

УДК 616.123

И.А. Хакуашева,

клинический ординатор по специальности «Кардиология» кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ю.А. Лутوخина,

аспирант по специальности «Кардиология» кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

О.В. Благова,

д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

I.A. Khakuasheva,

Resident at the Department of Faculty Therapy, Sechenov University

Y.A. Lutokhina,

Postgraduate Student at the Department of Faculty Therapy, Sechenov University

O.V. Blagova,

Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Faculty Therapy, Sechenov University

АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК ПРИЧИНА «ИДИОПАТИЧЕСКОЙ» ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ

ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY/DYSPLASIA AND “IDIOPATHIC” PREMATURE VENTRICULAR CONTRACTIONS: DIAGNOSIS IN YOUNG PATIENTS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Хакуашева Инара Аслановна, клинический ординатор по специальности «Кардиология» кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6
Тел.: +7 (926) 063-92-11
e-mail: inara2333@yandex.ru
Статья поступила в редакцию: 26.12.2016
Статья принята к печати: 31.03.2017

CONTACT INFORMATION:

Inara Khakuasheva, Resident at the Department of Faculty Therapy, Sechenov University
Address: 6, B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russia
Tel.: +7 (926) 063-92-11
e-mail: inara2333@yandex.ru
The article received: December 26, 2016
The article approved for publication: March 31, 2017

Аннотация. Идиопатические аритмии представляют собой нарушения ритма и проводимости у больных без структурных заболеваний сердца или, точнее, с неустановленной их причиной. Тем не менее при комплексном обследовании причины нарушений ритма удается выявить более чем в 94% случаев. В представленном клиническом наблюдении пациент 28 лет с жалобами на перебои в работе сердца был направлен в Факультетскую терапевтическую клинику имени В.Н. Виноградова с диагнозом «идиопатическая желудочковая экстрасистолия». При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру регистрировалось 14 326 желудочковых экстрасистол. При рутинном кардиологическом обследовании не выявлено очевидных причин частой желудочковой экстрасистолии. Дальнейшее обследование было направлено на исключение/подтверждение миокардита и ряда генетических кардиомиопатий. При магнитно-резонансной томографии сердца обнаружена значительная дилатация правого желудочка, а при ЭКГ высокого разрешения зарегистрированы поздние потенциалы желудочков, что в совокупности соответствует достоверному диагнозу аритмогенной

дисплазии правого желудочка (АДПЖ) согласно Международным критериям диагностики этого заболевания от 2010 г. Кроме того, на основании повышенных в 3 раза титров антикардиальных антител и характерного отсроченного накопления контрастного препарата в миокарде по данным МРТ диагностирован сопутствующий хронический инфекционно-иммунный миокардит, присоединение которого весьма характерно для АДПЖ. Идиопатические нарушения ритма у молодых пациентов должны становиться не заключительным диагнозом, а поводом для дообследования.

Abstract. Idiopathic arrhythmias are heart rhythm and conduction abnormalities in patients without structural heart abnormalities, or more precisely, arrhythmias with unknown causes. However, a complex examination of the patient reveals the cause of arrhythmia in more than 94% cases. A patient, 28, with complains of palpitations, was referred to our clinic with a diagnosis of “idiopathic premature ventricular contractions”. The 24-hour ECG monitoring detected 14326 premature ventricular contractions. The standard clinical tests did not reveal the cause of arrhythmia. Further diagnostic evaluation was focused on verification/exclusion of congenital cardiomyopathies and chronic myocarditis. The heart MRI revealed significant right ventricular dilatation and regional dyskinesia. The signal averaged ECG found late potentials. Thus, there are at least 1 major and 2 minor criteria of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C) according to the modified 2010 Task Force Criteria. In addition, a concomitant chronic immune myocarditis was diagnosed, which is typical for ARVD. This diagnosis was based on triple elevated titers of anti-heart antibodies and late enhancement revealed by magnetic resonance imaging. Consequently, idiopathic arrhythmias in young patients should not be considered a final diagnosis, but should be a signal for further careful clinical evaluation.

Ключевые слова. Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, желудочковая экстрасистолия, идиопатические нарушения ритма, миокардит.

Keywords. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, ventricular extrasystoles, idiopathic arrhythmias, myocarditis.

ВВЕДЕНИЕ

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) – одно из самых частных нарушений ритма, с которым сталкиваются в клинической практике врачи самых разных специальностей. Более чем у 2/3 пациентов причиной данной аритмии являются различные формы ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Тем не менее ЖЭС нередко выявляется у молодых лиц в возрасте до 40 лет без факторов риска ИБС. После прохождения минимального набора обследований, включающего в себя ЭКГ в покое, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и эхокардиографию (ЭхоКГ), выявленные подобные нарушения ритма обычно расцениваются как идиопатические. Термин «идиопатические аритмии» подразумевает нарушения ритма и проводимости у больных без структурных заболеваний сердца или, что точнее, с неустановленной причиной [2]. Тем не менее наличие аритмии является проявлением изменения электрических свойств сердца, для выявления причины этих изменений может потребоваться углубленное обследование пациента.

При использовании комплексного дифференцированного диагностического алгоритма нозологическая природа идиопатических аритмий может быть выявлена у абсолютного большинства больных (94,7%) [3]. За «идиопатической» ЖЭС могут стоять такие состояния, как острый или хронический миокардит, постмиокардитический кардиосклероз (который нелегко отдифференцировать от сохраняющего активность миокардита), миокардиодистрофии различного генеза (дисгормональная, тонзилгенная, токсическая и др.), саркоидоз, болезни накопления (амилоидоз, гемохроматоз, гликоге-

нозы и др.), а также широкий спектр генетических кардиомиопатий, таких как аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), некомпактный миокард, синдромы удлинённого и укороченного интервала QT, синдром Бругада и пр. Лишь после исключения всех вышеуказанных причин возможно говорить об истинно «идиопатической» ЖЭС.

