical types of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Lutokhina Yu. A.¹, Blagova O. V.¹, Nedostup A. V.¹, Aleksandrova S. A.², Evseeva E. V.¹, Shestak A. G.³, Zaklyazminskaya E. V.³

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. Moscow; ³B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery. Moscow, Russia

Aim. To assess the contribution of genetic and inflammatory factors to the development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC).

Material and methods. The study involved 54 patients with ARVC (age, 38,7±14,1 years; men, 42,6%; mean follow-up period, 21 [6; 60] months). All patients underwent electrocardiography (ECG), 24-hour ECG monitoring, echocardiography, determination of anticardiac

antibodies and DNA of cardiotropic viruses in the blood, molecular genetic ARVC testing, as well as cardiac magnetic resonance imaging (n=49), high-resolution ECG (n=18), right ventricular endomyocardial biopsy (n=2), and autopsy (n=2).

Results. Following four clinical types of ARVC were identified: I. Latent arrhythmic form: characterized by frequent premature ventricular

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lebedeva12@gmail.com

Тел.: +7 (917) 596-39-07

[Лутохина Ю. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Благова О. В. — д.м.н., доцент профессор кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-5426-3151, Александрова С. А. — к.м.н., врач отделения лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-7795-9709, Евсеева Е. В. — ассистент кафедры лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-5417-6613, Шестак А. Г. — н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-4596-8950, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-6244-9546].

contractions and/or nonsustained ventricular tachycardia (VT). II. Manifested arrhythmic form (n=11) — SVT/ventricular fibrillation (VF). III. ARVC with progressive heart failure (HF, n=8). IV. Combination of ARVC with left ventricular noncompaction (LVNC, n=8). Superimposed myocarditis was identified in 74%, 36%, 87,5% and 85,7% of patients in forms I-IV, respectively. Mutations were detected in 11%, 46%, 50%, and 38% of patients in forms I-IV, respectively. Clinical forms were stable: there was no transition from one clinical form to another during follow-up period.

Conclusion. The contribution of genetic and inflammatory mechanisms to the clinical picture is different: in the latent arrhythmic form, the leading role belongs to inflammation; in the manifested arrhythmic form, the contribution of pathogenic mutations prevails, and in ARVC with progressive HF and in combination with LVNC, the contribution of genetic and inflammatory factors is equally important.

Keywords: arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, premature ventricular beats, ventricular tachycardia, myocarditis, heart failure, left ventricular noncompaction.

Relationships and Activities. DNA tests was performed with the support of the Russian Science Foundation grant № 16-15-10421.

Lutokhina Yu. A.* ORCID: 0000-0002-7154-6794, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0002-5426-3151, Aleksandrova S. A. ORCID: 0000-0002-7795-9709, Evseeva E. V. ORCID: 0000-0002-5417-6613, Shestak A. G. ORCID: 0000-0002-4596-8950, Zaklyazminskaya E. V. ORCID: 0000-0002-6244-9546.

*Corresponding author:
lebedeva12@gmail.com

Received: 17/01-2021

Revision Received: 02/02-2021

Accepted: 14/03-2021

For citation: Lutokhina Yu. A., Blagova O. V., Nedostup A. V., Aleksandrova S. A., Evseeva E. V., Shestak A. G., Zaklyazminskaya E. V. Contribution of concomitant myocarditis to the development of various clinical types of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2781. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2781

АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НКМ — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АКПЖ) — наследственное заболевание миокарда с преимущественным поражением правого желудочка (ПЖ), характеризующееся желудочковыми аритмиями и высоким риском внезапной сердечной смерти [1]. Распространенность АКПЖ по разным данным колеблется в диапазоне от 1:2000 до 1:5000 [2], что не позволяет относить ее к разряду редких кардиомиопатий, как было принято считать ранее. Своевременная диагностика АКПЖ, ее лечение и профилактика внезапной сердечной смерти нередко определяют жизненный прогноз у носителей болезни.

Впервые, как самостоятельная нозология, АКПЖ была описана в 1977г [3], и за прошедшие 4 десятка лет об этом заболевании было накоплено большое количество сведений. Был совершен настоящий прорыв в области изучения молекулярно-генетических механизмов развития этого заболевания. На сегодняшний день преимущественно генетическая природа болезни не вызывает сомнений, установлена ведущая роль мутаций в генах различных белков десмосом [4]. Вместе с тем, до сих пор не разработана общепринятая клиническая классификация АКПЖ, которая определяла бы подходы к лечению пациентов в зависимости от клинической формы и была бы патогенетически обоснована.

Первая классификация была разработана Fontaine G: в 1995г на основании девятилетнего наблюдения за 4 пациентами с различным течением АКПЖ были выделены три клинические формы:

1) аритмическая — с нормальной сократимостью левого желудочка (ЛЖ);

2) стабильная с вовлечением ЛЖ — фракция выброса (ФВ) от 30 до 50% без прогрессирования сердечной недостаточности;

3) прогрессирующая в первые 10 лет бивентрикулярная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [5].

Спустя три года был предложен еще один вариант классификации, в котором выделялись правожелудочковые и левожелудочковые формы заболевания, и насчитывалось 11 различных клинических форм, многие из которых совершенно самостоятельны и лишь отдельными признаками напоминают АКПЖ [2].

На основании сравнения проявлений заболевания (в первую очередь, аритмий) у пациентов разного возраста в 1995г было высказано предположение об определенной стадийности болезни, которая развивается со временем: от ранней субклинической фазы к электрической и фазе правожелудочковой и тотальной ХСН [6]. В последние годы значительное внимание уделяется левожелудочковым и смешанным (лево-правожелудочковым) формам АКПЖ, общая доля которых, по данным морфологов, превышает долю изолированной правожелудочковой формы [7]. Все чаще употребляется термин “аритмогенные кардиомиопатии”, который подразумевает обусловленную генетически клиническую неоднородность болезни. Вместе с тем, ни одна из классификаций пока так и не получила широкого применения в клинической практике.

