

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной  
диагностики ИПО

Зав.кафедрой: ДМН, Профессор Матюшин Г. В.  
Ответственный за ординатуру: КМН, доцент  
Кузнецова О.О.

РЕФЕРАТ на тему:

«Аритмогенная дисплазия правого желудочка»

Выполнила: Ординатор 1 года обучения,  
Дмитриева В.П.  
Проверила: к.м.н., доцент Кузнецова О.О.

Красноярск, 2022 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АДПЖ.....	5
МОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГКМП.....	8
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА.....	10
ДИАГНОСТИКА.....	10
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ.....	15
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АДПЖ.....	20
ПРОГНОЗ.....	22
ЛЕЧЕНИЕ.....	23
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	28
ЛИТЕРАТУРА.....	29

## **ВВЕДЕНИЕ**

Кардиомиопатии до сих пор остаются одними из наименее изученных кардиологических заболеваний, в то же время являются объектом активно развивающейся области современной кардиологии. Термин "кардиомиопатии", впервые предложен W. Brigden в 1957 г. и достаточно долгое время использовался для обозначения первичных заболеваний миокарда неопределенной этиологии (Brigden W., 1957).

Случай атриализации правого желудочка (ПЖ) с выраженной жировой и соединительнотканной инфильтрацией его стенки без признаков коронарогенного поражения впервые в 1961 г. был представлен профессором Sergio Dalla Volta из университета г. Падуи. Однако, как пишут G. Thiene, A. Nava и F. Marcus (2007), вероятно впервые данное заболевание описано в книге Giovanni Lancisi «De Motu Cordis et Aneurismatibus», опубликованной в 1736 г.

В ее пятой главе говорится о семье с признаками заболевания, прослеживающегося четырех поколениях. Среди клинических проявлений описаны: сердцебиение, признаки сердечной недостаточности, дилатация и аневризма ПЖ, случаи внезапной сердечной смерти (ВСС) в семье. Таким образом, вероятно заболевание не является новым, но оно лишь сравнительно недавно подверглось систематическому исследованию и описанию. Термин аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) был предложен G. Fontaine в 1977 г., а в 1982 г. F.I. Marcus предложил термин аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия или аритмогенная болезнь правого желудочка. В настоящее время используются оба термина. Впоследствии A. Nava и соавт. в 1988 г. обследовали 72 членов 9 семей в двух-трех поколениях и высказали гипотезу об аутосомно-доминантном типе наследования с различной степенью проявления и пенетрации.

В 1995 г. группой экспертов ВОЗ была предложена классификация кардиомиопатий (Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathy), существенно расширившая трактовку понятия "кардиомиопатии" (Maron B.J., с соавт., 2006). Согласно этой классификации кардиомиопатии определяются как заболевания миокарда, ассоциированные с его дисфункцией. Они подразделяются на дилатационную (ДКМП),

гипертрофическую (ГКМП), рестриктивную (РКМП), аритмогенную правожелудочковую и неклассифицированную кардиомиопатии. При этом каждая из кардиомиопатий характеризует собой не отдельную нозологическую форму, а представляет собой четко очерченный синдром, включающий определенный морфофункциональный и клинико-инструментальный симптомокомплекс, вероятнее всего, характерный для гетерогенной группы заболеваний миокарда. Согласно определению ВОЗ (1995 г.), АДПЖ характеризуется как заболевание с поражением сердечной мышцы, прогрессирующим замещением миокарда ПЖ жировой и соединительной тканью, первоначально с типичным локальным, а позже с глобальным поражением правого, а в ряде случаев – и левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП).

В 2006 году опубликована новая классификация кардиомиопатий Американской ассоциации сердца, базирующаяся на результатах современных фундаментальных, прежде всего молекулярно-генетических исследований (A Report of the American Collage of Cardiology Foundation Task Force on ClinicalExpert Consensus Documents and the ESC Committee for Practice Guidelines, 2003).

Кардиомиопатии определяются как гетерогенная группа заболеваний миокарда, ассоциированных с механической и/или электрической дисфункцией, обычно сопровождающихся гипертрофией миокарда или дилатацией камер сердца и развивающихся вследствие различных причин, но чаще имеющих генетическую природу. Патологический процесс может ограничиваться поражением сердца - первичные кардиомиопатии (генетические, смешанные и приобретенные) или являться частью генерализованного, системного заболевания (вторичные кардиомиопатии), часто приводит к развитию сердечной недостаточности, ее осложнений и летальным исходам (Рис.1).



Рис. 1. Классификация кардиомиопатий Американской ассоциации сердца (2006г.)

## ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АДПЖ

АДПЖ относится к группе кардиомиопатий (КМП), обусловленных мутацией генов, кодирующих белки, которые обеспечивают межклеточное взаимодействие. Данные белки отвечают за плотность межклеточных соединений и крепления десмосом к миоциту. Эти кардиомиопатии получили название «кардиомиопатий межклеточных контактов».

Кардиомиоциты соединены огромным количеством межклеточных соединений, выполняющих в том числе сократительные и электрофизиологические функции. Вставочные диски играют роль мостиков, соединяющих филаменты актина с саркомерами окружающих клеток.

Межклеточные контакты, соединяющие кардиомиоциты желудочков сердца имеют значительный объем. Соответственно, для обеспечения

нормальных электрофизиологических функций и проведения возбуждения необходимо наличие множества контактов и каналов с низким сопротивлением. В то же время область мембраны, содержащая межклеточные соединения, является ригидной из-за высокого содержания белка; эти зоны подвержены значительному механическому стрессу. Так, согласно гипотезе J. Saffitz (2007), соответствующие генетические дефекты могут приводить к нестабильным механическим межклеточным контактам и разобщению межклеточных соединений и кардиомиоцитов. Подобные аномальные механические соединения могут обуславливать различные механические деформации, приводящие в свою очередь к повреждению кардиомиоцитов, ремоделированию тканей, а позже – и к контрактальной дисфункции и формированию кардиомиопатий.

В настоящее время обнаружены три группы генов, связанных с развитием АДПЖ: гены, кодирующие рианодиновые рецепторы (RyR2); гены, кодирующие фактор роста – TGF-beta 3; и наконец, гены, кодирующие протеины межклеточного соединения (плакоглобин – JUP, десмоплакин – DSP, плакофилин-2 (PKP-2), десмоглеин-2 (DSG-2) и десмоколлин-2 (DSC-2)).

Мутации этих генов приводят к развитию патогенетических механизмов, составляющих суть данного заболевания. При этом наблюдается гибель миоцитов, сопровождаемая атрофией миокарда с последующим замещением жировой и соединительной тканью. При этом причины АДПЖ генетически гетерогенны. В сериях генетических исследований больных с АДПЖ, выполненных различными авторами, мутации известных генов выявлены примерно в 50% случаев. Таким образом, исследования, направленные на поиски возможных аномалий других генов, должны быть продолжены.

Генетический анализ семей с АДПЖ выявил наличие мутации RyR2 в 28% случаев, TGF- beta 3 – в 4% и генные аномалии протеинов десмосом – в 68% случаев.