В данной статье мы представляем клинический случай, иллюстрирующий этапы обследования и лечения молодого пациента, который был направлен в Факультетскую терапевтическую клинику имени В.Н. Виноградова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (далее – ФТК) с диагнозом «идиопатическая ЖЭС» для определения дальнейшей тактики ведения.

Клиническое наблюдение. Больной Ч., 28 лет, поступил с жалобами на приступы учащенного сердцебиения, возникающие при умеренной физической нагрузке, сопровождающиеся одышкой, головокружением, потливостью; на боли в области сердца колющего и давящего характера, без иррадиации, возникающие как при физической нагрузке, так и в покое; на тяжесть в области сердца, усиливающуюся при вдохе; на редкие эпизоды повышения артериального давления (АД) с максимальными цифрами до 160/110 мм рт. ст.

Семейный анамнез по кардиомиопатиям не отягощен. У матери (53 лет) диагностирован пролапс митрального клапана без регургитации; субъективно при нервных нагрузках ощущает перебои в работе сердца, по этому поводу не обследовалась. Отец (56 лет) относительно здоров.

Анамнез жизни: в детстве часто болел ангинами, хроническим бронхитом с обострениями до трех раз в год. Тонзиллэктомия не проводилась. В настоящее

время простудными заболеваниями болеет не часто. Не курит, алкоголь не употребляет.

Из анамнеза заболевания известно, что в 12-летнем возрасте были выявлены пролапс митрального клапана, нарушения ритма (медицинской документации не сохранилось). Физические нагрузки в течение жизни переносил хорошо, регулярно активно занимался спортом (волейбол, горные лыжи). Вышеописанные симптомы появились 4–5 лет назад (в возрасте 22–23 лет). Эпизоды повышения АД возникают редко, раз в 4–5 месяцев, после психоэмоциональных перегрузок, в остальное время АД не превышает 150/80 мм рт. ст. Пациент был консультирован в московской областной больнице в декабре 2011 г., где при ЭхоКГ выявлены пролапс митрального клапана 1 степени с регургитацией 0–1 степени, умеренная дилатация левого желудочка (конечный диастолический размер (КДР) 5,9 см, конечный систолический размер (КСР) 5,0 см), фракция выброса (ФВ) 59%, конечный диастолический размер левого желудочка/площадь поверхности тела (КДР ЛЖ/BSA) – 2,79. Нарушения локальной и глобальной сократимости ЛЖ не отмечено.

При холтеровском мониторировании ЭКГ зарегистрирована частая наджелудочковая экстрасистолия с блокадой правой ножки пучка Гиса в экстрасистолическом комплексе. Было проведено лечение: пропafenон 450 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, аспирин 500 мг 1/4 таблетки, панангин, диклофенак, грандаксин, феназепам. При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру на фоне приема пропafenона 450 мг/сут зарегистрировано около 10 000 монотопных ЖЭС, 3 эпизода парных ЖЭС, 28 эпизодов парной экстрасистолии (желудочковая и предсердная), 67 эпизодов тригеминии. Нарушения ритма расценены как идиопатические. В дальнейшем за медицинской помощью не обращался, продолжал эпизодически принимать пропafenон. Ухудшение самочувствия с декабря 2015 г., когда отметил учащение эпизодов неритмичного сердцебиения, а также болей в области сердца, которые купировались самостоятельно или после приема корвалола и валидола. Госпитализирован в отделение кардиологии ФТК для определения дальнейшей тактики лечения.

При поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Нормостеническое телосложение, рост 171 см, вес 57 кг. Кожные покровы бледно-розовой окраски, сухие, чистые. Периферические отеки отсутствуют. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 18 в мин. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 70 уд/мин, на фоне правильного ритма выслушиваются единичные экстрасистолы (4–6 в мин). АД 110/70 мм рт. ст. Печень не увеличена, при пальпации безболезненна, край на уровне реберной дуги. Щитовидная железа – без особенност

стей. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования. Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи – без отклонений от нормы. Гормоны щитовидной железы и тиреотропный гормон в пределах референсных значений. При электрофорезе белков, общем иммунологическом обследовании отклонений не выявлено: ревматоидный фактор, С-реактивный белок, антистрептолизин-О, антинуклеарный фактор – отрицательный результат, антитела к кардиолипину и ДНК в пределах нормы.

На ЭКГ (рис. 1): синусовый ритм, ЧСС 62 уд/мин, нормальное положение ЭОС. Частая правожелудочковая экстрасистолия из выносящего тракта правого желудочка (ПЖ). *PQ* 140 мс, *QRS* 100 мс, *QT* 410 мс, *QTc* 417 мс. Комплекс *QRS* в отведении V_1 115 мс, зубцы *T* без отклонений от нормы. Сегмент *ST* на изолинии.