В 2012г на основании анализа данных первых 15 больных была предложена собственная клиническая классификация АКПЖ, в которой были выделены три основных варианта (формы) болезни:

латентный аритмический, развернутый аритмический вариант, а также вариант с преобладанием ХСН [8]. При каждом из этих вариантов обсуждалась возможность развития миокардита и его роль в формировании той или иной картины болезни. Эти данные нуждались в дальнейшей проверке — как во времени, так и на большем количестве больных. Пути для разрешения этого вопроса — длительное наблюдение за пациентами, а также проведение ДНК-диагностики с оценкой генофенотипических корреляций.

Цель — оценить значение генетических и воспалительных факторов в формировании клинических форм АКПЖ.

Материал и методы

В исследование включено 54 больных с диагнозом АКПЖ; при постановке диагноза использовались модифицированные критерии 2010г — TFC (Task Force Criteria, 2010) [9]. Проведение исследования одобрено Локальным Комитетом по этике (протокол № 11-15 от 16.02.2015). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Набор пациентов осуществлялся с 1997 по 2019гг.

В исследование вошли 31 (57,4%) женщина и 23 (42,6%) мужчины. Средний возраст пациентов $38,7 \pm 14,1$ лет (размах: 18-79 лет). Достоверный диагноз АКПЖ поставлен 34 (63%) больным, вероятный 18 (33%), а возможный 2 (4%) пациентам. Срок наблюдения в среднем составил 21 [6; 60] мес. (размах: 1 мес. — 19 лет). Также оценивался срок от клинического дебюта заболевания, который устанавливался при сборе анамнеза, до последнего контакта с пациентом. Он значительно превышает срок наблюдения и составляет 6,5 [2,9; 10,3] лет.

Клиническое обследование. Всем пациентам были исходно проведены электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца выполнена 49 (90,7%) больным, ЭКГ высокого разрешения — 18 (33,3%), мультиспиральная компьютерная томография сердца (МСКТ) — 17 (31,5%). В динамике на фоне проводимого лечения оценивались ЭхоКГ ($n=28$, 52%, средний срок между исходным и последним исследованием 30 [12; 59] мес.) и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру ($n=31$, 57,4%, средний срок между исходным и последним исследованием 28 [12; 60] мес.). Для диагностики некомпактного миокарда (НКМ), который был также выявлен у части больных, использовались общепринятые визуальные критерии [10-13]: его наличие было подтверждено при помощи, как минимум, двух из трех визуализирующих методов (ЭхоКГ, МРТ, МСКТ).

Генетическое обследование. Генетическое исследование было одобрено Локально-Этическим Комитетом ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (протокол № 135).

Всем пациентам был проведен поиск мутаций методом высокопроизводительного полупроводникового секвенирования на платформе PGM IonTorrent (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием панели генов Ampliseq, дизайн которой был разработан в лаборатории

медицинской генетики ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. Панель генов АКПЖ включала 16 генов: *PKP2*, *DSG2*, *DSP*, *DSC2*, *JUP*, *PLN*, *TMEM43*, *TGFB3*, *DES*, *LMNA*, *CTTNB3*, *LDB3*, *SCN5A*, *EMD*, *CRYAB*, *FLNC*. Среднее покрытие таргетных областей исследуемых генов составило 91,9%, средняя глубина прочтения — 35 прочтений. Все выявленные генетические варианты были верифицированы контрольным капиллярным секвенированием по Сенгеру.

В выборке больных с сочетанием АКПЖ + НКМ ЛЖ ($n=9$) дополнительно был проведен поиск мутаций с использованием панели генов НКМ ЛЖ (10 генов, среднее покрытие таргетных областей составило 95,5%): *MYH7*, *MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*, *TNNT2*, *TNNI3*. В одном образце ДНК (postmortem) было проведено полноэкзомное секвенирование на приборе Illumina NovaSeq 6000 (Illumina Inc., USA).

Оценка патогенности выявленных вариантов была выполнена согласно рекомендациям Американской коллегии медицинской генетики (ACMG) [14] и Руководству по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [15]. В качестве диагностического критерия АКПЖ рассматривались генетические варианты IV и V классов патогенности — “патогенные” и “вероятно патогенные” (здесь и далее в тексте — “мутации”). Каскадный семейный скрининг родственников носителей мутаций также выполнялся методом капиллярного секвенирования по Сенгеру. Проведение ДНК-диагностики пациентам выполнено при поддержке гранта РНФ № 16-15-10421.

Морфологическое исследование миокарда выполнено 4 больным (2 — эндомикардиальная биопсия ПЖ, 2 — аутопсия). Выполнялось гистологическое исследование с применением светового микроскопа. Все препараты окрашивались гематоксилин-эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону (для выявления соединительной ткани). Отдельным пациентам при подозрении на болезнь накопления проводились PAS-реакция с реактивом Шиффа (обнаружение гликогена или других сложных углеводов), окраска конго-рот на амилоид с последующим исследованием в поляризирующем свете.

Комплексная диагностика миокардита. У большинства больных диагностика миокардита проводилась неинвазивным образом. Применялся алгоритм неинвазивной диагностики миокардита, разработанный ранее на кафедре факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И.В. Сеченова. Алгоритм создан на основании оценки диагностической ценности различных неинвазивных маркеров в сопоставлении с результатами морфологического исследования миокарда у 100 пациентов [16]. Важное значение в постановке диагноза имели: наличие анамнестической триады (связь дебюта болезни с предшествующей инфекцией; острое начало заболевания; давность болезни менее года), системных иммунных проявлений, а также высоких титров антикардиальных антител. Как дополнительный признак использовалось отсроченное субэпикардальное накопление контрастного препарата при МРТ/МСКТ сердца.