Мутации RyR2 вызывают индуцируемую нагрузкой полиморфную ЖТ, ассоциируемую с легким поражением ПЖ или даже отсутствием структурных

его аномалий. RyR2-рецепторы связаны с высвобождением кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Мутации гена приводят к внутриклеточной перегрузке ионами кальция, которая может вызывать клеточные повреждения, приводящие к апоптозу и электрической нестабильности, обусловленной формированием потенциалов постдеполяризации. Желудочковые нарушения ритма могут провоцироваться физической нагрузкой с ЧСС около 100 уд/мин. Варианты, обусловленные аномалиями DSP, PKP-2, DSG-2 и DSC-2, в основном связаны с аутосомно-доминантными типами АДПЖ; аномалии JUP имеют рецессивные варианты наследования, их клинический фенотип связан также с поражением кожи и волосяного покрова (болезнь Naхos). Эти варианты мутаций наиболее часто встречаются при АДПЖ – от 41 до 68%. Стоит отметить, что каждый конкретный вариант характеризуется разной частотой аномалий на ЭКГ, степенью вовлечения ПЖ, встречаемостью экстракардиальных аномалий, видов аритмий, а также риском развития ВСС.

Так, АДПЖ, ассоциируемая с мутациями гена DSP, характеризуется высокой частотой ВСС как первого проявления заболевания. А анализ выживаемости мужчин с болезнью Naхos показывает, что 50% умирают в возрасте около 40 лет.

Мутации гена TGF-beta 3 описаны в небольшом числе случаев (около 4%) от общего числа больных с АДПЖ. Ген TGF-beta 3 относится к семейству факторов роста – большой группе регуляторных цитокинов, играющих важнейшую роль в развитии тканей и поддержании гемостаза. TGF-beta 3 *in vivo* вызывает пролиферацию соединительной ткани за счет расширенной экспрессии генов экстрацеллюлярного матрикса и подавления других генов, в частности матричных металлопротеиназ, включенных в процесс деградации экстрацеллюлярного матрикса. Соответственно можно предположить, что мутации TGF-beta 3 могут предрасполагать к развитию миокардиального фиброза.

Частота встречаемости АДПЖ составляет от 1:5000 до 6:10 000 и даже до 44:10 000 (в ряде средиземноморских стран). Так, в регионе Veneto (Италия)

АДПЖ была определена как причина ВСС в 20% случаев фатальных аритмий у лиц, умерших внезапно в возрасте до 35 лет. Кроме того, АДПЖ была определена как причина ВСС примерно у 1/4 всех внезапно умерших спортсменов.

Некоторые здоровые носители не имеют практически никаких симптомов заболевания, в том числе и желудочковых аритмий, синкопальных эпизодов, случаев ВСС в семье. Большинство пациентов начинают предъявлять соответствующие жалобы в возрасте от 10 до 20 лет. ВСС наиболее часто встречается в ранее недиагностированных случаях и редко – у больных с установленным диагнозом; случаи развития застойной сердечной недостаточности редки. Причиной ВСС служит ЖТ, которая переходит в фибрилляцию желудочков. ВСС при АДПЖ примерно в 3–10% случаев возникает у лиц в возрасте до 65 лет. Она может стать первым и единственным проявлением этого заболевания.

### **МОРФОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГКМП**

АДПЖ сопровождается прогрессирующим замещением миокарда ПЖ, а в ряде случаев ЛЖ и межжелудочковой перегородки МЖП, жировой и соединительной тканью.

АДПЖ, как правило, встречается в двух вариантах: жировой или соединительнотканной инфильтрации. В первом случае жировая ткань достигает эндокарда (трансмуральная инфильтрация) – при этом толщина стенки может быть нормальной или даже увеличенной («псевдогипертрофия»).

При втором варианте - стенка истончена, в ряде случаев с формированием аневризм в так называемом треугольнике дисплазии – выводном тракте ПЖ, верхушке и нижней его стенке. Следует отметить, что в сердцах больных на последних стадиях заболевания при аутопсии или трансплантации обычно выявляют бивентрикулярное поражение.

При гистологическом исследовании определяется смерть миоцитов, их дегенерация и замещение фиброзной и жировой тканью; склерозирование эндокарда. У 2/3 больных имеется гистиоцитарная и лимфоцитарная

воспалительная инфильтрация с очагами некроза, что свидетельствует о том, что в ряде спорадических случаев АДПЖ является фазой развития миокардита.

Гистопатологическими признаками АДПЖ являются: снижение числа миофибрилл, гипертрофия или дегенерация клеток с дистрофией или пикнозом ядра и явлениями клеточного апоптоза. Большое значение придается структуре вставочных дисков и саркоплазматического ретикулума, претерпевающей значительные изменения, возможно, вследствие определенных генетических мутаций соответствующих белков. Другой потенциальной причиной гибели кардиомиоцитов является апоптоз, описанный в 35% случаев АДПЖ.

В НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН под руководством проф. Л.А. Бокерия в исследованиях эндомикардиальных биопсий были выявлены явления жировой инфильтрации, нарушения непрерывности миокардиального синцития, дилатация цистерн саркоплазматического ретикулума, внутриклеточные включения жировых капель и аномалии вставочных дисков – снижение числа десмосом и увеличение их длины, изменение окраски десмосом, измененные, малых размеров контакты или же их расширение.

Помимо замещения миокарда жировой и фиброзной тканью в субэпикардиальной области, нередко, в 60–70% случаев, встречаются признаки воспалительной инфильтрации. Таким образом, нельзя исключить того, что в ряде случаев АДПЖ является следствием перенесенного миокардита. Так, в некоторых исследованиях показано наличие энтеровирусного генома в миокарде больных с АДПЖ (Heim, 1997), причем некоторые пациенты имели также осложненный семейный анамнез. Таким образом, вирусный миокардит может являться как непосредственной причиной повреждения кардиомиоцитов, развития апоптоза, замещения кардиомиоцитов и формирования АДПЖ, так и способствовать ее формированию. В последнем случае имеет место процесс сложного взаимодействия генома и «внешних» факторов, когда определенные генетические дефекты становятся ответственными за повышенную индивидуальную подверженность воздействию вирусов. Так, подобные особенности, связанные с повышенной экспрессией рецепторов к вирусам

Коксаки и аденовирусам, описана у больных с ДКМП. Генетические аномалии иммунного ответа могут значительно изменять течение заболевания в случае вирусного инфицирования. Кроме того, генетически измененная структура белков кардиомиоцитов может представлять самостоятельную мишень для действия вирусов, которые, таким образом, обуславливают прогрессирование заболевания.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

АДПЖ обычно проявляется желудочковыми нарушениями ритма сердца: экстрасистолией различных градаций, короткими «пробежками» желудочковой тахикардии, а в ряде случаев и пароксизмами желудочковой тахикардии.

Поскольку аритмогенный очаг находится в ПЖ, эктопические желудочковые комплексы имеют вид блокады левой ножки пучка Гиса. В последующем у больных может развиваться бивентрикулярная недостаточность кровообращения, что вызывает серьезные трудности при дифференциальной диагностике АДПЖ с дилатационной кардиомиопатией, хотя часто пациенты до этого не доживают.