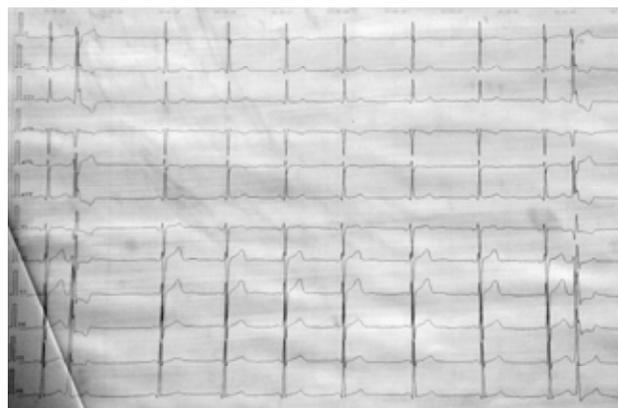


Рис. 1. Электрокардиограмма больного Ч. (28 лет)

При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру, проведенном в отсутствие антиаритмической терапии, ритм синусовый, средняя ЧСС 65 уд/мин (ЧСС мин. 48 уд/мин, ЧСС макс. 135 уд/мин). Зарегистрировано 45 наджелудочковых экстрасистол и 14 326 ЖЭС, в том числе парных (235), 1 564 комплексов с аберрантным проведением. Наблюдалась альтернация зубца *T* при увеличении ЧСС до 135 уд/мин. В ряде комплексов регистрируется дельта-волна на нисходящем колене желудочкового комплекса при ЧСС 78–86 в мин. Для исключения дополнительного пути проведения выполнена чрепизшеводная электрическая стимуляция сердца: данных за дополнительное предсердно-желудочковое соединение не получено.

При трансторакальной ЭхоКГ (профессор В.П. Седов) выявлены увеличение левого предсердия (объем 85 мл при норме до 65), пограничный размер правого предсердия (68 мл). Левый желудочек слегка увеличен: КДР 5,8 см (N до 5,6 см);

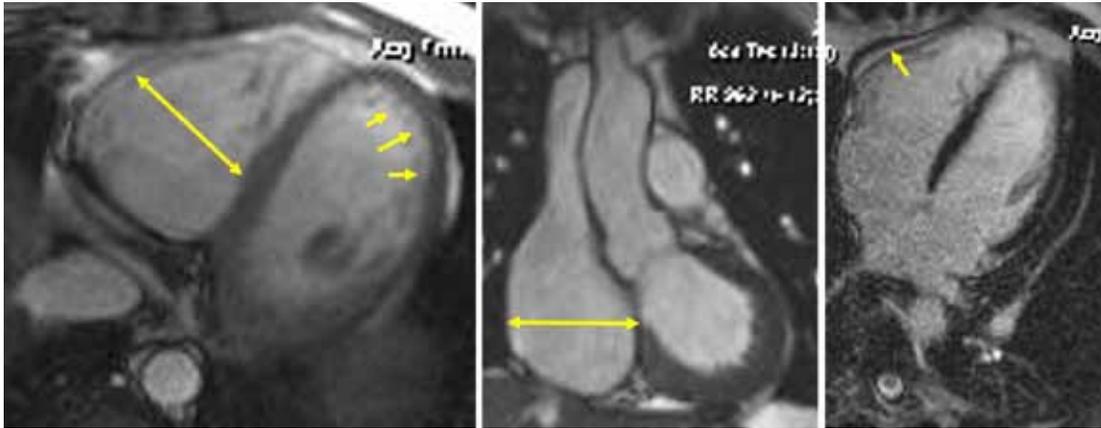


Рис. 2. Магнитно-резонансные томограммы сердца больного Ч. (28 лет)

Значительное увеличение размеров правого желудочка (двунаправленные стрелки). Повышенная трабекулярность в области боковой стенки левого желудочка (томограмма слева). Отсроченное накопление гадолиния в миокарде правого желудочка (томограмма справа)

межжелудочковая перегородка 0,8 см, задняя стенка левого желудочка 0,8 см (N до 1,1 см), конечный диастолический объем (КДО) 136 мл, конечный систолический объем (КСО) 66 мл, ударный объем (УО): 70 мл, ФВ 51%. Нарушений локальной сократимости нет. Правый желудочек увеличен – 3,4 см (при норме до 2,6 см), толщина его стенки на верхней границе нормы. Митральная и трикуспидальная регургитация 1 степени.

При рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений не отмечено.

При стандартном кардиологическом обследовании не выявлено очевидных причин частой ЖЭС: повышение АД в анамнезе носило эпизодический характер и не привело к развитию гипертрофии миокарда, не отмечено острого начала заболевания и его четкой связи с перенесенной инфекцией, на ЭКГ отсутствуют признаки основных каналопатий, пролапс митрального клапана не сопровождается значимой митральной регургитацией; минимальное увеличение левого предсердия может свидетельствовать о латентном миокардите, однако само по себе не объясняет развития ЖЭС. В данной ситуации (тем более с учетом пограничных размеров правых камер сердца по данным ЭхоКГ) необходимо было продолжить обследование, которое рассматривается как скрининговое у подобных больных и направлено в первую очередь на исключение хронического миокардита, АДПЖ и некомпактного миокарда.

При исследовании сыворотки крови на антикардиальные антитела (лаборатория иммуногистохимии Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова): антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов – нет (в норме нет), антитела к антигенам эндотелия 1:160 (N до 1:40), антитела к антигенам кардиомиоцитов – 1:40, к антигенам гладкой

мускулатуры 1:160, к антигенам волокон проводящей системы сердца 1:80 (в норме до 1:40). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) генома вирусов простого герпеса 1, 2 типов, герпеса 6 и 8 типов, Эбштейна-Барр, герпеса зостер, цитомегаловируса и парвовируса В19 в крови не выявлено.

Пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием (рис. 2). Были получены данные, свидетельствующие о преимущественном поражении правых отделов сердца, а также увеличении левого желудочка при сохранности его систолической функции: КДР ПЖ 51 мм, КСР ПЖ 31 мм. Выводной тракт ПЖ не расширен (размером 26 мм) с участком гипо- и дискинезии. КДО ПЖ 256 мл (N 58–154 мл), индексированный КДО 120 мл/м², что больше 110 мл/м², КСО ПЖ 119 мл (N 12–68 мл), УО ПЖ 137 мл (N 35–98 мл), ФВ ПЖ 53%, что больше 45% (N 47–80%). Верхушка ПЖ закруглена с признаками гипо- и дискинезии. В раннюю и позднюю отсроченные фазы контрастирования отмечаются нерезко выраженное интрамиокардиальное накопление контрастного вещества на уровне средней трети по передне-перегородочной стенке, а также «нежное» накопление по эпикарду. КДР ЛЖ 56 мм, КСР ЛЖ 36 мм. КДО ЛЖ 182 мл (N 52–141 мл), КСО ЛЖ 61 мл (N 13–51 мл), ФВ ЛЖ 66% (N 56–78 мл). Отмечено повышение трабекулярности по боковой стенке ЛЖ на среднем уровне с распространением на переднюю и заднюю стенки на уровне нижней трети и верхушки. Таким образом, МР-картина расширения полости ПЖ в сочетании с участками гипо- и дискинезии по передней стенке ПЖ и выходного отдела правого желудочка (ВО ПЖ) соответствовала большому критерию АДПЖ.

Для оценки еще одного малого критерия АДПЖ (наряду с ЖЭС более 500 в сутки) проведена ЭКГ высокого разрешения: выявлены низкоамплитудные

поздние потенциалы желудочков по двум критериям. Длительность $Std\ QRS$: 101 мс, $Total\ QRS$: 91 мс (N менее 114 мс), $LAST_{40}$ 39 мс (N менее 38 мс). Амплитуда: $Total\ QRS$: 61,9 мс, RMS_{40} 18,3 мкВ (N более 20 мкВ).

С учетом полученных в пользу АДПЖ данных пациент консультирован генетиком (профессор Е.В. Заклязьминская): со слов больного, случаев внезапной смерти, обмороков среди родственников не было. Мама (53 года) субъективно при нервных нагрузках ощущает нарушения ритма сердца. Не обследована. Рекомендовано выполнить поиск мутаций в наиболее частых генах, подтверждающих наличие АДПЖ: $PKP2$, $DSG2$; ограничить физические нагрузки. В настоящее время результаты ДНК-диагностики находятся в работе.

Таким образом, на данный момент у пациента имеется один большой признак АДПЖ (индексированный объем правого желудочка более 110 мл/м² в сочетании с гипо- и дискинезами его стенки по данным МРТ) и два малых (частая правожелудочковая экстрасистолия и поздние потенциалы желудочков) (табл. 1). В то же время имеются наджелудочковые нарушения ритма в анамнезе, интрамиокардиальное отсроченное накопление контраста по результатам МРТ, умеренно повышенные титры антикардиальных антител (к антигенам эндотелия и гладкой мускулатуры в титрах 1:160), что свидетельствует в пользу сопутствующего миокардита. Кроме того, при МРТ выявлена повышенная трабекулярность левого желудочка, которая не достигает критериев некомпактности, но в отсутствие значимой систолической

Таблица 1

Европейские критерии диагностики АДПЖ (F. Marcus et al., пересмотр 2010 г.)

Критерии	Большие признаки	Малые признаки
I. Глобальная/региональная дисфункция и структурные изменения	При ЭхоКГ: 1) региональная акинезия, дискинезия или аневризма правого желудочка; 2) <i>и</i> один или более признак (конец диастолы): – ПЖ (длинная ось) i	При ЭхоКГ: 1) региональная акинезия или дискинезия правого желудочка; 2) <i>и</i> один или более признак (конец диастолы): – ПЖ (длинная ось) 29–31 мм (индекс 16–18 мм/м ²), – ПЖ (короткая ось) 32–35 мм (индекс 18–20 мм/м ²), – <i>или</i> региональные нарушения 34–40% При МРТ: 1) региональная акинезия или дискинезия или диссинхрония сокращения правого желудочка; 2) <i>и</i> один или более признак: – отношение КДО ПЖ к поверхности тела 100–109 мл/м ² (у мужчин) и 90–99 мл/м ² (у женщин), – <i>или</i> ФВ правого желудочка 41–45%
II. Гистология	Сохранные миоциты <60% при морфометрическом анализе (или <50% при точной оценке) с фиброзным замещением миокарда свободной стенки правого желудочка в i	Сохранные миоциты 60–75% при морфометрическом анализе (50–65% при точной оценке) с фиброзным замещением миокарда свободной стенки правого желудочка в i
III. Нарушения реполяризации	Инверсия зубцов T в правых грудных отведениях (V_1 – V_3) или дальше у лиц старше 14 лет (в отсутствие полной блокады правой ножки пучка Гиса с шириной $QRS\ i$)	1) инверсия зубцов T в отведениях V_1 – V_2 у лиц старше 14 лет (в отсутствие полной блокады правой ножки пучка Гиса) или в V_4 – V_5 или в V_6 ; 2) инверсия зубцов T в отведениях V_1 – V_4 у лиц старше 14 лет при наличии полной блокады правой ножки пучка Гиса
IV. Нарушения деполяризации/проведения	Эпсилон-волна (воспроизводимый низкоамплитудный сигнал между окончанием комплекса QRS и началом зубца T) в правых грудных отведениях (V_1 – V_3)	1) поздние потенциалы желудочков (по 1–3 параметрам) на сигнал-усредненной ЭКГ в отсутствие расширения $QRS\ i$
V. Аритмии	Неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса и верхней осью (отрицательные или неопределенные комплексы QRS в отведениях II, III, aVF и положительные в отведении aVL)	1) неустойчивая или устойчивая желудочковая тахикардия из выводного тракта правого желудочка или с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса и нижней осью (положительные комплексы QRS в отведениях II, III, aVF и отрицательные в отведении aVL) или неизвестной осью; 2) более 500 желудочковых экстрасистол в сутки (холтеровское мониторирование)

VI. Семейный анамнез	1) АДПЖ у родственников первой степени родства (согласно критериям диагноза); 2) АДПЖ, подтвержденная морфологически, у родственников первой степени родства; 3) идентификация у самого пациента патогенных мутаций с доказанной или вероятной связью с АДПЖ	1) АДПЖ у родственников первой степени родства (когда невозможно определить, удовлетворяют ли члены семьи критериям диагноза); 2) внезапная сердечная смерть (в возрасте до 35 лет) вследствие предполагаемой АДПЖ у родственников первой степени родства; 3) АДПЖ, подтвержденная морфологически или согласно критериям диагноза у родственников второй степени родства
----------------------	--	--

Достоверный диагноз: 2 больших признака; или 1 большой + 2 малых (различных категорий); или 4 малых (различных категорий).