Статистический анализ. Анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics v.22.0. Дискретные значения отображены в виде абсолютных значений и процентов. Непрерывные значения показаны как среднее арифметическое \pm среднеквадратичное отклонение, если распре-



Рис. 1 Клинические формы АКПЖ.

Примечание: АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, НМК — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 1

Клинико-функциональные параметры пациентов с различными клиническими формами АКПЖ

Параметр	Латентная аритмическая форма	Развернутая аритмическая форма	АКПЖ с прогрессирующей ХСН	АКПЖ + НМК
n	27	11	8	8
Мужчины, %	29,2%	36,4%	62,5%	62,5
Возраст, лет	36,7±11,9	36,1±17,4	45,8±19,6	41,6±7,8
Синкопе, %	11,1	63,6	37,5	37,5
ЖЭС (тыс./сут.)	20 [9,5; 36]	15,6 [0,025; 37]	1,6 [0,5; 3,5]	19,5 [7,1; 31,1]
Неустойчивая/устойчивая ЖТ, %	33,3/0	100/100	62,5/50	75/50
Низкий вольтаж комплекса QRS на ЭКГ, %	18,5	27,3	50	50
Наличие ХСН, %	7,4	45,5	100	75
Функциональный класс ХСН (NYHA)	0 [0; 0]	0 [0; 1]	2 [2; 3]	1,25 [0,25; 2,75]
ФВ ЛЖ (ЭхоКГ), %	63,0±6,2	65,1±8,2	43,8±13,1	42,4±8,9
КДР ЛЖ (ЭхоКГ), см	5,0±0,6	5,0±0,5	5,5±1,1	6,0±0,6
КДР ПЖ (МРТ), см	3,9±0,8	3,5±1,5	5,4±1,3	4,2±0,8
Индексированный объем ПЖ (МРТ), мл/м ²	85,1±25,7	79,7±19,8	117,0±31,0	98,0±23,4
ФВ ПЖ (МРТ), %	45,6±25,7	47,2±4,2	25,7±15,0	38,7±11,0
Мутация, %	11,1	45,5	50	
Назначение амиодарона, %	50	45,5	87,5	87,5

Примечание: АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, КДР — конечный диастолический размер, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМК — некомпактный миокард, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

ление полученных значений было нормальным, или как квартили 50 [25; 75], если распределение данных достоверно отличалось от нормального. Статистически значимыми различия считались при $p \leq 0,05$.

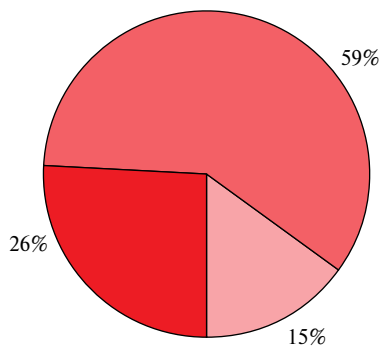
Результаты

В результате анализа клинических проявлений и течения болезни выделены четыре клинические формы АКПЖ (рисунок 1): латентная аритмическая форма, развернутая аритмическая форма, АКПЖ с прогрессирующей ХСН и АКПЖ в сочетании с НМК ЛЖ. Рассмотрим каждую из этих клинических форм. Сводные клинические параметры пациентов с различными клиническими формами АКПЖ представлены в таблице 1.

Латентная аритмическая форма характеризуется частой желудочковой экстрасистолией (ЖЭС) и/или эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), при этом устойчивая ЖТ отсутствует.

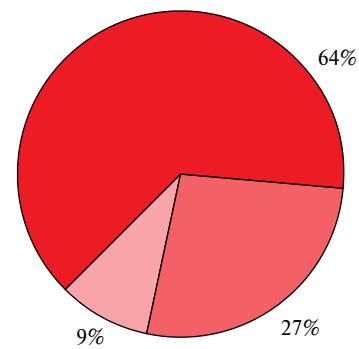
Этот клинический вариант АКПЖ встречался среди наших пациентов наиболее часто: он выявлен у 50% больных ($n=27$), 2/3 пациентов — женщины ($n=18$).

Патогенные мутации обнаружены у 3 пациентов в генах *DSG2*, *FLNC*, а также в гене *SCN5A*. Еще у троих больных обнаружены варианты с неизвестным клиническим значением в генах *JUP*, *PKP2* и *LDB3*. Эти находки также могут оказаться патогенными. Требуется дальнейшее уточнение их роли в формировании клинической картины.



■ Нет миокардита
 ■ Вирус-негативный миокардит
 ■ Вирус-положительный миокардит

Рис. 2 Частота сопутствующего миокардита у пациентов с латентной аритмической формой АКПЖ.



■ Нет миокардита
 ■ Вирус-негативный миокардит
 ■ Вирус-положительный миокардит

Рис. 3 Частота сопутствующего миокардита у пациентов с развернутой аритмической формой АКПЖ.