Часто первым и последним проявлением заболевания может быть внезапная смерть. Наиболее типичным является появление симптомов на 4-м десятилетии жизни.

### **ДИАГНОСТИКА**

Для диагностики АДПЖ используют инвазивные и неинвазивные методы исследования. К неинвазивным методам относятся:

- электрокардиография (ЭКГ),
- ЭКГ высокого разрешения,
- холтеровское мониторирование ЭКГ,
- эхокардиография,
- магнитно-резонансная томография.

К инвазивным:

- рентгенконтрастная вентрикулография,
- биопсия эндомиокарда,

□ электрофизиологическое исследование (ЭФИ).

ЭКГ у пациентов АДПЖ имеет ряд особенностей, которые позволяют предположить, но не подтвердить наличие этого заболевания. Характерно, что отклонения на ЭКГ обнаруживаются более чем у 90% пациентов. Может выявляться длительность комплекса QRS в отведении V1 более 110 мс, при этом продолжительность QRS-комплексов в правых грудных отведениях иногда превышает продолжительность QRS в левых грудных отведениях. Сумма QRS в отведениях V1 и V3 может быть больше суммы продолжительности QRS в V4 и V6. В 30% случаев может выявляться эпсилон-волна в отведении V1–V3, отражающая замедленную деполяризацию правого желудочка и представляющая собой зазубрину на сегменте ST (Рис. 5).

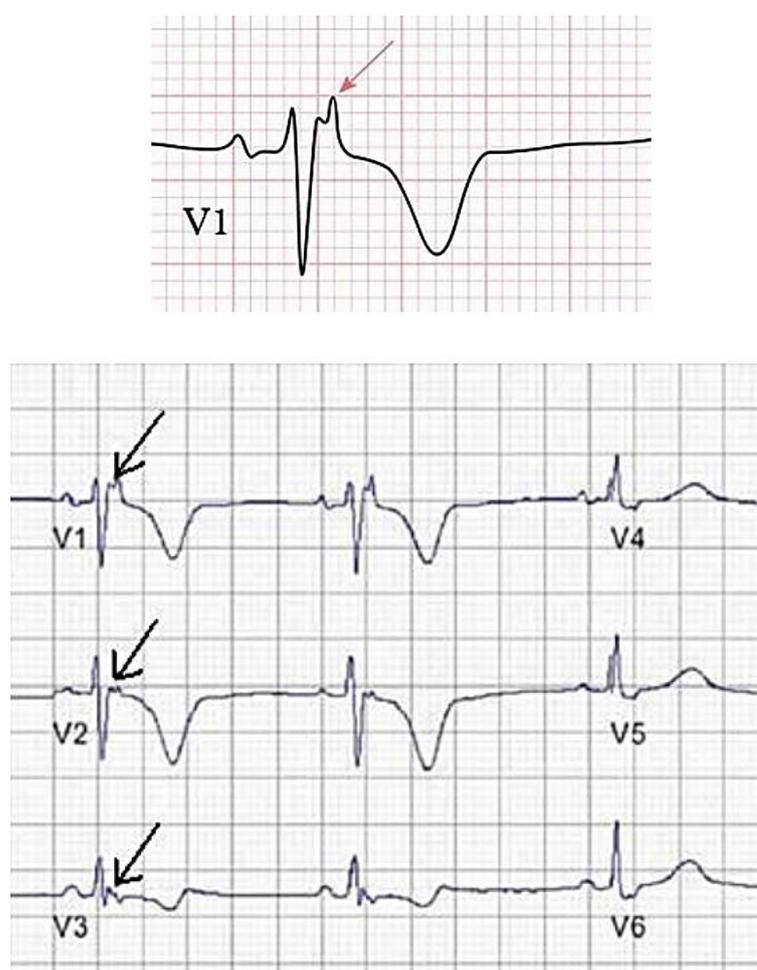


Рис. 5. Эпсилон волна на ЭКГ у больных АДПЖ (воспроизводится из ECGpedia.org, Wikimedia Commons).

У 50% пациентов с АДПЖ и пароксизмами ЖТ выявляют инверсию Т-волны в грудных отведениях. Поздние желудочковые потенциалы, отражающие задержанную желудочковую деполяризацию, регистрируются при АДПЖ, поданным разных авторов, в 50–91% случаев. Для больных с аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатией типичны различные эктопические желудочковые аритмии, вплоть до стойкой желудочковой тахикардии, при которой желудочковые комплексы обычно имеют вид блокады левой ножки пучка Гиса.

Пароксизмальная желудочковая тахикардия в большинстве случаев возникает в правом желудочке и легко индуцируется при электрофизиологическом исследовании.

Холтеровское мониторирование помогает в диагностике эпизодовжелудочковой тахиаритмии. Кроме того, у больных АДПЖ наблюдается увеличение дисперсии интервала Q–T в различных отведениях, а на сигнал-усредненной ЭКГ обнаруживаются поздние желудочковые потенциалы.

Данный метод может быть использован для обследования при семейных формах АДПЖ, при этом отсутствие поздних желудочковых потенциалов в случае подтвержденной аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии сдокументированной стойкой ЖТ встречается редко и свидетельствует об ином (не reentry) механизме ЖТ.

ЭХО-КГ так же позволяет обнаружить ряд признаков, которые могут наблюдаться у больных АДПЖ. Наиболее важными параметрами для выявления патологии являются: конечный диастолический и конечный систолический размеры (КДР и КСР) ПЖ, а также соотношение размеров правого и левого желудочков. Соотношение КДР более 0,5 для ПЖ/ЛЖ имеет чувствительность 86%, специфичность 93% и положительную диагностическую значимость для выявления АДПЖ 86%. У 29% даже асимптоматических пациентов с семейным анамнезом АДПЖ или желудочковой экстрасистолией обнаруживались ЭХО-КГ признаки кардиомиопатии ПЖ. В то же время ЭХО-КГ не позволяет дать

адекватную количественную оценку глобальных размеров и функции ПЖ.

Трехмерная и тканевая доплер ЭХО-КГ помогают преодолеть лишь некоторые из этих ограничений.

МРТ сердца представляет собой наиболее оптимальный метод визуализации, поскольку она является неинвазивной и позволяет четко отграничить жировую ткань от миокарда. Этот метод обладает высокой точностью и дает количественную оценку функциональных параметров и размеров ПЖ. МРТ с внутривенным гадолиниевым контрастированием позволяет выявить фиброзные изменения в миокарде ПЖ. К МРТ признакам АДПЖ также относят:

- истончение и дилатацию стенки ПЖ,
- локальное выпячивание и дискинезию нижнебазальной стенки,
- выраженный модераторный тяж,
- дилатацию выводного тракта ПЖ,
- дискинезию верхушки,
- выраженную трабекулярную дезорганизацию.

Аномалии, обнаруженные с помощью МРТ, редко бывают единственными у пациентов с АДПЖ. Кроме того, важно знать, что наличие жировых отложений в миокарде ПЖ может быть нормой и не должно рассматриваться как диагностический критерий при АДПЖ. Недостатком этого метода исследования является то, что результаты МРТ диагностики зависят от протокола проводимого исследования, наличия артефактов, вызванных желудочковыми экстрасистолами и дыханием пациента, а также от интерпретации результатов. Как показывает опыт, МРТ является основной причиной гипердиагностики АДПЖ. В то же время, проведенные исследования по оценке значения магнитно-резонансной томографии у больных с подтвержденной по данным биопсии АДПЖ показали, что эта методика может заменить ангиографию и, возможно, биопсию в диагностике этой патологии.