Вероятный диагноз: 1 большой признак + 1 малый; или 3 малых признака (различных категорий).

Возможный диагноз: 1 большой признак; или 2 малых (различных категорий).

дисфункции может расцениваться как еще один маркер генетической неполноценности миокарда.

Итак, на основании клинической картины, лабораторных и инструментальных методов исследования поставлен диагноз: «аритмогенная дисплазия правого желудочка» (достоверный диагноз). Хронический инфекционно-иммунный миокардит умеренной степени активности. Пролапс митрального клапана без значимой регургитации. Нарушения ритма сердца: частая правожелудочковая экстрасистолия. Гипертоническая болезнь I стадии, 2 степени повышения АД, риск 2.

Назначена антиаритмическая терапия этацизином 75 мг/сутки, биспрололом 2,5 мг/сут, в качестве базисной терапии хронического инфекционно-иммунного миокардита — гидроксихлорохин 200 мг/сут. Контрольное суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру показало частоту желудочковых экстрасистол около 300 в сутки (N не более 200), что свидетельствует об эффективности проводимого лечения. Показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) на данный момент нет. В дальнейшем, спустя 4 месяца от начала лечения гидроксихлорохином, был проведен контрольный анализ крови на антикардиальные антитела, в котором отмечена положительная динамика: антител к антигенам ядер кардиомиоцитов — нет (N — нет), титр остальных антител составил 1:80 (N до 1:40). Самочувствие пациента удовлетворительное, перебои в работе сердца, боли не беспокоят, лечение продолжено в прежнем объеме.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении пациент обратился в ФТК с диагнозом «идиопатическая желудочковая экстрасистолия». В дальнейшем, в результате специального дообследования, помимо частой правожелудочковой экстрасистолии, была обнаружена значительная дилатация ПЖ [4], а при ЭКГ высокого разрешения зарегистрированы поздние потенциалы желудочков, что в совокупности соот-

ветствует достоверному диагнозу «аритмогенная дисплазия правого желудочка» согласно критериям диагностики АДПЖ, модифицированным в 2010 г. [5].

АДПЖ — наследственное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением правого желудочка, манифестирующее желудочковыми нарушениями ритма, с высоким риском наступления внезапной сердечной смерти (ВСС) [6; 7; 8]). Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу, однако мужчины болеют в 3 раза чаще, чем женщины. Данная нозология была описана в 1977 г. G. Fontaine [9]. В течение длительного времени АДПЖ было принято считать редкой кардиомиопатией. Тем не менее в настоящее время распространенность АДПЖ по разным данным составляет от 1:1 000 [10] до 1:5 000 [11; 12]. Подобные цифры сопоставимы с частотой таких широко известных заболеваний, как системная красная волчанка или гипертрофическая кардиомиопатия. Отличительной особенностью АДПЖ является то, что нередко первым и единственным проявлением этой патологии может стать ВСС. По данным различных исследований [13; 14–17], у 20% людей, умерших внезапно в возрасте до 35 лет, при вскрытии обнаружены гистологические признаки АДПЖ; среди причин внезапной смерти спортсменов на АДПЖ приходится от 20% до 35% [15; 16; 18]. Таким образом, очевидна важность своевременной диагностики этого заболевания с последующей оценкой риска ВСС, которая имеет большое значение в определении тактики ведения больного и выбора способа профилактики ВСС.

В основе развития АДПЖ, как правило, лежит мутация в генах, кодирующих белки десмосом — структур, обеспечивающих плотные межклеточные контакты (хотя иногда встречаются мутации и в недесмосомных генах) [19]. Вследствие многократно повторяющихся в течение жизни сердечных сокращений происходит постепенное разобщение кардиомиоцитов в обоих желудочках, но стенка ПЖ изначально значительно тоньше, чем стенка ЛЖ, и поэтому более чувствительна к разрывам

межклеточных связей [20]. В дальнейшем происходит фиброзно-жировое замещение поврежденных участков миокарда, которые в итоге становятся субстратом для развития желудочковых нарушений ритма. Участки ПЖ, типичные для локализации аневризм и истончений стенки, формируют так называемый треугольник дисплазии: верхушка ПЖ, приточный отдел ПЖ и ниже-диафрагмальная часть ПЖ под задней створкой трикуспидального клапана [21]. Интенсивные физические нагрузки у пациентов с АДПЖ (в особенности аэробные такие как бег, велоспорт, горнолыжный спорт) способствуют приросту ЧСС, усилению сердечных сокращений и увеличению венозного возврата, что ведет к более интенсивному нарушению межклеточных контактов и, следовательно, дебюту заболевания в более раннем возрасте [22]. Следует обратить внимание на данные анамнеза пациента: он регулярно занимался спортом, в частности горными лыжами, что с учетом фактора пола и наличия частой правожелудочковой экстрасистолии в молодом возрасте повышало вероятность АДПЖ.