Хронический инфекционно-иммунный миокардит выявлен у 20 (74%) пациентов с латентной аритмической формой АКПЖ (рисунок 2), у 4 из них (20% больных с миокардитом) — вирус-положительный по крови (EBV: $n=2$; EBV+HHV4: $n=1$; HSV1: $n=1$). Острое начало заболевания имело место у 10 (половины) пациентов с миокардитом. Связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией отмечалась лишь у 8 (40% от больных с миокардитом) пациентов. Обнаружена положительная корреляция между наличием миокардита и размером ПЖ при ЭхоКГ ($r=0,4$, $p=0,046$) и отрицательная корреляция с частотой обнаружения жира в ПЖ при МРТ ($r=-0,46$, $p=0,021$), что может отражать более раннюю стадию заболевания, еще до появления визуально определяемых жировых включений, когда для манифестации АКПЖ необходимо было присоединение миокардита.

Наиболее частым диагнозом, с которым пациенты с латентной аритмической формой АКПЖ направлялись в клинику, была идиопатическая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС). Дифференциальный диагноз проводился чаще всего с миокардитом, другими каналопатиями и кардиомиопатиями.

Развернутая аритмическая форма проявляется эпизодами устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и/или фибрилляции желудочков. Данная форма выявлена у 11 (20,4%) пациентов, среди них практически 2/3 женщины — 7 (63,6%).

У 5 больных (45,5%) диагноз верифицирован генетически: чаще всего выявлялись мутации в гене *PKP2* ($n=3$), у одного больного обнаружена мутация в гене *TMEM43*, еще у одного — сочетание двух мутаций (гены *DSG2* и *DES*). Вклад мутации в гене *DES* в формирование клинической картины в настоящее время уточняется.

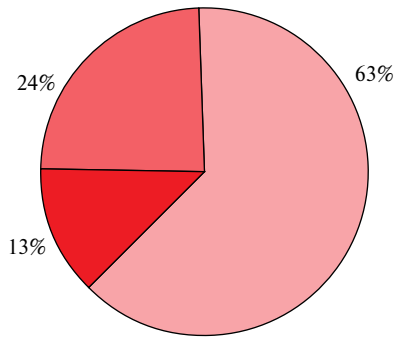
У пациентов с развернутой аритмической формой сопутствующий миокардит выявлялся наибо-

лее редко по сравнению с остальными формами АКПЖ: его частота составила лишь 36,4% (рисунок 3). Один из 4 больных с миокардитом был вирус-положительным по крови (HSV1+CMV: $n=1$). Острое начало заболевания и связь дебюта с перенесенной ранее инфекцией отмечены у 3 из 4 пациентов с миокардитом.

У пациентов с развернутой аритмической формой наличие миокардита отрицательно коррелировало с количеством больших критериев АКПЖ и положительно — с количеством малых ($r=-0,64$, $p=0,035$ и $r=0,66$, $p=0,027$, соответственно). Кроме того, отмечались отрицательные корреляции с синкопальными состояниями ($r=-0,61$, $p=0,048$) и толщиной свободной стенки ПЖ ($r=-0,71$, $p=0,048$). Вероятно, эти связи отражают более легкое течение АКПЖ у пациентов с миокардитом, и фактором манифестации и прогрессирования заболевания у них являлось именно воспаление, а не патогенные мутации.

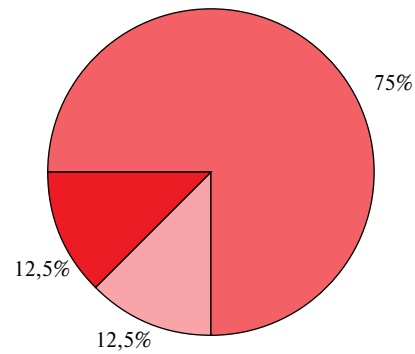
Наиболее частым ошибочным диагнозом, с которым направлялись в клинику пациенты с развернутой аритмической формой АКПЖ, особенно среднего и пожилого возраста, была ишемическая болезнь сердца. В ряде случаев ЖТ расценивалась как идиопатическая либо как проявление гипертонии. У более молодых пациентов дифференциальный диагноз проводился также с миокардитом, другими кардиомиопатиями.

АКПЖ с прогрессирующей ХСН. Проявления сердечной недостаточности имели место у 21 пациента (38,9% из всей когорты). К данной клинической форме относили только тех больных, у которых проявления ХСН выходят на первый план, имеются дилатация ПЖ в сочетании со снижением его ФВ и застойные явления по большому кругу кровообращения. В группу входит 8 (14,8%) больных, среди них ~2/3 (62,5%) мужчины.



■ Нет миокардита
■ Вирус-негативный миокардит
■ Вирус-позитивный миокардит

Рис. 4 Частота сопутствующего миокардита у пациентов с АКПЖ с прогрессирующей ХСН.



■ Нет миокардита
■ Вирус-негативный миокардит
■ Вирус-позитивный миокардит

Рис. 5 Частота сопутствующего миокардита у пациентов с сочетанием АКПЖ и НКМ.

По результатам ДНК-диагностики у половины пациентов обнаружены мутации (гены *DSP*, *DSC*, *DSG2* и *FLNC*). Ни у одного пациента с прогрессирующей ХСН не зафиксировано мутации в гене *PKP2*, которые преобладали среди больных с развернутой аритмической формой АКПЖ.

Сопутствующий миокардит выявлен у 7 (87,5%) пациентов (рисунок 4). ДНК кардиотропных вирусов была обнаружена у двоих (28,6% от больных с миокардитом, 1 из них — вирус-позитивный по миокарду, остальные — по крови). Острое начало заболевания и связь дебюта с инфекцией отмечены у 4 (57,1%) и 2 (28,6%) пациентов, соответственно (указан % от больных с миокардитом).

Наиболее частым ошибочным диагнозом, который ставился пациентам с прогрессирующей ХСН, была дилатационная кардиомиопатия. Дифференциальный диагноз проводился с миокардитом, легочным сердцем, тромбоэмболией легочной артерии, другими генетически детерминированными кардиомиопатиями.