Среди инвазивных методик в распознавании аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка «золотым стандартом» является

рентгеноконтрастная вентрикулография. При выполнении исследования обнаруживается дилатация правого желудочка в сочетании с сегментарными нарушениями его сокращения, выпячиванием контура в области дисплазии и увеличением трабекулярности. Это отличает аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка от правожелудочковой дилатационной кардиомиопатии и миокардита, при которых гипокинезия правого, а также левого желудочков носит диффузный характер. Аномальная сократимость ПЖ при радиоизотопной ангиографии имеет 100% специфичность и положительную диагностическую значимость для АДПЖ.

Биопсия эндомиокарда является высокочувствительным методом. Биоптат берется по свободной стенке ПЖ, на участке дисфункции или истончения.

Критерием диагностики является наличие участка фиброзной и жировой ткани в биоптате. При АДПЖ доля жировой ткани составляет более 3%, а фиброзной – 40%. Основным недостатком этого метода исследования является то, что он выполняется лишь в небольшом количестве клиник мира.

При морфологическом исследовании правый желудочек часто имеет пятнистый вид: измененные участки могут быть окружены здоровым миокардом. Миокард правого желудочка редуцируется, замещаясь жировой и фиброзной тканью. На ранних стадиях заболевания стенки правых отделов сердца утолщаются, но в дальнейшем из-за накопления жировой ткани могут появляться участки дилатации, стенки сердца при этом становятся более тонкими. Жировое перерождение миокарда распространяется чаще от эпикардальных слоев к эндокарду. Миокард поражается преимущественно в области выводного тракта, верхушки и субтрикуспидальной зоны, которые рассматриваются в качестве «треугольника дисплазии». По мере прогрессирования фиброзно-жировая дистрофия поражает также левый желудочек и предсердия.

Выделяют два гистологических варианта аритмогенной дисплазии.

Первый вариант – липоматозный, с первичной дилатацией приточного

отдела или общей дилатацией ПЖ. Вторым вариантом – фибролипоматозный, при котором наблюдаются аневризмы стенки правого желудочка в области нижнезадней створки трехстворчатого клапана, верхушки и/или приточного тракта.

Такой метод исследования, как электроанатомическое картирование с использованием системы CARTO позволяет выявлять зоны атрофии миокарда и фиброзно-жировой инфильтрации. Данная методика дает возможность четко диагностировать наличие, локализацию и степень выраженности патологических изменений миокарда, используя в качестве основного критерия топографию зон с низким потенциалом, то есть электроанатомические признаки рубца. Самым главным недостатком этого метода, так же как и биопсии эндомиокарда, является его малая доступность.

В связи с тем, что клиническая картина заболевания неочевидна, рабочей группой по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов были разработаны диагностические критерии, определяющие клинический спектр заболевания.

### **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ**

Выделяют 6 групп диагностических критериев. При этом в каждой группе есть большие и малые критерии. Диагноз АДПЖ правомочен при наличии двух больших критериев, или одного большого и двух малых, или четырех малых критериев.

К диагностическим критериям АДПЖ относят:

1. Глобальная и/или региональная дисфункция и структурные нарушения

Большие:

- выраженная дилатация и снижение систолической функции ПЖ при отсутствии изменений ЛЖ (или незначительном их характере);

- локализованные аневризмы ПЖ (зоны акинеза или дискинеза с диастолическим выпячиванием);

- выраженная сегментарная дилатация ПЖ.

Малые:

- умеренная дилатация ПЖ и/или снижение ФВ (фракции выброса) ПЖ с нормальной функцией ЛЖ;

- умеренная сегментарная дилатация ПЖ;

- сегментарная гипокинезия ПЖ.

## 2. Особенности строения ткани стенки желудочков сердца

Большие:

- замещение миокарда жировой и фиброзной тканью (по данным эндомиокардиальной биопсии).

## 3. Аномалии реполяризации

Малые:

- инверсия Т-волны в правых прекардиальных отведениях (V2–V3) у лиц старше 12 лет при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса.

## 4. Аномалии деполяризации/ нарушения проведения

Большие:

- эpsilon-волны или уширение комплекса QRS в отведениях V1–V3 (более 110 мс).

Малые:

- наличие поздних потенциалов на ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР).

## 5. Нарушения ритма сердца

Малые:

- устойчивая или неустойчивая ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (документированная ЭКГ, при холтеровском мониторировании или нагрузочной пробе);

- частая желудочковая экстрасистолия (свыше 1000 за 24 часа холтеровского мониторирования).

## 6. Семейный анамнез

Большие:

- семейный характер заболевания подтвержден данными посмертной аутопсии или во время хирургического вмешательства.

Малые:

- семейный анамнез осложнен случаями ВСС (в возрасте до 35 лет), вероятно, обусловленной АДПЖ;

- диагностированные случаи АДПЖ (согласно представленным критериям) в семье.

Следует обратить внимание, что данные критерии имеют относительный характер. Наиболее сложно стандартизировать морфологические аномалии ПЖ, диагностированные по данным эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ), ангиографии, магнито-резонансной томографии (МРТ), поскольку в данных методах исследования велика доля субъективизма.

Следует указать, что дилатация сегмента или всего ПЖ определяется как умеренная, если она укладывается в 2–3 стандартных отклонения от нормы. Выраженная дилатация определяется в случае превышения 3 стандартных отклонений от нормы. Для повышения специфичности разработанных критериев указывается преимущественное поражение ПЖ с небольшими изменениями ЛЖ или без таковых – так авторы пытались отделить случаи ДКМП с вовлечением ПЖ.

Что касается частоты вовлечения в процесс ЛЖ, то оно имеет место почти в половине случаев фиброзно-жировой инфильтрации ПЖ (Basso С., 1996).

Чаще подобные случаи наблюдаются в более старших возрастных группах и связаны с наличием сердечной недостаточности. Важно отметить, что во всех случаях вовлечения в процесс ЛЖ фибробластные и жировые отложения располагаются в субэпикардальных или интрамуральных отделах, что характерно для дисплазии ПЖ и в определенной степени отражает различные проявления одного заболевания.

Установлены следующие пороговые значения для характерных морфологических изменений, относящихся к большим критериям: наличие менее 45% кардиомиоцитов, более 40% фиброза и более 3% жировой ткани (чувствительность 67% и специфичность более 90% при наличии по крайней мере одного из перечисленных параметров). Если в результате жировой или соединительнотканной инфильтрации обнаруживается менее 45%

кардиомиоцитов, это считается признаком АДПЖ; если резидуальный миокард составляет 45–70% – результат является неопределенным, и наконец, если резидуальный миокард составляет более 70% – биопсия считается негативной.