На ЭКГ электрическая и морфологическая неоднородность миокарда может проявлять себя в виде эpsilon-волны (воспроизводимый низкоамплитудный сигнал между окончанием комплекса *QRS* и началом зубца *T*) и отрицательных зубцов *T* в правых грудных отведениях. Как правило, описанные изменения возникают на более поздних стадиях заболевания, на ранних стадиях целесообразно применение ЭКГ высокого разрешения с целью детекции поздних потенциалов желудочков (что и было сделано в описанном клиническом случае). Полное отсутствие ЭКГ-критериев АДПЖ (за исключением поздних потенциалов желудочков) ни в коей мере не исключало диагноза, а лишь делало его более сложным (менее очевидным).

Решающее значение в постановке диагноза АДПЖ имеет проведение такого исследования, как МРТ сердца, что доказывает и представленный клинический случай. Большими признаками заболевания является наличие региональных дис- и акинезов ПЖ в сочетании со снижением ФВ ПЖ менее 40% или с увеличением отношения КДО ПЖ к площади поверхности тела более 110 мл/м² у мужчин и более 100 мл/м² у женщин. В представленном клиническом случае у пациента отмечалось значительное увеличение объема ПЖ при сохранной ФВ, что соответствует большому признаку АДПЖ. Еще один признак, способный помочь при установлении диагноза АДПЖ, — утолщение эпикардиального жира, в особенности с «наползанием» на миокард ПЖ, хотя согласно действующим критериям диагностики данного заболевания наличие этого признака не является обязательным (его считают недостаточно чувствительным и специфичным).

Кроме того, помимо оценки объемов камер сердца, состояния клапанного аппарата и систолической функции ЛЖ и ПЖ, МРТ позволяет оценить отсутствие или наличие, а также интенсивность отсроченного накопления контрастного вещества. При МРТ интерпретация подобных результатов неоднозначна и может указывать как на активный миокардит, так и на поствоспалительные изменения [23], однако в сочетании с повышением титров антикардиальных антител данный признак может быть использован для диагностики миокардита. Авторы настоящей работы считают проведение МРТ обязательным у всех пациентов с правожелудочковыми нарушениями ритма с целью подтверждения либо исключения диагноза АДПЖ. Важным является выполнение МРТ до имплантации кардиовертера-дефибриллятора, которая делает это исследование проблематичным (хотя некоторые современные модели ИКД являются МРТ-совместимыми). В тех случаях, когда устройство уже имплантировано, заменой МРТ может стать мультиспиральная компьютерная томография сердца.

Известно, что генетические кардиомиопатии могут сочетаться с миокардитом, именно для АДПЖ это наиболее характерно: при гистологическом исследовании активный миокардит обнаруживается более чем у 40% пациентов с верифицированной АДПЖ, а лимфоцитарная инфильтрация, не достигающая критериев активного миокардита, обнаруживается в 90% [23; 24]. ДНК кардиотропных вирусов, по некоторым данным, удается выявить у 100% пациентов [25]. По-прежнему нет единого мнения среди экспертов относительно того, что является первичным звеном в патогенезе: генетически измененный миокард становится благоприятной почвой для развития сопутствующего миокардита или же, наоборот, миокардит способствует реализации аномальной генетической программы. Получить однозначный ответ на этот вопрос вряд ли удастся, однако важность диагностики и лечения сопутствующего миокардита у пациентов с АДПЖ очевидна. Сопутствующий миокардит может существенно утяжелять течение болезни: усугублять имеющиеся нарушения ритма и способствовать возникновению и прогрессированию систолической дисфункции как правого, так и левого желудочков сердца. В представленном клиническом наблюдении диагноз сопутствующего миокардита был поставлен на основании повышения титров антикардиальных антител в комбинации с отсроченным накоплением контраста при МРТ, а также при дальнейшем наблюдении, на основании эффекта от базисной терапии гидроксихлорохином в виде нормализации титров антикардиальных антител.

Как правило, диагноз АДПЖ ассоциируется у специалистов с агрессивным клиническим

течением, включающим в себя жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма, синкопальные состояния, остановки сердца в анамнезе. Тем не менее не следует забывать, что существуют клинические формы АДПЖ, при которых подобные нарушения ритма отсутствуют (существуют даже «неаритмические» формы АДПЖ, что не противоречит критериям диагностики этого заболевания). Описанный клинический случай – яркое проявление латентной аритмической формы с изолированной правожелудочковой экстрасистолией. На сегодняшний день в мировой практике отсутствует единая общепринятая классификация АДПЖ, однако на основании многолетнего наблюдения в течение 10 лет за пациентами (в настоящее время под наблюдением в клинике находится порядка 50 человек с диагнозом АДПЖ) в ФТК предложено выделить следующие формы заболевания [26] (табл. 2).

Таблица 2

Классификация АДПЖ, предложенная на основании многолетнего наблюдения за пациентами, находящимися на лечении в Факультетской терапевтической клинике имени В.Н. Виноградова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Форма	Варианты
1. Типичная (латентная аритмическая)	А. Изолированная правожелудочковая экстрасистолия без миокардита Б. Неустойчивая желудочковая тахикардия без миокардита В. Изолированная правожелудочковая экстрасистолия/неустойчивая желудочковая тахикардия с миокардитом
2. Развернутая (аритмическая)	А. Устойчивая желудочковая тахикардия без дилатации правого желудочка без миокардита Б. Устойчивая желудочковая тахикардия с дилатацией правого желудочка без миокардита В. Устойчивая желудочковая тахикардия с миокардитом
3. С прогрессирующей сердечной недостаточностью	А. Изолированная правожелудочковая недостаточность без миокардита Б. Бивентрикулярная недостаточность без миокардита В. Бивентрикулярная недостаточность с миокардитом

Данная классификация представляется клинически и патогенетически обоснованной, поскольку внутри нее предусмотрен переход к более тяжелым вариантам внутри одной формы, переход от одной формы к другой, а также учитывается отсутствие или наличие сопутствующего миокардита. Кроме того, причисление пациента к той или иной группе в данной классификации, по сути, является началь-

ным этапом стратификации риска ВСС и оценки показаний к ИКД.