АКПЖ в сочетании с НКМ. К этой группе мы отнесли больных, у которых одновременно диагностированы АКПЖ и НКМ. Изначально пациенты с таким сочетанием относились к латентной аритмической форме или к АКПЖ с прогрессирующей ХСН. Когда стало ясно, что эти случаи не единичны и обладают своими характерными особенностями, данные пациенты были отнесены к отдельной клинической форме. Особенности этих больных, отличающие их от других пациентов с АКПЖ, очевидно обусловлены наличием НКМ. В данную группу вошли 8 (14,8%) больных, 62,5% мужчины.

Патогенные мутации выявлены у 37,5% пациентов данной группы: у 2 — в гене *DSP* (типичного для АКПЖ), у 1 — сочетание двух мутаций в саркомерных генах (*MYH7* и *MYBPC3*), что более характерно для НКМ. Еще у 1 больного в десмосомном

гене *PKP2* найден вариант с неясным клиническим значением, значение которого уточняется.

Доля больных с миокардитом была велика и составила 87,5%, что, по всей видимости, обусловлено тем, что вдвойне генетически неполноценный миокард — благоприятная почва для развития сопутствующего миокардита (рисунок 5). Один пациент с АКПЖ оказался вирус-позитивным по миокарду (HSV1+HHV6, данные аутопсии). Связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией отмечена у 71,4%, а острое начало — у 85,7% больных с миокардитом.

Дифференциальный диагноз у этой группы больных был особенно сложным: рассматривались диагнозы дилатационной кардиомиопатии как таковой, миокардита, изолированного НКМ, их сочетаний, исключалась ишемическая болезнь сердца.

Роль патогенных мутаций и сопутствующего миокардита в формировании клинической картины

Таким образом, сопутствующий миокардит диагностирован у 38 (70,4%) пациентов с АКПЖ, из них 8 были вирус-позитивными: двое по миокарду (HHV6+ у одного; комбинация HSV1+ и HHV6+ у одного), а 6 — по крови (EBV+ у троих; комбинация EBV+ и HHV4+ у одного; HSV+ у одного; комбинация CMV+ и HSV1+ у одного). Наличие миокардита было подтверждено морфологически у двух пациентов (оба больных с сочетанием АКПЖ и НКМ). Его частота была неодинакова в зависимости от клинической формы, и составила 74% при латентной, 36,4% при развернутой аритмической форме и по 87,5% при АКПЖ с ХСН и АКПЖ с НКМ.

Патогенные мутации были обнаружены у 28% пациентов с АКПЖ (с учетом полиморфизмов с неизвестным на данный момент клиническим значением процент выявления мутаций ещё выше и составляет 35%). Среди них преобладали мутации в десмосомных генах *PKP2*, *DSP* и *DSG2*

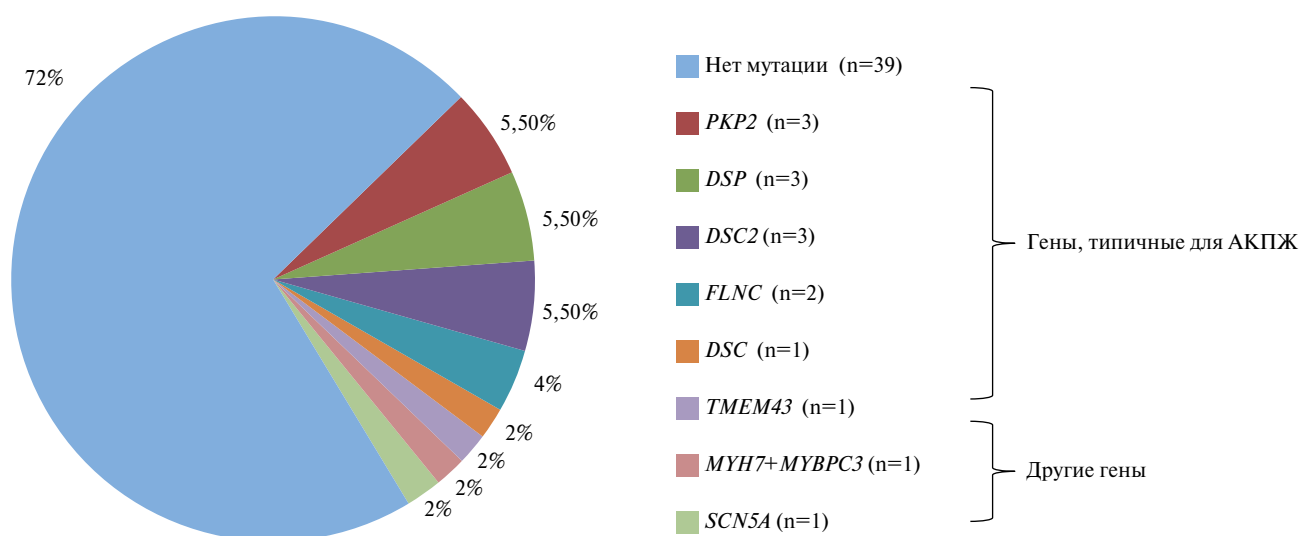


Рис. 6 Мутации, обнаруженные у пациентов с АКПЖ.