Наличие аномалий реполяризации у больных АДПЖ существенно варьирует от 19 до 94%, в зависимости от наличия отягощенного семейного анамнеза, степени родства и влияния других факторов. Кроме того, эти аномалии часто встречаются при наличии блокады ножек пучка Гиса, врожденных пороков сердца (ВПС) и др. В этой связи аномалиям реполяризации и изменениям волны Т вполне справедливо отведен статус малого критерия. Эпсилон-волны, выявляемые примерно у 30% больных с АДПЖ, так же, как и удлинение желудочкового комплекса в первых трех грудных отведениях (распространенность варьирует), рассматриваются как большие диагностические критерии. Наличие поздних потенциалов на ЭКГ высокого разрешения отмечено у 50-80% больных. Признак отличается относительно невысокой специфичностью и рассматривается как малый критерий. Нарушения ритма сердца с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса в ряде случаев наблюдаются у больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда и у больных с так называемыми идиопатическими желудочковыми аритмиями (ЖА). В этих случаях диагноз АДПЖ должен быть исключен, между тем наличие указанных аритмий не является высокоспецифичным для АДПЖ. В результате признак рассматривается как малый диагностический критерий.

Крайне важно изучение семейного анамнеза у больных АДПЖ. Не удивительно, что обнаружение у родственников соответствующих морфологических изменений ПЖ рассматривается как большой диагностический критерий. Подозрительными в отношении АДПЖ являются случаи ранней внезапной смерти в семье (до 35 лет), что при отсутствии данных аутопсии рассматривается как малый критерий.

В настоящее время уже ясно, что распространенность данного заболевания у родственников пробандов недооценивается, многие из них имеют один или несколько малых критериев. В этой связи была предложена

модификация приведенных критериев, которую можно было использовать с диагностическими целями, но только у родственников первой степени родства с больным с подтвержденным диагнозом АДПЖ. Наличие одного из признаков – прекардиальной инверсии волны Т, поздних потенциалов желудочков, или ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса, или небольших функциональных или морфологических изменений ПЖ по данным ряда методов визуализации – следует рассматривать согласно предложенной модификации как диагностический признак для установления семейной формы АДПЖ. Кроме того, был снижен порог регистрируемого числа желудочковых экстрасистол (ЖЭ) – с 1000 в сутки по данным холтеровского мониторирования до 200 за тот же период времени (Hamid M. S., 2002).

Модифицированные критерии диагностики семейных форм АДПЖ (при наличии доказанной АДПЖ у родственника первой степени родства необходимо наличие по крайней мере одного из перечисленных критериев) (Hamid M. S., 2002):

1. ЭКГ: инверсия Т-волны в отведениях V2–V3
2. ЭКГ высокого разрешения: поздние потенциалы желудочков
3. Нарушения ритма сердца: документированные эпизоды ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса, более 200 ЖЭ по данным 24-часового мониторирования ЭКГ
4. Структурные или функциональные аномалии ПЖ: небольшая дилатация ПЖ и/или снижение его насосной функции при нормальном ЛЖ, региональная гипокинезия ПЖ.

Предложенные модифицированные критерии, используемые при семейных формах заболевания, нуждаются в дальнейшем проспективном исследовании. Используя эти признаки, заболевшими можно считать дополнительно около 15% родственников, причем в большинстве случаев имели место мутации генов, регулирующих десмоплакин. Понятно, что использование классических, предложенных еще в 1994 г. критериев, может привести к значительному числу ложноотрицательных заключений, тогда как

использование модифицированных диагностических признаков потенцирует ложноположительные заключения. Таким образом, по представлениям экспертов рабочей группы в настоящее время не существует какого-либо одного признака или диагностической методики, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики АДПЖ. К ограничениям предложенных диагностических систем следует, по-видимому, отнести и недооценку возможных поражений левого желудочка, выявляемых по данным аутопсий в значительном числе случаев АДПЖ, причем ряд этих находок связан с типичными мутациями десмоплакина, а изменения миокарда имеют преимущественно левожелудочковую локализацию.

### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АДПЖ**

Наиболее часто возникают сложности в дифференциальной диагностике АДПЖ с идиопатической ЖТ и аномалией Уля.

При аномалии Уля практически полностью отсутствует миокард ПЖ и эпикард непосредственно прилежит к эндокарду без прослойки жира, в отличие от АДПЖ, где подобный слой, представленный адипоцитами или соединительнотканными волокнами, присутствует. Кроме того, при аномалии Уля отсутствует семейный анамнез, относительно редко наблюдается развитие аритмий, дебют заболевания наблюдается раньше. Существенную помощь в дифференциальной диагностике АДПЖ и аномалии Уля оказывает МРТ, которая позволяет визуализировать жировую инфильтрацию ПЖ. При этом, наличие только жировой инфильтрации не может являться маркером АДПЖ. Для более определенной диагностики аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка помимо жировой инфильтрации необходимо наличие соединительнотканного замещения и дегенеративных изменений самих кардиомиоцитов. В этой связи представляется важным способность МРТ, с контрастированием гадолинием, визуализировать не только жировые отложения, но и наличие соединительной ткани. В то же время, в случае варианта АДПЖ, связанного с дефектами генов, регулирующих рианодинные рецепторы 2, наблюдается перегрузка ионами кальция и развитие

стрессиндуцируемой желудочковой тахикардии, при этом имеются очень сдержанные изменения миокарда желудочков, а иногда и полное их отсутствие. В этом случае представляется важной роль генетического картирования.

Поскольку одним из частых проявлений АДПЖ является ЖТ, следует проводить дифференциальную диагностику с идиопатической ЖТ, исходящей из выводного тракта ПЖ и имеющей относительно благоприятный прогноз при отсутствии семейных форм и хорошие результаты катетерной аблации. По мнению А. Ф. Moorman (2003), явления дисэмбриогенеза являются причиной идиопатической ЖТ в выводном тракте правого, а в ряде случаев – левого желудочка. Другим возможным субстратом формирования идиопатической ЖТ является нарушение симпатической иннервации соответствующих зон.

Исходя из современных представлений о механизмах аритмий при идиопатической ЖТ выделяют три варианта: I – аденозин-чувствительный вариант, связанный с триггерной активностью и поздней постдеполяризацией; ЖТ обычно имеет морфологию блокады левой ножки пучка Гиса, провоцируется физической нагрузкой и индуцируется при ЭФИ; II – пропранолол-зависимый вариант, возникающий по механизму повышенного автоматизма, может иметь различную морфологию и индуцируется введением катехоламинов; III – верапамил-зависимый вариант идиопатической ЖТ, обусловлен интрафасцикулярным риентри, часто имеет морфологию блокады правой ножки пучка Гиса, индуцируется при ЭФИ. При идиопатической ЖТ наиболее распространен I вариант, связанный с развитием поздней постдеполяризации.

Идиопатическая ЖТ из выводного тракта верифицируется только после исключения других заболеваний, сопровождающихся ЖТ. Важная роль в дифференциальной диагностике отводится ЭХО-КГ и МРТ, которые выявляют небольшие изменения правого желудочка, чаще свободной его стенки, без признаков жировой инфильтрации. И если при АДПЖ эндокардиальное картирование выявляет низкоамплитудную, фрагментированную электрограмму, свидетельствующую о наличии «рубцов», аналогично тому, как

это происходит в ряде случаев у больных ИБС, то при идиопатической ЖТ подобных изменений не регистрируют. Использование системы CARTO, обеспечивающей трехмерное электроанатомическое картирование, также позволяет определять патологический субстрат при АДПЖ.