Первостепенной задачей в ведении пациентов с АДПЖ является профилактика ВСС, поскольку отличительной особенностью данной нозологии является именно высокий риск ВСС, в том числе и на самых ранних стадиях заболевания. На сегодняшний день рекомендации по имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с АДПЖ звучат следующим образом:

– ИКД *рекомендована* пациентам с АДПЖ с одним и более эпизодом гемодинамически нестабильной устойчивой желудочковой тахикардией (ЖТ) или фибрилляцией желудочков (ФЖ) в анамнезе (класс I);

– ИКД *рекомендована* пациентам с АДПЖ с тяжелой систолической дисфункцией (ФВ менее 35%) ПЖ, ЛЖ или обоих желудочков, независимо от наличия аритмий (класс I);

– ИКД *должна быть рассмотрена* для пациентов с АДПЖ с одним и более эпизодом гемодинамически стабильной устойчивой ЖТ в анамнезе (класс IIa);

– ИКД *должна быть рассмотрена* для пациентов с «большими» факторами риска, такими как необъяснимые обмороки, умеренная дисфункция желудочков, неустойчивая ЖТ (класс IIa) [6];

– ИКД *может быть рассмотрена* для пациентов с АДПЖ с «малыми» факторами риска после тщательного обсуждения отдаленных рисков и пользы от ИКД (класс IIb).

К «малым» факторам риска относят, в частности:

– мужской пол [27–28];

– комбинированную (компаунд-мутация) или дигенную мутацию в гетерозиготном состоянии в генах, кодирующих белки десмосом [28];

– постановку диагноза в молодом возрасте [29–30];

– индукцию ЖТ, ФЖ при программированной стимуляции желудочков [31; 32] (данный вопрос является дискуссионным [7]);

– наличие электроанатомического «рубца» [33];

– появление отрицательного зубца *T* более чем в трех грудных отведениях или появление его в II, III, aVF (как минимум в двух из трех указанных стандартных отведений) [29; 27; 34];

– низкий вольтаж *QRS* [34];

– расщепления комплекса *QRS* (засубрины в начале комплекса *QRS*, на его вершине или в нижней части зубца *S* либо в отведении V_1 , либо в двух и более других отведениях) [34].

У пациента описываемого клинического случая на сегодняшний день отсутствуют показания к ИКД, поскольку у него не зарегистрированы пробежки ЖТ, нет синкопальных состояний в анамнезе, систолическая функция ПЖ остается в пределах нормальных значений, несмотря на значительную

его дилатацию. Тем не менее этот и другие пациенты с АДПЖ нуждаются в обязательном динамическом наблюдении и регулярной переоценке факторов риска ВСС, поскольку по мере прогрессирования заболевания могут выявляться новые клинические признаки.

Следует отдельно подчеркнуть важность генетической диагностики у пациентов с АДПЖ, поскольку определенные мутации сопряжены с более высоким риском ВСС и в сочетании с другими факторами могут повлиять на решение о необходимости ИКД [28]. В сомнительных диагностических случаях обнаружение мутации позволяет подтвердить диагноз (хотя на сегодняшний день известны не все гены, ассоциированные с АДПЖ, поэтому абсолютное значение имеет лишь положительная диагностика). Кроме того, выявление мутации у пробанда влечет за собой генетическое обследование членов его семьи, что в комбинации с их прицельным дообследованием способствует выявлению новых больных и здоровых носителей мутации. В описанном клиническом случае диагноз «аритмогенная дисплазия правого желудочка» не вызывает сомнения, тем не менее пациент был проконсультирован генетиком, результаты ДНК-диагностики находятся в работе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, идиопатические на первый взгляд нарушения ритма у молодых пациентов должны становиться не заключительным диагнозом, а сигналом к тщательному и всестороннему дообследованию. В случае превалирования правожелудочковых нарушений ритма следует, в первую очередь, задуматься о возможной АДПЖ. Это касается не только пациентов с устойчивой или неустойчивой правожелудочковой тахикардией, но и больных с изолированной ЖЭ, гораздо более частым видом «идиопатической» аритмии. Своевременная диагностика этого заболевания крайне важна, поскольку АДПЖ ассоциирована с высоким риском наступления ВСС, в том числе и на самых ранних стадиях заболевания. Основными методами диагностики АДПЖ являются обычная ЭКГ, ЭКГ высокого разрешения, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, МРТ сердца; важную дополнительную информацию можно получить в результате генетической диагностики.

При подтверждении диагноза АДПЖ следует оценить риск внезапной смерти, на основании чего принять решение о необходимости ИКД. Кроме того, не только пациентам с АДПЖ, но и всем больным с желудочковыми нарушениями ритма неясного генеза должна проводиться диагностика миокардита, при подтверждении которого необходимо назначение иммуносупрессивной терапии, поскольку активный

миокардит может как усугублять имеющиеся при кардиомиопатиях нарушения ритма, так и являться их непосредственной причиной.