Примечание: АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

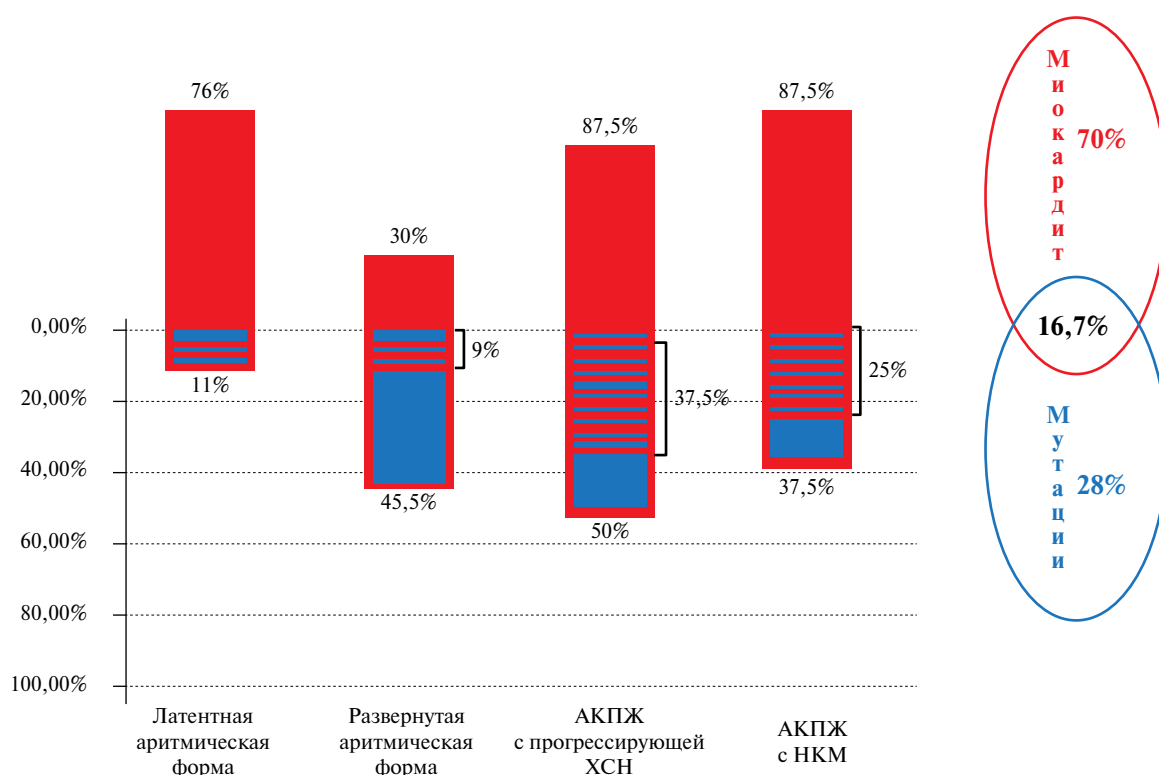


Рис. 7 Частота выявления сопутствующего миокардита, патогенных мутаций и их сочетаний в зависимости от клинической формы.

Примечание: красные столбики отображают частоту сопутствующего миокардита, синие — частоту обнаружения патогенных мутаций, область их пересечения показывает долю пациентов, у которых отмечалось сочетание мутации и миокардита. АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, НКМ — некомпактный миокард, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

(рисунок 6). Мутации в десмосомном гене *PKP2* коррелировали с агрессивными желудочковыми аритмиями (в т.ч. фибрилляцией желудочков) и синкопальными состояниями, адекватными срабатываниями имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, утолщением свободной стенки ПЖ, сни-

жением вольтажа QRS и с отсутствием миокардита. Мутации в *DSP* ассоциированы со старшим возрастом, вовлечением ЛЖ (обнаружение жира в ЛЖ при МРТ), развитием бивентрикулярной ХСН, неполным эффектом антиаритмической терапии и наличием НКМ. Больных с мутацией в *DSG2* отличало,

напротив, относительно благоприятное течение болезни. Мутации в генах *FLNC* и *SCN5A* коррелировали с наличием миокардита и латентной аритмической формой.

На основании анализа частоты сопутствующего миокардита и мутаций при каждой из описанных клинических форм АКПЖ (рисунок 7) был сделан вывод, что вклад генетических и воспалительных механизмов в формирование клинической картины неодинаков: при латентной аритмической форме ведущая роль принадлежит воспалению, при развернутой аритмической форме, напротив, преобладает вклад патогенных мутаций, а при АКПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ вклад генетических и воспалительных факторов одинаково важен. Одновременное наличие патогенных мутаций и миокардита отмечено соответственно у 11,0, 9,0, 7,5 и 25,0% больных при I-IV формах, соответственно.

В обследованной когорте не наблюдалось перехода пациентов из одной клинической формы в другую на протяжении всего срока наблюдения, который составил 21 [6; 60] мес. (от 1 мес. до 19 лет). При тщательном анализе анамнестических данных также не наблюдалось перехода пациентов от одной клинической формы в другую. Срок непосредственно от дебюта заболевания до последнего контакта с больным существенно превышал срок наблюдения пациентов в нашей клинике и составил 6,5 [2,9; 10,3] лет.

Обсуждение

В результате длительного наблюдения за 54 больными в настоящем исследовании выделены 4 основных клинических формы АКПЖ, одна из которых (сочетание АКПЖ и НКМ) ранее не выделялась. Как отмечено во введении, первая классификация Fontaine G базировалась на изучении истории заболевания всего 4 больных, и дальнейшей разработки не получила [5]. Однако важной особенностью выделенных автором форм, которая нашла подтверждение в настоящей работе, является их независимость друг от друга: Fontaine G считал склонность АКПЖ к стабильности или прогрессированию исходным свойством конкретного пациента. Уже тогда в качестве особой формы болезни была выделена прогрессирующая ХСН. Кроме того, автор, описавший АКПЖ как отдельную нозологию, одним из первых (если не первым) отметил роль миокардита в прогрессировании болезни.