## **ПРОГНОЗ**

По мнению большинства авторов АДПЖ является причиной фатальных событий примерно у 15–25% внезапно умерших лиц в возрасте до 35 лет. У пожилых больных АДПЖ, возможно, приводит к смерти несколько реже - в 3–20% случаев (Hulot J.-S., 2005). Ежегодный уровень смертности при этом заболевании по данным D. Corrado (2003), составляет от 2,3 до 4%. При антиаритмической терапии (ААТ) уровень смертности при АДПЖ составляет около 2,5% в год (Marcus F., 2007). Следует отметить, что ВСС, возникает как правило, в более молодом возрасте, а прогрессирующая сердечная недостаточность – в более старших возрастных группах.

Таким образом, предотвращение ВСС у больных АДПЖ является одной из важнейших задач. Однако, на сегодняшний день нет крупных проспективных контролируемых исследований, которые бы оценивали значение предикторов жизнеугрожающих аритмий. Более того, случаи ВСС могут являться первым проявлением АДПЖ. При этом, даже асимптомные пациенты относятся к группе риска развития фатальных аритмий.

Согласно данным анализа случаев ВСС у молодых лиц и спортсменов, а так же данных ретроспективных исследований - наибольшая опасность Угрожает лицам молодого возраста, которые занимаются соревновательным спортом, имеют осложненный семейный анамнез, значительные поражения правого желудочка со снижением его насосной функции и вовлечением в патологический процесс левого желудочка, с манифестирующими изменениями на ЭКГ, в том числе дисперсией комплекса QRS более 40 мс, пережившие синкопальные эпизоды или остановку кровообращения, связанные с развитием желудочковой тахикардии, индуцируемой при ЭФИ. При этом наибольшей прогностической ценностью обладает комбинация признаков – сочетание

эпизодов ЖТ и право- и/или левожелудочковая дисфункция.

## ЛЕЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что подходы в лечении АДПЖ в настоящее время основываются на данных небольшого числа ретроспективных наблюдений.

Немедикаментозный методы включают в себя модификацию образа жизни (ограничение интенсивных физических нагрузок и занятий спортом); образовательный компонент, разъясняющий пациентам и родственникам алгоритм действия при острых клинических проявлениях заболевания; меры первичной и вторичной профилактики ВСС.

Вопрос лечения асимптомных больных с незначительными морфологическими изменениями остается открытым. На ранних стадиях заболевания пациенты с АДПЖ не ограничены в физической активности и занятиях спортом, которые нередко «запускают» развитие аритмий. А поскольку, зачастую ЖА индуцируются катехоламинами, большинство авторов рекомендуют назначение  $\beta$ -блокаторов для снижения риска возникновения катехолэргически-стимулированных аритмий, и ограничение избыточных физических нагрузок.

Кроме того, современный арсенал средств лечения симптомных больных с АДПЖ включает как фармакологический подход (ААТ), так и нефармакологические методы, а также их сочетание. Медикаментозная терапия. ААТ действенны и относительно безопасны в группе низкого риска, как правило, при более медленной ЖТ (с длиной цикла около 325 мс). Наиболее эффективным, по-видимому, является соталол (83% эффективности) по сравнению с верапамилом (50% эффективности),  $\beta$ -блокаторами (29%), амиодароном (25%) (Wichter T., 1992; Mitchell L.B, 2009).

При неэффективности соталола при хорошей переносимости возможно сочетание амиодарона и  $\beta$ -блокатора или амиодарона с флекаинидом (Бокерия Л.А. с соавт., 2010). Кроме того, подбор ААТ целесообразно проводить, оценивая результаты холтеровского мониторирования с нагрузочными пробами и используя электрофизиологическое исследование, что позволяет повысить

эффективность ААТ до 89%.

Терапия сердечной недостаточности при АДПЖ должна проводиться на основании Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересомтр, 2012).

Оптимальная терапия ХСН должна включать основные препараты, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН, а именно: ингибиторы АПФ, антагонисты к рецепторам ангиотензина II (при непереносимости И-АПФ),  $\beta$ -блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов. По показаниям применяются диуретики (при застойных явлениях и наличии  $\geq$  II функционального класса ХСН), сердечные гликозиды (при наличии фибрилляции предсердий), омега 3 полиненасыщенные жирные кислоты (при перенесенном инфаркте миокарда или ФВ <35%), оральные антикоагулянты (при фибрилляции предсердий или внутрисердечном тромбозе), гепарин или низкомолекулярные гепарины (при венозных тромбозах).

При отсутствии эффекта или невозможности использовать ААТ применяют нефармакологические методы лечения. К нефармакологическим методам лечения относят хирургические, катеторные методы и имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов.

Хирургические методы включают изоляцию аритмогенных зон, трансплантацию сердца и кардиомиопластику ПЖ. Исторически первым опытом хирургического лечения было воздействие на субстрат тахикардии проведением венстрикулотомии (Guiraudon G. со соавт., 1974), приводящей к прерыванию циркуляции патологической волны возбуждения в ПЖ. Затем были попытки полной изоляции свободной стенки ПЖ (Guiraudon G. с соавт., 1983).

Однако, данные операции приводили к развитию острой ПЖ недостаточности.

Трансплантация сердца рассматривается как крайняя мера при наличии бивентрикулярной сердечной недостаточности, так как преимущества ресинхронизирующей терапии при ХСН при АДПЖ не доказаны (Lacroix D. с

соавт., 2005). Кардиомиопластику ПЖ рассматривают как один из методов лечения сердечной недостаточности (Fontaine G. с соавт., 2001). Существует модифицированная методика кардиомиопластики ПЖ с широчайшей мышцей спины (Chachques J.C. с соавт., 2003). В нашей стране для лечения АДПЖ использовали криодеструкцию аритмогенных зон с эффективностью до 85% (Бокерия Л.А. с соавт., 1995).

Катетерные методы. Катетерные методы декструкции аритмогенного субстрата используются при наличии рефрактерной к ААТ желудочковой тахикардии, частые разряды имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), отсутствие эффекта от ранее проведенной радиочастотной абляции (РЧА).

Методики катетерной декструкции зависят от механизма возникновения аритмии. Как уже обсуждалось, желудочковые нарушения ритма при АДПЖ обусловлены либо аномальной эктопической активностью, либо наличием зон "медленного" проведения и re-entry тахикардиями. Для верификации аномальной эктопической активности используют сочетание "стимуляционного картирования" и поиск области наиболее ранней активации желудочков. При тахикардии, обусловленной механизмом re-entry наиболее эффективно воздействие тока высокой частоты в зону "медленного проведения" (Kusano K.F., 2000). Электро-анатомическое картирование позволяет не только определить механизм тахикардии, но и распространенность патологического процесса (Boulos M. с соавт., 2001).