Список литературы

1. Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. Диагностика и терапия нарушений ритма и проводимости в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2006: 290.
[Nedostup A.V., Blagova O.V. How to treat arrhythmias. Diagnosis and therapy of arrhythmias and conduction disorders in clinical practice. Moscow: MEDpress-inform; 2006: 290 (in Russian).]
2. Благова О.В., Недоступ А.В., Сулимов В.А. и др. «Идиопатическая» мерцательная аритмия: роль эндомикардиальной биопсии в постановке этиологического диагноза (клиническое наблюдение). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2008; 3: 76–82.
[Blagova O.V., Nedostup A.V., Sulimov V.A. et al. Idiopathic atrial fibrillation: the role of endomyocardial biopsy in etiological diagnosis. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2008; 3: 76–82 (in Russian).]
3. Благова О.В., Недоступ А.В., Сулимов В.А. и др. «Идиопатические» аритмии: возможности комплексной нозологической диагностики и дифференцированного лечения. *Кардиология*. 2014; 54: 28–38.
[Blagova O.V., Nedostup A.V., Sulimov V.A. et al. Idiopathic arrhythmias: complex nosological diagnosis and differential treatment. *Cardiology*. 2014; 54: 28–38 (in Russian).]
4. Шадманов А.К., Касым-Ходжаев И.К., Иминова Д.А. Нормальные ультразвуковые размеры предсердий и желудочков сердца у людей в возрасте 25–64 лет. *Сеченовский вестник*. 2012; 2(12): 52–55.
[Shadmanov A.K., Kasym-Hodzhaev I.K., Iminova D.A. et al. Normal ultrasonic sizes of the atria and ventricles of the heart in people aged 25–64 years. *Sechenovskij vestnik*. 2012; 2(12): 52–55 (in Russian).]
5. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D., Basso C. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 806–814.
6. Гордеева М.В., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В. и др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти у молодых людей. *Вестник аритмологии*. 2012; 69: 38–48.
[Gordeeva M.V., Mitrofanova L.B., Pakhomov A.V. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia as a cause of sudden cardiac death of young adults. *Vestnik Arrhythmology*. 2012; 69: 38–48 (in Russian).]
7. Corrado D., Wichter T. et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur. Heart J*. 2015; 36: 3227–3237.
8. Wichter T., Paul T., Eckardt L. et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Antiarrhythmic Drugs, Catheter Ablation, or ICD? *Herz*. 2005; 30: 91–101.

9. Fontaine G., Guiraudon G., Frank R. et al. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. Reentrant Arrhythmias. Lancaster: MTP Pub.; 1977: 334–350.
10. Peters S., Trummel M., Meyners W. et al. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int. J. of Cardiol.* 2004; 97: 499–501.
11. Azaouagh A., Churzidse S., Konorza T. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clin. Res. Cardiol.* 2011; 100: 383–394.
12. Smith W. FRACP, Members of the CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the Diagnosis and Management of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Heart, Lung and Circulation.* 2011; 20: 757–760.
13. Dalal D., Nasir K., Bomma C. et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. A United States Experience. *Circulation.* 2005; 112: 3823–3832.
14. Thiene G., Nava A., Corrado D. et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 129–133.
15. Corrado D., Basso C., Schiavon M. et al. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 364–369.
16. Corrado D., Thiene G., Nava A. et al. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am. J. Med.* 1990; 89: 588–596.
17. Tabib A., Loire R., Chalabreysse L. et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation.* 2003; 108: 3000–3005.
18. Larsson E., Wesslen L., Lindquist O. et al. Sudden unexpected cardiac death among young Swedish orienteers-morphological changes in heart and other organs. *APMIS.* 1999; 107(3): 325–336.
19. Rampazzo A., Nava A., Malacrida S. et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 1200–1206.
20. Marcus F.I., McKenna W.J. et al. The Mystery of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Circulation.* 2006; 114: 1794–1795.
21. Marcus F.I., Fontaine G.H. et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation.* 1982; 65: 384–398.
22. Daubert C., Vauthier M., Carré F. et al. Influence of exercise and sport activity on functional symptoms and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular disease. *J. of the American College of Cardiology.* 1994; 23(suppl): 34A.
23. Митрофанова Л.Б., Митрофанов Н.А., Грохотова В.В. Прижизненное и посмертное морфологическое исследование и магнитно-резонансная томография аритмогенной дисплазии правого желудочка. *Архив патологии.* 2010; 6: 9–15.
[Mitrofanova L.B., Mitrofanov N.A., Grokhotova V.V. et al. Intravital and postmortem morphological studies and magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Архив патологии.* 2013, 6: 9–15 (in Russian).]
24. Chimenti C., Pieroni M., Maseri A. et al. Histologic Findings in Patients With Clinical and Instrumental Diagnosis of Sporadic Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *J. of the American College of Cardiology.* 2004; 43(12): 2306–2313.
25. Lobov F.V., Heggveit H.A., Butany J. et al. Right ventricular dysplasia: Morphological findings in 13 cases. *Can. J. Cardiol.* 1992; 8: 261–268.
26. Благова О.В., Недоступ А.В., Морозова Н.С. и др. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений. *Кардиология.* 2012; 52(4): 85–94.
[Blagova O.V., Nedostup A.V., Morozova N.S. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: the polymorphism of clinical manifestations. *Cardiology.* 2012; 52(4): 85–94 (in Russian).]
27. Bhonsale A., James C., Tichnell C. et al. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013; 6: 569–578.
28. Rigato I., Bauce B., Rampazzo A. et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2013; 6: 533–542.
29. Corrado D., Leoni L., Link M. et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 2003; 108: 3084–3091.
30. Link M., Laidlaw D., Polonsky B. et al. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 119–125.
31. Bhonsale A., James C., Tichnell C. et al. Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverterdefibrillator implantation for primary prevention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1485–1496.
32. Wichter T., Paul M., Wollmann C. et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation.* 2004; 109: 1503–1508.
33. Migliore F., Zorzi A., Silvano M. et al. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013; 6: 167–176.
34. Saguner A., Ganahl S., Baldinger S. et al. Usefulness of electrocardiographic parameters for risk prediction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113: 1728–1734.