Более поздняя классификация того же автора (1998г) заложила еще один фундаментальный принцип — разделение АКПЖ на право- и левожелудочковые формы [2]. К правожелудочковым формам, помимо классической АКПЖ, были отнесены венецианская кардиомиопатия, болезнь Наксоса, ЖТ из выносящего тракта ПЖ, доброкачественные ЖЭС

из ПЖ, аномалия Уля, а также пролапс митрального клапана и неаритмические формы АКПЖ. К левожелудочковым формам были отнесены бивентрикулярная АКПЖ и АКПЖ, осложненная миокардитом. Очевидно, данная классификация объединила в группу АКПЖ слишком широкий круг заболеваний с различной генетической природой, что, вероятно, и обусловило отсутствие интереса клиницистов к ее применению на практике.

В чем заключается сложность разработки клинической классификации АКПЖ? Заболевание, как показал и наш опыт, не является столь уж редким — есть ряд крупных регистров, включающих в себя больных с АКПЖ и их родственников: Johns Hopkins University ARVD/C Registry (n=511) в США [17], регистр в Нидерландах (Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands, n=490) [17], итальянский регистр (University of Pavia, n=301) [18]. Тем не менее, в крупных регистрах, дающих интегральное представление о заболевании, сложно отследить течение болезни у каждого конкретного пациента, это было сделано в настоящей работе на относительно небольшом количестве больных.

Частота выявления патогенных мутаций составила на сегодня 28%, что позволило провести некоторые параллели с клиникой и оценить возможный вклад генетических факторов в формирование той или иной клинической формы. В частности, отмечена корреляция мутаций в наиболее типичном для АКПЖ гене (*PKP2*) с наиболее типичной ее формой (развернутой аритмической). Для пациентов с латентной аритмической формой оказались характерны мутации в нетипичных для АКПЖ “аритмогенных” генах (*SCN5A*, *FLNC*), в то время как у больных с прогрессирующей ХСН, НКМ и вовлечением ЛЖ выявлялись мутации в генах *DSP*, *DSG* и даже в саркомерных генах (*MYH7*, *MyBPC3*). Эти данные подтверждаются и другими авторами [17, 19-21].

Наряду с этим, в настоящей работе специально проанализирован вклад миокардита в формирование клинической картины АКПЖ. Лимфоцитарная инфильтрация, которая встречается у многих пациентов с АКПЖ, в течение долгого времени считалась вторичным (иммунным?) феноменом. При бивентрикулярной форме частота выявления инфильтратов достигает 50% [22]. Относительно недавно выдвинута концепция миокардита как “горячей фазы” АКПЖ [23]. Частоту развития этой фазы при АКПЖ оценивают на уровне 3,5%, а в качестве генетической основы такого варианта течения АКПЖ рассматривают мутации в генах *DSP* и *LDB3* [24]. Некоторые авторы пишут даже о 60%-ной трансформации острого миокардита в АКПЖ [25]. Более редкое обнаружение инфильтрации при бивентрикулярном поражении (44%), чем при изолированном поражении ПЖ (83%) или ЛЖ (74%),

рассматривают как более позднюю фазу АКПЖ со стиханием активности миокардита [26]. Ни при одном другом генетическом заболевании миокарда взаимоотношения с миокардитом не носят столь интригующего характера.

Однако эти данные удивительным образом не находят практически никакого выхода ни в диагностике, ни в лечении АКПЖ. В представленной работе миокардит выявлен у 70,4% больных с АКПЖ (у 74% при латентной аритмической форме, у 36,4% при развернутой аритмической форме, у 87,5% как при АКПЖ с прогрессирующей ХСН, так и при АКПЖ в сочетании с НКМ). Миокардит у этих пациентов может носить как первичный (в т.ч. вирусный в 21,1% случаев), так и вторичный (аутоиммунный) характер. Очевидна наибольшая значимость миокардита при латентной аритмической форме, где он играет роль в проявлении не очень “жестких”, не вполне типичных мутаций, и прогрессирующей ХСН. Важно подчеркнуть, что у целого ряда больных одновременно выявлены как патогенные мутации, так и признаки миокардита (в т.ч. морфологические). И эти данные дают основания для дифференцированного подхода к лечению.

Наконец, требует обсуждения возможность перехода от одной клинической формы к другой. Можно было предположить, что предложенные клинические формы (особенно первые три) являются последовательными стадиями заболевания, а переход к следующей форме — всего лишь вопрос времени. Частота развития ХСН при АКПЖ по разным данным составляет от 4 до 49% [27], явления ХСН достигают своего пика к 40-50 годам, хотя возможен и гораздо более ранний дебют [28]. Встречаются пациенты как с практически бессимптомным течением, так и с тяжелой бивентрикулярной ХСН в молодом возрасте [29]. В нашей когорте отмечена лишь слабая корреляция функционального класса ХСН с возрастом ($R=0,28$, $p=0,037$), развернутая ХСН диагностирована лишь у 8 (14,5%) больных.

При наблюдении за когортой пациентов было отмечено, что перехода от одной клинической формы к другой не происходит. В течение всего срока наблюдения ни у одного пациента с латентной аритмической формой не появилось устойчивой ЖТ, равно, как ни у кого из пациентов с аритмическими формами не развилось клинически значимых симптомов ХСН. Можно предположить, что часть больных с другими формами наблюдалась недостаточно долго, однако двум пациентам с развернутой аритмической формой уже >70 лет. Хотя средний воз-

раст больных в группе с прогрессирующей ХСН всё же несколько выше, чем в других группах, среди них есть 3 пациента <35 лет, у остальных больных в анамнезе отсутствует период, когда они могли быть отнесены к “аритмическим” формам.