Использование эпикардиальной абляции повышает эффективнее, чем эндотелиальная при АДПЖ (Corrado D., с соавт., 2010). Это объясняется наличием у больных с АДПЖ более широкой низкоамплитудной зоны ("рубца"), содержащей зоны медленного проведения при ЖТ на эпикардиальной поверхности по сравнению с эндокардиальной. По данным ряда исследователей, комбинированный эндокардиальный и/или эпикардиальный подходы позволяют достичь большей эффективности РЧА (Bhonsale A., с соавт., 2011).

Исторически впервые успешную катетерную декструкцию с АДПЖ провел

в 1984 г. Puesch P. с соавт. Изолированная процедура РЧА оказывается эффективной в 60% случаев (Fontaine G. с соавт., 2000). При отсутствии эффекта от ранее проведенной РЧА требуется проведение повторных процедур. По данным ряда авторов, эффект может быть достигнут в 80–90% случаев (Marchlinski F. с соавт., 2004; Soejima K., 2004; Manaka T., 2005).

По данным ФГБУ “Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова” ранний эффект РЧА ЖЭ и неустойчивой ЖТ у больных с АДПЖ составляет 88%, в отдаленном периоде – 56% (Татарский Р.Б. с соавт., 2013).

Однако, по данным НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, эффективность при использовании хирургических методов у больных с АДПЖ составила 70%, а при использовании катетерных методов – 64% (Бокерия Л.А. с соавт., 2004). В целом, эффективность и отдаленные результаты РЧА обусловлены полиморфностью субстрата тахикардии, трудностями идентификации критической зоны и дальнейшим течением заболевания. По данным регистра клиники John Hopkins, независимо от первоначальной эффективности РЧА кумулятивная выживаемость больных и отсутствие аритмий в отдаленном периоде составили только 50% через 5 месяцев наблюдения и 25% – через 14 месяцев. (Dalal D. с соавт., 2007). По данным Reithmann С. с соавт. (2003) рецидив ЖА наблюдался у 40% больных через 7 месяцев после РЧА, по данным Verma A. с соавт. (2005) - у 47% больных через 3 года после РЧА. Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов.

Рандомизированные сравнительные исследования разных методов лечения у больных с АДПЖ не проводились. Однако, в настоящее время активно используют имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов. ИКД в клинической практике используют не более 30 лет, однако эффективность современных устройств достигает 100% при желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. ИКД используют для первичной и вторичной профилактики ВСС. Под ВСС понимают ненасильственную смерть от сердечной причины, развившуюся моментально или наступившую в течение

часа с момента возникновения острых изменений в клиническом статусе больного (Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, 2012).

Согласно Национальным Рекомендациям по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, 2012, "имплантация ИКД показана для профилактики ВСС пациентам с установленным диагнозом АДПЖ, при наличии доказанной устойчивой ЖТ или эпизода фибрилляции желудочков (ФЖ) (основные факторы риска), имеющим хороший функциональный статус при условии ожидаемой продолжительности жизни более 1 года" (Класс I, B). "Имплантация ИКД может быть эффективна для профилактики ВСС у пациентов с тяжёлыми формами АДПЖ, имеющим такие факторы риска как вовлечение в патологический процесс ЛЖ, семейный анамнез ВСС у 30 одного и более членов семьи (или наличие у членов семьи эпизодов синкопе неясной этиологии, в случаях, когда ЖТ или ФЖ не были исключены как причина синкопе), имеющих хороший функциональный статус, при условии ожидаемой продолжительности жизни более 1 года (Класс IIa, C)" (Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, 2012).

Дополнительным фактором неблагоприятного прогноза для возникновения ВСС у больных с АДПЖ является выявление типа ARVD2, приводящего к возникновению полиморфной ЖТ.

Эффективность ИКД для первичной и вторичной профилактики ВСС достигала 50% у больных с АДПЖ по данным DARVIN - единственного крупного многоцентрового исследования по применению ИКД с целью первичной и вторичной профилактики внезапной смерти у больных с АДПЖ. (Corrado D. с соавт., 2004). В исследование участвовали 132 больных (78% - группа вторичной профилактики, 22%- группа первичной профилактики) в 22 центрах Северной Италии и в 1 центре США со сроком наблюдения 39 месяцев.

Больные с АДПЖ характеризовались повышенным риском осложнений, связанных с имплантацией ИКД: более высокая вероятность перфорации

измененного миокарда ПЖ трансвенозными электродами во время операции (0,6–5,2% случаев), более высокие пороги стимуляции и дефибрилляции измененного миокарда ПЖ, нарушении детекции на фоне сниженной амплитуды R волны, что снижает эффективность работы ИКД.

Несмотря на ИКД, большинство больных применяют ААТ для сокращения количества включений кардиовертера-дефибриллятора (Gatzoulis К. с соавт., 2000; Яшин С.М. с соавт., 2009).

Согласно Национальным Рекомендациям по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти, 2012, изолированная ААТ (амиодарон или соталол) может быть эффективна для лечения устойчивой ЖТ или ФЖ у пациентов с АДПЖ при невозможности или нецелесообразности имплантации ИКД.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

АДПЖ - редко встречающаяся патология, вызывающая у клиницистов определенные трудности при определении диагностической и лечебной тактики. В прогностическом отношении АДПЖ - одна из наиболее частых причин ВСС у лиц молодого возраста в развитых странах мира и вторая по значимости причина ВСС у лиц моложе 35 лет в России. В связи с чем, первичная и вторичная профилактика ВСС у данной группы больных занимает ведущее место. Кроме того, проблема лечения больных с АДПЖ остается нерешенной и вызывает множество противоречий как с применением ААТ, так и с использованием интервенционных и катетерных методов лечения. АДПЖ является прогрессирующим заболеванием, сопровождающимся тяжелыми аритмиями, с исходом в бивентрикулярную сердечную недостаточность, лечение которой также вызывает трудности, учитывая, что применение ресинхронизирующей терапии у данной группы пациентов не приводит к желаемому эффекту. Своевременное следование современным рекомендациям по лечению ХСН и по профилактике ВСС позволит предупредить возникновение тяжелых осложнений и улучшить прогноз у больных с АДПЖ.

АДПЖ - заболевание, вызывающее интерес исследователей как в

уточнении аспектов этиологии и патогенеза, так и в выработке диагностического и лечебного алгоритмов, поскольку данная патология в мировой медицине исследована недостаточно.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бокерия Л.А., Бескровнова Ф.В., Цыпленкова В.Г. и др. Морфологический анализ аритмогенных и неаритмогенных зон субэпикардальных отделов сердца у больных с нарушениями ритма сердца. *Арх. патол.* 1995;4:51–56.

2. Бокерия Л. А. Ревшвили А. Ш., и др. Результаты хирургического и интервенционного лечения желудочковых тахиаритмий у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка. *Анналы аритмол.* 2004; 1: 56–63.

3. Бокерия Л.А., Базаев В.А., Меликулов А.Х, и др. Диагностика, течение и лечение аутосомно-доминантной аритмогенной дисплазии/кардиомиопатия правого желудочка. *Анналы аритмологии.* 2005; 4: 41-49.

4. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Темирбулатова А.Ш. Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка. *Анналы аритмологии* 2010; 3: 48-56.

5. Голухова Е.З. Аритмогенная дисплазия/кардиопатия правого желудочка. *Анналы аритмологии.* 2008; 3: 5-24.

6. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2010; 11 (1): 69-160.

7. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) *Журнал Сердечная недостаточность.* 2013; 7 (81): 379-472.

8. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Клиническая практика.* 2012; 4:94 с.

9. Пармон Е.В. Что такое аритмогенная дисплазия правого желудочка? Новые подходы к диагностике. *КАРДИОЛОГИЯ сегодня* 2012; 2(3): 8-9.

10. Татарский Р.Б., Грохотова В.В., Лебедев Д.С., и др. Аритмогенная

кардиомиопатия правого желудочка: проблемы интервенционного лечения желудочковых тахиаритмий. Сибирский медицинский журнал. 2013; 28 (1): 23-28.

11. Фомина, И. Г., Сеницын, В. Е., Сеницына, М. Г. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. Вестник аритмологии 2003; 31: 80-86.

12. Яшин С.М., Думпис Я.Ю., Ванштейн А.Б., и др. Аритмогенная дисплазия/кардиопатия правого желудочка. СПб.:ИНКАРТ.2009, 80 с. ISBN 978-5-93396-023-2.

13. A Report of the American Collage of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2003; 24: 1965-91.

14. Bhonsale A., James C.A., Tichnell C. et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter defibrillator implantation for primary prevention. J. Am. Coll. Cardiol. 2011;58:1485–1496.

15. Boulos M, Lashevsky I, Reisner S, Gepstein L. Electroanatomic mapping of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. J Am Coll Cardiol. 2001;38(7):2020-7.

16. Brigden W. Uncommon myocardial disease. The non-coronary cardiomyopathies. Lancet 1957; 2: 1179.

17. Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy—three decades of progress. Circ J. 2015;79(5):901-13.

18. Chachques, J.C., Argyriadis P.G., Fontaine G. et al. Right ventricular cardiomyoplasty: 10-year follow-up. Ann. Thorac. Surg. 2003;75:1464–1468.

19. Corrado D., Calkins H., Link M. S., et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia // Circulation. 2010;122:1144–1152.

20. Corrado, D., Leoni L., Buja G. Thiene does implantable cardioverterdefibrillator therapy modify the natural history of arrhythmogenic right

ventricular cardiomyopathy. *Italian Heart J.*2004; 5: 72–75 (Suppl. 1).

21.Corrado D., Calkins H., Link M. S., Leoni L. et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation.*2010;122:1144–1152

22.Dalal, D., Jain R., Tandri H., et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *JACC.*2007;50:432–440.

23.ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / *European Heart Journal.* – 2012. Vol. – 33. – P. 1787–1847.

24.Fontaine G., Guiraudon G., Frank R.et al. Stimulation studies and epicardial mapping in VT:Study of mechanisms and selection for surgery. *Reentrant Arrhythmias*; ed. H. E. Kulbertus. Lancaster, PA: MTP Publishers, 1977. P. 334–350.

25.Fontaine G., Tonet J., Gallais Y.et al. Ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A 16-year experience // *Curr. Cardiol. Rep.*2000: 498–506.

26.Fontaine G., Chachques, J.C., Argyriadis P.G., et al. Right ventricular cardiomyoplasty for the treatment of severe right ventricular dysfunction: longterm follow-up. *J. Am. Coll.Cardiol.*2001;37(Suppl.A):P477A.-Abstr.815-3.

27.Gatzoulis K, Protonotarios N., Anastasakis A., et al. Implantable defibrillator therapy in Naxos disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23(7):1176-8.

28.Guiraudon G, Franck R, Fontaine G. Value of cartographies in the surgical treatment of recurrent intractable ventricular tachycardia]. *Nouv Presse Med.* 1974 Feb 9;3(6):321

29.Guiraudon G.M., Klein G.J., Gulamhusein S.S., et al. Total disconnection of the right ventricular free wall: surgical treatment of right ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia. *Circulation.* 1983 ;67(2):463-70.

30.Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;40(8):1445–1450.

31. Hein W. M. Kayser, Ernst E. van der Wall, Mohan U. Sivananthan et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: A Review *RadioGraphics* 2002; 22: 639-648
32. Heim A., Grumbach I., Stille-Siegener M., Figulla H.R. Detection of enterovirus RNA in the myocardium of a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by in situ hybridization. *Clin Infect Dis.* 1997 Dec;25(6):1471-2
33. Kenigsberg D. N., Gautham Kalahasty, John D. Grizzard et al. Intracardiac Correlate of the Epsilon Wave in a Patient With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia *Circulation.* 2007; 115: 538-539
34. Ke-juan M.A., Ning L.I., WANG Hong-tao et al. Clinical study of 39 Chinese patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy *Chinese Medical Journal,* 2009, 122(10) : 1133-1138
35. Kusano K.F., Emori T., Morita H., Ohe T. Ablation of ventricular tachycardia by isolating the critical site in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11(1):102-5.
36. Lacroix D., Lions C., Klug D. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Catheter ablation, MRI, and heart transplantation. *Cardiovasc. Electrophysiol;* 2005;16:235–236.
37. Manaka T., Shoda M., Tanisaki K. et al. Electrophysiological properties and long-term outcome of catheter ablation for ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – A single center experience. *Circulation.* 2005;112:624.
38. Marcus F.I., Fontaine G.H., Guiraudon G., et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation.* 1982;65(2):384–397.
39. Marcus F.I., Nava A., Thiene G. Arrhythmogenic RV cardiomyopathy/dysplasia. *Recent Advances.* Italia: Springer Verlag, 2007.
40. Marchlinski F.E., Zado E., Dixit S. et al. Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablation therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. *Ibid.* 2004;110:2293–2298.
41. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary Definitions and

Classification of the Cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.

42. Moorman A.F., Christoffels V.M. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution. *Physiol Rev.* 2003 Oct;83(4):1223-67.

43. Mitchell LB. Empiric antiarrhythmic drug therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: pragmatism or anachronism? *J Am Coll Cardiol.* 2009;11;54(7):616-7.

44. Nava A., Bauce B., Basso C. et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2000;36:2226–2233.

45. Puech P, Gallay P, Grolleau R, et al. Treatment by endocavitary fulguration of recurrent ventricular tachycardia caused by right ventricular dysplasia. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1984;77(7):826-34.

46. Reithmann C1, Hahnefeld A, Remp T, et al. Electroanatomic mapping of endocardial right ventricular activation as a guide for catheter ablation in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(6):1308-16.

47. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation.* 1996; 93: 841–842.

48. Saffitz J.E. Cell adhesion pathology. In: Marcus F.I., Nava A., Thiene G., eds. *Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy.* Milan, Italy: Springer Verlag, 2007: 45–52.

49. Soejima K. , Stevenson W. G., Sapp J. L. et al. Endocardial and epicardial radiofrequency ablation of ventricular tachycardia with dilated cardiomyopathy: The importance of low voltage scars. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2004;43:1834–1842.

50. Wichter T., Borggreffe M., Haverkamp W, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients

with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation*. 1992 Jul;86(1):29-37.

51. Verma A., Kilicarslan F., Schweikert R., et al. A. Short and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*. 2005;111:3209–3216.