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Так, необходимо принять во внимание, что стабильность клинических форм зафиксирована именно у 54 пациентов в когорте и, возможно, срок наблюдения, отсчитанный от дебюта заболевания до последнего контакта с пациентом (6,5 [2,9; 10,3] лет), может быть недостаточно длительным для однозначного вывода о стабильности форм. Вновь подчеркнем, что развитие той или иной формы определялось взаимодействием генетической основы болезни и миокардита — по крайней мере, первый из этих компонентов стабилен, однако второй присоединяется в течение жизни, и может стать как фактором прогрессирования (в отсутствии лечения), так и точкой приложения терапии.

Заключение

В результате анализа клинического течения заболевания выделены 4 стабильные во времени клинические формы АКПЖ, не склонные к взаимному переходу: латентная аритмическая форма (50% пациентов), развернутая аритмическая форма (20%), АКПЖ с прогрессирующей ХСН (15%) и АКПЖ в сочетании с НКМ ЛЖ (15%). Частота сопутствующего миокардита у пациентов с АКПЖ высока и составила 70,4% (74% при латентной, 36,4% при развернутой аритмической форме, 87,5% при АКПЖ с ХСН и в 87,5% при АКПЖ с некомпактным миокардом). Миокардит при АКПЖ может иметь как первичную (в т.ч. вирусную в 21,1%), так и вторичную, аутоиммунную, природу. Всем пациентам с АКПЖ необходимо активно исключать сопутствующий миокардит. Вклад генетических и воспалительных механизмов в формирование клинической картины неодинаков: при латентной аритмической форме ведущая роль принадлежит воспалению, при развернутой аритмической форме, напротив, преобладает вклад патогенных мутаций, а при АКПЖ с прогрессирующей ХСН и в сочетании с НКМ вклад генетических и воспалительных факторов одинаково важен.

Отношения и деятельность. Проведение ДНК-диагностики пациентам выполнено при поддержке гранта РНФ № 16-15-10421.

Литература/References

- Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015;36:3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv162.
- Fontaine G, Fontaliran F, Frank R. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathies: Clinical Forms and Main Differential Diagnoses. *Circulation*. 1998;97:1532-5. doi:10.1161/01.CIR.97.16.1532.
- Fontaine G, Guiraudon G, Frank R. Stimulation studies and epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery. *Reentrant Arrhythmias*, Ed. by H. E. Kulbertus Lancaster, PA: MTP Publishers, 1977:334-50.
- Campuzano O, Alcalde M, Allegue C, et al. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet*. 2013;50:280-9. doi:10.1136/jmedgenet-2013-101523.
- Fontaine G, Brestescher C, Fontaliran F, et al. Outcome of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Apropos of 4 case. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1995;88(7):973-9. ISSN: 0003-9683.
- Daliento L, Turrini P, Nava A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):655-64. doi:10.1016/0735-1097(94)00433-Q.
- Rizzo S, Pilichou K, Thiene G, et al. The changing spectrum of arrhythmogenic (right ventricular) cardiomyopathy. *Cell Tissue Res*. 2012;348(2):319-23. doi:10.1007/s00441-012-1402-z.
- Blagova OV, Nedostup AV, Morozova NS, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: polymorphism of clinical manifestations. *Kardiologiya*. 2012;52(4):85-94. (In Russ.) Благова О.В., Недоступ А.В., Морозова Н.С. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений. *Кардиология*. 2012;52(4):85-94.
- Marcus F, McKenna W, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J*. 2010;31:806-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation*. 1990;82(2):507-13. doi:10.1161/01.CIR.82.2.507.
- Jenni R, Oechslin E, van der Loo B. Isolated ventricular noncompaction of the myocardium in adults. *Heart*. 2007;93(1):11-5. doi:10.1136/hrt.2005.082271.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
- Stöllberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(1):91-100. doi:10.1016/S0894-7317(03)00514-5.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
- Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (MPS). *Medical Genetics*. 2017;16(7):4-17. (In Russ.) Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика*. 2017;16(7):4-17.
- Blagova OV, Osipova YuV, Nedostup AV, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy examination: a non-invasive diagnostic algorithm. *Therapeutic archive*. 2017;89(9):30-40. (In Russ.) Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):30-40. doi:10.17116/terarkh201789930-40.
- Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3):437-46. doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.
- Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *J Am Col Cardiol*. 2016;68(23):2540-50. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.951.
- Bauce B, Rampazzo A, Basso C, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm*. 2011;8(11):1686-95. doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.026.
- Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015;36(14):847-55. doi:10.1093/eurheartj/ehu509.
- Orgeron GM, James CA, Riele AT, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Predictors of Appropriate Therapy, Outcomes, and Complications. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006242. doi:10.1161/JAHA.117.006242.
- Campuzano O, Alcalde M, Iglesias A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: severe structural alterations are associated with inflammation. *J Clin Pathol*. 2012;65(12):1077-83. doi:10.1136/jclinpath-2012-201022.
- Patrianakos AP, Protonotarios N, Nyktari E, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and troponin release. Myocarditis or the "hot phase" of the disease? *Int J Cardiol*. 2012;157(2):e26-8. doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.017.
- Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):766-73. doi:10.1016/j.hrthm.2015.01.001.
- Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, et al. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(6-7):559-68. doi:10.1016/j.acvd.2009.04.010.
- Tavora F, Zhang M, Franco M, et al. Distribution of biventricular disease in arrhythmogenic cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol*. 2012;43(4):592-6. doi:10.1016/j.humpath.2011.06.014.
- Gilotra NA, Bhonsale A, James CA, et al. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circ Heart Fail*. 2017;10(9):e003819. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003819.
- Norman MW, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: perspectives on disease. *Z Kardiol*. 1999;88(8):550-4. PMID: 10506390.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2175-87. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.019.